

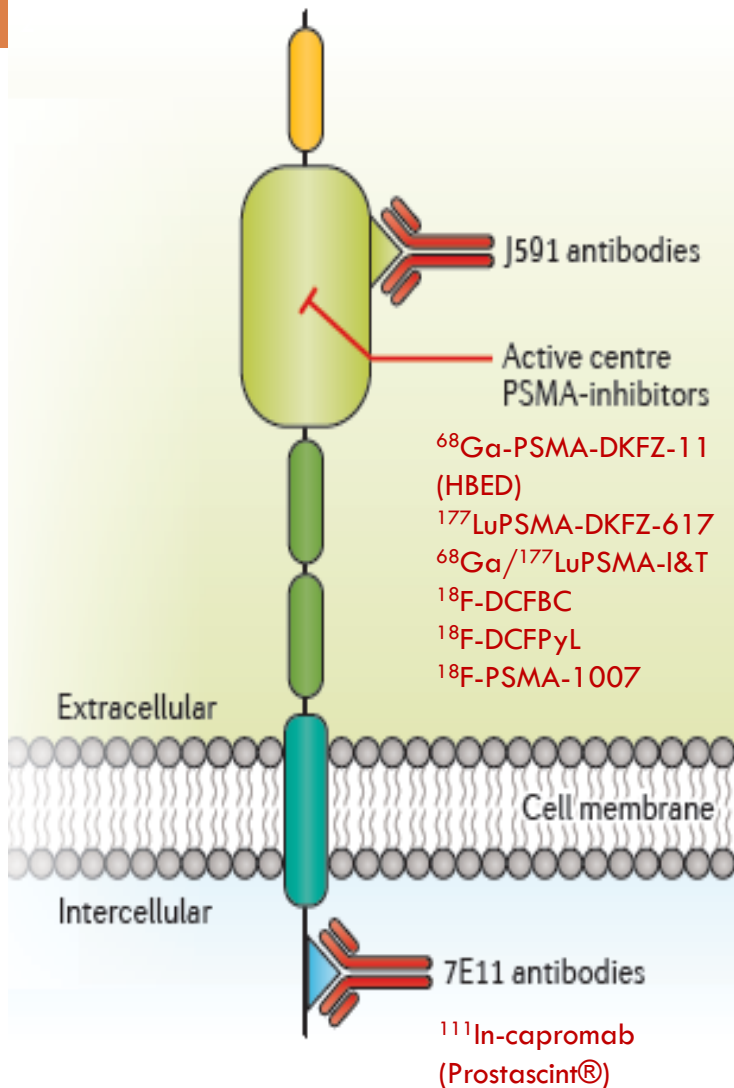
**3<sup>ème</sup> Congrès JFMN  
Uro-oncologie**

**ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES EN  
IMAGERIE MOLÉCULAIRE ET  
THÉRANOSTIQUE :  
LA TEP AU 68GA-PSMA ET AUTRES TRACEURS TEP**

Dr. AL Giraudet  
Médecine nucléaire

19 mai 2017

# PSMA

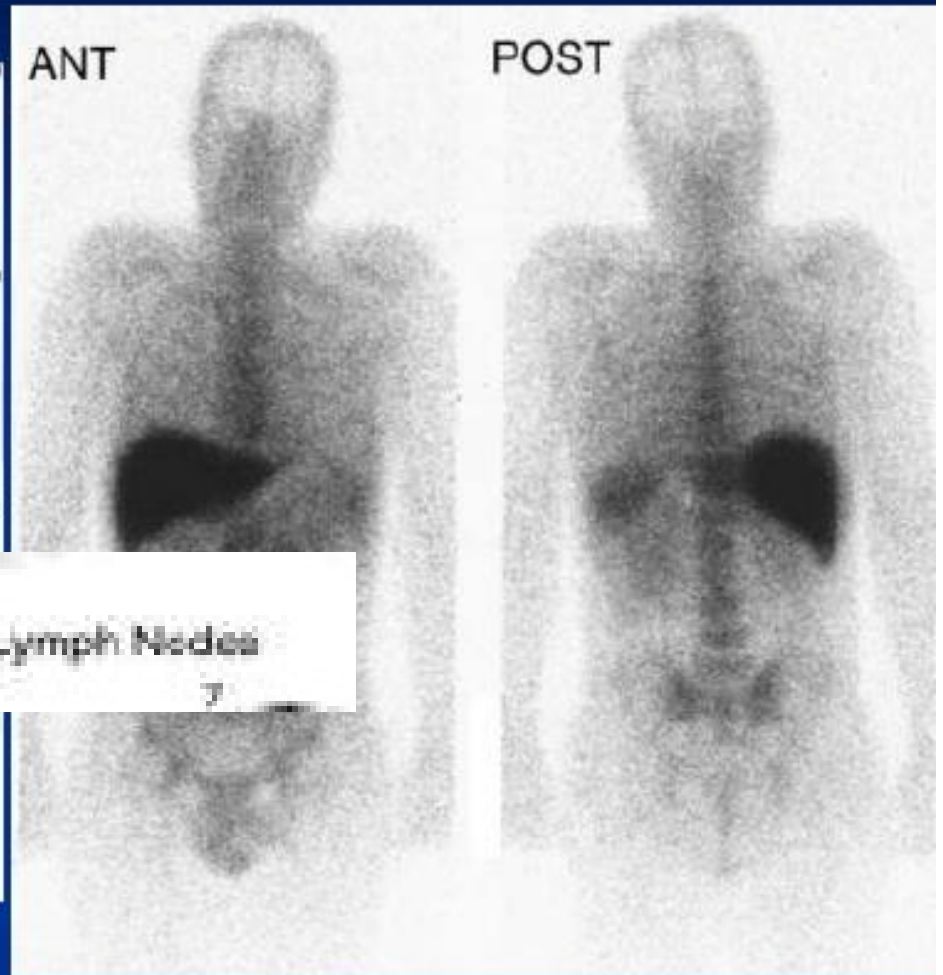
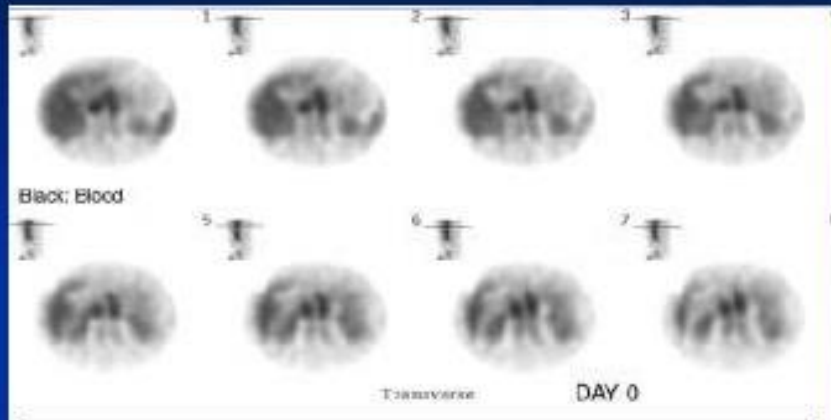


Prostate Specific Membrane Antigen,  
= glutamate carboxypeptidase II  
(GCP-II),  
= FOLH1

zinc-protéase membranaire  
surexprimée

- cancer de la prostate:
  - formes agressives,
  - corrélation avec le Gleason,
  - métastatiques hormono-R
- Dans les néo-vaisseaux des cancers de vessie, sein, colon, foie, poumon, ovaires, thyroïde, rein...

# Prostascint



# $^{68}\text{Ga}$ -PSMA : biodistribution

4

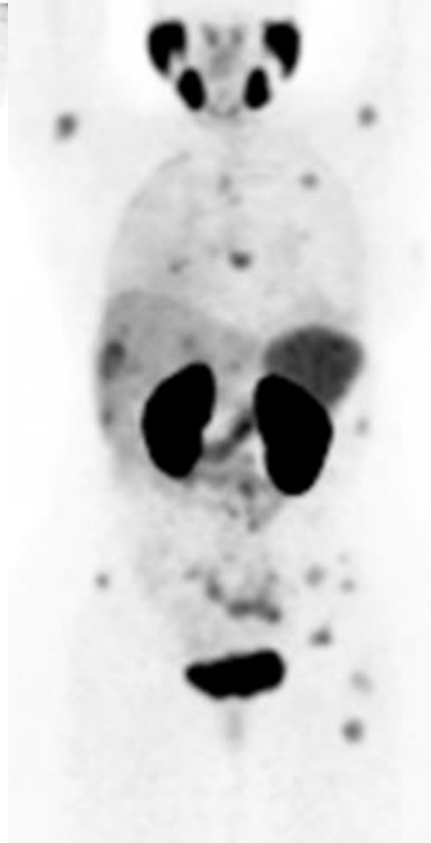


# Attention aux faux positifs : autres cancers

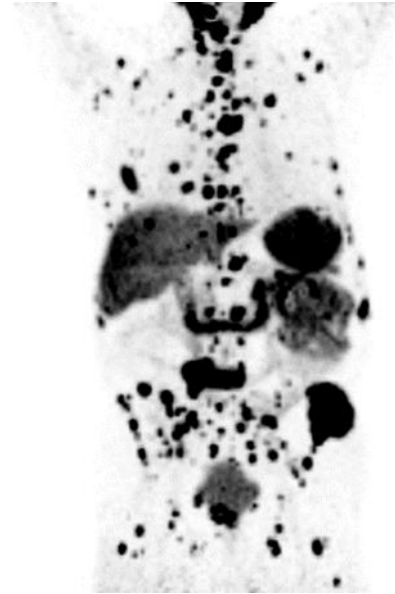
5



Cancer thyroïdien  
Verburg 2015

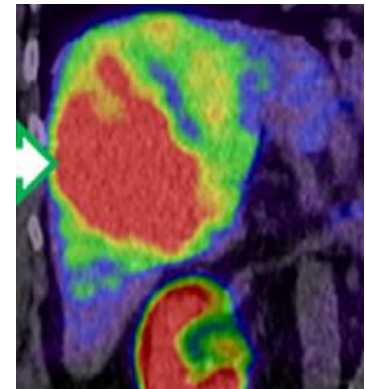


Cancer du sein  
Sathekge 2015



Cancer du rein  
M. Hofman

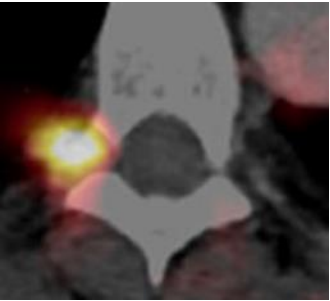
Carcinome  
hépatocellulaire  
Sasikumar 2015



# Faux positifs de lésions bénignes

- Adénome thyroïdien
- Adénome surrénalien
- Fracture
- Sarcoïdose
- Tuberculose
- Hémangiome cutané ou osseux...

