

Rapport sur les meilleures pratiques de l'Association des urologues du Canada : tomographie par émission de positrons ciblant l'antigène membranaire prostatique spécifique et tomодensitométrie (TEP-PSMA/TDM) et TEP-PSMA/résonance magnétique (RM) dans le cancer de la prostate

Bobby Shayegan, M. D.^{*1}; Katherine Zukotynski, M. D., Ph. D.^{*2}; François Bénard, M. D.^{3,4}; Cynthia Ménard, M. D.⁵; Joda Kuk, M. D.⁶; Golmehr Sistani, M. D.⁷; Glenn Bauman, M. D.⁸; Patrick Veit-Haibach, M. D.⁹; Ur Metser, M. D.⁹

¹Département d'urologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ²Départements de médecine et de radiologie, Université McMaster, Hamilton (Ont.), Canada; ³PET Functional Imaging, BC Cancer, Vancouver (C.-B.), Canada; ⁴Département de radiologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (C.-B.), Canada; ⁵Département de radio-oncologie, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada; ⁶Grand River Regional Cancer Centre, Grand River Hospital, Kitchener (Ont.), Canada; ⁷Département d'imagerie médicale, Université Western, London (Ont.), Canada; ⁸Département d'oncologie, Université Western, London (Ont.), Canada; ⁹Département conjoint d'imagerie médicale, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada

*Contributeurs à parts égales

Citer comme suit à l'origine: Shayegan B, Zukotynski K, Bénard F *et al.* Canadian Urological Association best practice report: Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography (PSMA PET/CT) and PET/magnetic resonance (MR) in prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2021;15(6):162-72. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7268>

Publication en ligne (en anglais) le 1^{er} mars 2021

Résumé

La tomographie par émission de positrons (TEP) ciblant l'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) tient une place de plus en plus prépondérante dans le monde pour la détection et l'évaluation clinique du cancer de la prostate. Dotée d'une exactitude globale élevée pour la détection de ce cancer, la TEP-PSMA joue un rôle de mieux en mieux établi dans l'évaluation d'une récurrence biochimique après le traitement primaire et un rôle croissant dans la stadification de la tumeur initiale. Son utilité pour l'orientation de la prise en charge du cancer métastatique est moins claire. Bien que la TEP-PSMA soit dotée d'une spécificité élevée, il est essentiel de prendre connaissance des écueils potentiels dans l'interprétation des résultats, notamment les causes des résultats faux positifs et faux négatifs. L'objectif du présent rapport sur les meilleures pratiques est de discuter, à l'aide d'images, des indications actuelles et émergentes de la TEP-PSMA, et de passer en revue la biodistribution physiologique des produits radiopharmaceutiques et les écueils potentiels de l'imagerie.

Introduction

L'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA), aussi appelé glutamate carboxypeptidase II (GCP II), est une glycoprotéine transmembranaire fortement exprimée dans les cellules cancéreuses de la prostate^{1,2}. Cette glycoprotéine exerce son activité enzymatique sur divers substrats, et cette activité permet la production d'inhibiteurs spécifiques qui sont intériorisés après liaison avec le ligand. L'expression de PSMA tend à augmenter en parallèle avec le grade pathologique de Gleason, et on croit qu'elle est régulée à la hausse par l'émergence d'une indépendance aux androgènes^{3,4}. Des produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA et marqués au gallium 68 (⁶⁸Ga) et à la fluorine 18 (¹⁸F) sont utilisés à des fins cliniques. Le ⁶⁸Ga a une demi-vie de 68 minutes et est habituellement produit par générateur, alors que le ¹⁸F a une demi-vie de 110 minutes et est produite par cyclotron. La demi-vie plus longue de la ¹⁸F favorise la production externe et l'expédition de produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA et marqués à la ¹⁸F. Par ailleurs, on croit que ces produits radiopharmaceutiques sont associés à une meilleure résolution de l'image^{5,6}. De nos jours au Canada, les produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA les plus utilisés avec la TEP sont le ⁶⁸Ga-PSMA-11, le ¹⁸F-DCFPyL et le ¹⁸F-PSMA-1007. L'emploi d'une technique hybride couplant la TEP et la tomодensitométrie (TDM) ou la TEP et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec des produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA permet la localisation anatomique et la caractérisation des lésions avides de PSMA.

Dans ce RMP, nous allons : 1) passer en revue l'acquisition d'images et la biodistribution normale des produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA, y compris dans les entités physiologiques courantes ou non liées au cancer de la prostate, qui peuvent afficher une absorption accrue des produits radiopharmaceutiques; 2) discuter du rôle de la TEP-PSMA/TDM et de la TEP-PSMA/IRM dans des indications courantes liées au cancer de la prostate, y compris des cas caractéristiques; et 3) formuler des recommandations pour l'incorporation de la TEP-PSMA dans les algorithmes de soins au Canada. Même si nous aborderons en général les produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA couramment utilisés, nos figures illustreront surtout l'emploi du ^{18}F -DCFPyL, qui est le produit radiopharmaceutique ciblant le PSMA le plus souvent utilisé au pays à l'heure actuelle.

Protocole intégré de TEP/TDM et TEP/IRM du corps entier

Le protocole d'acquisition de la TEP-PSMA/TDM et la TEP-PSMA/IRM est le même. Le tableau 1 présente la dose à injecter et le temps d'absorption des produits radiopharmaceutiques couramment utilisés avec la TEP-PSMA⁷⁻⁹. Après la période d'absorption du traceur, le patient est couché sur le dos sur la table de radiologie, idéalement les bras levés au-dessus de la tête. Normalement, l'imagerie couvre le corps entier, du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse. Habituellement, on obtient des clichés pour 5 à 9 positions de la table, selon la taille du patient (2 à 3 min/position). La méthode de correction d'atténuation dépend de la plateforme d'imagerie utilisée. Dans le cas de la TEP/TDM, des cartes de correction d'atténuation sont générées à partir des données de la TDM, alors que pour la TEP/IRM, les méthodes les plus souvent utilisées sont des cartes de correction d'atténuation reposant sur l'IRM générées à partir d'une séquence d'écho de gradient selon la méthode Dixon à deux points pour tout le champ d'examen¹⁰. L'administration intraveineuse de Lasix (10 à 40 mg) avant l'épreuve d'imagerie peut permettre de réduire l'activité vésicale (qui peut occulter l'absorption de l'agent radioactif dans la prostate ou le lit de la prostate) et l'activité urétérale (pouvant simuler une

Tableau 1. Dose injectée suggérée des traceurs de PSMA courants et temps d'absorption optimal

Traceur	Dose injectée*	Temps d'absorption (min)
^{68}Ga -PSMA-11 ¹	150 ± 25 Mbq	60–90
^{18}F -DCFPyL ²	300 ± 60 Mbq	60–120
^{18}F -PSMA-1007 ³	300 ± 60 Mbq	60–120

*Calculé pour un homme de 75 kg : 4 ± 0,8 Mbq/kg pour le ^{18}F -DCFPyL et le ^{18}F -PSMA-1007 et 2 ± 0,33 Mbq/kg pour le ^{68}Ga -PSMA-11; et 5 ± 1 Mbq/kg pour le ^{18}F -FDG. Ces valeurs peuvent être ajustées en fonction du poids corporel. PSMA : antigène membranaire prostatique spécifique.

adénopathie) dans le cas des agents dont l'élimination se fait principalement par voie urinaire, comme le ^{18}F -DCFPyL.

