

# Innovations et perspectives en médecine nucléaire dans le cancer de la prostate

*Innovation and prospects of nuclear medicine for prostate cancer*

**Benoît Erra**

CHU de Tours  
Service de médecine nucléaire  
2, boulevard Tonnelles  
37000 Tours  
France  
<b.erra@chu-tours.fr>

**Remerciements et autres mentions :**

**Financement :** aucun.

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## RÉSUMÉ

Cet article fait une mise au point sur la place actuelle et les perspectives en médecine nucléaire dans le cancer de la prostate. La médecine nucléaire a une place importante dans l'imagerie du cancer de la prostate, en particulier dans le bilan d'extension osseux, grâce surtout à la scintigraphie osseuse et à la tomographie par émission de positons (TEP) au <sup>18</sup>F-Na, ainsi que dans le bilan des récidives biochimiques grâce à la TEP à la <sup>18</sup>F-choline et, de façon plus récente et performante, grâce à la TEP à la <sup>18</sup>F-fluciclovine et à la TEP au <sup>68</sup>Ga-PSMA.

La médecine nucléaire a aujourd'hui une place moindre dans le traitement du cancer de la prostate. En soins de confort, elle est utilisée dans le traitement des métastases osseuses symptomatiques par le <sup>153</sup>Samarium-EDMP. Pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPmRC) avec métastases osseuses symptomatiques, elle utilise le <sup>223</sup>Radium. À l'avenir, la médecine nucléaire pourrait avoir un rôle thérapeutique plus important dans le cancer de la prostate grâce aux ligands du PSMA (*prostate specific membrane antigen*) marqués au <sup>177</sup>Lutétium ou au <sup>225</sup>Actinium.

● **Mots clés :** cancer prostatique ; scintigraphie osseuse ; TEP/TDM ; PSMA ; fluciclovine.

## ABSTRACT

*This article is an update of the current position and prospects of nuclear medicine for prostate cancer. Nuclear medicine plays a major role in prostate cancer imaging, in particular, in the assessment of bone extension, mainly through bone scintigraphy using <sup>18</sup>F-Na PET, as well as investigation of biochemical recurrence using <sup>18</sup>F-choline PET, and more recently and effectively, using <sup>18</sup>F-fluciclovine PET and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET.*

*Nuclear medicine is currently less prominent in the treatment of prostate cancer. In supportive care, it is used as treatment for symptomatic bone metastases using <sup>153</sup>samarium-EDMP, and as an anticancer treatment, using <sup>223</sup>radium, for the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRmPC) with symptomatic bone metastases. In the future, nuclear medicine is likely to play a greater therapeutic role against prostate cancer based on the use of PSMA ligands labelled with <sup>177</sup>lutetium or <sup>225</sup>actinium.*

● **Key words:** prostate cancer; bone scan; PET/CT; PSMA; fluciclovine.

**L**e cancer de la prostate reste un enjeu de santé publique : il est le plus fréquent des cancers en France et représente globalement la 5<sup>e</sup> cause de décès par cancer. Il existe une diminution de la mortalité induite par ce cancer depuis la fin des années 1990, en partie grâce à la

Tirés à part : B. Erra

Pour citer cet article : Erra B. Innovations et perspectives en médecine nucléaire dans le cancer de la prostate. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 303-310. doi : 10.1684/ito.2019.0187

constante amélioration des outils diagnostiques initiaux et de récurrence, permettant une prise en charge précoce.

La médecine nucléaire, qui a toujours eu une place importante dans la prise en charge du cancer de la prostate, s'inscrit dans cette dynamique. Cette spécialité d'imagerie médicale fonctionnelle par émission est rendue possible par l'administration au patient d'un médicament radiopharmaceutique (RP) dont la distribution est étudiée soit par scintigraphie (si le radioisotope utilisé est un émetteur de photons gamma) soit par tomographie par émission de positons (TEP) (si le radioisotope utilisé est un émetteur de positons). Rappelons qu'un RP remplit deux fonctions : la principale est celle de vecteur qui définit l'examen réalisé par le mécanisme étudié (hydroxy-diphosphonates [HDP] pour la scintigraphie osseuse par exemple) ; la seconde est celle de radioisotope lié au vecteur qui permet sa détection ( $^{99m}\text{Tc}$  métastable [ $^{99m}\text{Tc}$ ] lié au HDP pour la scintigraphie osseuse par exemple).

Depuis les années 1980-1990, la scintigraphie osseuse permet la recherche de localisations osseuses secondaires dans le bilan d'extension initial des adénocarcinomes de la prostate et l'évaluation de la réponse aux traitements systémiques (hormonothérapie, chimiothérapie) chez les patients présentant des métastases osseuses.