6

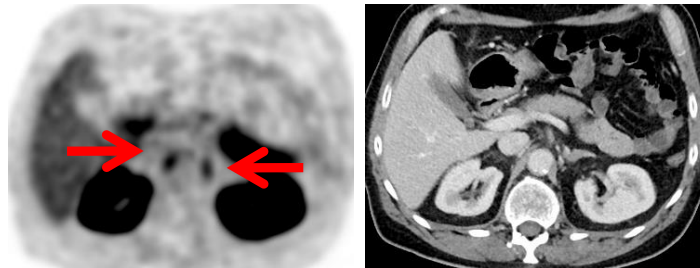


Fixation physiologique dans les ganglions sympathiques

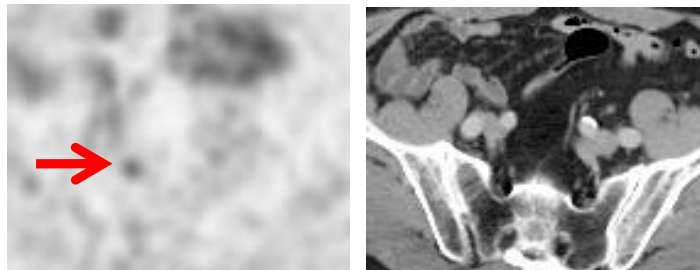
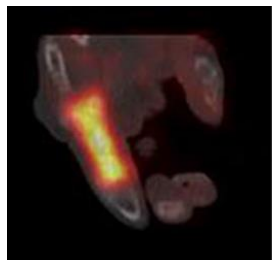
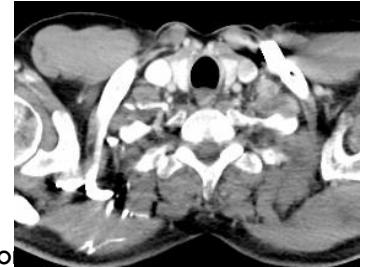
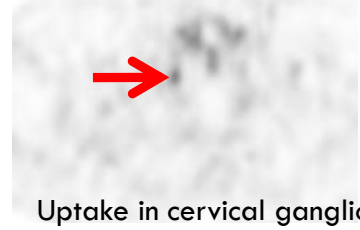
**coeliac and sacral ganglia**

**Ganglion stellaire** next to supraclavicular LN met

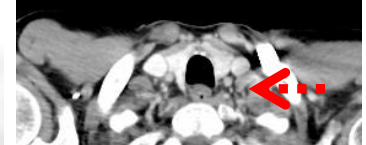
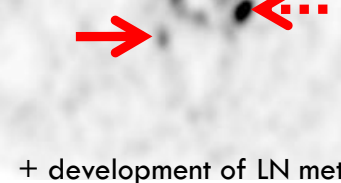
Scwannome  
Rischpler 2015



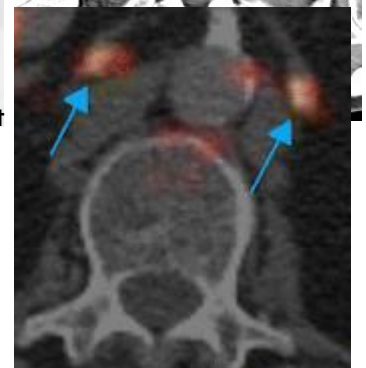
2013



2015: ↑  
PSA



+ development of LN met



Doigt pagétique  
Artigas 2015

M. Hofman

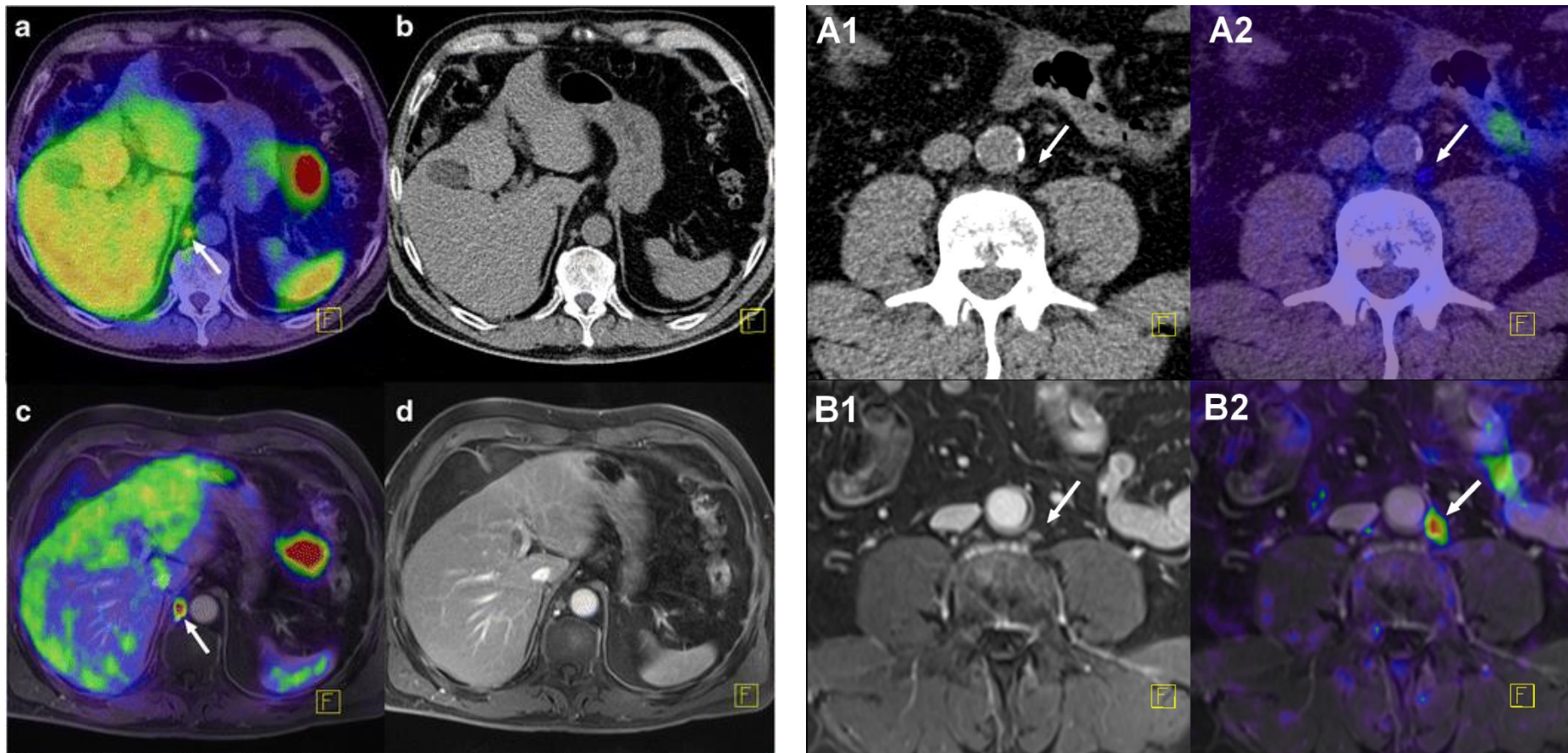
Krohn EJNM 2014  
76/85 pts

# Choline vs PSMA

## Comparison of PET imaging with a $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand and $^{18}\text{F}$ -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer

7

Ali Afshar-Oromieh • Christian M. Zechmann • Anna Malcher • Matthias Eder • Michael Eisenhut • Heinz G. Linhart • Tim Holland-Letz • Boris A. Hadaschik • Frederik L. Giesel • Jürgen Debus • Uwe Haberkorn

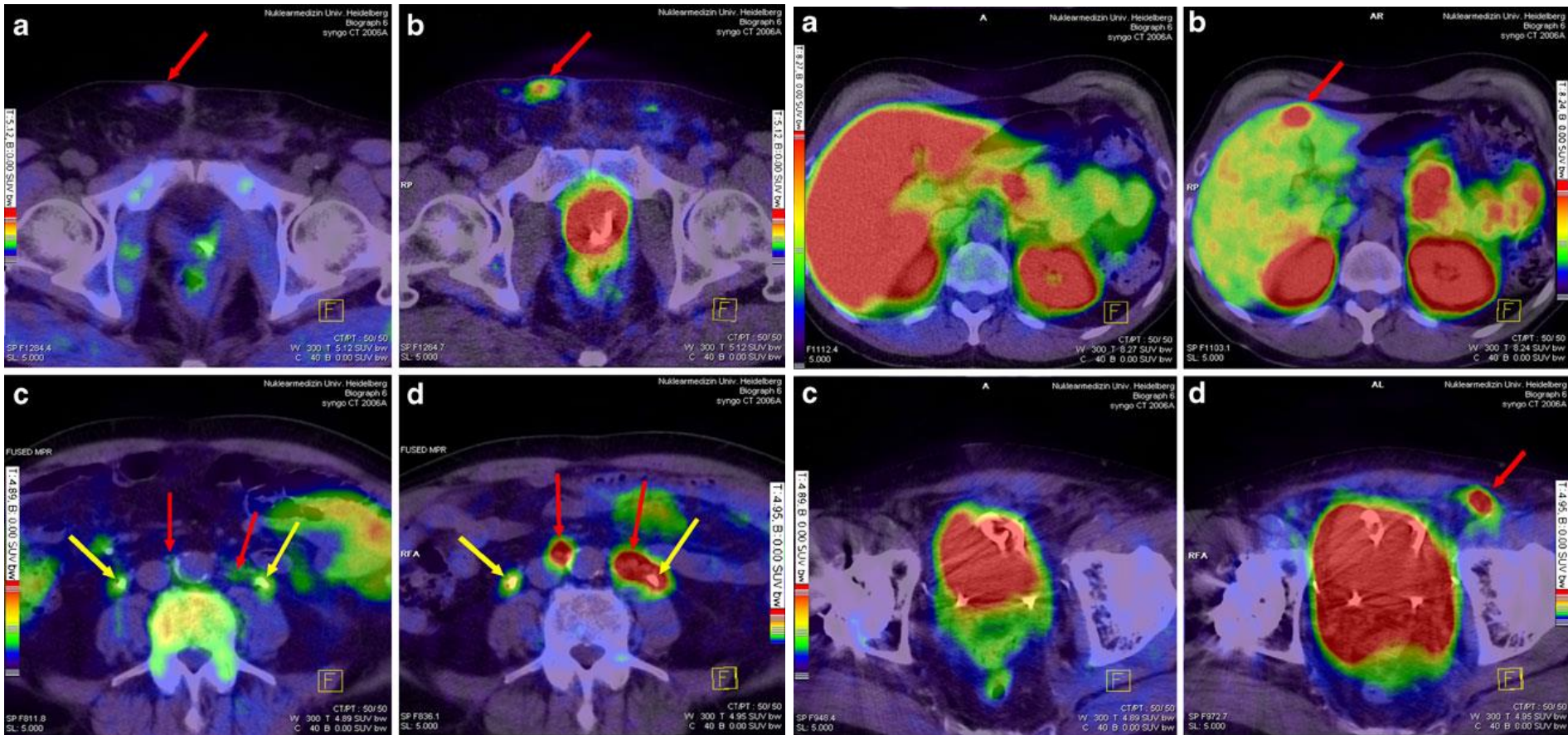


# Choline vs PSMA

## Comparison of PET imaging with a $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand and $^{18}\text{F}$ -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer

