Médecine nucléaire

Diagnostic et traitement du carcinome prostatique métastatique

Kinga Szentesi[a], Andreas Pfestroff[b], Flavio Forrer[a]

[a] Kantonsspital St. Gallen, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
[b] Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Marburg

Introduction

La stadification fiable du carcinome prostatique est un élément essentiel pour le choix d'un traitement optimal. En cas de récidive biochimique, le procédé d'imagerie de choix pour détecter des manifestations tumorales reste la tomographie par émission de positons couplée à la tomodensitométrie (TEP/TDM) à la choline marquée au fluor 18 (^{18}F-choline). L'un des points faibles de la TEP/TDM à la choline réside dans sa faible sensibilité et spécificité en cas de valeurs de PSA (antigène prostatique spécifique) basses.
Depuis quelques années, certains pays (principalement l'Allemagne) utilisent avec succès la TEP/TDM à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) marqué au gallium 68 (^{68}Ga). La supériorité de la TEP/TDM au ^{68}Ga-PSMA par rapport à la TEP/TDM à la ^{18}F-choline a clairement été démontrée. En outre, la molécule PSMA est particulièrement bien adaptée pour la thérapie par ligands radiomarqués. Les premières expériences montrent des résultats très prometteurs.

Contexte

A l'échelle mondiale, le carcinome prostatique (CaP) représente chez les hommes la tumeur maligne la plus fréquente et la seconde cause de décès pour cancer. En Suisse, avec environ 6100 cas diagnostiqués par an, le CaP est également le cancer le plus fréquent chez l'homme. Il touche avant tout les hommes d'un âge avancé. En raison de l'espérance de vie grandissante et d'une amélioration du diagnostic, il faut s'attendre à l'avenir à une nouvelle hausse de l'incidence de ce cancer. Après un traitement initial réussi du CaP, il est malheureusement fréquent qu'une récidive tumorale (biochimique) se développe. La recherche de la tumeur à l'aide de méthodes radiologiques conventionnelles représente dans ce cas un défi de taille. Le recours aux ligands de PSMA dans le diagnostic par TEP/TDM fait depuis quelques années l'objet de recherches intensives, et il est en train d'améliorer de manière décisive le diagnostic de médecine nucléaire. La thérapie par ligands radiomarqués qui en découle et qui est utilisée en cas de CaP de stade avancé montre également des résultats extrêmement prometteurs et fait l'objet d'un développement continu.

Kinga Szentesi

TEP/TDM au ^{68}Ga-PSMA

Actuellement, les ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) constituent sans doute le traceur le plus prometteur en matière de TEP depuis l'introduction du fluorodésoxyglucose (FDG). Ces ligands se lient directement au domaine extracellulaire du PSMA. Dans une grande partie des CaP, cet antigène de surface est exprimé environ 1000 fois au sein des tissus tumoraux plus que dans les cellules prostatiques normales. Il n'est que peu ou pas décelable dans le reste du corps [1] et représente dès lors une structure cible tout à fait adaptée à la fois pour le diagnostic en médecine nucléaire et pour le traitement.
La structure de base des ligands du PSMA actuellement à l'étude est un motif glutamate-urée-lysine *(glu-urea-lys)* qui se lie au domaine catalytique de la molécule PSMA. Un bon chélateur pour la formation de complexes de Ga^{3+} est le HBED-CC lipophile (acide N,N'-bis [2-hydroxy-5-(carboxyéthyl)benzyl]éthylènediamine-N,N'-diacétique). En plus de sa grande affinité pour les récepteurs, ce ligand affiche aussi une excellente pénétration tissulaire et il diffuse également dans les lésions solides telles que les métastases osseuses.
Pour l'imagerie par TEP, le département de médecine nucléaire de la Clinique universitaire de Heidelberg utilise, depuis mai 2011, le *glu-urea-lys*-HBED-CC (PSMA-11) marqué au ^{68}Ga (fig. 1). Depuis lors, ce nouveau procédé s'est répandu à une vitesse remarquable.
Dans une étude publiée en 2014, 37 patients ayant subi une TEP/TDM à la choline et une TEP/TDM au PSMA en l'espace d'un mois ont fait l'objet d'une comparaison [2]. Il en est ressorti que la TEP/TDM au PSMA était nettement supérieure à la TEP/TDM à la choline, à la fois en ce qui concerne les valeurs SUV (valeur de fixation normalisée) et le contraste des foyers de CaP. Au total, 78 métastases ont été découvertes chez 32 patients grâce à la TEP/TDM au PSMA, alors que la TEP/TDM à la

choline n'a permis de diagnostiquer que 56 foyers chez 26 patients. C'est principalement en cas de faibles valeurs de PSA que la TEP/TDM au PSMA s'est révélée significativement supérieure à la TEP/TDM à la choline. Pour le diagnostic PSMA également, il y a une corrélation entre le taux de PSA et la probabilité de détection. La probabilité de découvrir au moins un foyer était d'env. 50% en cas de valeurs de PSA comprises entre 0,2 et 0,5 ng/ml alors qu'elle atteignait quasiment 60% en cas de valeurs de PSA comprises entre 0,5 et 1,0 ng/ml. En cas de taux de PSA supérieur à 1,0 ng/ml, la probabilité augmentait considérablement et se stabilisait à un niveau compris entre 70 et plus de 90%.

