

TEP/TDM au ligands du PSMA marqués au gallium-68

Mathieu Gauthé
Médecine Nucléaire
Hôpital Tenon - APHP

1

- Principes de l'imagerie TEP par ligands du PSMA
- Modalités administratives de réalisation
- Radiomarquage du ligand du PSMA-11 par le ^{68}Ga
- Performances et impact sur la prise en charge (^{68}Ga -PSMA-11)
- Perspectives diagnostiques: ligands du PSMA marqués au ^{18}F
- Radiothérapie Interne Vectorisée par ligands du PSMA marqués au ^{177}Lu

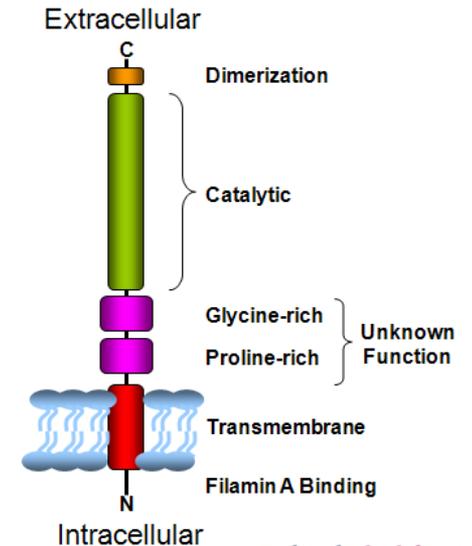
Principes de l'imagerie TEP par ligands du PSMA

■ Ag de surface surexprimé par 90-95% des cellules de CaP*

- ▶ Protéine membranaire de type II
- ▶ Internalisation après liaison avec le ligand du récepteur

■ Sa densité cellulaire augmente **, ***, ****

- ▶ Dans les hauts grades tumoraux
- ▶ Dans les maladies métastatiques
- ▶ Dans les maladies hormono-résistantes
- ▶ Comme effet des traitements anti-androgènes



Métabolique vs Récepteur

FCH

Métabolisme des phospholipides de la membrane cellulaire

Accumulation dans certains cancers à temps de doublement lent

Suraccumulation liée à la prolifération cellulaire



Ligand du PSMA

Liaison à un antigène de surface

Récepteur exprimé par la quasi-totalité des cellules de cancer de la prostate

Surexpression liée à caractéristiques tumorales



Modalités administratives de réalisation

Principaux Ligands disponibles en France

■ PSMA-11 (^{68}Ga): ATU nominative ou essai phase III

- ▶ 1^{er} patient français exploré en avril 2016
- ▶ Service de MN avec générateur de germanium/gallium
- ▶ Critères d'octroi automatique: récurrence biologique + FCH (ou fluciclovine) négative
- ▶ Autres indications: justification; étude ANSM au cas par cas

■ PSMA-617 (^{177}Lu): essai phase III \pm ATU

- ▶ 1^{er} patient français traité en avril 2018
- ▶ Traitement des CPRC en 3^{ème} ligne après NAAD et 1 à 2 lignes de taxane
- ▶ Essai « Vision » depuis janvier 2019 versus « best treatment care »