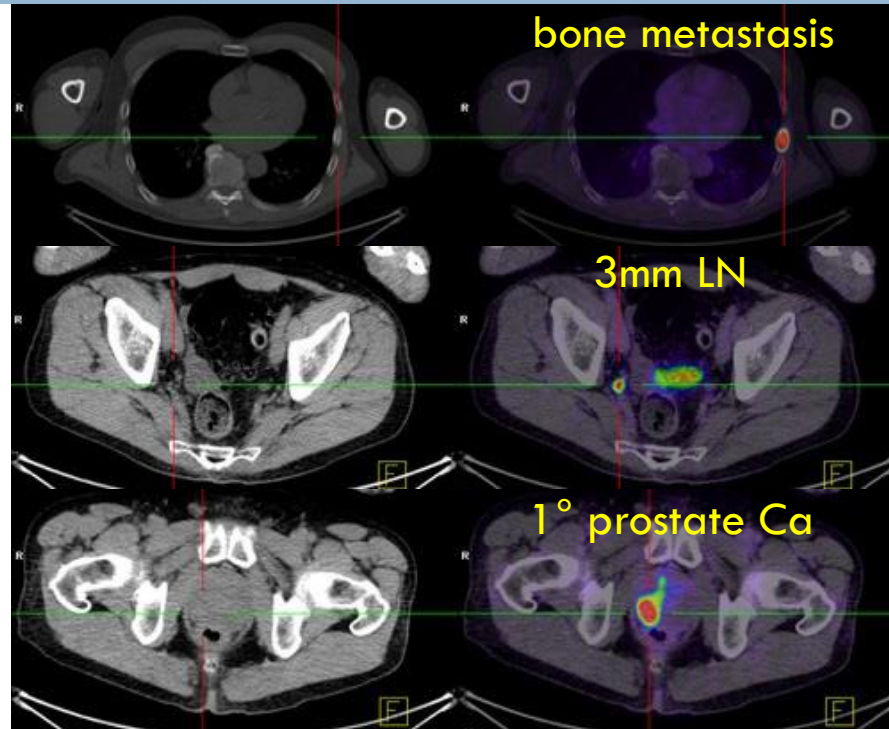
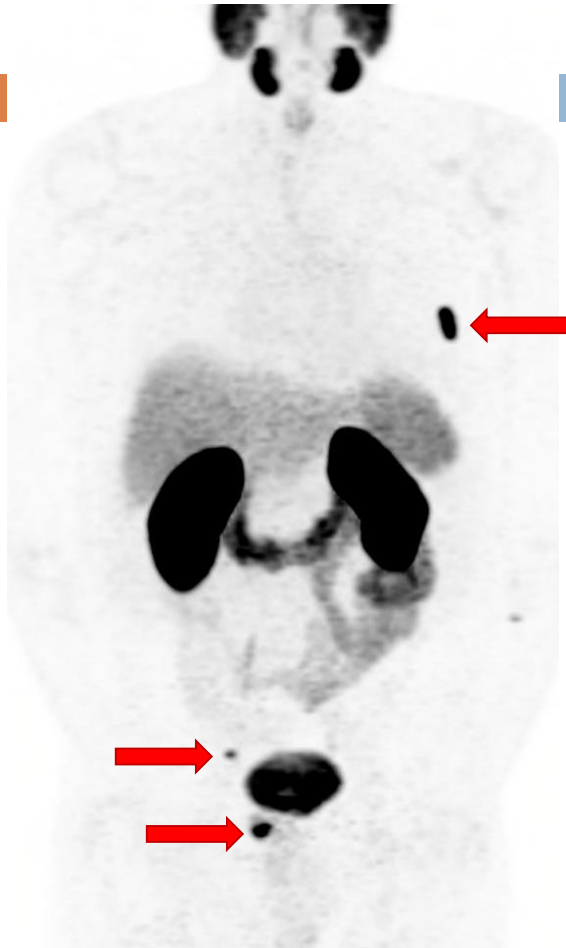
8

Ali Afshar-Oromieh • Christian M. Zechmann • Anna Malcher • Matthias Eder • Michael Eisenhut • Heinz G. Linhart • Tim Holland-Letz • Boris A. Hadaschik • Frederik L. Giesel • Jürgen Debus • Uwe Haberkorn





# Staging of high risk prostate cancer:



M. Hofman, Peter Mac Callum, PET clin 2017

- Newly diagnosed Gleason 4+5=9 prostate adenocarcinoma. Conventional imaging with CT, MRI and bone scintigraphy demonstrated no evidence of metastatic disease.
- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT demonstrated systemic metastatic disease with high tumor-to-background contrast and changed management from radical prostatectomy to hormonal therapy

# Bilan d'extension

10

- AFU Classification de D'Amico :
  - **risque faible** : PSA < 10 ng/ml **et** score de Gleason ≤ 6 **et** stade clinique T1c ou T2a ;
  - **risque intermédiaire** : PSA compris entre 10 et 20 ng/mL **ou** score de Gleason de 7 **ou** stade T2b ;
  - **risque élevé** : PSA > 20 ng/mL **ou** score de Gleason ≥ 8 **ou** stade clinique T2c.
- Bilan d'extension :
  - **CaP bas risque** : pas d'examen complémentaire, IRM pelvienne optionnelle et souvent réalisée ;
  - **CaP risque intermédiaire et haut risque** : IRM pelvienne, scanner abdomino-pelvien et scintigraphie osseuse.

## <sup>68</sup>Ga-PSMA :

- fixation sur la tumeur primitive et N/M corrélée au GS et PSA (90 pts) (Uprimny EJNM juin) 2017:

	Median SUVmax
GS ≤ 7	≤ 8,3
GS > 7	21,2
PSA < 10 ng/ml	7,7
PSA ≥ 10 ng/ml	17,6

**"<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT should be preferentially applied for primary staging of PC in patients with GS >7 or PSA levels ≥10 ng/ml".**

# Bilan d'extension

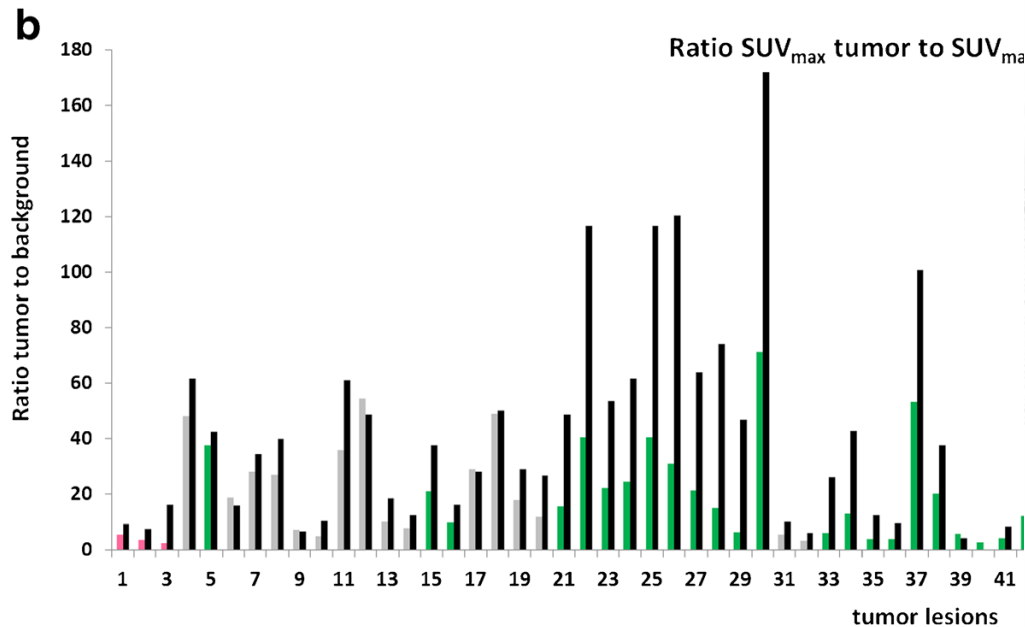
11

- Comparaison avec imagerie conventionnelle :
- Maurer J Urol 2015 :
  - ▣  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 : Se 68.3 vs. 28.2%
    - FN ganglionnaires : lésions petites et / ou primitif non fixant (< 10 % des T).
    - Se 78,2% si T primitive  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA +
- Perera Eur Urol 2016 : méta-analyse (1309 pts)
  - ▣ Bilan d'extension initial :  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA + pour 40% [19-64].