Au début des années 2010, la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -choline, puis la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine et la TEP aux ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (*prostatic specific membrane antigen* [PSMA]) marqués au  $^{68}\text{Ga}$  ont entraîné d'importantes modifications dans la prise en charge des récurrences biochimiques, avec pour but premier la détection précoce de foyers de récurrence unique ou oligo-métastatiques permettant une prise en charge locale ou locorégionale (chirurgie, radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique), et avec pour objectif de retarder au maximum l'introduction d'une hormonothérapie au long cours.

Outre son rôle diagnostique, la médecine nucléaire a également une place dans la prise en charge thérapeutique symptomatique des métastases osseuses du cancer de la prostate ( $^{89}\text{Sr}$  Strontium, HDP marqué au  $^{153}\text{Sm}$  Samarium,  $^{223}\text{Ra}$  Radium). Le traitement du cancer de la prostate par radiothérapie interne vectorisée par ligands du PSMA (marqués au  $^{177}\text{Lu}$  Lutécium ou au  $^{225}\text{Ac}$  Actinium) est en cours d'évaluation.

Nous allons développer dans cet article ces différentes techniques de médecine nucléaire utilisées dans la prise en charge du cancer de la prostate.

## Outils diagnostiques de médecine nucléaire pour le cancer de la prostate

### La scintigraphie osseuse et la TEP au $^{18}\text{F}$ -Na

La scintigraphie osseuse est une technique d'imagerie rendue possible par l'administration par voie intraveineuse d'un RP, dont le vecteur présente une affinité pour les

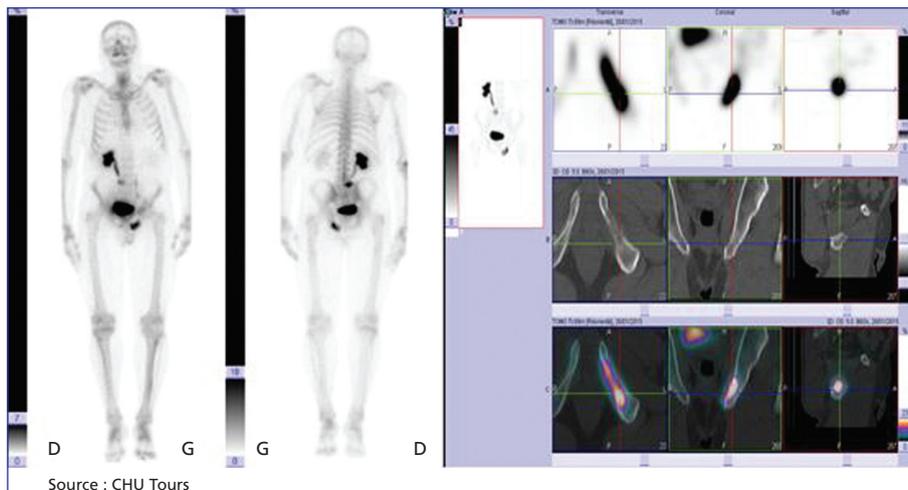
cristaux d'hydroxyapatite issus du versant ostéoblastique du remodelage osseux. Ce RP est un phosphonate marqué au  $^{99m}\text{Tc}$  (émetteur de photons gamma) permettant ainsi la détection de sa distribution par une scintigraphie (détecteur de photons gamma). Les métastases osseuses du cancer de la prostate sont très majoritairement de type ostéocondensant et sollicitent donc le versant ostéoblastique du remodelage osseux. Ainsi, la scintigraphie osseuse reste performante pour la recherche de métastases osseuses du cancer de la prostate, avec toutefois une probabilité de positivité proportionnelle au taux de PSA (*prostate specific antigen*). Cet examen est donc toujours recommandé dans le bilan d'extension initial des adénocarcinomes de la prostate à risque pronostique initial de d'Amico intermédiaire haut (PSA compris entre 10 et 20 ng/ml, Gleason 4+3 ou ISUP 3, stade clinique ou IRM [imagerie par résonance magnétique] inférieur ou égal à T2b) ou en cas de risque initial élevé (PSA > 20 ng/ml, ISUP 4 ou 5, stade clinique ou IRM supérieur ou égal à T2c). Il est aujourd'hui admis que chez les patients à haut risque initial, en cas de scintigraphie osseuse planaire (2D) ne retrouvant pas de métastase osseuse, il est nécessaire de compléter cet examen par la réalisation d'une tomoscintigraphie couplée à un scanner (TEMP/TDM) centré sur le rachis et le bassin [1]. La scintigraphie osseuse est indiquée dans le bilan d'extension initial en cas de symptômes osseux, quel que soit le score pronostique. Elle peut être indiquée en situation de récurrence biochimique mais à partir de valeurs élevées de PSA (> 10 ng/ml) ou en cas de symptômes osseux. La scintigraphie osseuse peut être utile dans l'évaluation de la réponse au traitement systémique (hormonothérapie, chimiothérapie) chez des patients présentant des métastases osseuses (figure 1).

