



HAL
open science

Imagerie du cancer de la prostate oligométastatique, le point de vue du médecin nucléaire

J.-N. Talbot, C. Aveline, J. Zhang-Yin, V. Nataf, T. Rusu, S. Balogova, M. Gauthé, F. Montravers

► To cite this version:

J.-N. Talbot, C. Aveline, J. Zhang-Yin, V. Nataf, T. Rusu, et al.. Imagerie du cancer de la prostate oligométastatique, le point de vue du médecin nucléaire. *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2019, 43, pp.227 - 235. 10.1016/j.mednuc.2019.01.036 . hal-03486143

HAL Id: hal-03486143

<https://hal.science/hal-03486143>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Imagerie du cancer de la prostate oligométastatique, le point de vue du médecin nucléaire

Imaging oligometastatic prostate cancer, the nuclear physician's standpoint

Jean-Noël Talbot¹, Cyrielle Aveline¹, Jules Zhang-Yin¹, Valérie Nataf², Timofei Rusu², Sona Balogova^{1,3}, Mathieu Gauthé¹, Françoise Montravers¹

¹Service de médecine nucléaire, Hôpital Tenon, AP-HP et Sorbonne Université, Paris, France

²Radiopharmacie, hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France

³Service de médecine nucléaire, Université Comenius et Institut Oncologique Ste Elisabeth, Bratislava, Slovaquie.

Auteur correspondant

Pr Jean-Noël Talbot

Hôpital Tenon

Service de Médecine Nucléaire

4 rue de la Chine 75020 Paris

jean-noel.talbot@aphp.fr

Résumé

De par son approche fonctionnelle et la bonne résolution des images obtenues, la TEP fusionnée à la TDM ou à l'IRM apparait comme la modalité d'imagerie actuellement la plus prometteuse pour déceler et dénombrer les métastases des cancers. Lorsque le nombre de métastases est limité, l'extension est dite oligométastatique, ouvrant la voie à une thérapie ciblée (en particulier radiothérapie stéréotaxique) sur les quelques lésions secondaires. Cette approche s'est particulièrement répandue dans le cancer de la prostate (CP). L'imagerie TEP/TDM a un vaste potentiel pour la caractérisation du CP comme oligométastatique, d'une part en décelant les métastases à un stade précoce et d'autre part en évitant d'appliquer à des CP qui sont en fait polymétastatiques une prise en charge de type oligométastatique qui serait inefficace et retarderait la mise en œuvre de la thérapie appropriée.

Cet article illustre cette application nouvelle de la TEP réalisée à l'aide de divers traceurs TEP appropriés à l'imagerie du CP, disponibles en routine comme le fluorure (^{18}F) de sodium, la fluorocholine (^{18}F), la fluciclovine (^{18}F) ou qui n'ont pas encore d'AMM comme les ligands du l'antigène spécifique de la prostate marqués au ^{68}Ga ou au ^{18}F .

cancer de la prostate, oligométastatique, fluorocholine (^{18}F), PSMA-11 (^{68}Ga)

Abstract

By virtue of its functional approach and the good resolution of the resulting images, PET fused with CT or MRI appears to be the currently most promising imaging modality for detecting and counting cancer metastases. When the number of metastases is limited, the extension is called oligometastatic, opening the way to a targeted therapy (in particular stereotactic radiotherapy) on the few secondary lesions. This approach has been particularly developed recently in prostate cancer (PC). PET / CT imaging has great potential for the characterisation of CP as oligometastatic, on the one hand by detecting metastases at an early stage and on the other hand by avoiding to apply to CPs that are in fact polymetastatic a oligometastatic-based-management that would be ineffective and would delay starting the appropriate therapy.

This article illustrates this new application of PET using various PET tracers either suitable for routine CP imaging, such as sodium fluoride (^{18}F), fluorocholeline (^{18}F), fluciclovine (^{18}F) or which have not yet been granted a MA, such as ^{68}Ga or ^{18}F -labeled ligands of prostate-specific antigen.

prostate cancer, oligometastatic, fluorocholeline (^{18}F), PSMA-11 (^{68}Ga)

1 Introduction

Longtemps, on a considéré de façon binaire que la maladie cancéreuse était soit localisée, soit à diffusion métastatique, avec des conséquences majeures sur la prise en charge thérapeutique du patient. Il y a presque 25 ans, Hellman a proposé de considérer un état intermédiaire, oligométastatique [1], où les métastases, limitées en nombre et en localisation, peuvent être contrôlées par des traitements ablatifs locaux. « Revisitée » au début de la présente décennie [2], cette notion a fait l'objet de critiques ou de doutes [3-5] mais a aussi été une source d'inspiration pour des études rétrospectives [6] et aussi des essais cliniques prospectifs [6,7] de thérapie ciblée dans des cancers ayant dépassé le stade localisé et qui auparavant auraient été traités par des approches systémiques. Ces traitements ciblés des métastases et en particulier la radiothérapie stéréotaxique corporelle (RTSC, SBRT en anglais) raccourcissent ou retardent l'utilisation de traitements systémiques et peuvent retarder la progression métastatique ultérieure, augmentant la survie sans progression [8] et potentiellement la survie globale. Cette notion s'applique particulièrement au cancer de la prostate (CP), où une meilleure survie du CP en récurrence métastatique après traitement initial radical a été rapportée depuis plusieurs années si peu de métastases sont décelées, 5 ou moins [9] ou 3 ou moins [10], une circonstance fréquente dans ce contexte puisque l'imagerie TEP montre que seulement 3 sites métastatiques ou moins sont détectés, chez 3 CP sur 4 en récurrence [11].

Les thérapies ciblées dirigées contre les métastases nécessitent des méthodes d'imagerie qui identifient la maladie oligométastatique pour éviter la morbidité associée au traitement inapproprié d'une maladie reconnue ultérieurement comme polymétastatique. Ces modalités d'imagerie doivent permettre ensuite de valider l'efficacité et de surveiller la réponse thérapeutique. Les méthodes d'imagerie « conventionnelles », toujours recommandées dans les lignes guides pour détecter l'extension polymétastatique du CP [12, 13], ont des

performances diagnostiques insuffisantes pour identifier de manière fiable la maladie oligométastatique [14]. En médecine nucléaire, l'imagerie moderne correspond à la tomographie par émission de positons (TEP) hybride, TEP/TDM voire TEP/IRM, avec des radiopharmaceutiques détectant le tissu cancéreux du fait de son hypermétabolisme ou de la surexpression d'une structure accessible au radiopharmaceutique circulant, comme l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA). Ils permettent une identification plus précoce et un dénombrement plus sensible des métastases que l'approche morphologique ou la scintigraphie osseuse (SO) et sont adaptés à la détection de l'extension secondaire oligométastatique [15, 16].