■ PSMA-1007 (^{18}F): essai phase III

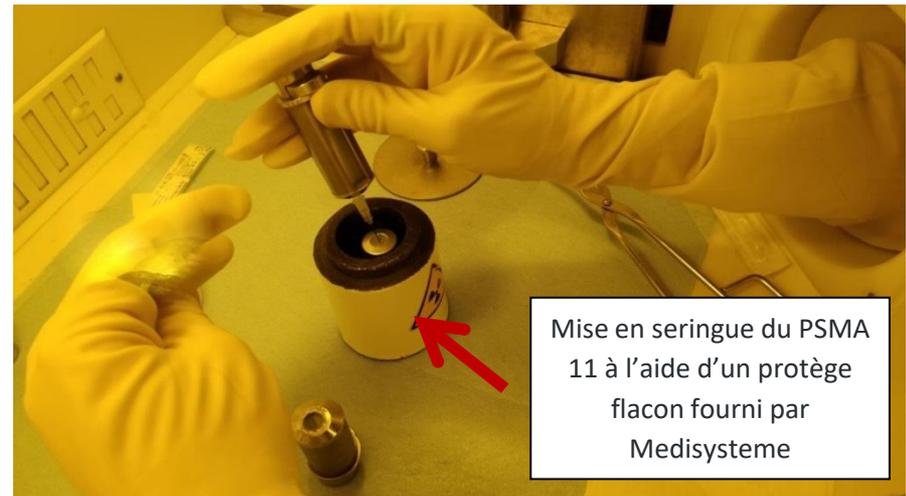
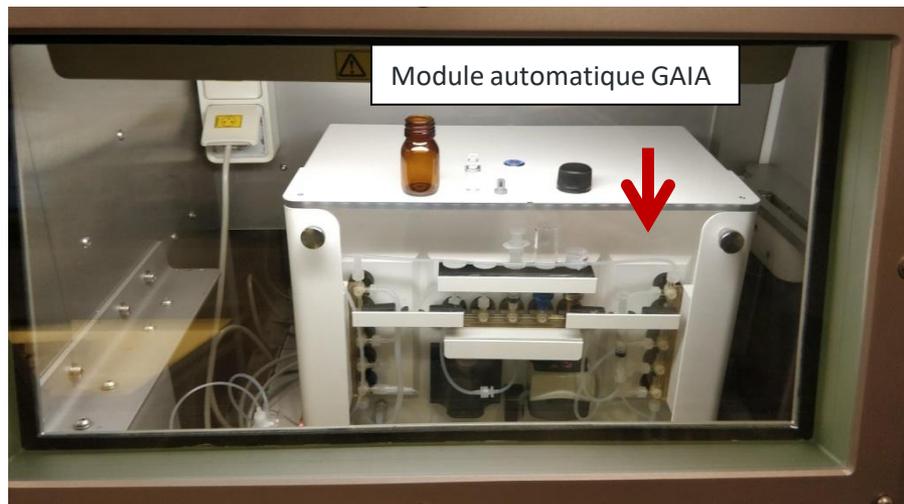
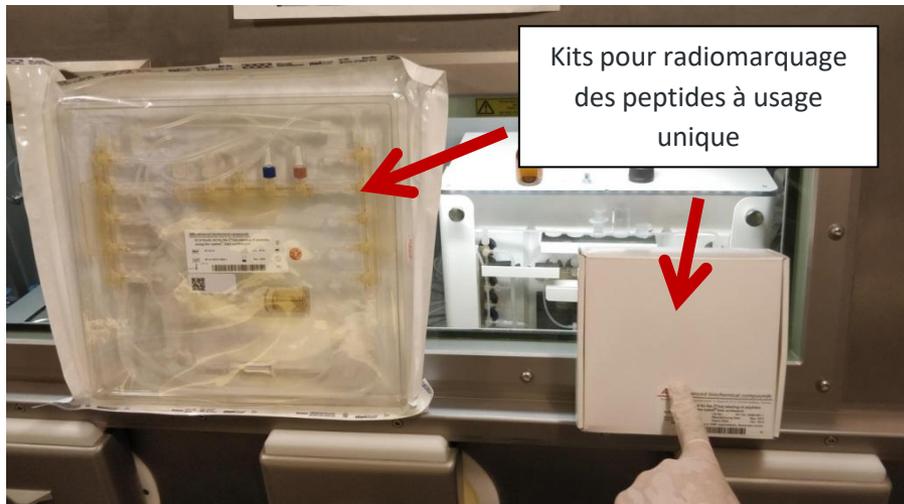
- ▶ 1^{er} patient français exploré en mars 2019
- ▶ Récurrence biologique après traitement définitif
- ▶ Comparaison prospective cross over versus FCH