### « Le score de D'Amico conditionne la prescription d'une scintigraphie osseuse dans le bilan d'extension initial »

En alternative à la scintigraphie osseuse et pour les mêmes indications, la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -Na peut être proposée. Cet examen a un but strictement identique à celui de la scintigraphie osseuse, mais bénéficie des performances de l'imagerie TEP, avec une sensibilité un peu supérieure à celle de la tomoscintigraphie osseuse (TEMP) ; néanmoins, de nombreux centres ont fait le choix de ne pas utiliser ce RP du fait notamment de son coût relativement élevé et du temps d'occupation des tomographes par émission de positons.

### La TEP/TDM à la $^{18}\text{F}$ -choline

Cet examen d'imagerie est possible par l'administration au patient par voie intraveineuse d'un RP, la  $^{18}\text{F}$ -choline, constitué d'un vecteur, la choline, marqué par un radioisotope, le  $^{18}\text{F}$  Fluor. La choline est un constituant de la membrane cellulaire (par l'intermédiaire de la phosphatidylcholine) et est donc proportionnellement sur-représentée en cas d'hypercellularité ou d'hyperplasie



**Figure 1.** Scintigraphie osseuse planaire du squelette entier et TEMP/TDM du rachis lombaire et du bassin. Bilan d'extension initial. Adénocarcinome de prostate à risque élevé. Examen montrant une métastase osseuse de l'ischion gauche.

**Figure 1.** Planar bone scintigraphy and SPECT-CT of the lumbar spine and pelvis. Initial report showing a high risk of prostate adenocarcinoma, and examination indicates bone metastasis of the left ischium.

cellulaire. L'adénocarcinome de la prostate présente un métabolisme cholinique augmenté. Le  $^{18}\text{F}$  est un émetteur de positons ; la TEP permet donc l'étude de sa distribution.

La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -choline peut être proposée en situation de suspicion de cancer de la prostate, afin d'orienter une série de biopsies prostatiques en cas de premières séries négatives quoique convenablement réalisées.

La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -choline peut être indiquée dans le bilan d'extension initial de l'adénocarcinome de la prostate chez les patients à score élevé de d'Amico en intention de traitement curatif [2], surtout en cas de discordance entre un taux de PSA très élevé et le bilan d'extension de première intention (IRM pelvienne, TDM abdomino-pelvienne scintigraphie osseuse).

**« La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -choline permet de localiser précocément les récidives »**

La TEP à la  $^{18}\text{F}$ -choline peut être utilisée pour améliorer la planification avant radiothérapie curative initiale ou adjuvante.

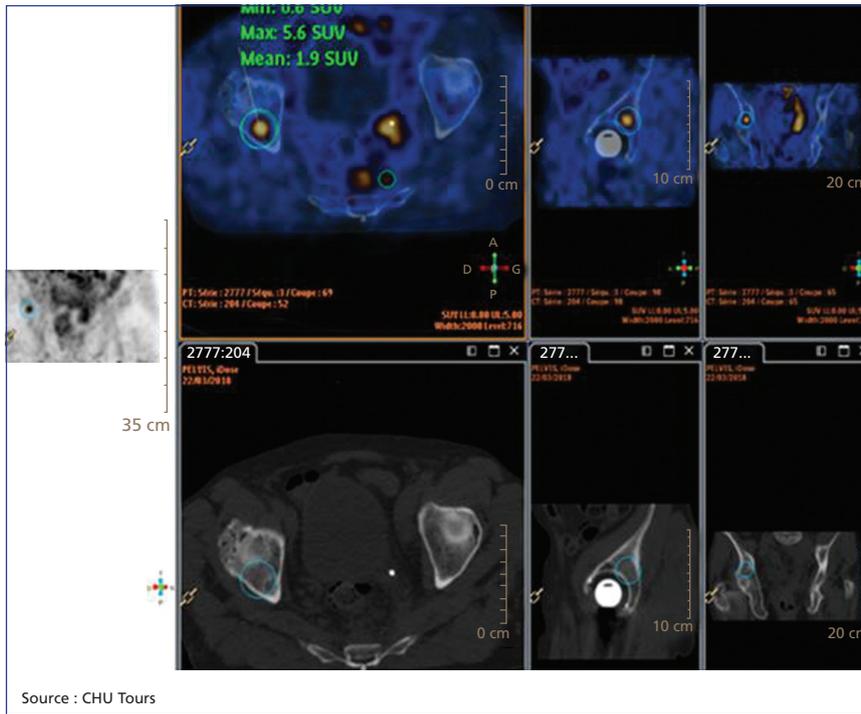
La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -choline est surtout indiquée dans la recherche de cibles en cas de récidive biochimique (PSA > 0,2 ng/ml après prostatectomie radicale [PR] ou PSA > nadir + 2 ng/ml en cas de radiothérapie [RT] ou autres) (figures 2 et 3). Certaines sociétés savantes proposent sa réalisation à partir de valeurs de PSA  $\geq 1$  ng/ml [3], après PR, surtout en cas de facteurs de mauvais pronostic (ISUP initial > 2, temps de doublement du PSA  $\leq 6$  mois) et si la réalisation de cet examen peut modifier la prise en charge thérapeutique. Il est cependant admis que la rentabilité de cet examen est meilleure pour des valeurs de PSA > 2 ng/ml.

