

PLACE DU PET-CT DANS L'EXPLORATION DES CANCERS PROSTATIQUES : UN RAPIDE TOUR D'HORIZON

Dr Thomas Cazaentre | Médecin- chef, Service de médecine nucléaire- HNE

La place de la médecine nucléaire et du PET-CT dans le diagnostic des cancers est largement établie et a fait la preuve de son intérêt clinique. Des actualisations des recommandations de bonne pratique clinique sont régulièrement publiées, l'une des dernières dans le bulletin du cancer en 2019 dont je ne saurais que trop vous recommander la lecture [1].

Son champ d'application évolue sans cesse et a connu un récent élargissement grâce à l'arrivée de nouveaux radiopharmaceutiques qui permettent l'exploration de lésion non ou peu avide en 18F-FDG, radiotracer « star » du PET-CT. Je pense notamment à la récente autorisation et surtout à la récente disponibilité en Suisse des traceurs Gallium-68 (Ga68)-PSMA et Ga68-DOTATATE qui permettent l'exploration respectivement du cancer de la prostate et des tumeurs neuro-endocrines dans la plupart des centres de médecine nucléaire, y compris celui de La Chaux-de-Fonds.

En Suisse, il existe une base légale définissant l'ensemble des indications du PET-CT prise en charge par l'assurance-maladie obligatoire des soins [2] afin de limiter les coûts de santé. Cette liste des examens pris en charge fait l'objet de négociation régulière entre la Société Suisse de Médecine Nucléaire (SSMN) et l'organisme de tutelle afin de faire coïncider au mieux, l'état de l'art de la discipline avec les offres de soins (cf. les directives cliniques du 28 avril 2011 de la SSMN).

Le PET-CT au 68Ga-PSMA-11 est donc actuellement pris en charge lors « d'une récurrence biochimique démontrée (élévation du PSA) d'un carcinome prostatique ».

Le but de cet article sera de vous présenter ce nouveau radiopharmaceutique et son intérêt dans le carcinome prostatique... et en quoi l'indication actuellement remboursée est trop restrictive puisqu'elle n'intègre pas l'examen dans la prise en charge initiale de cette maladie.

LES LIGANDS DE L'ANTIGÈNE MEMBRANAIRE SPÉCIFIQUE DE LA PROSTATE (PSMA) :

Le PSMA est une protéine transmembranaire principalement exprimé dans les tissus prostatiques et dans la plupart des cancers prostatiques (CP) et leurs lésions métastatiques. Des études immunohistochimiques ont ainsi démontré l'augmentation de l'expression du PSMA dans les maladies prostatiques différenciées, métastatiques et réfractaires au traitement hormonal. Des ligands ou antagonistes de cette enzyme ont été marqués avec des radionucléides pour l'imagerie PET. Celui qui a fait l'objet du plus grand nombre de publication est le PSMA-HBED-CC ou « PSMA-11 » marqué au Gallium-68. Il permet une meilleure détection des lésions de petite taille, en particulier des ganglions lymphatiques ou des métastases osseuses intramédullaires, que la fluorocholine marquée au Fluor-18 (18F), radiopharmaceutique « historique » de l'exploration en PET des CP, en raison d'un meilleur bruit de fond (figure 1). Chez les patients à haut risque (score de Gleason > 7, PSA > 20 ng/ml, stade clinique T2c-3a) l'atteinte métastatique ganglionnaire régionale et osseuse est augmentée. Plusieurs études ont démontrées la supériorité du PET-CT au 68Ga-PSMA en comparaison du CT, de l'IRM ou de la scintigraphie osseuse pour la détection de métastases dans le bilan d'extension initial de la maladie. Pour exemple, Maurer et al [3] rapportent chez 130 CP avant prostatectomie, une invasion ganglionnaire dans 41 cas, mieux décelée par le PET au PSMA-11 que par l'imagerie morpholo-