# Augmenter Se

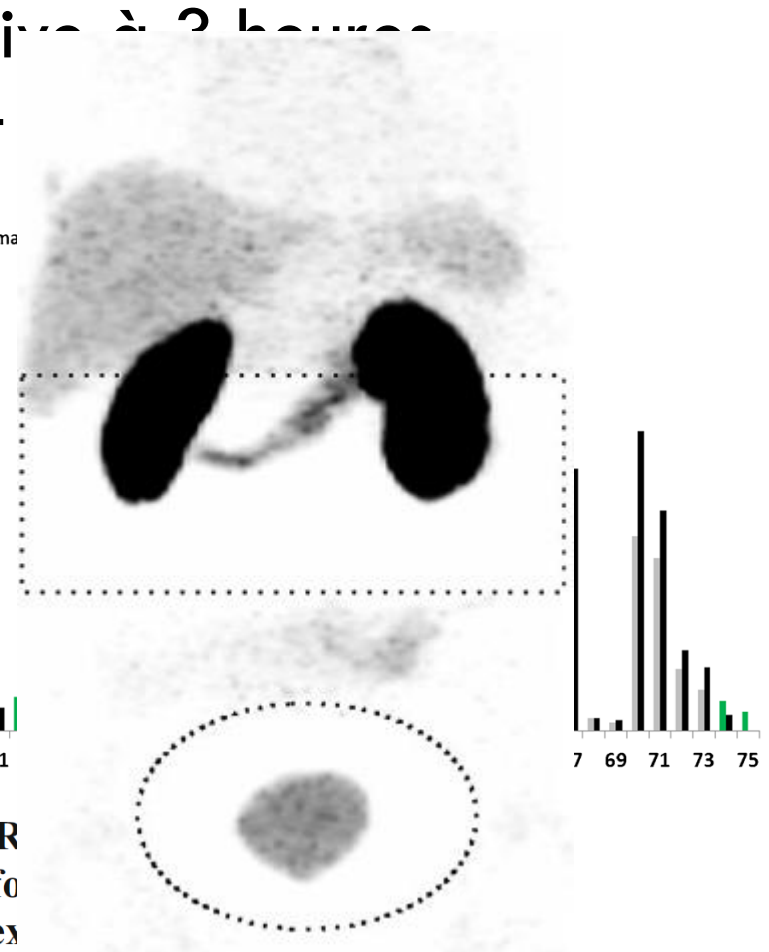
12

- Intérêt d'une acquisition tardive à 2 heures  
augmentation du SUVmax et



**Comparison of PET/CT and PET/MR using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for recurrent prostate cancer: initial ex**

A. Afshar-Oromieh • U. Haberkorn • H. P. Schlemmer • M. Fenchel • M. Eder • M. Eisenhut • B. A. Hadaschik • A. Kopp-Schneider • M. Röthke



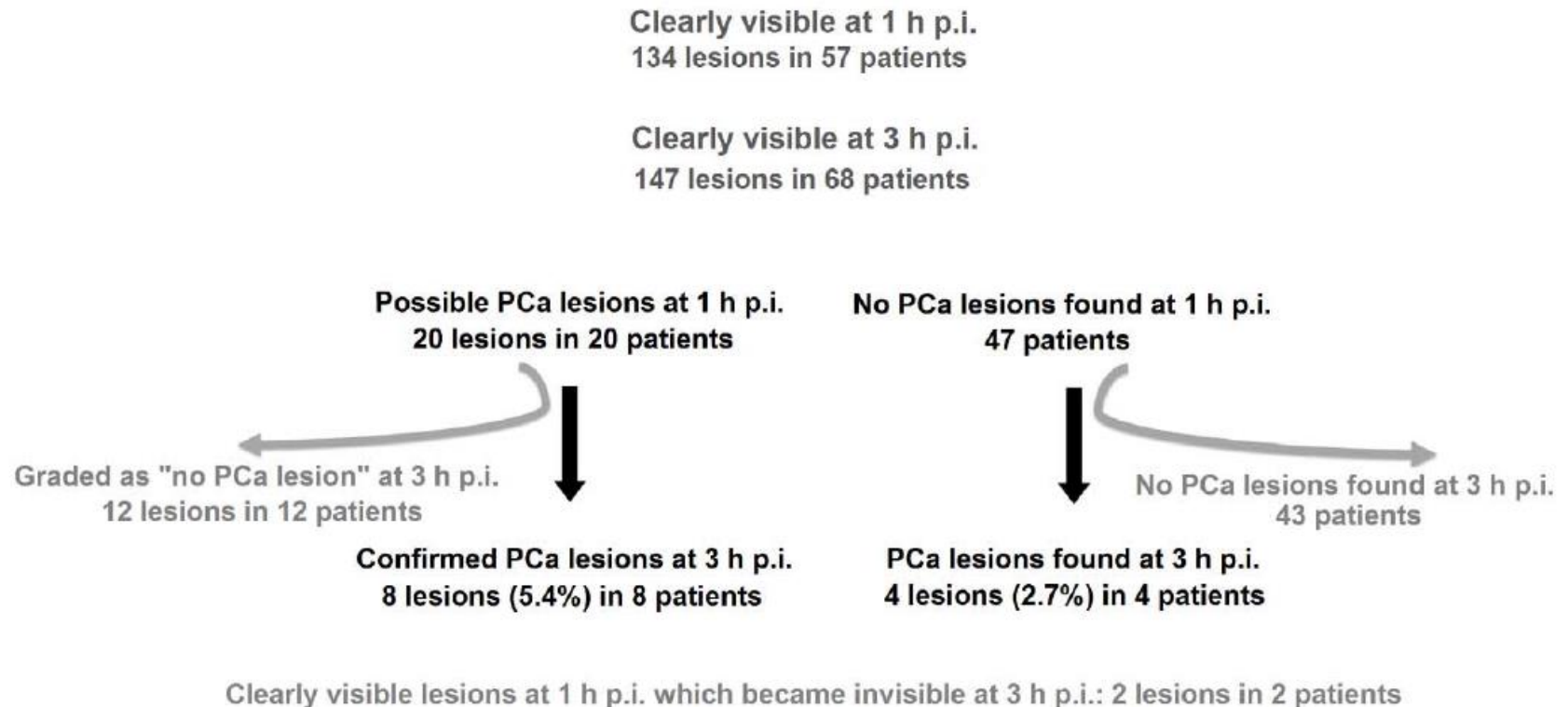
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2014) 41:887–897

# Acquisitions tardives :

## Afshar-Oromieh, ejnm 2016

13

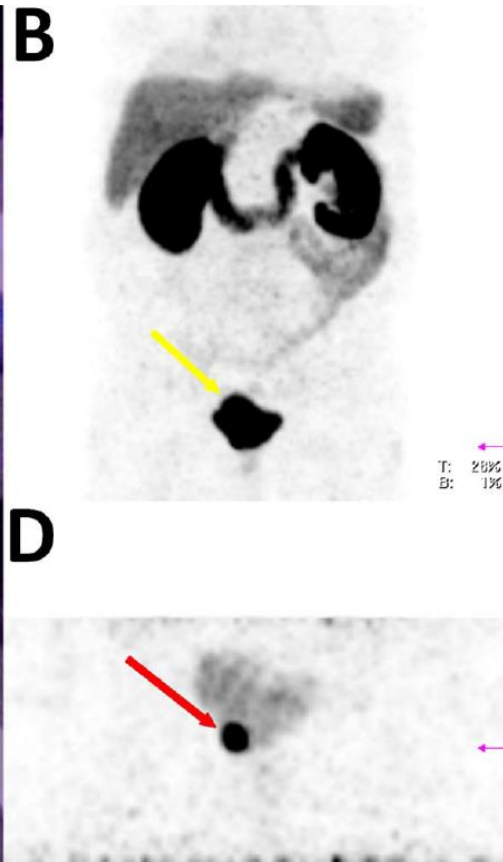
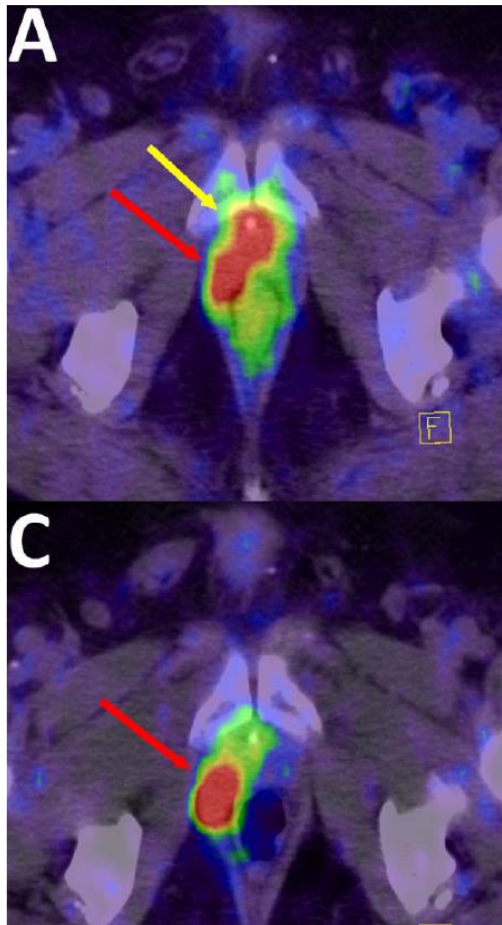
- 57 pts pour récurrence et 5 pts bilan d'extension