La biologie individualisée peut constituer un autre apport à cette caractérisation. L'étude du génome tumoral d'un patient donné pourrait aider à déterminer si le potentiel métastatique du CP est limité. Elle a surtout été rapportée dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCPRC) ; le séquençage complet du génome de 101 mCPRC a montré, chez 81% des patients, l'amplification d'un activateur en amont du gène codant le récepteur des androgènes [17]. On a également observé des mutations touchant la p53, BRCA2 et CDK12 [18]. L'analyse des cellules cancéreuses circulantes et leur expression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) aide à dépister le stade mCPCR [19]. Bien plus tôt dans l'évolution du CP, on peut préciser, lors du diagnostic initial, la classification du risque métastatique par une analyse du génome complet, du transcriptome et du méthylome [20] ou par l'étude de la réponse immunitaire des cellules T à la présence du CP [21]. La « biopsie liquide » peut aussi permettre l'analyse des microARN circulants, qui régulent l'expression post-transcriptionnelle de l'ARN messenger, dont certains sont proposés comme biomarqueurs du CP [22-24]. Cependant, Dhont et col. [25] n'ont pas réussi à distinguer, sur la base du profil d'ARN messagers circulants, 44 PC en récurrence oligométastatique de 39 PC

polymétastatiques chez qui la durée médiane de survenue de la résistance à la castration était significativement plus courte.

La biologie et l'imagerie sont complémentaires puisque la caractérisation biologique d'une forme de CP à risque métastatique incite à localiser d'éventuelles métastases macroscopiques par imagerie pour guider une thérapie ciblée.

2 Définition du CP oligométastatique

On englobe actuellement sous le vocable de CP oligométastatique au moins deux entités distinctes correspondant probablement à un substratum biologique différent.

Le CP oligométastatique de novo correspond à une extension secondaire limitée, détectable avant tout traitement radical. Par conséquent, les stratégies de traitement possibles pour les oligométastases de novo doivent prendre en charge un site tumoral primitif intact en plus des lésions à distance.

La récurrence oligométastatique désigne le développement limité de sites secondaires après un traitement initial par prostatectomie radicale (PR) ou par radiothérapie (RT).

On a plus récemment identifié « l'oligoprogression » qui correspond à des métastases étendues mais dont seulement quelques unes progressent de façon limitée durant la thérapie systémique [26, 27].

Le critère retenu pour considérer l'extension secondaire d'un CP comme oligométastatique est le plus fréquemment basé sur le nombre de sites détectés à distance de la loge prostatique.

Selon un recensement effectué récemment par Foster et col., [6] sur 25 études rétrospectives et 1 seule prospective (hors cas cliniques), le critère était de 3 métastases au plus dans 13 études (50%), 4 au plus dans 3 études (12%) et 5 au plus dans 10 études (38%). Selon cette même analyse de la littérature et du site internet ClinicalTrial.gov [6], 20 études prospectives en cours sur la prise en charge thérapeutique du CP oligométastatique ont opté pour des critères d'inclusion qui ne sont pas identiques: 3 métastases au plus dans 12 études (60%), 4 métastases au plus dans 3 études (15%) et 5 métastases au plus dans 5 études (25%). Des critères supplémentaires ont été proposés : une extension des lésions limitée à 1 ou 2 organes dans 2 études, une atteinte exclusive des ganglions lymphatiques dans 11 études ou l'exclusion de l'extension secondaire intracrânienne dans 3 études.

3 Imagerie de médecine nucléaire dans le CP potentiellement oligométastatique

L'évaluation précise de l'extension métastatique constitue la base de la définition de CP oligométastatique et l'imagerie y joue un rôle crucial.

Au sein des modalités d'imagerie nucléaire, la scintigraphie osseuse (SO) au bisphosphate marqué au ^{99m}Tc reste citée dans les lignes guides pour la recherche de métastases osseuses avant traitement chez les patients à haut risque et en cas de récurrence biologique avec élévation de la concentration sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) [12,13]. Cet examen est facilement disponible, pratiqué par tous les centres de médecine nucléaire en France ; la tomoscintigraphie hybride TEMP/TDM est souvent effectuée en complément des images planaires. La SO peut être utile, devant une concentration très élevée de PSA pour mettre en évidence de façon urgente une invasion osseuse polymétastatique. Néanmoins, du fait de sa faible spécificité et de la résolution limitée des images, la SO sous-estime l'extension osseuse

réelle, ce qui entraînerait une trop grande proportion de patients atteints d'un CP caractérisés comme oligométastatique au niveau du squelette ; la SO n'est pas adaptée à cette indication.

L'imagerie fonctionnelle TEP, de meilleure résolution, a, elle un intérêt démontré.

Depuis les débuts de la TEP clinique, il y a plus de 20 ans, il a été montré que l'analogue radioactif du glucose, le 18F-fluorodésoxyglucose ou FDG, radiopharmaceutique le plus utilisé en TEP oncologique ne convenait pas à la détection de la plupart des formes du CP et de ses métastases [28], à temps de doublement long.

Mais d'autres radiopharmaceutiques disponibles en France sont appropriés.

3.1 ¹⁸F-fluorure de sodium ou FNa : détection des métastases de l'os cortical

Un traceur TEP s'accumulant dans l'os en formation a été proposé dès 1962 par Blau et col. [29] : le ¹⁸F-fluorure de sodium ou FNa. Il a obtenu une AMM en France en 2008, lors de la pénurie de ^{99m}Tc, comme alternative à la SO pour la détection des métastases osseuses, avec de nombreux avantages : une attente beaucoup plus courte entre injection et imagerie (45 à 60 min), une meilleure résolution des images TEP tomographiques et couplées à la TDM sur tout le corps entier en une durée d'acquisition raisonnable, une meilleure fixation du traceur dans l'os cortical, et l'absence d'interférence d'un traitement par bisphosphonates, pour une radioexposition similaire.

Dès 2006, l'étude d'Even-Sapir et col. [30] chez 44 patients atteints d'un CP à haut risque de métastases a montré que la sensibilité et la spécificité pour la détection des métastases osseuses n'étaient que de 70% et 57% respectivement pour la SO avec images planaires et de

92% et 82% en tomoscintigraphie TEMP, contre 100% et 100% pour la TEP/TDM au FNa, différence significative. Cette supériorité attendue, qui est importante lorsqu'il s'agit de dénombrer les lésions secondaires osseuses, a largement été confirmée depuis [31-33].