La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -choline, bien que pouvant avoir un intérêt, n'est pas recommandée pour l'évaluation des traitements systémiques des patients résistants à la castration.

**La TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine**

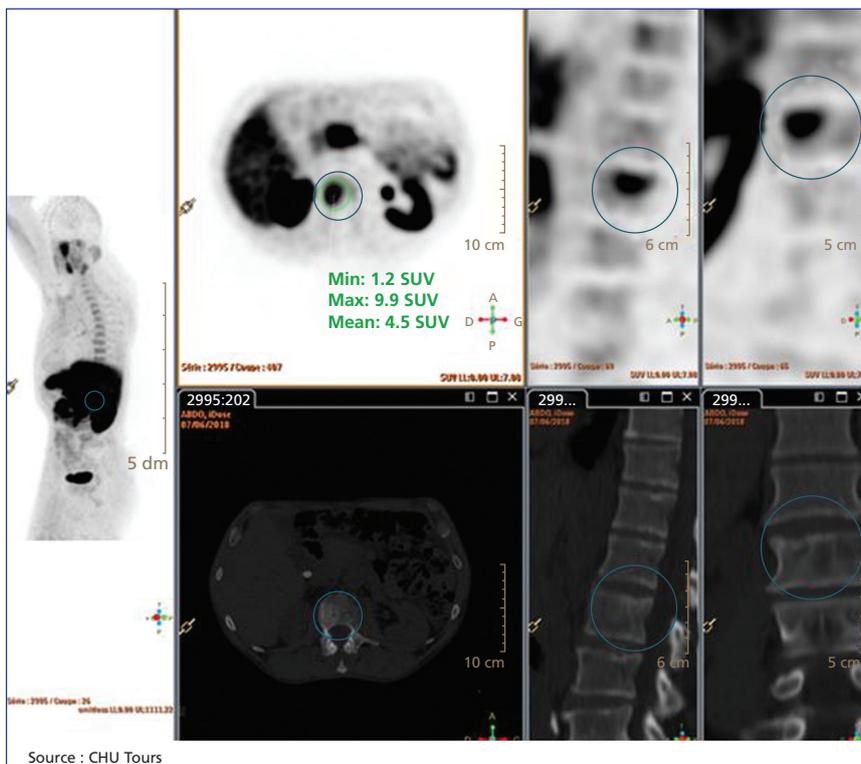
Cet examen d'imagerie est possible par l'administration au patient par voie intraveineuse d'un RP, la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine, constitué d'un vecteur, la fluciclovine, marqué par un radioisotope, le  $^{18}\text{F}$ . La fluciclovine ou FACBC (acide carboxylique anti-1-amino-3-fluorocyclobutane-1) est un acide aminé de synthèse qui est transporté à travers les membranes cellulaires des mammifères par des transporteurs d'acides aminés tels que LAT-1 et ASCT2. Les activités de LAT-1 et ASCT2 sont connues pour être augmentées et régulées positivement dans le cancer de la prostate, ce qui constitue un mécanisme d'accumulation de fluciclovine dans le cancer de la prostate.

En 2019, la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine est indiquée et a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour l'imagerie par TEP pour localiser une récidive du cancer de la prostate chez les hommes adultes, en cas de suspicion de récidive, sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique du PSA après un traitement à visée curative de premières lignes. L'Association européenne d'urologie (EAU), dans ses recommandations de 2019, propose la réalisation d'une TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine en cas de récidive biochimique après PR pour des valeurs de PSA  $\geq 1$  ng/ml. Cette société savante recommande également l'utilisation de cet examen en cas de récidive biochimique après radiothérapie externe chez les patients toujours éligibles en théorie à un traitement curatif. Bien que les données de littérature comparatives soient peu nombreuses, la fluciclovine serait un peu supérieure à la choline en termes de taux de détection lésionnel [4] (figure 4).



