

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Science - Technologie - Santé

FACULTE DE MEDECINE

Thèse N°

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Spécialité : **Médecine Nucléaire**

présentée et soutenue par

Jean-Baptiste ALLARD

le 30 octobre 2013

Impact clinique de la TEP/TDM à la Fluorocholine dans la prise en charge des récurrences biochimiques des cancers prostatiques

(Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL)

JURY :

Monsieur le Professeur Jacques Monteil *Président, Directeur de thèse*

Monsieur le Professeur Pierre Clavère *Juge*

Monsieur le Professeur Aurélien Descazeaud *Juge*

Madame le Docteur Sandrine Verbeke *Invitée*

Madame le Docteur Assmae El Badaoui - Oubrahim *Invitée*

UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Science - Technologie - Santé

FACULTE DE MEDECINE

Thèse N°

Thèse

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Spécialité : **Médecine Nucléaire**

présentée et soutenue par

Jean-Baptiste ALLARD

le 30 octobre 2013

Impact clinique de la TEP/TDM à la Fluorocholine dans la prise en charge des récurrences biochimiques des cancers prostatiques

(Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL)

JURY :

Monsieur le Professeur Jacques Monteil *Président, Directeur de thèse*

Monsieur le Professeur Pierre Clavère *Juge*

Monsieur le Professeur Aurélien Descazeaud *Juge*

Madame le Docteur Sandrine Verbeke *Invitée*

Madame le Docteur Assmae El Badaoui – Oubrahim *Invitée*

UNIVERSITE de LIMOGES - FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Le 9 Septembre 2013

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean- Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean- Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service

BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean- Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean- Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean- Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne- Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU- MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE

LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie- Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT- ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE

MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean- Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service

TEISSIER- CLEMENT Marie- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA- MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel Professeur des Universités
MEDECINE GENERALE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BOURTHOUMIEU Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Sylvie
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

DURAND Karine Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

**DURAND-
FONTANIER** Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier
Sylvaine
ANATOMIE

ESCLAIRE Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Françoise
BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

LE GUYADER Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Alexandre
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

LIA-BALDINI Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Anne-Sophie
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARIN Benoît Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

MOUNIER Marcelle Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE

PICARD Nicolas Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Isabelle
BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

TERRO Faraj Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
BIOLOGIE CELLULAIRE

PROFESSEURS ASSOCIES

BUISSON Jean- Professeur associé à mi-temps
Gabriel
MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Professeur associé à mi-temps
Nathalie
MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique Maître de Conférences associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES

BARRAUD Olivier Maître de Conférences associé des Universités
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Professeur des Universités Emérite
Jean-Marie

VIDAL Elisabeth Professeur des Universités Emérite

À Mathilde, t'avoir à mes côtés est ma plus grande joie.
À mes Parents et à mon frère Etienne, avec toute mon affection. Merci pour votre indéfectible soutien.
À mon regretté Grand-Père René.
À ma Grand-Mère Claudette.
À Paulette et Robert.
Au reste de la Famille. Aux cousins. À Roland et Isabelle. À Sandou, bientôt ton tour !
À ma marraine Monique.
À Colette, Yves et Isabelle.
À la chaleureuse et accueillante Famille Gilbert-Gabe-Derode-5Tourens.
À Aurélito dit « Bobby » ou plutôt « Tiger Bobby », pour tous ces bons moments passés à refaire le monde sur les fairways du limousin et ailleurs, et ces heures passées à chercher nos balles égarées. À Marion et Clôchette.
À Jean-Marie, seul un vrai Basque est capable d'attaquer des études de médecine après avoir fini l'internat de dentaire ! T'es un champion !
À Papé pour l'ensemble de ton œuvre concernant les belles mécaniques.
À Sarabix et à ces 6 mois de bonheur à la Chab' à base de belles flambées !
À Axel le plus sympathique des trufficulteurs, puisse la nouvelle récolte remplir le coffre du plus puissant break de Corrèze.
Au sergent Galy, à sa folie et ses multiples kékis d'aviateur-séducteur-blogueur-réanimateur.
À Prouty Tabouret pour sa folie rafraîchissante qui nous a permis de ne pas sombrer pendant ces f***** nuits de gardes à Brive.
À toute la Brive Team (Michelle, Les bébés : Loïc et Aurélie, Miss Frachetti, Momo, Fanny, Alex, Pompier, Papa Poult, Le Ché.....) pour tous ces bons moments passés en votre compagnie (soirée Gitans, kidnapping de girafe, effondrement du plafond, et bien d'autres aventures).
À tous les autres Limogeauds natifs ou d'adoption : Mamelito, Tristan, Jérémie la grande bouche, Fabio, Guillaume, Abdoul
À tous les Bordelais de médecine : Gamin, Gatou, Brichou, Maëlle, La Coulonges, Le Jad', Les Roméro, Béré et Hugo, Antoine Delargent, Alice et Momo, Soub', Elisa, Marion, Marie Artig., Badou, Betti, Sami, Riri
Aux autres Bordelais : Alioch, Guiqui le sicilien, Caco et Greg, ...
Aux vieux potes : Flo M, Flo G, Guitou, Euge, P.A
Aux belles rencontres de Saclay : Lulu le Dub', La Mich', Le Corse, La Baronne Dijonnaise, Bianca, Fanny, Xavier, Benoit, Matthieu, Max Duf...
Aux copains de la Run : Marine et Max, Mimi et Oliv, Joyau.
À Matthieu, qui est rapidement devenu le nouveau référent ganglion sentinelle du service et sans qui je n'aurais pas pu profiter pleinement de ces nombreuses après-midi de sieste en salle des colloques.
À mes co-internes de ces 8 semestres que je n'ai pas déjà cité : Laurence, Arnaud, Charles, Axelle, ...

Aux sympathiques filles d'en face (les radiopharmaciennes) : Isabelle, ma co-thésarde Sophie vivement l'apéro après la soutenance, Hélène la spécialiste en anesthésie et vivisection de mulots, Anne-So, Charlène.

A toute l'équipe de MN de Limoges, à tous les manip, infirmières, secrétaires, physiciens,

A Lorenzo (Docteur Négrier) qui m'a formé et que j'ai formé ! Merci pour tes nombreux et précieux conseils dans des domaines très variés : comment survivre à un camp d'entraînement organisé à Saclay en plein hiver, apprivoiser Pat' Charton, dompter une thèse, suivre un régime hyperprotéiné, ne pas se faire croquer par le fisc après un rempla et tout ce que j'oublie...).

Aux secrétaires professorales : Mme Chantal Roux (qui s'ennuie bien ... j'espère pas à ma thèse !) et sa première dauphine de Panazol (ou Lubersac je ne sais plus ...) Maryline la seule femme qui aime les pneus slicks et autres sièges baquets en plus des sacs à main.

A toute l'équipe de radiologie de Brive et surtout au Docteur Loustau pour sa gentillesse, sa simplicité et ses vastes connaissances.

A David pour tout ce que tu m'as appris à commencer par la rigueur germanique au boulot !

A toute l'équipe de MN de Félix Guyon et plus particulièrement les 3 supers PH Cédric, David, et Aurélia, pour ce super semestre insulaire, et tout ce que vous m'avez appris.

A toute l'équipe de MN de Haut-Lévêque, et notamment JB pour ces bons moments passés au boulot ou au practice et pour m'avoir initié à la Cholène. Aux Professeurs Laurence Bordenave et Elif Hindié pour leur accueil chaleureux.

Au Professeur Jean-Louis Barat pour m'avoir conforté dans mon choix de faire de la Médecine Nucléaire, pour ses multiples conseils et sa disponibilité pendant tout mon cursus.

Aux équipes d'anapath du CHU de Limoges et de Rhumatologie de Brive.

A Pierre et Marie Curie, Henri Becquerel, et Hal Oscar Anger sans qui je ne serais pas là aujourd'hui

A ma devise : « Aux tenaces nulle route n'est infranchissable »

A tous les oubliés, qu'ils me pardonnent ...

Remerciements

A mon Président et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Jacques Monteil,

Professeur des Universités de Biophysique et Traitement de l'Image,

Chef de Service,

Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,

Je vous remercie très sincèrement et très chaleureusement de m'avoir accueilli dans un service où il est plaisant de travailler dans la bonne humeur. J'ai énormément appris à vos côtés en Médecine Nucléaire, et dans bien d'autres domaines : golf, squash, horlogerie italo-suisse, mac et autres plaisirs ou addictions de la vie. Merci pour votre disponibilité et d'avoir accepté de diriger ce passionnant travail de thèse. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A mes Juges

Monsieur le Professeur Pierre Clavère,

Professeur des Universités de Radiothérapie,

Chef de Service,

Service de Radiothérapie CHU de Limoges,

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury de thèse pour juger notre travail, soyez en remercié.

Monsieur le Professeur Aurélien Descazeaud,

Professeur des Universités d'Urologie,

Service d'Urologie du CHU de Limoges,

Je vous remercie d'avoir porté attention à notre travail et d'avoir accepté de le juger.

A mes Invitées

Madame le Docteur Sandrine Verbeke,

Praticien Hospitalier,

Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,

Je tiens à t'exprimer ma profonde reconnaissance et à te remercier très sincèrement pour tout ce que tu m'as enseigné en toute simplicité et avec beaucoup de gentillesse. Merci d'avoir accepté mon invitation pour participer à ce jury.

Madame le Docteur Assmae El Badaoui-Oubrahim,

Praticien Hospitalier,

Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,

Je suis très touché que tu sois dans mon jury de thèse et je te remercie d'avoir accepté mon invitation. Peu de gens ont ta gentillesse et ta générosité. Merci d'avoir pris sous ton aile le poussin que j'étais en arrivant. Ne bois pas trop de café le jour J !

Sommaire

Abréviations	15
Introduction	17
PREMIERE PARTIE : Rappels	19
Anatomie de la prostate	19
Cancers prostatiques	22
1. Epidémiologie et facteurs de risques	22
2. Diagnostic.....	23
3. Score de Gleason	25
4. Classification de D'Amico	26
5. Bilan d'extension initial.....	27
6. Stadification ganglionnaire initiale	28
7. Physiopathologie des métastases osseuses.....	32
8. Classification TNM.....	33
9. Traitements des cancers prostatiques.....	35
10. Surveillance après traitement	45
11. Pronostic	48
TEP-TDM : Bases physiques et techniques	49
1. Les émetteurs de positons	49
2. Principe de la détection en coïncidence.....	50
3. Résolution spatiale et effet de volume partiel.....	51
4. Correction d'atténuation TDM	51
5. Quantification en TEP	51
¹⁸F-FLUOROCHOLINE (FCH)	52
1. Métabolisme de la choline et cancers prostatiques	52
2. Synthèse du radiopharmaceutique	55
3. Données pharmacodynamiques et dosimétriques.....	56
TEP-TDM FCH : intérêt dans le cancer de la prostate	58
1. Répartition physiologique de la FCH et bases de l'interprétation de l'examen.....	58
2. Diagnostic et guidage des biopsies.....	61
3. Bilan d'extension initial.....	63
4. Récidive biochimique.....	66
5. Planification de la radiothérapie pelvienne	69
6. Evaluation thérapeutique.....	70
7. Evaluation pronostique	70
8. Influence du PSA et de sa cinétique	71
9. TEP Choline et agressivité tumorale	72
10. Influence de l'hormonothérapie	72
11. Autres interactions médicamenteuses	74
Cas particulier de la détection des métastases osseuses	74
1. Scintigraphie osseuse.....	74
2. TEP FNa.....	76
3. TEP FCH	77
Autres radiopharmaceutiques utilisés en TEP dans le cancer de la prostate	81
1. ¹¹ C-Choline (CCH)	81
2. ¹¹ C-Acétate	82
3. ¹⁸ F- FDG	83
Autres utilisations de la FCH en oncologie	86
1. Tumeurs cérébrales.....	87
2. Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	88

3. Autres tumeurs	88
Avenir de l'imagerie des CP en médecine nucléaire	89
1. TEP-IRM à la Choline	89
2. TEP au 18F-FACBC	89
3. TEP au ⁶⁸ Gallium PSMA-ligand.....	89
DEUXIEME PARTIE : étude de cas.....	91
Patients et Méthodes	91
1. Convocation des patients.....	92
2. Médicament radiopharmaceutique.....	92
3. Protocole d'acquisition des images.....	92
4. Reconstruction des images.....	93
5. Relecture des examens	93
6. Recueil des données.....	95
7. Analyse statistique	98
Résultats	99
1. Caractéristiques de la population.....	99
2. Résultats des examens TEP	105
Discussion	112
Conclusion.....	124
Illustrations.....	125
Bibliographie	127
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	138
Table des matières.....	139
Table des illustrations.....	141

Abréviations

- AFU** : Association française d'urologie
- ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament
- CCH** : ¹¹C-Choline
- CIPR** : Commission internationale de protection radiologique
- EAU** : European association of urology
- FCH** : ¹⁸F-Fluorocholine
- FDG** : ¹⁸F-Fluorodésoxyglucose
- FNa** : ¹⁸F-Fluorure de sodium
- HAS** : Haute autorité de santé
- MIP** : Maximum intensity projection
- MRP** : Médicament radiopharmaceutique
- PSA** : Prostate specific antigen
- PSMA** : Prostate specific membrane antigen
- SO** : Scintigraphie osseuse
- SUV** : Standardized uptake value
- TDM** : Tomodensitométrie
- TEMP** : Tomographie par émission monophotonique
- TEP** : Tomographie par émission de positons
- UH** : Unités Hounsfield

Introduction

Le Cancer de la prostate (CP) est la néoplasie solide la plus fréquente chez l'homme, en Europe et aux Etats-Unis. Sa prise en charge optimale est un véritable enjeu de santé publique, y compris en termes de coûts, car la survie des malades est en général importante.

La rechute biochimique, définie par un taux de PSA $> 0,2$ ng/mL après prostatectomie ou PSA $>$ nadir + 2 ng/mL après radiothérapie externe, est fréquente, survenant chez 20 à 50% des patients en fonction du traitement initial. Actuellement, la prise en charge d'une rechute biochimique après traitement curatif repose sur des principes empiriques, étant donné les difficultés de l'imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse, scanner abdomino-pelvien, IRM pelvienne) à détecter de façon précoce, une récurrence au niveau local, ganglionnaire ou osseux, pour des valeurs de PSA restant peu élevées. La scintigraphie osseuse (SO) a montré, pour la détection des métastases osseuses, des performances limitées en cas de faible valeur du PSA avec seulement 4% d'examens positifs pour un PSA $<$ 10 ng/mL. De plus, la SO ne permet pas de rechercher des récurrences au niveau local ou ganglionnaire, beaucoup plus fréquentes à ce stade de la maladie, et qui peuvent faire envisager un traitement de sauvetage ciblé, constituant un enjeu thérapeutique primordial chez les patients ayant une espérance de vie encore longue.

En cas de récurrence locale isolée après prostatectomie, cette prise en charge empirique repose sur une radiothérapie de la loge prostatique, qui est d'autant plus efficace que le taux de PSA est bas. Après radiothérapie pelvienne, en cas de récurrence locale isolée, un traitement par chirurgie, curiethérapie, ou ablatherm peut être envisagé. En cas de récurrence à distance, quelque soit le traitement initial, une hormonothérapie est mise en place. Chez les patients devenus résistants à la castration, objectiver les raisons de la progression du PSA permet d'envisager un changement thérapeutique. D'autant plus que de nouveaux traitements systémiques sont, ou vont devenir disponibles (hormonothérapies de nouvelle génération, chimiothérapie, radiothérapie métabolique par émetteur alpha).

Historiquement la choline était marquée au ^{11}C (CCH) mais son utilisation étant limitée aux centres pourvus de cyclotron, il a été développé et commercialisé un analogue fluoré. Depuis la première utilisation de la ^{18}F -Fluorocholine (FCH) par De Grado *et al.* en 2001, de nombreuses études ont confirmé la place potentielle de la TEP FCH dans la récurrence

biochimique occulte, avec des performances intéressantes, même si l'examen présente tout de même des limites, permettant dans un nombre de cas non négligeable, une nouvelle stadification de la maladie. Cependant les différentes études disponibles à ce jour sont hétérogènes en termes de populations étudiées, et de protocoles utilisés. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus définissant précisément les indications et les modalités de réalisation de cet examen. Il apparait donc primordial de rationaliser l'utilisation de la TEP FCH. L'influence du taux de PSA et de sa cinétique (temps de doublement et vélocité) sur les capacités de détection de l'examen a déjà été établie, même si aucun seuil n'est pour le moment consensuel.

L'objectif principal de ce travail rétrospectif, portant sur 58 patients ayant eu une TEP FCH dans le cadre d'une récurrence biochimique occulte d'un cancer prostatique, était d'évaluer l'influence de l'examen sur la prise en charge des patients, en termes d'impacts diagnostique et thérapeutique. Par ailleurs, l'objectif secondaire était d'évaluer le taux de détection de l'examen TEP en fonction de différents paramètres, notamment du taux de PSA, de sa cinétique et du statut thérapeutique hormonal.

PREMIERE PARTIE : Rappels

Anatomie de la prostate

La prostate est la glande exocrine la plus volumineuse de l'organisme chez l'homme. Elle est située dans l'espace sous-péritonéal au niveau de la loge prostatique, en dessous la vessie, en arrière de la symphyse pubienne et en avant du rectum. Sa forme, conique, est souvent comparée à une châtaigne, avec une base proximale, accolée à la vessie, et un apex distal reposant sur le diaphragme urogénital pelvien, sorte de hamac fibromusculaire tendu entre les branches ischio-pubiennes. La prostate est séparée du rectum en arrière par le fascia de Denonvilliers tendu entre le péritoine en haut et le diaphragme urogénital en bas, qui s'oppose à l'extension postérieure au rectum des néoplasies prostatiques (1). Sa situation, à la confluence des voies génitales masculines et urinaires, explique sa double fonction. Avec les vésicules séminales, la prostate joue un rôle essentiel dans la synthèse et l'émission du liquide spermatique. Elle contribue indirectement au cycle miction-contenance de part sa zone antérieure à composante musculaire lisse, ses rapports étroits avec l'urètre proximal, le col vésical, le sphincter urétral intrinsèque, et avec les structures de maintien de la vessie (ligaments vésicaux et aponévrose pelvienne). La prostate est entourée par des pédicules vasculo-nerveux participant à la réponse sexuelle masculine (nerfs caverneux et spongieux, artères pudendales accessoires, et plexus veineux de Santorini) (2). Une pseudo-capsule constituée d'une couche interne musculaire lisse et d'une couche externe de collagène englobe la glande prostatique (3). Cette pseudo-capsule s'interrompt en plusieurs endroits, au niveau du col vésical, et des régions vésiculo-déférentielle et antérolatérale de l'apex pouvant rendre difficile la classification d'un cancer à proximité de ces régions (4).

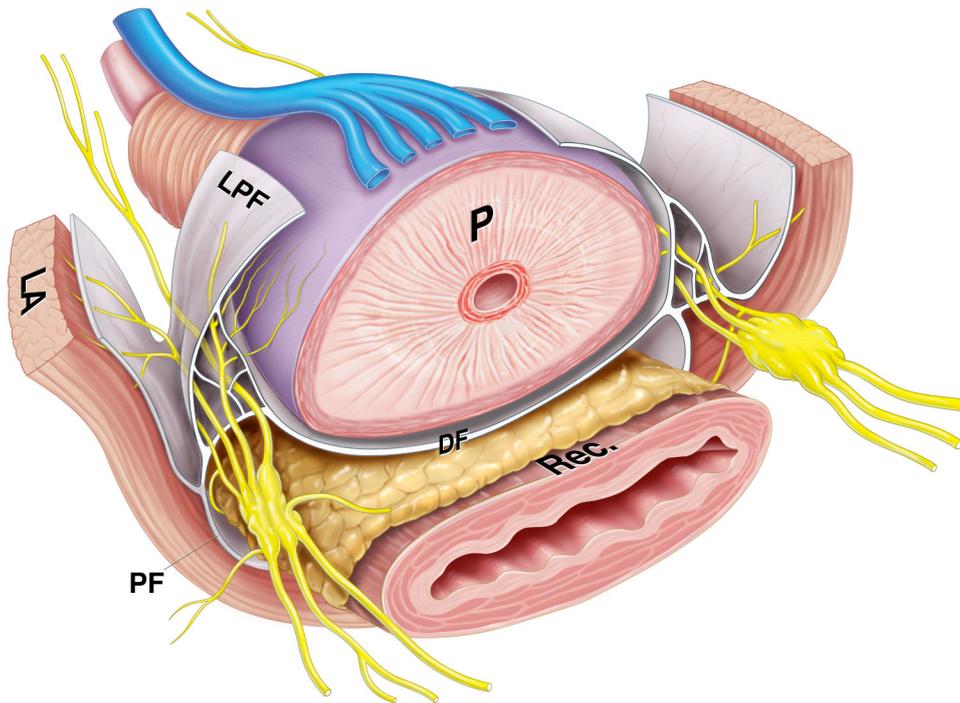


Figure 1 : Anatomie prostatique d'après Costello *et al.* (5).

(DF : fascia de Denonvilliers ; P : prostate ; Rec. : rectum ; LPF : fascia prostatique latéral ; PF : graisse para-rectale ; LA : muscle *levator ani*)

Le modèle anatomique faisant actuellement référence est celui qui a été proposé par Mc Neal, un pathologiste de l'université de Stanford en Californie, en 1968 (6). Une anatomie zonale d'une prostate de 20 grammes a ainsi été établie, avec pour repères l'urètre prostatique et les canaux éjaculateurs, illustrant la convergence de l'appareil urinaire et de l'appareil génital masculin (7). L'urètre prostatique, est divisé en 2 portions d'environ 15 mm chacune, par une angulation antérieure d'environ 145°, à mi-distance entre le col vésical et l'apex prostatique. L'urètre prostatique proximal est entouré de fibres musculaires lisses constituant le sphincter lisse urétral, qui permet en se contractant de s'opposer à l'éjaculation rétrograde. L'urètre prostatique distal est entouré des fibres musculaires lisses et striées du sphincter intrinsèque de l'urètre (8). Les canaux éjaculateurs, formés par la réunion des ampoules déférentielles et des vésicules séminales au niveau de la base prostatique, traversent la prostate dans un plan parallèle à l'urètre prostatique distal et s'abouchent au niveau d'une saillie de la paroi postérieure de l'urètre prostatique dénommée *veru montanum*. Les vésicules séminales sont des réservoirs à paroi musculaire, contenant du liquide spermatique et des spermatozoïdes. Elles sont en contact étroit avec la face postérieure de la vessie et la base prostatique. Elles se terminent par les canaux des vésicules séminales qui fusionnent de

chaque côté avec les canaux déférents pour former les canaux éjaculateurs (2). La prostate est principalement constituée de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire et de fibres musculaires lisses de répartition différente selon les zones de Mc Neal (9). La glande prostatique s'organise en plusieurs zones entourant l'urètre dans son trajet vertical, depuis le col vésical jusqu'au sphincter strié. Les zones de transition, centrale et périphérique sont constituées de tissu glandulaire tubulo-alvéolaire dont la fonction est de sécréter le liquide spermatique. La zone antérieure est une zone fibromusculaire constituée de fibres musculaires lisses, qui participe au déclenchement de la miction. L'anatomie zonale de Mc Neal définit 4 zones au sein de la glande prostatique (2, 7, 9) :

- La **zone de transition** est constituée de 2 lobes regroupant environ 5% de la masse glandulaire prostatique, de part et d'autre de l'urètre prostatique proximal.
- La **zone centrale**, située en arrière de la zone de transition, forme la majeure partie de la base prostatique, et entoure les canaux éjaculateurs. Elle constitue environ 25% de la masse glandulaire prostatique.
- La **zone périphérique**, qui constitue une faible partie de la base au niveau postérieur, constitue en revanche la totalité de l'apex. Elle contient environ 70% de la masse glandulaire prostatique.
- La **zone antérieure**, est un stroma fibromusculaire qui constitue la partie antérieure de la prostate, développé en proximal à partir du col vésical et en distalité à partir du sphincter strié. Cette zone est totalement dépourvue de structure glandulaire.

La classification de Mc Neal a l'intérêt de distinguer des zones d'origines embryologiques différentes, expliquant le développement de pathologies de façon préférentielle ou spécifique au sein de ces différentes zones. L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) intéresse principalement la zone centrale, dérivée des canaux de Wolff (10). Concernant les adénocarcinomes, 70% se développent au sein de la zone périphérique, qui dérive du sinus urogénital, 25% se développent au niveau de la zone centrale, et seulement 5% au niveau de la zone transitionnelle (11), ces pourcentages étant calqués sur la répartition des structures glandulaires dans la prostate, dont dérivent les adénocarcinomes.

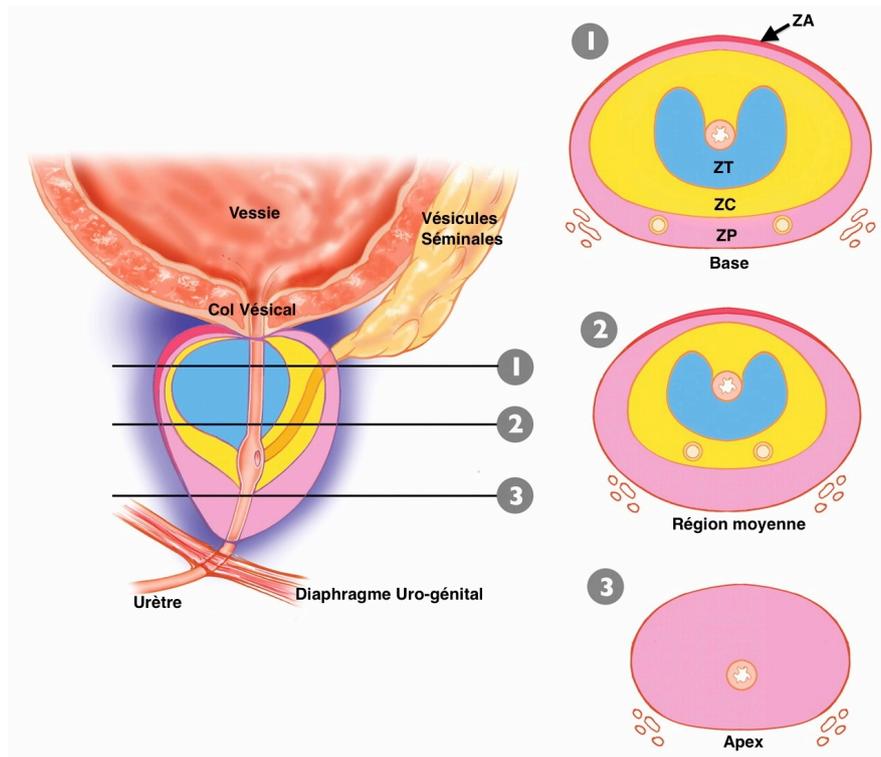


Figure 2 : Anatomie zonale de McNeal adaptée de Bonekamp *et al.* (12).

(ZP : zone périphérique ; ZC : zone centrale ; ZT : zone de transition ; ZA : Zone antérieure)

Cancers prostatiques

1. Epidémiologie et facteurs de risques

Le cancer de la prostate est un problème majeur de santé publique de part sa fréquence. C'est en effet la néoplasie solide la plus fréquente chez l'homme, aux Etats-Unis et en Europe. C'est actuellement la seconde cause de mortalité par cancer chez l'homme, derrière les cancers broncho-pulmonaires, beaucoup moins fréquents mais d'un pronostic plus péjoratif, et devant les cancers colorectaux (13, 14).

Les facteurs de risque du cancer de prostate ne sont pas tous bien connus, et seuls trois ont été formellement identifiés (15) :

- **l'âge** : le vieillissement entraîne une augmentation progressive du risque de développer un CP.
- **l'origine ethnique** : l'incidence du CP varie de façon significative en fonction des régions du monde. Elle est élevée aux Etats-Unis et en Europe du Nord par exemple,

et relativement faible en Asie du Sud Est (16). Cependant chez des Japonais émigrés en Californie, il a été démontré que le risque rejoignait celui de la population américaine, laissant fortement présager l'influence de facteurs exogènes environnementaux et notamment l'hygiène de vie (alimentation, consommation d'alcool, habitudes sexuelles), l'exposition aux ultraviolets et l'inflammation chronique (17, 18). Des essais randomisés apparaissent donc nécessaires pour clarifier le rôle de ces facteurs exogènes, aucun facteur modifiable n'étant pour le moment formellement identifié. Il semble cependant utile de conseiller un régime équilibré, pauvre en graisses animales et riche en fruits et légumes, chez les hommes ayant un antécédent de CP chez un parent de premier degré (15).

- **l'hérédité** : le risque est doublé en cas d'antécédent de CP chez un parent de premier degré. Le risque est augmenté d'un facteur 5 à 11 en cas d'antécédents chez deux ou plus parents de premier degré (19). Les CP héréditaires au sens strict sont rares, concernant environ 9% de l'ensemble des CP. Ils sont définis par la survenue d'un CP chez 3 parents ou plus, ou chez au moins 2 parents de façon précoce, avant 55 ans (20). Leur survenue est en général plus précoce que les cas spontanés, de 6 à 7 ans environ (21).

2. Diagnostic

Le cancer de la prostate reste très longtemps asymptomatique et sa découverte est donc le plus souvent fortuite dans les cas suivants :

- élévation du PSA (prostatic specific antigen) total sérique.
- palpation d'une zone indurée (toucher rectal).
- examen anatomopathologique des fragments de résection endo-urétrale de prostate (patients traités pour hyperplasie bénigne).

Plus rarement, un CP est découvert chez des patients symptomatiques, au niveau urogénital (hématurie macroscopique, infection des voies urinaires, troubles mictionnels) ou bien osseux (douleurs, fracture sur os pathologique) en cas de localisations secondaires synchrones.

L'examen clinique par l'intermédiaire du toucher rectal est un élément primordial pour le diagnostic de CP. Ceci est rendu possible en raison de la localisation préférentielle des CP au niveau de la zone périphérique, qui correspond à la partie la plus postérieure de la prostate.

L'examen rectal digital recherche une induration de la zone périphérique. Le seuil de détectabilité à l'examen clinique est en général fixé à 0,2 cc, cependant il varie en fonction de la localisation précise de la tumeur. Chez environ 18% des patients, le CP est détecté par le toucher rectal indépendamment de la valeur du PSA (22). Même en l'absence d'élévation du PSA, une suspicion à l'examen clinique est une indication forte à la réalisation de biopsies prostatiques, et prédit une forme histologique peu différenciée, plus agressive (15, 23).

La possibilité d'un dosage sérique du PSA total a marqué un tournant dans les méthodes de diagnostic de CP. Le PSA est une protéase sérique produite par les cellules épithéliales prostatiques. Ce marqueur biologique est spécifique du tissu prostatique mais non du CP. Son élévation est aussi rencontrée dans les pathologies prostatiques bénignes et notamment en cas d'HBP ou de prostatite (24). Plus le taux de PSA est élevé plus la probabilité de CP, mais aussi de forme disséminée, est grande. Cependant la probabilité de découverte d'un CP reste relativement élevée en l'absence de franche élévation du PSA, atteignant près de 27% pour des taux compris entre 3.1 et 4 ng/ml (25). La normalité du taux de PSA total n'exclut pas le diagnostic de CP (24). Le rapport des taux de PSA libre/total est de plus en plus utilisé pour tenter de discriminer l'HBP du CP en cas de PSA total compris entre 4 et 10 ng/mL sans anomalie au toucher rectal, une étude prospective multicentrique ayant démontré un taux de cancer de 56% en cas de rapport libre/total inférieur à 0.1 et de seulement 8% quand le rapport est supérieur à 0.25 (26). A noter enfin qu'il existe plusieurs kits commercialisés pour le dosage du PSA et qu'en l'absence de consensus concernant les modalités d'exécution de ce dosage, il est préférable en cas de répétition des examens biologiques que ceux-ci soient réalisés dans le même laboratoire.

Le diagnostic de CP est posé par l'intermédiaire de l'examen anatomopathologique des biopsies prostatiques transrectales guidées par échographie. Les indications de biopsies selon l'HAS (Haute Autorité de Santé) sont les suivantes (24) :

- toucher rectal suspect (induration), quelque soit le taux de PSA.
- Elévation du PSA total sérique, en l'absence d'anomalies au TR (le seuil le plus communément retenu est de 4 ng/mL).
- découverte d'un CP sur des copeaux de résection transurétrale pour HBP.

Une consultation préalable au geste doit permettre d'expliquer au patient les modalités de réalisation du geste, de prescrire une antibioprofylaxie par quinolones de 2ème

génération, et de programmer si besoin une adaptation d'un traitement anticoagulant. Les principales complications des biopsies prostatiques sont par ordre décroissant l'hémospémie, l'hématurie macroscopique, et les rectorragies. Les complications infectieuses demeurent rares, grâce à l'antibioprophylaxie systématique, avec un taux de prostatite d'environ 1% (15). Douze prélèvements minimum sont recommandés, intéressant l'ensemble du volume prostatique. Les biopsies sont réalisées sous anesthésie locale, la technique de référence consistant en une infiltration périprostatique sous contrôle échographique. Une première série de biopsies négatives ne permet pas d'exclure un CP. Selon les recommandations de l'HAS, aucun examen d'imagerie n'est nécessaire pour poser le diagnostic de CP (24). Dans certains cas où les biopsies demeurent négatives dans un contexte de forte suspicion de cancer, l'imagerie peut permettre de guider une nouvelle série de biopsies ciblées.

Le compte rendu anatomopathologique doit mentionner un certain nombre d'éléments. Concernant les biopsies, la longueur de chaque prélèvement, ainsi que la longueur totale des différents prélèvements doit être mentionné car le taux de détection d'un CP en dépend (27). Pour chaque site de biopsies, la proportion de biopsies positives ainsi que le score de Gleason doivent être notifiés (28). Le pourcentage et la longueur d'invasion tumorale de chaque biopsie sont corrélés avec le volume tumoral, l'extension extra-prostatique, et le pronostic après prostatectomie (29). Après prostatectomie la prostate est encrée sur l'ensemble de sa périphérie pour détermination des marges chirurgicales et donc du statut «R» de la classification pTNM. La présence de marges chirurgicales positives, en cas de contact de la tumeur avec la surface prostatique encrée, est un facteur de risque indépendant de récurrence biochimique (30). Le compte rendu doit mentionner le type histologique, le score de Gleason, l'atteinte ou non des marges chirurgicales, une éventuelle extension extraprostatique, une atteinte éventuelle d'une ou des vésicules séminales. Le terme d'extension extraprostatique regroupe un envahissement du tissu adipeux périprostatique, des bandelettes vasculo-nerveuses, ou une extension limitée au col vésical.