Une autre raison d'obtenir des séquences de TDM ou d'IRM à faible dose qui seront couplées à la TEP est que ces techniques permettent la localisation exacte des lésions détectées par TEP-PSMA. Lorsqu'il s'agit de localiser de petites métastases, une séquence axiale pondérée en T1 rehaussée par injection de gadolinium, comme la séquence VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination), affiche une haute perceptibilité des lésions et s'est révélée efficace, le temps global d'acquisition étant d'environ 6 minutes pour le corps entier¹¹. Si le temps le permet, d'autres séquences peuvent être ajoutées, au besoin, y compris une séquence TIRM (turbo inversion recovery magnitude) dans le plan coronal pondérée en T2 pour les métastases osseuses, ou une imagerie pondérée en diffusion. En raison de contraintes de temps, l'emploi de séquences supplémentaires peut se limiter aux cas où il y a besoin sur le plan clinique de caractériser davantage les lésions repérées par TEP ou par d'autres séquences d'IRM. Une imagerie par RM spécifique de la prostate ou du lit de la prostate pourrait être nécessaire dans des situations cliniques précises, par exemple, pendant la stadification initiale d'un cancer de la prostate à risque élevé par TEP/IRM ou pour confirmer une récurrence locale de la maladie lorsque les images obtenues par TEP sont masquées par l'activité du radiotracer dans la vessie. Dans ces cas, on a recours à des protocoles d'IRM de routine, qui incluent généralement des séquences multiplanaires pondérées en T2

Tableau 2. Affections bénignes pouvant être associées à une absorption accrue de PSMA

	Origine	Sous-catégorie	Entité
Tumeurs bénignes	Mésenchyme	Vasculaire/ périvasculaire	Hémangiome, angiomyolipome
		Origine neurologique	Méningiome, tumeurs de la gaine des nerfs périphériques
		Tissu conjonctif	Histiocytome fibreux, dermatofibrome, fibromatose agressive, myxome, hyperplasie stromale pseudo-angiomateuse (sein)
	Épithélium	Adénome Thymome	Cystadénome séreux surrénalien, thyroïdien et pancréatique
Infectieux ou inflammatoire			Diverses maladies infectieuses, sarcoïdose
Remodelage osseux			Fracture, maladie dégénérative (ostéophyte), maladie de Paget
Autres			Amyloïdose

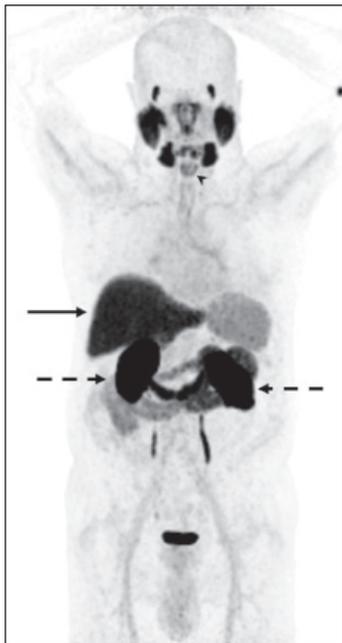


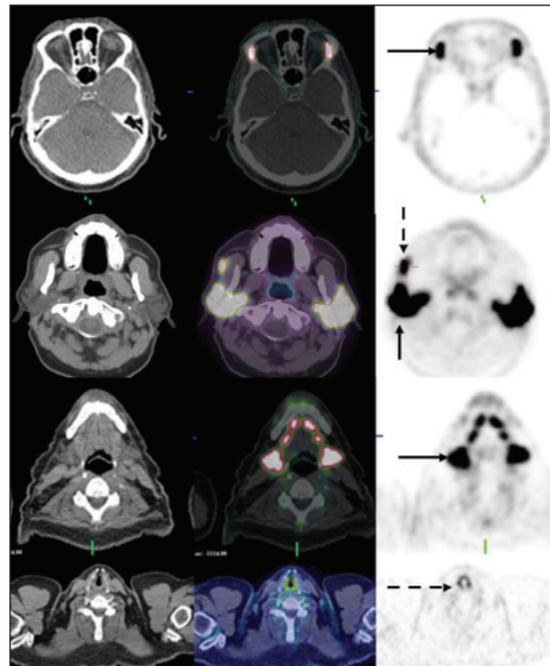
Figure 1. Biodistribution normale du ^{18}F -DCFPyL (un radiopharmaceutique courant ciblant le PSMA courant). **(A)** Image de projection d'intensité maximale (PIM) montrant une forte absorption dans les glandes lacrymales et salivaires et les reins (flèche en pointillé), une absorption modérée dans le foie (flèche pleine) et une absorption faible à modérée dans la rate et les cordes vocales (tête de flèche).

et des séquences pondérées en diffusion, ainsi qu'une séquence d'IRM à contraste dynamique, avant et après la phase de contraste. Une imagerie plus complète de la prostate ou du corps nécessite en temps normal une surveillance en temps

réel de l'examen par imagerie par un radiologue ou un spécialiste en médecine nucléaire.

Biodistribution normale des produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA et affections bénignes courantes avides de PSMA

On observe dans les organes exprimant le PSMA, comme les glandes lacrymales et salivaires, ainsi que les reins, une absorption physiologique élevée de produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA. On observe une absorption modérée de ces produits radiopharmaceutiques dans la rate et le rhinopharynx, et une absorption variable dans les cordes vocales, la trachée et les bronches, ainsi que dans le tube digestif proximal (figures 1A, 1B)¹². Le degré d'absorption dans le foie et l'accumulation dans les voies urinaires et la vessie varient en fonction du mécanisme d'élimination du produit radiopharmaceutique en question. La majorité des produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA sont éliminés par les voies génito-urinaires, avec une accumulation élevée dans les voies urinaires et la vessie et une absorption modérée dans le foie¹². Le ^{18}F -PSMA-1007 constitue une exception, son élimination se faisant surtout par voie hépatobiliaire, avec une absorption plus élevée dans le foie et une faible accumulation dans les uretères et la vessie¹³. L'absence d'élimination rénale peut aider à repérer des lésions adjacentes à la vessie et aux uretères, comme une récurrence locale de la tumeur après une prostatectomie. Les structures neuronales périphériques, y compris les racines et ganglions nerveux, peuvent présenter une absorption physiologique accrue du produit radiopharmaceutique. Des études ont montré que l'absorption par les ganglions cœliaques et



(B) Clichés (plan axial) de TDM, de TEP au ^{18}F -DCFPyL/TDM (fusionnés) et de TEP montrant une forte absorption dans les glandes lacrymales (flèche, rangée du haut), les glandes salivaires (flèche, rangée du milieu), la glande salivaire accessoire (flèche en pointillé, rangée du milieu) et une absorption modérée dans le larynx (flèche en pointillé, rangée du bas).

stellaires pouvait induire en erreur au moment de l'évaluation de l'étendue de la maladie aux ganglions rétropéritoneaux et sus-claviculaires, respectivement (figure 2).

Contrairement à ce que son nom indique, le PSMA n'est pas spécifique de la prostate, et de nombreux cancers et affections bénignes non liés à la prostate se sont révélés avides de PSMA¹⁴, ce qui peut être lié en partie à l'expression de PSMA sur la membrane cellulaire ou à une expression endothéliale accrue de PSMA dans le système néovasculaire. La liste d'affections bénignes associées à une absorption

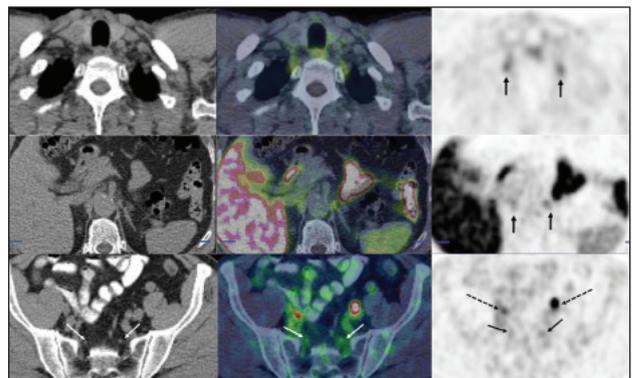


Figure 2. Clichés (plan axial) de TDM, de TEP au ^{18}F -DCFPyL/TDM (fusionnés) et de TEP montrant l'absorption dans les ganglions stellaires (flèches, rangée du haut), les ganglions cœliaques (flèches, rangée du milieu) et les ganglions sacrés (flèche pleine, rangée du bas; uretères — flèches en pointillés).

