

Place de la médecine nucléaire dans le bilan initial du cancer de prostate

16 janvier 2021
Thomas PENHOAT

Sommaire

Introduction/Epidémiologie

Diagnostic initial : classification du risque (classification d'Amico)

Bilan local : **IRM**

Bilan d'extension

1. Scintigraphie osseuse + TAP
2. **TEP Fluorocholine**
3. **TEP PSMA**

Introduction / Epidémiologie

En France :

- Incidence : 50 000 nouveaux cas/an (**1^{er} cancer chez l'homme**)
- Mortalité : ~ 9000/an
- Âge moyen au diagnostic : 68 ans

Enjeu de santé publique

- Dépistage
- Coût

(1) International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets: Prostate Cancer. Lyon, France: IARC Press, 2012.

(2) Santé publique France <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.

Introduction

1. Potentiel important d'examen à l'avenir avec l'arrivée du PSMA
 - bilan et suivi (RIV)
2. Anticiper la montée en puissance dans les services avec l'arrivée du PSMA fluoré (2021 ?)
3. Dans quelles indications ? initial ? récursive ?

Introduction / dépistage

Toucher rectal : induration -> indication de biopsies

PSA : *prostatic specific antigen*

- PSA (ng/ml) : N < 4 ng / ml
- Varie en fonction des groupes à risque
- Peut être rapporté au volume prostatique (FP des HPB)

Référence pour indication **biopsies échoguidées**

Nombre de biopsies : entre 6 (Se = 73%) et 16 (Se = 100%)

PAS de dépistage organisé, dépistage individuel

Classification du risque d'Amico

Tableau 15 Classification de D'Amico.

Faible risque	PSA $\leq$ 10 ng/mL, et score de Gleason $\leq$ 6, et stade clinique T1c ou T2a
Risque intermédiaire	PSA entre 10 et 20 ng/mL, ou score de Gleason 7, ou stade clinique T2b
Risque élevé	PSA > 20 ng/mL, ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c

Risk Group*	Grade Group	Gleason Score
Low/Very Low	Grade Group 1	Gleason Score $\leq$ 6
Intermediate (Favorable/Unfavorable)	Grade Group 2	Gleason Score 7 (3 + 4)
	Grade Group 3	Gleason Score 7 (4 + 3)
High/Very High	Grade Group 4	Gleason Score 8
	Grade Group 5	Gleason Score 9-10

Any risk group staging	LE	Streng rating
Use pre-biopsy mpMRI for local staging information.	2a	Weak
Low-risk localised disease		
Do not use additional imaging for staging purposes.	2a	Strong
Intermediate-risk disease		
In ISUP grade ≥ 3 , include at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan for metastatic screening.	2a	Weak
High-risk localised disease/locally advanced disease		
Perform metastatic screening including at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan.	2a	Strong

Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate

French ccAFU guidelines – Update 2018–2020: Prostate cancer

F. Rozet^{a,b,*}, C. Hennequin^{a,c}, J.-B. Beauval^a,
P. Beuzeboc^{a,e}, L. Cormier^{a,f}, G. Fromont-Har
P. Mongiat-Artus^{a,h}, G. Ploussard^{a,i}, R. Mathie
L. Brureau^{a,k}, A. Ouzzane^{a,l}, D. Azria^{a,m},
I. Brenot-Rossi^{a,n}, G. Cancel-Tassin^{a,o}, O. Cussenot^{a,p},
X. Rebillard^{a,q}, T. Lebret^{a,e}, M. Soulié^{a,r},
R. Renard Penna^{a,o,s}, A. Méjean^{a,t}

Tableau 16 Bilan d'extension local, ganglionnaire et métastatique.