3. Score de Gleason

Le score de Gleason est un score histopronostique utilisé depuis 1974, traduisant le degré de différenciation de l'adénocarcinome prostatique, aux vues de son architecture histologique. Le score de référence à l'heure actuelle est le score de Gleason modifié en 2005 par l'ISUP (international society of urologic pathology) (28). En fonction de l'architecture

histologique de l'adénocarcinome, il est ainsi défini des grades allant du plus différencié (grade 1) au moins différencié (grade 5). Le score de Gleason étant défini par la somme des 2 grades les plus représentés, énoncés par ordre de fréquence (le plus représenté correspondant au grade primaire et le suivant au grade secondaire). Le score de Gleason varie donc de 2 à 10. Pour un même score de 7, un score 7 (4+3) est plus péjoratif qu'un score 7 (3+4). Seul les grades étendus sur plus de 5% de la tumeur doivent être mentionnés. En plus des grades primaire et secondaire, il est important de mentionner un grade tertiaire et son étendue approximative, notamment en cas de grade 4 ou 5, dont la présence constitue un facteur pronostique supplémentaire de rechute biochimique après traitement (31). Le score de Gleason défini à partir des biopsies peut être modifié en cas de traitement chirurgical en fonction de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire. De part sa forte valeur pronostique, le score de Gleason est intégré dans les nomogrammes évaluant le risque de récurrence après traitement, et notamment dans la classification de D'Amico.

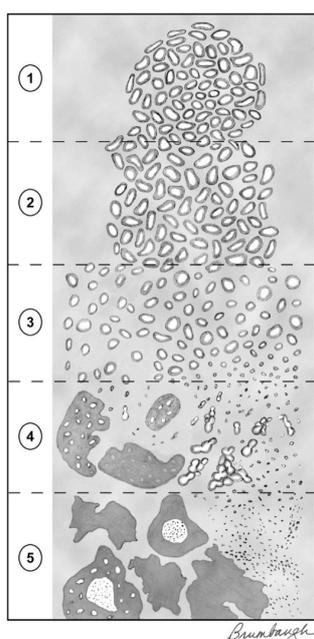


Figure 3 : Score de Gleason modifié d'après Epstein *et al.* (32).

4. Classification de D'Amico

Pour les CP localisés, c'est à dire n'atteignant ni les vésicules séminales, ni un autre organe pelvien ou à distance (stades T1a à T3a), la classification de D'Amico distingue 3 niveaux, en fonction du risque de récurrence biochimique à 10 ans après traitement local. A partir des données pré-thérapeutiques clinique (toucher rectal), biologique (taux de PSA) et

histologique (score de Gleason sur les biopsies prostatiques), le patient est considéré comme à faible risque, à risque intermédiaire, ou à haut risque (24).

	Faible risque (a)	Risque intermédiaire	Haut risque (b)
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c-T3a
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
PSA sérique (ng/ml)	et < 10	ou > 10 et < 20	ou > 20

(a) Un faible risque implique la totalité des critères.

(b) Un seul critère présent suffit pour considérer le risque élevé

Figure 4 : Classification de D'Amico (Guide ALD HAS).

5. Bilan d'extension initial

Le bilan d'extension initial de la maladie permet d'apprécier l'envahissement local, ganglionnaire et à distance notamment au niveau osseux. Selon l'HAS, un bilan initial n'est pas recommandé de façon systématique et sa réalisation est laissée aux soins de l'équipe spécialisée en fonction du risque de récurrence biochimique après traitement, établi à partir de la classification de D'Amico (24). Les examens suivants peuvent donc être réalisés :

- IRM pelvi-prostatique.
- Scanner abdomino-pelvien.
- Scintigraphie osseuse.
- TEP à la FCH (en cours d'évaluation).

L'évaluation de l'extension locale repose essentiellement sur l'IRM prostatique, en plus des informations fournies par les biopsies. L'IRM prostatique est l'examen le plus précis pour évaluer l'extension locale, notamment l'extension extra-prostatique, l'atteinte des bandelettes neurovasculaires, l'atteinte des vésicules séminales, ou l'atteinte de structures adjacentes (15).

L'évaluation de l'extension ganglionnaire est détaillée dans le chapitre suivant.

La recherche de localisations osseuses secondaires repose à l'heure actuelle sur la réalisation d'une scintigraphie osseuse. Cette recherche n'est pas indiquée selon les

recommandations de l'EAU en cas de PSA < 20 ng/mL sauf si le patient présente des douleurs osseuses, ou en cas de cancer peu différencié (Gleason > 7) (15).

6. Stadification ganglionnaire initiale

L'envahissement ganglionnaire locorégional est la voie de dissémination préférentielle des CP et constitue un facteur pronostic péjoratif. Son évaluation initiale repose essentiellement à l'heure actuelle sur des critères de taille en imagerie morphologique (TDM et IRM). Le « gold standard » est représenté par le curage ganglionnaire.

6.1. Drainage ganglionnaire de la prostate

Si le drainage ganglionnaire de la prostate se fait pour les premiers relais de façon préférentielle au niveau des aires ganglionnaires pelviennes ilio-obturatrices, il existe cependant d'importantes variations interindividuelles. Deux études, l'étude de Mattei *et al.* (317 ganglions) et l'étude de Ganswindt *et al.* (324 ganglions), se sont intéressées au drainage ganglionnaire de la prostate grâce à la technique du ganglion sentinelle (que nous développerons ultérieurement), permettant ainsi mettre en évidence la répartition par ordre de fréquence du ou des premier(s) relais ganglionnaire(s) (33, 34). Les localisations les plus fréquentes étaient au niveau des territoires iliaques externes et obturateurs (35 à 40%), suivis des territoires iliaques internes (20 à 25%), iliaques primitifs (12 à 16%), puis des territoires rétropéritonéaux (10 à 12%), présacrés et pararectaux (8 à 15%). Les autres territoires de drainage étaient plus confidentiels, chacun représentant moins de 2%, essentiellement en péri-prostatique, péri-vésical (ces deux sites sont cependant les plus difficiles à objectiver en raison de l'activité très proche due au site d'injection et à l'élimination urinaire du traceur). Les territoires inguinaux superficiels et profonds représentaient 1 à 2% du total. Dans 50% des cas les localisations iliaques internes et externes étaient associées. Il était très rare d'observer des ganglions plus à distance de la prostate (au niveau rétropéritonéal, présacré, pararectal, ou inguinal) sans relais ilio-obturateur associé (33). Dans l'étude de Mattei *et al.* tous les patients présentaient un drainage ganglionnaire bilatéral (34).

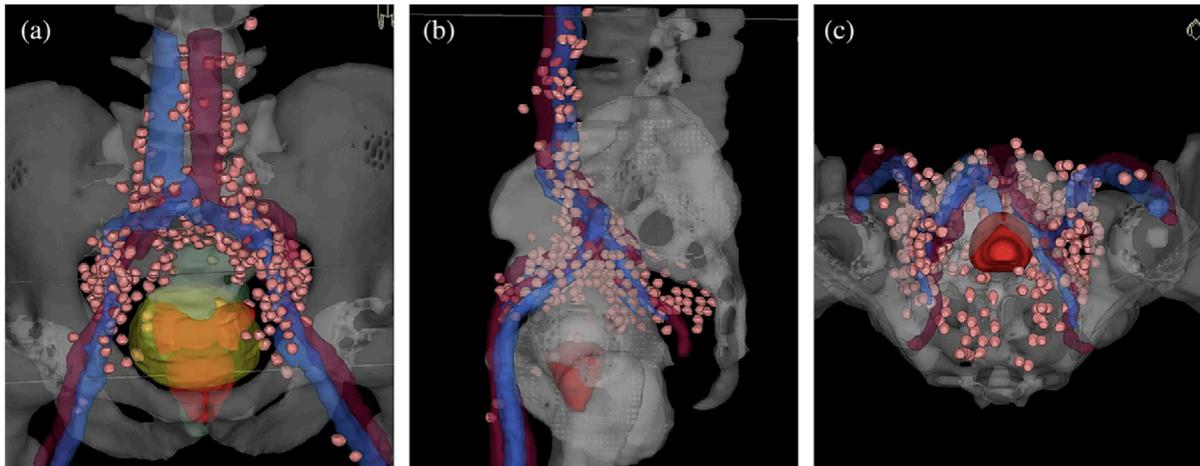


Figure 5 : Distribution cumulative des ganglions sentinelles chez 61 patients, d'après Ganswindt *et al.* (33)

(a : vue de face, b : vue de profil gauche, c : vue de dessus ; rouge : prostate, jaune : vessie, rose : ganglions)

6.2. Imagerie morphologique (TDM et IRM)

Les principaux critères permettant de distinguer les ganglions normaux des pathologiques sont des critères morphologiques et notamment la taille correspondant à la mesure du petit axe. La taille la plus souvent retenue est de 8 mm pour les ganglions pelviens et 10 mm pour les autres aires ganglionnaires. La forme et l'architecture du ganglion constituent aussi une aide au diagnostic. Un ganglion non pathologique a une forme ovoïde avec un hile graisseux central (souvent bien visible car les ganglions pelviens ont la particularité d'être fréquemment en involution adipeuse) et un signal homogène, alors qu'un ganglion supposé envahi aura une forme arrondie et un signal en séquence T2 hétérogène. La présence d'un aspect nécrotique plaide là aussi en faveur d'une atteinte ganglionnaire (35). Une méta-analyse datant de 2008 a conclu à des performances similaires du scanner et de l'IRM dans la recherche ganglionnaire, ce qui n'est pas surprenant étant donné que le principal critère est la taille, avec une sensibilité autour de 40% et une spécificité relativement bonne, d'environ 80%, en raison de seuils de taille élevés pour définir la positivité de l'ordre de 10 à 15 mm (36). Les performances de l'IRM de diffusion restent faibles, ne se montrant pas réellement supérieures aux critères morphologiques, avec une spécificité chutant rapidement en fonction du seuil de taille choisi, se situant à un peu plus de 50% pour un seuil de 8 mm (37). Les performances de la TEP FCH dans cette situation seront détaillées dans un paragraphe ultérieur.

6.3. Curage ganglionnaire

Le risque d'envahissement ganglionnaire dépend principalement du stade cT, du taux de PSA initial et du score de Gleason. Le curage ganglionnaire est à l'heure actuelle la méthode la plus fiable pour obtenir une évaluation du statut ganglionnaire et cette procédure doit être réalisée à chaque fois que le statut ganglionnaire modifie la prise en charge du patient (35). Une analyse des ganglions pelviens prélevés lors d'un curage doit préciser le nombre, la localisation, le diamètre de la métastase la plus volumineuse et la présence ou non d'une effraction capsulaire. L'utilisation de l'immuno-histochimie peut aider à mettre en évidence les micro-envahissements et à affirmer l'origine prostatique d'un envahissement dans les cas douteux (15). L'examen extemporané est controversé en raison d'une faible sensibilité (35). Un curage ganglionnaire étendu est indiqué en cas de traitement chirurgical de CP localisés à risque intermédiaire ou élevé, la probabilité d'atteinte ganglionnaire étant estimée respectivement à 20% et 40%. Il n'est pas nécessaire dans les cancers localisés à faible risque étant donné que la probabilité d'atteinte ganglionnaire n'excède pas 5%. Le curage ganglionnaire localisé ne doit plus être pratiqué car il ne permet de mettre en évidence que la moitié des ganglions envahis comparativement au curage étendu (15). Le curage ganglionnaire pelvien doit donc être bilatéral et étendu, c'est à dire comprendre les territoires ganglionnaires obturateurs, iliaques internes et externes, jusqu'à la bifurcation iliaque, avec un minimum de 10 ganglions (35). En contre partie, le curage pelvien étendu rallonge le temps d'opération et est pourvoyeur de plus de complications (8% pour un curage localisé contre près de 20% à 30% pour un curage étendu) notamment de lymphocèle, de lymphœdème et de pathologies thromboemboliques (38). La positivité du curage ganglionnaire nécessite la mise en place d'une hormonothérapie adjuvante (35).

6.4. Technique du ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle est pratiquée dans les néoplasies mammaires mais aussi dans d'autres types de cancers comme les mélanomes, les cancers du col, de la vulve ou de la verge. Cette technique est applicable au cancer de la prostate. Le concept est fondé sur la progression ordonnée des cellules tumorales dans le système lymphatique sans saut de relais. Des nanocolloïdes marqués avec du technétium 99m, présentant une importante affinité pour la circulation lymphatique, sont utilisés comme radiopharmaceutique pour la procédure. Bien qu'il n'y ait pas à l'heure actuelle de protocole standardisé, la procédure d'injection est en

général réalisée la veille de l'intervention chirurgicale et reprend les modalités de la procédure de biopsies transrectales, à savoir un guidage échographique, l'adaptation d'un éventuel traitement anticoagulant et une antibioprophylaxie par fluoroquinolones. Il n'est cependant pas nécessaire de réaliser une anesthésie locale, la procédure étant bien tolérée. Le taux de complications est insignifiant comparativement aux biopsies (33). Les injections échoguidées se font au niveau de la zone périphérique, de façon bilatérale, leur nombre est variable, de 1 à 3 par côté. Une activité totale d'au moins 200 Mbq permet de ramener le taux d'échec de la procédure aux alentours de 7%, contre près de 30% pour une activité totale de seulement 60 MBq (39). Une tomoscintigraphie couplée à un scanner, réalisée entre 1 à 3 heures après injection permet un repérage pré-opératoire précis, et la chirurgie est réalisée le lendemain de l'injection en moyenne 20 heures après, le chirurgien pouvant repérer les ganglions radioactifs à l'aide d'une sonde détectant les rayonnements de type gamma. La majorité des ganglions détectés concerne les territoires ilio-obturateurs. Le taux de faux-négatifs varie selon les différentes études, mais reste inférieur à 7% (39, 40). La détection de ganglions en péri-vésical et péri-prostatique est rendue plus difficile par l'activité présente au niveau du site d'injection et de l'élimination urinaire du traceur (33). Dans une étude incluant plus de 1000 patients ayant eu la technique du ganglion sentinelle avant chirurgie, ceux-ci étaient situés en dehors des aires ilio-obturatrices (curage limité) dans plus de 60% des cas (41). Comme pour les autres néoplasies, les autres causes d'échec de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate sont principalement les antécédents de chirurgies prostatiques et/ou pelviennes modifiant les voies de drainage lymphatique, et l'envahissement ganglionnaire empêchant le produit de pénétrer dans le ganglion (42). Cette technique est reproductible et fiable permettant la détection de relais ganglionnaires dans 92 à 100% des cas (39, 40, 42). Cela reste cependant une technique encore confidentielle pour laquelle encore peu d'équipes possèdent de l'expérience (35). Selon Brenot-Rossi *et al.*, la technique du ganglion sentinelle pourrait être appliquée plus largement dans l'avenir, dans le cas de cancers localisés à risque intermédiaire et élevé, en complément du curage ganglionnaire étendu «classique», afin de ne pas méconnaître un drainage inhabituel, et un prélèvement limité aux seuls ganglions radioactifs pourrait s'envisager dans les stades localisés à faible risque pour qui le curage reste optionnel (43).

7. Physiopathologie des métastases osseuses

Les métastases osseuses sont la voie de dissémination privilégiée des CP, sont présentes chez 90% des patients présentant un CP avancé, et constituent l'unique site métastatique dans près de 86% des cas (44). La survenue de localisations secondaires osseuses marque un tournant dans la maladie d'un point de vue pronostique étant à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité (douleurs osseuses, fractures, compression médullaire, insuffisance hématopoïétique). Leur diagnostic précoce est donc indispensable pour une prise en charge adaptée, lors du bilan initial ou en cas de récurrence biochimique occulte. La dissémination est de type hémotogène, par voie artérielle mais aussi dans le cas de la prostate par voie veineuse et notamment via les plexus veineux paravertébraux de Batson expliquant la fréquence des atteintes rachidiennes et costales (45). La distribution squelettique des métastases osseuses des CP suit une distribution superposable à celle de la moelle osseuse hématopoïétique d'un individu adulte. Si dans la majorité des cas les métastases des CP sont ostéocondensantes, l'atteinte ostéolytique ou mixte est présente chez près de 30 % des patients, comme cela a été démontré par Cheville *et al.* sur une série de fractures pathologiques traitées chirurgicalement (46).

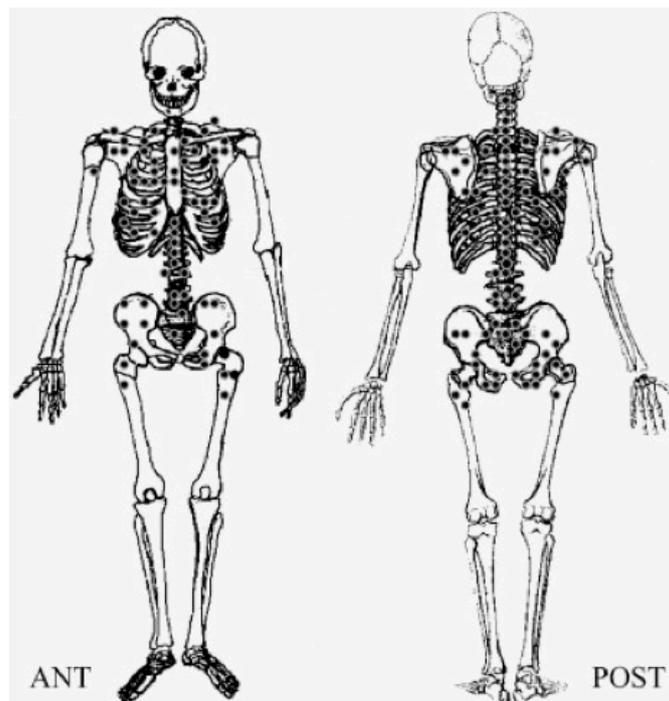


Figure 6 : Distribution des métastases osseuses chez 136 patients atteints de cancer de la prostate d'après Imbriaco *et al.* (47).

Les cellules cancéreuses prostatiques, en fonction de leurs degrés de différenciation, ont une expression variable de récepteurs aux intégrines leur conférant une capacité à développer des interactions avec leur microenvironnement à travers des liaisons avec différentes intégrines. Ceci pourrait ouvrir la voie à des thérapies ciblées, mais le type exact des différentes intégrines impliquées dans la genèse des métastases osseuses demeure inconnu. D'un point de vue schématique on peut distinguer 6 étapes aboutissant à l'apparition d'une dissémination osseuse où les intégrines sont la clé de voûte de ce processus dynamique (48) :

- départ du site tumoral primitif en traversant le tissu de soutien.
- intravasation au sein de la microcirculation.
- survie au sein de la circulation sanguine : les cellules cancéreuses y subissent l'assaut du système immunitaire et s'en protègent en « voyageant » sous la forme de caillot de fibrine.
- extravasation vers le site métastatique : les cellules de CP se lient 3 à 5 fois plus à l'endothélium de la moelle osseuse qu'aux autres endothéliums.
- croissance au sein du tissu osseux.
- interactions avec les ostéoblastes et les ostéoclastes à l'origine d'un remodelage du tissu osseux.

La production de facteurs de croissance par les cellules tumorales stimule l'activité ostéoblastique et augmente la libération du ligand RANK par les ostéoblastes, ce qui augmente l'activité des ostéoclastes, aboutissant à un cercle vicieux avec destruction osseuse accrue et progression du tissu tumoral.

Les techniques d'imagerie permettant la détection des métastases osseuses seront développées ultérieurement.

8. Classification TNM

La stadification TNM, propre à chaque cancer, permet de définir une extension locale de la tumeur notée «T», une extension ganglionnaire notée «N» et une extension à distance notée «M». La classification TNM actuellement en vigueur pour le cancer de la prostate est celle datant de 2009. Les résultats du bilan clinique initial et des biopsies permettent une classification selon un stade «cTNM». Après chirurgie, les résultats anatomopathologiques conduisent à une révision du stade de la maladie, qui est alors noté «pTNM». Dans le stade

pTNM, l'évaluation des marges de résection chirurgicale est notée «R». L'extension locale de la tumeur primitive est classée T1 si la tumeur est non palpable ou non visible à l'imagerie, T2 en cas de tumeur confinée à la prostate, avec des sous stades a, b, et c en fonction de l'étendue de la tumeur et de son caractère uni ou bilobaire. Le stade T3 correspond une extension locale extraprostatique, au-delà de la capsule, avec une individualisation de l'atteinte des vésicules séminales (pT3b), le stade pT3a correspondant aux autres extensions extraprostatiques. Concernant l'extension à la vessie, une atteinte isolée du col vésical est considérée comme un stade pT3a, tandis qu'une atteinte de la paroi vésicale est classée pT4. L'extension ganglionnaire locorégionale sera simplement notée N0 ou N1 en cas d'absence ou de présence de métastases ganglionnaires. Une notation spécifique est réservée au micro envahissement défini par une taille < 2mm (N1Mi). L'extension à distance distingue l'extension ganglionnaire à distance (M1a), l'extension osseuse (M1b) et l'extension à d'autres sites (M1c) (24).

T : tumeur primitive

T0 : tumeur non retrouvée

T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie

- T1a < 5 % du tissu réséqué

- T1b > 5 % du tissu réséqué

- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du

PSA

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)

- T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins

- T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe

- T2c : atteinte des deux lobes

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale

- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale

T4 : tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne)

N : ganglions régionaux

N0 : absence de métastase ganglionnaire régionale

N1 : atteintes ganglionnaire(s) régionale(s)

N1Mi : métastase ganglionnaire < 0,2 cm (optionnel)

M : métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux

- M1b : atteinte osseuse

- M1c : autres sites

Figure 7 : Classification TNM 2009 (Guide ALD HAS).

9. Traitements des cancers prostatiques

9.1. Surveillance sans traitement

La surveillance d'un CP localisé a pour but d'éviter les « surtraitements » que pourraient engendrer l'augmentation de la fréquence des diagnostics de CP à faible risque. On distingue l'abstention – surveillance chez les patients ayant une espérance de vie inférieure à 10 ans avec un stade localisé à faible risque et la surveillance active qui consiste à différer momentanément le traitement chez des patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans en cas de stade très localisé à faible de risque de progression (49).

9.2. Prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est un traitement de référence chez un patient dont l'espérance de vie est supérieure ou égale à 10 ans présentant un stade localisé. Cette technique est classiquement réservée aux tumeurs intracapsulaires de risque faible ou intermédiaire de D'Amico. Elle peut cependant être discutée en cas de tumeur à risque élevé, principalement en cas d'extension extracapsulaire relativement limitée sur l'IRM. Différentes voies d'abord sont possibles, aucune n'ayant démontré de supériorité : voie ouverte rétro-pubienne, ou voie laparoscopique trans ou extrapéritonéale, avec ou sans assistance robot (49). Une préservation des bandelettes vasculo-nerveuses peut être réalisée chez les patients avec un stade localisé à risque faible ou intermédiaire, dans le but de préserver au maximum les fonctions érectiles. Elle n'est pas recommandée en cas de suspicion d'extension extracapsulaire.

Le curage ganglionnaire représente le meilleur moyen d'évaluation du statut ganglionnaire. Selon les recommandations de l'association française d'urologie (AFU) il reste optionnel en cas de faible risque, mais en cas de risque intermédiaire ou élevé, un curage bilatéral étendu est recommandé lors de la prostatectomie radicale (grade B) (49). Il n'y a pas de bénéfice à réaliser un traitement hormonal néo-adjuvant lors d'une prostatectomie (grade B).

En cas d'atteinte extracapsulaire, et de surcroît si la résection chirurgicale n'est pas en marges saines, une radiothérapie adjuvante peut être proposée, le risque de rechute locale étant plus élevé (recommandation AFU grade A). En cas d'atteinte ganglionnaire un

traitement hormonal adjuvant précoce semble améliorer la survie globale et spécifique des patients (niveau de preuve 2).

Les deux complications peropératoires les plus fréquentes sont les saignements et les plaies du rectum. Les principales complications à distance sont l'incontinence urinaire, la dysfonction érectile, et la sténose de l'anastomose vésico-urétrale.

9.3. Radiothérapie externe

La radiothérapie externe constitue la principale alternative au traitement chirurgical en cas de CP localisé et constitue le traitement de choix en cas de CP localement avancé. Une hormonothérapie adjuvante est associée en cas de CP localisé à haut risque ou de CP localement avancé. Ce traitement adjuvant est discuté en cas de CP localisé à risque intermédiaire. En cas de CP avec métastases ganglionnaires une radiothérapie externe pelvi-prostatique peut être discutée en complément de l'hormonothérapie (24).

Il n'existe pas d'étude randomisée comparant cette option thérapeutique à la chirurgie. La technique de référence à l'heure actuelle est la radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) (50). Un contourage du volume cible et des différents organes de voisinage en fonction de leur radiosensibilité, est réalisé à partir d'une acquisition tomodensitométrique tridimensionnelle. Ceci permet une modulation du faisceau lors des séances d'irradiation, aboutissant à une augmentation de la dose délivrée au niveau du site tumoral, et à une diminution de la dose reçue par les organes de voisinage. Cette technique nécessite un repositionnement strict à chaque séance, permis par le guidage par l'image, la position de la prostate variant principalement suite au degré de distension vésical et rectal, avec un risque de sous dosage au niveau de la cible prostatique et d'augmentation de la toxicité aux autres organes. Le guidage par l'image permet une localisation précise de la prostate par divers procédés d'imagerie certains irradiants, d'autres non. Il a été démontré un meilleur contrôle local de la maladie grâce à l'augmentation de la dose délivrée au niveau prostatique, tout en limitant la toxicité de voisinage notamment au niveau vésical et rectal. La toxicité engendrée par une dose de 78 à 80 Grays au niveau prostatique en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité apparaît sensiblement comparable à la toxicité consécutive à 70 Grays au niveau prostatique en cas de radiothérapie conformationnelle classique (50). Les avancées technologiques vont actuellement dans le sens d'un gain de temps lors des séances d'irradiation grâce à une nouvelle technique de RCMI dénommée arc-

RCMI qui permet une modulation d'intensité en continu lors du mouvement du faisceau autour du patient.

L'intérêt d'une irradiation des aires ganglionnaires pelviennes dans le cas d'un traitement initial par radiothérapie et hormonothérapie n'est pas consensuel, des essais randomisés ayant montré des résultats discordants (49).

9.4. Curiethérapie interstitielle

Ce traitement consiste à mettre en place des implants intraprostatiques radioactifs permanents, sous anesthésie générale (AG), par voie trans-périnéale et sous contrôle échographique endorectal. Ces implants contiennent le plus souvent de l'iode 125. Même s'il n'existe pas de recommandation stricte liée à l'âge, une espérance de vie de plus de 10 ans est souhaitable. Les indications strictes correspondent au groupe à faible risque de D'Amico. Les contre-indications sont : un volume prostatique > 50 cc, des troubles mictionnels obstructifs, ou un antécédent de résection endo-urétrale (recommandation AFU grade B) (49).

9.5. Ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU)

Les ultrasons de haute intensité sont appliqués sous AG ou rachianesthésie, par voie endorectale, sous contrôle échographique, après résection trans-urétrale de prostate pour minimiser le risque de rétention urinaire en post-opératoire. Ce traitement peut être proposé en alternative aux autres traitements curatifs, chez des patients avec des CP à faible risque et un volume prostatique limité. La survie sans récurrence biologique est d'environ 60 à 70 % à 5 ans. Les complications restent limitées, avec de rares cas d'incontinence, d'infection urinaire, d'obstruction urétrale ou prostatique (complication la plus fréquente survenant dans environ 13 % des cas). En cas de traitement de rattrapage après radiothérapie, cette technique est en cours d'évaluation et est efficace principalement pour les faibles risques, avec une survie sans récurrence à 3 ans de 53 % chutant à 25 % pour les risques élevés (49). Le taux d'incontinence urinaire s'élève alors à près de 50 % avec une sévérité variable et dans moins de 5 % des cas il existe un risque de fistule recto-urétrale.

Une autre option thérapeutique en cours d'évaluation pour les CP localisés, est la cryoablation, consistant en une destruction cellulaire par le froid.

9.6. Hormonothérapie

Dans le CP, les androgènes sont à la base de la prolifération cellulaire en stimulant la croissance du tissu tumoral. La production d'androgènes est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, avec production de GnRH ou LHRH (gonadotropin releasing hormone) au niveau de l'hypothalamus, entraînant la production au niveau hypophysaire de LH (hormone lutéinisante) et de FSH (hormone folliculo-stimulante). La production d'androgènes se fait essentiellement au niveau testiculaire, grâce aux cellules de Leydig produisant la testostérone sous l'influence de la LH. Une faible partie des androgènes (5 à 10%) est produite au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale (51). Au sein des cellules prostatiques, la testostérone est convertie par la *5- α -réductase* en 5- α -dihydrotestostérone (DHT), un stimulant androgénique dix fois plus puissant que la testostérone. La DHT se lie ensuite aux récepteurs androgéniques dans le cytoplasme des cellules prostatiques, ce qui va permettre un transport vers le noyau puis une activation de la transcription de gènes cibles. La testostérone circulante est transformée en œstrogènes, par action de l'aromatase périphérique, ceux-ci exerçant avec les androgènes circulants un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (52). L'hormonothérapie en privant les cellules tumorales prostatiques de stimulation androgénique entraîne leur apoptose. De façon inévitable après une période d'une durée variable (24 mois en moyenne) émergent des clones hormonorésistants dont la croissance est indépendante de la stimulation androgénique.

Les principales indications de l'hormonothérapie sont (15, 24) :

- en association avec une radiothérapie externe en cas de CP localisé à haut risque de D'Amico (traitement prolongé)
- en association avec une radiothérapie externe en cas de CP à risque intermédiaire de D'Amico en cas de dose < 75 Gy (traitement court)
- en cas de cancer localement avancé (T3b et T4) (traitement prolongé)
- en cas d'envahissement ganglionnaire (traitement prolongé)
- chez les patients métastatiques à distance, symptomatiques ou non (traitement prolongé)

Il n'y a pas d'indication à une hormonothérapie dans les formes localisées en cas de traitement chirurgical, sauf en cas de découverte à l'examen anatomopathologique d'un envahissement ganglionnaire. L'hormonothérapie de référence à l'heure actuelle consiste en une suppression androgénique par injection intramusculaire ou sous-cutanée d'agoniste ou

d'antagoniste de la LHRH (ou GnRH) ou bien par castration chirurgicale (pulpéctomie). La castration chirurgicale est un traitement efficace, facilement réalisable sous anesthésie locale, et reste le «gold standard» en induisant une baisse plus rapide (seulement 12h) et plus efficace de la testostéronémie que le traitement médical. Cette technique reste cependant peu appréciée des patients et ne permet pas de traitement par intermittence de part son caractère irréversible. L'exposition chronique aux agonistes de la LHRH aboutit à l'inhibition des récepteurs hypophysaires de la LHRH et à un effondrement de la testostéronémie en 2 à 4 semaines. L'efficacité de la castration qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale était initialement définie par une testostéronémie inférieure à 50 ng/dL. Actuellement la tendance serait d'abaisser ce seuil à 20 ng/dL (53). Une méta-analyse a conclu à une efficacité équivalente des traitements par agonistes de la LHRH, comparativement à la castration chirurgicale (54).

Les traitements par agonistes de la LHRH entraînent initialement une stimulation des récepteurs hypophysaires de la LHRH, avec une élévation transitoire du taux de LH et de la testostéronémie, dénommée effet «flare up». Ce phénomène débute dès 48 heures après injection d'agoniste de la LHRH et perdure au minimum une semaine. Le «flare up» biochimique (ascension transitoire du taux de PSA) est cependant à distinguer du «flare up» clinique caractérisé par des douleurs osseuses, un possible syndrome de compression médullaire, un syndrome obstructif urinaire et des troubles de la coagulation augmentant le risque d'évènements cardio-vasculaires. En cas de traitement par un agoniste de la LHRH, un traitement anti-androgène per os doit être associé lors de la première injection et poursuivi pendant 2 semaines aboutissant à un blocage androgénique complet, afin d'éviter le phénomène de «flare up». Même si une partie de la sécrétion des androgènes (ceux sécrétés au niveau surrénalien) échappe à la freination de l'axe gonadotrope par les analogues de la LHRH, il n'a pas été démontré de bénéfice suffisant sur la survie, par rapport au coût et aux effets secondaires, pour poursuivre au long cours un blocage androgénique complet, comparativement à une monothérapie par agoniste de la LHRH (55). Il existe 2 classes d'anti-androgènes, les stéroïdiens et les non-stéroïdiens. Ils ont tous deux une action périphérique entrant en compétition avec la testostérone et la DHT au niveau des récepteurs aux androgènes, inhibant ainsi la croissance des cellules tumorales. Les anti-androgènes stéroïdiens ont en plus, de par leur propriété progestative, une action inhibitrice centrale au niveau hypophysaire et périphérique au niveau surrénalien.

Les antagonistes de la LHRH ne nécessitent pas de bithérapie initiale pour prévenir le «flare up». Ils agissent au niveau hypophysaire par compétition directe immédiate avec les récepteurs de la LHRH. Ces traitements restent cependant peu utilisés car ils nécessitent une administration plus fréquente, peuvent donner des effets secondaires plus ou moins graves, en rapport avec une histamino-libération. L'avantage par rapport aux agonistes ne paraît pas évident à l'exception de l'absence de «flare up» initial. Les œstrogènes dont l'efficacité dans le cancer de la prostate a été clairement démontrée ne sont pas recommandés en première intention en raison des importants effets secondaires cardiovasculaires qu'ils occasionnent (15). En cas d'hormonothérapie prolongée, après un minimum de traitement de 6 à 9 mois, sous réserve d'une bonne réponse clinico-biochimique et d'un suivi rigoureux, une interruption transitoire peut être réalisée, avec reprise du traitement en cas de signes de progression. L'intérêt d'une suppression androgénique intermittente est de diminuer le temps d'exposition des cellules tumorales au traitement hormonal et donc de retarder l'émergence de clones hormonorésistants, mais aussi de réduire les coûts et d'améliorer la qualité de vie des patients. Une revue de la littérature a conclu à une efficacité équivalente de ce schéma thérapeutique par rapport à une administration en continu, tout en occasionnant moins d'effets secondaires (56).

La perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique par l'hormonothérapie est à l'origine de ses effets secondaires. Ceux-ci sont variables et dépendent du type de molécule prescrite. Peu de temps après l'initiation du traitement apparaissent des bouffées de chaleur, une prise pondérale, des troubles d'ordre sexuel (baisse de la libido et dysfonction érectile), une gynécomastie. A plus long terme apparaissent une ostéopénie, une insulino-résistance, une tendance à l'anémie et une augmentation du risque cardio-vasculaire.

L'influence de l'hormonothérapie sur la TEP FCH sera développée ultérieurement.