Radiomarquage du ligand du PSMA-11

Enceinte de radiomarquage par gallium-68 haute énergie



Radiomarquage du PSMA-11 avec module Gaïa

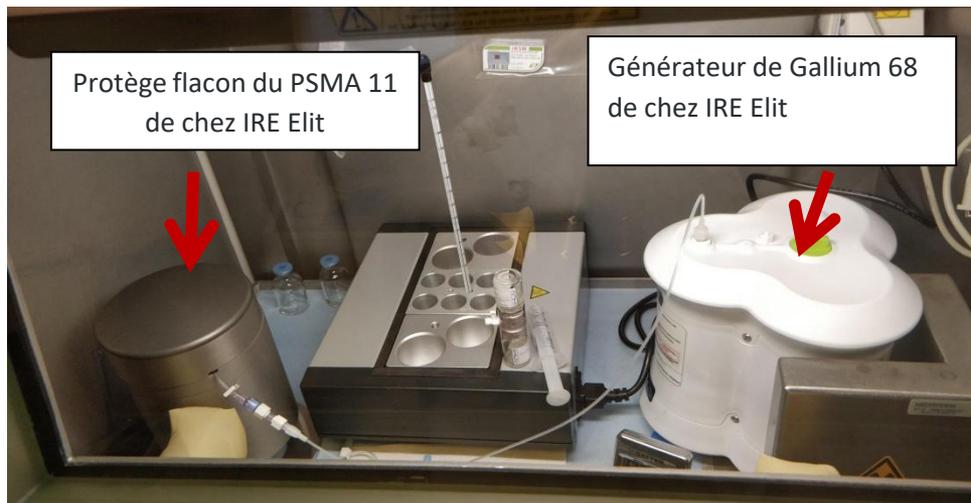


Durée totale du processus: 90 minutes ¹⁰

Radiomarquage du PSMA-11 avec trousse ANMI



Trousse de PSMA-11 de chez ANMI



Protège flacon du PSMA 11 de chez IRE Elit

Générateur de Gallium 68 de chez IRE Elit



Mise en seringue du PSMA 11 à l'aide d'un protège flacon fourni par ANMI

Durée totale du processus: 30 minutes ¹¹

Performances et impact sur la prise en charge (PSMA-11)

PSMA-11 en imagerie: performances

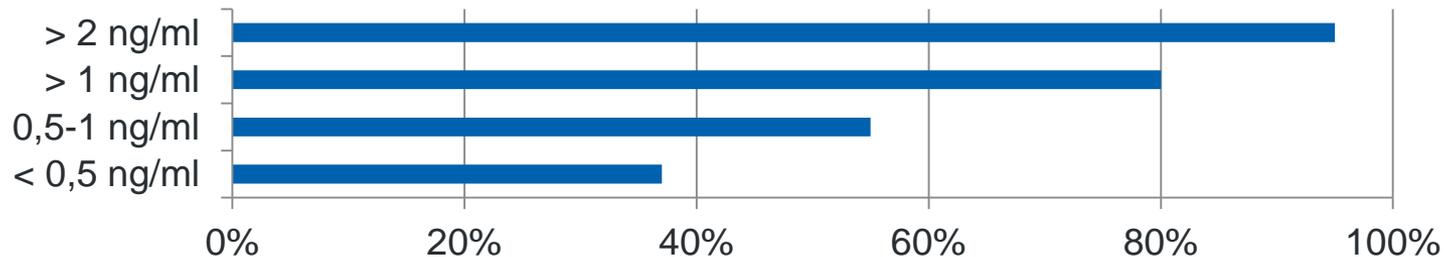
■ Stadification

- ▶ T: détecterait le primitif prostatique dans 90% des cas * (sur n=30)
- ▶ N: Se:33% Sp:100%*
- ▶ M: Se:93-100% Sp: 93-100%**

■ Récidive biologique du CaP ***,#

- ▶ Taux de positivité global 70-75%

Taux de positivité en fonction du PSA



■ Versus FCH dans les récidives biologiques

- ▶ Meilleure détectabilité lésionnelle **,#
- ▶ Taux d'impact sur la prise en charge de 2/3 patients ##,###

PSMA-11 et récurrence biologique du cancer de la prostate

Expérience de Tenon

PSMA-11 en imagerie: expérience de Tenon

Entre avril 2016 et mai 2018

Caractéristiques de la population

Nombre de patients inclus	324
Age moyen en années	
Au diagnostic de cancer de la prostate	61 [extrêmes : 42-83]
Le jour de la TEP/TDM	68 [extrêmes : 43-88]
Groupe selon la classification de D'Amico	
Risque faible	33 (10,2%)
Risque intermédiaire	179 (55,2%)
Risque élevé	86 (26,5%)
Inconnu	26 (8%)
Grade selon l'ISUP	
1	50 (15,4%)
2	115 (35,5%)
3	103 (31,8%)
4	30 (9,3%)
5	22 (6,8%)
Inconnu	4 (1,2%)
Type de traitement initial	
Prostatectomie +/- curage ganglionnaire	274 (84,6%)
R0	185 (66,8%)
R1	91 (33,2%)
Radiothérapie +/- hormonothérapie	34 (10,5%)
Curiethérapie	15 (4,6%)
HFIU	1 (0,3%)