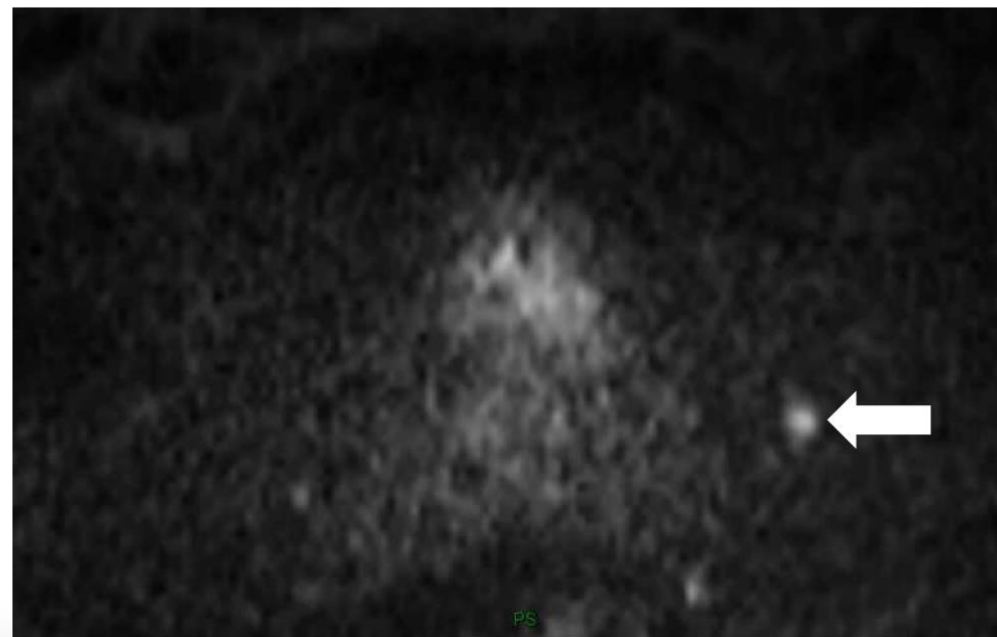
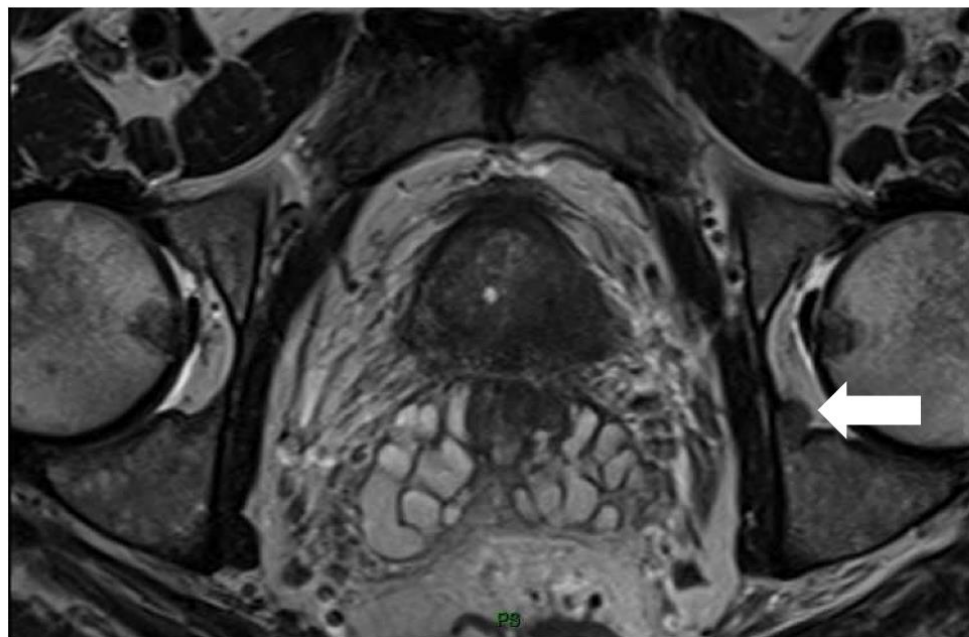
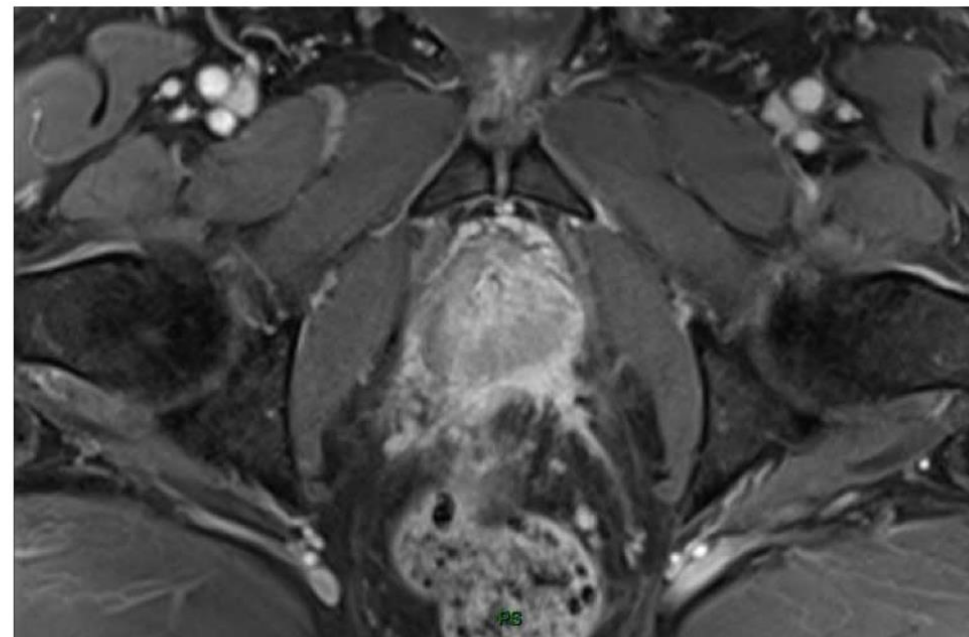
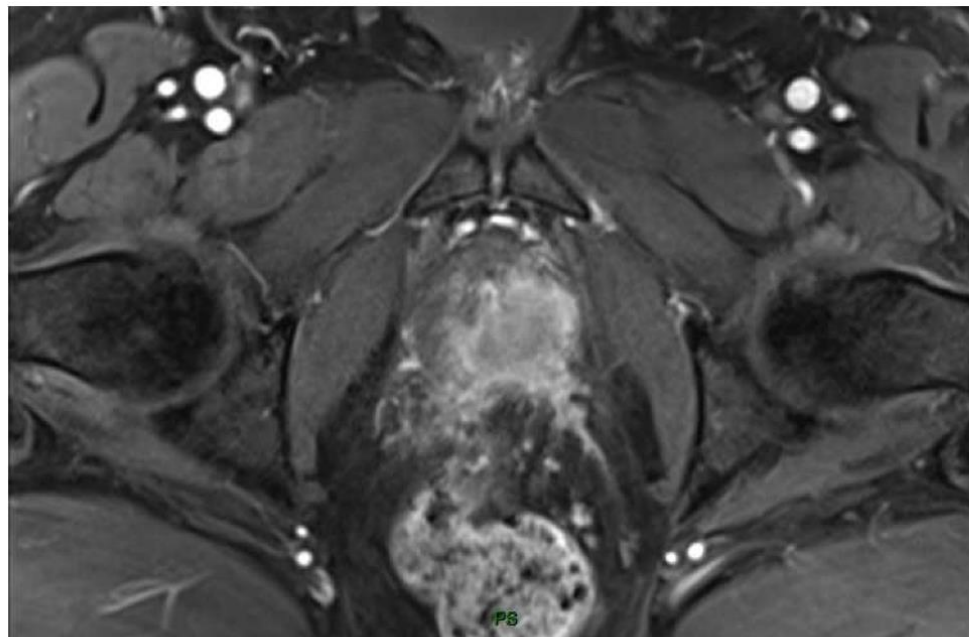
		Grade
Patients à faible risque	IRM prostatique optionnelle	
Patients à risque intermédiaire	Tomoscintigraphie osseuse (si grade 4 majoritaire) IRM prostatique et ganglionnaire	
Patients à haut risque	Tomoscintigraphie osseuse IRM prostatique et ganglionnaire-	
Patient M1	Tomoscintigraphie osseuse TDM TAP	