9.7. Choix du traitement initial

Les différentes options thérapeutiques selon les dernières recommandations de l'HAS sont résumées dans le tableau suivant (24) :

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	<p>Traitement immédiat :</p> <ul style="list-style-type: none"> • prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) • ou curiethérapie • ou radiothérapie externe <p>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « surveillance active » ou « abstention surveillance clinique »</p>
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	<p>Traitement immédiat :</p> <ul style="list-style-type: none"> • prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) • ou radiothérapie externe** : <ul style="list-style-type: none"> - en monothérapie avec une augmentation de la dose (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité guidée par imagerie) - ou en association à une hormonothérapie (\leq 6 mois), alors sans augmentation de dose • exceptionnellement, une curiethérapie peut être discutée. <p>Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « abstention surveillance clinique »</p>
Tumeur localisée à haut risque *	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) • Ou prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé)
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonothérapie <ul style="list-style-type: none"> - Une radiothérapie pelvi-prostatique complémentaire peut être discutée dans le sous-groupe de tumeurs N+ - Une chimiothérapie peut être proposée en cas de résistance à la castration

(*) Risque est apprécié selon la classification de D'Amico (**) Tumeur asymptomatique

(***) En cas de radiothérapie, un curage ganglionnaire peut être discuté selon les facteurs pronostiques associés et l'impact thérapeutique attendu (adaptation de la durée de l'hormonothérapie, et modification des volumes d'irradiation)

Figure 8 : Options de traitement selon le stade tumoral (Guide ALD HAS).

9.8. Effets secondaires des traitements

Chaque traitement occasionne dans une proportion plus ou moins importante des effets secondaires résumés dans le tableau ci-dessous :

SURVENUE PRÉCOCE (dans les semaines suivant l'initiation du traitement)	SURVENUE TARDIVE
Après chirurgie	
Incontinence urinaire (souvent résolutive) ; dysfonction érectile ; perte de l'éjaculation	Sténose de l'anastomose vésico-urétrale
Pendant et au décours de la radiothérapie	
Troubles ano-rectaux inflammatoires (souvent résolutifs) ; dysurie, pollakiurie, impériosité mictionnelle (souvent résolutives)	Rectite ou cystite radique ; dysfonction érectile ; Incontinence urinaire, pollakiurie
Après curiethérapie	
Urétrite ; dysurie, (souvent résolutive) ; troubles rectaux	Dysfonction érectile ; incontinence urinaire
Pendant et au décours de l'hormonothérapie (liste indicative, se référer au RCP du produit prescrit)	
Les effets secondaires sont variables selon les molécules prescrites. En particulier, on note parmi les plus fréquents : diminution de la libido, dysfonction érectile, bouffées de chaleur, prise de poids	Anémie, ostéopénie, augmentation du risque cardio-vasculaire, résistance à l'insuline

Figure 9 : Principaux effets secondaires des traitements (Guide ALD HAS).

9.9. Traitements palliatifs (en dehors de l'hormonothérapie conventionnelle)

9.9.1. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs sélectifs des ostéoclastes et donc de la résorption osseuse. De nombreuses études ont démontré leur efficacité dans la prévention des événements osseux (douleurs, fractures, ...) en cas de localisations osseuses secondaires et dans le traitement des douleurs osseuses (57). Le principal effet secondaire est l'ostéonécrose mandibulaire, qui peut être prévenue par la réalisation de soins dentaires préalables. Seul l'acide zolédronique a démontré son efficacité (49).

9.9.2. Anticorps anti-RANKL

Une nouvelle classe thérapeutique a récemment fait son apparition et dispose de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge des métastases osseuses. Le dénosumab (XGEVA®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG2, ayant pour cible le système RANK/RANKL, qui inhibe l'activité des ostéoclastes. Une étude randomisée en double aveugle a démontré une légère supériorité par rapport à l'acide zolédronique, avec un délai médian concernant l'apparition du premier événement osseux de 20,7 mois contre 17,1 mois pour l'acide zolédronique (58). Selon l'HAS, le SMR (service médical rendu) est important, mais l'ASMR (amélioration du service médical rendu) est mineure par rapport à l'acide zolédronique.

9.9.3. Nouvelles hormonothérapies

Des avancées thérapeutiques récentes ont vu le jour avec l'arrivée de nouvelles hormonothérapies, et le terme d'hormono-résistance en cas d'échecs des traitements hormonaux classiques doit désormais être remplacé par le terme de résistance à la castration.

Acétate d'abiratérone (Zytiga®)

Le Zytiga inhibe de façon sélective le CYP17 (*Cytochrome P450 17 alpha-hydroxylase / 17-20 lyase*), enzyme nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau testiculaire, surrénalien et au niveau du tissu tumoral prostatique. Il dispose d'une AMM dans le CP résistant à la castration, en association à une corticothérapie par prednisone. Une étude en double aveugle avec placebo a mis en évidence une augmentation significative de la survie globale (59). Selon l'HAS le SMR est important, et l'ASMR est modérée par rapport au placebo.

Enzalutamide (MDV 3100 ou Xtandi®)

L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes actuellement en cours de développement dans les CP résistants à la castration après chimiothérapie. Un essai de phase III en double aveugle versus placebo a mis en évidence une augmentation de la survie globale médiane de 4,8 mois (60).

9.9.4. Chimiothérapies

Les 2 chimiothérapies utilisées en première ligne dans le CP résistant à la castration sont le docétaxel et la mitoxantrone. Le docétaxel (Taxotère®), chimiothérapie cytotoxique de la classe des taxanes, est le traitement standard en cas de CP résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques (49).

En deuxième ligne après docétaxel, le cabazitaxel (Jevtana®), une autre chimiothérapie de la classe des taxanes a démontré son efficacité en allongeant de 2,4 mois la survie globale par rapport à un traitement par mitoxantrone (61). Selon l'HAS le SMR est important, mais l'ASMR par rapport à la mitoxantrone est mineure.

9.9.5. Radiothérapie métabolique

Deux radiopharmaceutiques sont à l'heure actuelle disponibles. Il s'agit du Samarium-153 EDTMP (Quadramet®), le plus utilisé et du Strontium-89 (Métastron®). Une diminution des événements osseux et notamment des douleurs liées aux métastases a été démontrée dans des essais randomisés de phase III, mais sans impact sur la survie globale. Le Samarium-153 se lie au tissu osseux grâce à l'EDTMP et sa période est de 1,9 jours. Le Strontium-89 est un métal alcalino-terreux, analogue du Calcium, dont la période physique est nettement plus longue (>50 jours). Ces 2 traitements émettent des particules β^- , permettant une radiothérapie métabolique. Les principaux effets secondaires sont la survenue de cytopénies en rapport avec l'irradiation de la moelle hématopoïétique et la survenue de neuropathies en rapport avec l'irradiation de la moelle épinière en cas de localisations secondaires rachidiennes.

Une nouvelle molécule de radiothérapie métabolique a récemment vu le jour, il s'agit de l'Alpharadin® (Radium-223 dichloride). Le Radium-223 est un métal alcalino-terreux, analogue du Calcium, se liant aux régions à activité ostéoblastique accrue. Le Radium-223 est un émetteur de particules α et sa période physique est de 11,4 jours. Les principaux avantages des particules α , comparativement aux particules β^- , sont d'avoir un parcours dans la matière beaucoup plus faible (< 100 μm) et une énergie supérieure, ce qui a pour conséquence d'occasionner plus de dégâts sur les cellules tumorales, et moins de dégâts sur les tissus environnants. En comparaison aux émetteurs β^- , il faut 100 fois moins de particules α atteignant une cellule pour la détruire. Une étude de phase III versus placebo a très récemment démontré l'efficacité de l'Alpharadin chez des patients atteints de CP résistants à la castration,

après échec ou en cas d'impossibilité de traitement par docétaxel. Par rapport au groupe placebo, l'Alpharadin a permis une réduction du taux de mortalité d'environ 30%, et une augmentation de la survie globale médiane de 3,6 mois, sans augmenter le taux global d'effets secondaires (62). Une étude évaluant l'association de l'Alpharadin au docétaxel est en cours.

10. Surveillance après traitement

10.1. Critères de récurrence biochimique

La surveillance après traitement initial d'un CP en intention curative, repose sur le dosage du PSA total sérique, les différents dosages devant être effectués dans le même laboratoire pour être comparables. Les critères de récurrence biochimique après traitement, sont résumés dans l'illustration suivante (24) :

	PARTICULARITES DU SUIVI	CRITERES DE RECURRENCE BIOCHIMIQUE
PROSTATECTOMIE TOTALE	<ul style="list-style-type: none"> Le PSA devient normalement indétectable en 4 à 6 semaines. Un premier dosage du PSA est recommandé avant 3 mois (nadir du PSA²⁰). 	<p>PSA > 0,2 ng/mL(*)</p> <p>En cas d'élévation, un nouveau contrôle est réalisé à 3 mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA.</p>
RADIOTHERAPIE(**) OU CURIETHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> Un nadir du PSA < 0,5 ng/ml est un facteur de bon pronostic. L'obtention du nadir est parfois très tardive (> 36 mois) Une nouvelle élévation du PSA peut être observée, même après 2 ou 3 ans. 	<p>PSA > PSA nadir + 2 ng/mL⁹ (critères de Phoenix)</p> <p>En cas d'élévation, un nouveau contrôle est réalisé à 3 à 6 mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement de la valeur du PSA.</p>
HORMONOTHERAPIE	<ul style="list-style-type: none"> Premier dosage à 3 mois 	<p>PSA ≥ 1,5 fois le PSA nadir confirmé lors de 2 dosages successifs à au moins 15 jours d'intervalle et après contrôle d'une testostéronémie effondrée</p>

(*) Définition retenue en cas de PSA initial indétectable (**) En cas d'hormonothérapie associée, la cinétique du PSA est modifiée et ces critères ne sont plus applicables.

Figure 10 : Critères de récurrence biochimique en fonction du traitement initial (Guide ALD HAS).

10.2. Cinétique du PSA

Les deux principaux paramètres cinétiques concernant le PSA sont le temps de doublement (TD) et la vélocité. L'utilisation de la cinétique du PSA lors du diagnostic initial n'est pas supérieure au PSA total seul (49). L'intérêt de la cinétique apparaît lors de la surveillance d'un CP traité initialement, elle aide alors à planifier la surveillance ou les investigations complémentaires dans le cadre de la rechute biochimique, en reflétant l'agressivité du CP et donc en revêtant un caractère pronostique (63). Lors de la surveillance biologique après traitement initial, l'interprétation dynamique du PSA doit prévaloir sur la simple notion de dépassement de seuil. Nous verrons par la suite que la sélection pour une évaluation par TEP Choline des patients en récurrence biochimique après traitement initial, doit prendre en compte la cinétique du PSA qui permet mieux de prédire la probabilité de positivité de l'examen, que la simple valeur du PSA notamment en cas de taux peu élevés. L'interprétation de la cinétique du PSA reste cependant limitée par d'importantes variations des méthodes de dosage ainsi que des méthodes de calcul, de petits changements de méthodes pouvant conduire à des variations significatives de la cinétique, principalement pour les faibles valeurs de PSA (64). Donc en pratique le dosage du PSA doit être réalisé dans le même laboratoire, avec la même méthode de dosage, et une réascension doit être confirmée par un deuxième dosage. Concernant les patients avec la prostate en place et traités par inhibiteur de la 5- α réductase, le taux de PSA est diminué de moitié environ. La production de PSA étant androgéno-dépendante, le dosage de PSA doit se faire à concentration de testostérone sérique stable (variation < 10%) pour les patients sous hormonothérapie (65). Pour un calcul optimal de la cinétique il faut éviter d'inclure des périodes avec modifications thérapeutiques.

En cas de récurrence biochimique après traitement chirurgical, objectivée par 2 dosages successifs > 0,2 ng/mL, la cinétique du PSA peut constituer une aide pour distinguer une récurrence locale d'une maladie métastatique (63), en distinguant des profils évolutifs différents.

Concernant la cinétique du PSA après prostatectomie radicale, la décroissance se fait en 2 phases après une élévation transitoire :

- une première phase de diminution rapide du PSA correspondant à la clairance du PSA libre libéré par les cellules épithéliales prostatiques lors de la chirurgie.
- Une deuxième phase de diminution plus lente, qui renseigne sur la qualité de l'exérèse tumorale.

En l'absence de tissu tumoral résiduel, le PSA devient indétectable à 3 mois. La non obtention d'un PSA indétectable après ce délai signe la persistance de tissu prostatique sain ou tumoral. Une réascension précoce du PSA (moins d'un an après chirurgie), associée à une cinétique rapide est en faveur d'une maladie métastatique, alors qu'une évolution lente et retardée du PSA signerait plutôt une récurrence locale (66).

En cas de récurrence biochimique après radiothérapie, objectivée par un taux de PSA $>$ nadir + 2 ng/mL (le nadir étant par définition la concentration sérique de PSA la plus basse obtenue après radiothérapie) la cinétique du PSA peut constituer une aide pour distinguer une récurrence locale d'une maladie métastatique (67), en distinguant là aussi des profils évolutifs différents. Après radiothérapie, il existe une double libération résiduelle une première transitoire à partir des cellules tumorales dont la mort cellulaire est différée, la deuxième libération quant à elle pérenne, provenant du tissu sain prostatique restant. Il existe parfois un phénomène de « rebond » après radiothérapie externe ou curiethérapie prostatique, qui correspond à une élévation transitoire de la concentration sérique du PSA suivie d'une décroissance spontanée. La principale hypothèse permettant d'expliquer ce phénomène à l'heure actuelle est la présence d'une réaction inflammatoire radio-induite, principalement chez les patients jeunes et sexuellement actifs. Le nadir après radiothérapie est obtenu aux termes d'un intervalle de temps variable dont le délai médian est de 15 mois, mais pouvant être beaucoup plus long notamment en cas d'effet rebond (67). La réascension du PSA après radiothérapie est significativement plus précoce en cas d'évolution métastatique qu'en cas de récurrence locale (9 mois en moyenne contre 18,4 mois), et le temps de doublement est significativement plus court en cas d'évolution métastatique par rapport à une simple récurrence locale (de 3,2 à 6,2 mois contre de 8,7 à 14 mois). Le temps de doublement a d'ailleurs une valeur pronostique (68 % d'évolution métastatique à 7 ans en cas de TD $<$ 8 mois contre 12% seulement le cas échéant) (68).

10.2.1 Temps de doublement

Le temps de doublement du PSA s'exprime en mois et correspond à l'augmentation exponentielle du PSA (inverse de la demi-vie du PSA). La transformation en logarithme népérien des concentrations de PSA permet de linéariser la courbe de concentration du PSA en fonction du temps, avec l'équation suivante où k est la pente de la droite c'est à dire le taux de croissance du PSA (63) :

$$\mathbf{Ln[PSA(t)] = k.t + Ln[PSA(0)]}$$

Le temps de doublement s'obtient ensuite avec l'équation suivante :

$$\mathbf{TD = Ln(2) / k}$$

Des logiciels en ligne permettent un calcul rapide du TD, par exemple, l'outil de calcul en ligne du Memorial Sloan Kettering Medical Center.

Le TD est un indicateur d'agressivité tumorale, un TD court étant plutôt en faveur d'une tumeur agressive et /ou métastatique, alors qu'un TD long est plus en faveur d'un stade localisé. Le risque d'évolution métastatique après traitement curatif (chirurgie ou radiothérapie), est 7 fois plus élevé en cas de TD < 6 mois par rapport à un TD > 1 an, entre ces 2 valeurs, il existe une zone d'incertitude (69).

10.2.2. Vitesse

La vitesse du PSA s'exprime en ng/mL/an et correspond à l'augmentation linéaire du PSA dans le temps.

11. Pronostic

Par rapport à d'autres cancers, le CP reste un cancer de très bon pronostic, la majeure partie étant des cancers localisés à évolution lente, avec une survie relative à 5 ans estimée à 80% (24). Pour les CP localisés (jusqu'au stade T3a inclus), la classification la plus utilisée pour déterminer le pronostic des patients est celle établie par D'Amico. Elle permet de distinguer 3 catégories de patients en les classant en risque faible, intermédiaire, ou haut risque de récurrence biochimique à 10 ans, selon leur stade clinique, leur score de Gleason et leur taux de PSA. Il existe bien d'autres paramètres permettant d'évaluer le pronostic des CP localisés et cette classification présente l'avantage d'être simple à utiliser.

Un premier tournant pronostique en cas de CP est l'apparition d'une résistance à la castration, marquant l'entrée dans une phase thérapeutique avec des possibilités plus restreintes. Le réel tournant pronostique de la maladie est l'apparition des localisations secondaires, en première position desquelles se situent les métastases osseuses, dont l'enjeu majeur est leur détection précoce. De façon schématique, 90% des patients atteints de CP développeront à un stade

avancé au moins une localisation secondaire. Dans une étude portant sur 175 patients résistant à la castration, 60% des patients avaient uniquement des métastases osseuses, 33% avaient des métastases osseuses et des tissus mous, et seulement 7% avaient des métastases uniquement des tissus mous, mettant en évidence le lien étroit entre résistance à la castration et présence de localisations osseuses secondaires (70). L'importance d'un point de vue pronostic de cette détection a été démontrée par l'étude de Singh (71), avec un taux de survie globale à 5 ans de plus de 75%, passant à 58% en cas de métastases osseuses. Le pronostic était plus péjoratif en cas de localisations au niveau du bassin par rapport au rachis, ainsi qu'à partir d'un nombre de localisations supérieur à 5.

TEP-TDM : Bases physiques et techniques

1. Les émetteurs de positons

Les émetteurs de positons sont des isotopes radioactifs qui se caractérisent par un excès de charges positives induisant une instabilité de leur noyau. Ils cherchent donc naturellement à retourner vers un état stable en se désintégrant par émission d'un positon (β^+) et/ou par capture électronique (selon le bilan énergétique disponible). Lors d'émission β^+ , un proton est transformé en un neutron, avec émission d'un positon et d'un neutrino, selon l'équation suivante, (p = proton, n = neutron, et ν = neutrino) :



Le ^{18}F est l'isotope le plus utilisé en médecine nucléaire, principalement sous forme de ^{18}F -Fluorodéoxyglucose. Sa demi-vie est adaptée à la pratique clinique (environ 110 minutes), permettant une utilisation à distance de son site de production. La plupart des autres isotopes émetteurs de positons utilisables en médecine nucléaire ont une demi-vie courte imposant une utilisation à proximité immédiate du cyclotron. Le ^{18}F se désintègre majoritairement par émission de positons (à hauteur de 97 %, en concurrence avec la capture électronique). Les caractéristiques des principaux isotopes utilisés en TEP sont résumées dans le tableau suivant :

<i>Radioéléments</i>	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F
Période physique (en minutes)	20	10	2	110
Parcours moyen dans l'eau (en millimètres)	1,1	1,5	2,7	0,6

Le positon est un électron positif de même masse qu'un électron négatif mais de charge opposée. Après un parcours de quelques millimètres dans la matière, il perd son énergie cinétique par interaction avec un électron négatif. Cette réaction dite d'annihilation conduit à l'émission simultanée en coïncidence de deux photons γ de 511 keV chacun, émis dans des directions antiparallèles l'un par rapport à l'autre.

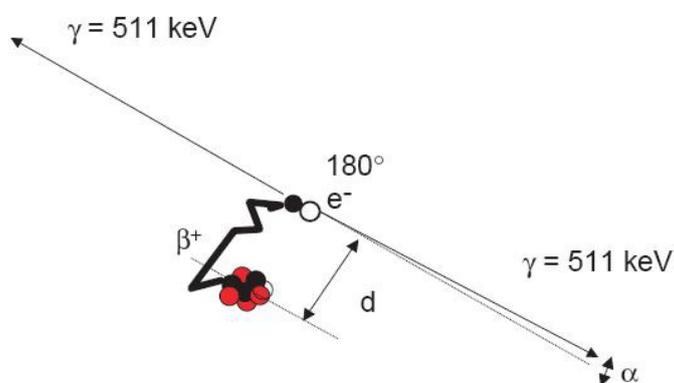


Figure 11 : Phénomène d'annihilation.

γ : photons gamma de 511 keV, α : angle de $0,5^\circ$ correspondant au défaut de colinéarité, d : libre parcours moyen du positon (= 0,6 mm)

2. Principe de la détection en coïncidence

Le principe de la TEP consiste à détecter les deux photons γ de 511 keV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. Deux photons proviennent d'une même annihilation s'ils sont détectés simultanément (en coïncidence) par deux détecteurs indépendants. Le lieu d'annihilation se situe alors dans le volume exploré sur la ligne reliant les deux détecteurs. Les deux photons sont pris en compte s'ils arrivent sur les détecteurs dans la bonne fenêtre en énergie et dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 6 à 15 nanosecondes (coïncidences vraies).

3. Résolution spatiale et effet de volume partiel

L'effet de volume partiel est à l'origine d'une sous estimation de l'activité au sein des structures de petites tailles, induisant un biais de quantification. Il se produit pour des lésions dont la taille est inférieure à 2,5 fois la résolution spatiale du système de détection, définie par la largeur à mi-hauteur de la réponse impulsionnelle de ce système.

4. Correction d'atténuation TDM

Une proportion importante des photons de 511 keV est atténuée par le patient lui-même. Cette atténuation varie en fonction de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés. Elle est d'autant plus importante que l'origine est profonde et que les tissus traversés sont denses. Une carte de densité (ou carte des μ) des différents tissus est obtenue par l'intermédiaire du scanner à rayons X permettant ainsi une correction d'atténuation en estimant la densité des tissus traversés par le photon en fonction de son lieu d'émission. La correction d'atténuation permet une meilleure visualisation des lésions profondes. En plus de son rôle pour la correction d'atténuation, l'utilisation du scanner permet un repérage morphologique et une localisation anatomique des hyperfixations observées.

5. Quantification en TEP

La quantification est réalisée sur les images corrigées d'atténuation. En pratique clinique, l'index quantitatif le plus utilisé est la Standardized Uptake Value (SUV). Elle correspond à la normalisation de la concentration radioactive de fluorodésoxyglucose radiomarqué au niveau d'une région d'intérêt donnée, par rapport à l'activité injectée et au volume du patient, souvent remplacé par sa masse. Une valeur de 1 signifie que l'activité est diluée de manière uniforme dans le volume total du patient, alors qu'une valeur de 5 est 5 fois supérieure à la distribution uniforme et homogène du radiopharmaceutique. On utilise les valeurs de SUV maximale ou moyenne dans une région d'intérêt (ROI) ou dans un volume d'intérêt (VOI). La SUV est corrélée à l'activité métabolique des tissus et n'a pas d'unité.

$$SUV = \frac{\text{fixation tissulaire} \left(\frac{\text{Bq}}{\text{mL}} \right)}{\text{activité injectée} \frac{\text{Bq}}{\text{masse (Kg)}}}$$

Figure 12 : Formule de calcul de la SUV.

¹⁸F-FLUOROCHOLINE (FCH)

De l'observation d'un métabolisme accru de la choline dans de nombreuses pathologies néoplasiques, a découlé l'idée d'un marquage avec des isotopes émetteurs β^+ en vue d'une utilisation en imagerie TEP.

L'équipe d'Hara *et al.*, en 1997, est la première à avoir couplé un isotope, le ¹¹C, à la choline, avec une utilisation initiale dans les tumeurs cérébrales (72), puis dès l'année suivante dans les CP (73). La courte période du ¹¹C (20 minutes) limite son utilisation aux centres dotés d'un cyclotron. Un analogue fluoré a été développé par l'équipe de De Grado *et al.* en 2001, le ¹⁸Fluor déjà largement utilisé en TEP ayant une période plus longue (110 minutes) (74). La FCH dispose de l'AMM depuis 2010 dans les cancers prostatiques, pour la recherche de métastases osseuses.

1. Métabolisme de la choline et cancers prostatiques

La choline est un nutriment essentiel, cation hydrophile de type amine quaternaire, ayant *in vivo* un triple rôle :

- synthèse de phospholipides membranaires (**phosphatidylcholine**)
- synthèse d'un neurotransmetteur (**acétylcholine**)
- donneur de groupe méthyl (-CH₃) par l'intermédiaire de la voie de la **bétaïne**

La concentration plasmatique de choline libre est d'environ 10 $\mu\text{mol/L}$ et elle est maintenue grâce aux apports alimentaires mais aussi grâce à une synthèse endogène. La principale source d'apport est exogène par le biais de l'alimentation. On trouve d'importantes quantités de choline et de dérivés de la choline dans la viande (bœuf, poulet, porc), dans le foie (bœuf, poulet), les œufs, les germes de blé, le soja, ... Des quantités plus faibles sont par ailleurs présentes dans de très nombreux aliments. Les apports journaliers recommandés sont de 550 mg/jour chez l'homme (75). En plus des apports alimentaires, il existe une source de production endogène, ne suffisant cependant pas à couvrir les besoins journaliers (76).

Bien qu'une des voies d'utilisation de la choline serve à la synthèse de phosphatidylcholine, constituant essentiel des membranes cellulaires, l'explication de l'avidité des cellules cancéreuses, notamment prostatiques, pour la choline, va au-delà d'une augmentation de la multiplication cellulaire et d'une synthèse accrue de nouvelles membranes

cellulaires. Il n'a d'ailleurs pas été établi de lien direct entre l'intensité de captation de la FCH et le taux de multiplication cellulaire évalué par l'intermédiaire du Ki-67, suggérant un mécanisme autre que la simple prolifération cellulaire (77). Il existe un métabolisme lipidique de la choline aberrant dans les cellules cancéreuses prostatiques, qui est supposé être en lien avec la transformation maligne des cellules par l'intermédiaire de dysrégulations génétiques et épigénétiques (76). Des études ont par ailleurs observé une association entre l'apport alimentaire en choline ou la concentration plasmatique en choline et l'augmentation du risque de survenue de certains cancers, notamment de la prostate (78). D'autres études n'ayant pas retrouvé d'association significative, ces données nécessitent d'être confirmées, ce d'autant que cela pourrait constituer une piste sérieuse pour la prévention.

En dehors de la synthèse de l'acétylcholine, il existe 2 voies principales d'utilisation de la choline *in vivo* :

- **La voie de la bétaine**, où la choline est oxydée en bétaine au terme d'une réaction comprenant 2 étapes utilisant comme enzymes la *choline déhydrogénase*, et la *bétaine aldéhyde déhydrogénase*. La choline joue dans cette voie un rôle de donneur de groupe méthyl. Ce rôle pourrait être une première explication à l'utilisation de la choline dans les cancers notamment le CP, car la méthylation est une étape clé dans la régulation de mécanismes épigénétiques et donc dans la cancérogenèse prostatique (76).

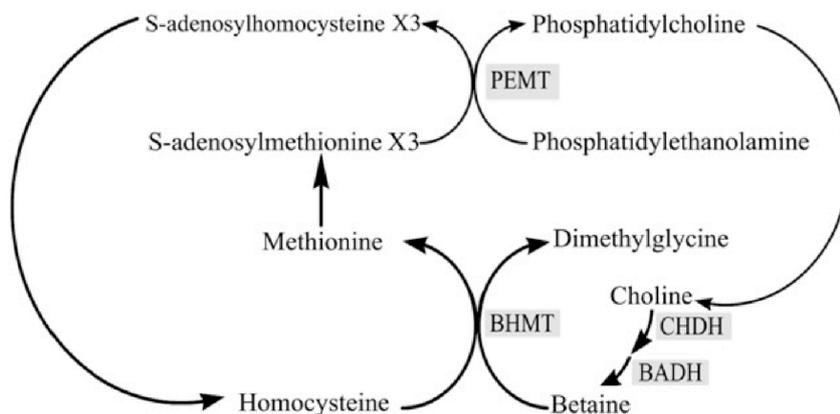


Figure 13 : Voie de la Bétaine, d'après Awwad *et al.* (76).

- **La voie de Kennedy**, voie du métabolisme phospholipidique permettant, en 3 étapes, la synthèse *de novo* de phosphatidylcholine à partir de la choline. La première étape

fait intervenir la *choline kinase* qui phosphoryle la choline en phosphatidylcholine en utilisant une molécule d'ATP. Il a été démontré une augmentation de l'activité de la *choline kinase* dans les cellules cancéreuses prostatiques (79). La deuxième étape, permet la transformation de phosphocholine en CDP-choline suite à l'action de la *CTP-phosphocholine cytidylyltransférase*, en utilisant une molécule de CTP. Puis dans l'étape finale, la *1,2-diacylglycérol cholinephosphotransférase* transforme la CDP-choline en phosphatidylcholine. La phosphatidylcholine peut être retransformée en choline de façon directe par la *phospholipase D* (PLD). Il semble probable que la PLD, dont l'activité est augmentée dans les CP, soit impliquée dans la prolifération cellulaire, la progression tumorale et les processus de développement des métastases (80, 81).

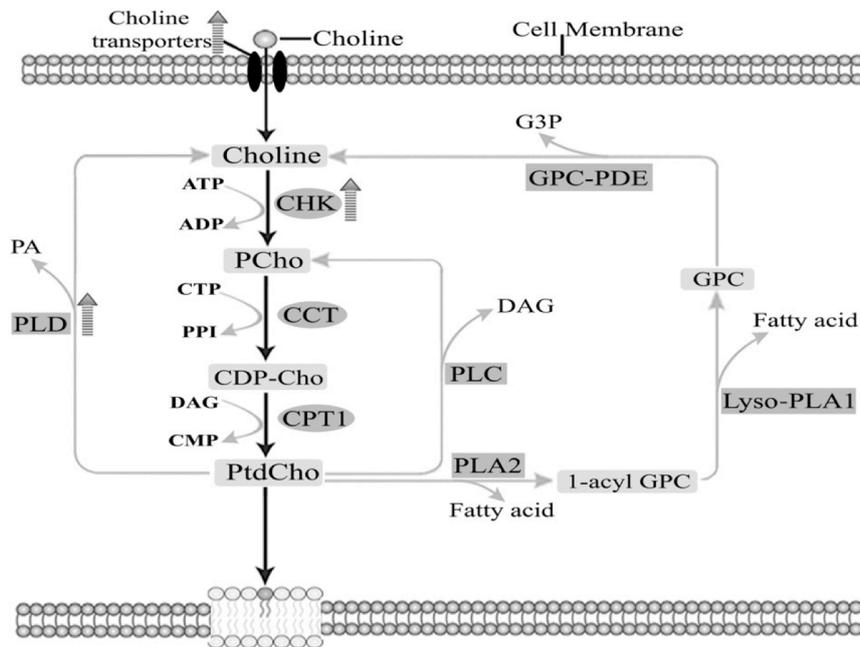


Figure 14 : Voie de Kennedy, d'après Awwad *et al.* (76).

La choline étant hydrophile et chargée positivement, son passage de la membrane cellulaire lipidique nécessite l'action d'un transporteur. Quatre types de transporteurs présentant des affinités différentes ont été décrits (76) et une augmentation de l'expression de ces transporteurs a été constatée dans les CP même si les mécanismes précis de cette augmentation demeurent flous (82).

3. Données pharmacodynamiques et dosimétriques

L'équipe de De Grado *et al.* a été la première à utiliser la FCH. Dans une étude datant de 2001, ils ont procédé à une première évaluation *in vitro*, chez l'animal puis chez l'homme des données pharmacocinétiques et dosimétriques inhérentes à l'utilisation de la FCH (83). Les études *in vitro* ont démontré la faisabilité de l'utilisation de la FCH comme traceur TEP en oncologie. Les auteurs concluent au fait que la FCH peut servir de traceur pour évaluer la captation et le métabolisme de la choline au niveau des cellules néoplasiques. Au sein d'une population de cellules cancéreuses prostatiques de type PC-3, les études *in vitro* ont montré une supériorité de l'accumulation de FCH par rapport aux autres dérivés de la choline marqués au ^{18}F (fluorométhyléthylcholine, fluoroéthylcholine et fluoropropylcholine), l'accumulation de FCH étant identique à celle de la choline naturelle. Le taux de phosphorylation *in vitro* de la FCH et de la choline, par la *choline kinase*, s'est avéré identique, cette phosphorylation semblant avoir un intérêt crucial dans la rétention du médicament radiopharmaceutique (MRP) au sein des cellules tumorales. D'un point de vue biochimique, l'analogie la plus proche de la choline naturelle est la ^{11}C -Choline (CCH), où un atome de carbone stable d'un groupe méthyl est remplacé par l'isotope radioactif. La pureté radiochimique d'une préparation de FCH, mesurée par chromatographie en phase liquide, s'est trouvée inchangée après maintien de la préparation pendant 7 heures dans une pièce à température ambiante. Une stabilité du marquage a aussi été constatée après incubation pendant plus de 2 heures dans des échantillons sanguins de sujets sains, maintenus à 37°C . Une étude réalisée chez la souris n'a pas montré de toxicité à des doses 300000 fois supérieures à celles utilisées chez l'homme.

Un pic très précoce de l'activité vasculaire, dès la 1^{ère} minute, a été mis en évidence lors de l'étude pharmacocinétique, indiquant une clairance sanguine rapide. L'activité urinaire commence à apparaître de façon significative à partir de la 4^{ème} minute, et croît progressivement ensuite. La captation de la FCH par le tissu tumoral commence très précocement dès la 2^{ème} minute puis atteint un plateau à partir de la 4^{ème} minute, permettant ainsi une évaluation du lit prostatique avant même l'apparition d'une activité urinaire significative, par le biais d'acquisitions dynamiques débutant immédiatement après l'injection du MRP.

Concernant l'évaluation dosimétrique, elle a été estimée par le biais de logiciels informatiques, à partir de la distribution de la FCH chez la souris, en considérant cette distribution comme fixe à partir de la 10^{ème} minute après injection. Il a été considéré une accumulation progressive de l'activité urinaire dans la vessie, sans élimination, conduisant à une possible surestimation de l'irradiation. L'organe critique d'un point de vue dosimétrique est le rein où la FCH s'accumule de façon intense au niveau du cortex, et dans les cavités excrétrices. L'utilisation des données de l'étude de Grado *et al.* (83), obtenues à partir d'acquisitions TEP (7 hommes et 5 femmes) a permis le calcul de la dose efficace selon la méthode de calcul de la publication 103 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique). La dose efficace par Mbq a été estimée à 0,0181 chez la femme et 0,0111 chez l'homme. La dose efficace délivrée par la partie TEP de l'examen chez un homme de 70 kgs recevant 280 Mbq est donc de 3,1 mSv. Les doses absorbées par les différents organes sont mentionnées dans le tableau ci-dessous (Résumé des caractéristiques du produit, Agence Nationale de Sureté du Médicament (ANSM) : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0198621.htm>).

Organe ou tissu	Données chez l'homme (dose par unité d'activité)	
	Femmes	Hommes
	mGy/MBq	mGy/MBq
Myocarde	0,017	0,013
Rate	0,064	0,047
Intestin grêle	0,025	0,021
Utérus	0,020	-
Thyroïde	0,015	0,013
Sein	0,001	-
Poumons	0,012	0,010
Foie	0,069	0,051
Reins	0,170	0,150
Os	0,022	0,170
Muscles	0,012	0,010
Moelle osseuse	0,002	0,015
Testicules	-	0,010
Ovaires	0,018	-
Paroi de la vessie	0,100	0,033
Dose efficace [mSv/MBq]	0,0181	0,0111

Figure 16 : Doses absorbées par organes et doses efficaces (Source ANSM).

TEP-TDM FCH : intérêt dans le cancer de la prostate

1. Répartition physiologique de la FCH et bases de l'interprétation de l'examen

La ^{18}F -Fluorocholine (FCH) présente une fixation physiologique plus ou moins intense, au niveau de différents organes, cette répartition de l'activité physiologique étant facilement évaluable sur les images MIP (maximum intensity projection). La principale particularité de la FCH est de présenter une excrétion urinaire du traceur comparativement à la ^{11}C -Choline (CCH) dont l'excrétion urinaire est insignifiante (84, 85).