PSA au plus proche de la TEP/TDM PSMA-11

- PSA moyen : 3,8 ng/ml
- Temps de doublement: 12,2 mois

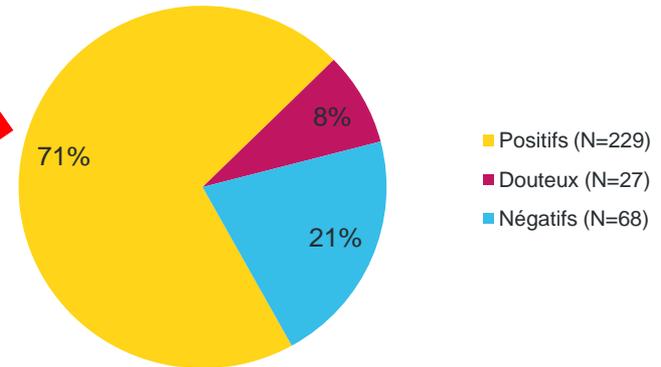
Suivi après la TEP/TDM PSMA-11

- 22/324 patients (6,7%) perdus de vue
- Durée de suivi moyenne : 13,4 mois
- Sur 190 patients évaluables :
 - *Histologie : 30 patients (15,7%)*
 - *Suivi clinique avec imagerie: 72 patients (37,8%)*
 - *Suivi clinique sans imagerie: 88 patients (46,3%)*

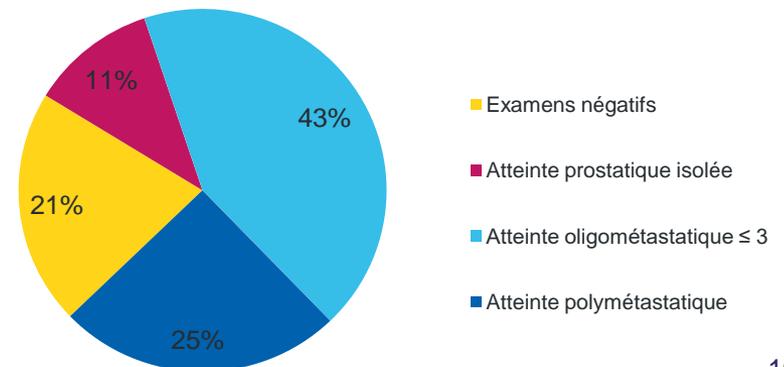
PSMA-11 en imagerie: expérience de Tenon

N = 324	Positif	Douteux	Négatif
Par patient			
Routine	228	36	60
Masqué	229	27	68
Prostate/Loge prostatique			
Routine	70	19	235
Masqué	68	8	248
Ganglions pelviens			
Routine	126	6	192
Masqué	124	6	194
Ganglions lombo-aortiques			
Routine	59	3	262
Masqué	59	2	263
Ganglions sus-diaphragmatiques			
Routine	26	13	285
Masqué	36	8	280
Os			
Routine	61	15	248
Masqué	66	27	231
Viscère			
Routine	22	9	293
Masqué	22	9	293