# Acquisitions tardives :

## Afshar-Oromieh, ejnm 2016

14

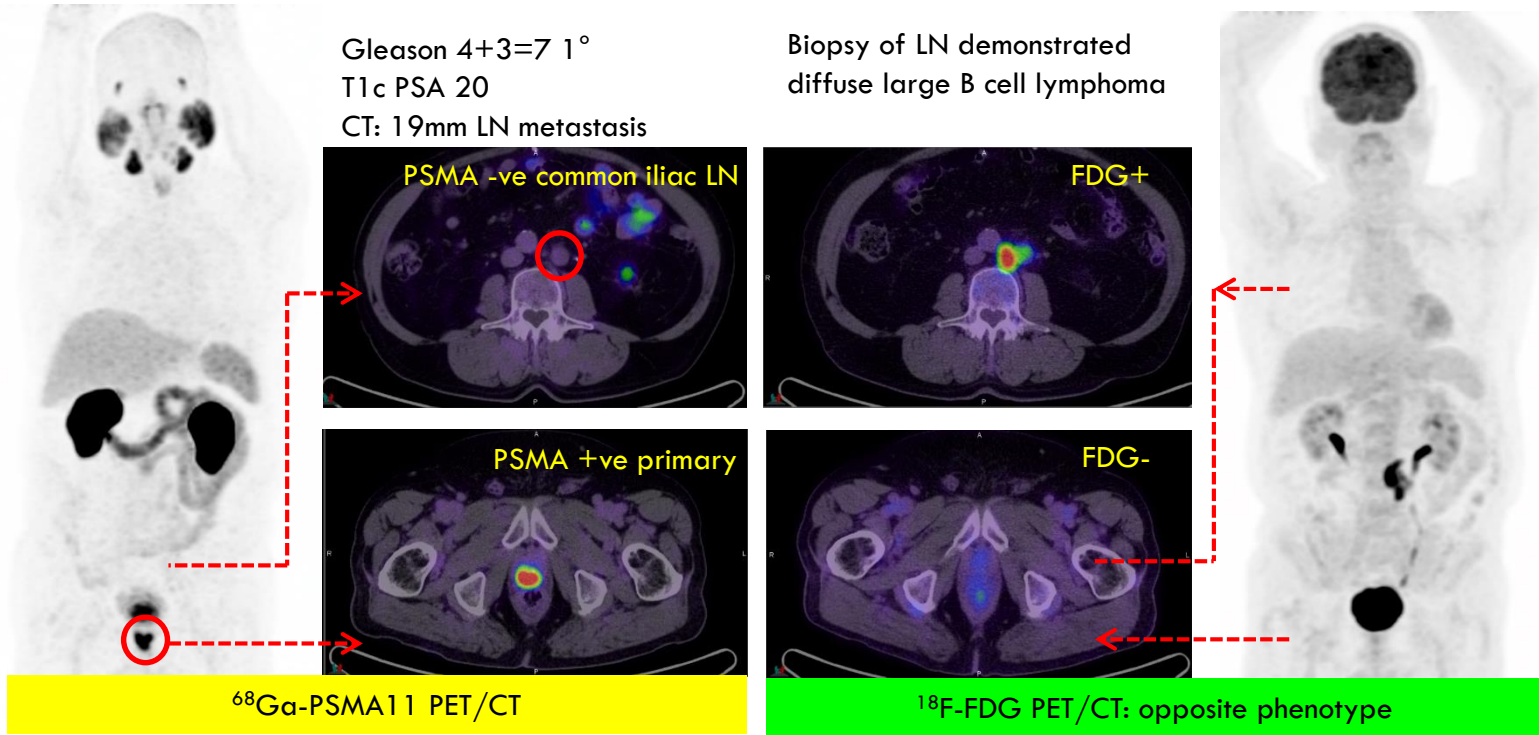


### Protocole proposé :

- 2 MBq/kg  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA
- Hydratation à partir de 2H
- Furosemide à 2h30
- Acquisition CE à 3h avec injection de produit de contraste iodé

Intérêt hydratation + furosemide

# “Metastases” PSMA negative alors que primitif + : chercher une autre étiologie

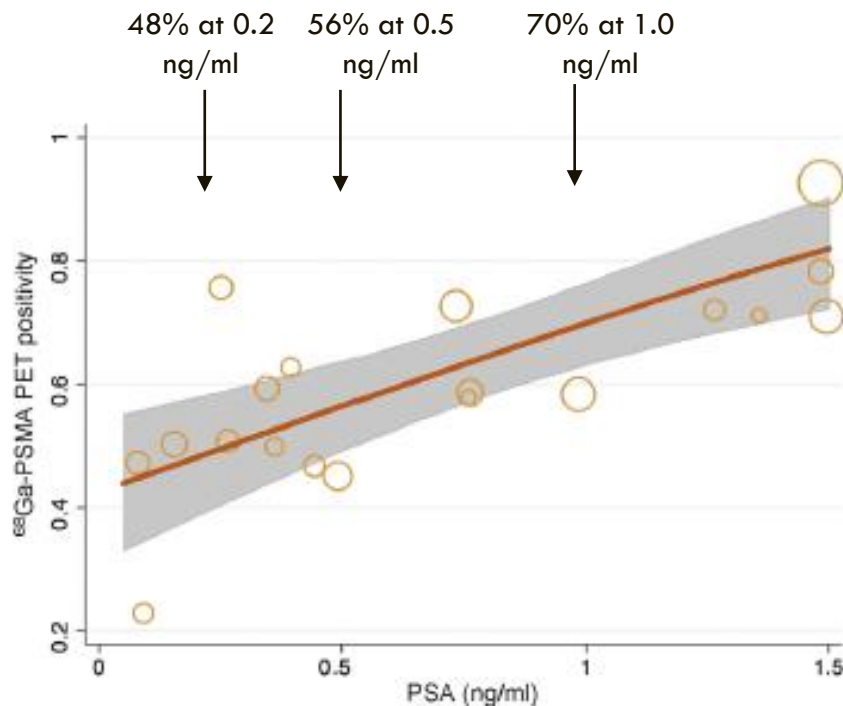


Message du Pr. Hofman.

# Diagnostic de récurrence

16

Meta-analyse de Perera et al,  
Eur Uro 2016



Revue Evangelista  
et al. EJNM 2016

PSA <0.5 ng/mL :

- taux de détection médian de la TEP-PSMA est de 49% (de 48 à 50%)

PSA <1 ng/mL :

- Taux de détection en TEP-Choline : 20% (7 à 31%) en TEP-Choline

Pour mémoire, Se :

- BS < 5% si PSA < 7 ng/mL
- CT : 11-14%



# Diagnostic de récurrence

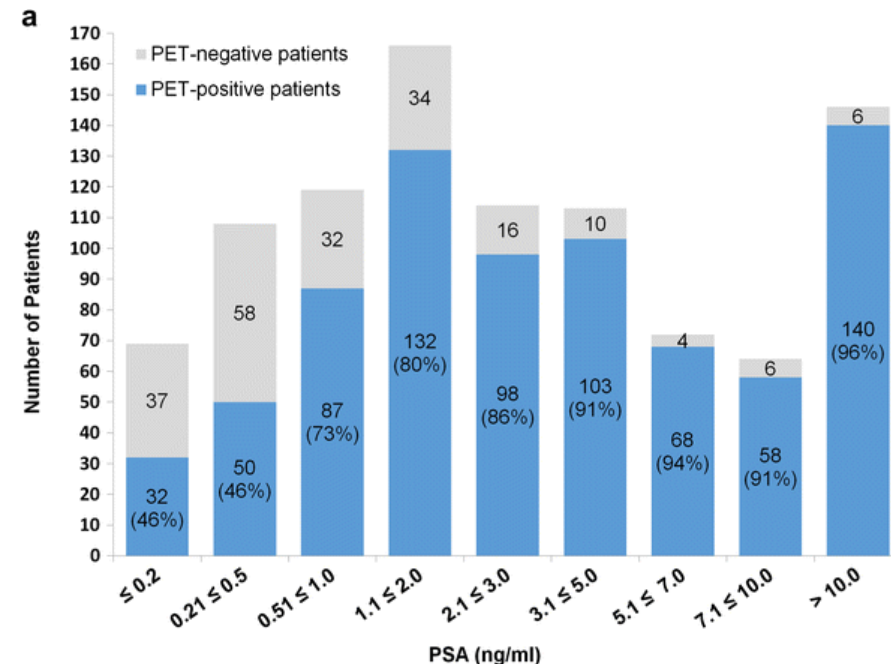
17



Department of Nuclear Medicine at  
The Heidelberg University Hospital.

Afshar-Oromieh, EJNM May 2017

- Analyse rétrospective 1007 pts
- PSA 2.2 (0.01–12,37)
- 79.5% des pts avaient au moins une lésion
- Pas de contrôle histologique
- TEP+ en rapport avec Taux de PSA et BAC, mais pas de corrélation avec PSA DT ≠ Verburg, EJNM 2016
- PSA DT disponible pour 317 pts
- Les 206 pts PET - :
  - median PSA 2.4 ng/ml (range 0.01–127 ng/ml)
  - median GSC of 7 (range 5–9)



# 68Ga-PSMA :

## optimisation des traitements

18

- Radiothérapie externe
  
- Pour sélectionner patients pour
  - ▣ radiothérapie interne vectorisée
  - ▣ Radiothérapie métabolique

# 68Ga-PSMA : rôle pour RTE

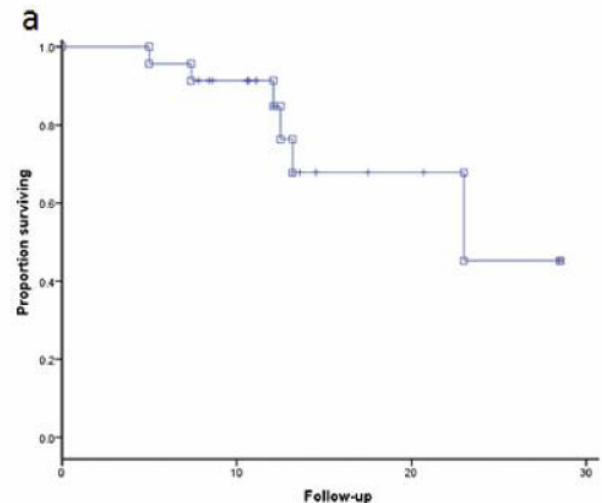
19

## **<sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT-based Radiotherapy for Lymph Node Relapse of Prostate Cancer After Primary Therapy Delays Initiation of Systemic Therapy**

CHRISTOPH HENKENBERENS<sup>1</sup>, CHRISTOPH A. VON KLOT<sup>2</sup>, TOBIAS L. ROSS<sup>3</sup>, FRANK M. BENDEL<sup>3</sup>,  
HANS-JÜRGEN WESTER<sup>4</sup>, KATJA HÜPER<sup>5</sup>, HANS CHRISTIANSEN<sup>1</sup> and THORSTEN DERLIN<sup>3</sup>

ANTICANCER RESEARCH 37: 1273-1280 (2017)

- 23 pts en récurrence biologique (PSA > 0,5 ng/ml : m : 2,75 ng/ml [0,52-8,92])
- Foyers PSMA + chez tous les pts:
  - Pelvis : 18
  - Rétropéritoinéale : 5 (1 pt que rétropéritoinéale)
- 40-54 Gy PTV 68Ga-PSMA + IRM
- Suivi : bonne tolérance
  - 22 pts (95,7%) : diminution du PSA
  - 11 pts (47,8%) : augmentation par la suite du PSA
    - 10/11 : restaging 68Ga-PSMA
      - 6 : foyers rétropéritoinéaux
      - 2/11 : gg médiastinaux
      - 2/11 : méta os diffuses
      - 95,6% : pas de récurrence sur site irradié