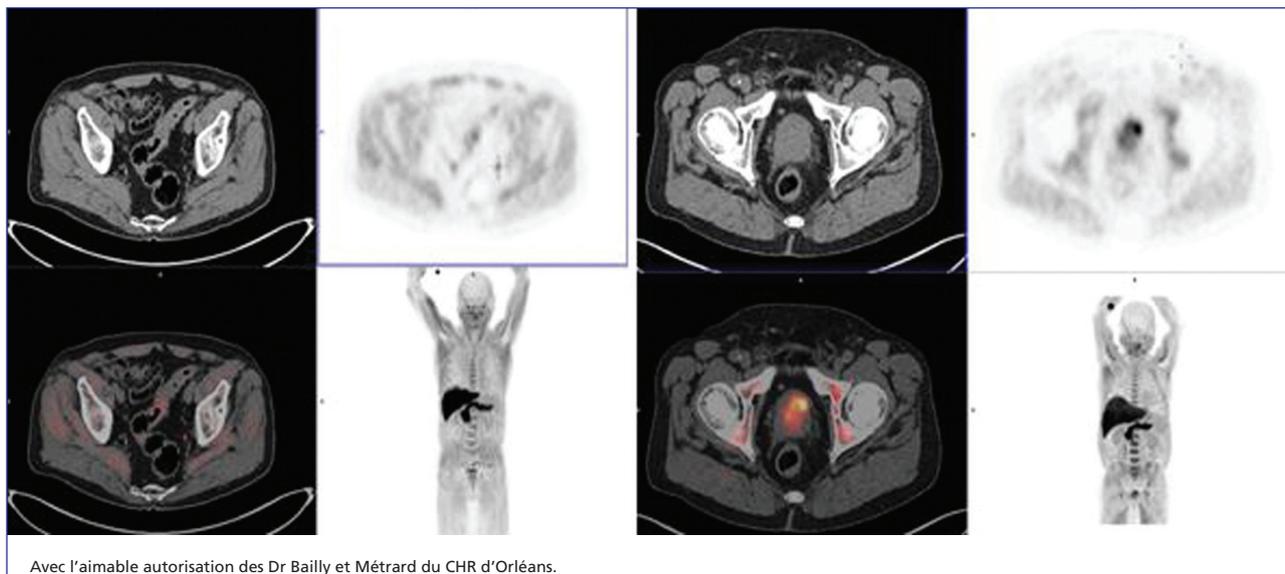
**Figure 2.** TEP à  $^{18}\text{F}$ -choline. Bilan d'extension initial de cancer de prostate peu différencié. Scintigraphie osseuse négative. Localisation osseuse secondaire.

**Figure 2.**  $^{18}\text{F}$ -choline PET. Initial report of poorly differentiated prostate cancer with negative bone scintigraphy scan. Exam showing bone metastasis.



**Figure 3.** TEP à la  $^{18}\text{F}$ -choline. Récidive biochimique, PSA (prostate specific antigen) 4,5 ng/ml. Foyer osseux en L2 isolé.

**Figure 3.**  $^{18}\text{F}$ -choline PET showing biochemical recurrence (PSA at 4.5 ng/ml) and focus of bone in L2.



Avec l'aimable autorisation des Dr Bailly et Métrard du CHR d'Orléans.

**Figure 4.** TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine. Cancer de la prostate en récurrence biochimique post-radiothérapie. Adénopathie iliaque interne gauche et foyer intra-prostatique.

**Figure 4.**  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine PET showing biochemical recurrence of prostate cancer after radiotherapy. Exam showing left internal iliac lymphadenopathy and a prostatic lesion.

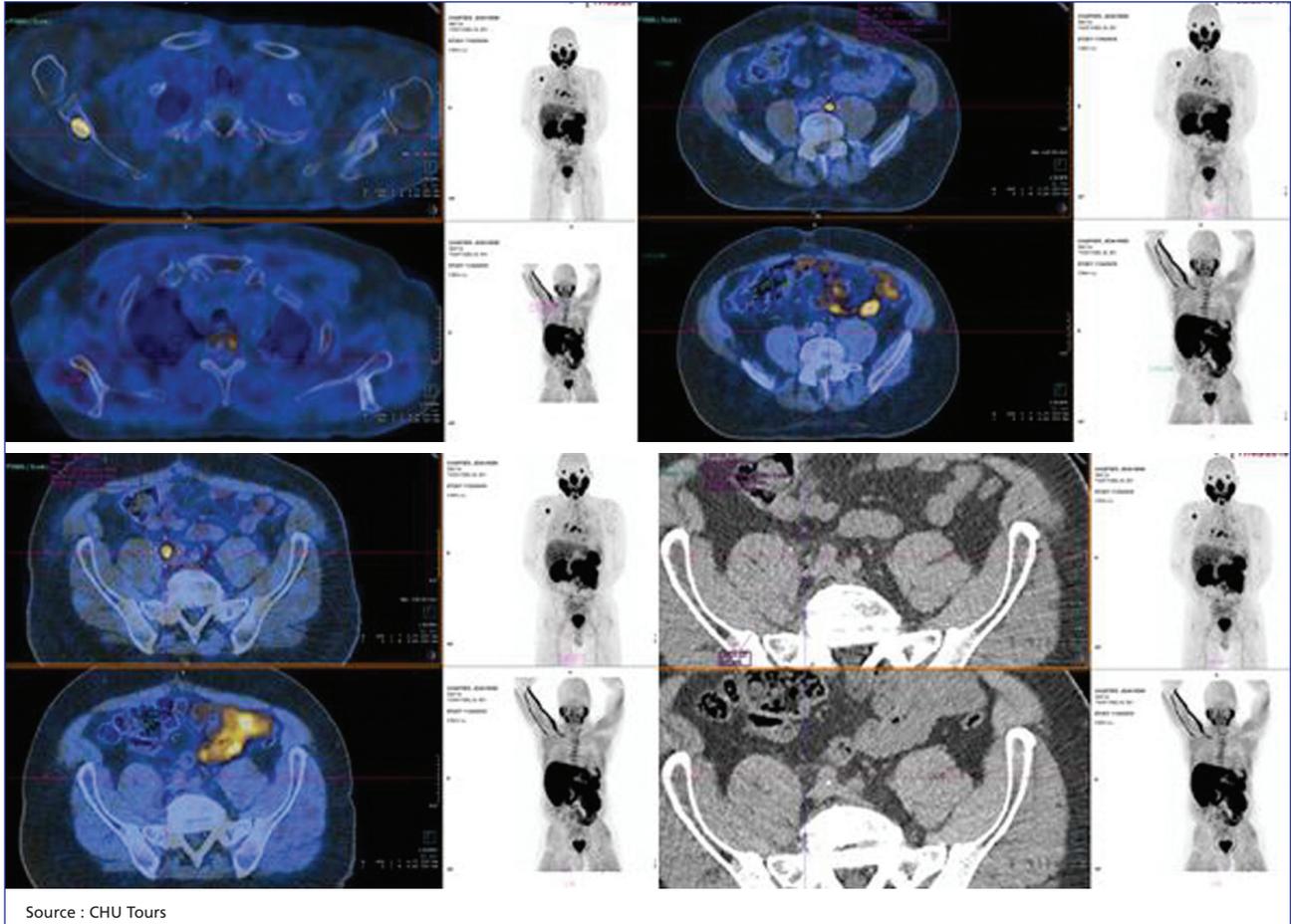
### La TEP aux ligands du PSMA marqués au $^{68}\text{Ga}$