Figure 17 : Répartition physiologique de la Fluorocholine.

- **Au niveau cérébral**, la fixation de la FCH est nulle, contrairement au FDG (^{18}F -Fluorodéoxyglucose), à l'exception d'une fixation d'intensité modérée au niveau des plexus choroïdes, structures intraventriculaires servant à la synthèse du liquide céphalorachidien. Une fixation hypophysaire d'intensité modérée peut parfois être observée au sein de la selle turcique, sans anomalie morphologique à l'IRM, et une fixation plus franche peut être observée en cas d'adénome hypophysaire.

- **Au niveau cervico-facial**, les glandes salivaires (parotides et sous-maxillaires principalement) présentent une fixation constante d'intensité modérée. Dans une moindre mesure une fixation peu intense s'observe au niveau des glandes lacrymales. Une fixation thyroïdienne homogène de faible intensité n'est pas spécifique cependant une fixation homogène plus intense fait évoquer un diagnostic de thyroïdite, tandis qu'une fixation focale oriente vers une pathologie nodulaire cependant sans spécificité vis à vis d'un processus malin.

- **Au niveau thoracique**, il n'existe pas de fixation physiologique significative et notamment pas de fixation myocardique contrairement au FDG. Un très faible bruit de fond existe au niveau du parenchyme pulmonaire. Il est fréquemment constaté des fixations ganglionnaires sus diaphragmatiques d'intensité faible à modérée, d'allure réactionnelle, sans caractère pathologique, au niveau axillaire, et médiastinal (notamment au niveau des hiles pulmonaires et des régions de la loge de Baretty et sous-carénaire) (86). De rares cas de métastases ganglionnaires de CP ont été décrits au niveau médiastinal, ou sus claviculaire, avec preuve histologique à l'appui, mais ces situations restent rares, les fixations ganglionnaires apparaissant plus intenses, asymétriques, et se rencontrant dans des situations de maladie systémique (85, 87, 88). Les métastases pulmonaires peuvent se voir le plus souvent en fin d'évolution de la maladie, ou en cas de forme agressive peu différenciée (44).



Figure 18 : Ganglions médiastinaux bilatéraux réactionnels.

- **Au niveau abdomino-pelvien**, se trouvent les fixations physiologiques les plus intenses de la FCH, avec par ordre d'intensité, le foie, le cortex rénal, le pancréas, et d'une intensité plus modérée la rate et le tube digestif. De la même façon qu'à l'étage sus diaphragmatique il est fréquent d'observer des hyperfixations ganglionnaires d'intensité

modérée, réactionnelles, non spécifiques, cependant plus gênantes car pouvant correspondre à des territoires de drainage de la néoplasie prostatique. Une étude d'une équipe hollandaise, réalisée certes sur une petite série de patients (25 patients / 54 ganglions hyperfixants) a permis de mettre en évidence deux types de «profil de fixation» en se basant sur la cinétique de fixation ganglionnaire du traceur entre une acquisition précoce (2 minutes après injection) et une acquisition plus tardive (30 minutes après injection). Les auteurs ont étudiés 2 populations de ganglions, l'une considérée comme réactionnelle avec des ganglions inguinaux hyperfixants de taille normale ou augmentée (ne constituant qu'exceptionnellement une voie de drainage prostatique), et l'autre population considérée comme pathologique, avec des ganglions pelviens (obturateurs, iliaques internes et externes) morphologiquement suspects, c'est à dire avec un petit axe mesuré \geq à 8 millimètres (89). Il ressort de cette étude que la population considérée comme réactionnelle présentait une cinétique de fixation décroissante, et que les ganglions de la population considérée comme pathologique présentaient une fixation stable ou croissante. Le seuil de fixation retenu par les auteurs pour définir les ganglions comme réactionnels ou suspects était une SUVmax de 2,3 sur l'acquisition tardive (aire sous la courbe de 0,93). Le meilleur paramètre était la différence relative de SUV entre les 2 acquisitions : $(\text{SUVmax tardive} - \text{SUVmax précoce}) / \text{SUV max précoce}$, avec un seuil de - 0,19 (aire sous la courbe de 0,98). Ces résultats intéressants, qui nécessitent d'être validés par des études présentant de plus grandes populations, corroborent les résultats d'études précédentes, notamment celle de Beheshti *et al.*, qui avaient constaté que sur 18 ganglions considérés comme pathologiques tous avaient une fixation stable ou augmentée sur l'acquisition tardive comparativement à l'acquisition précoce, et que l'intensité de fixation des ganglions considérés comme faux positifs diminuait rapidement pendant l'acquisition dynamique. Dans cette étude la deuxième acquisition était réalisée plus tardivement (90 à 120 minutes post injection) (90). Des métastases hépatiques de façon semblable aux métastases pulmonaires peuvent se voir en fin d'évolution d'une maladie métastatique ou plus précocement dans des formes agressives peu différenciées. Leur visualisation peut cependant être gênée par l'intense accumulation physiologique du traceur à ce niveau.

- **Au niveau ostéo-médullaire**, une faible fixation de la FCH est observée avec un fréquent renforcement de la fixation rachidienne au niveau du rachis dorsal. Les processus dégénératifs bénins peuvent fixer de façon faible à modérée la FCH. Les localisations de maladie de Paget osseuse en phase active présentent une fixation intense en scintigraphie osseuse et en TEP au FNa (^{18}F -Fluorure de sodium), à l'origine de faux positifs. Cette

maladie qui est une ostéodystrophie bénigne et dont la prévalence atteint son maximum chez les hommes âgés, constitue donc un diagnostic différentiel fréquent, et très peu de données existent dans la littérature concernant la maladie de Paget osseuse en TEP à la FCH. Cependant, il a été constaté que certaines atteintes de la maladie de Paget, considérées en phase active, peuvent être hyperfixantes en TEP à la FCH. Néanmoins plusieurs points permettent de distinguer une localisation pagétique d'une métastase osseuse. L'intensité de fixation reste modérée comparativement à une localisation osseuse secondaire de même étendue, l'hyperfixation est de topographie plutôt corticale, et enfin sur les images TDM, il existe des signes en faveur d'une maladie de Paget avec notamment une hypertrophie globale de la pièce osseuse, un épaississement des corticales, une dédifférenciation cortico-médullaire (91, 92). Un cas de faux positif chez un patient présentant une hyperfixation intense et focale de la base du crâne en rapport avec une dysplasie fibreuse bénigne, a été décrit par l'équipe de Gu *et al.* lors d'un examen réalisé pour réascension des PSA après traitement (93).

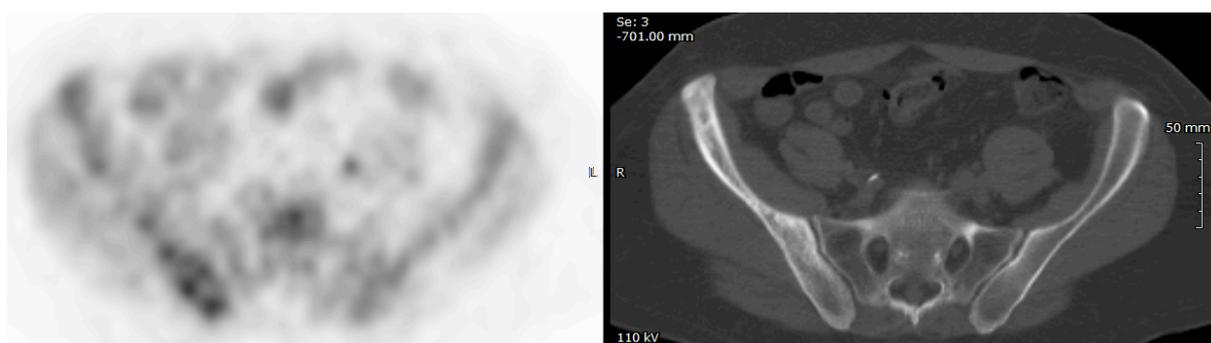


Figure 19 : Maladie de Paget de l'aile iliaque droite (images TEP et TDM).

2. Diagnostic et guidage des biopsies

Plusieurs études ont mis en évidence des performances variables de la TEP Choline pour le diagnostic des CP. La sensibilité varie selon les études de 66 à 80%, les tumeurs de petites tailles engendrent des faux négatifs et les pathologies bénignes sont à l'origine de faux positifs (94, 95). Souvatzoglou *et al.* ont donc cherché lors d'un bilan initial par TEP CCH chez 33 patients ayant un CP prouvé par biopsies, à corréler les fixations prostatiques aux données histologiques après prostatectomie (95). Il en ressortait que le seul facteur influençant significativement la détectabilité était la configuration de la tumeur. Le type de configuration facilement détecté était les tumeurs unifocales de plus de 5mm. Les configurations mettant en défaut la TEP étaient principalement les tumeurs sous-capsulaires arciformes, ou les tumeurs mesurant moins de 5 mm. Chez 95% des patients la SUV max était

homolatérale à la tumeur, les 5% restant correspondant à des tumeurs de moins de 5 mm. Deux analyses segmentaires ont montré que dans 20 à 35% des cas le maximum de fixation n'était pas situé en regard d'un segment tumoral, là encore principalement en raison de l'architecture tumorale. La SUVmax n'était pas associée au PSA ou au Gleason mais la SUVmax était plus intense pour les stades T3 par rapport aux stades T2.

Les pathologies prostatiques bénignes (HBP, prostatite) peuvent, comme cela a été décrit en TEP FDG, présenter des hyperfixations significatives créant des faux positifs en TEP Choline. Les mêmes auteurs se sont intéressés aux valeurs de SUVmax des foyers néoplasiques pour les comparer aux SUVmax des pathologies bénignes, et aucun seuil n'a permis une discrimination entre pathologies bénignes et malignes, en raison d'un chevauchement des valeurs de SUVmax (95). Kwee *et al.* ont démontré l'utilité d'une acquisition biphasique au niveau pelvien pour différencier les fixations bénignes des fixations malignes en TEP FCH, avec réalisation d'une acquisition à 7 min après injection complétée par une plus tardive à 1 heure. Il a été constaté une diminution significative de la SUVmax moyenne des lésions présumées bénignes et une augmentation de la SUVmax moyenne des lésions tumorales (96).

L'étude de Tesla *et al.* a comparé les capacités de localisation tumorale par sextants prostatiques entre IRM, spectro-IRM et TEP CCH, avec une sensibilité de respectivement 54, 81, et 55% pour des spécificités de 67, 75, et 86%. En cas de double positivité de la TEP et de l'IRM la spécificité s'établissait à 90% (97).

Le taux de faux négatifs avec les biopsies prostatiques endorectales échoguidées dépasse les 20% nécessitant le recours à d'autres modalités d'imagerie pour une nouvelle série de biopsies ciblées (98). Igerc *et al.* ont étudié l'intérêt de réaliser un examen TEP FCH chez 20 patients présentant une élévation persistante du PSA, avec au moins 2 séries de biopsies transrectales échoguidées. Une nouvelle série de biopsies échoguidées avec augmentation du nombre de biopsies au niveau des hyperfixations TEP a permis de mettre en évidence un CP dans 25% des cas (99). Le principal biais de cette étude vient du fait que les performances de la TEP FCH sont évaluées par rapport aux biopsies transrectales qui peuvent méconnaître jusqu'à 50% des foyers de CP en comparaison à un examen histologique de l'ensemble de la pièce prostatique après chirurgie (100), tout en sachant aussi qu'il est souvent difficile de repérer par échographie (2D), une hyperfixation visualisée en TEP FCH qui est une modalité 3D.

Dans le futur, l'association TEP/IRM Choline pourrait jouer un rôle de premier plan en associant les performances des 2 modalités à la fois pour le diagnostic, mais aussi pour le guidage des biopsies en cas d'échec (101).

3. Bilan d'extension initial

3.1. Stadification T

Une étude prospective avec un effectif conséquent (130 patients), a été réalisée par Beheshti *et al.*, dans le cadre du bilan d'extension préopératoire par TEP à la FCH de patients à risque intermédiaire ou élevé (90). Les auteurs ont effectué une analyse par sextant et ont trouvé une corrélation significative (81%) entre la zone de fixation maximale en TEP Choline et la zone d'infiltration tumorale maximale sur l'analyse histologique. La TEP à la choline ne semble pas avoir de rôle évident par rapport à l'IRM pelvienne, qui est l'examen le plus performant pour préciser l'extension extra-prostatique, l'atteinte des bandelettes neuro-vasculaires, ou encore l'extension aux vésicules séminales ou aux organes de voisinage.

3.2. Stadification N

Plusieurs études ont évalué les performances de la TEP FCH dans le staging ganglionnaire initial. Les résultats sont variables avec cependant un constant manque de sensibilité, en rapport avec le manque de résolution spatiale de l'examen. Les performances sont meilleures chez les patients à risque intermédiaire et haut risque. L'étude présentant la plus importante population, avec 130 patients à risque intermédiaire (PSA entre 10 et 20 ng/mL et Gleason = 7) ou élevé (PSA > 20 ng/mL et Gleason \geq 8), est celle de Beheshti *et al.*, la sensibilité était de 66% et la spécificité de 96% pour la détection d'une atteinte de ganglions de taille \geq 5 mm de petit axe (90). Pour la détection de métastases ganglionnaires de petite taille, il semble exister une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité de la technique du ganglion sentinelle (102). Ni l'IRM ni la TEP Choline n'ont montré des performances diagnostiques suffisantes pour l'évaluation du statut ganglionnaire avant traitement curatif. Il n'apparaît pas possible à l'heure actuelle de surseoir au curage ganglionnaire qui reste le « gold standard » pour l'évaluation du statut ganglionnaire. Seul le curage étendu présente une fiabilité optimale au prix d'une morbidité supérieure au curage limité, qui quant à lui peut méconnaître jusqu'à 50% des ganglions atteints. L'enjeu d'une évaluation non invasive du statut ganglionnaire est donc bien réel.

De même que le protocole et le nombre de patients inclus, la sensibilité de la TEP Choline varie considérablement selon les études, allant de 10 à 80%, mais la spécificité reste constamment supérieure à 90% (90, 103-105). La sensibilité de 80% correspond à une étude de De Jong *et al.* (57 patients), où la sensibilité est calculée par patient et non par ganglion, avec un PSA moyen très élevé (123 ng/mL), expliquant une telle valeur. Quant à la valeur de sensibilité de 9,4% mis en évidence dans l'étude de Budiharto *et al.* (105), elle correspond à une sensibilité par région ganglionnaire dans une étude comportant plus de 50% de micrométastases (< 2 mm), expliquant cette faible valeur et celle d'ailleurs tout aussi faible concernant l'IRM. Dans l'étude prospective réalisée par Beheshti *et al.* (90), l'analyse par patient concernant la détection des métastases ganglionnaires a montré une sensibilité de 45% et une spécificité de 96%, toutes tailles confondues. Pour les ganglions de taille ≥ 5 mm, la spécificité était identique mais avec une sensibilité de 66%. Poulsen *et al.*, dans une étude prospective réalisant le bilan d'extension par TEP FCH chez 210 patients (1093 ganglions) avec un CP à risque intermédiaire ou élevé (PSA médian : 12 ng/mL), ont mis en évidence une sensibilité de 56% et une spécificité de 94%, sur une analyse par ganglion (106). Le diamètre moyen des vrais positifs était significativement plus élevé que celui des faux négatifs (10,3 versus 4,6 mm).

Quelques études ont comparé les performances de la TEP Choline à l'IRM pour l'évaluation du statut ganglionnaire. Une étude portant sur 26 patients (406 ganglions) a comparé les performances de la TEP CCH avec l'IRM standard, avant curage ganglionnaire pelvien étendu (104). Plus de la moitié des ganglions histologiquement positifs étaient infracentimétriques. Sur la base d'une analyse par ganglion, les 2 modalités avaient une excellente spécificité d'environ 98% mais la TEP avait une sensibilité supérieure de 52% contre seulement 19% pour l'IRM standard. Budiharto *et al.* ont confronté aux résultats du curage ganglionnaire étendu les performances de la TEP CCH et de l'IRM de diffusion (105). Sur la base d'une analyse par région ganglionnaire, les 2 modalités montraient une bonne spécificité de plus de 97% mais une sensibilité insuffisante (9,4% pour la TEP et 18,9% pour l'IRM de diffusion). Douze macrométastases n'ont pas été détectées par la TEP et 11 par l'IRM de diffusion. Les auteurs concluent à une insuffisance des performances de ces 2 modalités pour se substituer au curage étendu. Beer *et al.* ont démontré une corrélation inverse modérée mais significative entre le coefficient de diffusion apparent (CDA) en IRM de diffusion et la SUVmax des ganglions pathologiques de plus de 5mm (TEP CCH), sur une petite série de 14

patients, avec une tendance à la dispersion des valeurs de SUVmax pour les plus faibles valeurs de CDA (107).

Schiavina *et al.* ont comparé l'exactitude de la TEP Choline pour la détection des métastases ganglionnaires, à 2 nomogrammes (Briganti et Kattan) permettant de définir un haut risque de progression ou de rechute après traitement curatif. Lors d'une analyse par patient, la sensibilité pour détecter les patients avec métastases ganglionnaires était identique entre les 2 nomogrammes et la TEP CCH (60%), mais la spécificité de la TEP était nettement supérieure (98% versus 64 à 74%) (108).

Le manque de sensibilité de la TEP Choline vient de la résolution spatiale de l'examen qui se situe aux alentours de 5-6 mm, les atteintes ganglionnaires n'atteignant pas un volume suffisant ne sont donc pas détectées. Cependant les différentes études montrent une très bonne spécificité même si des cas de faux positifs ont été rapportés. Une nouvelle technique d'IRM pourrait avoir sa place dans le futur, il s'agit de la MRL (lymphographie par résonance magnétique). Le principe repose sur l'injection de nanoparticules d'oxyde de fer super-paramagnétiques (Ferumoxtran-10). Les macrophages vont phagocyter les nanoparticules au niveau hépatosplénique, ostéomédullaire et ganglionnaire. Les ganglions envahis présentent des zones de non accumulation des ces particules. En dépit d'études montrant de bonnes performances diagnostiques, le produit n'est toujours pas commercialisé en France. Une étude réalisée sur 29 patients a comparé les performances de cette technique par rapport à la TEP CCH (109). La MRL a mis en évidence un nombre supérieur de ganglions pathologiques en comparaison à la TEP et de plus petite taille (taille moyenne : 4,9 mm versus 8,4 mm pour la TEP). A noter qu'il a été mis en évidence des ganglions pathologiques en dehors du champ classique de radiothérapie défini par le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) dans 61% des cas avec la MRL et 31% des cas avec la TEP.

3.3. Stadification M

Seule la scintigraphie osseuse (SO) est à l'heure actuelle recommandée en routine, pour la recherche de métastases osseuses lors du bilan initial. Selon l'EAU, la SO n'est pas recommandé chez des patients avec un PSA < 20 ng/mL, sauf en cas de symptomatologie douloureuse ou de Gleason > 7 (15). La détection des métastases osseuses en TEP Choline et la comparaison aux autres modalités d'imagerie fait l'objet d'un chapitre spécifique ultérieur.

En conclusion, pour le bilan d'extension initial, l'ensemble des études disponibles dans la littérature est hétérogène, d'un point de vue des populations étudiées, des traceurs utilisés (FCH ou CCH) et des protocoles utilisés. Si le bilan d'extension semble être d'utilité moindre pour beaucoup d'auteurs en comparaison à la récurrence biochimique, la TEP Choline peut néanmoins avoir un rôle à jouer dans cette indication, chez les patients à haut risque. Selon l'étude de Beheshti *et al.* (90), la TEP à la Choline lors du bilan d'extension initial chez les patients à haut risque, modifie la prise en charge des patients, dans 1 cas sur 5, suite à la découverte de ganglions positifs en dehors des zones classiquement traitées (curage ou champ d'irradiation) et en cas de découverte de métastases osseuses. Pour Kjölhede *et al.* la réalisation conjointe d'une TEP FCH et d'une TEP FNa lors du bilan initial de patients avec CP à haut risque (Gleason > 7 et PSA \geq 20 ng/mL) permet de passer d'un traitement curatif à un traitement palliatif dans 20% des cas, chez des patients avec SO planaire négative, pour qui un traitement curatif était envisagé (110).

4. Récurrence biochimique

La rechute biochimique est un phénomène fréquent après traitement curatif initial d'une néoplasie prostatique, qui concerne 20 à 50 % des patients après prostatectomie radicale (111, 112) et 30 à 40 % des patients après radiothérapie (113, 114). Les seuils de PSA définissant la récurrence biochimique concerne des taux relativement bas pour lesquels les performances des examens conventionnels (scintigraphie osseuse et scanner abdomino-pelvien) restent limitées :

- PSA > 0,2 ng/mL après prostatectomie
- PSA > nadir + 2ng/mL après radiothérapie

Les anomalies visualisées en scintigraphie osseuse ne sont pas spécifiques, une hyperfixation traduisant simplement une réaction ostéoblastique, même si l'apparition d'appareils hybrides couplés au scanner a permis un gain en spécificité. Le scanner se base uniquement sur des données morphologiques (taille des ganglions pelviens et lésions ostéocondensantes).

La récurrence biochimique des CP après traitement curatif initial apparaît comme un véritable challenge diagnostique notamment pour des faibles valeurs de PSA. Dans une étude portant sur 292 patients en récurrence biochimique, explorés par une ou plusieurs modalité(s) d'imagerie conventionnelle (TDM pelvienne, IRM pelvienne, scintigraphie osseuse),

seulement 11% des patients avaient un examen positif et il était très peu probable d'avoir un examen positif en dessous d'un taux de PSA de 5 ng/mL (115). Une deuxième étude portant sur 128 patients en récurrence biochimique a mis en évidence une positivité de la scintigraphie osseuse dans 11% des cas (disponible pour 97 patients) et du scanner abdomino-pelvien dans 7% des cas (disponible pour 71 patients). Le principal facteur de risque de positivité étant un taux de PSA \geq 10 ng/mL (116).

Aucune technique d'imagerie n'est formellement recommandée dans cette indication même s'il est mentionné dans les recommandations européennes que la TEP Choline et l'IRM peuvent avoir une utilité dès lors que le taux de PSA dépasse 1 ng/mL (15). De nombreuses études ont mis en évidence l'intérêt de la TEP Choline dans cette indication, les performances de cet examen, même si elles demeurent imparfaites, apparaissent globalement supérieures à l'imagerie conventionnelle. Selon Mitchell *et al.* qui ont publié une étude portant sur 176 patients en récurrence (CCH / PSA médian : 7,2 ng/mL), la TEP augmente le taux de détection de 32% par rapport à l'imagerie conventionnelle (117). Le principal avantage de la TEP Choline étant de pouvoir rechercher une récurrence au niveau local, ganglionnaire et osseux en un seul examen.

Une récente revue de la littérature a mis en évidence les bonnes performances de l'examen dans la détection des récurrences locorégionales ou à distance. La méta-analyse réalisée a mis en évidence une sensibilité et une spécificité tous sites confondus de 91,8% et 95,6% respectivement pour la FCH et de 81,8% et 91,4% pour la CCH (118). Les capacités de détection de la TEP Choline dépendent du taux de PSA et de sa cinétique, ce que nous allons détailler ultérieurement. Le rôle précis de la TEP Choline dans cette indication reste à définir de façon plus précise.

4.1. Récurrence locale

En raison de sa très bonne résolution spatiale l'IRM pelvienne est considérée comme l'examen le plus performant pour dépister les récurrences locales. La TEP Choline nécessite un volume tumoral plus important pour permettre la détection d'une récurrence locale en raison de sa résolution spatiale inférieure. Les progrès récents de l'IRM permettent d'augmenter les performances diagnostiques au niveau local en cas de récurrence biochimique après chirurgie. Une étude portant sur 84 patients a mis en évidence des performances supérieures à la TEP FCH de la combinaison Spectro-IRM et IRM avec injection de produit de contraste, pour des

lésions de petites tailles et pour de faibles valeurs de PSA (0,2 - 2 ng/mL). La sensibilité de la TEP était inférieure pour des lésions comprises entre 5 et 7,2 mm (62% versus 92%), alors que pour des lésions de taille supérieure à 7,5mm la sensibilité était équivalente (92% versus 94%). Cependant les auteurs rapportent une spécificité étonnamment faible de 33% pour les lésions de plus de 7,5mm en l'absence de tissu prostatique sain résiduel, et à plus de 10 mois de la chirurgie, ces deux éléments limitant considérablement le risque de faux positifs (119).

En dehors de cette récente étude comparant la TEP Choline et l'IRM, les différentes études évaluant les performances de la TEP Choline en cas de récurrence biochimique après chirurgie donnent des chiffres de sensibilité et de spécificité de façon globale en mentionnant uniquement le pourcentage de patients positifs au niveau local. La plupart des études étaient rétrospectives avec des effectifs limités, ce qui est aussi le cas des autres études ayant évaluées les performances de l'IRM pour la recherche de récurrence locale (120).

4.2. Récurrence ganglionnaire

Les performances de la TEP Choline pour la détection des métastases ganglionnaires lors du bilan initial, ont déjà été développées précédemment. Les performances dans le cas des récurrences sont les mêmes que celles décrites précédemment, à savoir un manque de sensibilité dû à la limite de résolution spatiale et une très bonne spécificité. Il existe donc très fréquemment, en cas de positivité ganglionnaire en TEP, d'autres localisations non détectées par la TEP, situées ou non dans la même aire. Ceci est à prendre en considération dans l'objectif de réaliser un traitement ciblé des fixations ganglionnaires. Tilki *et al.* l'ont démontré chez 56 patients en récurrence après prostatectomie ayant eu un curage ganglionnaire pelvien de sauvetage en mettant en évidence un nombre important de faux négatifs non détectés par la TEP. Les auteurs concluent que la TEP sous estime l'envahissement ganglionnaire de la même façon que lors du bilan d'extension initial (121). Scattoni *et al.* ont évalué de façon prospective, les performances de la TEP CCH pour la détection de métastases ganglionnaires en cas de récurrence biochimique après prostatectomie (26 patients / 63 ganglions / PSA médian : 1,98 ng/mL), en comparant les examens aux résultats des curages ganglionnaires réalisés à posteriori (curage pelvien bilatéral +/- curage rétropéritonéal en cas de fixations TEP) (122). Une analyse par lésion a montré une sensibilité de 64% et une spécificité de 90%. Le diamètre moyen était significativement plus élevé dans les cas de vrais positifs par rapport aux cas de faux négatifs (15,0 versus 6,3 mm). A noter que sur 4 patients

de la série ayant une IRM positive et une TEP négative, aucun n'avait de métastase ganglionnaire lors de l'analyse histologique.

4.3. Récidive osseuse

La recherche de localisations osseuses secondaires par SO après traitement initial en intention curative, n'est pas recommandée en l'absence de symptomatologie osseuse si le taux de PSA reste inférieur à 10 ng/mL (AFU) ou 20 ng/mL (EAU) (15, 49). La détection des métastases osseuses en TEP à la Choline et la comparaison aux autres modalités d'imagerie fait l'objet d'un chapitre spécifique ultérieur.

5. Planification de la radiothérapie pelvienne

Certaines équipes ont évalué l'intérêt de la TEP Choline pour planifier la radiothérapie pelvienne lors du traitement initial ou en cas de récurrence. Bundschuh *et al.* ont évalué l'utilité de la TEP CCH pour délimiter le volume tumoral macroscopique (GTV : gross tumor volume) avant radiothérapie (123). La distribution des hyperfixations prostatiques correspondaient aux lésions histologiques dans moins de 50% des cas et en cas d'hyperfixation TEP correspondant à une lésion histologique prouvée, l'intensité de fixation était très variable rendant impossible un éventuel seuillage pour contourner les lésions. Les auteurs concluent à une absence d'utilité de l'examen pour définir précisément les contours tumoraux en vue d'une augmentation focale de la dose délivrée. Cette difficulté de la délimitation du volume tumoral vient de l'absence de spécificité des hyperfixations qui peuvent être en rapport avec des pathologies bénignes au premier rang desquelles l'hyperplasie bénigne et en raison du chevauchement des valeurs de SUVmax entre les pathologies bénignes et malignes. Une récente revue de la littérature à ce sujet confirme le peu d'utilité de la TEP Choline dans cette indication (124).

La TEP Choline semble avoir une plus grande utilité pour définir le volume au niveau des aires ganglionnaires, à savoir l'extension du volume cible en cas de positivité d'aire(s) ganglionnaire(s) en dehors du volume cible prédéfini. Une étude incluant 20 patients à haut risque explorés par TEP FCH et ganglion sentinelle a mis en évidence des cibles ganglionnaires en dehors du champ prévu de radiothérapie chez 40% des patients (en rapport avec la technique du ganglion sentinelle chez 30% des patients et avec la TEP FCH chez 10%) (125). Les ganglions étaient situés par ordre de fréquence au niveau iliaque primitif et

rétropéritonéal, pararectal et dans un seul cas au niveau inguinal. Cela laisse entrevoir un intérêt de ces deux modalités pour adapter le champ de radiothérapie lors d'un traitement initial en intention curative. Selon Würschmidt *et al.* la TEP Choline peut être utile pour augmenter la dose au niveau des cibles ganglionnaires incluses dans le champ de radiothérapie initialement prévu, en cas de traitement initial ou de récurrence, grâce aux nouvelles techniques de modulation d'intensité et de guidage par l'image (126).

6. Evaluation thérapeutique

Très peu de données sont disponibles concernant l'évaluation thérapeutique par TEP Choline. L'étude d'Amanie *et al.* (127) a étudié la fixation TEP avant et après radiothérapie externe sur une petite série de 11 patients, mettant en évidence une diminution significative de la fixation tumorale prostatique à partir de la 8^{ème} semaine après radiothérapie et de façon plus nette après la 16^{ème} semaine. Cependant l'intérêt pronostique d'une telle évaluation n'est pas établi, et cette étude nécessite confirmation sur une plus large série de patients.

Aucune étude n'a à ce jour été publiée concernant l'évaluation thérapeutique des nouvelles thérapies comme par exemple l'acétate d'abiratéron. Une étude portant sur une vingtaine de patients a mis en évidence la présence d'un phénomène d'embrasement (flare up), chez près d'un tiers des patients, lors de l'évaluation thérapeutique en scintigraphie osseuse pendant les six premiers mois (128). Ce phénomène était déjà connu en SO avec l'hormonothérapie conventionnelle. La SO ne permettant pas d'évaluer de façon fiable l'efficacité thérapeutique, notamment en cas d'hormonothérapie de nouvelle génération qui reste un traitement coûteux, l'utilité de la TEP Choline mérite d'être évaluée dans cette indication.

7. Evaluation pronostique

Très peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'intérêt pronostique d'une évaluation par TEP Choline dans le cadre des récurrences biochimiques occultes. Deux études comportant des effectifs limités ont mis en évidence, une tendance à un meilleur pronostic chez les patients ayant une TEP Choline négative dans cette indication.

Breeuwsma *et al.* ont étudié une population de 64 patients (TEP CCH / PSA médian = 1,4 ng/mL) en récurrence biochimique après prostatectomie. Dans cette étude, la survie

spécifique liée au cancer était significativement plus élevée dans le groupe ayant un examen TEP négatif (129). Dans une autre étude publiée par Reske *et al.*, portant sur 27 patients (TEP CCH) en récurrence biochimique occulte après prostatectomie, les données de l'étude suggéraient une moins bonne survie sans récurrence biochimique des patients ayant un examen positif (130). Dans 59% des cas les auteurs avaient observé un échec thérapeutique après radiothérapie de sauvetage au terme d'un délai moyen d'un peu moins de 3 ans, 30% de ces patients en échec thérapeutique présentaient une ou plusieurs cible(s) ganglionnaire(s) et/ou osseuse(s) en dehors du champ de radiothérapie sur la TEP réalisée avant l'irradiation de la loge.

8. Influence du PSA et de sa cinétique

Dans l'ensemble des études ayant étudié l'intérêt de la TEP Choline dans cette indication, il a été clairement établi une relation entre valeur du PSA et taux de détection TEP. Les valeurs rapportées sont assez variables et à l'heure actuelle aucun seuil de PSA n'est consensuel pour envisager la réalisation d'une TEP Choline en cas de récurrence biochimique. Comme décrit par Marzola *et al.* dans une étude récente incluant 233 patients, le taux de détection est en général supérieur à 70% en cas de PSA > 2ng/mL et inférieur à 40% en cas de PSA < 1 (131). Beheshti *et al.* rapportent dans une récente étude prospective (250 patients / FCH) des taux de détection de plus de 85% en cas de PSA > 2 et de plus de 92% en cas de PSA >4, mais le PSA moyen était élevé (46,9 ng/mL) (132). Les performances se dégradent donc en dessous de 1 ng/mL, c'est pourquoi Picchio *et al.* ne recommandent pas la réalisation de cet examen en dessous de ce seuil (133). Graute *et al.*, ont cherché à établir un seuil chez 82 patients en récurrence après prostatectomie exploré par TEP FCH. Le seuil optimal était selon eux de 1,74 ng/mL (134). Pour Kwee *et al.* (135), le seuil optimal était de 1,1 ng/mL, permettant dans leur étude un taux de détection de 88%. Pour Detti *et al.* (170 patients / FCH / PSA médian = 3,5 ng/mL) le seuil choisi était de 1 ng/mL (136). Pour Mitchell *et al.* (176 patients / CCH / PSA médian = 3,2 ng/mL), le seuil optimal était de 2 ng/mL permettant un taux de détection supérieur à 80% (117).

Concernant la cinétique, il a été démontré, dans plusieurs études, un lien entre positivité de l'examen TEP et rapidité de progression du CP évaluée par le temps de doublement (TD) et la vélocité. Pour Castellucci *et al.* qui ont effectué une revue de la littérature concernant l'influence de la cinétique des PSA, il devient intéressant de réaliser un

examen TEP Choline en cas de TD < 6 mois et de vélocité > 1 ng/ml/an (137). Pour Giovacchini *et al.* qui ont réalisé une étude chez 170 patients en récurrence après prostatectomie, un seuil de vélocité de 1 ng/mL paraît approprié pour réaliser une exploration par TEP Choline (138). Dans leur étude, les taux de détection étaient respectivement de 21, 56, et 76% en cas de vélocité < 1 ng/ml/an, comprise entre 1 et 2, ou > 2. Selon l'analyse de Graute *et al.* (134), les seuils les plus appropriés sont de 1,28 ng/mL/an pour la vélocité et de 3,2 mois pour le TD, mais dans cette étude le lien entre TD et positivité TEP n'était pas statistiquement significatif.