Résultats TEP/TDM au PSMA-11



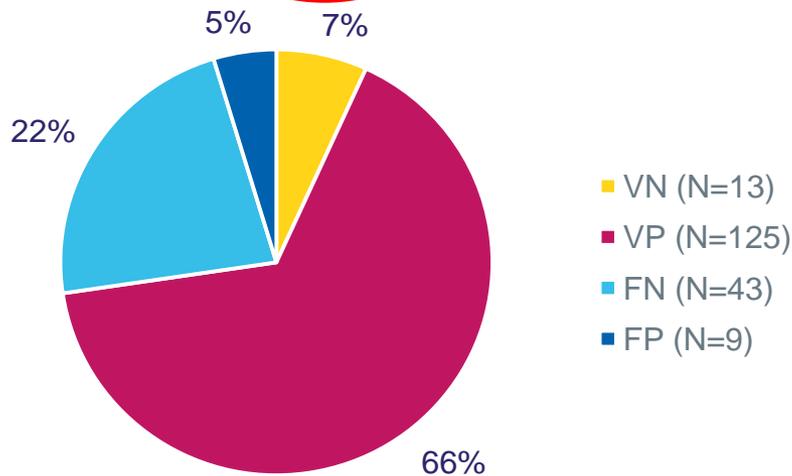
Type d'atteinte des examens



PSMA-11 en imagerie: expérience de Tenon

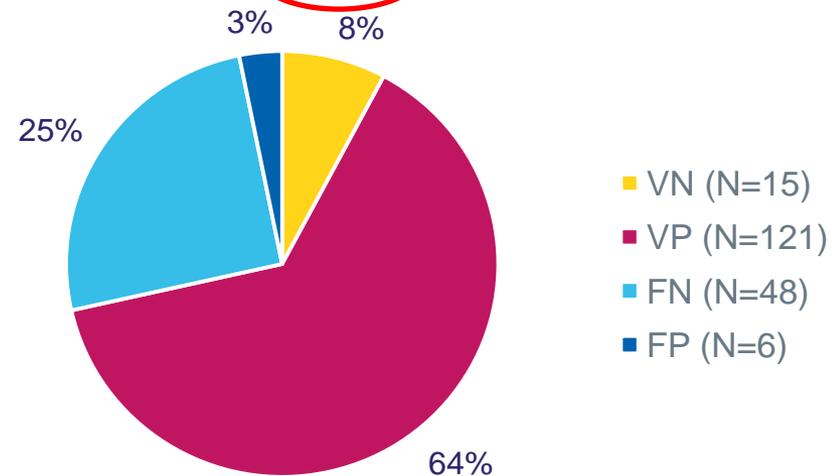
Résultats douteux considérés positifs (N=190)

Se : 74% **Sp : 59%** Exactitude : 73%



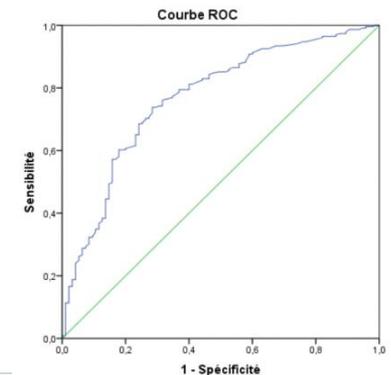
Résultats douteux considérés négatifs (N=190)

Se : 72% **Sp : 71%** Exactitude : 72%



PSA à 1 ng/ml = valeur au-dessus de laquelle on obtient des valeurs optimales de sensibilité et spécificité (patients opérés)

- **Sensibilité : 76%**
- **Spécificité : 69%**
- AUC : 0,77 [IC95 : 0,71-0,83]
- $p < 0,01$



RESULTATS : ANALYSE PAR SITE ANATOMIQUE

■ LOGE PROSTATIQUE :

- **Performances** (n évaluables = 130/324)
- **Tendance à décrire plus de FP chez les patients non opérés**
 - 17% versus 4% (p=0.08)
- **Intérêt de l'acquisition dynamique**
 - 7/324 patients (2,1%) avaient une atteinte de la loge visible uniquement sur les images dynamiques

■ ATTEINTE GANGLIONNAIRE :

- **Performances** n évaluables :
 - Atteinte pelvienne : 124/324 (38,3%)
 - Atteinte lombo-aortique : 109/324 (33,6%)
 - Atteinte sus-diaphragmatique : 106/324 (32,7%)
- **Atteinte pelvienne prédominante**

	Sensibilité* (%)	Spécificité* (%)	Exactitude* (%)
Prostate/Loge prostatique	77 (70)	90 (93)	85 (85)
Ganglions pelviens	91 (88)	98 (100)	94 (93)
Ganglions lombo-aortiques	100 (100)	99 (100)	99 (100)
Ganglions sus-diaphragmatiques	80 (60)	97 (98)	95 (94)