Cet examen d'imagerie est possible par l'administration au patient par voie intraveineuse d'un RP, le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, constitué d'un vecteur, un des ligands du PSMA, marqué par un radioisotope, le  $^{68}\text{Ga}$ . Le PSMA est une protéine transmembranaire ayant une activité glutamate carboxypeptidase, surexprimée dans l'adénocarcinome de la prostate. Le  $^{68}\text{Ga}$  est un émetteur de positons ; la TEP permet donc l'étude de sa distribution.

**« Le  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA et la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine sont deux nouveaux RP très performants dans la détection des récurrences »**

En 2019, dans ses recommandations, l'EAU propose la réalisation d'une TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA dans le bilan des récurrences biochimiques de cancer de la prostate, après RP, en cas de  $\text{PSA} \geq 0,2 \text{ ng/ml}$ , si le résultat peut influencer la décision de traitement. Après radiothérapie externe, en cas de récurrence biochimique, l'EAU propose la réalisation d'une TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA chez les patients éligibles à un traitement à visée curative. L'EAU propose aussi la réalisation systématique de cet examen après RP en l'absence de négativation du PSA ( $> 0,2 \text{ ng/ml}$ ). Malgré ces propositions, en 2019, en France, la TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA n'a pas d'AMM. Ce RP est disponible en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), en situation de récurrence biochimique et en cas de TEP à la  $^{18}\text{F}$ -choline négative. D'après les données disponibles de la littérature, la TEP

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA a des performances supérieures à la TEP  $^{18}\text{F}$ -choline, avec d'après la méta-analyse de Perera *et al.* [5], un taux de positivité de 33 % en cas de taux de PSA  $< 0,2 \text{ ng/ml}$ , de 45 % pour des PSA compris entre 0,2 et 0,49 ng/ml, de 59 % pour des taux de PSA entre 0,5 et 0,99 ng/ml, de 75 % pour des taux de PSA entre 1 et 1,99 ng/ml et de 95 % pour des taux de PSA  $\geq 2 \text{ ng/ml}$  ; avec au niveau ganglionnaire, quel que soit le taux de PSA, une sensibilité de 75 % et une spécificité de 99 %. Cet examen serait responsable d'une modification de la prise en charge thérapeutique dans 54 % des cas, toutes situations confondues (bilan d'extension, récurrence biochimique, etc.) [6]. L'étude récente de Calais *et al.* [7] a comparé, dans une étude prospective monocentrique chez 50 patients, les performances de la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA à celles de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine chez des patients atteints de cancer de la prostate en situation de récurrence biochimique après une première ligne de traitement en intention curative, avec des taux de PSA faibles ( $\leq 2 \text{ ng/ml}$ ). Quels que soient les taux de PSA  $\leq 2 \text{ ng/ml}$ , cette étude montre la supériorité significative de la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA dans la détection des atteintes ganglionnaires, une tendance (non significative) à la supériorité de la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA dans la détection des métastases, et une tendance (non significative) à la supériorité de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine dans la détection des lésions du lit prostatique. Cette étude montre également une meilleure reproductibilité inter-observateurs avec la TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (figure 5). Ces résultats sont confortés par l'étude récente de Pernthaler *et al.* [8] où, comparativement à la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine permet, quels que soient les taux de



**Figure 5.** TEP  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (lignes supérieures) vs TEP  $^{18}\text{F}$ -choline. Cancer de la prostate ISUP 4 traité par prostatectomie radicale (pT3R0N0M0). Récidive biochimique avec un PSA (prostate specific antigen) à 3,3 ng/ml. TEP choline considérée comme négative, TEP PSMA montrant des adénopathies et des localisations secondaires osseuses.