9. TEP Choline et agressivité tumorale

La plupart des études n'a pas montré de corrélation entre l'intensité de fixation (SUVmax) et les marqueurs histologiques d'agressivité (139-141). Cependant, Piert *et al.* (14 patients) ont mis en évidence une capacité accrue de détection tumorale par la TEP CCH en cas de tumeurs agressives (score de Gleason et Ki-67 élevés), par l'intermédiaire de ratios des SUVmax ou SUV moyenne de la tumeur rapportées au bruit de fond prostatique, avec des ratios significativement plus élevés en cas de score de Gleason $\geq 4+3$ ou de Ki-67 $\geq 5\%$, mais sans que les auteurs ne puissent déterminer de seuil, et avec un chevauchement des valeurs (142). Dans une autre étude (26 patients) de Chen *et al.* (143), les auteurs utilisaient un ratio SUVmax tumeur / SUVmax muscles pelviens, pour quantifier la fixation des tumeurs prostatiques. Ce ratio était significativement plus élevé en cas de Gleason $> 4+3$ versus $\leq 4+3$. De même une corrélation significative du ratio avec l'indice de prolifération tumorale (Ki-67) a été mise en évidence. Cette corrélation entre intensité de fixation (exprimée sous forme de ratio de SUVmax) avec l'agressivité tumorale nécessite cependant d'être confirmée par des études avec des effectifs plus importants. L'utilisation d'un ratio de SUVmax semblait améliorer les performances diagnostiques (sensibilité et spécificité de 90 et 86% en cas de seuil à 2,3 du ratio SUVmax tumeur / muscle). Cependant l'effectif de l'étude était faible et la taille des tumeurs, facteur essentiel à leur détection et à la quantification des fixations, n'était pas mentionnée par les auteurs (143).

10. Influence de l'hormonothérapie

McCarthy *et al.* ont comparé de façon prospective chez 26 patients sous hormonothérapie, résistants à la castration, les performances de la TEP FCH par rapport à

celles de l'imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse et scanner abdomino-pelvien). La TEP FCH présentait des performances supérieures à l'imagerie classique avec une sensibilité et une spécificité de 96% chacune et une bonne concordance (81%) avec les autres imageries (144).

Plusieurs études ont mis en évidence un lien significatif entre hormonothérapie pendant la TEP et positivité de l'examen. Il faut noter qu'en cas de récurrence, l'hormonothérapie pendant la TEP est synonyme de résistance à la castration. Dans l'étude de Marzola *et al.* (131), le taux de détection était de 67% en cas d'hormonothérapie contre 44% le cas échéant. Beheshti *et al.* rapportent même un taux de détection de 85% dans le groupe traité, contre 59,5% dans l'autre groupe (132). Mais comme le soulignent ces derniers, le taux de PSA moyen était significativement plus élevé dans le groupe traité (43,8 contre 13,7 ng/mL). Ceci est conforté par l'étude de Giovacchini *et al.* qui dans une série de 358 patients en récurrence biochimique (CCH) ont mis en évidence un lien significatif entre hormonothérapie et positivité TEP uniquement sur l'analyse univariée et non lors de la comparaison à d'autres variables comme le taux de PSA ou le Gleason (145). Picchio *et al.* avec la CCH (78 patients) et Chondrogiannis *et al.* avec la FCH (46 patients), n'ont pas mis en évidence de différence significative des performances diagnostiques de l'examen entre les groupes traités et non traités (146, 147).

En conclusion il est difficile de savoir si l'hormonorésistance seule a une influence sur la positivité TEP, cependant étant donné le nombre d'études ayant démontré une positivité supérieure dans ce cas il n'apparaît pas nécessaire d'interrompre le traitement avant la TEP dans cette indication. En revanche, en cas de CP hormonosensible, il a été démontré une diminution de la fixation de la FCH sur des études *in vitro* (74). De même sur modèle murin une diminution de la fixation de la choline de la CCH suite à l'hormonothérapie a été constatée (148). Fuccio *et al.* ont démontré ce phénomène *in vivo* en évaluant en TEP (CCH) une série de 14 patients en récurrence initialement sans hormonothérapie puis après 6 mois d'hormonothérapie efficace, montrant une diminution voire une négativation des hyperfixations décrites initialement (149). Dans une revue de la littérature sur le sujet, Dost *et al.* recommandent pour éviter les faux-négatifs de stopper le traitement chez les patients hormonosensibles et de surseoir à l'introduction d'une hormonothérapie chez les hormonosensibles jusqu'à l'évaluation TEP (52). Pour Schiavina *et al.* l'hormonothérapie doit être arrêtée chez les patients hormonosensibles, 1 à 2 mois avant l'examen TEP, et ces mêmes auteurs

pensent qu'il peut être utile d'interrompre l'hormonothérapie même chez les patients hormonorésistants pour révéler certaines lésions restées hormonosensibles (150).

11. Autres interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses ont été rapportées de façon ponctuelle. D'importantes perturbations de la fixation de la FCH ont été décrites en cas de traitement par colchicine, conduisant à une absence de fixation physiologique de la FCH et la persistance d'une importante activité circulante, rendant l'examen ininterprétable (151). De la même façon que cela a été décrit en TEP au FDG, la prise de facteurs de croissance hématopoïétiques et notamment d'érythropoïétine, entraîne une fixation ostéo-médullaire importante de la FCH, rendant difficile le diagnostic de localisations osseuses secondaires, en raison d'une diminution significative du rapport signal sur bruit (152).

Cas particulier de la détection des métastases osseuses

1. Scintigraphie osseuse

Dans le cadre de la récurrence biochimique après traitement initial, la scintigraphie osseuse (SO) tient une place prépondérante de part sa grande disponibilité et de part la possibilité d'explorer l'ensemble du squelette en un seul examen. Le principe repose sur l'administration par voie intraveineuse de bisphosphonates marqués avec un isotope émetteur gamma, le Technétium-99m (période physique d'environ 6 heures). Le taux de fixation au niveau du tissu osseux 3 heures après est estimé à environ 40% de la quantité injectée. La principale voie d'élimination est urinaire. Les deux mécanismes locaux conditionnant la fixation du radiotracer au niveau du tissu osseux sont :

- l'augmentation de la vascularisation
- l'accroissement de l'activité ostéoblastique

La scintigraphie osseuse visualise le tissu tumoral de façon indirecte par l'intermédiaire de la réaction de l'os sain adjacent et ne permet donc pas de détection précoce au stade purement intramédullaire. Une augmentation de la fixation n'est pas du tout spécifique de la présence de localisations osseuses secondaires. Si son utilité paraît bien réelle pour dépister les localisations secondaires des CP très majoritairement condensantes, sa

sensibilité est intimement liée au taux de PSA sérique, l'examen étant très rarement positif en dessous de 7 ng/mL (153). Sa sensibilité varie dans la littérature de 62 à 92 % en fonction du taux de PSA et de la technique utilisée (154). Dans une étude évaluant 414 SO chez 239 patients en récurrence biochimique après chirurgie, et n'ayant jamais eu d'hormonothérapie, Dotan *et al.* ont rapporté les taux de détection suivants (155) :

- PSA compris entre **0 et 10** ng/mL : **4%** de SO positives
- PSA compris entre **10,1 et 20** ng/mL : **36%** de SO positives
- PSA compris entre **20,1 et 50** ng/mL : **50%** de SO positives
- PSA **supérieur à 50** ng/mL : **79%** de SO positives

Les performances diagnostiques ont été grandement améliorées par l'avènement de la TEMP-TDM (tomographie par émission monophotonique couplée à la tomographie axiale) permettant un gain en spécificité en confrontant les anomalies scintigraphiques visualisées à leur localisation exacte et à l'aspect de la trame osseuse en regard grâce aux images TDM. L'acquisition tridimensionnelle des images scintigraphiques (tomoscintigraphie), permet par ailleurs une augmentation de la sensibilité de l'examen. L'étude de Giovanella *et al.* (156), a mis en évidence une amélioration significative des performances diagnostiques de l'examen par la réalisation systématique d'une acquisition TEMP-TDM allant du crâne jusqu'à mi-cuisses, principalement pour des valeurs de PSA < 20 ng/mL, avec entre 10 et 20 ng/mL une sensibilité de moins de 40% pour l'acquisition planaire classique contre 75% pour la TEMP-TDM systématique du squelette axial. De même, Even-Sapir *et al.* ont rapporté une sensibilité et une spécificité de 92% et 82% respectivement pour la TEMP-TDM contre 70% et 57% pour la scintigraphie osseuse planaire (157).

Nous avons vu précédemment que la SO visualisait de façon indirecte les cellules tumorales par l'intermédiaire de la réaction au niveau de l'os sain adjacent. Ceci explique que l'évaluation thérapeutique en SO est délicate en cas de traitement systémique. Tout d'abord les hyperfixations visualisées avant traitement peuvent persister pendant de nombreux mois après introduction d'un traitement systémique efficace. De plus il se produit dans les premiers mois après introduction un phénomène d'embrasement ou « flare up phenomenon », survenant selon les études entre 6 et 44 % des cas (128, 158). Ce phénomène persiste plusieurs mois, rendant délicate une évaluation thérapeutique avant le 6^{ème} mois après introduction d'un nouveau traitement. Cook *et al.* considèrent ce phénomène comme une aide diagnostique, permettant d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen (159). Le

même phénomène a été décrit d'un point de vue morphologique en TDM, avec l'augmentation de la densité des lésions ostéocondensantes (LOC) préexistantes, et l'apparition de nouvelles LOC (160). Classiquement décrit avec l'hormonothérapie conventionnelle, le même phénomène a été constaté avec les nouvelles hormonothérapies. Ryan *et al.* ont mis en évidence un phénomène de « flare up » chez 44% des patients traités par acétate d'abiratéronne qui présentaient par ailleurs une diminution de plus de 50% de leur taux de PSA, et ce pendant les 6 premiers mois (128). Les 2 explications à ce phénomène sont :

- l'augmentation locale de la vascularisation, en rapport avec un phénomène inflammatoire secondaire à la destruction des cellules tumorales
- l'augmentation locale du remodelage osseux, en rapport avec une « cicatrisation » osseuse suite à la destruction des cellules tumorales

En cas de traitement ciblé par radiothérapie on observe progressivement l'apparition d'une hypofixation en regard de la zone traitée.

En résumé, la scintigraphie osseuse garde des performances intéressantes en cas de PSA >10 ng/mL, de CP peu différencié, ou de symptomatologie douloureuse, et sa disponibilité est grande. Cependant cela reste une imagerie « indirecte » pour dépister les cellules tumorales au niveau osseux, avec des performances inférieures aux nouvelles modalités d'imagerie (TEP FNa, TEP Choline, IRM). Le couplage à la TEMP-TDM améliore de façon nette ses performances, et il devient indispensable de réaliser une acquisition TEMP-TDM en cas de SO planaire négative ou douteuse surtout pour les plus faibles valeurs de PSA. Outre sa sensibilité limitée et sa non spécificité, la principale limite de la SO est son incapacité à dépister les rechutes locales et ganglionnaires qui restent de loin les plus fréquentes au début de la récurrence biochimique.

2. TEP FNa

La TEP FNa est de façon schématique l'équivalent de la SO en TEP. De manière similaire à l'accumulation des Bisphosphonates, l'accumulation au niveau osseux du ¹⁸FNa reflète l'hypermétabolisme et l'augmentation du turn-over osseux. Il se produit un échange au niveau des cristaux d'hydroxyapatite de l'ion fluorure contre un groupe hydroxyle, formant des cristaux de fluoroapatite. Environ 60% du traceur est fixé à l'os en 45 minutes. Le niveau de captation osseux est environ 2 fois plus élevé en comparaison aux bisphosphonates.

L'irradiation délivre une dose efficace comprise entre 3,2 et 6,4 mSv en fonction de la dose injectée, contre 3,7 mSv avec les bisphosphonates marqués (161). Les performances sont nettement supérieures à la SO planaire et légèrement supérieures à la SO avec TEMP-TDM (157). L'examen possède une meilleure résolution spatiale que la SO, il est plus rapide à réaliser (images 1h après injection contre 3h après avec la SO). Le contraste avec le bruit de fond ostéomédullaire est excellent cependant il n'est pas possible de différencier les lésions bénignes et malignes du point de vue de l'intensité de fixation (162). Kawaguchi *et al.* ont effectué une analyse morpho-métabolique rétrospective de 154 lésions osseuses secondaires chez 27 patients avec différentes néoplasies (163). Les 2 facteurs influençant significativement l'intensité de fixation étaient le type sclérotique pur ou mixte des lésions, et l'atteinte corticale associée ou non à une atteinte médullaire. La comparaison des performances de la TEP FNa et de la TEP Choline est détaillée dans le paragraphe suivant.

Mosavi *et al.* ont réalisé une étude comparative avec l'IRM de diffusion corps entier (164). Les résultats de cette étude prospective menée chez 49 patients avec un CP à haut risque, suggèrent une meilleure sensibilité de la TEP expliquée par les auteurs par les difficultés de l'IRM à détecter les localisations crâniennes et costales. La spécificité était supérieure avec l'IRM. Les auteurs insistent sur le fait qu'une analyse précise de la localisation et de la morphologie des hyperfixations réduit de façon très nette les faux positifs de la TEP FNa.

3. TEP FCH

Concernant le **bilan d'extension initial**, la recherche de métastases osseuses est fondamentale pour ne pas traiter de façon curative des patients déjà métastatiques. Dans l'étude de Beheshti *et al.*, sur 130 patients avec des CP à risque intermédiaire ou élevé, la TEP FCH a mis en évidence des métastases osseuses chez 10% des patients (13 patients sur 130 avec un total de 43 localisations) (90). Dans l'étude de Poulsen *et al.* (210 patients / PSA médian : 12 ng/mL), des métastases osseuses ont été diagnostiquées chez 9% des patients, et surtout, 12 de ces 18 patients métastatiques au niveau osseux avaient un curage ganglionnaire négatif (106).

Concernant la **récidive biochimique**, deux études prospectives ont étudié les performances de la TEP Choline en comparaison à la TEP FNa. Fuccio *et al.* ont réalisé chez 123 patients en récurrence biochimique après prostatectomie (PSA moyen : 3,3 ng/mL), avec

une scintigraphie osseuse négative, un examen TEP CCH (153). Dans 34% des cas la TEP a permis de mettre en évidence des cibles et notamment 30 lésions osseuses inconnues chez 15% des patients. Par contre, il n'était pas précisé combien de patients avaient eu une SO avec ou sans TEMP-TDM. Les auteurs précisait seulement que cette acquisition était réalisée en cas de doute diagnostique, améliorant surtout la spécificité et non la sensibilité. Dans une autre étude comparant le TEP CCH à la SO planaire de Picchio *et al.* (146), seulement 1/78 patients présentait des résultats équivoques au niveau osseux avec la TEP contre 21/78 patients avec la SO. Les auteurs concluent probablement à tort que la TEP Choline ne peut pas remplacer la SO en raison d'une sensibilité inférieure, ce qui n'est le cas que si les résultats équivoques de SO sont tous considérés comme positifs. De plus seulement 30% des patients environ avaient des métastases osseuses (24/78 en TEP et 19/78 en SO), ce qui fait que 70% des patients pouvaient avoir une récurrence locale ou ganglionnaire détectable uniquement en TEP, ce qui n'est pas mentionné par les auteurs.

Langsteger *et al.* ont étudié de façon prospective une population de 42 patients avec un antécédent de CP et des douleurs ostéoarticulaires, explorant conjointement les patients par TEP FCH et TEP FNa (165). Du point de vue des performances par patient la sensibilité était équivalente (91%), avec une meilleure spécificité de la TEP FCH (89 versus 83%). Le taux de PSA médian, et le score de Gleason médian étaient superposables entre examens TEP FCH et FNa négatifs, et de la même façon entre examens TEP FCH et FNa positifs. Dans l'étude de Beheshti *et al.* (38 patients / 321 lésions), la sensibilité était de 74% pour la TEP FCH et de 81% pour la TEP FNa (pas de différence significative), et la spécificité était significativement supérieure pour la TEP FCH (99% versus 93%). La TEP FNa a permis de diagnostiquer un nombre supérieur de lésions, mais sans modification de la prise en charge thérapeutique et dans 80% des cas les 2 examens montraient les mêmes résultats (162). Il existait une corrélation significative entre intensité de fixation des lésions (SUVmax) et leur densité (Unités Hounsfield : UH). La densité des lésions était supérieure chez les patients sous hormonothérapie. Seize lésions ostéocondensantes de haute densité (1162 +/- 102 UH) étaient sans traduction scintigraphique en TEP FCH et FNa, ces patients recevant tous une hormonothérapie. Les auteurs ont donc défini 2 cas de figures concernant les discordances entre FCH et FNa :

- lésion **FCH positive** et **FNa négative** : lésion ostéomédullaire précoce sans réaction osseuse significative.

- lésion **FCH négative** et **FNa positive** : lésion ostéocondensante de haute densité.

Au delà de 825 UH, aucune lésion ostéocondensante n'était positive en TEP FCH. Le même phénomène était constaté en FNa, mais pour des densités plus élevées (1148 UH +/- 364). Chez les patients ayant eu un suivi thérapeutique, l'augmentation de la densité des lésions (le plus souvent en rapport avec l'hormonothérapie) entraînait une extinction des lésions. Concernant les hyperfixations sans cible TDM, il en existait 29 en FCH et 19 en FNa. Les auteurs expliquaient celles présentes en FNa par une probable réaction osseuse débutante, « microsclérotique », n'entraînant pas encore d'anomalie morphologique.

Beheshti *et al.* ont publié une autre étude évaluant les performances de la TEP FCH, concernant 32 patients pour le bilan d'extension initial et 38 patients en récurrence biologique (166). La sensibilité était de 79% et la spécificité de 97%. Sur 210 lésions considérées comme positives, près du quart ne présentait pas d'anomalie TDM. Sur 56 lésions de densité supérieure à 825UH aucune ne montrait d'hyperfixation, et de la même façon que dans l'étude précédente, il existait une corrélation significative entre la densité des lésions et l'intensité de fixation (SUVmax). De même la densité moyenne des lésions condensantes était significativement plus élevée en cas d'hormonothérapie (713 versus 542 UH), suggérant une efficacité thérapeutique, même si un seul patient présentait plusieurs lésions condensantes > 1000 UH en l'absence d'antécédent d'hormonothérapie. Tout comme cela avait déjà été constaté en TEP FDG pour les néoplasies mammaires notamment, l'intensité de fixation des lésions lytiques était significativement plus intense que pour les lésions condensantes (SUVmax moyenne à 11 +/- 3,2 versus 7,6 +/- 3), ceci pouvant être expliqué par une densité cellulaire tumorale supérieure et une agressivité supérieure ne laissant pas le temps à l'os adjacent de « se défendre ». Cela illustre le fait que la TEP FCH visualise directement les cellules tumorales, contrairement à la scintigraphie osseuse et à la TEP FNa. Les auteurs définissent ainsi 3 situations faisant suspecter des localisations osseuses secondaires en TEP FCH :

- hyperfixation intense et focale, sans anomalie TDM
- hyperfixation intense et focale avec lésion ostéocondensante, ostéolytique ou mixte
- lésion intensément condensante (>825UH) non hyperfixante

L'interprétation minutieuse des images TDM en fenêtre osseuse est donc primordiale. Dans ces 2 études, Beheshti *et al.* avancent plusieurs explications pour expliquer la négativité

des lésions fortement condensantes, déjà constatée antérieurement en TEP FDG avec d'autres néoplasies :

- **lésions cicatricielles** en rapport avec une efficacité du traitement, avec un stade où il persiste des remaniements osseux, puis un stade cicatriciel pur plus tardif
- **lésions tumorales toujours actives**, mais avec diminution de la densité cellulaire tumorale, majoration de l'atténuation des photons par la lésion (partiellement corrigée grâce à la TDM) et enfin diminution de la vascularisation de la lésion entraînant une diminution de l'apport du traceur.

Dans une petite étude portant sur 11 patients explorés par IRM et TEP CCH, Luboldt *et al.* suggéraient que les performances entre IRM de diffusion, IRM T1 SE (T1 Spin Echo) et STIR (Short Inversion Time Inversion Recovery) étaient équivalentes (167).

Concernant le temps d'acquisition, Cimitan *et al.* ont mis en évidence avec la TEP FCH une augmentation significative de l'intensité de fixation des lésions osseuses entre une acquisition précoce (< 15 minutes) et une acquisition tardive (> 60 minutes).

Le gros avantage de la TEP FCH par rapport à la TEP FNa est de pouvoir rechercher aussi une récurrence locale ou ganglionnaire, tout en ayant des performances globalement similaires pour la détection des métastases osseuses. De plus la TEP FCH est plus rapide à réaliser, l'acquisition des images débutant immédiatement après l'injection. Aux vues de ses performances et de sa capacité en un seul examen à détecter l'ensemble des sites de récurrences, il paraît judicieux de privilégier la TEP FCH comme examen de première intention en cas de récurrence biologique occulte.

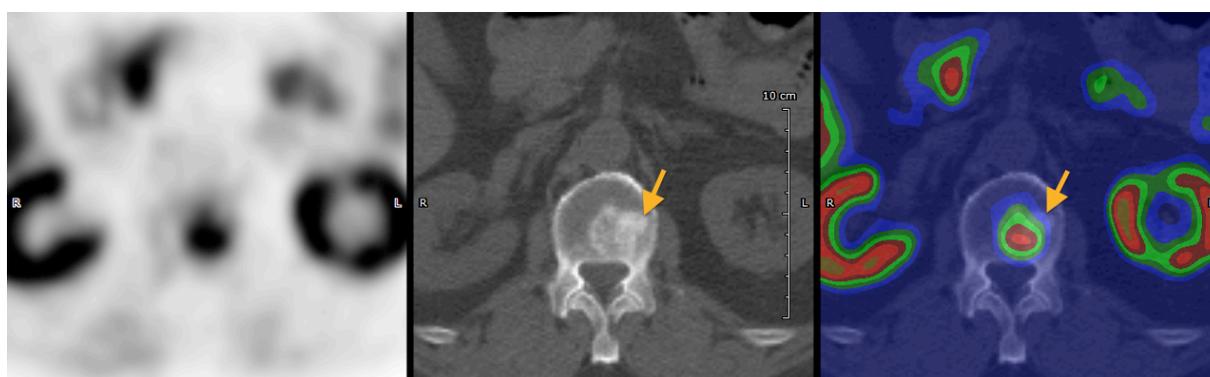


Figure 20 : Lésion ostéocondensante secondaire du rachis lombaire (TEP FCH, TDM et fusion).

La zone la plus condensante correspond à une zone non hyperfixante (flèches).

Autres radiopharmaceutiques utilisés en TEP dans le cancer de la prostate

1. ^{11}C -Choline (CCH)

Le ^{11}C est le premier isotope ayant été couplé à la choline pour une utilisation dans les CP (73). Il n'existe pas de différence biochimique entre la CCH et la choline naturelle. Son utilisation est limitée aux centres équipés d'un cyclotron, la demi-vie n'étant que de 20 minutes. Cette demi-vie plus courte constitue un avantage en termes d'irradiation délivrée au patient. La dose efficace délivrée lors d'un examen avec la CCH est de l'ordre de 0,0044 mSv/MBq soit environ 1,3 mSv pour 300 MBq injectés (168), alors qu'avec la FCH la dose efficace est de l'ordre de 0,03 mSv/MBq soit environ 9 mSv pour 300 MBq injectés (169). Pour la CCH, l'organe critique d'un point de vue dosimétrique est le pancréas (0,029 mSv/MBq) (168). De la même façon que pour la FCH, les études pharmacocinétiques in vitro ont montré une clairance plasmatique rapide pour la CCH, avec une stabilisation de la fixation au sein du tissu tumoral dès la 5^{ème} minute après injection (140).

En dehors de l'aspect dosimétrique, le principal avantage de la CCH est de présenter une excrétion urinaire insignifiante, évaluée à environ 2% de l'activité initiale 90 minutes après injection, permettant une analyse aisée de la région prostatique. L'excrétion urinaire avec la FCH débute à partir de la 5^{ème} minute après injection, et comme la fixation tumorale est très précoce, dès la première minute après injection, la réalisation d'une acquisition dynamique immédiatement après injection permet une analyse de la loge prostatique en l'absence d'activité urinaire.

De très nombreuses études ont évalué les performances de la CCH, mais à ce jour aucune étude ne s'est intéressée à la comparaison avec la FCH au sein d'une même population de patient (170). Une méta-analyse concernant l'intérêt de la TEP Choline dans le cadre des récidives biochimiques, a été récemment publiée par Evangelista *et al.* (118). Cette méta-analyse incluant 19 études, a mis en évidence des performances meilleures pour la TEP FCH par rapport à la TEP CCH. La sensibilité globale, tous sites de récurrence confondus, pour la FCH était de 91,8 % contre seulement 81,8 % pour la CCH. Concernant la spécificité, elle était de 95,6 % pour la FCH contre 91,4 % pour la CCH. Plusieurs points permettent de tenter d'expliquer cette différence touchant principalement la sensibilité. Si pour la FCH l'activité

urinaire est plus intense que la ^{11}C -Choline, cette dernière présente une activité digestive précoce plus marquée qu'avec la FCH, notamment au niveau des anses grêles pouvant gêner l'interprétation de la région pelvienne. La demi vie de la FCH (110 min) permet d'améliorer le rapport signal / bruit des images en réalisant des acquisitions plus tardives. La supériorité du rapport signal / bruit des images de TEP FCH est aussi due à la clairance sanguine et à la clairance urinaire du traceur, plus élevées qu'avec la CCH. Concernant la résolution spatiale de l'examen, là encore l'avantage est pour la FCH, car bien que les photons d'annihilation soient les mêmes pour les deux MRP (511 keV), les énergies des positons sont différentes, avec une énergie maximale de 635 keV pour le ^{18}F et de 981 keV pour le ^{11}C . Cette énergie du positon conditionne le parcours moyen dans l'eau avant annihilation, qui augmente avec l'énergie du positon, soit respectivement 0,6 mm pour le ^{18}F et 1,1 mm pour le ^{11}C . Plus le parcours du positon est grand, plus la résolution spatiale diminue (89). Il faut cependant se garder de tirer des conclusions trop hâtives, étant donné l'hétérogénéité des populations constituant ces différentes études (taux de PSA, cinétique du PSA, type de traitement, protocole d'acquisition TEP,), et attendre des études prospectives comparant les deux MRP pour confirmer ces données. De plus les études réalisées avec le ^{11}C sont en général plus anciennes que celle réalisées avec la FCH ce qui peut constituer un avantage pour ce dernier par rapport à la courbe d'apprentissage nécessaire à l'interprétation de ces examens et à l'évolution des machines TEP/TDM.

2. ^{11}C -Acétate

L'acétate marqué au ^{11}C est un autre MRP ciblant le métabolisme des phospholipides mais aussi des acides gras (170), qui a été évalué de façon beaucoup plus confidentielle que la choline dans les néoplasies prostatiques. L'équipe d'Oyama a montré en 2002 que ce traceur utilisé pour mesurer le métabolisme oxydatif, s'accumulait de façon significative dans les cellules tumorales prostatiques (171). Des essais pharmacocinétiques chez l'animal ont tenté d'évaluer la faisabilité d'un marquage de l'acétate avec du ^{18}F , mais cela ne s'est pas avéré concluant, le ^{18}F -Acétate présentant une rétention sanguine prolongée, ainsi qu'une importante excrétion urinaire et biliaire (172). L'acétate - ^{11}C présente la même non-spécificité que les traceurs utilisant la choline vis à vis des lésions tumorales. Des fixations ont été constatées en cas de processus inflammatoires ou infectieux. En comparaison à la CCH la fixation physiologique est plus faible au niveau hépatique, mais plus importante au niveau pancréatique et splénique (170). D'un point de vue dosimétrique, la dose efficace délivrée est

comparable à la CCH, avec 0,0049 mSv/Mbq et l'organe critique d'un point de vue dosimétrique est le pancréas (173). Les données pharmacocinétiques sont elles aussi superposables à la CCH, avec une fixation rapide au niveau du tissu tumoral, atteignant rapidement un plateau à partir de la 5^{ème} minute post-injection (174).

Les données de la littérature concernant la TEP à l'acétate restent limitées et une seule étude portant sur une population hétérogène limitée à 12 patients a évalué la TEP à l'acétate et la TEP à la CCH sur la même série de patients, concluant à une biodistribution et à des performances similaires (175). Il n'existe pas dans la littérature d'étude comparant la TEP à l'acétate à la scintigraphie osseuse ou à la TEP au FNa, pour la détection des métastases osseuses. Les performances semblent a priori similaires à la CCH et à la FCH concernant la localisation tumorale au niveau prostatique. Les performances de la ¹¹C-acétate concernant le staging ganglionnaire initial ou lors d'une récurrence biochimique n'ont pas été clairement évaluées (170). Les performances dans la récurrence biochimique occulte varient, tout comme avec la TEP Choline, en fonction du taux de PSA et les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à une supériorité ou non de la TEP à l'acétate. Même si les études utilisant la CCH ou la FCH sont nettement plus nombreuses, les quelques études réalisées avec la TEP à l'acétate n'incitent pas à abandonner les recherches avec ce MRP, dont l'utilité pourrait s'accroître en cas d'éclosion d'une nouvelle classe thérapeutique inhibant de façon ciblée la synthèse des acides gras, en permettant une évaluation de l'efficacité thérapeutique, ce type de médicament étant une des pistes thérapeutiques actuellement à l'étude (170, 176).

3. ¹⁸F- FDG

Le ¹⁸F est l'isotope le plus répandu en TEP, permettant le diagnostic, le bilan d'extension, l'évaluation pronostique, l'évaluation de la réponse thérapeutique, et la recherche de récurrence pour de nombreuses néoplasies avides en glucose. Les études évaluant les performances de la TEP FDG dans les CP sont très hétérogènes du point de vue des populations étudiées, du stade de la maladie et des critères de jugement de la positivité des examens (177).

Cancers prostatiques et métabolisme glucidique

Il a été clairement démontré que les cancers prostatiques et surtout les adénocarcinomes bien ou moyennement différenciés, étaient très peu avides en FDG, le

développement de ces derniers se faisant lentement en utilisant de façon préférentielle des voies métaboliques lipidiques. Un des mécanismes conduisant à une captation intense du FDG dans les cellules tumorales est une surexpression de transporteurs du glucose notamment GLUT-1. Il a été démontré pour certains types de tumeur une corrélation entre l'intensité d'expression de GLUT-1 et le degré de différenciation de la tumeur notamment pour les adénocarcinomes pulmonaires (178). Il n'a pas été mis en évidence de surexpression de GLUT-1 dans la majorité des CP expliquant en partie les faibles performances de la TEP FDG dans cette indication (179). Une autre explication à cette faible avidité est la présence d'un métabolisme préférentiellement lipidique dans les CP. En se différenciant, l'affinité des CP pour le FDG augmente progressivement, de la même façon que cela se produit pour les néoplasies thyroïdiennes ou pour les tumeurs neuroendocrines. Il a été démontré une expression accrue de GLUT-1 dans des populations de cellules cancéreuses prostatiques peu différenciées, androgéno-indépendantes, suggérant un lien entre grade tumoral et captation du FDG, celle-ci étant plus intense pour les cellules androgéno-résistantes par rapport aux cellules androgéno-sensibles (177). Même s'il semble exister une corrélation entre score de Gleason et expression de GLUT-1, cette dernière n'est pas spécifique du CP, l'expression du gène de GLUT-1 n'étant pas plus élevée dans la plupart des cas de CP, par rapport aux cas d'HBP (180).

Fixations prostatiques de découverte fortuite en TEP FDG

L'étude de Han *et al.* s'est intéressée à la signification des découvertes fortuites de fixations prostatiques en cas de TEP FDG pratiquée pour une autre indication (181). La prévalence des fixations focales prostatiques était de 1,2 % dans une population d'hommes dont l'âge moyen était de 57 +/- 11 ans. Seulement 3 cas sur les 55 fixations focales de découverte fortuite se sont avérées être d'origine néoplasique. La quasi totalité des fixations prostatiques découvertes fortuitement en FDG sont donc d'origine bénigne. Les auteurs de cette étude se sont intéressés aux paramètres pouvant aider à différencier une fixation bénigne d'une fixation maligne. Malheureusement aucun élément n'est spécifique d'une étiologie. Ce qui rend une fixation plus suspecte est la topographie en zone périphérique sous capsulaire et l'absence de calcification en regard du foyer hypermétabolique. Cependant, 65 % des lésions bénignes étaient situées en zone périphérique et la distinction en zones périphérique et transitionnelle est relativement hasardeuse en TDM. Les hypermétabolismes d'origine bénigne étaient associés à une zone de calcifications en regard dans 67 % des cas, et à une

augmentation du volume prostatique dans 62 % des cas. Les 2 principales causes de faux positifs sont l'hypertrophie bénigne de prostate (182) et les foyers de prostatite (183). Deux des trois cas de CP dans cette étude correspondaient à des néoplasies peu différenciées avec un score de Gleason à 8. En conclusion la majorité des fixations prostatiques de découverte fortuite sont d'origine bénigne et la confrontation à des biopsies s'intègre dans un cadre plus large qui est celui de l'intérêt du dépistage chez des patients ayant souvent des comorbidités sévères justifiant leur examen TEP FDG. D'un point de vue quantitatif, la SUVmax moyenne au niveau de la prostate au sein d'une population de 145 hommes sans pathologie prostatique connue était estimée à 1,3 +/- 0,4, cette valeur diminuant avec le diamètre de la prostate. Concernant la SUVmax des lésions néoplasiques il existait un chevauchement important avec les SUVmax correspondant à de simples lésions d'HBP ne permettant pas de déterminer de seuil à partir duquel la SUVmax est considérée comme pathologique (177). La quasi-totalité des CP sont des adénocarcinomes, et dans de rares cas peuvent survenir des tumeurs neuroendocrines qui présentent une avidité supérieure en TEP FDG (184).

TEP FDG et diagnostic de néoplasie prostatique

Minamoto *et al.* ont étudié une population de 50 hommes présentant une élévation des PSA ≥ 4 ng/mL en l'absence d'antécédent de CP (âge médian = 68,2 ans / PSA moyen = 15,9 +/- 14,9 ng/mL) (185). Pour un seuil de positivité de SUVmax à 2,9, les valeurs prédictives positives étaient respectivement de 42,9% pour la prostate, de 46,8% en ne prenant en compte que la zone périphérique et de 31% en ne prenant en compte que le zone centrale. Les SUVmax des vrais positifs étaient supérieures aux SUVmax des faux positifs, avec cependant un chevauchement des valeurs. Les résultats étaient meilleurs en cas de Gleason ≥ 7 , la positivité de l'examen TEP en cas de CP étant en faveur d'un grade histologique agressif.

TEP FDG et extension initiale des néoplasies prostatiques

L'intérêt dans cette indication est très limité, les performances pour le staging ganglionnaire étant nettement insuffisantes et la TEP FDG seule étant moins sensible que la scintigraphie osseuse planaire (186). Meirelles *et al.* ont confirmé une infériorité de la TEP FDG par rapport à la scintigraphie osseuse pour la détection de métastases osseuses, même si la TEP FDG a permis de diagnostiquer de rares atteintes ganglionnaires (187).