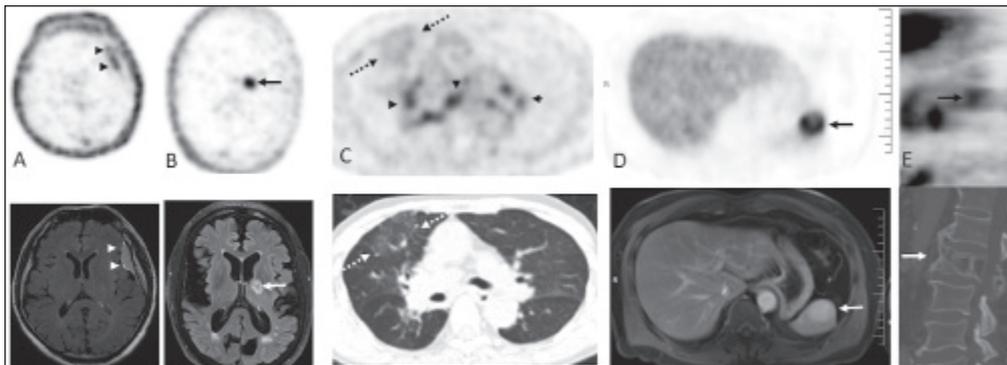


Figure 3. Entités bénignes présentant une augmentation de l'absorption du ^{18}F -DCFPyL sur les clichés de plan axial de TEP (rangée du haut) et les clichés d'IRM/TDM correspondants (rangée du bas). **(A)** On observe une absorption focale correspondant à une masse hyperintense fronto-temporale gauche en position durale sur une séquence d'IRM avec récupération par inversion atténuée par les fluides (pointes de flèche), ce qui correspond à un méningiome. **(B)** On observe une absorption focale (flèche) dans la région des noyaux gris centraux du côté gauche, sans anomalie correspondante à la TDM sans produit de contraste. L'image RM (plan axial) avec récupération par inversion atténuée par les fluides (flèche blanche) montre un infarctus. **(C)** Homme de 76 ans ayant des antécédents de carcinome de la prostate avec score de Gleason de 7 après une prostatectomie radicale effectuée il y a 13 ans, avec une nouvelle récurrence confirmée par biopsie; APS = 1,51 ng/mL. L'absorption diffuse dans les opacités en verre dépoli (lobe supérieur droit, flèches en pointillés : SUVmax de 1,9) et dans les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux bilatéraux (pointes de flèches; SUVmax de 4,7) correspond à un trouble infectieux, probablement dû à une aspiration selon les antécédents cliniques. **(D)** Homme de 65 ans avec un cancer de la prostate de stade cT3b (score de Gleason de 9 [4 + 5]) récemment diagnostiqué dans 5 carottes sur 14. Taux sérique d'APS = 7,5 ng/mL. La TEP/TDM au ^{18}F -DCFPyL de stadification a montré une absorption dans la tumeur de la prostate (non représentée) et dans une masse splénique rehaussée de 3,5 cm (SUVmax de 21,0) (flèche), avec des caractéristiques d'imagerie correspondant à un hémangiome. **(E)** Homme de 75 ans ayant des antécédents d'adénocarcinome de la prostate de stade pT3bN1 avec score de Gleason de 4 + 3, avec récurrence biochimique après prostatectomie radicale (taux sérique d'APS = 1,6 ng/mL). Les clichés d'une TEP/TDM au ^{18}F -DCFPyL (plan sagittal) montrent une absorption focale dans le corps vertébral en L2 (flèche), avec un épaississement cortical, une trabéculatation osseuse grossière et un aspect expansif rectangulaire du corps vertébral, correspondant à la maladie de Paget.

accrue de PSMA continue de s'allonger (tableau 2); elle inclut des troubles infectieux et inflammatoires (p. ex. la sarcoïdose), ainsi que des néoplasies bénignes comprenant des tumeurs du mésenchyme (d'origine vasculaire, neurogène ou du tissu conjonctif) et des tumeurs épithéliales, y compris des tumeurs d'origine thymique, et des adénomes touchant divers organes. Le remodelage osseux peut aussi être avide de PSMA, et une absorption accrue du traceur peut être observée dans le cas de fractures en voie de guérison, ainsi qu'en présence de troubles dégénératifs ou arthritiques (p. ex. des ostéophytes), entre autres. Même si le mécanisme n'est pas bien compris, un débit sanguin et une perméabilité vasculaire accrus peuvent expliquer, du moins en partie, l'absorption accrue de PSMA observée avec les maladies inflammatoires. On a avancé la possibilité d'une perturbation de la barrière hématoencéphalique pour expliquer l'accumulation focale anormale de produit radiopharmaceutique observée en lien avec les troubles vasculaires cérébraux ischémiques aigus ou subaigus¹⁵. Le modèle de distribution et la corrélation établie avec les observations faites à l'imagerie peuvent aider à caractériser précisément l'affection bénigne (figure 3).

Autres tumeurs malignes (non liées à la prostate) avides de PSMA

Plusieurs tumeurs malignes sont avides de PSMA, et ce, à des intensités variables. À titre illustratif, la figure 4 montre un léiomyosarcome surrénalien très avide de PSMA, alors que la figure 5 montre une tumeur thyroïdienne primitive très avide de PSMA. L'absorption dans le cas du cancer du poumon non à petites cellules peut être légère ou intense (figure 6). Dans certains cas, l'utilisation de plus d'un produit radiopharmaceutique peut être utile pour la caractérisation de la maladie. La figure 7 montre un homme atteint simultanément d'un cancer du rhinopharynx et d'un adénocarcinome de la prostate (score de Gleason de 7). Le cancer du rhinopharynx est très avide de FDG et peu avide de PSMA;

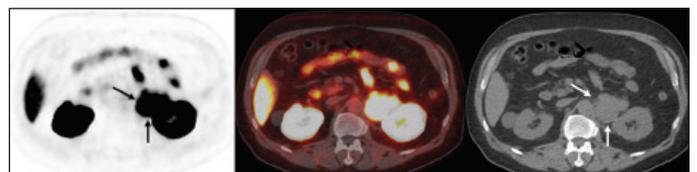


Figure 4. Clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrant une absorption intense chez un patient présentant un léiomyosarcome surrénalien gauche (flèches).

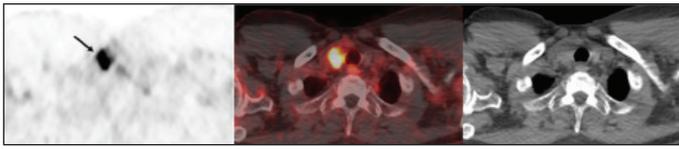


Figure 5. Clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrant une absorption intense dans un cancer primaire du lobe droit de la thyroïde (flèche).

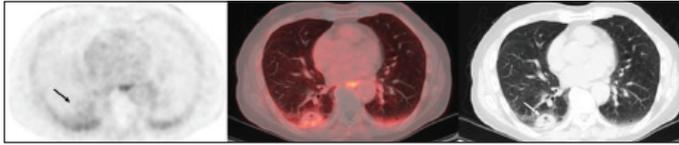


Figure 6. Clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrant une légère absorption dans un adénocarcinome primaire du poumon droit (flèche).

de son côté, le cancer de la prostate est très avide de PSMA et peu avide de FDG. Il est important de se rappeler que l'intensité de l'absorption du PSMA ne permet pas de différencier un cancer de la prostate d'un autre type de cancer. La figure 8 montre un cas de métastases sternales très avides de PSMA en lien avec un cancer de la prostate chez un patient atteint de carcinome hépatocellulaire très avide de PSMA. Parmi les autres cancers ne concernant pas la prostate qui se sont révélés avides de PSMA, notons les tumeurs du tube digestif, le carcinome rénal, les tumeurs neuroendocrines, les gliomes et le cancer du sein, entre autres. De plus, à mesure que nous acquérons de l'expérience avec la TEP-PSMA, notre évaluation de l'absorption du PSMA en lien avec diverses affections bénignes (figures 9, 10) et avec des schémas inhabituels de propagation du cancer de la prostate (figure 11) s'améliore aussi. En fin de compte, il est important d'obtenir une anamnèse complète, y compris les antécédents d'épreuves d'imagerie, avant l'interprétation des résultats de la TEP-PSMA, et même là, une biopsie peut être requise pour la caractérisation pathologique dans certains cas.

Indications cliniques de la TEP-PSMA

L'accès à la TEP-PSMA varie toujours au Canada, mais le tableau 3 fournit des suggestions d'indications, avec la qualité des données à l'appui et la force des recommandations¹⁶.