gique : sensibilité de 66% et spécificité de 99% contre une sensibilité de 44% et une spécificité de 85%. Selon une méta-analyse de 7 études [4], sur un total de 273 CP en stadification, un foyer locorégional a été détecté chez 203 patients (74%). La sensibilité globale est de 70% pour les lésions de la loge prostatique et 61% pour les ganglions pelviens, pour une spécificité globale de 84% et 97% respectivement. Dans cette même méta-analyse, incluant 9 études en restadification, le PET a été positif chez 799 des 983 patients (80%). Cette sensibilité augmente avec le taux de PSA mais l'examen montre des performances utiles dès un taux de 0.2 ng/ml pour identifier le site de récurrence et guider la thérapie de sauvetage. Une meilleure sensibilité est également notée en cas de temps de doublement du PSA plus court et des scores de Gleason plus élevés.

L'ÉTAT OLIGOMÉTASTATIQUE

Longtemps, la maladie cancéreuse a été considérée de façon binaire, soit localisée, soit à diffusion métastatique, avec des conséquences majeures sur la prise en charge thérapeutique du patient. Cependant il existe un état intermédiaire, oligométastatique, où les métastases, limitées en nombre et en localisation, peuvent être contrôlées par des traitements ablatifs locaux.

Un traitement ciblé de la maladie oligométastatique, notamment par radiothérapie stéréotaxique corporelle pourrait augmenter la survie sans progression et potentiellement la survie globale. Cependant ces thérapies ciblées nécessitent des méthodes d'imagerie qui identifient correctement la maladie oligométastatique afin d'éviter la morbidité associée à un traitement inapproprié. Ces modalités d'imagerie doivent permettre également de valider l'efficacité du traitement et de surveiller la réponse thérapeutique. Les méthodes d'imagerie « conventionnelles », toujours recommandées dans les guides de pratiques, ont des performances diagnostiques insuffisantes pour identifier de manière fiable la maladie oligométastatique. L'examen PET-CT au 68Ga-PSMA apparaît l'examen le plus performant pour identifier la maladie oligométastatique de novo ou dans un contexte de récurrence après traitement initial.

ET POUR LE FUTUR... LA THÉRANOSTIQUE.

La théranostique est la contraction de « thérapie » et « diagnostic ». Elle consiste à repérer des cibles tumorales puis de les traiter de manière ciblée en limitant les effets secondaires. Or c'est bien une discipline d'avenir en médecine nucléaire puisqu'il est possible de substituer un radiopharmaceutique thérapeutique à un radiopharmaceutique diagnostique sur un même traceur qui cible un élément constitutif d'une cellule tumorale...

C'est pour cette raison que le PSMA marqué au Lutetium-177 (177Lu) fait actuellement l'objet de multiples recherches. Le lutétium-177 est déjà utilisé dans le traitement des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques couplé au DOTATATE (Lutathera®).

En Allemagne, il est proposé en deuxième, troisième ou quatrième ligne thérapeutique, chez les patients métastatiques et réfractaire à la castration.

Cette radioligand-thérapie (RLT) permet d'obtenir une baisse du taux de PSA chez 70 à 90% des patients avec une réduction de plus de 50% chez plus de 60% d'entre eux, une réduction des douleurs chez plus de 70% d'entre eux et une amélioration de la qualité de vie chez plus de 60% d'entre eux (5).

L'Yttrium-90 (90Y) qui présente une plus forte émission des particules bêtas émises, pourrait être une alternative en cas de forte masse tumorale. De même, l'utilisation d'un marquage du ligand PSMA avec des émetteurs alpha (fort dépôt d'énergie sur une très courte distance) comme le Bismuth-213 (213 Bi) et l'Actinium-225 (225Ac) pourrait donner d'excellents résultats dans le traitement de la maladie oligométastatique.