TEP FDG et récurrence biochimique de néoplasie prostatique

Schoder *et al.* ont étudié une population de 91 patients en récurrence biochimique après prostatectomie par TEP FDG (188). Le taux de positivité global était de 31% (PSA moyen : 11,1 +/- 10,3 ng /mL) et le taux de positivité en cas de PSA < 2,4 ng /mL était de seulement 16%. Les taux de PSA des patients avec examens TEP positifs étaient plus élevés (9,5 +/- 2,2 ng/mL) qu'en cas de négativité de l'examen (2,1 +/- 3,3), cependant en cas de néoplasie prostatique très agressive, très peu différenciée, le taux de PSA peut rester très bas et la TEP FDG a de forts risques de positivité.

TEP FDG et néoplasie prostatique métastatique

La TEP FDG en cas de CP métastatiques permet de mettre en évidence d'éventuels contingents tumoraux plus agressifs et revêt ainsi une valeur pronostique. L'étude de Meirelles *et al.*, portant sur 43 patients métastatiques au niveau osseux, a mis en évidence que le pronostic était indépendamment corrélé à la SUVmax, avec une survie de 14,4 mois en cas de SUVmax > 6,1 contre 32,8 mois en cas de SUVmax ≤ 6,1 (187). La SUVmax était un meilleur marqueur pronostique que l'étendue des lésions en scintigraphie osseuse estimée par le « Bone Scan Index ».

En conclusion, les performances et l'intérêt de la TEP au FDG dans le cadre des CP semblent très limités comparativement aux autres traceurs disponibles et notamment la TEP Choline. Cependant en cas de découverte fortuite d'une fixation focale, surtout si elle est localisée en zone périphérique, il convient de poursuivre les investigations car même si le risque de faux positif est élevé, cela peut aboutir à la découverte d'un CP d'histologie agressive nécessitant d'être pris en charge. L'évaluation en TEP FDG des adénocarcinomes peu différenciés, notamment dans un intérêt pronostique en cas de formes métastatiques ou bien dans les rares cas d'histologies autres que les adénocarcinomes, pourrait tout de même avoir un intérêt.

Autres utilisations de la FCH en oncologie

La TEP FCH permet de mettre en évidence les cellules présentant un métabolisme lipidique accru. De la même façon que la TEP FDG elle n'est donc ni spécifique d'un processus malin (une hyperfixation significative pouvant se rencontrer dans des pathologies

inflammatoires ou infectieuses), ni spécifique d'un cancer en particulier. Des articles ont d'ailleurs reporté de façon sporadique la découverte d'un deuxième cancer synchrone en cas d'examen réalisé pour un CP. Plusieurs études ont donc évalué l'intérêt de cet examen dans d'autres néoplasies que le cancer prostatique.

1. Tumeurs cérébrales

L'absence de fixation physiologique de la FCH au niveau cérébral en fait un traceur de choix pour la détection de tumeurs cérébrales primitives mais aussi de localisations secondaires au niveau de l'encéphale. La première utilisation de la choline marquée au ^{11}C (Hara *et al.* en 1997) était dans cette indication (72). La FCH a été évaluée dans les tumeurs primitives et notamment les gliomes. Cet examen semble utile pour différencier les tumeurs cérébrales primitives bénignes et malignes, pour différencier les gliomes de bas grade de ceux de haut grade. Les gliomes de haut grade présentent une fixation supérieure à ceux de bas grade, cependant la distinction entre gliome de bas grade et lésion bénigne n'est souvent pas possible (189). Kwee *et al.* ont mis en évidence une augmentation de la fixation péritumorale de la CCH dans les gliomes de haut grade, pouvant servir pour la distinction avec les bas grades (190). Une autre utilité semble être le guidage des biopsies stéréotaxiques (191). Concernant la détection des récurrences, une étude incluant 55 patients a conclu à une supériorité de la TEP Choline par rapport à l'IRM et à la TEP FDG pour différencier récurrence et nécrose post-radique, avec des sensibilités respectives de 92%, 87%, et 77%, avec pour la TEP Choline la meilleure spécificité, 87,5% (192). Dans deux études portant sur un total de 32 patients, l'équipe de Tian *et al.* a montré une supériorité de la TEP à la FCH par rapport à la TEP au FDG pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes (193). Même si la précision de la TEP Choline dans ces indications est supérieure à la TEP FDG (84% CCH versus 71% FDG), il persiste des faux négatifs et des faux positifs (194). En plus des processus infectieux et des atteintes cérébrales inflammatoires, un des faux positifs décrits concerne des tumeurs bénignes relativement fréquentes, les méningiomes, avec une fixation constante sur une série de 7 patients dont un seul présentait une augmentation significative du métabolisme en TEP FDG (195). De plus larges études comparatives avec les traceurs dérivés des acides aminés (^{11}C -méthionine, ^{18}F -fluroéthyltyrosine) doivent cependant être réalisées, les données disponibles sont issues de petites séries de patients et restent d'une validité limitée (196).

Ces études confirment l'intérêt d'inclure une acquisition de l'étage encéphalique lors d'une exploration concernant une néoplasie prostatique, car si la fréquence des localisations secondaires est infime dans cette pathologie, une tumeur primitive peut être découverte de façon fortuite.

2. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

La TEP au FDG présentant de faibles performances dans les carcinomes hépatocellulaires (CHC) bien et moyennement différenciés, l'intérêt de la TEP Choline a été étudié par plusieurs équipes en dépit de l'importante fixation physiologique du traceur au niveau hépatique. Il en ressort que la TEP Choline semble présenter une meilleure sensibilité que la TEP FDG concernant les CHC bien et moyennement différenciés, mais pas pour les peu différenciés où la TEP au FDG semble présenter de meilleures performances. Cependant l'hyperfixation en TEP Choline n'est pas spécifique du caractère malin d'une lésion, les lésions bénignes comme les adénomes et les hyperplasies nodulaires pouvant être hyperfixants. De plus les performances de la TEP FDG concernant les autres lésions malignes hépatiques semblent meilleures (197). La réalisation conjointe d'une TEP FDG et d'une TEP FCH améliore les performances diagnostiques des CHC, le taux de détection passant de 63 à 89% (198).

3. Autres tumeurs

De nombreuses autres néoplasies ont été étudiées en TEP Choline et il a été mis en évidence la possibilité de différencier les lésions bénignes des lésions malignes, ainsi que de réaliser un bilan d'extension. Cependant il n'a jamais été établi de supériorité par rapport à la TEP FDG, notamment dans les tumeurs de la tête et du cou, de l'œsophage, et dans les cancers pulmonaires, à l'exception de la détection des métastases cérébrales, la TEP FDG étant prise en défaut par l'important bruit de fond physiologique à ce niveau (196). Etant donné que l'excrétion urinaire de la CCH est négligeable (environ 2% de l'activité injectée après 90 minutes) (196), des auteurs ont décidé d'étudier l'apport potentiel dans les tumeurs des voies urinaires. L'intérêt de l'examen n'a pas été démontré dans le bilan d'extension des tumeurs vésicales comparativement au scanner injecté (199), ou à la TEP FDG (200). Il existe trop peu de données dans la littérature concernant l'apport dans les cancers mammaires pour en tirer des conclusions. Une étude a mis en évidence un taux de détection satisfaisant des

tumeurs présentant une positivité des récepteurs hormonaux et une corrélation entre l'intensité de fixation et le grade tumoral (201).

Avenir de l'imagerie des CP en médecine nucléaire

1. TEP-IRM à la Choline

Le développement de machines hybrides couplant la TEP à l'IRM est en cours avec déjà plusieurs machines installées au niveau européen et mondial, les informations obtenues par la TEP à la choline pouvant ainsi être confrontées aux données de l'IRM, avec à la clé une amélioration des performances de l'examen et une irradiation moindre.

2. TEP au 18F-FACBC

Un nouveau traceur TEP a récemment été évalué, il s'agit de l'anti-3- (18) F-FACBC (anti-1-amino-3-(18)-F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid), un acide aminé synthétique, analogue synthétique de la L-Leucine, couplé au ¹⁸F. La captation de l'anti-3- (18) F-FACBC, est liée à l'activité fonctionnelle de deux transporteurs d'acides aminés, ASC (alanine, serine, cysteine), et LAT1 (sodium-independent "L" large neutral amino acid transport system), ces deux transporteurs semblant surexprimés dans les CP métastatiques. L'analyse comparative avec la CCH au sein d'un petit groupe de 15 patients en récurrence biochimique après prostatectomie radicale, a suggéré des performances supérieures pour la TEP FACBC, avec un plus grand nombre de lésions détectées et un meilleur rapport signal sur bruit (202). Le PSA moyen de la population était de seulement 2,1 +/- 2 et le taux de détection était supérieur pour le FACBC même en cas de PSA < 1 ng/ml, mais d'autres études sont nécessaires pour en confirmer l'utilité de l'examen dans les CP.

3. TEP au ⁶⁸Gallium PSMA-ligand

Etant donné la non spécificité des techniques d'imagerie moléculaire actuellement disponibles pour le CP, il a récemment été développé un MRP ciblant le PSMA (prostate – specific membrane antigen), couplé au ⁶⁸Ga pour la réalisation d'images TEP. Ce nouveau MRP est un anticorps ciblant le PSMA et présente une spécificité accrue vis à vis des cellules prostatiques notamment tumorales. Le même type de MRP ciblant le PSMA avait déjà été

développé en imagerie monophotonique, couplé à de l'Indium-111 (ProstaScint®). Une nouvelle génération de MRP ciblant le PSMA a donc été développée en TEP, avec comme pour la FCH, des fixations physiologiques extraprostatiques, les plus intenses au niveau des glandes salivaires et des reins. Dans une étude initiale portant sur 37 patients, le taux de détection était de 60% en cas de PSA < 2,2 ng/mL et de 100 % en cas de PSA > 2,2 ng/mL. Le rapport signal sur bruit était très satisfaisant, mais le temps de fixation plus long qu'avec les dérivés de la Choline, la réalisation des images débutait 1 heure après injection (203). Une comparaison à la TEP FCH chez 37 patients présentant une récurrence d'un cancer prostatique, a mis en évidence des capacités de détection supérieures pour la TEP PSMA qui présentait un meilleur rapport signal/bruit (204). Par ailleurs l'utilisation de ce MRP couplé à d'autres isotopes pourrait avoir un intérêt en radiothérapie métabolique.

DEUXIEME PARTIE : étude de cas

Patients et Méthodes

Ce travail a consisté en une analyse rétrospective de 58 examens TEP/TDM à la ^{18}F -Fluorocholine (TEP FCH) réalisés dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges sur une période d'un an (fin juin 2012 à juillet 2013) chez des patients présentant une réascension du taux de PSA total sérique. Plusieurs situations cliniques étaient possibles :

- Première récurrence après traitement initial en intention curative
- Antécédent(s) de récurrence(s) traitée(s)
- Réascension des PSA sous hormonothérapie (résistance à la castration)

La demande devait faire suite à une décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire, dans les cas où la réascension n'était pas formellement expliquée par une modalité d'imagerie conventionnelle (Scintigraphie osseuse, IRM rachidienne, scanner abdomino-pelvien ou IRM pelvienne). Aucun seuil de PSA n'était exigé pour la réalisation de l'examen. La demande devait comporter un nombre d'informations suffisantes concernant les antécédents du patient et le motif de recours à l'examen, pour une interprétation optimale de celui-ci. Il n'a pas été mis en place de protocole de recueil prospectif, les données des patients ont donc été recueillies *a posteriori*.

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'influence de l'examen sur la prise en charge des patients, en termes d'impacts diagnostique et thérapeutique (objectif principal) et d'évaluer le taux de détection positif de l'examen TEP en fonctions de différents paramètres, notamment en fonction du PSA et de sa cinétique (objectif secondaire). Il n'était pas prévu dans cette étude de comparer la TEP FCH à la scintigraphie osseuse ou à l'imagerie pelvienne. Les patients n'avaient pas systématiquement eu ces examens, les délais entre les différents examens étaient très variables et souvent bien trop longs pour permettre une comparaison. De même l'objectif n'était pas de déterminer les performances de l'examen en termes de sensibilité et de spécificité car un suivi par imagerie ou une analyse histologique n'était pas systématiquement disponible.

1. Convocation des patients

Les patients n'avaient pas bénéficié de préparation particulière en dehors d'un jeûne sans restriction hydrique, d'une durée minimale de 4 heures, afin de s'affranchir d'une éventuelle concurrence avec les apports alimentaires en choline, mais aussi de limiter l'excrétion biliaire du traceur.

2. Médicament radiopharmaceutique

Le médicament radiopharmaceutique (MRP) administré était de la *IASOcholine*® (Advanced Accelerator Applications / Saint-Genis-Pouilly / France). L'activité administrée, calculée en fonction du poids, était de **4 MBq/kg** (avec un maximum de 400 MBq par patient). L'injection intraveineuse directe était réalisée immédiatement après positionnement du patient sous la caméra.

3. Protocole d'acquisition des images

Les examens ont été réalisés à l'aide d'une machine hybride TEP-TDM (Siemens Biograph 6® / date de mise en service : 02/12/2005).

Immédiatement après injection de la FCH débutait une acquisition dynamique précoce en « mode liste » centrée sur le pelvis d'une durée de 10 minutes, précédée par une acquisition TDM, permettant une analyse de la région pelvienne avant l'arrivée de l'activité urinaire. L'acquisition précoce était justifiée en raison de la fixation tumorale très précoce (dès la première minute après injection) et de l'arrivée légèrement retardée de la FCH au niveau urinaire (à partir de 4-5 minutes après injection). Puis débutait une acquisition statique, du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse (7 à 9 pas de 3 minutes chacun), couplée à une acquisition TDM en respiration spontanée. De façon non systématique, une acquisition comprenant la totalité des membres inférieurs pouvait être réalisée, mais l'allongement du temps d'acquisition, conjugué à la faible probabilité de localisation secondaire à ce niveau, rendait cette acquisition facultative.

Concernant les acquisitions TDM, les paramètres étaient les suivants :

- **acquisition dynamique** : tension 130 kV, adaptation de l'intensité (Siemens *Caredose* 4D® / référence : 95 mAs), épaisseur de coupe 5 mm, pitch : 1,5, temps de rotation : 0,6 seconde).
- **acquisition statique** : tension 110 kV, adaptation de l'intensité (Siemens *Caredose* 4D® / référence : 110 mAs), épaisseur de coupe 4 mm, pitch : 0,65, temps de rotation : 0,6 seconde).

4. Reconstruction des images

La reconstruction utilisée était de type itératif OSEM 2D (*Ordered Subset Expectation Maximization*), 4 itérations et 8 sous ensembles pour les acquisitions dynamiques et statiques. Le traitement et la visualisation des images ont été effectués grâce à une console de traitement dédiée (Siemens *Symbianet*®). L'acquisition en « *mode liste* » permettait une reconstruction de l'acquisition dynamique initiale en plusieurs séquences successives d'une même durée, réalisant un découpage temporel de l'acquisition globale de 600 secondes. Les reconstructions les plus couramment réalisées étaient 2 séquences de 300 secondes et 5 séquences de 120 secondes. L'intérêt de ces reconstructions étant d'obtenir des images dépourvues d'activité urinaire et de suivre la cinétique de captation, qui au niveau du tissu tumoral, est stable ou croissante au delà de la 2^{ème} minute. Pour les acquisitions statiques 2 reconstructions étaient systématiquement réalisées, avec et sans correction d'atténuation.

5. Relecture des examens

5.1. Schéma d'interprétation

Les images ont été analysées de façon rétrospective et indépendante par deux médecins nucléaires, un médecin nucléaire senior et un médecin nucléaire junior (interne de spécialité). En cas de discordance un consensus a été conjointement établi.

L'analyse était réalisée en débutant par l'acquisition pelvienne précoce. L'interprétation se poursuivait par l'analyse de l'acquisition tardive en commençant par les images MIP (*Maximum Intensity Projection*) pour repérer d'éventuelles fixations pathologiques et se terminait par les images en coupes tomoscintigraphiques, tomodensitométriques et de fusion en analysant successivement :

- La loge prostatique
- Les aires ganglionnaires pelviennes et rétropéritonéales en mentionnant la taille des formations ganglionnaires pathologiques et en confrontant l'intensité des fixations tardives à celle de l'acquisition précoce pour les localisations pelviennes
- La fixation du squelette axial et appendiculaire était analysée en faisant varier l'intensité de l'acquisition tomoscintigraphique pour s'adapter aux variations du bruit de fond ostéomédullaire, suivie d'un examen de l'acquisition TDM seule en fenêtre adaptée, pour ne pas passer à côté d'une lésion osseuse fortement condensante pouvant être source d'un faux négatif sur l'acquisition scintigraphique
- Pour terminer, une exploration du reste du volume d'acquisition était réalisée.

5.2. Critères de positivité

Le principal critère de positivité concernant une hyperfixation était la présence d'une intensité se détachant nettement du bruit de fond environnant sur les images tardives, avec en cas d'hyperfixation pelvienne incluse dans le champ de l'acquisition précoce, une stabilité ou une augmentation de l'intensité. La quantification de l'intensité de fixation, par le biais de la mesure de la SUVmax, était systématiquement réalisée et servait à conforter l'impression visuelle. Aucun seuil de SUVmax n'était utilisé.

Au niveau local, une fixation focale intense de la prostate sur l'acquisition dynamique précoce, persistante au temps tardif avec une intensité stable ou augmentée, était considérée comme positive. Une fixation moins bien systématisée, ou d'intensité plus faible, ou diminuant au temps tardif était décrite comme moins spécifique, pouvant servir à orienter d'éventuelles biopsies ciblées, mais était considérée comme négative dans le cadre de l'étude. En cas de prostate toujours en place, une fixation focale considérée comme suspecte dans le cadre de l'étude, ne permettait d'éliminer formellement une hyperfixation non tumorale (infection ou hyperplasie bénigne). En cas d'antécédent de prostatectomie et à distance de la chirurgie, une fixation pelvienne médiane intense sous vésicale, présente avant l'arrivée de l'activité urinaire était considérée comme positive, très suspecte de récurrence locale.

Au niveau ganglionnaire, les critères de positivité étaient :

- une localisation compatible avec un territoire de drainage
- une hyperfixation nettement distinguable du bruit de fond environnant au temps tardif

- en cas de visualisation sur l'acquisition dynamique une intensité stable ou augmentée au temps tardif

A noter qu'une taille pathologique du ganglion hyperfixant (≥ 8 mm de petit axe au niveau pelvien et 10 mm au niveau rétropéritonéal) et un aspect arrondi avec perte du hile graisseux central confortaient le caractère suspect d'une hyperfixation, sans être considérés comme critères de positivité à eux seuls. En revanche, étaient considérés comme ganglions réactionnels (sans caractère pathologique), des foyers hyperfixants diminuant en intensité au cours de l'acquisition dynamique précoce et peu ou non hyperfixants sur l'acquisition tardive, notamment en cas d'hyperfixations iliaques externes et inguinales bilatérales en regard de formations ganglionnaires de moins de 8 mm de petit axe, oblongues, conservant leur hile graisseux central. Les formations ganglionnaires non hyperfixantes, étaient considérées comme négatives indépendamment de leur taille. Des hyperfixations modérées de ganglions sus-diaphragmatiques étaient fréquemment constatées et décrites comme non pathologiques, principalement au niveau médiastinal (hiles pulmonaires et région sous carénaire).

Au niveau osseux, une hyperfixation focale se détachant de façon nette du bruit de fond ostéomédullaire environnant était considérée comme positive, indépendamment de l'aspect TDM en regard, celui-ci étant cependant mentionné (absence d'anomalie TDM, lésion condensante, lytique, ou mixte). Une analyse systématique de la trame osseuse était réalisée afin de ne pas méconnaître d'éventuelles lésions très condensantes (> 825 UH) pouvant ne pas présenter de fixation significative.

6. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué de façon rétrospective par différents moyens :

- consultation des dossiers informatisés des patients du CHU de Limoges, du Centre hospitalier de Brive, et des établissements privés (comptes rendus de consultations, comptes rendus opératoires, comptes rendus anatomo-pathologiques, résumés de réunion de concertation pluridisciplinaire...)
- bons de demandes des examens
- indications renseignées dans les comptes rendus des examens
- appels des praticiens prescripteurs
- interrogatoire des patients

Ce recueil de données rétrospectif a d'abord concerné les **données inhérentes aux patients et à la prise en charge de leur néoplasie** du diagnostic au jour de l'examen TEP :

- âge
- histologie et score de Gleason
- stade TNM ou pTNM initial
- traitement initial et éventuel(s) traitement(s) secondaire(s)
- dernier taux de PSA total sérique disponible avant l'examen TEP et dosages antérieurs pour calcul de la cinétique
- dernière imagerie pelvienne disponible, si celle-ci datait de moins d'un an (scanner abdomino-pelvien ou IRM pelvienne)
- dernière scintigraphie osseuse disponible, si celle-ci datait de moins d'un an

Pour faciliter le recueil des données, celui-ci a été réalisé directement par nos soins, sans passer par l'intermédiaire d'un questionnaire.

Le calcul de la cinétique a été réalisé chez tous les patients pour lesquels 2 taux de PSA sériques étaient disponibles. Par souci d'harmonisation des données cinétiques, seuls les deux derniers PSA disponibles ont été utilisés pour les calculs, y compris chez les patients pour qui d'autres dosages étaient disponibles. Les calculs ont été effectués grâce à l'outil de calcul en ligne, disponible sur le site du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (<http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>). Une valeur de PSA inférieure à 0,1 ng/mL ou une décroissance du PSA dans le temps ne permettait pas de réaliser ces calculs.

Le recueil a ensuite concerné les **données inhérentes à la prise en charge des patients au décours de l'examen TEP**, dans le but d'évaluer l'impact diagnostique et thérapeutique de l'examen :

- apport ou non de l'examen dans la stratégie de prise en charge du patient
- existence ou non d'une modification thérapeutique en rapport avec les résultats de l'examen TEP, avec les détails de cette éventuelle modification

Dans un certain nombre de cas le recueil rétrospectif des données s'est avéré être incomplet. En cas de données en rapport avec le patient et sa prise en charge avant l'examen TEP, le nombre de données manquantes a été mentionné dans la partie résultats. En cas de données manquantes concernant la prise en charge du patient au décours de l'examen TEP, il a été considéré de façon arbitraire, pour ne pas fausser les résultats, qu'aucune modification

thérapeutique n'avait été effectuée, mais qu'il y avait potentiellement eu un apport de l'examen selon les critères définis ci-après.

Nous avons considéré qu'il y avait eu un **apport de l'examen (impact diagnostique)**, indépendamment du résultat positif ou négatif, dans les cas suivants :

- positivité de l'examen expliquant et orientant la réascension des PSA par la découverte de cible(s) non connue(s)
- positivité de l'examen expliquant et orientant la réascension des PSA par la confirmation de cible(s) déjà visualisée(s) sur une imagerie pelvienne ou une imagerie osseuse, avec ou non existence de cibles supplémentaires
- négativité de l'examen en regard d'une lésion douteuse visualisée sur une imagerie pelvienne ou une imagerie osseuse, par exemple l'absence d'hyperfixation en regard d'une adénomégalie, ou confirmation d'une anomalie osseuse bénigne (remaniements dégénératifs, maladie de Paget, ...).
- négativité de l'examen et donc du bilan d'extension régional et à distance, en vue d'une radiothérapie de la loge après prostatectomie.

Nous avons considéré qu'il n'y avait **pas eu d'apport de l'examen** dans les cas suivants :

- négativité de l'examen ne permettant pas d'expliquer la réascension du PSA (en dehors du cas mentionné ci-dessus de l'évaluation avant radiothérapie de la loge après prostatectomie)
- résultats douteux au niveau local, ganglionnaire ou osseux, ne permettant pas de conclure formellement (examen TEP considéré comme négatif dans l'étude).

Nous avons considéré qu'il y avait eu un **changement thérapeutique** suite à la réalisation de l'examen (**impact thérapeutique**) dans les cas suivants :

- traitement d'une récurrence locale isolée (radiothérapie, ultrasons focalisés, prostatectomie)
- traitement d'une récurrence ganglionnaire d'étendue limitée (radiothérapie ciblée ou chirurgie)
- traitement d'une localisation osseuse secondaire isolée (radiothérapie ciblée)
- introduction d'un traitement systémique par hormonothérapie en cas d'atteintes ganglionnaires et/ou osseuses multiples

- modification d'un traitement systémique (hormonothérapie de nouvelle génération, chimiothérapie)

Nous avons considéré qu'il n'y avait **pas eu de changement thérapeutique** au décours de l'examen dans les cas où le suivi n'était pas disponible, et chez les patients pour lesquels le suivi était disponible, dans les cas suivants :

- poursuite du ou des traitement(s) en cours avant la TEP ou décision d'une surveillance
- réalisation du traitement déjà prévu de façon empirique avant la réalisation de l'examen (exemples : radiothérapie de la loge après prostatectomie, ou introduction d'une hormonothérapie)
- intention de modification thérapeutique non confirmée lors de l'analyse des données

7. Analyse statistique

Les comparaisons de variables quantitatives continues de données non-paramétriques, entre les deux groupes (examens TEP positifs et examens TEP négatifs) ont été effectuées par un *test de Mann et Whitney*, à l'aide du logiciel NCSS (2003, Kaysville, Utah). Une valeur de $p < 0.05$ était considérée significative.

Pour calculer l'odds ratio nous avons utilisé le logiciel disponible à l'adresse suivante : http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html.

Résultats

1. Caractéristiques de la population

Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau suivant :

<i>Variables</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>Médiane</i>	<i>Intervalle</i>	<i>Non disponible</i>
Age (années)	69,1	8,1	69,0	(47-84)	
Gleason	6,7	1,1	7,0	(2-9)	7/58 (12%)
PSA (ng/mL)	6,7	19,8	2,4	(0,03-147)	
TD (mois)	8,2	7,5	5,9	(1,1-40)	5/58 (9%)
Vélocité (ng/mL/an)	7,4	15	1,9	(0,03-85)	5/58 (9%)

(PSA : Prostate Specific Antigen ; TD : temps de doublement du PSA)

Le score de Gleason moyen était de 6,7 +/- 1,1. Le score de Gleason recueilli était le dernier disponible (Gleason initial, ou Gleason plus récent en cas de récurrence prouvée histologiquement). Pour 7/58 patients (12%), le score de Gleason n'était pas disponible lors du recueil de données. Parmi les scores de Gleason disponibles 3/58 (5%) avait un Gleason < 6, 15/58 (26%) avait un Gleason = 6, 25/58 (43%) avait un Gleason = 7, 5/58 (9%) avait un Gleason = 8, 3/58 (5%) avait un Gleason = 9, et aucun patient n'avait de Gleason = 10. La répartition des scores de Gleason est résumée dans le graphique ci-dessous :

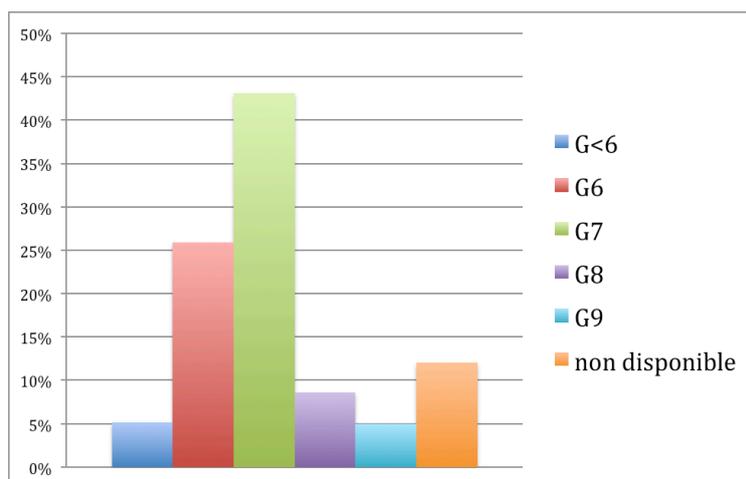


Figure 21 : Répartition des patients selon le score de Gleason.

Concernant le stade initial T des patients (cT ou pT), il n'était pas disponible chez 9/58 patients (16%), 3/58 (5%) correspondaient à des stades T1, 27/58 (47%) à des stades T2, 13/58 (22%) à des stades T3a, et 6/58 (10%) à des stades T3b. La répartition des stades T est résumée dans le graphique ci-dessous :

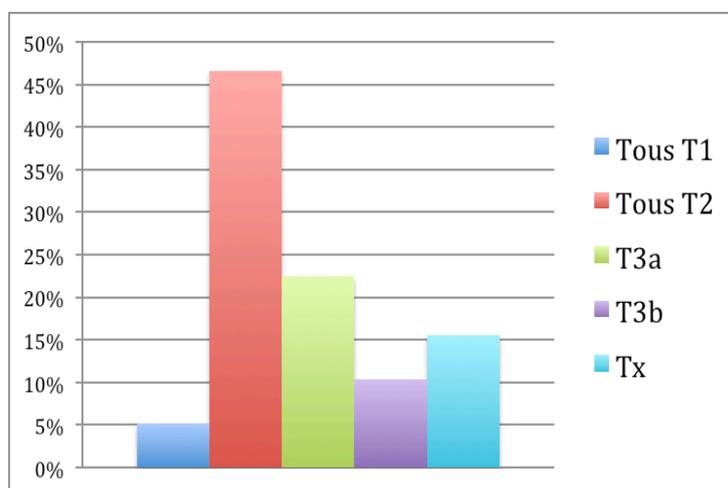


Figure 22 : Répartition des patients selon le stade « T » initial.

Concernant le stade initial N des patients (pN), il était inconnu chez 39/58 patients (67%). Il existait un envahissement ganglionnaire chez 2/58 (3%). Le curage ganglionnaire était négatif chez 17/58 patients (30%). La répartition du statut ganglionnaire initial (pN) est résumée dans le graphique ci-dessous :

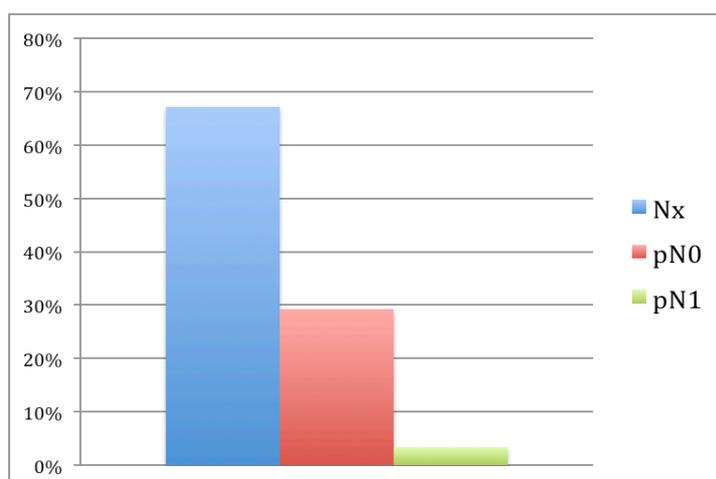


Figure 23 : Répartition des patients selon le stade « pN » initial.

Sur les 33/58 patients (59%) patients traités initialement par prostatectomie, 23/33 (70%) avaient des marges chirurgicales saines, 5/33 (15%) avaient des marges chirurgicales atteintes et chez 5/33 (15%) patients le statut R n'était pas disponible. La répartition des stades R des patients traités chirurgicalement est mentionnée dans le graphique ci-dessous :

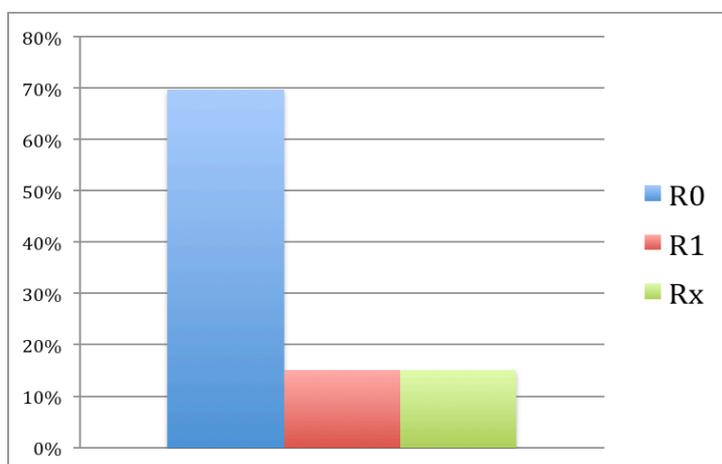


Figure 24 : Répartition des patients traités chirurgicalement selon le stade « R ».

Concernant le traitement initial, 33/58 (58%) patients avaient été traités par prostatectomie, 17/33 (29%) par radiothérapie externe, 2/33 (3%) par curiethérapie, 2/33 (3%) par ultrasons focalisés (ablatherm®), et 4/33 (7%) par hormonothérapie seule.

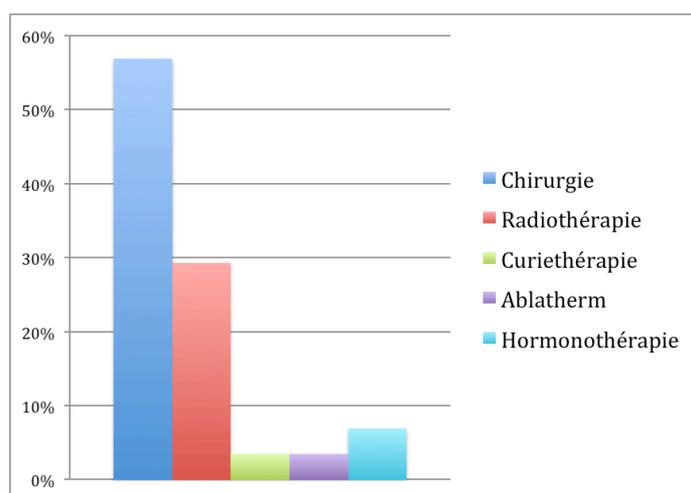


Figure 25 : Répartition des patients selon le traitement initial.

Sur les 58 patients, 19 (33%) avaient eu un curage ganglionnaire pelvien bilatéral et 39 (67%) n'avaient pas eu de curage ganglionnaire.

Sur les 58 patients, 37 (64%) avaient eu au moins un traitement secondaire, et 21 (36%) n'avaient pas eu de traitement secondaire. Le graphique ci-dessous montre la répartition des traitements secondaires : 18/37 (49%) radiothérapie pelvienne, 23/37 (62%) hormonothérapie, 6/37 (16%) ablatherm, 1/37 (3%) chimiothérapie et 1/37 (3%) prostatectomie. Certains patients ayant eu plusieurs traitements secondaires, la somme de ces derniers dépasse 100%.