Cependant, la définition du CP oligométastatique impose de répertorier non seulement les métastases de l'os cortical visualisées avec le FNa mais aussi les métastases osseuses intramédullaires, les métastases ganglionnaires et les métastases viscérales, ce qui nécessite d'autres radiopharmaceutiques.

3.2 ¹⁸F-fluorocholine ou FCH : hypermétabolisme des métastases du squelette ou des tissus mous (figure 1)

La choline, composant des phospholipides constituants essentiels de la membrane cellulaire, s'avère être un excellent biomarqueur pour l'imagerie de la prolifération cellulaire. Une modification du métabolisme de la choline a été rapportée dans de nombreuses néoplasies dont le CP, reflétant une augmentation de sa disponibilité pour les cellules cancéreuses proliférant, grâce à une augmentation du transport intracellulaire de la choline et de l'activité de l'enzyme choline kinase.

Un analogue fluoré de la choline, la ¹⁸F-fluorocholine ou FCH a obtenu une AMM en 2010. Il peut être produit industriellement et est actuellement disponible dans toute la France, contrairement à la choline marquée au carbone-11 qui n'est disponible que dans quelques centres en Allemagne, en Italie et aux USA.

La fixation par le CP et ses métastases est très rapide, décelable avant que le traceur éliminé par les reins soit visible dans les uretères puis la vessie. Une acquisition d'image est donc

possible dans les minutes qui suivent l'injection de FCH, pour l'analyse de la loge prostatique et du pelvis. La fixation par les lésions de CP persiste ensuite, ce qui permet de réaliser la TEP/TDM du corps entier. L'activité conseillée est de 3 à 4 MBq/kg de masse corporelle, correspondant à une dose efficace de 5,6 mSv. Il est souhaitable de suspendre un traitement par la colchicine [34] et d'éviter les efforts musculaires avant l'examen ; les stimulants de l'hématopoïèse gênent la visualisation des métastases osseuses [35].

Son indication couvre la stadification initiale du CP à haut risque métastatique et la détection des récurrences [36].

En cas de récurrence biologique, selon la méta-analyse de 14 articles par Treglia et col [37] la TEP/TDM à la FCH permet d'obtenir un taux de détection de 65% chez les patients dont la concentration sérique de PSA > 1 ng/mL ou avec un temps de doublement < 6 mois. Dans l'étude multicentrique française prospective ICHOROPRO, le taux de changement dans la prise en charge était de 100/179 = 56%, considéré comme pertinent par un jury indépendant dans 89 cas [38]. L'étude prospective comparative FLUPROSTIC a inclus des CP suspectés d'être métastatiques (27 patients en stadification, 59 en récurrence biologique et 15 en CPRC considéré jusque-là comme non métastatique) qui ont bénéficié de deux TEP/TDM à la FCH et au FNa et de l'IRM de diffusion du corps entier. Dans cette circonstance clinique, l'impact sur la prise en charge a été de 29%, le plus élevé des 3 modalités d'imagerie, du fait de la TEP/TDM à la FCH, avec une pertinence des décisions de 98% [39]. Sur une série de 324 CP en récurrence biologique de découverte récente dont la concentration sérique de PSA était inférieure à 5 ng/mL, la TEP/TDM à la FCH PET/CT a caractérisé comme oligométastatiques 40% des patients et même plus de 60% des patients dont le temps de doublement du PSA était inférieur ou égal à 6 mois [40].

Les métastases au stade mCPRC fixent aussi la FCH, avec une performance diagnostique supérieure à celle de l'imagerie conventionnelle dont la SO, de la TDM et de l'IRM du rachis [41, 42].

La FCH est donc potentiellement utile pour la détection du CP oligométastatique, que ce soit de novo, en récurrence ou en progression.

La performance de la FCH pour la détection des métastases osseuses a été particulièrement étudiée, lors de la stadification des CP à haut risque ou lors de récurrences biologiques. Dans l'étude bi-centrique de Langsteger et col. [43], prospective et avec lecture en insu, la performance au niveau patient était comparable pour le FNa et la FCH. Cependant, dans le groupe de patients adressés pour suspicion de récurrence, la spécificité au niveau lésion était significativement meilleure avec la FCH qu'avec le FNa (96% contre 91%) alors que la sensibilité de 89% était identique pour les deux traceurs. La FCH présente l'avantage de pouvoir visualiser les métastases de petite taille limitées à la moelle osseuse, contrairement à la SO et à la TEP au FNa. Dans l'étude de Poulsen et col. [32], la meilleure exactitude pour détecter des localisations rachidiennes était obtenue avec la FCH (87%) puis le FNa (81%) et enfin la SO (61%).

La FCH peut également être fixée par des métastases de CP des tissus mous.

La sensibilité de la TEP/TDM à la FCH pour déceler l'invasion lymphatique lors de la stadification initiale reste décevante. Dans l'étude de Hacker et col. [44], sur 20 patients avec un CP de risque métastatique intermédiaire ou élevé prouvé par biopsie et devant être traité

par prostatectomie radicale laparoscopique, la TEP/TDM à la FCH a visualisé les métastases ganglionnaires dans 1 cas sur 10, soit une sensibilité de 10% seulement contre 80% avec la méthode du ganglion sentinelle, au prix de 2 résultats faux-positifs du fait de ganglions inflammatoires. Il faut cependant noter que le diamètre moyen des métastases ganglionnaires était de 3,8 mm seulement et que la technique de détection du ganglion sentinelle est peu répandue lors de la prostatectomie pour CP. La FCH a l'intérêt de pouvoir détecter un ganglion positif dans une aire ganglionnaire d'invasion habituelle et donc rarement explorée, iliaque commune, périvésicale ou péirectale/présacrée. Par contre une fixation d'intensité modérée et souvent bilatérale est fréquemment observée au niveau des ganglions lymphatiques inguinaux superficiels et profonds, médiastinaux et axillaires ; elle n'est généralement pas spécifique de CP, correspondant à une réaction inflammatoire.

En cas de récurrence occulte avec imagerie conventionnelle non conclusive, la découverte de ganglions hyperfixants en dehors de ces aires ganglionnaires a une forte valeur diagnostique et un impact sur la prise en charge du patient.