*At a median follow-up of 12.4 months, TIST was 84.8%*

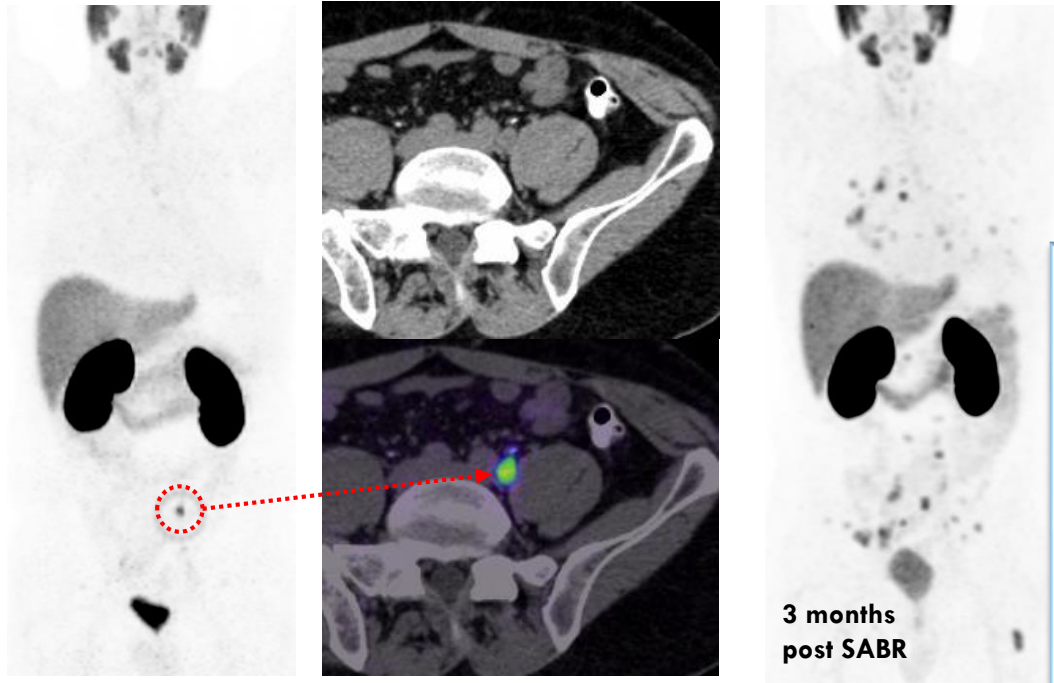
# 68Ga-PSMA : rôle pour RTE

20

Van Leeuwen, BJU 2016 :

- 70 pts récurrence biologique après PR : PSA  $\geq 0.05$  and  $< 1.0$  ng/mL
- 68Ga-PSMA avant irradiation de rattrapage
- RTE de la loge et/ou du pelvis qd PSA  $> 0,2$
- 38/70 pts TEP +
- Changement de prise en charge 20 pts (28,6%)
- Reste à prouver impact sur le devenir des pts

# Prise en charge des „oligométastases“ : surveillance/HT vs traitement local



- Rising PSA (1.0ng/ml) 3 years after prostatectomy and salvage RT
- Stereotactic radiotherapy (SABR) given to oligometastasis
- BUT distant nodal and osseous metastases 3 months later



## Message Pr. Hofman

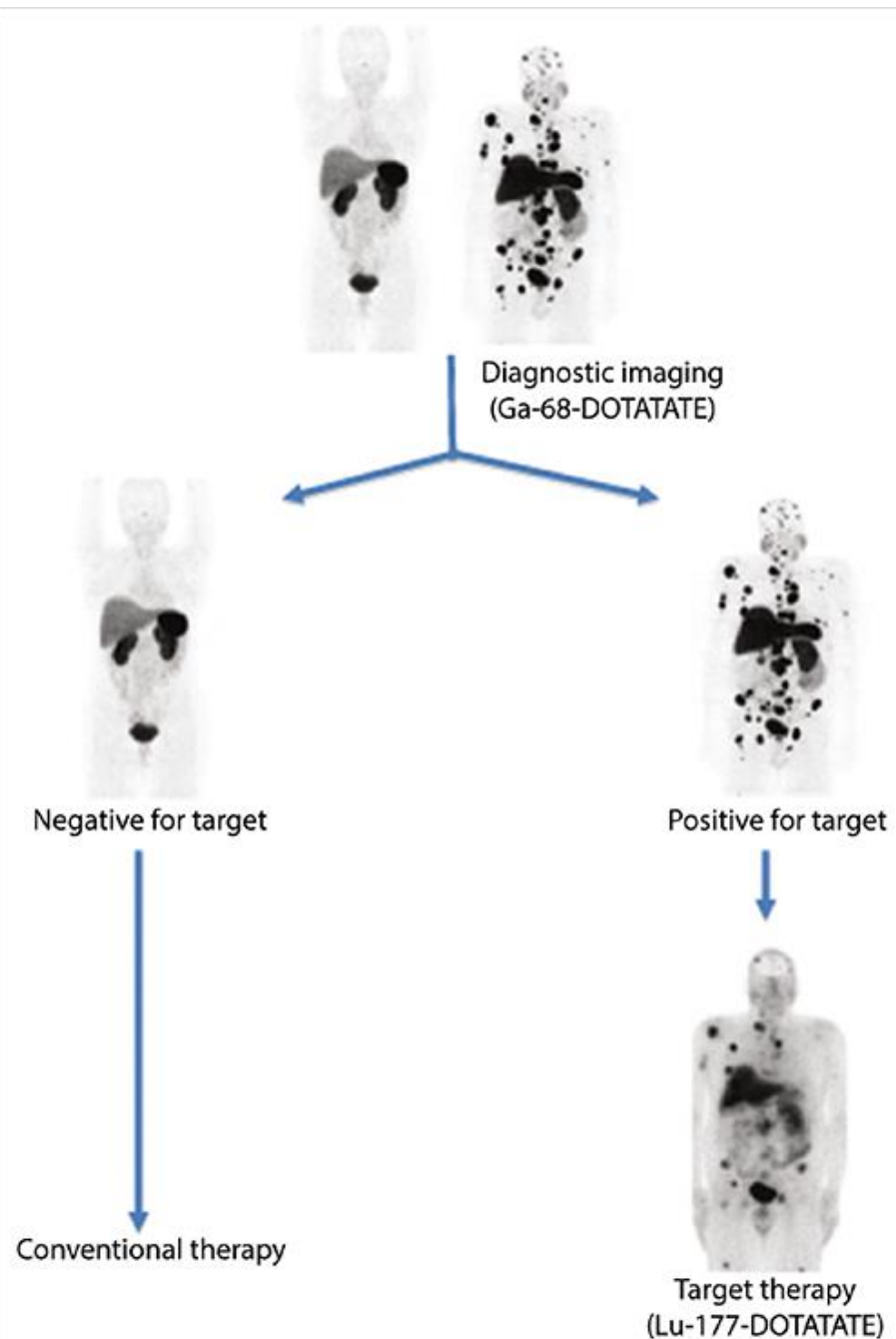
- Capacité du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA à détecter de très petites lésions.
- Accumuler des évidences pour justifier d'un traitement qui aurait un impact favorable sur le devenir du patient au prix d'une éventuelle toxicité.
- Parfois, intérêt d'une surveillance avant traitement.

## THERANOSTIQUE :

De l'imagerie  
fonctionnelle à la  
radiothérapie  
métabolique :

- sélection des patients sur intensité de fixation
- études pharmacocinétiques dosimétriques