Stadification d'une récurrence biochimique

L'indication la plus courante de la TEP-PSMA est l'évaluation du cancer chez les hommes présentant un échec biochimique après un traitement primaire du cancer de la prostate. La prise en charge clinique des cas de récurrence biochimique dépend de l'étendue de la maladie : récurrence locale (figure 12) ou récurrence locale avec métastases ganglionnaires régionales vs métastases à distance (figure 13). La prise en charge optimale des hommes présentant un échec biochimique fait encore

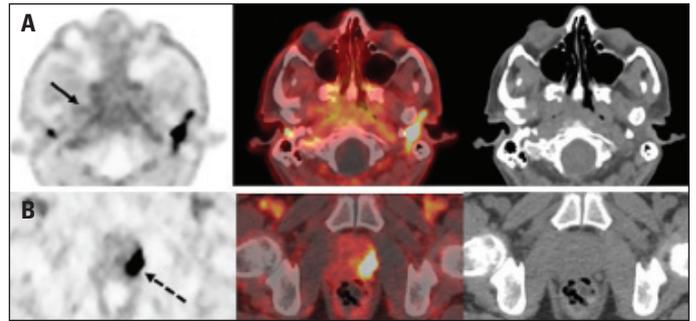


Figure 7. (A) Homme de 58 ans présentant simultanément un cancer du rhinopharynx et un cancer de la prostate. Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrent une légère absorption dans la tumeur rhinopharyngée (flèche pleine; rangée du haut) et une absorption intense dans la tumeur de la prostate (flèche en pointillé; rangée du bas). **(B)** Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -FDG, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM chez le même patient atteint de cancer rhinopharyngé et de cancer de la prostate montrent une absorption intense dans la tumeur rhinopharyngée (flèche pleine; rangée du haut) et une absorption légère dans la tumeur de la prostate (flèche pointillée; rangée du bas).

l'objet de discussions, mais on s'entend généralement pour dire que la détermination exacte de l'emplacement et de l'étendue de la tumeur est essentielle pour pouvoir arriver à la bonne prise en charge (figure 14). Plusieurs essais ont évalué le rôle de la chirurgie, de la radiothérapie ou d'une association d'interventions ablatives chez des hommes atteints de cancer localisé, oligométastatique ou de faible volume¹⁷⁻²⁰. Par ailleurs, des études ont montré un haut rendement de la TEP-PSMA dans cette population de patients.

Il existe une corrélation entre les taux de détection de cancer et le taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS)²¹⁻²⁴, bien que la TEP-PSMA puisse être utile dans la détection de foyers cancéreux même lorsque le taux sérique d'APS est faible. Environ 38 % des clichés de TEP-PSMA montrent des foyers cancéreux chez les hommes ayant un taux d'APS < 0,5 ng/mL²⁵. Un essai prospectif mené auprès de 635 patients a montré une valeur prédictive positive de 84 à 92 % avec la TEP au ^{68}Ga -PSMA-11 pour la localisation de la tumeur, le traitement focal guidé par la TEP ayant mené à lui seul à une chute de l'APS de ≥ 50 % chez 31 patients sur 39 (80 %) ²⁶. Une revue de la littérature

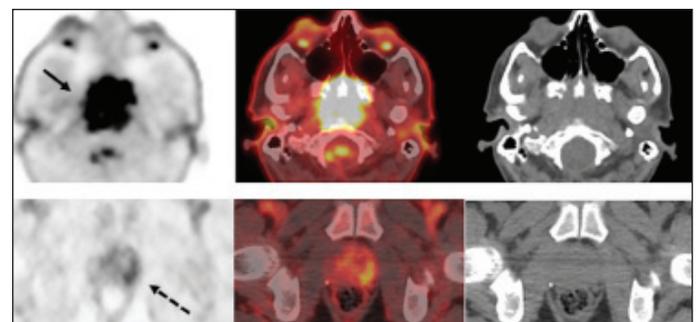


Figure 7 (C) Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -FDG, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrent une absorption intense dans la tumeur rhinopharyngée connue (flèche pleine; rangée du haut) et une absorption légère dans la tumeur de la prostate connue (flèche en pointillé; rangée du bas).

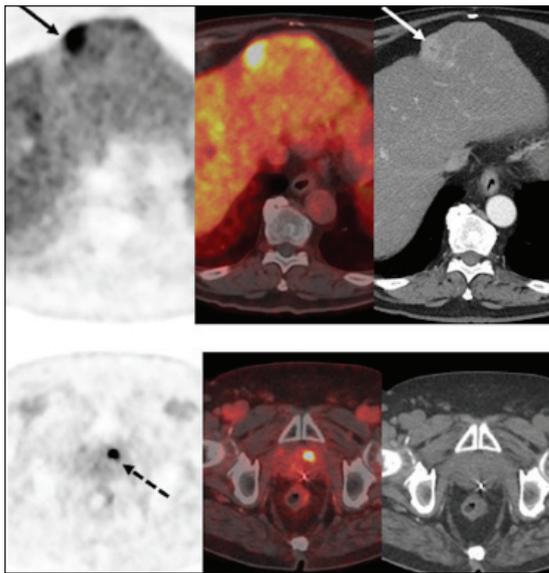


Fig. 8. Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM chez un homme de 76 ans montre une absorption intense dans un carcinome hépatocellulaire (flèches; rangée du haut) et une tumeur de la prostate concomitantes (flèche en pointillé; rangée du bas).

donne à penser que l'impact de la TEP-PSMA sur la prise en charge allait de 30 à 76 % (n = 1346). Des modifications apportées à la prise en charge planifiée avant la TEP-PSMA incluaient l'évitement d'un traitement par voie générale (19 à 50 %) et un traitement local guidé par la TEP dans jusqu'à 60 % des cas²⁵. Notamment, des séries prospectives portant sur des hommes ayant présenté un échec biochimique précoce et un résultat négatif à la TEP-PSMA peuvent tout de même présenter des taux élevés de réponse à une radiothérapie de sauvetage, laissant entendre que ces résultats négatifs aux épreuves d'imagerie pourraient indiquer la présence d'une maladie subclinique dans le lit de la prostate plutôt qu'une maladie métastatique subclinique^{27,28}. Plusieurs essais prospectifs et études de longue durée centrées sur les résultats examinant l'impact d'une prise en charge personnalisée du cancer de la prostate guidée par TEP-PSMA sont en cours (essai PSMA-SRT [NCT03582774], essai PATRON [NCT04557501] et essai PSMA-PETgRT [NCT03525288]).

Malgré les points forts de la TEP-PSMA, cette technique comporte aussi des limites et des lacunes (figure 15). Les

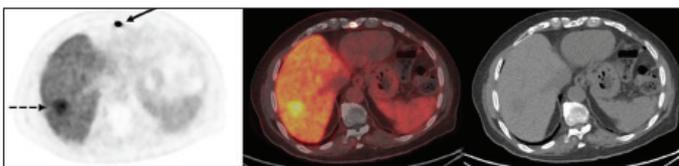


Fig. 9. Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM chez un homme de 79 ans atteint d'un cancer de la prostate montrent une légère absorption dans un nodule hépatique (flèche en pointillé) qui s'est révélé être un hémangiome caverneux à l'IRM (non montré). On note aussi une absorption intense au siège des métastases du cancer de la prostate au niveau du sternum (flèche).

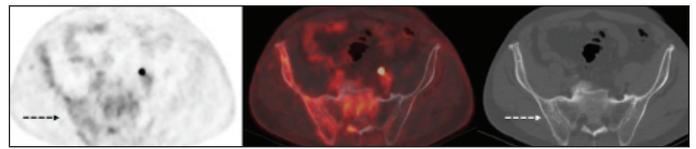


Fig. 10. Cliché de TEP/TDM au ^{18}F -DCFPyL dans des lésions osseuses bénignes et malignes. **(A)** Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrent une légère absorption associée à la maladie de Paget au niveau de l'hémipelvis droit (flèche en pointillé).