La TEP/TDM à la FCH permet aussi de détecter des métastases viscérales, plus rares. Dans l'étude multicentrique française ICHOROPRO incluant 179 patients en récurrence biologique occulte de CP [38], des foyers considérés comme pathologiques correspondaient à une récurrence locale chez 51 patients (28%), une récurrence ganglionnaire régionale chez 47 patients (26%), des métastases du squelette chez 15 patients (8%) et des foyers viscéraux chez 10 patients (6%) ; les foyers pulmonaires qui ont été biopsiés correspondaient 2 fois à une métastase de CP, 2 fois à un cancer bronchopulmonaire primitif et 4 fois à une lésion inflammatoire. De façon concordante, Rager et col. [45], sur 225 TEP/TDM (52 en stadification initiale et 173 en restadification de CP), ont observé 13 fois des foyers

pulmonaires : 3 métastases du CP, 5 cancers pulmonaires primitifs, 5 lésions bénignes. La FCH est un traceur métabolique qui n'est pas spécifique du CP. Outre les lésions inflammatoires, d'autres cancers primitifs (cancer bronchopulmonaire mais aussi carcinome hépatocellulaire, cancer du sein, tumeur cérébrale ...) peuvent se traduire par des foyers actifs, tout comme certaines tumeurs bénignes [36, 46, 47]. Inversement on a décrit un aspect hypofixant de métastase hépatique de CP par rapport à la forte activité physiologique du foie sain [48].

3.3 ¹⁸F-fluciclovine : un autre traceur métabolique

Un analogue de la leucine, le ¹⁸F-FACBC ou ¹⁸F-fluciclovine, testé chez l'homme depuis 2007 aux USA y a obtenu une AMM et une mention dans la ligne guide du NCCN [13]. L'AMM a été récemment étendue à l'UE pour la détection de la récurrence du CP et la ¹⁸F-fluciclovine devient disponible en France. Par rapport à la FCH, la dose efficace correspondant aux 370 MBq de l'AMM est plus forte (8,2 mSv) et l'acquisition TEP doit se faire très précocement entre 3 et 5 min après injection, les images tardives n'étant pas contributives. Sa performance pour la stadification ganglionnaire initiale est limitée ; dans une étude, elle a détecté seulement 1 patient sur 7 avec invasion métastatique [49]. Pour la détection de la récurrence, aucune étude comparative avec la FCH n'est publiée. Une étude comparative avec la ¹¹C-choline, traceur non utilisé en France, a montré une différence limitée en sensibilité (37 contre 32%) et exactitude (38% contre 32%) [50]. L'impact de la TEP/TDM à la ¹⁸F-fluciclovine a été récemment évalué dans l'étude LOCATE à 59% de changement de prise en charge, sans analyse de la pertinence de ces changements ni évaluation de l'atteinte oligométastatique [51]. A notre connaissance aucune étude n'est actuellement basée sur la caractérisation avec ce radiopharmaceutique du CP comme oligométastatique.

3.4 Ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA)

Le PSMA est un antigène transmembranaire exprimé par pratiquement tous les CP ; il a une fonction enzymatique de glutamate carboxypeptidase dont la signification physiopathologique n'est pas connue. Des ligands ou antagonistes de cette enzyme ont été marqués avec des nucléides pour l'imagerie TEP. Parmi ceux-ci le ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC ou « PSMA-11 », marqué au gallium-68, fait actuellement l'objet du plus grand nombre d'articles. L'activité recommandée est de 2 MBq/kg de masse corporelle avec un délai de 60 min entre administration et acquisition des images [52], la dose efficace pour 140 MBq est de 2,5 mSv [53].

Récemment plusieurs autres ligands du PSMA marqués au fluor-18, le DCFBC, le DFCPyL et le PSMA-1007, ont été testés chez l'homme. Le ^{18}F -PSMA-1007 présente l'avantage d'une absence d'excrétion urinaire pour déceler les lésions pelviennes. L'activité administrée est comprise entre 250 et 370 MBq, la dose efficace de l'ordre de 5,5 mSv, mais ces ligands fluorés ont aussi en commun un délai optimal entre injection et acquisition des images assez long, 120 min voire plus [54-56].

Avec tous ces ligands du PSMA, on visualise en TEP mieux qu'avec la FCH les lésions de CP car le bruit de fond est moins élevé, ce qui permet la détection de lésions de petite taille, en particulier des ganglions lymphatiques ou des métastases osseuses intramédullaires, car la fixation physiologique par la moelle osseuse est également plus faible. Cette famille de radiopharmaceutiques semble actuellement être la plus prometteuse pour caractériser le CP comme oligométastatique [14].

La TEP/TDM au PSMA-11 est performante pour la stadification du CP à risque métastatique intermédiaire ou élevé. Maurer et col. [57] rapportent, chez 130 CP avant prostatectomie, une invasion ganglionnaire dans 41 cas, mieux décelée par la TEP au PSMA-11 (sensibilité = 66%, spécificité = 99%) que par l'imagerie morphologique (sensibilité = 44%, spécificité = 85%). Dans une série de 21 CP à haut risque, l'exactitude pour déceler l'invasion des ganglions pelviens était de 95% pour la TEP au PSMA-11 contre 80% pour l'IRM et 75% pour la TDM ; pour l'invasion des ganglions non pelviens, de 100% contre 75% pour la TDM [58]. Selon une méta-analyse de 7 études, sur un total de 273 CP en stadification, un foyer loco-régional a été détecté chez 203 patients (74%) [59]. 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 une étude rétrospective chez 21 patients atteints d'un CP considéré comme oligométastatique de novo avec au plus 3 métastases sur l'imagerie conventionnelle, la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA a amené à diminuer le stade à CP non métastatique dans 12 cas et à l'augmenter à CP polymétastatique dans 1 cas [60].

Un piège d'interprétation est la fixation du PSMA-11 par les plexus nerveux coeliaques voire d'autres plexus nerveux, confirmée en immunohistochimie, qui pourraient être interprétés à tort comme des ganglions lymphatiques métastatiques [61]. Dans les tissus anormaux, le PSMA n'est pas aussi spécifique du CP que son nom l'indique et peut être surexprimé d'autres pathologies néoplasiques ou non. Par exemple, dans une cohorte de 1889 patients atteints de CP ayant bénéficié d'une TEP/TDM ou d'une TEP/IRM, 85 foyers pulmonaires de fixation du PSMA-11 ont été observés chez 45 patients ; ils correspondaient à une métastase du CP pour 76 foyers, à un cancer primitif du poumon dans 7 cas et à de la tuberculose active dans 2 cas, sans possibilité d'orienter le diagnostic grâce à l'intensité de fixation du PSMA-11 [62].