Dans une étude rétrospective portant sur 319 patients, l'analyse basée sur les patients a montré une sensibilité de 88,1% et l'analyse basée sur les foyers tumoraux a montré une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive négative et une valeur prédictive positive de respectivement 76,6; 100; 91,4 et 100% [3].

Thérapie par ligands peptidiques PSMA radiomarqués au ^{177}Lu

La molécule PSMA est non seulement adaptée pour le diagnostic mais elle constitue également une bonne structure cible pour la thérapie de médecine nucléaire par ligands radiomarqués. Des ligands de PSMA marqués à l'iode 131 (^{131}I) ont d'abord été utilisés et avaient déjà montré des résultats très prometteurs [4] mais également des effets indésirables tels qu'une atteinte des glandes salivaires et une toxicité pour la moelle osseuse. A Heidelberg, dans la thérapie par ligands PSMA, l'iode 131 est remplacé depuis 2013 par le lutétium 177 (^{177}Lu). Les images de TEP/TDM peuvent être utilisées pour la sélection des patients éligibles au traitement ainsi que pour l'évaluation de la réponse au traitement. En outre, une dosimétrie individualisée par patient permet de calculer la dose absorbée par la tumeur, les reins et la moelle osseuse.

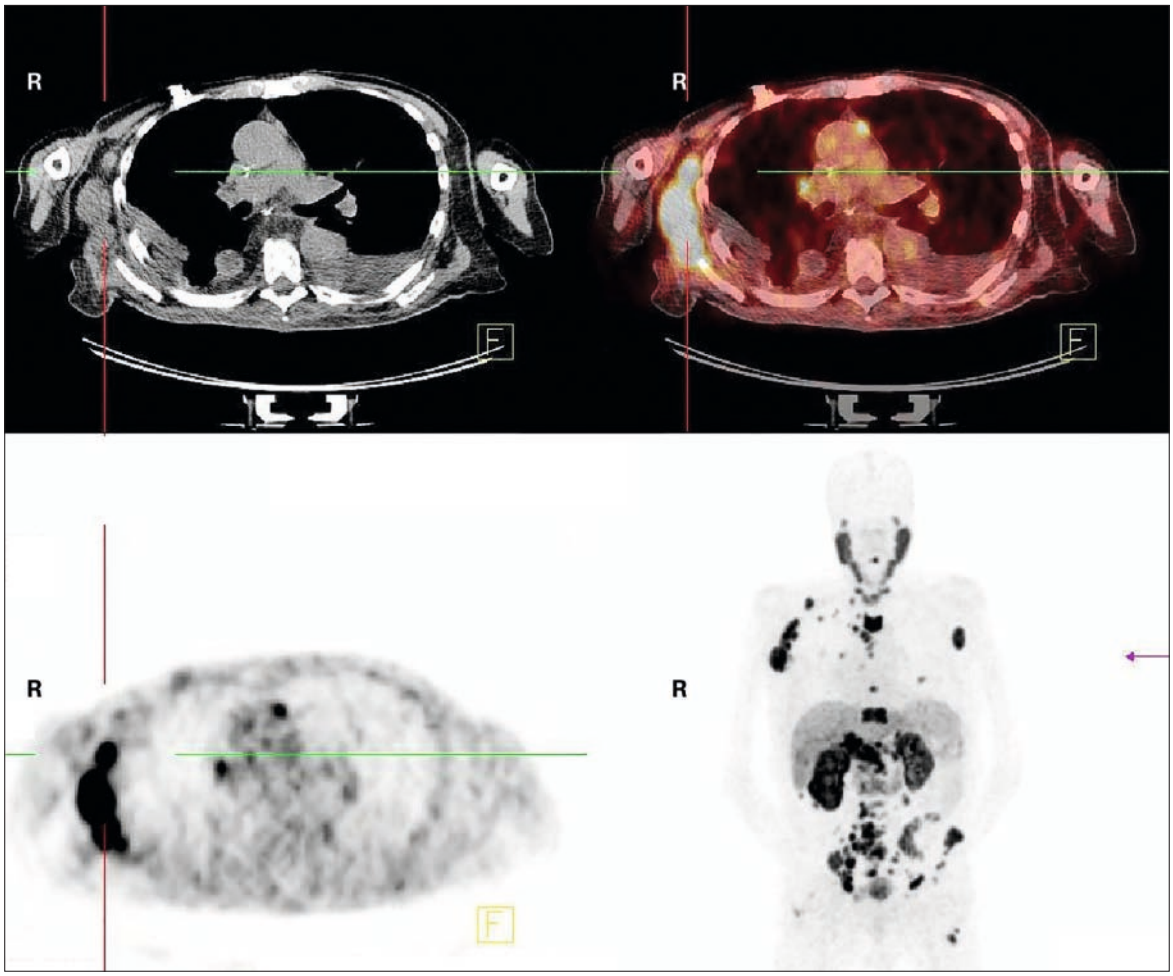

Figure 1: TEP/TDM avec ligand PSMA radiomarqué au ^{68}Ga chez un patient de 70 ans présentant un carcinome prostatique résistant à la castration avec métastases osseuses et lymphatiques. Forte accumulation de PSMA au niveau des métastases lymphogènes, osseuses et hépatiques. Les images ont été acquises par la Clinique universitaire de Marbourg et mises à disposition pour reproduction.

L'analyse de 46 patients en fin de circuit thérapeutique, présentant un carcinome prostatique métastatique et résistant à la castration (CPmRC), d'un âge moyen de 71 ±7 ans et avec un score de Gleason moyen de 8 (PSA sérique médian: 41,6) [5], a montré, sur la base de l'exploitation de l'examen TEP/TDM au ^{68}Ga-PSMA, une rémission partielle chez 11 patients. Sur la base d'un examen d'imagerie TDM purement morphologique, une rémission partielle était présente chez 6 patients. Une stabilisation de la maladie a été observée chez 9 patients avec la TEP et chez 14 patients sur la base d'un examen morphologique. Après le traitement, des effets indésirables pertinents ne sont survenus chez aucun des patients.

Les premiers résultats des patients traités à Heidelberg par ^{177}Lu-PSMA depuis début 2013 montrent que la thérapie par radionucléides représente une méthode thérapeutique très efficace et presque exempte d'effets indésirables en cas de CaP de stade avancé ne répondant plus à une hormono- ou une chimiothérapie.