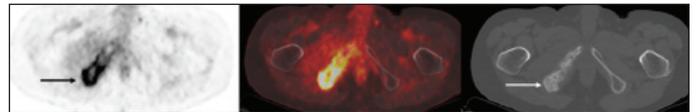


Figure 10 (B) Par comparaison, les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM montrent une absorption intense au siège de métastase du cancer de la prostate dans la branche pubienne inférieure (flèche pleine).

raisons expliquant les résultats faux négatifs incluent : faible volume tumoral, comme ce qu'on peut observer chez les hommes présentant une récurrence biochimique de stade précoce avec un taux d'APS sérique inférieur à 0,5 ng/mL, ou une différenciation neuroendocrine de la tumeur de la prostate avec régulation à la baisse de l'expression du PSMA²⁹. On estime que la différenciation neuroendocrine survient chez 5 à 10 % des cas de cancer de la prostate dans l'ensemble et environ 30 % des hommes atteints de cancer de stade avancé³⁰. On a montré que l'inhibition des récepteurs des androgènes augmentait l'expression du PSMA dans les cellules de cancer de la prostate dès le début (environ quatre semaines après l'amorce du traitement par privation androgénique [TPA])³¹. Un TPA continu de longue durée amènera probablement une régulation à la baisse ou une disparition des récepteurs des androgènes et de l'expression du PSMA en plus de la réduction du volume tumoral^{32,33}. Ainsi, un TPA de courte durée augmentera probablement les résultats positifs à la TEP-PSMA, alors qu'un TPA continu de longue durée est associé à une probabilité accrue d'un résultat négatif à une TEP-PSMA.

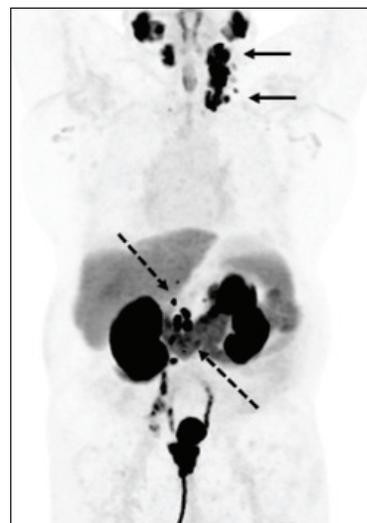


Figure 11. Homme de 69 ans avec un cancer de la prostate métastatique étendu aux ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux et cervicaux. **(A)** Image de projection d'intensité maximale montrant une absorption intense de ^{18}F -DCFPyL dans les ganglions rétro-péritonéaux (flèches pointillées) et cervicaux (flèches pleines).

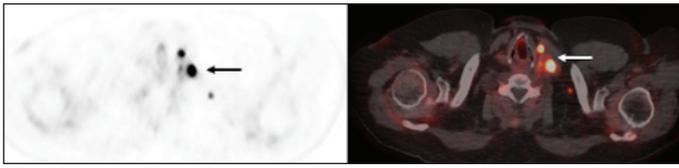


Figure 11 (B) Ces clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL et de TEP/TDM (fusionnés) délimitent davantage l'atteinte des ganglions lymphatiques cervicaux (flèche).

Stadification primaire du cancer de la prostate à risque élevé

Peu d'études ont évalué l'emploi de la TEP-PSMA pour la stadification du cancer de la prostate, mais de plus en plus d'articles étayent son emploi dans les cas de maladie à risque élevé. L'essai prospectif et multicentrique avec répartition aléatoire Pro-PSMA a évalué si la TEP-PSMA/TDM pouvait remplacer la TDM et la scintigraphie osseuse (imagerie classique) dans la stadification initiale du cancer de la prostate localisé à risque élevé. Dans cet essai, 302 hommes ont été répartis aléatoirement pour subir une épreuve d'imagerie classique ou une TEP/TDM. La TEP/TDM a obtenu des résultats significativement supérieurs par rapport à l'imagerie classique sur les plans de la sensibilité, de la spécificité et de l'exactitude générale : 85 % vs 38 %, 98 % vs 91 %, et 92 % vs 65 %, respectivement. Par ailleurs, on a noté moins de résultats équivoques avec la TEP/TDM qu'avec l'imagerie classique (7 % vs 23 %) ³⁴. Même si la sensibilité de la TEP/TDM dans la détection d'atteintes ganglionnaires n'était pas suffisante pour éviter de devoir procéder à un curage gan-

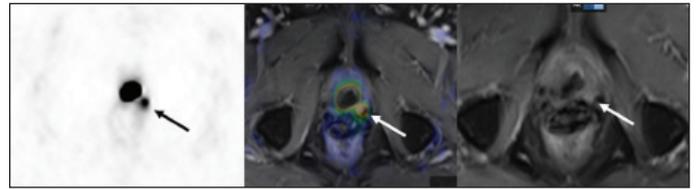


Fig. 12. Homme de 62 ans, 18 ans après une prostatectomie radicale pour traiter un cancer de la prostate de stade pT2c N0 avec score de Gleason de 7 (3 + 4) et 10 ans après une radiothérapie de sauvetage dirigée vers le lit de la prostate. APS en hausse (0,39 ng/mL lors de la dernière mesure). Les clichés (plan axial) de TEP au ^{18}F -DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et d'IRM VIBE (volumetric interpolated breath-hold examination) après injection d'un produit de contraste au niveau du lit de la prostate montrent un nodule avide de PSMA à gauche de l'anastomose chirurgicale (flèche), ce qui correspond à une récurrence tumorale locale (confirmée plus tard par biopsie). Aucune métastase ganglionnaire ou à distance n'a été observée.

glionnaire chez les patients à risque de propagation du cancer, la TEP/TDM peut repérer des ganglions hors du champ chirurgical habituel, ainsi que des sièges additionnels de métastases à distance (figure 16). Dans l'essai Pro-PSMA, le résultat de la TEP-PSMA/TDM a entraîné des modifications plus fréquentes de la prise en charge par rapport à l'imagerie classique (28 % vs 15 %), et quand on regarde les cas qui avaient moins de 4 métastases à l'imagerie classique, on note qu'une modification de la prise en charge a été apportée avec la TEP/TDM subséquente chez plus d'un homme sur 4 ³⁴. Jusqu'à présent, les études comparant les résultats de la TEP/TDM et de l'imagerie classique demeurent rares. Détection primaire de tumeurs comme technique adjointe à l'IRM multiparamétrique

Tableau 3. Indications suggérées pour la TEP-PSMA

	Indication	Qualité des données	Force de la recommandation	Recommandation actuelle
Diagnostic	Diagnostic primaire de cancer de la prostate	3	4	La TEP-PSMA peut être utile pour repérer un cancer de la prostate cliniquement significatif lorsque les biopsies systématiques et l'IRM donnent des résultats négatifs.
Stadification primaire	Stadification primaire du cancer de la prostate à risque élevé	3	2	La TEP-PSMA peut être utile si on envisage une modification de la prise en charge
Sensible à la castration	Hausse du taux d'APS après prostatectomie; possibilité de sauvetage locorégional	1	1	La TEP-PSMA peut être utile si on envisage un sauvetage locorégional.
	Hausse du taux d'APS après radiothérapie; possibilité de sauvetage locorégional	2	2	La TEP-PSMA peut être utile si on envisage un sauvetage locorégional.
	Cancer de la prostate potentiellement oligométastatique, sensible à la castration	2	2	La TEP-PSMA peut être utile pour confirmer une maladie oligométastatique par rapport à une maladie étendue.
Résistant à la castration	Non-métastatique	3	2	La TEP-PSMA peut être utile si on envisage une modification de la prise en charge.
	Métastatique avec progression selon le taux d'APS (stable sur IC*)	4	3	La TEP-PSMA ne doit pas être proposée de manière systématique en dehors d'un essai clinique.
	Métastatique avec progression radiographique sur IC	4	2	La TEP-PSMA ne doit pas être proposée de manière systématique en dehors d'un essai clinique.

Qualité des données : 1 = élevée; 2 = intermédiaire; 3 = faible; 4 = insuffisante. Force de la preuve : 1=forte; 2=modérée; 3=faible. APS : antigène prostatique spécifique; IC : imagerie classique (TDM, scintigraphie osseuse). IRM : imagerie par résonance magnétique; PSMA : antigène membranaire prostatique spécifique; TEP : tomographie par émission de positrons.



Fig. 13. Homme de 70 ans, 3 ans après une prostatectomie radicale pour traiter un cancer de la prostate de stade pT3a, N0 avec score de Gleason de 7 (4 + 3), avec marges chirurgicales négatives et récurrence biochimique (dernier taux sérique d'APS = 1,18 ng/mL). **(A)** L'image de projection d'intensité maximale montre de multiples sites d'absorption anormale de ¹⁸F-DCFPyL.