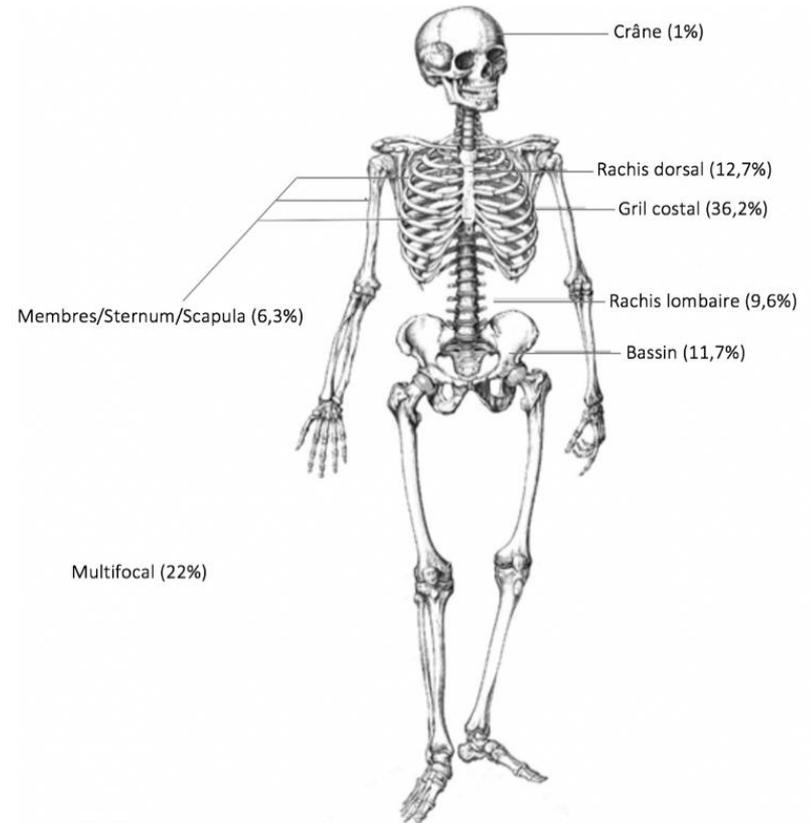
* Analyse en considérant les résultats douteux comme positifs. Entre parenthèses : analyse en considérant les résultats douteux comme négatifs.

■ ATTEINTE OSSEUSE :

- Majoritairement condensante ou sans traduction TDM

• Performances :

- Nb de patients évaluables : 117/324 (36,1%)
- Résultats douteux considérés positifs:
 - Se : 89%
 - Sp : 92%
 - Exactitude : 91%
- Résultats douteux considérés négatifs:
 - Se : 89%
 - Sp : 96%
 - Exactitude : 94%



Distribution anatomique de l'atteinte osseuse considérée comme positive (66 examens) ou douteuse (27 examens).

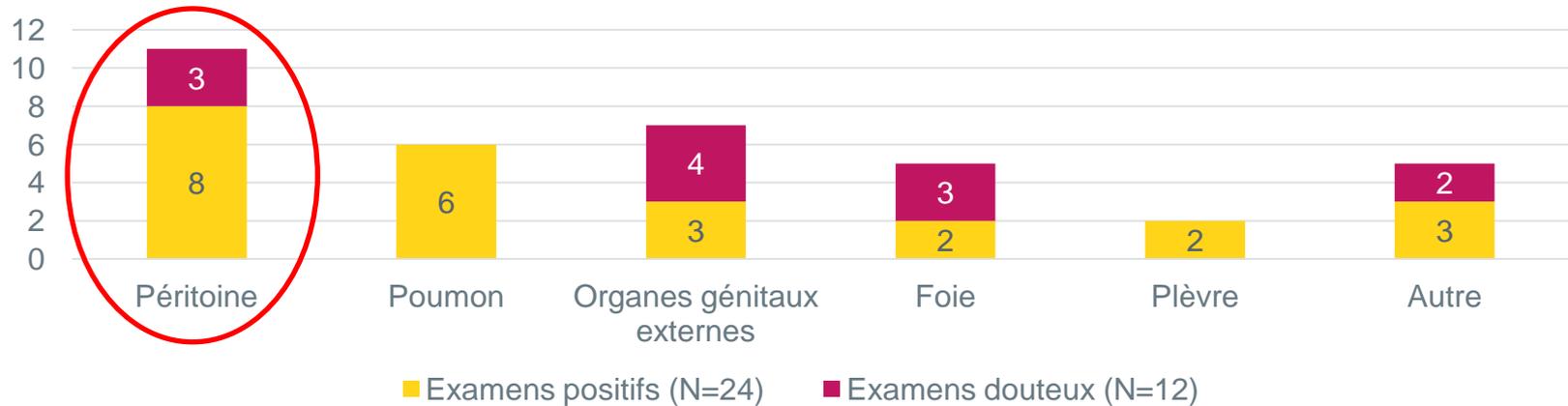
RESULTATS : ANALYSE PAR SITE ANATOMIQUE

■ ATTEINTE VISCERALE :

Performances : Nb de patients évaluable : 116/324 (35,5%)