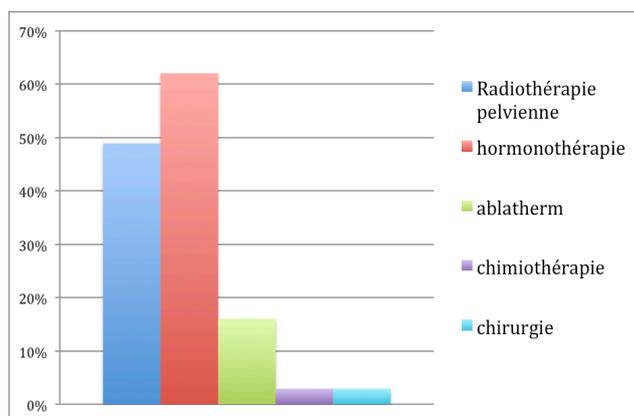


Figure 26 : Répartition des patients selon les traitements secondaires.

Concernant le dernier taux de PSA disponible avant l'examen TEP, il était supérieur ou égal à 2 ng/mL chez 32/58 patients (55%), inférieur à 1 ng/mL chez 12/58 patients (21%) et compris entre 1 et 2 ng/mL chez 14/58 patients (24%). Le PSA moyen était de 6,7 +/- 19,8 ng/mL et le PSA médian à 2,4 ng/mL.

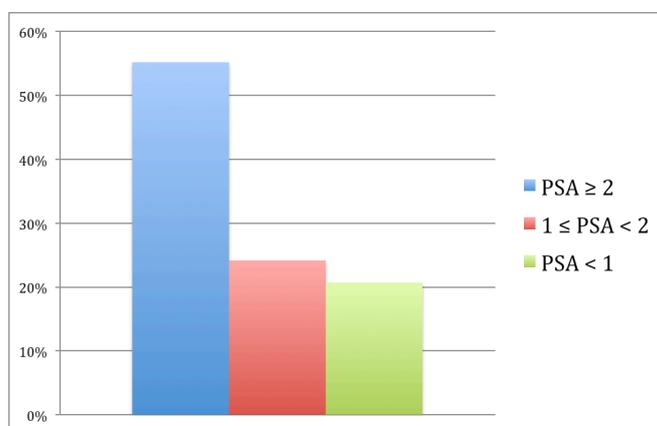


Figure 27 : Répartition des patients selon le taux de PSA avant l'examen TEP.

Les données concernant la cinétique du PSA ont pu être calculées chez 53/58 patients (91%) et un taux de PSA antérieur pour le calcul de la cinétique n'était pas disponible chez 5/58 patients (9%).

Le temps de doublement (TD) moyen était 8,2 +/- 7,5 mois et le TD médian de 5,9 mois. 28/58 (48%) patients avaient un TD supérieur à 6 mois et 25/58 (43%) un TD inférieur ou égal à 6 mois, 5/58 (9%) n'étaient pas calculables.

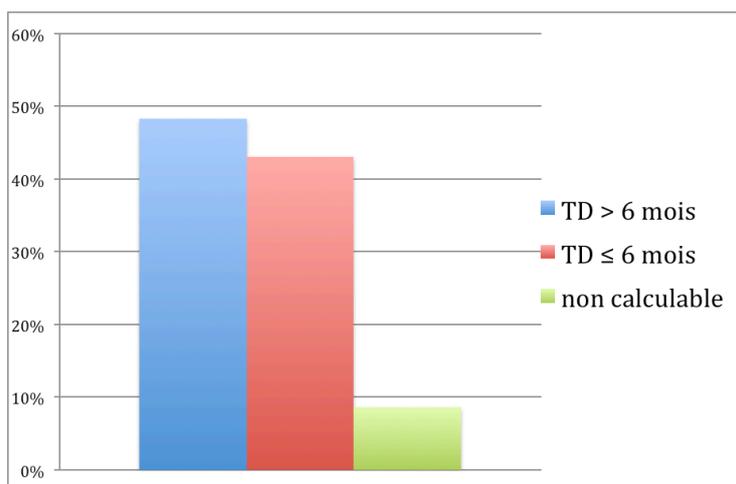


Figure 28 : Répartition des patients selon le temps de doublement (TD).

La vitesse moyenne était 7,4 +/- 15 ng/mL/an et la vitesse médiane de 1,9 ng/mL/an. 26/58 (45%) patients avaient une vitesse supérieure ou égale à 2 ng/mL/an et 27/58 (46%) une vitesse inférieure à 2 ng/mL/an, 5/58 (9%) n'étaient pas calculables.

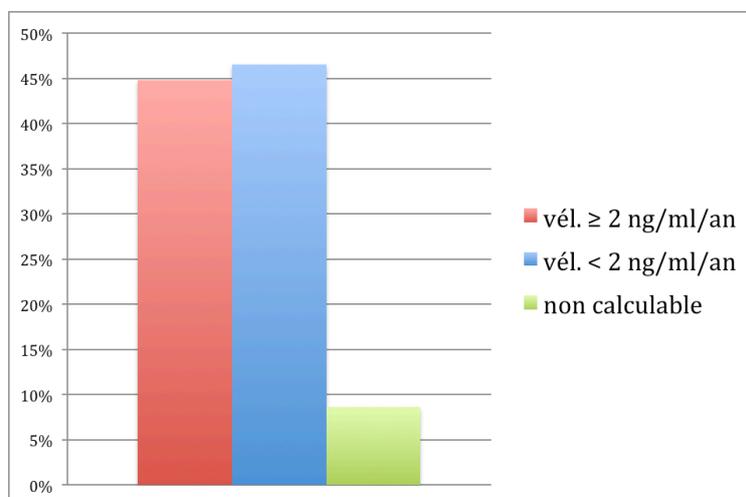


Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la vitesse (vél.).

Lors de l'examen TEP, 17/58 patients (29%) présentaient une ascension des PSA sous hormonothérapie conventionnelle (résistance à la castration) et 41/58 patients (71%) n'avaient pas d'hormonothérapie en cours.

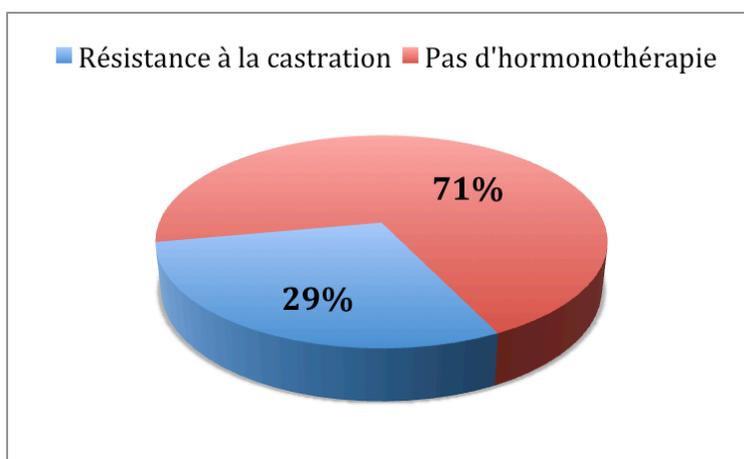


Figure 30 : Statut hormonal lors de l'examen TEP.

Concernant l'imagerie pelvienne (scanner abdomino-pelvien ou IRM pelvienne), elle était disponible chez 31/58 patients (53%) et non disponible chez 27/58 patients (47%). 22 patients avaient eu uniquement un scanner, 8 patients avaient eu uniquement une IRM et 1 patient avait eu les 2 examens.

Concernant la scintigraphie osseuse, elle était disponible chez 44/58 patients (76%), et non disponible chez 14/58 patients (24%).

Les délais entre la réalisation de l'imagerie pelvienne ou de la scintigraphie osseuse et celle de la TEP, sont résumés dans le tableau ci-dessous :

<i>Délai (jours)</i>	<i>Imagerie Pelvienne</i>	<i>Scintigraphie osseuse</i>
Moyenne	101,7	108,6
Ecart-type	66,1	78,4
Médiane	88,5	93,5
Intervalle	(10 - 231)	(4 - 310)
Délai non disponible	9/31 (29%)	3/44 (7%)

2. Résultats des examens TEP

Au niveau de l'ensemble de la population, indépendamment du PSA et de sa cinétique, le nombre d'examen TEP positifs était de 33/58 (57%) et le nombre d'examen TEP négatifs était de 25/58 (43%).

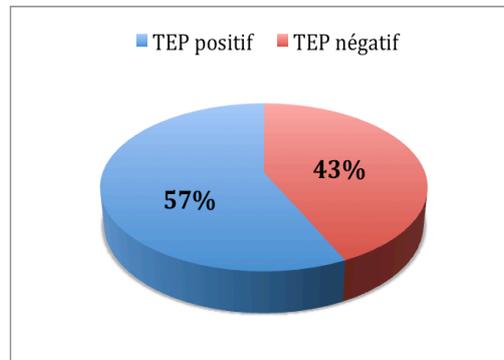


Figure 31 : Résultats des examens TEP au niveau de l'ensemble de la population.

Le taux de PSA moyen dans le groupe « TEP positifs » était de 10,8 +/- 25,9 ng/mL et le taux de PSA médian de 3,9 ng/mL. Le taux de PSA moyen dans le groupe « TEP négatifs » était de 1,4 +/- 1,4 ng/mL et le taux de PSA médian de 1,1ng/mL. Il existait une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,01$).

Parmi les 32 patients avec un $PSA \geq 2$, 26/32 (81%) avaient une TEP positive. Parmi les 14 patients avec $1 \leq PSA < 2$, 5/14 (36%) avaient une TEP positive. Parmi les 12 patients avec un $PSA < 1$, 2/12 (17%) avaient une TEP positive.

Le graphique ci-dessous illustre les résultats de l'examen en fonction du PSA :

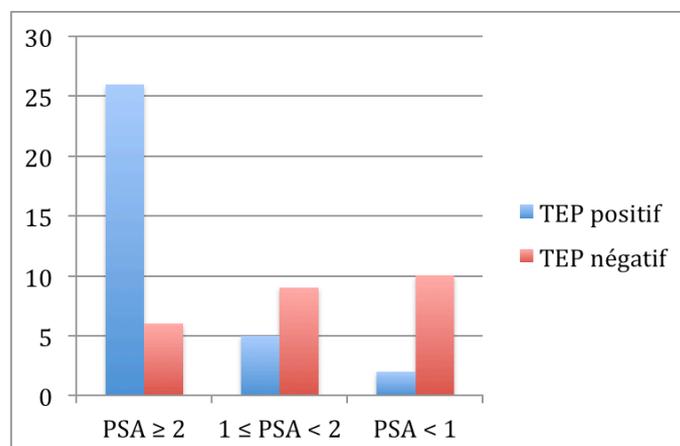


Figure 32 : Positivité en fonction du taux de PSA.

Concernant les 53 patients avec un TD disponible, le TD moyen dans le groupe « TEP positifs » était de 6,7 +/- 5,3 mois et le TD médian de 5,0 mois. Le TD moyen dans le groupe « TEP négatifs » était de 10,1 +/- 9,2 mois et le TD médian de 6,3 mois. Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,175$).

Parmi les 26 patients avec un TD > 6 mois, 13/26 (50%) avaient une TEP positive. Parmi les 13 patients avec $3 \leq \text{TD} \leq 6$ mois, 7/13 (54%) avaient une TEP positive. Parmi les 14 patients avec un TD < 3 mois, 10/14 (71%) avaient une TEP positive.

Le graphique ci-dessous illustre les résultats de l'examen en fonction du TD du PSA :

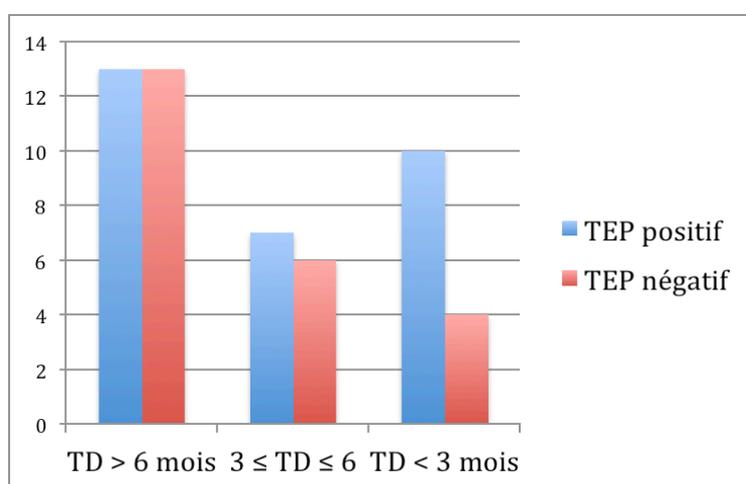


Figure 33 : Positivité en fonction du TD du PSA.

Concernant les 53 patients pour qui la vélocité était disponible, la vélocité moyenne dans le groupe « TEP positifs » était de 11,8 +/- 18,9 ng/mL/an et la vélocité médiane de 3,8 ng/mL/an. La vélocité moyenne dans le groupe « TEP négatifs » était de 1,6 +/- 2 ng/mL/an et la vélocité médiane de 0,7 ng/mL/an. Il existait une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,01$).

Parmi les 26 patients avec une vélocité ≥ 2 ng/mL/an, 22/26 (85%) avaient une TEP positive. Parmi les 27 patients avec une vélocité < 2 ng/mL/an, 8/27 (30%) avaient une TEP positive.

Le graphique ci-dessous illustre les résultats de l'examen en fonction de la vélocité du PSA :

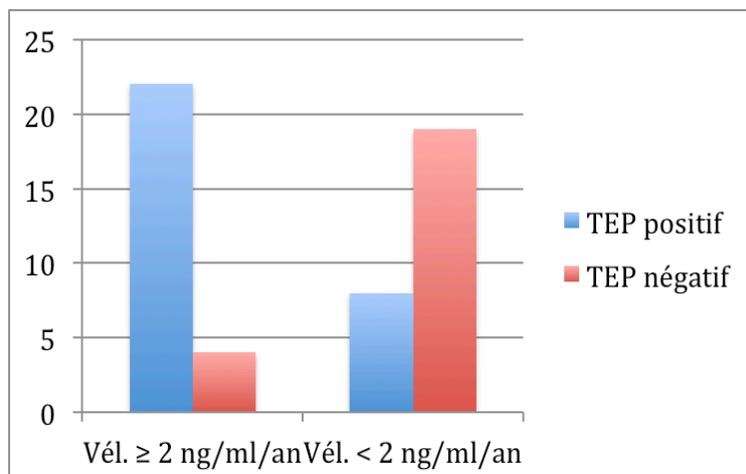


Figure 34 : Positivité en fonction de la vélocité du PSA.

Concernant le traitement éventuel par hormonothérapie conventionnelle, il existait une association significative entre le statut de résistance à la castration et la positivité de l'examen TEP, avec un Odds Ratio de 5,4 (IC à 95% : 1,35 – 21,68).

Chez les patients résistants à la castration 14/17 (82%) avaient un examen TEP positif, contre 19/41 (46%) chez les patients non traités par hormonothérapie lors de l'examen TEP.

Dans le groupe de patients résistants à la castration, le PSA moyen était de 15,7 +/- 34,6 et le PSA médian de 4,6. Dans le groupe de patients sans hormonothérapie, le PSA moyen était de 3,0 +/- 3,6, et le PSA médian de 1,7.

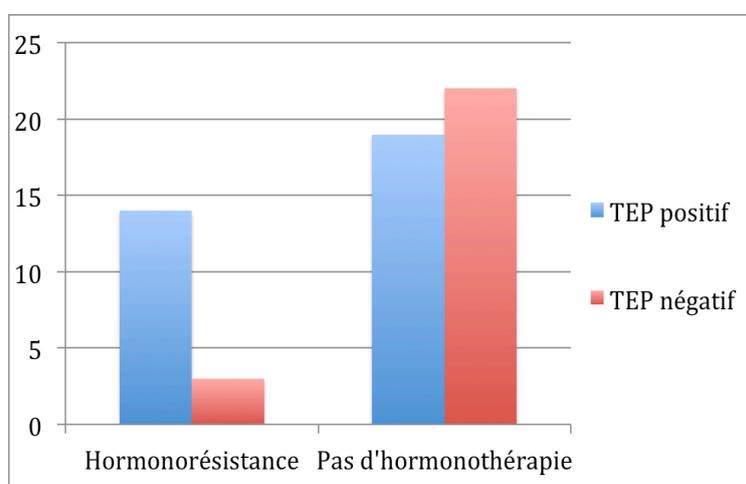


Figure 35 : Positivité en fonction du statut thérapeutique hormonal.

Sur les 51 patients pour qui le score de Gleason était disponible, le Gleason moyen dans le groupe « TEP positifs » était de 6,9 +/- 1,3 et le Gleason médian de 7,0. Le Gleason moyen dans le groupe « TEP négatifs » était de 6,5 +/- 0,8 et le Gleason médian de 7,0. Il existait une tendance à la positivité en cas de Gleason élevé mais sans différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,08$).

Parmi les 8 patients avec un Gleason > 7, 7/8 (88%) avaient une TEP positive. Parmi les 25 patients avec un Gleason = 7, 14/25 (56%) avaient une TEP positive. Parmi les 18 patients avec un Gleason < 7, 8/18 (44%) avaient une TEP positive.

Le graphique ci-dessous illustre les résultats de l'examen en fonction du score de Gleason.

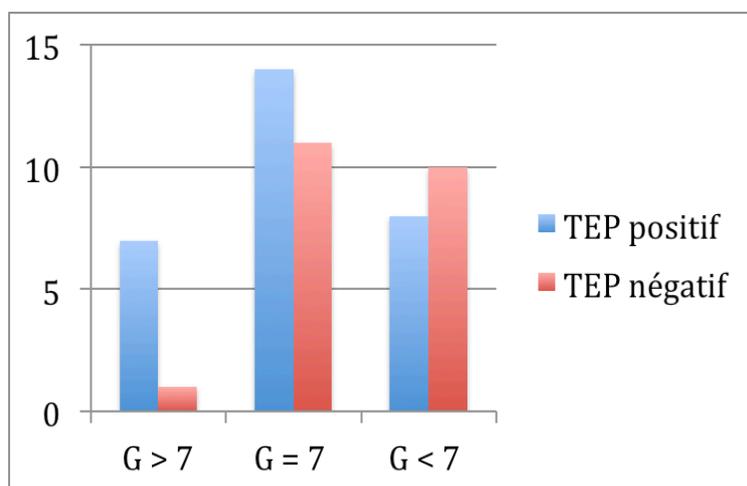


Figure 36 : Positivité en fonction du score de Gleason

Au sein des 33 examens TEP positifs, la répartition des cibles détectées était la suivante :

- 13/33 patients (40%) avaient uniquement une récurrence **locale**,
- 3/33 patients (9%) avaient une récurrence **locale et ganglionnaire**,
- 6/33 patients (18%) avaient une récurrence uniquement **ganglionnaire**,
- 4/33 patients (12%) avaient une récurrence **ganglionnaire et osseuse**,
- et enfin 7/33 patients (21%) avaient une récurrence uniquement **osseuse**.

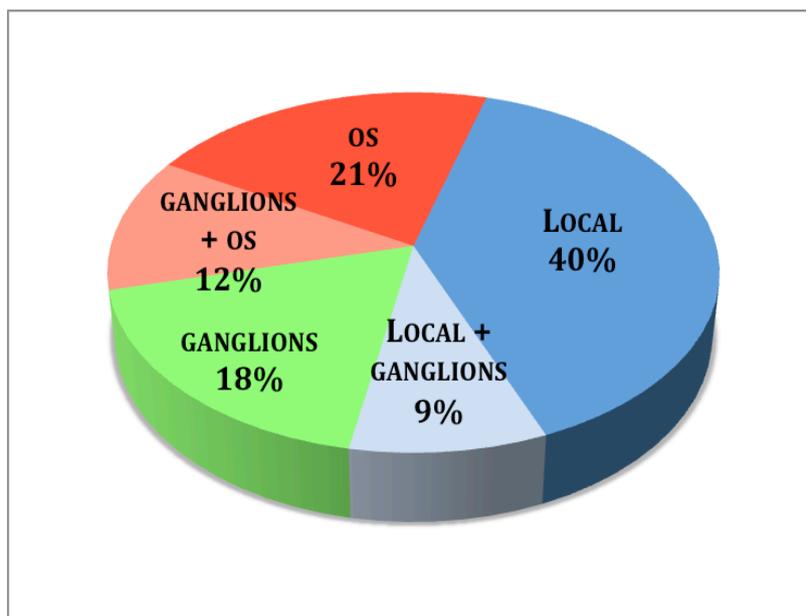


Figure 37 : Répartition des cibles détectées

Concernant l'impact diagnostique, l'examen TEP constituait un apport à la prise en charge, selon les critères préalablement définis, chez 41/58 patients (71%), et l'examen n'avait pas apporté d'information supplémentaire chez 17/58 patients (29%).

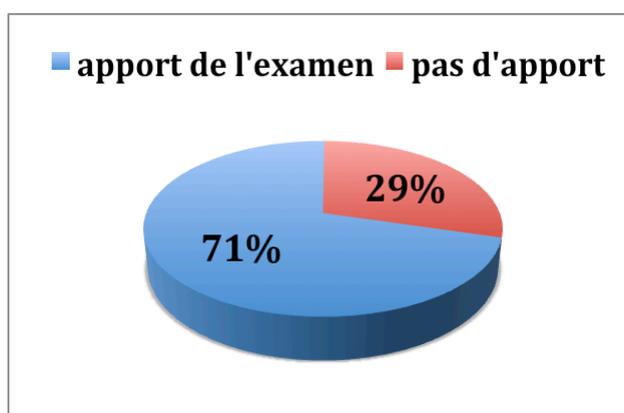


Figure 38 : Impact diagnostique de l'examen

Sur les 41 patients pour qui la TEP avait constitué un apport pour la prise en charge globale, chez 33/41 patients (80%) l'apport était dû à une positivité de l'examen, et chez 8/41 patients (20%), l'apport était dû à une négativité de l'examen, constituant un bilan d'extension avant poursuite de prise en charge au niveau local, par radiothérapie de la loge, chez des patients aux antécédents de prostatectomie.

D'un point de vue de l'impact thérapeutique, les résultats des examens TEP ont abouti à une modification thérapeutique chez 27/58 patients (47%) et aucune modification thérapeutique n'a été réalisée après l'examen quelque soit son résultat chez 31/58 patients (53%). Les modifications thérapeutiques post examen TEP n'ont concerné que des patients ayant un examen positif, soit un taux de modification thérapeutique de 27/33 en cas d'examen TEP positif (82%).

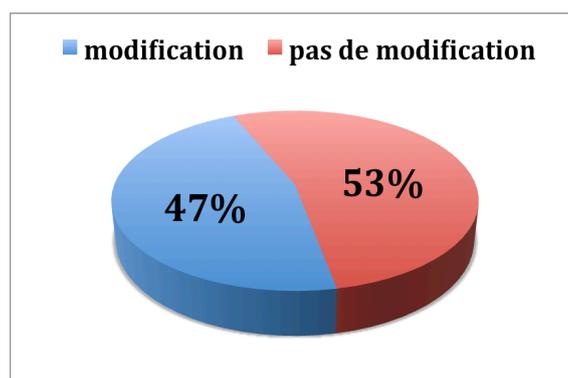


Figure 39 : Impact thérapeutique de l'examen

Parmi les 27 patients chez qui le traitement a été modifié au décours de la TEP, la répartition était la suivante : 10/27 (37%) ont eu une radiothérapie ciblée au niveau ganglionnaire ou osseux, 4/27 (15%) ont eu une radiothérapie pelvienne, 6/27 (22%) ont un traitement par ultrasons focalisés de haute intensité, 1/27 (4%) a eu une prostatectomie de sauvetage, 5/27 (18%) ont une hormonothérapie seule, et enfin 1/27 (4%) a eu une chimiothérapie

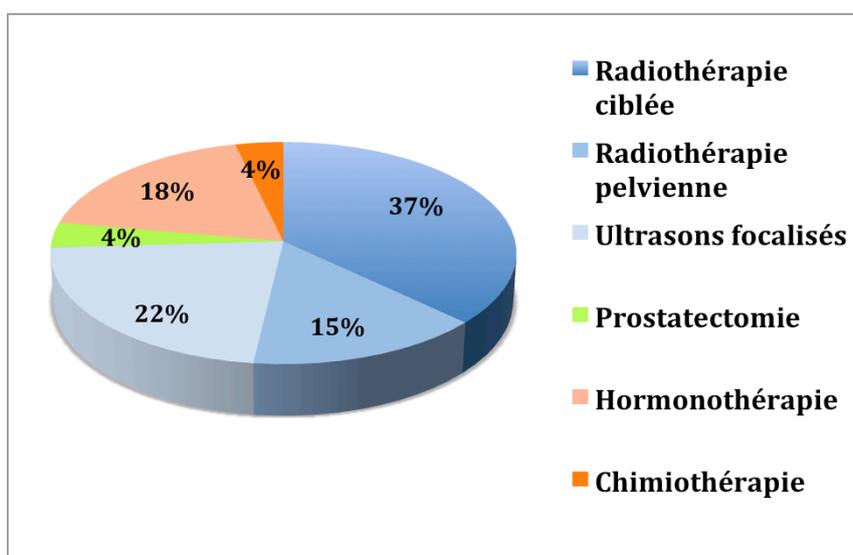


Figure 40 : Répartition des modifications thérapeutiques.

Parmi les patients présentant une récurrence locale, chez 13/16 (81%), cette récurrence locale était isolée. Sur ces 13 récurrences locales isolées, 11 (85%) ont pu être traitées de façon ciblée. Dans les 2 autres cas, un patient a été traité par hormonothérapie conventionnelle et un autre par enzalutamide. Une confirmation de la récurrence était disponible dans 7 cas sur 11 (5 confirmations histologiques et 2 par IRM). Dans 4 cas sur 11 (3 radiothérapies et 1 ablation) la confirmation du diagnostic n'était pas disponible.

La répartition des traitements de sauvetage au niveau local était la suivante : 4/11 (36%) par radiothérapie prostatique ou de la loge prostatique, 6/11 (55%) par ultrasons focalisés et 1/11 (9%) par prostatectomie de sauvetage.

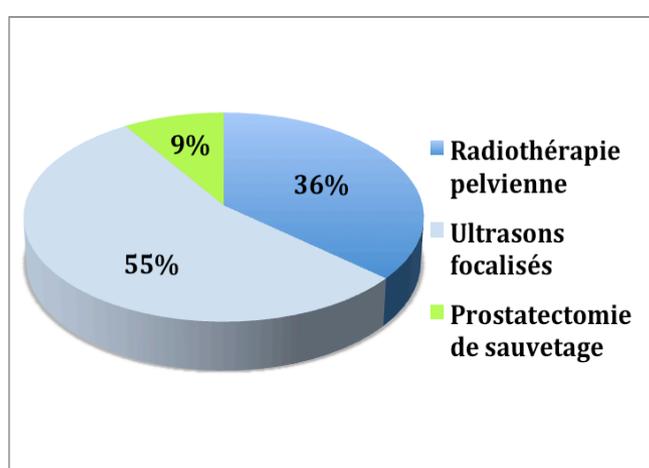


Figure 41 : Répartition des traitements de sauvetage au niveau local.

Parmi les 13 patients qui présentaient une récurrence ganglionnaire, dans 7 cas sur 13 (54%), une seule aire ganglionnaire était positive. Chez la totalité de ces patients (7/7), un traitement par radiothérapie ciblée sur l'aire ganglionnaire en question a pu être réalisé.

Parmi les 11 patients ayant une cible osseuse, celle-ci était unique chez 7/11 (64%). Un traitement par radiothérapie ciblée sur la lésion osseuse en question a pu être réalisé chez 5/7 patients (71%).

Discussion

Les taux de détection de la TEP FCH dans les récurrences de cancers prostatiques sont variables, tout simplement parce qu'ils dépendent de multiples paramètres et on ne peut rapporter un taux de détection dans une étude, sans le corrélérer immédiatement aux taux moyen et médian de PSA de la population étudiée, à la cinétique des PSA et à la proportion de patients résistants à la castration. Le taux de détection, tous PSA confondus, était dans notre étude de 57%, contre 74% dans l'étude prospective de Beheshti *et al.* (132). Cependant, dans cette dernière, le PSA moyen était élevé (46,9 +/- 314 ng/mL) et une majorité de patients était sous hormonothérapie (55%), ces deux facteurs influençant de façon significative les performances de l'examen. En comparaison dans notre étude, le PSA moyen était beaucoup plus faible (6,7 +/- 19,8 ng/mL), tout comme la proportion de patients sous hormonothérapie (29%). Dans une récente étude (233 patients, FCH), Marzola *et al.* rapportaient un taux de détection global, proche du notre, de 54%. Le taux de PSA moyen était de 8 ng/mL et 39% des patients étaient résistants à la castration (131).

Il existait dans notre étude une différence significative des taux moyens de PSA entre les examens TEP positifs et ceux négatifs. Une relation entre la valeur du PSA et le taux de détection TEP a été clairement établie dans de multiples études antérieures, cependant à l'heure actuelle aucun seuil de PSA n'est consensuel pour envisager la réalisation d'une TEP Choline en cas de récurrence biochimique. Kwee *et al.* (135) ont proposé un seuil de 1,1 ng/mL, Graute *et al.* un seuil de 1,74 ng/mL (134). En résumé, il apparaît clair qu'au delà d'un seuil de 2 ng/mL, la TEP semble pouvoir être recommandée, et que sa réalisation entre 1 et 2 ng/mL peut se discuter notamment en cas de cinétique rapide ou de Gleason élevé. Selon Picchio *et al.*, l'examen ne devrait pas être recommandé en dessous de 1 ng/mL, les taux de détection étant faibles (133).

Concernant la cinétique du PSA, nous avons mis en évidence de façon concordante avec la littérature existante, une relation significative entre vélocité du PSA et positivité de la TEP. Le taux de détection était de 85% en cas de vélocité ≥ 2 ng/mL/an, et chutait à seulement 30% en dessous de ce seuil. De la même façon qu'avec le taux de PSA, aucun seuil n'est consensuel pour le moment. Pour Giovacchini *et al.*, un seuil de vélocité de 1ng/mL semblait approprié pour réaliser une exploration par TEP Choline (138). Dans leur étude (170 patients, CCH), les taux de détection étaient respectivement de 21, 56, et 76% en cas de

vélocité < 1 ng/ml/an, comprise entre 1 et 2, ou > 2. De la même façon, pour Castellucci *et al.* qui ont effectué une revue de la littérature concernant l'influence de la cinétique des PSA (CCH), il devient intéressant de réaliser un examen TEP Choline en cas de vélocité > 1 ng/ml/an (137). Pour Graute *et al.* (82 patients, FCH) le seuil de vélocité était de 1,28 ng/mL/an (134). En résumé, une vélocité de plus de 2 ng/mL/an, augmente le taux de positivité, alors qu'en dessous de 1 ng/mL/an, les probabilités de détection sont minces. Entre 1 et 2 ng/mL/an, la réalisation de l'examen reste envisageable. En ce qui concerne le lien entre TD et positivité TEP notre étude n'a pas démontré de lien significatif, même si on observait un taux de détection plus élevé en cas de TD < 3mois (71%) par rapport à un TD > 6 mois (50%). Si plusieurs études ont déjà clairement établi un lien significatif entre les 2 (137), d'autres n'ont pas réussi à l'établir que ce soit avec la CCH (205), ou la FCH (134). En résumé, un TD court, augmente les probabilités d'avoir un examen TEP positif notamment s'il est inférieur à 3 mois. Le seuil le plus fréquemment cité dans la littérature pour recommander la réalisation de l'examen est un TD < 6 mois (118, 137). Le taux de PSA, le TD, et la vélocité doivent donc être impérativement pris en compte, pour une sélection optimale des patients.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien significatif entre score de Gleason et positivité TEP, probablement en raison du faible nombre de patients dans l'étude ayant un Gleason > 7 (8/58 soit 14%), mais les CP peu différenciés sont naturellement moins fréquents. Dans notre étude, 7/8 patients (88%) avec un Gleason > 7 avaient un examen positif. Cette tendance avait déjà été constatée par Cimitan *et al.* (100 patients, FCH) avec parmi les examens négatifs, 87% des patients ayant un Gleason ≤ 7 (206). Deux études ont mis en évidence sur de petites séries (CCH, 14 et 26 patients), un lien entre intensité de fixation en TEP exprimée sous forme de ratios (SUVmax lésion / SUVmax bruit de fond environnant), et l'agressivité tumorale (Gleason et Ki-67 notamment) (142, 143).

Dans notre étude un lien significatif a été mis en évidence entre le statut thérapeutique hormonal et la positivité de l'examen TEP. Comme les patients présentaient tous une ascension des PSA, ceux traités par hormonothérapie étaient donc résistants à la castration. Le taux de positivité était de 82% chez les patients en progression sous hormonothérapie et de seulement 46% en l'absence de traitement par hormonothérapie. Ceci peut simplement s'expliquer par la différence de PSA entre les 2 groupes avec un PSA médian de 4,6 pour les patients résistants à la castration et de 1,7 dans l'autre groupe. Beheshti *et al.* avaient souligné

ce même point en trouvant une différence significative des taux moyens de PSA entre les 2 groupes (132). Ceci est conforté par l'étude de Giovacchini *et al.* qui dans une série de 358 patients en récurrence biochimique (CCH), ont mis en évidence un lien significatif entre hormonothérapie et positivité TEP uniquement sur l'analyse univariée et non lors de la comparaison à d'autres variables comme le taux de PSA ou le Gleason (145). En revanche, en cas de CP hormonosensible, il a été démontré une diminution de la fixation de la FCH avec des études *in vitro* et *in vivo* (74, 149). Dost *et al.* recommandent pour éviter les faux-négatifs de stopper le traitement chez les patients hormonosensibles et de surseoir à l'introduction d'une hormonothérapie chez les « hormononaïfs » jusqu'à l'évaluation TEP (52). Pour Schiavina *et al.* l'hormonothérapie doit être arrêtée, chez les patients hormonosensibles, 1 à 2 mois avant l'examen TEP et ces mêmes auteurs pensent qu'il peut être utile d'interrompre l'hormonothérapie même chez les patients hormonorésistants pour révéler certaines lésions restées hormonosensibles (150).

La répartition des cibles détectées dans notre étude était la suivante : 40% pour les récurrences locales, 32% pour les récurrences ganglionnaires, et 28% pour les récurrences osseuses. Cette répartition suit le schéma d'évolution naturelle des CP, tout du moins des CP bien ou moyennement différenciés, à savoir une plus grande fréquence de récurrences locorégionales en comparaison aux récurrences osseuses à distance. Ceci a été rapporté par d'autres auteurs avec la CCH (145) et la FCH (132).

En raison du caractère rétrospectif de notre étude, le but n'était pas de comparer les performances de la TEP FCH par rapport à l'imagerie conventionnelle (IRM pelvienne, TDM abdomino-pelvien ou scintigraphie osseuse), les résultats de ces examens n'étant pas disponibles pour tous les patients (seulement 53% des patients pour l'imagerie pelvienne). De plus quand les résultats étaient disponibles, les délais étaient importants (délais moyens supérieurs à 100 jours à la fois pour l'imagerie pelvienne et pour la scintigraphie osseuse). Ceci était dû au fait que peu de places étaient disponibles pour la réalisation des examens TEP FCH dans le service et qu'en conséquence les délais d'attente étaient souvent longs.