**Figure 5.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET (upper panel) vs  $^{18}\text{F}$ -choline PET in biochemical recurrence of ISUP 4 prostate cancer treated by radical prostatectomy (pT3N0M0R0). (PSA at 3.3 ng/ml). Choline PET is considered to be negative, and PSMA PET shows lymph node and bone metastasis.

PSA, la détection d'une récurrence locale dans 37,9 % (contre 27,6 % avec le PSMA), la détection de récurrence ganglionnaire locale dans 46,6 % (contre 50 %), de récurrence ganglionnaire extra-pelvienne dans 41,4 % (contre 51,7 %), et la détection de récurrence osseuse dans 25,9 % (contre 36,2 %).

## Outils thérapeutiques de médecine nucléaire pour le cancer de la prostate

### Radiothérapie interne vectorisée visant les métastases osseuses du cancer de la prostate

- Le  $^{153}\text{Sm}$ -EDMP

Le  $^{153}\text{Sm}$ -EDMP est un émetteur  $\beta^-$ , consommé par les cristaux d'hydroxyapatite du versant ostéoblastique du remodelage osseux.

Il a une place dans le traitement palliatif symptomatique des métastases osseuses du cancer de la prostate positives en scintigraphie osseuse. Il permet une amélioration des douleurs osseuses chez 50 à 60 % des patients traités [9]. Il a une toxicité hématologique difficilement évaluable chez des patients souvent déjà traités par taxanes et avec *a fortiori* des métastases osseuses.

- Le  $^{89}\text{Sr}$ -Strontium

En France, en 2019, ce RP n'est plus disponible. Il avait globalement la même place, la même efficacité et les mêmes inconvénients que le  $^{153}\text{Sm}$ -EDMP.

- Le  $^{223}\text{Ra}$ -Radium

Le  $^{223}\text{Ra}$  est un émetteur de particule  $\alpha$ , analogue au calcium.

D'après les derniers communiqués de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

(ANSM), le  $^{223}\text{Ra}$  est indiqué et a l'AMM dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, chez des patients en progression après au moins deux lignes de traitement systémique du CPmRC (hors LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles.

Dans l'essai ALSYMPCA [10], il permet, contre placebo, une augmentation de la durée de vie globale de trois mois et repousse l'apparition d'événements osseux (progression osseuse douloureuse, recours à la radiothérapie, recours à la chimiothérapie, fractures, compression médullaire ou épидурite) de plus de cinq mois.

Il est contre-indiqué, temporairement, en association avec l'acétate d'abiratéronne, car l'association augmenterait le risque de décès et de fractures [11]. La sécurité et l'efficacité du  $^{223}\text{Ra}$  en association avec les antagonistes des récepteurs des androgènes de seconde génération ne sont pas connues.

Ce médicament est en pratique difficile à obtenir du fait de son coût élevé et de son faible remboursement (amélioration du service médical rendu [ASMR] mineure IV, en comparaison à l'acétate d'abiratéronne et à l'enzalutamide).

## Radiothérapie interne vectorisée spécifique du cancer de la prostate

- *Ligands du PSMA marqués au  $^{177}\text{Lu}$  Lutétium ou au  $^{225}\text{Ac}$  Actinium*

Ces RP sont constitués d'un vecteur, que nous avons déjà abordé dans la partie imagerie, un ligand du PSMA, mais cette fois marqué soit par un radioisotope émetteur  $\beta^-$  (électron), le  $^{177}\text{Lu}$ , soit par un émetteur  $\alpha$ , le  $^{225}\text{Ac}$ , permettant non pas d'obtenir des images mais de traiter par irradiation toute cible avide, quelle que soit sa localisation.

Ces traitements n'ont pas encore d'AMM et sont en cours d'étude, principalement chez des patients présentant un CPmRC, après chimiothérapies et/ou anti-androgènes de seconde génération.

Ainsi, parmi les premiers résultats disponibles, Hofman *et al.* [12] se sont intéressés au  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 chez 30 patients atteints de CPmRC, en progression, ayant déjà reçu des traitements par taxanes et/ou anti-androgènes de seconde génération. Cette étude a montré une diminution de moitié (ou plus) du taux de PSA chez environ 55 % des patients, une réponse RECIST au moins partielle chez environ 80 %, et une amélioration clinique chez 35 %.