Perspective

Des études prospectives randomisées portant sur les ligands PSMA radiomarqués au ^{177}Lu sont plus que nécessaires. Il est également particulièrement crucial de comparer cette approche avec des médicaments déjà établis tels que l'enzalutamide, l'abiratérone ou le docétaxel et d'évaluer son association avec ces médicaments.

Situation en Suisse

Malgré des efforts intenses, il n'a pas été possible en Suisse, en raison d'obstacles administratifs et réglementaires insurmontables, d'obtenir une autorisation de l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques, que ce soit à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Cela vaut aussi bien pour une utilisation dans le cadre d'études scientifiques que pour une utilisation individuelle spécifique au patient. Au vu des nombreuses données scientifiques solides disponibles, cette situation est vraiment regrettable et va à l'encontre du bien-être de nos patients. Ces problèmes n'existent pas seulement pour les médicaments radiopharmaceutiques PSMA, mais de plus en plus pour les nouveaux produits issus de la médecine nucléaire, pour lesquels un franc soutien financier de la part de l'industrie fait souvent défaut. Avec cette politique, la recherche suisse en médecine nucléaire menace de perdre sa place sur le plan international, et il devient de plus en plus compliqué d'étudier et de traiter nos patients selon les dernières connaissances scientifiques. La mise en place prévue par les autorités d'autorisation portant sur des cas isolés particuliers risque d'aggraver encore davantage la situation.

Correspondance:
Prof. Flavio Forrer
Kantonsspital St. Gallen
CH-9700 St. Gallen
flavio.forrer[at]kssg.ch

Remerciements
Nous tenons à remercier chaleureusement le Professeur M. Luster pour les images et la relecture critique de cet article.

Disclosure statement
Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

1 Bander NH. Technology insight: monoclonal antibody imaging of prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 2006;3:216–25 doi: ncpuro0452(pii) 10.1038/ncpuro0452.
2 Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2014;41[1]:11–20. doi:10.1007/s00259-013-2525-5.
3 Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2015;42:197–209. doi:10.1007/s00259-014-2949-6.
4 Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a 124I/131I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2014;41[7]:1280–92. doi:10.1007/s00259-014-2713-y.
5 R. P. Baum, Kulkarmi Theranostics of Metastatic Prostate Cancer Applying Lu-177 PSMA Small Molecules in Combination with Ga-68 PSMA PET/CT, Nuklearmediziner 2015;38[2]:145–52.