Le PSMA-11 est également capable de mettre en évidence des sites de récurrence du CP (**Figure 2**). Selon une méta-analyse déjà citée, incluant 9 études en restadification, la TEP/TDM a été positive chez 799 des 983 patients (80%) [59].

Une étude prospective comparative du PSMA-11 et de la FCH a inclus 38 CP en récurrence biologique [63]. La TEP a été positive avec les deux traceurs dans 11 cas, avec le PSMA seul dans 14 cas et avec la FCH seule dans 1 cas, qui s'est avéré faux-positif, et négative avec les deux traceurs chez 12 patients. Pour des concentrations sériques de PSA inférieures à 0,5 ng/mL, le taux de détection était de 50% avec le PSMA-11 contre 13% avec la FCH. Dans notre étude pilote française sur 33 patients dont la TEP/TDM à la FCH n'était pas contributive, le taux de positivité de la TEP au PSMA-11 était de 76% et le taux de changement de prise en charge du patient de 67% [64]. Dans une autre série de 223 CP en récurrence, la TEP au PSMA-11 a induit un changement de prise en charge dans 60% des cas [65], avec une diminution du taux de traitement systémique de 60% à 34%. Le traitement ciblé des métastases a permis une réponse complète à 6 mois dans 45% des cas. Dans l'étude de Schwenck et col.[66] incluant 103 CP en récurrence biologique et 20 de novo, 13 CP considérés comme oligométastatiques au vu des résultats de la TEP/TDM à la ¹¹C-choline, ont été réévalués comme polymétastatiques au vu de la TEP/TDM au PSMA-11 qui montrait plus de 3 foyers évocateurs de métastases. En revanche, 3 patients oligométastatiques au vu de la TEP au PSMA-11 PET avaient plus de 3 foyers évocateurs de métastases sur la TEP/TDM à la ¹¹C-choline. La TEP/TDM a été concordante avec les deux radiopharmaceutiques chez 28 patients avec plus de 3 foyers probablement métastatiques et 35 CP caractérisés comme oligométastatiques.

La TEP/TDM au PSMA-11 est également appropriée pour le suivi de la chimiothérapie par docetaxel du CPRC, montrant plus de lésions que la TDM en cas de progression, soit un potentiel pour caractériser l'oligoprogession [67].

Le PSMA-11 est donc lui aussi potentiellement utile pour la détection du CP oligométastatique, que ce soit de novo, en récurrence ou en progression.

Des ligands du PSMA marqués au ^{18}F sont proposés, pour faciliter la pratique de la TEP en routine sur de grandes séries de patients.

Chez 9 CP avant hormonothérapie et 8 CPRC, la TEP/TDM au DCFBC a montré plus de lésions que l'imagerie conventionnelle [54] ; mais, dans une autre étude sur 28 patients, la TEP/TDM a visualisé plus de foyers du squelette avec le FNa qu'avec le DCFBC [68].

Lors de la stadification initiale de 25 CP à haut risque mais considérés comme intraprostatiques, la TEP/TDM au DCFPyL a révélé des métastases ganglionnaires chez 7 patients et à distance chez 3 patients [69]. Le DCFPyL et la PSMA-1007 pratiqués chez 12 CP à la stadification ont visualisé les lésions de façon identique [70].

En récurrence de CP, une étude pilote a comparé le DCFPyL et le PSMA-11 chez 14 patients [71]. Tous les foyers suspects identifiés avec le PSMA-11 étaient aussi visibles avec le DCFPyL qui révélait des foyers supplémentaires chez 3 patients. Chez 68 CP en récurrence biologique, la TEP/TDM au DCFBC n'a été positive que dans 60% des cas alors qu'il ne s'agissait pas de récurrence occulte puisque 39 lésions étaient également visibles dans le champ de l'IRM multiparamétrique [72]. Le taux de détection grâce au ^{18}F -PSMA-1007 était de 95%

dans une série de 100 CP en récurrence biologique [73], révélant 67 foyers osseux, 107 foyers des ganglions lymphatiques et 2 foyers des tissus mous. Dans une étude multicentrique du ¹⁸F-PSMA-1007 sur 204 patients en récurrence biologique [74], le taux de détection variait de 94% pour une concentration sérique de PSA > 2 ng/mL à 62% pour moins de 0,5 ng/mL ; des foyers ganglionnaires ont été détectés, pelviens chez 102 patients, rétropéritonéaux chez 49 patients et sus-diaphragmatiques chez 12 patients, des foyers du squelette chez 101 patients et viscéraux chez 9 patients. Un facteur de meilleure détection était un traitement par hormonothérapie dans les 6 mois précédant l'examen.

4 Quelle est la place actuelle de l'imagerie nucléaire dans la prise en charge du CP oligométastatique ?

Il est difficile de répondre à cette question car il existe un délai de plusieurs années entre l'évolution de la pratique médicale et sa traduction dans des articles publiés. Or on assiste actuellement à une efflorescence de la publication de rapports d'étude sur les avancées de prise en charge du CP caractérisé comme oligométastatique. Le recensement très documenté adressé pour publication en septembre 2018 par Foster et col. [6] mentionne 28 études publiées (hors cas cliniques) dont une seule étude prospective. Trois mois plus tard, nous avons recensé, sans prétention à l'exhaustivité, pas moins de 10 études supplémentaires publiées dont 3 prospectives [75-84].

La TEP/TDM semble être actuellement la modalité de choix pour détecter le CP oligométastatique aux différentes étapes de l'évolution du CP. Sur 22 études où la ou les modalités d'imagerie caractérisant le CP comme oligométastatique, qui représente le critère d'inclusion, sont mentionnées explicitement dans l'article rapportant l'étude, la TEP/TDM est l'imagerie de référence ou fait partie des examens imagerie pratiqués pour déceler les

oligométastases dans 17 d'entre elles (77%) : 8 avec la FCH, 4 avec un ligand du PSMA, 4 avec la ^{11}C -choline et 1 avec le FNa. La SO est pratiquée dans 7 études.