Parmi les effets secondaires, il était relevé environ 85 % de sécheresse buccale de grade 1, environ 50 % de

nausées grade 1 et 2, environ 15 % de thrombopénie grade 3 ou 4, et l'absence de décès.

Certaines études [13] suggèrent qu'environ 30 % des patients seraient non répondeurs ou auraient une réponse de courte durée avec le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Chez ces patients, la possibilité d'augmenter la dose cumulée de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA est limitée par la toxicité hématologique de ce RP. Il a alors été proposé le développement de ligands du PSMA marqués par des émetteurs de particules  $\alpha$  (délivrant théoriquement une dose plus faible aux organes non cibles du fait de leurs faibles parcours), avec notamment la  $^{211}\text{At}$  Astate, le  $^{213}\text{Bi}$  Bismuth et le  $^{225}\text{Ac}$  Actinium. En tenant compte de la sécurité, des facilités d'utilisation, de la logistique et de l'efficacité sur les quelques patients étudiés [9], le  $^{225}\text{Ac}$  semble être le radioisotope le plus favorable, malgré les difficultés actuelles de production. La toxicité principale du  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 serait la xérostomie.

**« Les ligands du PSMA sont en cours d'étude, et pourraient avoir un rôle thérapeutique important »**

Ces modalités de traitement ont l'avantage théorique d'être évaluables par TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA [14].

## Conclusion

Comme nous avons pu le voir, la médecine nucléaire a une place bien établie et qui ne cesse de croître dans l'imagerie du cancer de la prostate aux différents moments de la prise en charge. L'imagerie par TEP à l'aide de ligands du PSMA ou de la fluciclovine vont encore permettre une prise en charge thérapeutique plus précoce et précise.

La médecine nucléaire a pour le moment un rôle plus limité dans le traitement du cancer de la prostate. Cependant, une petite révolution est en cours avec le développement de ligands du PSMA marqués par des radioisotopes émetteurs d'électrons ou de particules  $\alpha$ .

La place définitive de ces traitements dans la prise en charge du cancer de la prostate n'est pour l'instant pas connue, mais il est probable qu'ils seront d'abord utilisés en situation de CPmRC, après chimiothérapie et/ou hormonothérapie par anti-androgènes de seconde génération. Secondairement, il n'est pas impossible, compte tenu de leur importante spécificité et de leur faible toxicité, qu'ils jouent un rôle plus précoce dans la prise en charge thérapeutique du cancer de la prostate (avant chimiothérapie ? avant hormonothérapie ? en association ? en consolidation de traitement en intention curative ? en néo-adjuvant d'un traitement local curatif ?).

## Take home messages

La médecine nucléaire dans l'imagerie et le traitement du cancer de la prostate est indiquée :

- dans le bilan d'extension osseux des cancers de prostate à risque initial élevé ou intermédiaire ISUP 3, par l'intermédiaire de la scintigraphie osseuse et de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -Na ;
- dans le bilan des récidives biochimiques par l'intermédiaire de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -choline et de façon plus récente et performante par l'intermédiaire de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine et de la TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ;
- en soins de confort, dans le traitement des métastases osseuses symptomatiques par le  $^{153}\text{Sm}$ -EDMP ;
- dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, avec le  $^{223}\text{Ra}$  Radium, en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, chez des patients en progression après au moins deux lignes de traitement systémique du CPmRC (hors agonistes de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques disponibles du CPmRC ;
- à l'avenir, dans le traitement du cancer de la prostate avec les ligands du PSMA marqués au  $^{177}\text{Lu}$  Lutétium ou au  $^{225}\text{Ac}$  Actinium.

## RÉFÉRENCES

1. Fleury V, Ferrer L, Colombié M, et al. Advantages of systematic trunk SPECT/CT to planar bone scan (PBS) in more than 300 patients with breast or prostate cancer. *Oncotarget* 2018 ; 9 : 31744-52.
2. Salaün PY, Abgral R, Malard O, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique clinique pour l'utilisation de la TEP en oncologie. *Bull Cancer* 2019 ; 106 : 262-74.
3. EAU Guidelines: Prostate Cancer. *Uroweb*. 2019. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
4. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT. *Clin Nucl Med* 2015 ; 40 : e386-391.
5. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: updated diagnostic utility, sensitivity, specificity and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019 (sous presse). pii : S0302-2838(19)30095-8.
6. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018 ; 74 : 179-90.
7. Calais J, Ceci F, Eiber M, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine PET-CT and  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 1286-94.
8. Pernthaler B, Kulnik R, Gstettner C, Salamon S, Aigner RM, Kvaternik H. A prospective head-to-head comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 in biochemical recurrence of prostate cancer in PET/CT. *Clin Nucl Med* 2019 ; 44 : e566-73.
9. Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: a systematic review. *Eur Urol* 2016 ; 70 : 416-26.
10. Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol* 2016 ; 70 : 875-83.
11. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 408-19.
12. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 825-33.
13. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017 ; 58 : 85-90.
14. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016 ; 57 : 1941-4.