IRM : bilan local et envahissement ganglionnaire

- IRM multiparamétrique
- Indication : biopsie négative, T/N, surveillance et recherche récidive
- Séquence indispensable : T2, Diffusion, injection avec T1 dynamique +/- spectroscopie (peu utilisée en pratique)
- Simplification de l'anatomie de prostate
 - Modèle de Mac Neal -> 3 zones (centrale, transitionnelle et **périphérique (70%)**)
- **Score de PIRADS**
 - Biopsie ciblée si Pirads = 3 ou +
 - Suspect : 4
 - Pathologique : 5
- Evaluate le T et le N du TNM : bi lobaire (T2c), extension extra capsulaire (T3), organe de voisinage (T4) dont les glandes séminales (T3b)

IRM : bilan local et envahissement ganglionnaire

- **PAS DE PLACE DANS LE DEPISTAGE !!!**
- mpMRI had a pooled sensitivity of 0.91 (95% CI: 0.83-0.95) and a pooled specificity of **0.37** (95% CI: 0.29-0.46) for ISUP grade > 2
- For ISUP grade > 3, mpMRI pooled sensitivity and specificity were 0.95 (95% CI: 0.87-0.99) and **0.35** (95% CI: 0.26-0.46), respectively.



Les radio-pharmaceutiques disponibles en médecine nucléaire

- Biphosphonates radiomarqués (performances)
- ^{18}F -Na : peu disponible
- ^{18}F -FDG : peu efficace
- ^{18}F -choline : examen de référence pour la récidence
- ^{68}Ga -PSMA : pas d'AMM, retard français +++

Scintigraphie osseuse 99m-Tc

1. Modalité d'examen toujours la plus utilisée dans le monde
2. Positivité de l'examen dépendant du **taux de PSA, du stade T (clinique) et du score ISUP** (facteurs indépendants)
 - PSA < 10 ng/ml -> TD = 2,3%
 - PSA > 20 ng/ml -> TD = 16,3% .. faible
 - ISUP > 4 -> facteur prédictif indépendant de positivité
 - Indication à privilégier +++ -> patients symptomatiques
3. Modalité d'examen à oublier dans la majorité des cas même si toujours dans les recommandations

TEP Fluorocholine

Meta-analyse sur 609 patients pour le bilan d'extension locorégional (N)¹ : sensibilité à 62% (95% CI: 51-66%) et spécificité à 92% (95% CI: 89-94%)

Dans une étude prospective de 75 patients composés de risque intermédiaire notamment pour l'envahissement ganglionnaire (10-35%)²

- **Sensibilité seulement entre 8.2% 18.9%**
- La sensibilité de la PET choline augmente de 50% à 71% chez les patients à haut risque de d'Amico : dans ce cas dépasse largement les performances du scanner TAP dans le bilan d'extension

Choline PET/CT and diffusion-weighted MRI : résultats contradictoires

De façon générale, la TEP Choline n'atteint pas les standards de performances acceptables pour la détection du N

AMM en France pour stadification des PCa à haut risque surtout pour le M et PSA < 20 (lésions encore médullaire sans traduction)

1. Von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med
2. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol, 2015.
3. Schiavina, R., et al. Pre operative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018
4. Pinaquy, J.B., et al. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. Prostate, 2015