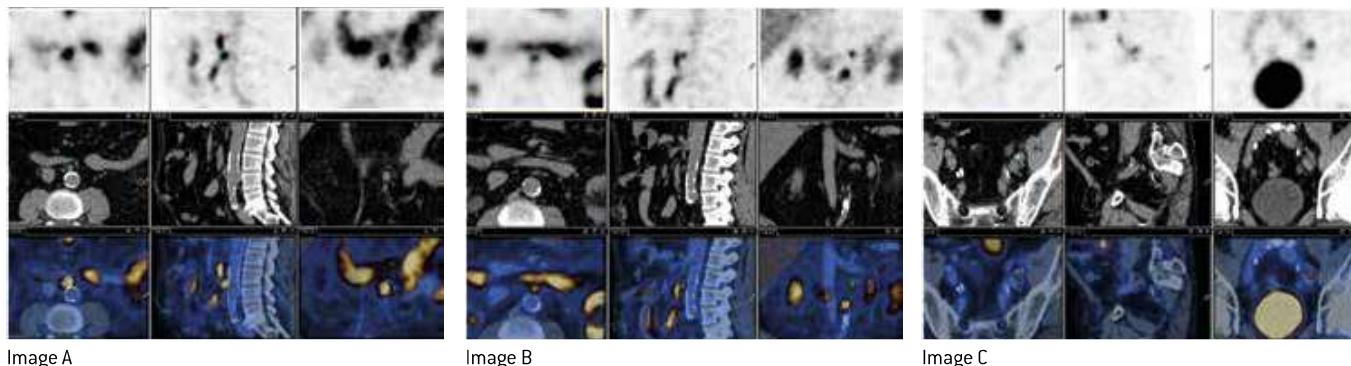
CONCLUSION

Nous l'avons vu, le PET-CT a une place toute indiquée dans le bilan d'extension initial et de récurrence des cancers prostatiques du fait de sa grande performance pour détecter de petites lésions métastatiques, difficiles à « imager » par d'autres techniques d'imagerie y compris « conventionnelles ». Malheureusement, l'examen PET n'est, pour l'instant (restons optimiste !), pas pris en charge par l'assurance maladie dans le bilan initial mais l'est seulement dans le bilan de récurrence. Cette situation devra bouger pour donner tout son sens aux traitements ciblés de la maladie oligométastatique dans lesquels la détection précise et fiable des lésions est une condition essentielle pour l'efficacité thérapeutique.

La théranostique par son caractère ciblé et peu toxique sera vraisemblablement une discipline vouée à prendre de l'ampleur sous réserve qu'un financement approprié l'aide à se développer.

FIGURE 1

PET-CT au 68Ga-PSMA-11 chez un patient suivi pour un adénocarcinome prostatique moyennement différencié Gleason 7, cT3 N0 M0 avec un PSA initial à 17,82 en 2014. Status après TURP et biopsie le 13/03/2014 puis irradiation en 2014. Progression biologique modérée en 2017 (PSA non à disposition). Hypermétabolisme intense (SUVmax à 15) d'une adénopathie rétropéritonéale située juste en avant de l'aorte abdominale, de 7 mm de diamètre (image A : reconstruction dans les 3 plans PET, CT et fusion PET-CT). Plus discrète fixation (SUVmax 6,4) d'une adénopathie millimétrique un peu plus haut située, également en pré-aortique (image B : reconstruction dans les trois plans PET, CT et fusion PET-CT). Renforcement de fixation (SUVmax 5,1) d'une adénopathie millimétrique iliaque externe gauche, un peu en dessous de la bifurcation iliaque (image C : reconstruction dans les trois plans PET, CT et fusion PET-CT).



RÉFÉRENCES

1. Salaün P-Y, et al. Actualisation des recommandations de bonne pratique pour l'utilisation de la TEP en cancérologie. Bull Cancer (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.01.002>
2. <https://www.admin.ch/ch/f/rs/8/832.112.31.fr.pdf>
3. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of 68Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. J Urol 2016 ;195 :1436-43
4. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, et al. 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer : a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus 2018 ;4 :686-93
5. https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2018/10/EANM_2018_TechGuide_ONLINE.pdf