Les examens actuellement effectués chez les patients chez on soupçonne un cancer de la prostate sur le plan clinique incluent la biopsie de routine guidée par échographie transrectale. Les biopsies guidées par échographie transrectale sont associées à un taux relativement élevé de faux

résultats négatifs, l'examen ayant échoué à la détection d'un cancer de la prostate pourtant cliniquement significatif chez environ un quart des hommes^{35,36}. Cette situation peut être due aux contraintes liées aux échantillons aléatoires ou à des limites techniques dans l'obtention d'échantillons provenant de sites précis, comme le stroma fibromusculaire, l'apex ou le sillon médian^{37,38}. Dans les dernières années, l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMmp) a été incorporée dans les examens à effectuer chez les hommes chez qui on soupçonne un cancer de la prostate, s'avérant considérablement prometteuse pour

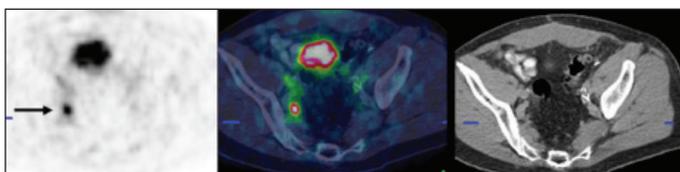


Figure 13 (B) Les clichés (plan axial) de TEP au ¹⁸F-DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM du pelvis montrent une absorption intense dans un ganglion lymphatique iliaque externe droit (flèche).

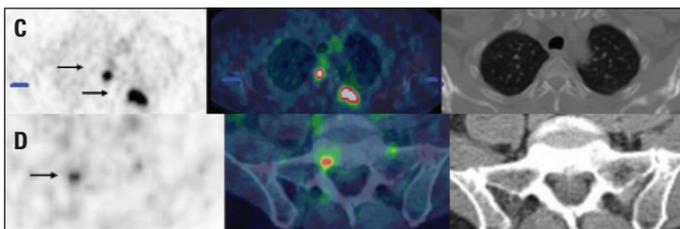


Figure 13 (C) (D) Clichés (plan axial) de TEP au ¹⁸F-DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés) et de TDM dans la partie supérieure de la poitrine (rangée du haut) et le sacrum (rangée du bas).



Figure 14. Homme de 67 ans, 6 ans après une prostatectomie radicale pour traiter un cancer de la prostate de stade pT3b N0, avec score Gleason de 7 (4 + 3) et 4 ans après une radiothérapie pelvienne de sauvetage pour traiter une récurrence biochimique avec un taux sérique d'APS en hausse (dernière mesure : 0,76 ng/mL). **(A)** L'image de projection d'intensité maximale montre un seul siège d'absorption intense de ¹⁸F-DCFPyL dans le côté droit du pelvis (flèche).

la détection, la localisation, la stratification en fonction du risque et la stadification du cancer de la prostate. Dans une méta-analyse de sept études évaluant l'IRMmp, de Rooij *et al.*

ont calculé dans les études regroupées une sensibilité et une spécificité de 0,74 et 0,88, respectivement, avec une valeur prédictive négative de 0,65 à 0,94³⁹. On rapporte les résultats avec l'IRMmp à l'aide d'un score normalisé (score PI-RADS, pour Prostate Imaging and Reporting Archiving Data System). Une étude de validation des lésions de score ≥ 4 (soupçonnées d'être malignes selon le score PI-RADS v2) a noté une sensibilité et une spécificité globales de 77,0 à 77,3 % et de 71,4 à 73,8 %, respectivement, pour la détection d'un cancer de la prostate sensible à la castration⁴⁰. Une petite série a semblé indiquer que la TEP-PMSA pouvait repérer les foyers tumoraux intraprostatiques confirmés par histologie⁴¹ et peut avoir un rendement comparable et être complémentaire à l'IRMmp dans la caractérisation d'une tumeur cliniquement significative (groupe de grade de Gleason ≥ 2)⁴². Le rôle de la TEP-PSMA comme technique d'appoint à l'IRMmp pour la détection primaire d'un cancer de la prostate cliniquement significatif, surtout les lésions ayant un score de 3 (résultat équivoque) ou de 4 (cancer

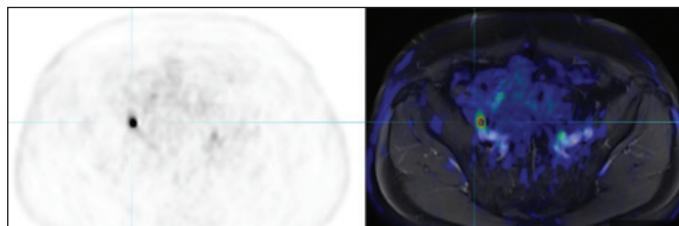


Figure 14 (B) Les clichés (plan axial) de TEP au ¹⁸F-DCFPyL et de TEP/TDM (fusionnés) montrent une absorption focale intense dans un ganglion lymphatique iliaque externe droit (réticule). La TEP/TDM au ¹⁸F-DCFPyL réalisée 4 mois après un curage des ganglions pelviens de sauvetage, où un des 11 ganglions pelviens réséqués était porteur de métastases, n'a montré aucun foyer métastatique (non montré). Le taux sérique d'APS était indétectable.



Figure 15. Homme de 63 ans atteint d'un cancer de la prostate avec score de Gleason de 7 (4 + 3) initialement traité par prostatectomie radicale et présentant une progression de l'échec biochimique 8 mois après une radiothérapie pelvienne pour une récurrence ganglionnaire pelvienne latérale. **(A)** L'image de projection d'intensité maximale montre une biodistribution normale du ¹⁸F-DCFPyL sans signe de récurrence de la maladie.

soupçonné) selon le système PI-RADS v2, n'est pas bien établi et fait l'objet d'un essai prospectif [NCT03149861] (figure 17).

Évaluation des hommes atteints de cancer de la prostate métastatique

À l'heure actuelle, les options de prise en charge clinique du cancer

de la prostate métastatique reposent sur les résultats de l'imagerie classique, soit la scintigraphie osseuse et la TDM. La TEP-PSMA peut repérer les sièges métastatiques au moment de la stadification initiale ou d'une récurrence biochimique et en présence d'une résistance à la castration lorsqu'aucune lésion n'est détectée à l'imagerie classique³. Même si l'impact de la TEP sur la prise en charge et sur l'issue du traitement fait l'objet d'études, de façon générale, le repérage exact des métastases est important pour déterminer la bonne prise en charge. Par exemple, en présence d'un cancer métastatique hormonosensible, l'étendue de la maladie permet d'orienter les décisions concernant l'ajout d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie de deuxième intention à un traitement standard par privation androgénique avec des agonistes ou des antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH)⁴⁴. En présence d'un cancer de la prostate oligométastatique/métastatique oligoprogressif, des essais de phase II de petite envergure avec répartition aléatoire^{45,46} semblent pointer vers

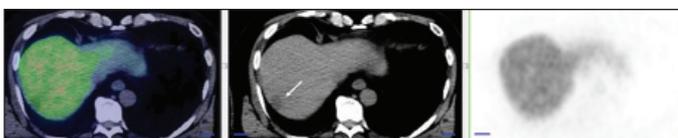


Figure 15 (B) Les clichés (plan axial) de TEP au ¹⁸F-DCFPyL, de TEP/TDM (fusionnés), de TDM et de TEP montrent une hypodensité du lobe hépatique droit de 2 cm de segment 7 (flèche), non vue auparavant, qui n'était pas avide de PSMA.



Figure 15 (C) Ce cliché (plan coronal) de TDM après injection d'un produit de contraste montre de multiples métastases hépatiques (flèches), non vues auparavant. La biopsie d'une lésion du segment 6 a confirmé la présence d'un adénocarcinome dont le profil immunohistochimique est compatible avec une origine prostatique.