Les radio pharmaceutiques PSMA

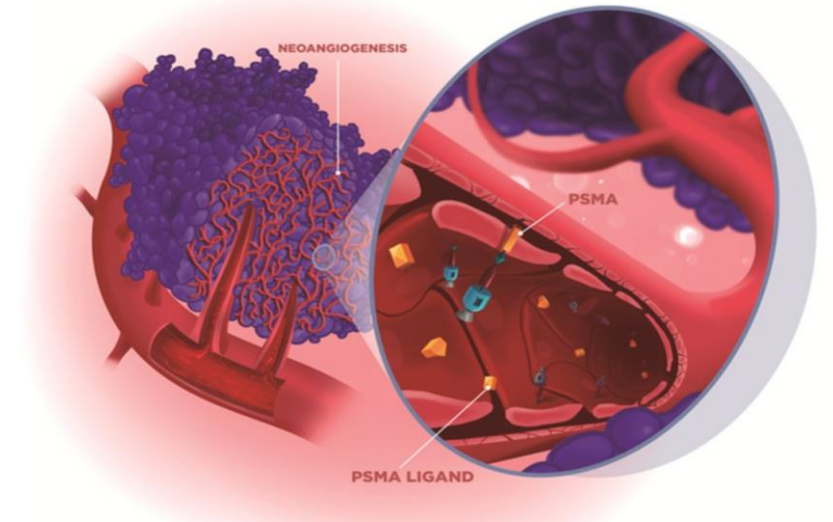
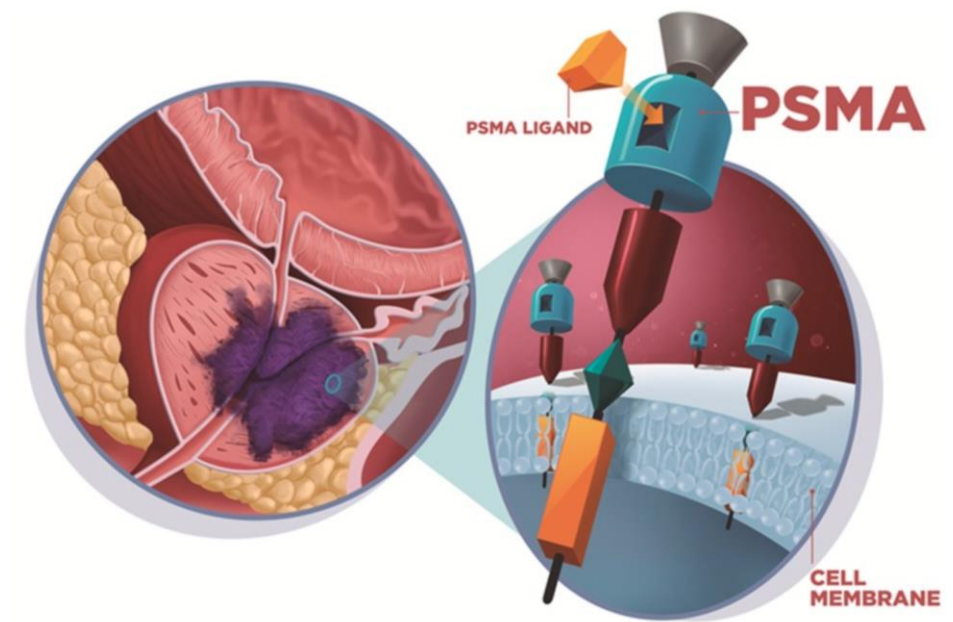
Prostatic specific membran antigen

Radio-pharmaceutique : ligand enzymatique non fonctionnel

PSMA-11 : radiomarquage au Ga-68 (émetteur bêta +)

Surexpression **100 à 1000 fois** plus importante dans le tissu cancéreux de la prostate -> contraste élevée

Néovascularisation (endothélium et tumeurs hypervascularisées) -> faux positifs (intérêt dans les tumeurs rénales ?)



Etude pro-PSMA

Game changer

Etude randomisée prospective sur plus de 300 patients, en cross-over, multicentrique

Comparaison PSMA vs abdo-CT + SO

Résultats :

- « **27% greater accuracy** than conventional imaging (92% vs 65%) »
- Sensibilité (**85%** vs 38%) et spécificité (**98%** vs 91%)
- **Change la prise en charge thérapeutique dans plus de 25% de cas**

Etude pro-PSMA

Pas de recommandation officielle par les sociétés savantes

Pourquoi ?

Résultats de l'étude : mars 2020 !