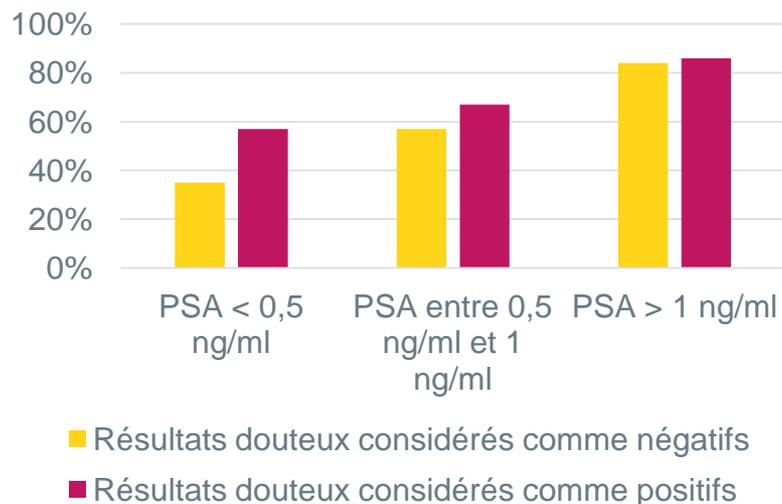
	Résultats douteux considérés positifs	Résultats douteux considérés négatifs
Sensibilité	89%	89%
Spécificité	92%	96%
Exactitude	91%	94%

Distribution anatomique des atteintes viscérales



RESULTATS : ANALYSE PAR SOUS-GROUPE CLINIQUE

Taux de positivité selon PSA



Taux de positivité selon statut hormonal

- Sans hormonothérapie: 78% (229/294)
- CPRC: 90% (27/30)
- $p=0.004$

Performances moindres chez les patients ne remplissant pas les critères de récurrence:

	Critères de récurrence non atteints	Critères de récurrence atteints	
n	24/324	300/324	
VP	4/17 (24%)	121/173 (70%)	
FP	4/17 (24%)	5/173 (3%)	$p<0.0001$

- **Sur 15 patients non en récurrence surveillés: 60% non évolutifs sur le PSA**

- **Nb de patients évaluable : 306/324 (94%)**

	Impact (%)	
Analyse par patient	60	
Atteinte oligométastatique (≤ 3 lésions)	71	
Concentration sérique du PSA		
≥ 1 ng/mL	67	p = 0,002
< 1 ng/mL	46	
Critères de récurrence atteints		
Oui	62	p = 0,01
Non	30	

- **Plus de traitement à visée curative chez les patients oligométastatiques que chez les patients métastatiques**

➤ Traitement pertinent dans 85% des cas (64/75)

■ Faux positifs :

▶ Lésions bénignes

Adénome thyroïdien, schwannome, adénome surrénalien, sarcoïdose splénique, maladie de Paget osseuse, tuberculose, varice veineuse pulmonaire*

▶ Certaines tumeurs solides

Colon, du sein ou du rein, glioblastome, CHC, cancers à cellules rénales, poumon, thyroïde, rectum, CMT**

▶ Plexus nerveux (coéliquaux, brachiaux, sacrés)***

■ Faux négatifs :

▶ 5-10% des cancers prostatiques ne surexpriment pas significativement le PSMA#

▶ Lésions de petite taille masquées par un organe de forte activité physiologique (vessie++)