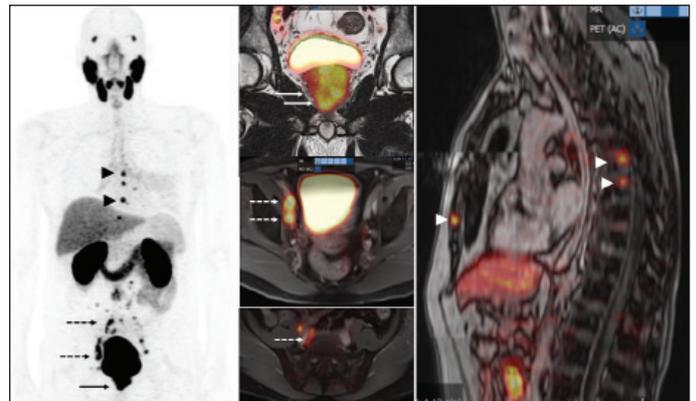


Figure 16. Homme de 58 ans avec un cancer de la prostate avec score de Gleason de 9 (4 + 5) à volume élevé avec envahissement des vésicules séminales (cT3b). Taux sérique d'APS de base = 217 ng/mL; bilan conventionnel négatif. L'image d'intensité maximale par TEP ¹⁸F-DCFPyL et certains clichés de TEP/RM (plans coronal, axial et sagittal) montrent une tumeur primitive étendue (flèches pleines), des métastases touchant les ganglions lymphatiques pelviens (miN) et iliaques communs (miM1a) métastatiques (flèches pointillées), ainsi que de multiples métastases osseuses (miM1b) (pointes de flèche).

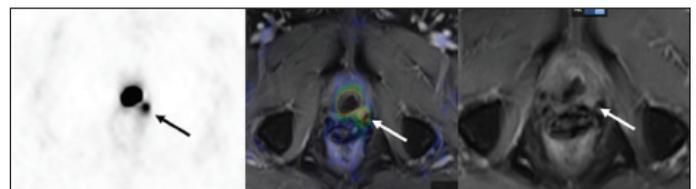


Figure 17. Homme de 65 ans chez qui on soupçonne un cancer de la prostate et ayant déjà subi des biopsies systématiques négatives guidées par échographie transrectale. Les clichés (plan axial) de TEP au ¹⁸F-DCFPyL, de TEP/IRM (fusionnés) et de RM montrent une absorption intense focale dans la zone périphérique droite du milieu de la glande, près de l'apex. La biopsie a révélé un cancer de la prostate avec score de Gleason de 7 (4 + 3).

un bienfait lié au fait de retarder l'amorce du traitement par voie générale ou la modification de ce traitement. Des données additionnelles tirées d'essais avec répartition aléatoire de grande envergure, comme l'essai PLATON (essai CCTG PR20 [NCT03784755]), sont en cours d'obtention.

À l'heure actuelle, les critères de réponse établis pour tout le spectre du cancer de la prostate, y compris les cas résistants à la castration, sont fondés sur des paramètres cliniques, biochimiques et d'imagerie classique⁴⁷. Les biomarqueurs de la TEP offrent le potentiel d'une évaluation quantitative de la réponse, mais ces mesures n'ont pas encore été validées dans des populations cliniques et ne font pas encore partie de l'algorithme actuel de traitement⁴⁸. Bien que l'importance clinique d'une stadification plus complète et d'une évaluation de la réponse par TEP reste à définir, la TEP-PSMA pourrait s'avérer de plus en plus utile en tant qu'outil diagnostique associé à un traitement ciblant la PSMA.

Le traitement par radioligand ciblant le PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu ou au ²²⁵Ac émerge en tant que traitement prometteur contre le cancer résistant à la castration⁴⁹. Récemment, plusieurs essais cliniques ont évalué le rôle du traitement par radionucléide à l'aide de ligands du PSMA marqués au ¹⁷⁷Lu chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique après l'échec d'un traitement ciblant l'axe des récepteurs des androgènes (enzalutamide/abiraténone) et/ou d'une chimiothérapie. Les principes directeurs de l'Association européenne de médecine nucléaire pour la thérapie par radionucléides avec des ligands du PSMA marqués au ¹⁷⁷Lu⁵⁰ fait ressortir les indications potentielles et les lignes directrices interventionnelles pour l'usage du traitement ciblant le PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu chez les hommes atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique. L'idée repose sur le concept de l'utilisation d'un biomarqueur prédictif, en particulier une avidité élevée dans les sites putatifs de la maladie sur la TEP-PSMA, suivie d'un traitement individualisé avec un agent thérapeutique, tel que des composés ciblant le PSMA marqués au ¹⁷⁷Lu^{51,52}. Le seuil optimal d'absorption du PSMA dans les tumeurs pour la sélection de patients avant un traitement par radionucléide fait l'objet de débats, certains avançant que l'absorption est comparable à l'activité hépatique et d'autres avançant une absorption intense de l'ordre de SUVmax de 20 ou plus⁵⁰⁻⁵².

Quoi qu'il en soit, la TEP-PSMA devrait s'avérer utile pour déterminer si les patients sont aptes à recevoir un traitement par radionucléides ciblant le PSMA. Certains auteurs laissent entendre qu'une association de TEP-FDG et de TEP-PSMA pourrait être préférable à la TEP-PSMA seule pour une sélection optimale des patients. On croit que les patients dont le cancer est décelé par PSMA mais non par FDG pourraient avoir les taux de réponse les plus élevés; cela dit, ce fait reste à vérifier dans des essais cliniques⁴⁹. En outre, le calendrier et la dose optimaux des produits radiopharmaceutiques

avec ¹⁷⁷Lu-PSMA restent à déterminer, et la comparaison de ces produits avec les produits radiopharmaceutiques avec ²²⁵Ac-PSMA fait l'objet d'études. Enfin, les résultats des essais avec répartition aléatoire sur les produits radiopharmaceutiques ciblant le PSMA comparativement aux meilleurs soins de soutien (essai VISION [NCT03511664]), à la chimiothérapie (essai TheraP [NCT03392428]) et à l'enzalutamide (essai ARROW [NCT03939689]) fourniront probablement des indications supplémentaires dans un avenir proche.

Recommandations actuelles pour la TEP-PSMA/TDM en contexte canadien

À l'heure actuelle, la TEP-PSMA est en voie d'intégration dans l'algorithme de traitement du cancer de la prostate dans le monde entier. Bien qu'aucun produit radiopharmaceutique pour TEP-PSMA n'ait été approuvé par Santé Canada pour une utilisation courante dans les soins cliniques, il semble raisonnable que la TEP-PSMA fasse partie des soins cliniques courants au Canada dans un avenir rapproché.

Jusqu'à présent, les données semblent fortement indiquer que le rendement de la TEP-PSMA est supérieur à celui de l'imagerie classique dans la caractérisation du cancer de la prostate tout au long du spectre de la maladie, même si l'impact ultime de cette supériorité sur les résultats pour les patients reste à déterminer. Comme le résume le tableau 3, la TEP-PSMA est surtout utile pour la stadification du cancer de la prostate primitif et à risque élevé, et la restadification d'une récurrence biochimique après un traitement primaire. Par ailleurs, la TEP-PSMA peut être envisagée chez les patients atteints de cancer de la prostate à risque élevé ou très élevé chez qui l'imagerie classique n'a pas réussi à détecter un cancer métastatique (et lorsque sa détection entraînerait une modification du traitement). Dans les cas de cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique où les paramètres cinétiques de l'APS sont favorables et lorsqu'une intensification du traitement par voie générale n'est pas justifiée, la détection de métastases par TEP-PSMA pourrait permettre l'inclusion de ces cas dans les essais cliniques évaluant l'utilité du traitement dirigé vers les métastases.

Un essai clinique de grande envergure portant sur le traitement établi à partir des résultats de la TEP-PSMA vs le traitement basé sur les normes de soins dans le cancer primitif à risque élevé et le cancer récidivant est prévu (essai PATRON [NCT04557501]). En présence d'un cancer métastatique établi (sensible ou résistant à la castration), l'utilité de la TEP-PSMA est moins bien établie, même si elle présente probablement un outil puissant, particulièrement lorsqu'elle est couplée à un traitement radiopharmaceutique ciblant le PSMA.

Malgré la détection supérieure de la maladie par la TEP-PSMA, il faut souligner qu'à ce jour, il n'y a aucune preuve

que cette détection supérieure a conduit à de meilleurs résultats cliniques. Des essais cliniques sont en cours sur cette question. Ainsi, si les parcours de soins actuels restent basés sur des critères cliniques bien établis et une imagerie classique qui n'inclut pas la TEP-PSMA, il est probable que cela change à l'avenir.