PSMA remboursé en Suisse dans le bilan d'extension initial et de récurrence biochimique

Indiqué pour les risques INTERMEDIAIRES ET LES HAUTS RISQUES

Staging mittels PSMA-Hybrid-PET bei nachgewiesenem Intermediär- oder Hochrisiko Prostatakarzinom – Mitteilung EDI-Entscheid und Eintrag in Anhang 1 KLV (deutsch)

Sehr geehrte Frau Privatdozentin Burger
Sehr geehrter Herr Professor Afshar-Oromieh

Die Eidgenössische Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK) hat in ihrer letzten Sitzung die Leistungspflicht für die oben genannte Leistung anhand des von Ihnen eingereichten Antrags und dem Assessment des BAG beurteilt. Das Eidgenössische Department des Innern (EDI) hat in Kenntnis der Empfehlung der ELGK beschlossen, den Anhang 1 der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) wie folgt zu ändern:

Definitiver Text laut KLV-Änderungen:

Positron-Emissions-
Tomographie
(PET, PET/CT)

f) Mittels PSMA-PET, nur bei folgenden Indikationen: 01.01.2019/

Zum primären Staging eines neu- 01.01.2021
diagnostizierten nicht-metastasierten Prostatakarzinoms in den Risikokategorien:

- Intermediate risk (PSA 10 – 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b)
- High-risk (PSA > 20 ng/ml oder Gleason Score > 7 oder cT-Kategorie 2c)

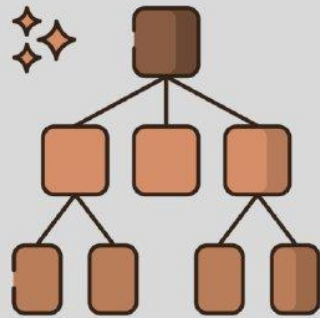
Zum Restaging bei biochemisch nachgewiesenem Rezidiv (PSA-Anstieg) eines Prostatakarzinoms.

Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PSMA-PET/CT) Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial

de Feria Cardet et al. Eur Urol 2020

Methods

Objective: To determine the cost-effectiveness of PSMA-PET/CT when compared with conventional imaging



1° outcome of proPSMA: diagnostic accuracy (nodal and distant mets)

Decision tree analysis: cost per accurate diagnosis

Results

Cost Per Scan

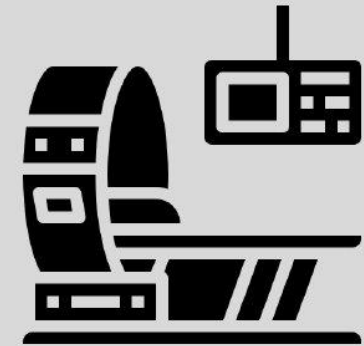
- PSMA PET/CT: **\$1,203 AUD**
- Conventional imaging: **\$1,412 AUD**

Cost Saved Per Accurate Detection

- Nodal Mets: **\$959 AUD**
- Distant Mets: **\$1,412 AUD**

Conclusions

PSMA PET/CT: lower direct cost and greater accuracy vs conventional imaging for men with high-risk PCa



Compelling evidence for adopting PSMA PET/CT into clinical practice

@EUplatinum

Copyright © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Perspectives ?

Méta-analyse des performances de l'IRM : **spécificité ++** mais une faible sensibilité pour les T3

1. EPE: **0.57** (95% CI: 0.49-0.64) and 0.91 (95% CI: 0.88-0.93)
2. SVI : **0.58** (95% CI: 0.47-0.68) and 0.96 (95% CI: 0.95-0.97)
3. Overall T3 : **0.61** (95% CI: 0.54-0.67) and 0.88 (95% CI: 0.85-0.91)

De Rooij M & al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol, 2016

Quid du PSMA pour l'évaluation locale (T) ?

Peu d'études mais quelques chiffres préliminaires sur des études rétrospectives

- Timothy N.Kwan & al., Performance of Ga-68 PSMA PET/CT for diagnosis and grading of local prostate cancer, Prostate international 2019 : sensibilité 81 %
- Limites : résolution spatiale (EPE), urines chaudes (modalités d'acquisition ?)
- IRM et PSMA souvent complémentaire
- PET/MRI -> solution ?