=> ***¹⁸F-PSMA-1007?***

Perspectives diagnostiques: ligands du PSMA marqués au ^{18}F

^{68}G

- Générateur



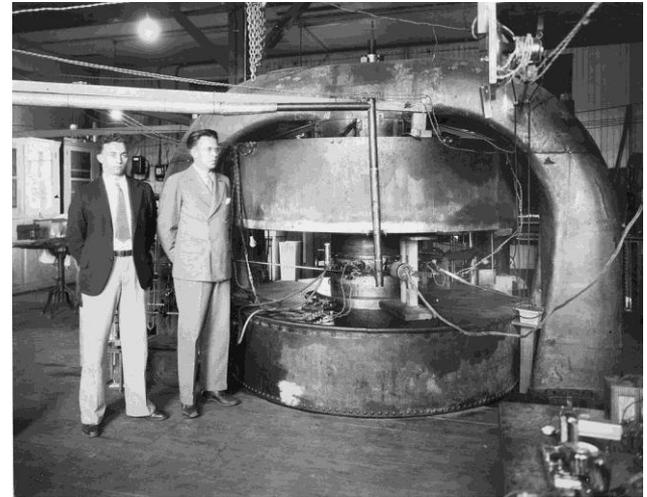
- 68 minutes

- Parcours moyen dans l'eau: 3.1 mm

- **Activité extraite par élution: 1.2 GBq**

^{18}F

- Cyclotron



- 110 minutes

- Parcours moyen dans l'eau: 0.6 mm

- **Activité produite par cycle: 50 GBq**

Ligand du PSMA-1007 marqué au ^{18}F

Rahbar, Eur J Nucl Med 2018



26

Radiothérapie Interne Vectorisée avec les ligands du PSMA marqués au ^{177}Lu

27

Ligands du PSMA en RIV: aspects pratiques

■ Radiothérapie interne vectorisée au ^{177}Lu -PSMA-617

- ▶ CPRC en échec de traitement par DA de 2nd génération et d'une ligne de taxane
- ▶ Premier patient français traité à Tenon en avril 2018 (ATUn)
- ▶ Essai phase III « Vision » en cours (inclusions terminées fin août 2019)

■ Bilan d'imagerie pré-thérapeutique

- ▶ PSMA-11 positif en pré-thérapeutique
- ▶ FCH préalable fortement recommandée pour l'évaluation métabolique de la réponse au traitement

■ Procédure

- ▶ Cycle de 6 GBq IVSE encadré par hyperhydratation IV (1h avant et 4h après)
- ▶ Refroidissement physique des glandes salivaires
- ▶ Durée totale de la procédure: 5h (+ 1 nuit en chambre radio-protégée)
- ▶ 4-6 cycles au total, espacés de 4-6 semaines (jusqu'à 12 semaines selon tolérance)

Ligands du PSMA en RIV: aspects pratiques



Ligands du PSMA en RIV: efficacité

Etude Ligand du PSMA	n	Activité injectée par cycle Nombre de cycles	Baisse du PSA ≥ 50% de la valeur pré-thérapeutique	Médiane de survie sans progression	Taux de survie globale
Baum 2016 PSMA-I&T	56	3,6 à 8,7 GBq 1 à 4 cycles	59%	13,7 mois	79% à 28 mois
Yadav 2016 PSMA-617	31	3,2 à 6,9 GBq 1 à 4 cycles	64%	12 mois	84% à 16 mois
Kulkarni 2016 PSMA-617 et PSMA-I&T	119	2,0 à 9,7 GBq 1 à 7 cycles	58%	10,7 mois	75% à 34 mois
Kratochwil 2016 PSMA-617	30	4 à 6 GBq 1 à 3 cycles	43%	-	-
Heck 2016 PSMA-I&T	22	7,4 GBq 1 à 4 cycles	33%	-	-
Fendler 2017 PSMA-617	15	3,7 à 6,0 GBq 2 cycles	60%	-	-
Bräuer 2017 PSMA-617	59	5,9 à 6,3 GBq 1 à 7 cycles	53%	18 semaines	51% à 24 semaines
Rahbar 2017 PSMA-617	145	2,0 à 8,0 GBq 1 à 4 cycles	45%	-	87% à 16 semaines
Ahmadzadehfar 2017 PSMA-617	100	6,0 GBq 1 à 8 cycles	38%	-	74% à 25 semaines

≈ 50%

■ Globalement mieux tolérés que les 3èmes lignes « standards »*

■ Principaux effets indésirables**

- ▶ 30-40% de cytopénies; nadir lignées sanguines à 4-6 semaines
- ▶ 5-10% de xérostomies (à 1 semaine) résolutive entre 3^{ème} et 5^{ème} semaine
- ▶ 12% de néphrotoxicités type NTIA résolutive en 3-4 semaines
- ▶ Autre
 - 20% d'asthénies
 - 15-20% de troubles digestifs

Les ligands du PSMA sont clairement voués à terme à remplacer la FCH dans presque tous les stades de la prise en charge des cancers de prostate en médecine nucléaire:

- ▶ Meilleures performances que la choline (et que tous les autres traceurs)
- ▶ Possibilité de thérapie métabolique: imagerie théranostique des récepteurs
- ▶ **Limites logistiques pour le gallium-68**
- ▶ **Nécessité d'un traceur fluoré**

Merci de votre attention