Conclusions

La TEP-PSMA est dotée d'une grande exactitude globale pour la détection du cancer de la prostate et joue un rôle croissant dans la détermination de la prise en charge des patients, en particulier chez les hommes présentant une maladie à risque élevé au moment de sa stadification et un échec biochimique après un traitement primaire. À mesure que la TEP-PSMA devient plus omniprésente dans la pratique clinique, il est essentiel de se familiariser avec les écueils potentiels dans l'interprétation des clichés et de savoir expliquer les résultats faux positifs et faux négatifs. Les recherches en cours permettront de clarifier l'impact à long terme de la TEP-PSMA sur les résultats des patients, ainsi que de mieux définir les forces et faiblesses relatives des différents produits radiopharmaceutiques pour la TEP-PSMA qui sont sur le marché.

Conflits d'intérêts : Le Dr Shayegan a été membre de conseils consultatifs pour le compte d'Astellas, Bayer et Janssen, et a reçu une subvention de recherche de Janssen. Les autres auteurs ne font état d'aucun conflit d'intérêts personnel ou financier en lien avec le présent rapport.

Avant d'être publié, ce RMP a été passé en revue et approuvé par le Comité des guides de pratique, les membres à titre particulier et le Conseil d'administration de l'AUC.

Références

- Maurer T, Eiber M, Schwaiger M *et al.* Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016;13:226-35. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.26>
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR *et al.* Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 1997;3:81-5.
- Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R *et al.* Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2354-63. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0668>
- Meller BF, Bremmer CO, Sahlmann S *et al.* Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res* 2015;5:66. <https://doi.org/10.1186/s13550-015-0145-8>
- Hillier SM, Maresca, KP, Femia FJ *et al.* Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69:6932-40. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1682>
- Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA *et al.* 2-[3-(1-Carboxy-5-[(6-[18F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentylo)-ureido]-pen tamedioic acid, [18F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:7645-53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1357>
- Haupt F, Dijkstra L, Alberts I. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer—a modified protocol compared with the common protocol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:624-31. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04548-5>
- Mena E, Lindenberg ML, Turkbey IB *et al.* 18F-DCFPyL PET/CT imaging in patients with biochemical recurrence prostate cancer after primary local therapy. *J Nucl Med* 2020;61:881-9. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234799>
- Giesel FL, Knorr K, Spohn F *et al.* Detection efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2019;60:362-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.212233>
- Delso G, Fürst S, Jakoby B *et al.* Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner. *J Nucl Med* 2011;52:1914-22. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.092726>
- Metser U, Chan R, Veit-Haibach P *et al.* Comparison of MRI sequences in whole-body PET/MRI for staging of patients with high-risk prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:377-81. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20495>
- Demirci E, Sahin OE, Ocak M *et al.* Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2016;27:1169-79. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000566>
- Giesel FL, Hadashchik 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. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3573-4>
- Barbosa FG, Querioz MA, Nunes RF *et al.* Non-prostatic diseases on PSMA PET imaging: A spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging* 2020;20:23. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00300-7>
- Noto B, Vrachimis A, Schäfers M *et al.* Subacute stroke mimicking cerebral metastasis in 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:e449-51. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001291>
- Tabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H *et al.* Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:1963-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02757>
- Radwan N, Phillips R, Ross A *et al.* A phase 2, randomized trial of observation vs. stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017;17:453. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3455-6>
- Parker CC, James ND, Brawley CD *et al.* Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
- Jenitranant P, Touijer KA. Role of surgery in oligometastatic prostate cancer. *Prostate Int* 2019;7:125-30. <https://doi.org/10.1016/j.pri.2019.10.001>
- Decaestecker K, De Meerleer G, Ameye F *et al.* Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Study protocol for a randomized, phase 2 trial. *BMC Cancer* 2014;14:671. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-671>
- Han S, Woo S, Kim YJ *et al.* Impact of 68Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74:179-90. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.030>
- Perera M, Papa N, Christidis D *et al.* Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:926-37. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.021>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2016.11.002>
- Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL *et al.* Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: Evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1258-68. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3711-7>
- Ekmekcioglu O, Busstra M, Klass ND *et al.* Bridging the imaging gap: PSMA PET/CT has a high impact on treatment planning in prostate cancer patients with biochemical recurrence — a narrative review of literature. *J Nucl Med* 2019;60:1394-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222885>
- Fendler WP, Calais J, Eiber M *et al.* Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:856-63. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096>
- Lufing HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB *et al.* Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: An overview of the current literature. *BJU Int* 2020;125:206-14. <https://doi.org/10.1111/bju.14944>
- Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R *et al.* Treatment outcomes from 68Ga-PSMA PET/CT-informed salvaged radiation treatment in men with rising PSA after radical prostatectomy: Prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017;58:1972-6. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.196683>
- Tosoian JJ, Gorin MA, Rowe SP *et al.* Correlation of PSMA-targeted 18F-DCFPyL PET/CT findings with immunohistochemical and genomic data in patient with metastatic neuroendocrine prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016;15:365-e8. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.09.002>
- Patel GK, Chugh N, Tripathi M. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer — an intriguing example of tumor evolution at play. *Cancers* 2019;11:1405. <https://doi.org/10.3390/cancers11101405>

31. Hope TA, Truillet C, Ehman EC *et al.* 68Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: First human experience. *J Nucl Med* 2017;58:81-4. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181800>
32. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M *et al.* Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2045-54. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4079-z>
33. Emmett L, Yin C, Crumbaker M *et al.* Rapid modulation of PSMA expression by androgen deprivation: Serial (68)Ga-PSMA-11 PET in men with hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer commencing androgen blockade. *J Nucl Med* 2019;60:950-4. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223099>
34. Hofman MS, Lawrentshuk N, Francis RJ *et al.* Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomized, multicenter study. *Lancet* 2020;395:1208-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)
35. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002;167:2435-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64999-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64999-3)
36. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR *et al.* Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 1998;159:1247-50. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63574-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63574-2)
37. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1997;158:505-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)64518-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)64518-X)
38. Zaytoun OM, Jones JS. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: Lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. *Int J Urol* 2011;18:557-68. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02798.x>
39. de Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ *et al.* Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: A meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:343-51. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11046>
40. Park SY, Jung DC, Oh YT *et al.* Prostate cancer: PI-RADS version 2 helps preoperatively predict clinically significant cancers. *Radiology* 2016;280:108-16. <https://doi.org/10.1148/radiol.16151133>
41. Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C *et al.* Immunohistochemical validation of PSMA expression measured by 68Ga-PSMA PET/CT in primary prostate cancer. *J Nucl Med* 2018;59:238-43. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.195172>
42. Scheltema MJ, Chang JJ, Stricker PD *et al.* Diagnostic accuracy of 68Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron-emission tomography (PET) and multiparametric (mp)MRI to detect intermediate-grade intra-prostatic prostate cancer using whole-mount pathology: Impact of the addition of 68Ga-PSMA PET to mpMRI. *BJU Int* 2019;124:42-29. <https://doi.org/10.1111/bju.14794>
43. Hadaschik BA, Weber M, Iravani A *et al.* Prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography (PSMA-PET) in high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) SPARTAN-like patients (pts) negative by conventional imaging. *Eur Urol Suppl* 2019;18:E698-9x. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(19\)30510-X](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(19)30510-X)
44. Gravis G, Boher JM, Chen YH *et al.* Burden of metastatic castration-naïve prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: Further analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73:847-55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.02.001>
45. Ost P, Reynders D, Decaestecker K *et al.* Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter, phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4853>
46. Phillips R, Shi WY, Deek M *et al.* Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: The ORIOLE phase 2, randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:650-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0147>
47. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM *et al.* Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>
48. Vapiwala N, Hofman MS, Murphy DG *et al.* Strategies for evaluation of novel imaging in prostate cancer: Putting the horse back before the cart. *J Clin Oncol* 2019;37:765-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01927>
49. Iravani A, Violet J, Azad A *et al.* Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: Practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:38-52. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0174-x>
50. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M *et al.* EANM procedure guidelines for radionuclide therapy With 177 Lu-labelled PSMA-ligands (177 Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2536-44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
51. Herrmann K, Larson SM, Weber WA. Theranostic concepts: More than just a fashion trend — introduction and overview. *J Nucl Med* 2017;58:1S-2S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199570>
52. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ *et al.* [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): A single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30198-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0)

Correspondance: Dr Ur Metzser, Département conjoint d'imagerie médicale, Université de Toronto, Toronto (Ont.), Canada; ur.metzser@uhn.ca