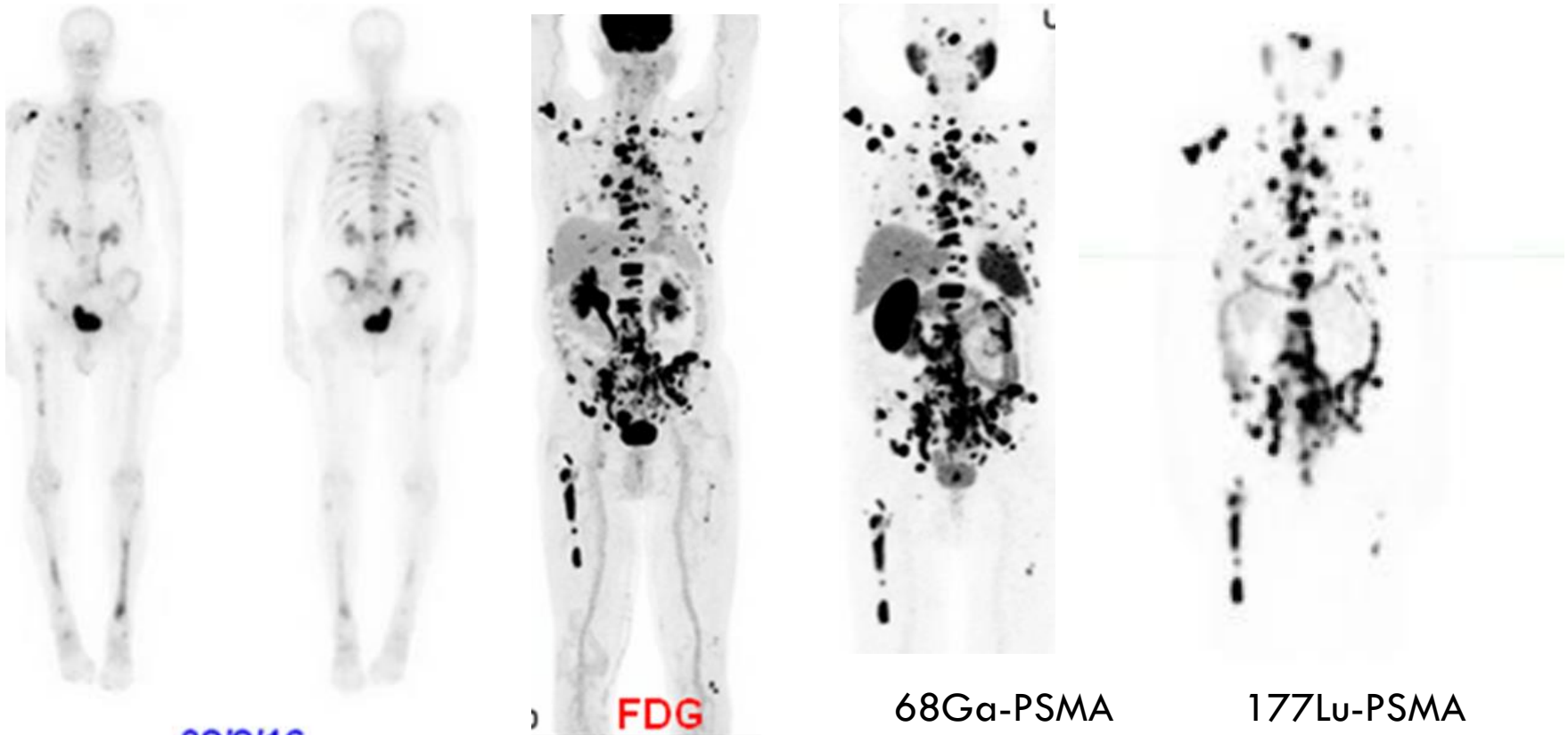
Thérapie personnalisée



M Sathekge

# 177Lu-PSMA : l'expérience du Peter Mac Callum comprehensive cancer center, Melbourne

23



08/8/16

FDG

68Ga-PSMA

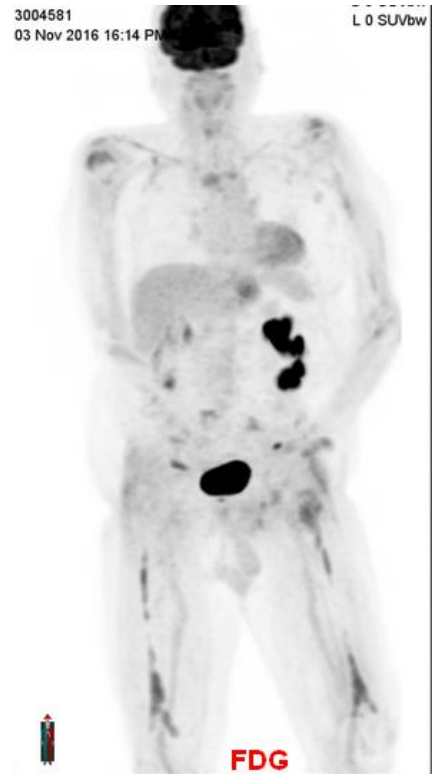
177Lu-PSMA

Concordance FDG PSMA

# 177Lu-PSMA : l'expérience du Peter Mac Callum comprehensive cancer center, Melbourne

24

## □ Mismatch FDG/68Ga-PSMA





# 68Ga-PSMA : sélection des patients pour Alpharadin

25

Groupe 1 : 31 pts  
- CT+BS  
Groupe 2 : 32 pts  
- 68Ga-PSMA + BS

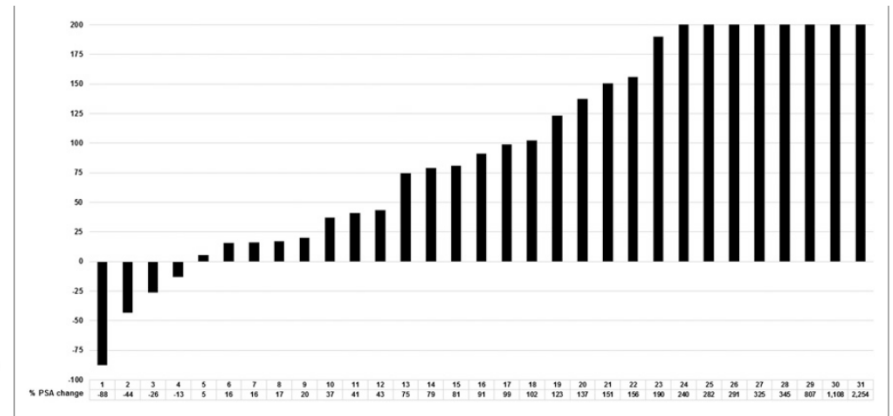
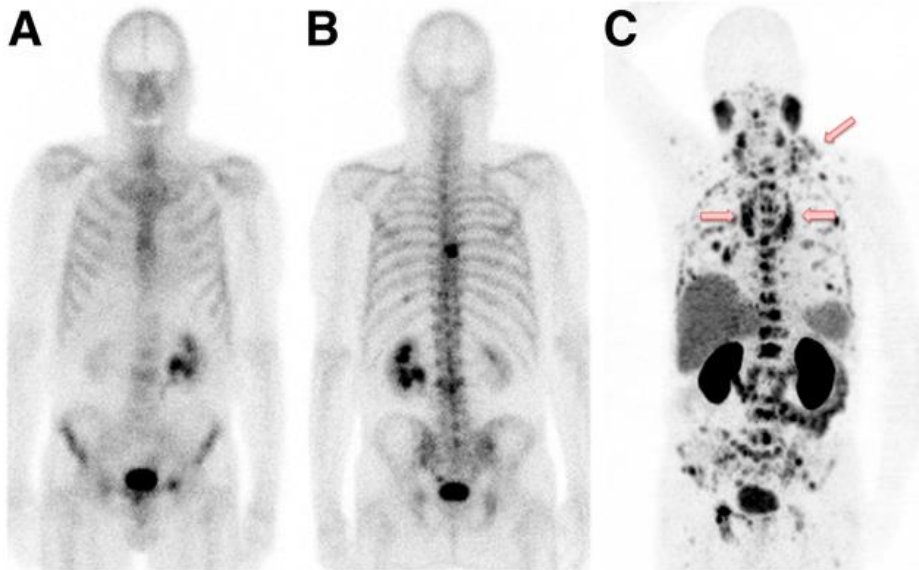


FIGURE 2. Waterfall plot showing percentage PSA change in group 1 from baseline at 4 wk after last cycle in 31 patients.

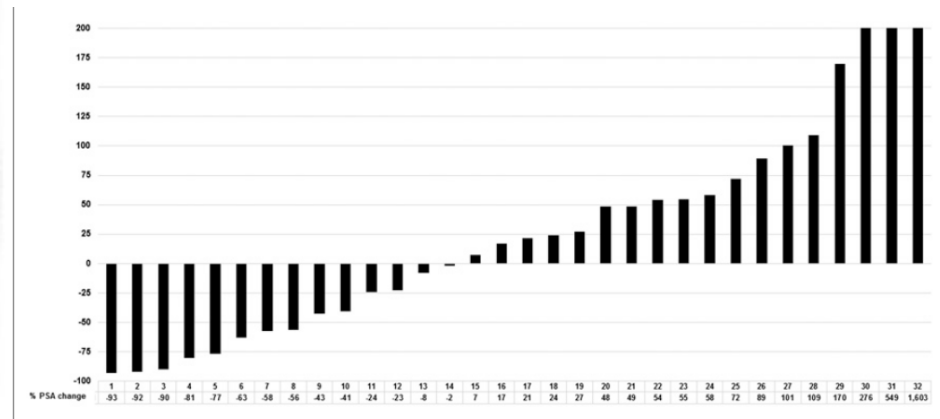
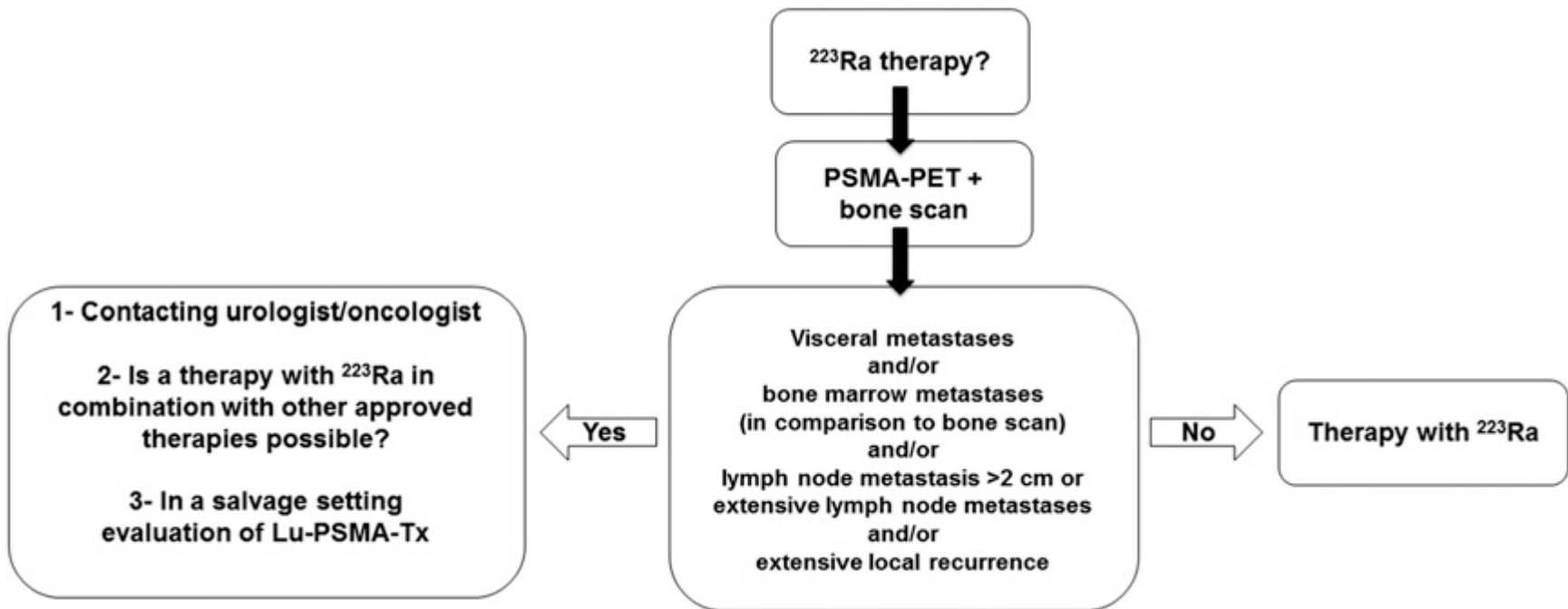


FIGURE 3. Waterfall plot showing percentage PSA change in group 2 from baseline at 4 wk after last cycle in 32 patients.