Par contre, sur 21 études cliniques en cours répertoriées dans ClinicalTrials.gov, la TEP/TDM n'est le critère d'inclusion et/ou retenue pour évaluer l'objectif que dans 8 études seulement (38%) [6]. Ce retard à intégrer la TEP dans les études prospectives est dû à plusieurs facteurs parmi lesquels :

- la faible disponibilité de la TEP, réelle ou perçue, surtout lors de la rédaction des protocoles (certains datent de plusieurs années) avec comme conséquence le risque, réel ou perçu, de se priver de patients incluables en rendant obligatoire cet examen ;
- l'absence de traceur TEP du CP marqué au ^{18}F disponible aux USA avant l'AMM de la fluciclovine ;
- le prix (trop) élevé de la TEP pratiquée dans un essai clinique par rapport aux autres modalités d'imagerie ;
- la compétition entre plusieurs radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP du CP, sans AMM pour les plus innovants ce qui complique le dossier d'autorisation de l'essai, et la fréquente hétérogénéité de réalisation pratique entre centres de TEP (quel radiopharmaceutique et quelle pratique communs imposer dans un essai multicentrique ?)
- avec comme corollaire une opinion très éparse lors d'une récente réunion de consensus [85]. Parmi les participants, 10% ne croyaient pas que la notion de CP oligométastatique ait une signification clinique. Ceux qui le croyaient choisissaient les méthodes d'imagerie suivantes pour détecter la maladie métastatique : 47% une TEP/TDM seule (choline, fluciclovine ou ligand du PSMA), 25% l'association d'une IRM pelvienne et d'une TEP/TDM, 22% une TDM et / ou une IRM associée à une SO,

4% l'association d'une IRM pelvienne et d'une IRM du corps entier, et 2% une IRM du corps entier seule.

Un point encourageant est que l'étude prospective ORIOLE [86] comparant la radiothérapie stéréotaxique sur les cibles oligométastatiques à la simple observation sans intervention, avec un objectif principal basé sur la progression à 6 mois, comporte l'évaluation de la TEP/TDM au DCFPyL, et de la biopsie liquide pour étude du nombre des cellules cancéreuses circulantes, de leur ADN cancéreux et du répertoire des cellules T.

Il n'entre pas dans le champ de cet article, traitant du point de vue du médecin nucléaire, d'inclure une analyse approfondie des résultats d'efficacité et de tolérance publiés par les oncologues ou les radiothérapeutes suite à l'introduction de la thérapie ciblée du CP oligométastatique : RT le plus souvent stéréotaxique mais aussi ablation chirurgicale de ganglions lymphatiques, voire cryo ou thermoablation. Dans leur article de synthèse récent, Foster et col. [6] les résumant ainsi : « Depuis le premier cas clinique paru en 2007, au moins 34 autres rapports d'études ont suggéré des résultats oncologiques généralement favorables ».

Cependant, un rappel méthodologique peut être utile quant à l'interaction entre amélioration de la performance des méthodes de (re)stadification, en particulier par l'introduction de la TEP, et de l'approche thérapeutique. La plupart des études rétrospectives (qui sont actuellement majoritaires dans la prise en charge du CP oligométastatique) ne comportent pas de bras « témoin » dans lequel on continue à pratiquer l'approche thérapeutique « classique » tout en ayant sélectionné les patients comme oligométastatiques sur les mêmes critères que les patients traités par l'approche à évaluer. On ne peut alors effectuer pour le critère retenu qu'une comparaison historique avec les résultats rapportés dans l'approche « classique »

(survie globale, ou sans récurrence ou sans débuter l'hormonothérapie ou sans passage au stade CPRC, ou sans perte du contrôle tumoral (failure-free) ...). Une différence significative pour le critère retenu peut correspondre non pas à la supériorité de la nouvelle approche thérapeutique mais à l'amélioration du classement des patients par la méthode (re)stadification, dans le cas présent en y ajoutant la TEP ou en remplaçant l'imagerie conventionnelle par la TEP. C'est l'effet Will-Rogers, qui a été proposé par Feinstein et col comme contribuant à l'évolution apparemment favorable de la survie dans le cancer du poumon [87] puis dans plusieurs cancers bénéficiant de l'imagerie TEP par Basu et col. [88]. La meilleure sensibilité de détection des métastases débutantes aboutit à une « migration de stade ». On peut schématiser l'influence de cet effet dans le cadre de la prise en charge du CP de la façon suivante. Des CP considérés comme non métastatiques sont classés oligométastatiques mais ils ont probablement une moindre masse tumorale que ceux qui étaient classés oligométastatiques jusque là par des modalités diagnostiques moins sensibles. Ces patients ont potentiellement une bonne réponse à tout type de traitement. Parallèlement ne sont plus inclus dans l'étude des CP considérés comme oligométastatiques qui se révèlent polymétastatiques, dont on attend un faible taux de réponse à tout type de traitement. Globalement la nouvelle approche thérapeutique apparaît supérieure aux résultats historiques de l'approche « classique » du seul fait d'une meilleure classification des patients, d'où l'importance d'un bras témoin.

5 Conclusion

Le terme «cancer oligométastatique de la prostate» désigne actuellement un groupe hétérogène de stades évolutifs, le CP oligométastatique de novo lors de la stadification initiale, la récurrence l'oligométastatique et le CP en « oligoprogression » peu représenté dans les études

rétrospectives actuelles, qui correspond a priori à la situation oligométastatique de plus mauvais pronostic.

Les critères couramment utilisés pour caractériser le CP comme oligométastatique sont actuellement fondés sur l'imagerie mais ne sont pas standardisés, tant en ce qui concerne la ou les modalités d'imagerie à utiliser, que le nombre maximum de métastases visualisées, de 3 à 5 selon les études, et la prise en compte de la localisation des métastases. Pour recenser les lésions probablement métastatiques du CP, l'imagerie fonctionnelle TEP avec un ligand du PSMA est actuellement la plus prometteuse, à notre avis, partagé par des thérapeutes auteurs de plusieurs avis d'expert [6, 89]. Cependant, les métastases viscérales, bien que peu fréquentes, semblent être un facteur péjoratif alors qu'il est difficile de les distinguer en imagerie des seconds cancers primitifs ou de certaines lésions bénignes. D'autre part l'imagerie, même fonctionnelle, ne donne qu'un aperçu instantané de l'extension métastatique macroscopique ; elle ne visualise pas l'extension microscopique, potentiellement évolutive si elle n'est pas ciblée, et il n'est pas prouvé, ni même pas certain, que l'importance de la surexpression d'une structure tel que le PSMA reflète l'agressivité du CP au niveau des foyers métastatiques visualisés. L'étude STOMP prospective d'Ost et col [7]. révèle une hétérogénéité d'évolution du CP classé en récurrence oligométastatique au vu de la TEP/TDM à la FCH : le CP a évolué vers une forme polymétastatique chez 19 des 31 (61%) dans le bras thérapie ciblée sur les métastase contre 16 des 31 patients (55%) dans le bras de surveillance seule. Peut-être la biopsie liquide pourra-t-elle apporter cette information complémentaire sur le potentiel évolutif d'un CP caractérisé comme oligométastatique sur l'imagerie fonctionnelle ; peut-être un élément pronostique sera-t-il fourni par la TEP/TDM au FDG, utilisé comme traceur pronostique en complément du radiopharmaceutique TEP sensible

utilisé pour le dénombrement, pour déceler parmi les oligométastases celles qui sont FDG positives et potentiellement agressives [90, 91] ?

Bibliographie

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.*1995;13:8-10.
2. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:378-82.
3. Treasure T. Oligometastatic cancer: an entity, a useful concept, or a therapeutic opportunity? *J R Soc Med.* 2012;105:242-6.
4. Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state—separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:549-57.
5. Di Lorenzo G, Buonerba C. Oligometastatic prostate cancer: is it only a matter of perspective? *Eur Urol.* 2018 Epub.
6. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: reality or figment of imagination. *Cancer.* 2018 Epub.
7. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis- directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:446-53.
8. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14:e28-37.

9. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:3-10.
10. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol.* 2013;24:2881-6.
11. De Bruycker A, Lamber B, Claeys T, et al. Prevalence and prognosis of low-volume, oligorecurrent, hormone-sensitive prostate cancer amenable to lesion ablative therapy. *BJU Int.* 2017;120:815-21.
12. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630-42.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate cancer. version 4.2018.
14. Joice GA, Rowe SP, Pienta KJ, Gorin MA. Oligometastatic prostate cancer: shaping the definition with molecular imaging and an improved understanding of tumor biology. *Curr Opin Urol.* 2017;27:533-41.
15. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C, EORTC Imaging Group. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* 2014;50:2519-31.

16. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol.* 2018;19:e534-45.
17. Quigley DA, Dang HX, Zhao SG, et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell.* 2018;174:758-69.
18. Wu YM, Cieslik M, Lonigro RJ, et al. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell.* 2018;173:1770-82.
19. Josefsson A, Linder A, Flondell Site D, et al. Circulating tumor cells as a marker for progression-free survival in metastatic castration-naïve prostate cancer. *Prostate.* 2017;77:849-58.
20. Gerhauser C, Favero F, Risch T, et al. Molecular evolution of early-onset prostate cancer identifies molecular risk markers and clinical trajectories. *Cancer Cell.* 2018;34:996-1011.
21. Wang Q, Gregg JR, Gu J, et al. Genetic associations of T cell cancer immune response with tumor aggressiveness in localized prostate cancer patients and disease reclassification in an active surveillance cohort. *Oncoimmunology.* 2018;8:e1483303.
22. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, et al. MicroRNA expression characterizes oligometastasis(es). *PLoS One.* 2011;6:e28650.
23. Kanwal R, Plaga AR, Liu X, Shukla GC, Gupta S. MicroRNAs in prostate cancer: functional role as biomarkers. *Cancer Lett.* 2017;407:9-20.

24. Zedan AH, Hansen TF, Assenholt J, et al. Circulating miRNAs in localized/locally advanced prostate cancer patients after radical prostatectomy and radiotherapy. *Prostate*. 2018 Epub
25. Dhondt B, De Bleser E, Claeys T, et al. Discovery and validation of a serum microRNA signature to characterize oligo- and polymetastatic prostate cancer: not ready for prime time. *World J Urol*. 2018 Epub
26. Triggiani L, Alongi F, Buglion M, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer*. 2017;116:1520-5.
27. Pembroke CA, Fortin B, Kopek N. Comparison of survival and prognosis factors in patients treated with stereotactic body radiotherapy for oligometastases or oligoprogression. *Radiother Oncol*. 2018;127:493-500.
28. Hoh CK, Seltzer MA, Franklin J, et al. Positron emission tomography in urological oncology. *J Urol* 1998;159:347–56.
29. Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med*. 1962;3:332–4.
30. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, et al. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287-97.

31. Talbot JN, Paycha F, Balogova S. Diagnosis of bone metastasis: recent comparative studies of imaging modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:374-410.
32. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [18F]choline positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) and [18F]NaF PET/CT. *BJU Int*. 2014;114:818-23.
33. Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, et al. Prospective study evaluating Na 18F PET/CT in predicting clinical outcomes and survival in advanced prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:886-92.
34. Roef MJ, van der Poel H, van der Laken CJ, Vogel WV. Colchicine must be stopped before imaging with [18F]-methylcholine PET/CT. *Nucl Med Commun*. 2010;31:1075-7.
35. Balogova S, Huchet V, Egrot C, et al. Effect of erythropoietin on bone marrow uptake of 18F-fluorocholine in prostate cancer: comparison with 18F-fluoride uptake. *Clin Nucl Med*. 2013;38:200-2.
36. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, et al. Cancer imaging with fluorine-18-labeled choline derivatives. *Semin Nucl Med*. 2007;37:420-8.
37. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:725-33.
38. Gillebert Q, Huchet V, other ICHOROPRO investigators. 18F-fluorocholine PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate cancer: Detection rate,

impact on management and adequacy of impact. A prospective multicentre study. PLoS One. 2018;13:e0191487.

39. Gauthé M, Aveline C, Lecouvet F, et al. Impact of sodium 18F-fluoride PET/CT, 18F-fluorocholine PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI on the management of patients with prostate cancer suspicious for metastasis: a prospective multicentre study. World J Urol. 2018 Epub.
40. Evangelista L, Cuppari L, Guttilla A, et al. Oligometastatic recurrent prostate cancer detects by fluorine-18-choline positron emission tomography/computed tomography in patients with prostate-specific antigen levels of up to 5 ng/mL. Nucl Med Commun. 2018;39:260-7.
41. McCarthy M, Siew T, Campbell A, et al. 18F-fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:14-22.
42. Balogova S, Zakoun JB, Michaud L, et al. Whole-body 18F-fluorocholine (FCH) PET/CT and MRI of the spine for monitoring patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: A pilot study. Clin Nucl Med. 2014;39:951-9.
43. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55:448-57.
44. Hacker A., Jeschke S., Leeb K., et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F] fluorocholine

positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2006;176:2014-8.