# 68Ga-PSMA : sélection des patients pour Alpharadin

26

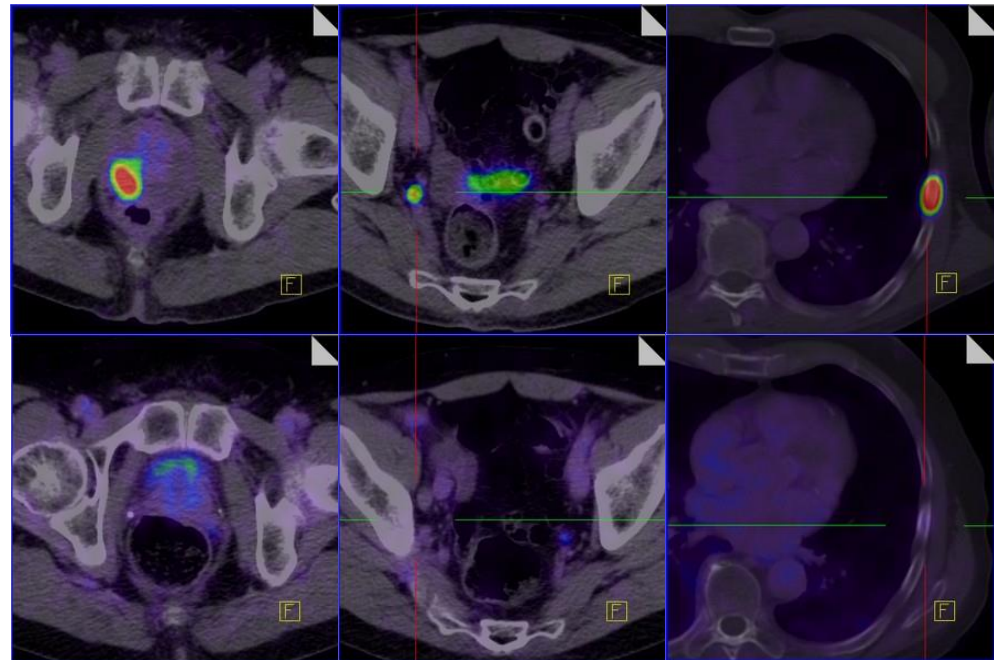
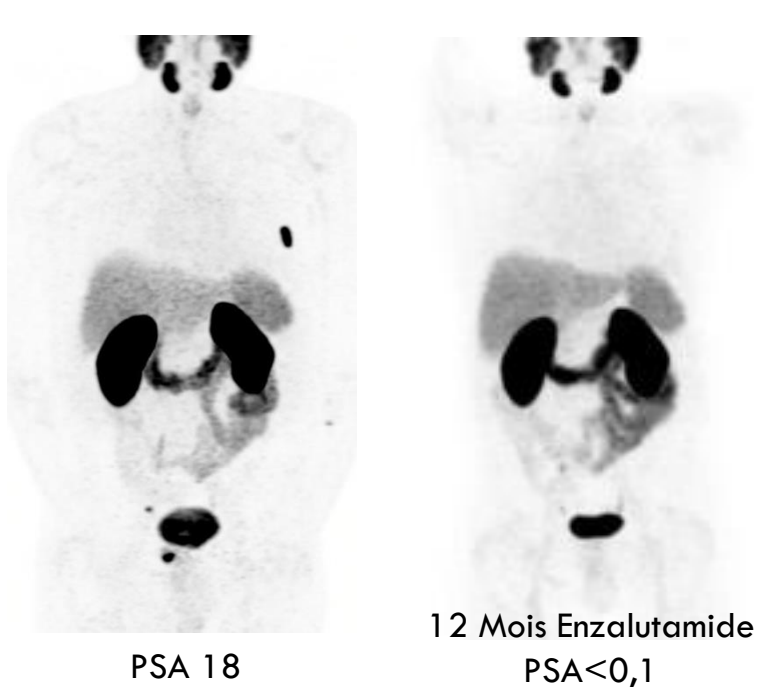


Ahmadzadehfar, JNM 2017

# Evaluation de la réponse aux traitements

27

- Limites de l'imagerie conventionnelle et du RECIST
- Flare up en scintigraphie osseuse



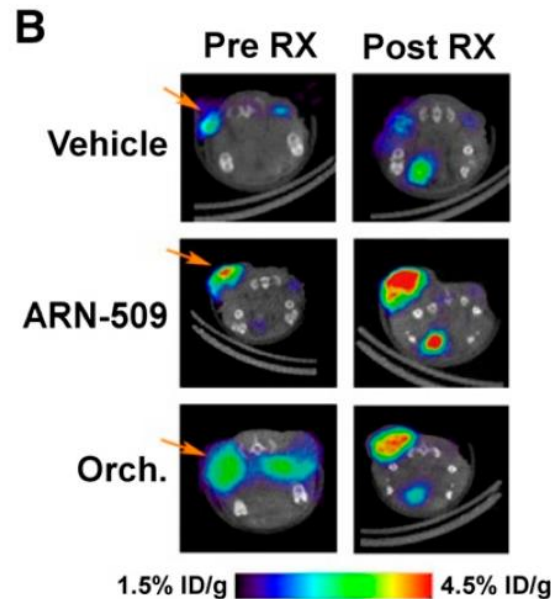
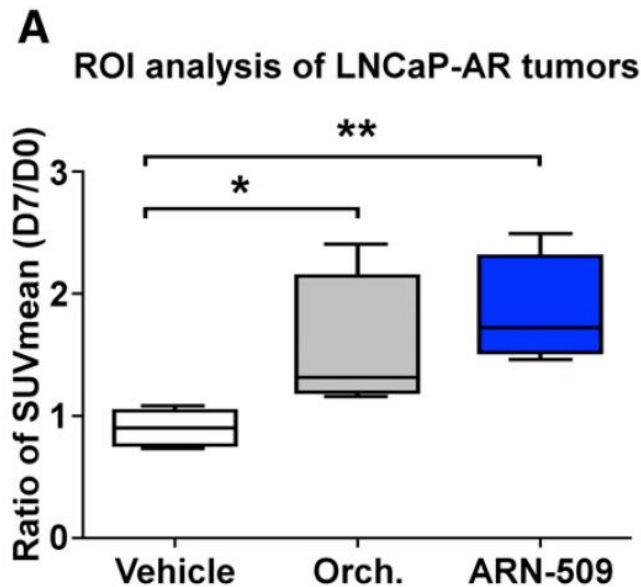
M. Hofman

# Evaluation de la réponse aux traitements: possible effet flare-up

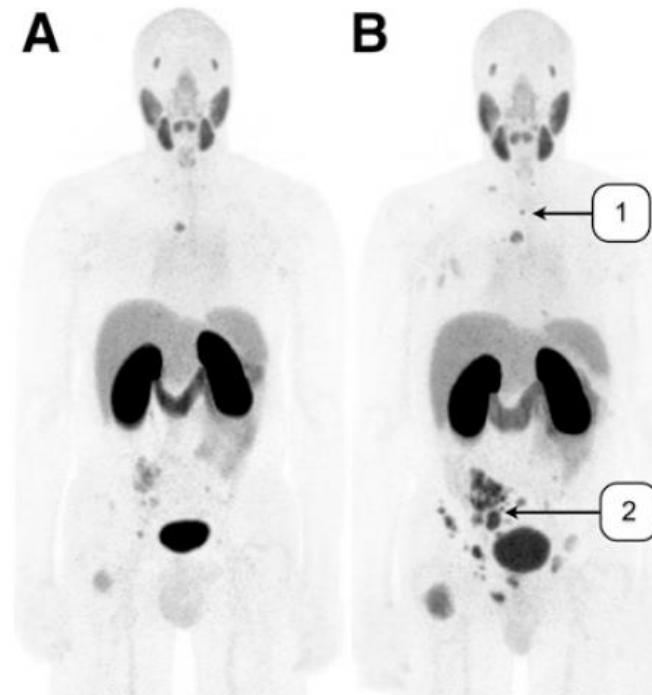
28

## <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience

Thomas A. Hope<sup>\*1-3</sup>, Charles Truillet<sup>\*1</sup>, Eric C. Ehman<sup>4</sup>, Ali Afshar-Oromieh<sup>5</sup>, Rahul Aggarwal<sup>3,6</sup>, Charles J. Ryan<sup>3,6</sup>, Peter R. Carroll<sup>3,7</sup>, Eric J. Small<sup>3,6</sup>, and Michael J. Evans<sup>1</sup>



Apalutamide



1 mois blocage androgénique :  
PSA 66,8 à 9 ng/mL

# Evaluation de la réponse aux traitements: possible effet flare-up

29

- Augmentation de l'expression de PSMA après blocage androgénique
  - ▣ Définir le timing de l'imagerie pour évaluation thérapeutique
  
  - ▣ Applications :
    - intérêt d'un pré-traitement par blocage androgénique pour augmenter l'efficacité du  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA ? (Baum 2016)
    - Pas besoin d'arrêter le traitement pour imagerie diagnostique.

# Question 1

30

La spécificité du PSMA pour le cancer prostatique permet de s'affranchir de confirmation histologique de foyers visibles en  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA TEP :

- A. Vrai
- B. Faux
- C. Ne sait pas

# Question 2

31

Quel bilan d'extension feriez vous pour M. B. âgé de 78 ans qui présente un adénocarcinome prostatique semblant confiné au lobe gauche avec début d'extension contro-latérale (T2b) sur l'échographie endo-rectale, GS 4+2, PSA 15 ng/mL :

- A. Aucun
- B. IRM pelvi-prostatique
- C. IRM pelvi-prostatique + Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien + SO
- D. TEP 68Ga-PSMA

# Question 3

32

Le phénomène de Flare-up ne se voit qu'en scintigraphie osseuse après hormonothérapie :

- A. Vrai
- B. Faux
- C. Ne sait pas



# Question 4

33

La TEP-IRM-PSMA va vite s'imposer dans l'arbre décisionnel thérapeutique des adénocarcinomes prostatiques :

- A. Vrai
- B. Faux
- C. Ne sait pas

# Conclusion

34

- La TEP 68Ga-PSMA capable de détecter des lésions de petites tailles à des taux de PSA bas
- Attention aux « faux positifs »
- Pour le bilan d'extension initial :
  - ▣ Indication pour les patients GS >7 ou PSA ≥10 ng/ml.
  - ▣ Ne tenir compte du résultat de la TEP 68Ga-PSMA que si la T primitive fixe
- Pour le diagnostic de récurrence : taux de PSA
- Augmenter encore la Se :
  - ▣ Intérêt d'images tardives
  - ▣ Débuter blocage androgénique complet (BAC) pour augmenter l'expression du PSMA ?

# Conclusion

35

- Apprentissage à faire pour la prise en charge des oligométastases.
- Intérêt de l'évaluation thérapeutique par  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (métastases osseuses ++)
  - ▣ Attention à l'effet « flare-up » sous BAC : imagerie à au mois 2 mois du début d'un traitement ?
  - ▣ Critères de réponse à établir
- $^{68}\text{Ga}$ -PSMA pour sélectionner pts pour  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA et/ou  $^{223}\text{Ra}$ .
  - ▣ Intérêt potentialisation par BAC ?

# Autres traceurs

Fluciclovine ( $^{18}\text{F}$ )

36

- Analogues/antagonistes de la Bombésine
- Fluciclovine : a synthetic, cyclic amino acid preferentially taken up by prostate cancer cells via amino acid transporters LAT1 and ASCT2
- Uptake rapide évitant activité vésicale
- AMM USA, attente Europe