45. Rager O, Baskin A, Amzalag G, et al. Significance of 18F-fluorocholine PET/CT positive pulmonary lesions in prostate cancer patients. *Nuklearmedizin*. 2015;54:211-6.
46. Calabria F, Chiaravalloti A, Schillaci O. 18F-choline PET/CT pitfalls in image interpretation: an update on 300 examined patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2014;39:122-30.
47. Michaud L, Balogova S, Burgess A, et al. A pilot comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism: influence of thyroid anomalies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1701.
48. Dejust S, Messaoud L, Jallerat P, et al. Hepatic metastases from prostatic adenocarcinoma without elevated 18F-choline activity. *Clin Nucl Med*. 2018 ;43:780-81.
49. Jambor I, Kuisma A, Kähkönen E, et al. Prospective evaluation of 18F-FACBC PET/CT and PET/MRI versus multiparametric MRI in intermediate- to high-risk prostate cancer patients (FLUCIPRO trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:355-64.
50. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al. 18F-FACBC (anti1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus 11C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1601-10.

51. Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, LOCATE study group. The impact of Positron Emission Tomography with ¹⁸F-fluciclovine on the management of patients with biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE trial. *J Urol*. 2018 Epub.
52. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1014-24.
53. Demirci E, Toklu T, Yeyin N, et al. Estimation of the organ absorbed doses and effective dose from ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET scan. *Radiat Prot Dosimetry*. 2018 Epub.
54. Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, et al. Comparison of PSMA-based ¹⁸F-DCFBC PET/CT to conventional imaging modalities for detection of hormone-sensitive and castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:46-53.
55. Plyku D, Mena E, Rowe SP, et al. Combined model-based and patient-specific dosimetry for ¹⁸F-DCFpyL, a PSMA-targeted PET agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:989-98.
56. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:678-88.
57. 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.
58. Hirmas N, Al-Ibraheem A, Herrmann K, et al. [68Ga]PSMA PET/CT improves initial staging and management plan of patients with high-risk prostate cancer. *Mol Imaging Biol*. 2018 Epub.
59. 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.
60. Wong HS, Leung J, Bartholomeusz D, et al. Comparative study between 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer *J Med Imaging Radiat Oncol*.2018;62:816-22.
61. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, et al. [68Ga] PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:210-4.
62. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, et al. [68Ga] PSMA-HBED PET for differential diagnosis of suspicious lung lesions in patients with prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016 ;57:367-71.
63. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have

rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med.* 2015;56:1185-90.

64. Gauthé M, Belissant O, Girard A, et al. PET/CT and biochemical recurrence of prostate adenocarcinoma: added value of ⁶⁸Ga-PSMA-11 when ¹⁸F-fluorocholine is non-contributive. *Prog Urol.* 2017;27:474-81.
65. Müller J, Ferraro DA, Muehlematter UJ, et al. Clinical impact of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET on patient management and outcome, including all patients referred for an increase in PSA level during the first year after its clinical introduction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Epub.
66. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-labelled PSMA-11 and ¹¹C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 ; 44:92-101.
67. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:602-12.
68. Harmon SA, Bergvall E, Mena E, et al. A prospective comparison of ¹⁸F sodium fluoride PET/CT and PSMA-targeted ¹⁸F-DCFBC PET/CT in metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2018;59:1665-71.
69. Gorin MA, Rowe SP, Patel HD, et al. Prostate Specific Membrane Antigen targeted ¹⁸F-DCFPyL Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for the preoperative staging of high risk prostate cancer: results of a prospective, phase II, single center study. *J Urol.* 2018 ;199:126-32.

70. Giesel F, Will L, Lawal I, et al. Intra-individual comparison of 18F-PSMA-1007 and 18F-DCFPyL PET/CT in the prospective evaluation of patients with newly diagnosed prostate carcinoma: A pilot study. *J Nucl Med.* 2018;59:1076-80.
71. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [18F] DCFPyL and [68Ga] Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer. *Mol Imaging Biol.* 2015;17:575-84.
72. Mena E, Lindenberg ML, Shih JH, et al. Clinical impact of PSMA-based 18F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:4-11.
73. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, et al. Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:2055-61.
74. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2018 Epub.
75. Casamassima F., Masi L., Menichelli C., et al. Efficacy of eradicated radiotherapy for limited nodal metastases detected with choline PET scan in prostate cancer patients. *Tumori* 2011;97:49-55.
76. Bouman-Wammes EW, van Dodewaard-De Jong JM, Dahele M, et al. Benefits of using stereotactic body radiotherapy in patients with metachronous oligometastases of hormone-sensitive prostate cancer detected by [18F]fluoromethylcholine PET/CT. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15:e773-e782.

77. Cysouw M, Bouman-Wammes E, Hoekstra O, et al. Prognostic value of [18F]-fluoromethylcholine Positron Emission Tomography/Computed Tomography before stereotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101:406-10.
78. Oertel M, Scobioala S, Kroeger K, et al. Worth a local treatment? - Analysis of modern radiotherapy concepts for oligometastatic prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):185.
79. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:2353-66.
80. Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic abative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol.* 2018;74:455-62.
81. Tsumura H, Ishiyama H, Tabata KI, et al. Long-term outcomes of combining prostate brachytherapy and metastasis-directed radiotherapy in newly diagnosed oligometastatic prostate cancer: A retrospective cohort study. *Prostate.* 2018 Epub.
82. Vaugier L, Palpacuer C, Rio E, et al. Early toxicity of a phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer (OLIGOPELVIS GETUG P07). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018 Epub.

83. Lépinoy A, Silva YE, Martin E, et al. Salvage extended field or involved field nodal irradiation in 18F-fluorocholine PET/CT oligorecurrent nodal failures from prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:40-8.
84. Soldatov A, von Klot CAJ, Walacides D, et al. Patterns of progression after 68Ga-PSMA-ligand PET/CT-guided radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:95-104.
85. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol*. 2018;73:178-211.
86. Radwan N, Phillips R, Ross A, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer*. 2017;17:453.
87. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med*. 1985 ;312:1604-8.
88. Basu S, Alavi A. Staging with PET and the "Will Rogers" effect: redefining prognosis and survival in patients with cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1-4.
89. Boeri L, Sharma V, Karnes RJ. Radiotherapy for newly diagnosed oligometastatic prostate cancer. *Lancet*. 2018 Dec 1;392:2327-2328

90. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology*. 2002;59:913-8.

91. Jadvar H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer? *Semin Nucl Med*. 2016;46:502-506.

Remerciements

Les auteurs remercient toute l'équipe du service de médecine nucléaire de Tenon, en particulier tous les médecins seniors et juniors qui ont interprété les TEP/TDM, les radiopharmaciens juniors qui ont contribué au marquage et au contrôle de qualité des radiopharmaceutiques, tous les manipulateurs(trices) qui ont réalisé les examens, l'équipe d'encadrement, secrétariat et accueil.

Ils remercient également le Pr Alexandre Cochet pour sa relecture du manuscrit.