Des études ont déjà comparé la TEP Choline et l'imagerie conventionnelle. Selon une publication récente de Mitchell *et al.* (176 patients en récurrence, CCH, PSA médian : 7,2 ng/mL), la TEP augmente le taux de détection de 32% par rapport à l'imagerie conventionnelle (117). Comme démontré par Panebianco *et al.* pour la détection des récurrences locales après prostatectomie, l'IRM semble supérieure pour les lésions de petites tailles (< 7,5

mm) grâce à une meilleure résolution spatiale que la TEP. Mais la sensibilité de la TEP rejoint celle de l'IRM en cas de lésion > 7,5 mm (119). En cas de prostate en place, il faut garder à l'esprit que les pathologies bénignes (prostatite, hyperplasie bénigne) donnent des faux positifs et que l'intensité de fixation ne permet pas de faire la différence avec une récurrence locale, même si les biopsies peuvent être orientées (95). Pour dépister l'envahissement ganglionnaire, la TEP Choline a une sensibilité de 64% et une spécificité de 90% (analyse par ganglion), selon Scattoni *et al.*, qui ont comparé les résultats de la TEP au curage pelvien bilatéral +/- étendu au niveau rétropéritonéal en cas de positivité TEP, chez 26 patients (63 ganglions) avec un PSA médian de 1,98 ng/mL (122). Le défaut de sensibilité de la TEP vient de son incapacité à détecter les atteintes ganglionnaires de petites tailles, en raison de la limite de résolution spatiale. Le diamètre des ganglions « vrais positifs » était d'ailleurs significativement plus élevé que celui des « faux négatifs » : 15,0 mm versus 6,3. L'IRM, y compris l'IRM de diffusion, semble présenter le même défaut de sensibilité (105). Contractor *et al.* ont mis en évidence une supériorité de la TEP (CCH) par rapport à l'IRM standard, avec une sensibilité de 52% versus 19% pour l'IRM (analyse par ganglion) pour une spécificité commune d'environ 98% (104). Pour la détection des métastases osseuses, les performances de la TEP Choline sont supérieures à la scintigraphie osseuse (SO), avec dans l'étude de Fuccio *et al.* (123 patients, CCH, PSA médian : 3,3 ng/mL) 30 lésions osseuses supplémentaires visualisées chez 15% des patients (153). Cependant aucune étude n'a comparé les performances de la TEP Choline avec la SO couplée de façon systématique à la TEMP-TDM (tomographie par émission monophotonique - tomodensitométrie). Selon Langsteger *et al.*, la sensibilité de la TEP FCH est similaire à la TEP FNa soit 91%, mais la spécificité de la TEP FCH est supérieure (89% versus 83%) (165). De plus la SO et la TEP FNa ne permettent pas la recherche de récurrences au niveau local ou ganglionnaire, ce qui représentait 72% des cibles détectées dans notre étude. Il faut garder à l'esprit que la TEP FCH ne détecte pas les lésions osseuses intensément condensantes (> 825 UH), qui selon Beheshti *et al.*, pourraient être des lésions quiescentes après hormonothérapie (166).

Le but de l'étude était d'évaluer l'impact clinique de l'examen sur la prise en charge des récurrences des CP : impact diagnostique et impact thérapeutique. Le premier point important de nos résultats était l'impact diagnostique. Dans plus de 70% des cas, la réalisation de la TEP FCH constituait un apport concernant la prise en charge du patient. Il pouvait s'agir d'expliquer une récurrence biochimique, de confirmer ou infirmer un diagnostic positif ou différentiel, ou encore de réaliser un bilan d'extension avant une poursuite de la prise en

charge. Il a été considéré qu'un TEP négatif pouvait constituer un apport à la prise en charge, uniquement quand l'objectif était de réaliser un bilan d'extension avant radiothérapie pelvienne de sauvetage lors des récidives après prostatectomie. Pour un maximum d'efficacité en termes de survie sans récurrence, ce traitement empirique doit être réalisé au taux de PSA le plus faible possible, idéalement moins de 0,5 ng/mL (207). Dans une étude incluant 1540 patients traités par radiothérapie de sauvetage après prostatectomie, Stephenson et al. ont rapporté une survie sans progression à 6 ans de 48% en cas de PSA < 0,5 ng/mL et de seulement 18% en cas de PSA > 1,5 ng/mL. Pour de si faibles valeurs de PSA, le taux de détection de la TEP-Choline est faible, mais le risque de localisation à distance l'est aussi, sauf en cas de cancer peu différencié. Dans une étude portant sur 37 patients, en récurrence après prostatectomie (TEP CCH, PSA médian : 0,5 ng/mL), le taux de détection était de seulement 30% et dans 13% des cas ces anomalies étaient situées en dehors du volume cible prévu (208). Cimitan *et al.* suggèrent une utilité de l'examen dans cette indication seulement en cas de Gleason > 7 (206). Reske *et al.* ont réalisé une étude prospective de suivi après radiothérapie de sauvetage, chez 27 patients ayant une TEP CCH juste avant le début des séances de radiothérapie (130). Au terme d'un suivi de moyen de plus de 76 mois, 11/27 patients (41%) n'ont pas eu de récurrence. 16/27 patients (59%) ont présenté une récurrence après un délai moyen de 34 mois, et chez 30% de ces patients il existait lors de la TEP des hyperfixations ganglionnaires ou osseuses en dehors du champ de radiothérapie laissant présager d'un échec ultérieur de la radiothérapie de sauvetage.

Le deuxième point important de nos résultats était l'impact thérapeutique. Près de la moitié (47%) des patients de l'étude ont eu une modification thérapeutique en rapport avec les résultats de la TEP. Le troisième point important était que dans 78% des cas, les modifications thérapeutiques concernaient des traitements localisés (radiothérapie ciblée au niveau ganglionnaire ou osseux dans 37% des cas, radiothérapie pelvienne de sauvetage dans 15% des cas, ultrasons focalisés dans 22% des cas, et prostatectomie de sauvetage dans 4% des cas). Soyka *et al.* avaient eux aussi évalué l'impact thérapeutique de la TEP FCH de façon rétrospective, chez 156 patients en récurrence biochimique, avec un PSA médian avant TEP de 3,4 ng/mL (209). Le taux de modifications thérapeutiques était similaire au nôtre (48%). La TEP FCH semble donc avoir un impact thérapeutique supérieur en cas de récurrence biochimique, en comparaison au bilan d'extension initial avant traitement curatif en cas de CP à risque intermédiaire ou élevé. Dans cette indication Beheshti *et al.* avaient mis en évidence de façon prospective (130 patients, FCH), une modification de traitement chez 15% de

l'ensemble de la population et chez 20 % des patients à risque élevé (90), les modifications étant de type « up-staging » avec décision de prise en charge palliative.

En cas d'examen TEP positif lors d'une récurrence, celui-ci permettait de séparer les patients en 2 catégories :

- une catégorie de patients passant en prise en charge palliative en cas de découverte d'une atteinte ganglionnaire disséminée et/ou de multiples localisations osseuses secondaires, ou bien en cas de cibles limitées en TEP mais non accessibles à un traitement focalisé.
- une catégorie de patients avec des cibles TEP en nombre limité, pouvant faire envisager un traitement focalisé dans l'espoir de ralentir la progression de la maladie sans que cela soit synonyme de traitement curatif. Il est facile de concevoir qu'en cas de récurrence locale un traitement de sauvetage type radiothérapie pelvienne, ablathern ou chirurgie puisse être en intention curative, mais en cas de cible(s) ganglionnaire(s) ou osseuse(s), traitée(s) par radiothérapie de sauvetage ciblée, ces traitements ne peuvent plus être considérés comme curatifs.

Soyka *et al.* ont considéré cette même dichotomie dans leur étude (209). Dans notre étude nous nous sommes contentés de décrire les différents changements thérapeutiques. Soyka *et al.* ont eux calculé un différentiel entre le traitement prévu avant TEP et le traitement réalisé après TEP. Même si les « guidelines » codifient cette prise en charge empirique, il peut parfois être difficile de prédire de façon rétrospective quel aurait été le traitement si le patient n'avait pas eu d'examen TEP. Soyka *et al.* ont considéré que chez 8 de leur patients, un examen TEP négatif avait permis une adaptation du champ de radiothérapie, ce qui paraît difficile à envisager. Autant en cas de positivité hors du champ prévu de radiothérapie, la TEP peut permettre une extension de ce dernier, autant en cas d'examen négatif il n'est pas possible d'exclure formellement des métastases ganglionnaires trop petites pour être détectées. Considérer un changement thérapeutique chez ces patients peut entraîner une surestimation du taux de modifications thérapeutiques. Dans notre étude, nous avons considéré que seuls les examens TEP positifs pouvaient être à l'origine d'un changement thérapeutique (impact thérapeutique), un examen négatif pouvant néanmoins constituer un apport à la prise en charge (impact diagnostique), en tant que bilan d'extension négatif.

Un dernier point important de nos résultats, était le nombre élevé de cibles isolées (81% des récurrences locales, 54% des récurrences ganglionnaires, 64% des récurrences osseuses).

Cette détection précoce de récurrences isolées a permis une adaptation de la prise en charge des patients, avec des traitements localisés pour 85% des récurrences locales isolées, 100% des récurrences ganglionnaires isolées, et 71% des récurrences osseuses isolées. D'un point de vue global, 78% des modifications thérapeutiques concernaient des traitements localisés selon la répartition suivante : radiothérapie ciblée au niveau ganglionnaire ou osseux dans 37% des cas, radiothérapie pelvienne de sauvetage dans 15% des cas, ultrasons focalisés dans 22% des cas et prostatectomie de sauvetage dans 4% des cas. Cependant ces traitements réalisés en cas de récurrence focalisée n'ont d'intérêt qu'en cas de morbidité acceptable pour le patient et de bénéfices en termes de survie, ce qui reste à démontrer par des études prospectives multicentriques. Il est par ailleurs fondamental de garder à l'esprit que la TEP détecte la maladie « macroscopique », et qu'il existe très fréquemment d'autres cibles non détectées ganglionnaires ou osseuses. Formuler l'hypothèse selon laquelle traiter de façon ciblée cette maladie « macroscopique » permet de juguler la maladie, au moins de façon momentanée, reste logique.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'un curage ganglionnaire de sauvetage. Passoni *et al.* ont étudié de façon prospective 46 patients (CCH) en récurrence après prostatectomie, présentant une fixation ganglionnaire unique en TEP, traités par curage ganglionnaire de sauvetage (pelvien bilatéral +/- rétropéritonéal). Le PSA médian était faible (0,5 ng/mL), et le protocole de réalisation et d'interprétation des TEP n'était pas détaillée. Dans seulement 24 % des cas (11/46 patients) l'hyperfixation unique en TEP correspondait au seul ganglion atteint lors du curage, traduisant une nouvelle fois l'incapacité de la TEP à détecter des métastases de petites tailles. Ceci implique qu'en cas de curage de sauvetage, il doit être élargi aux aires ganglionnaires négatives en TEP, et explique pourquoi en cas de radiothérapie ciblée sur le ou les ganglion(s) positif(s) en TEP, même en cas de contrôle momentané de la maladie, la rechute finit par survenir au niveau d'une aire ganglionnaire non irradiée le plus souvent. Dans une étude prospective de Rigatti *et al.*, 72 patients en récurrence après prostatectomie avec une ou deux cibles ganglionnaires pelvienne ou rétropéritonéale (TEP CCH) ont été traités par curage ganglionnaire pelvien +/- rétropéritonéal. Une réponse biochimique a été obtenue chez près de 57% des patients (PSA < 0,2 ng/mL 40 jours après chirurgie), mais de façon non durable, avec une médiane de récurrence de 18 mois. Dans 19% et 34% des cas il n'y avait pas de récurrence à 5 ans, respectivement biochimique ou clinique. Les auteurs définissaient un groupe de patients prédisposés à une réponse biochimique : PSA < 4, délai entre prostatectomie et récurrence > 24 mois et stade pN0 après curage initial (210). Dans une étude

prospective chez 47 patients en récurrence biochimique (PSA moyen : 11 ng/mL) avec positivité ganglionnaire en TEP (CCH ou FCH) traités par curage pelvien bilatéral +/- rétropéritonéal, Jilg *et al.* ont mis en évidence une réponse biochimique complète (PSA < 0,2 un mois après chirurgie) chez 46% des patients, suivie d'une réponse biochimique persistante à 1 an chez 72% de ces patients répondeurs (211). Dans 27 cas une radiothérapie ciblée a été réalisée sur les aires ganglionnaires atteintes après curage. Il n'y avait pas de différence entre les groupes avec ou sans radiothérapie adjuvante, ce que les auteurs attribuent à la taille restreinte de leurs effectifs. La survie sans progression clinique était de 43% à 3 ans, et de 26% à 5 ans. Les facteurs prédictifs d'une réponse biochimique étaient : Gleason ≤ 7 et un stade initial pN0. Les facteurs prédictifs d'une progression clinique étaient : Gleason > 7, positivité ganglionnaire au niveau rétropéritonéal lors du curage de sauvetage et réponse biochimique incomplète à 1 mois. Le curage de sauvetage, en diminuant la charge tumorale, semble pouvoir retarder la progression de la maladie chez un certain nombre de patients, même si la réponse est souvent momentanée et au prix d'une certaine morbidité. Celui-ci ne doit pas se limiter aux seuls ganglions positifs en TEP, même si la TEP permet de guider le geste chirurgical sur les cibles ganglionnaires à prélever et permet un bilan d'extension à distance avant la chirurgie. Une bonne sélection des patients semble cependant indispensable, avec évaluation du rapport bénéfices / risques.

Les nouvelles techniques de radiothérapie permettent des traitements de sauvetage ciblés. Jereczek *et al.* ont traité par radiothérapie stéréotaxique, 34 patients présentant une récurrence oligométastatique d'un CP (38 lésions dont 19 récurrences locales, 16 récurrences ganglionnaires uniques et 3 osseuses uniques). De façon intéressante, chez 75% des patients avec récurrence ganglionnaire unique, une réponse biochimique complète a été obtenue. Au terme d'un suivi médian de 17 mois, 31% ont présenté une récurrence ganglionnaire en dehors du champ irradié (212). Les auteurs concluent à un bon contrôle tumoral au sein du champ traité, avec une toxicité restant faible. Schick *et al.* ont rapporté une survie à 3 ans sans récurrence biochimique de 54,5% et sans récurrence clinique de 58,6%, chez des patients oligométastatiques (1 à 4 cibles) avec une récurrence ganglionnaire et/ou osseuse en TEP, traitée(s) par radiothérapie hautes doses sur les sites détectés, avec hormonothérapie adjuvante (213). Pour l'irradiation des aires ganglionnaires, un complément de dose était délivré sur les ganglions hyperfixants en TEP. Il existait une différence significative entre la survie sans récurrence biochimique à 3 ans des patients ayant une cible unique (66,5%) et celle des patients ayant de 2 à 4 cibles (36,4%). Le PSA médian initial était de 6,7 ng/mL, avec un temps de

doublement médian de 3,7 mois. Le suivi médian était de 31 mois. Les limites de cette étude étaient l'hétérogénéité de la population et des traitements réalisés. Il coexistait des patients avec métastases synchrones (7/50) et métachrones (43/50). 33 patients avaient eu une TEP FCH et 17 une TEP ¹¹C-Acétate. Concernant l'hormonothérapie la durée de traitement était variable, moins de 12 mois chez 32/50 patients, plus de 24 mois chez 11/50 patients. Pour la partie radiothérapie pas moins de 6 schémas thérapeutiques distincts étaient décrits par les auteurs. Néanmoins, les résultats de cette stratégie thérapeutique en terme de survie sont intéressants et ce type de traitement pourrait permettre d'allonger les périodes sans rechute entre deux traitements par hormonothérapie séquentielle. Une autre étude s'est intéressée à l'augmentation de la dose au niveau des cibles ganglionnaires positives en TEP Choline à la fois lors de l'extension initiale (7 patients / PSA médian 10,4 ng/mL) ou lors de récurrences (19 patients/ PSA médian 12,1 ng/mL). Au terme d'un suivi médian de 28,8 mois, la survie sans récurrence biochimique était de 83% pour les traitements initiaux et de 49% pour les récurrences (126). Là encore l'hétérogénéité de la population constituait une limite aux résultats.

Ces études concernant l'intérêt d'un curage ou d'une radiothérapie de sauvetage comportent des effectifs restreints souvent hétérogènes, d'où l'intérêt d'une confirmation par des études prospectives multicentriques, pour confirmer l'apport d'une telle approche thérapeutique et mieux sélectionner les patients susceptibles d'en bénéficier. Même si la guérison est rarement obtenue, ces traitements semblent pouvoir retarder l'évolution de la maladie. La TEP permet de réaliser une cartographie des cibles lors d'une récurrence et de dépister précocement les patients oligométastatiques éligibles à des traitements de sauvetage.

La Choline n'étant pas spécifique du CP, il est possible en théorie de détecter un second cancer. Dans notre série aucun second cancer n'a été mis en évidence. Garcia *et al.* ont rapporté un taux de détection de second cancer très faible (1,5%), soit 7 patients sur un total de 454 (214).

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif, avec toutes les difficultés que cela implique pour le recueil de données. Nous avons volontairement choisi, contrairement à l'étude de Soyka *et al.* (209), de ne pas envoyer de questionnaire aux praticiens mais de recueillir nous mêmes les informations à partir des dossiers des patients. Une autre limite de l'étude est due au fait qu'une analyse histologique des hyperfixations détectées en TEP n'a pas été systématique, de même qu'une confirmation ou un suivi par le

biais d'autres modalités d'imagerie. C'est la raison pour laquelle l'objectif n'était pas d'évaluer les performances de l'examen en termes de sensibilité et spécificité. Au niveau local, l'obtention d'une preuve histologique est nécessaire avant d'envisager un traitement, cependant lors du recueil de données, sur les 11 patients traités, la confirmation histologique de la récurrence locale isolée n'était disponible que pour 5 patients. Pour 2 patients il existait une concordance avec les anomalies de l'IRM prostatique, et pour les 4 derniers patients, seule l'information du type de traitement réalisé était disponible. Dans notre étude, en dehors des récurrences locales, les traitements par radiothérapie ciblée de sauvetage au niveau ganglionnaire ou osseux ont été effectués le plus souvent en l'absence de vérification histologique, en raison des risques de complications suite à un geste biopsique invasif ou de l'impossibilité de biopsie. La très bonne spécificité de la TEP FCH, mise en évidence dans de nombreuses études et soulignée par une récente méta-analyse (118) (spécificité tous sites confondus de 95,6% pour la FCH), permettait d'être relativement confiant quant à la réelle positivité des cibles détectées en TEP. Enfin l'hétérogénéité de la population, en termes de prise en charge initiale, de taux et de cinétique du PSA, peut constituer une limite supplémentaire. Parmi les patients coexistaient des patients en récurrence après traitement curatif initial, des patients en récurrence déjà traités pour la même raison, et des patients sous hormonothérapie devenus résistants à la castration. L'objectif était cependant d'analyser les patients adressés successivement dans le service, sans réaliser de sélection. Aucune recommandation précise n'existant à l'heure actuelle, les critères d'acceptation de l'examen étaient volontairement peu restrictifs.

Pour ce qui est du protocole de réalisation des examens, il n'existe pas pour le moment de consensus que ce soit au niveau national ou international, ce pour quoi les protocoles décrits dans les différentes études ayant utilisé la FCH sont hétérogènes. La société française de médecine nucléaire (SFMN) a cependant édité un guide pour la rédaction d'un protocole, disponible à l'adresse suivante : <http://www.sfmn.fr/pro/Procedures/procedures.htm>. Un jeûne d'au moins 4 heures est recommandé afin de limiter l'apport exogène en choline et un éventuel phénomène de compétition, mais aussi pour diminuer l'excrétion biliaire de la choline et donc la fixation digestive du traceur au cours de l'examen. Schillaci *et al.* ont même recommandé un régime sans aliment riche en choline pendant une semaine avant l'examen (84), cependant seul un jeûne de 4 à 6 heures est décrit dans l'ensemble des autres études. Pour ce qui est de l'apport hydrique, Chondrogiannis *et al.* (147) recommandaient une restriction hydrique 1 heure avant l'examen pour diminuer l'excrétion urinaire du traceur car

ils ne réalisaient pas d'acquisition dynamique précoce, mais seulement une acquisition statique précoce entre 5 et 10 minutes après injection, l'excrétion urinaire débutant en général à partir de la 5^{ème} minute. Schillaci *et al.* qui ne réalisaient aucune acquisition précoce, hydrataient les malades avec du sérum physiologique après injection de la FCH, permettant une élimination accélérée de la FCH et se contentaient d'images tardives à 45 minutes avec miction juste avant le début de l'acquisition (84). La plupart du temps avec la réalisation d'une acquisition dynamique précoce immédiatement après injection, l'apport hydrique est laissé libre avant l'examen et il est conseillé une bonne hydratation au décours. La dose de FCH injectée varie de 3 à 5 MBq/kg en fonction du type de machine TEP-TDM, les appareillages de dernière génération avec technologie « temps de vol » permettant de réduire la dose. La dose injectée dans notre étude était de 4 MBq/kg. Il est désormais acquis qu'une acquisition précocement après injection doit être réalisée avec la FCH pour s'affranchir de l'excrétion urinaire du traceur qui débute vers 4-5 minutes après injection, tandis que la fixation tumorale est présente dès la fin de la première minute. Certaines équipes réalisent une acquisition pelvienne précoce statique d'une durée de 2 à 4 minutes (89, 147), d'autres préfèrent une acquisition dynamique en « mode liste » d'une durée de 8 à 10 minutes (166). Pour Massaro *et al.* une acquisition précoce statique d'une durée de 2 minutes, réalisée entre 3 et 5 minutes après injection suffit à l'interprétation rendant optionnelle l'acquisition dynamique (215). Dans notre étude une acquisition dynamique précoce était systématiquement réalisée, permettant des reconstructions temporelles de différentes durées, seul moyen d'obtenir une acquisition totalement dépourvue d'activité urinaire au niveau pelvien. De plus l'acquisition dynamique permet une évaluation de la cinétique d'une hyperfixation. Oprea-Lager *et al.* ont mis en évidence l'importance de la cinétique pour l'interprétation des fixations ganglionnaires en réalisant des acquisitions statiques 2 et 30 minutes après injection (89). Les hyperfixations ganglionnaires réactionnelles avaient une cinétique décroissante, tandis que les hyperfixations ganglionnaires pathologiques avaient une fixation stable ou augmentée au temps tardif. De la même façon que Beheshti *et al.* (132), dans notre étude pour des raisons de commodités l'acquisition statique de sommet du crâne jusqu'à mi-cuisses, suivait l'acquisition dynamique. Se basant sur le fait que le maximum de fixation au niveau des cellules tumorales est atteint environ 60 min après injection (74), d'autres auteurs recommandent un début plus tardif de l'acquisition statique. Massaro *et al.* ont constaté une augmentation de la SUVmax et du rapport signal / bruit sur l'acquisition réalisée 60 minutes après injection, et préfèrent cette acquisition à celle débutant 20 minutes après injection (215). Cimitan *et al.* ont constaté une augmentation significative de l'intensité

des lésions entre 15 et 60 minutes après injection au niveau des localisations osseuses (206). Notre protocole pourrait à l'avenir être modifié pour inclure une acquisition plus tardive (> 60 min), en cas de doute concernant une fixation osseuse isolée, un renforcement de l'intensité de fixation pouvant alors conforter le diagnostic. Pour diminuer la fixation urinaire sur l'acquisition tardive, certaines équipes utilisent du furosémide injectable. Pour l'acquisition statique, la majorité des études se contentent d'acquisition du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisses, étant donné la faible probabilité de localisations secondaires isolées au niveau des membres inférieurs. L'intérêt d'un protocole consensuel unique apparaît évident pour permettre des études multicentriques.

Dans l'ensemble de ce travail, nous citons successivement des études réalisées avec la CCH, et des études réalisées avec la FCH. La littérature est hétérogène à ce niveau. La principale différence entre la FCH et la CCH, vient de l'absence d'excrétion urinaire et de la plus courte demi-vie de la CCH, restreignant son utilisation aux sites pourvus d'un cyclotron. Les performances sont cependant voisines pour la plupart des auteurs, même si une récente méta-analyse a mis en évidence une meilleure sensibilité de la TEP FCH (118). Ceci pouvant être notamment expliqué par une perte de résolution spatiale avec la CCH, en raison d'une énergie supérieure des positons (parcours moyen du positon dans l'eau : 0,6 mm versus 1,1). Il faut néanmoins se garder de tirer des conclusions trop hâtives, car les études réalisées avec la CCH étaient en majorité plus anciennes que celle réalisées avec la FCH, ce qui peut constituer un avantage pour la FCH. Premièrement pour chaque nouvel examen il existe une courbe d'apprentissage à l'interprétation et deuxièmement les performances des appareillages TEP ont sensiblement évoluées.

Conclusion

De nombreuses études ont mis en évidence l'apport de la TEP FCH dans les récidives biochimiques des cancers prostatiques et il apparaît désormais indispensable de standardiser les indications et les protocoles d'acquisition, pour permettre une utilisation optimale de cet examen. En détectant précocement des récidives locales, ganglionnaires ou osseuses, pour des taux de PSA encore peu élevés, la TEP FCH permet une modification de la prise en charge du patient, avec des possibilités de traitements de sauvetage, en cas de récidive locale isolée ou de récidive à distance d'étendue limitée. L'impact thérapeutique de la TEP FCH dans cette indication semble donc très intéressant, même si les résultats préliminaires nécessitent d'être confirmés par des études prospectives. Mais au final, une modification précoce de la prise en charge, se basant sur les résultats de la TEP FCH, n'aura d'intérêt que si des bénéfices sont démontrés en termes de survie des patients et de coût de la prise en charge.

Illustrations

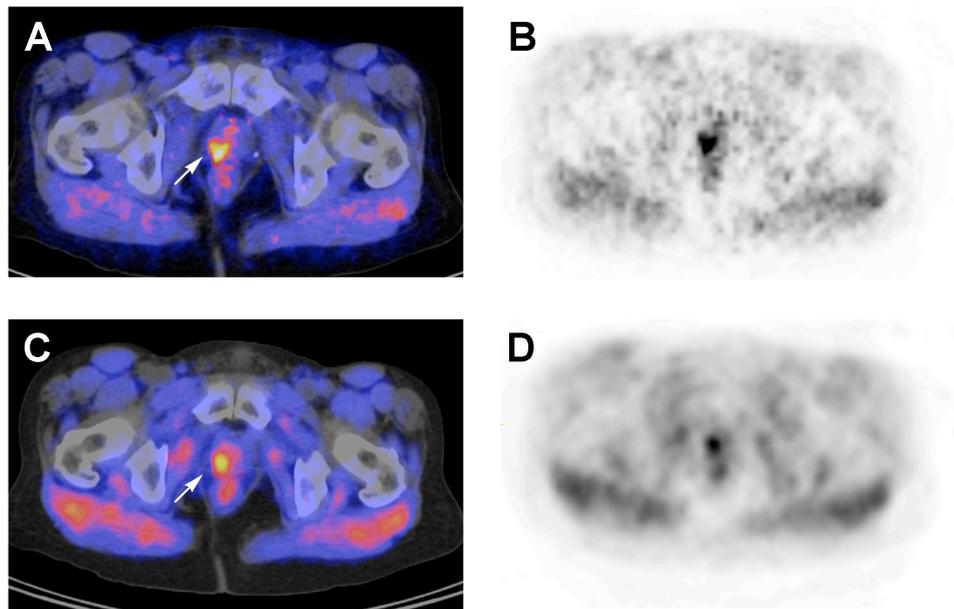


Figure 42 : Récidive prostatique isolée.

Homme de 70 ans avec cancer prostatique Gleason 7 traité par radiothérapie externe. PSA 6,3 ng/mL, TD 4,4 mois, vélocité 9,5 ng/mL/an. Récidive prostatique isolée du lobe droit (flèches) visible sur les images fusion et TEP des acquisitions dynamique (A et B) et statique (C et D). Cette récidive locale isolée a été traitée par ultrasons focalisés.

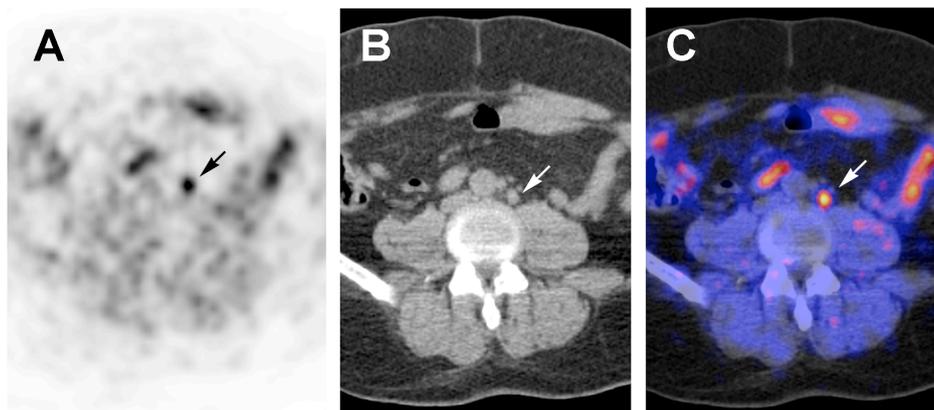


Figure 43 : Récidive ganglionnaire isolée rétropéritonéale.

Homme de 56 ans avec cancer prostatique Gleason 7 traité par radiothérapie externe. PSA 7,6 ng/mL, TD 5,5 mois, vélocité 9 ng/mL/an. Récidive ganglionnaire rétropéritonéale latéro-aortique isolée (flèches) visible sur les images TEP (A), TDM (B), et fusion (C). Cette récidive a été traitée par radiothérapie ciblée avec modulation d'intensité.

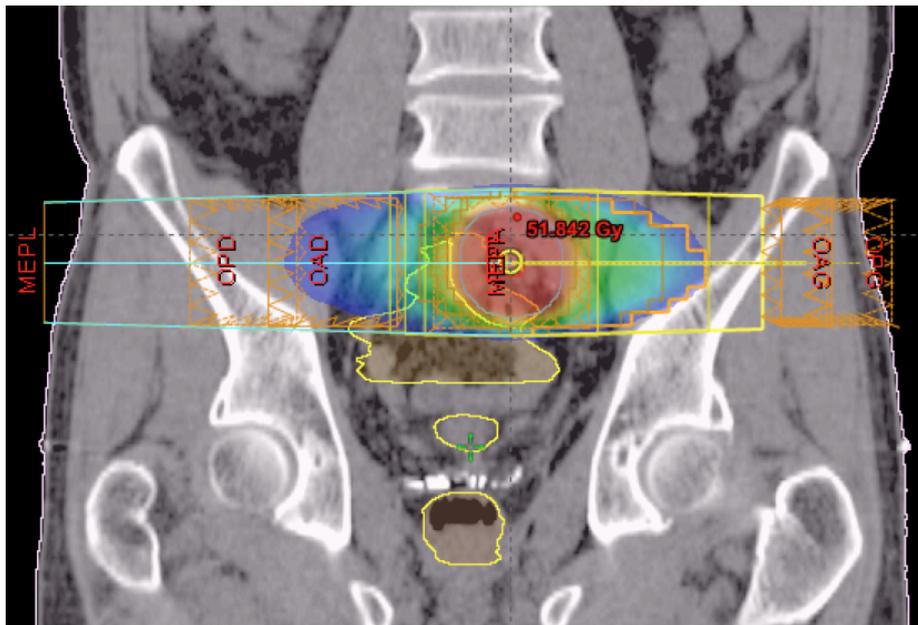


Figure 44 : Radiothérapie ciblée avec modulation d'intensité, calculs dosimétriques. (Planification du traitement d'une récurrence ganglionnaire pré-sacrée).

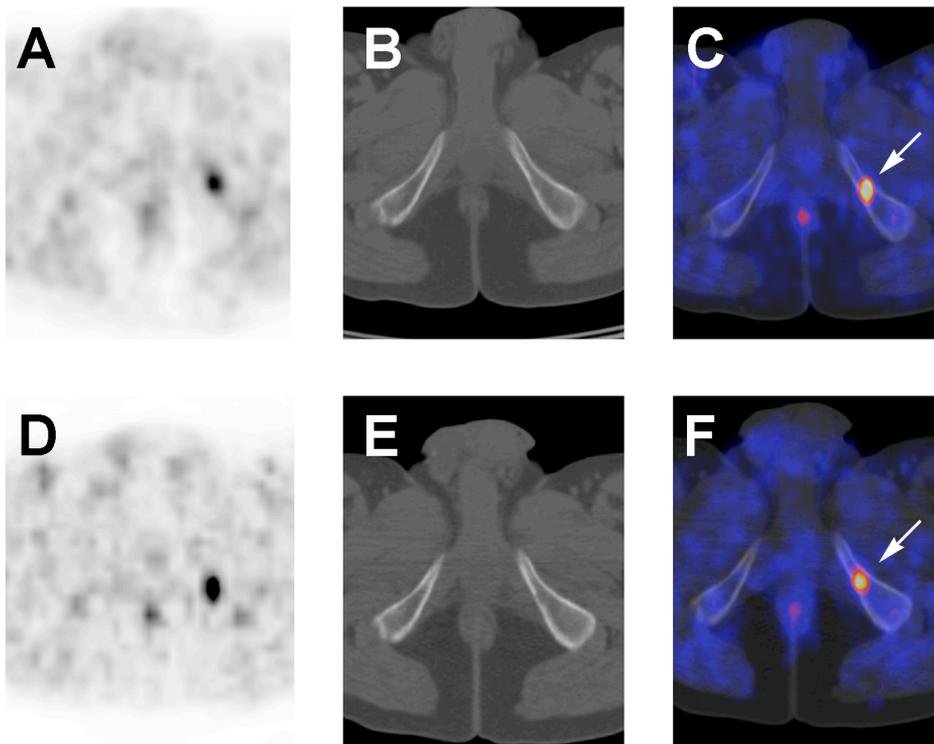


Figure 45 : Localisation osseuse isolée de la branche ischio-pubienne gauche.

Homme de 63 ans avec cancer prostatique Gleason 8 traité par prostatectomie. PSA 1,2 ng/mL, TD 1,4 mois, vélocité 3,6 ng/mL/an. Récurrence osseuse isolée de la branche ischio-pubienne gauche visible sur les images TEP, TDM et fusion des acquisitions dynamique (A, B et C) et statique (D, E et F). Cette récurrence a été traitée par radiothérapie ciblée et hormonothérapie.

Bibliographie

1. P. Boonsirikamchai *et al.*, MR Imaging of Prostate Cancer in Radiation Oncology: What Radiologists Need to Know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* **33**, 741 (May, 2013).
2. T. Seisen, M. Roupret, A. Faix, S. Droupy, [The prostate gland: a crossroad between the urinary and the seminal tracts]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **22 Suppl 1**, S2 (Jun, 2012).
3. A. G. Ayala, J. Y. Ro, R. Babaian, P. Troncoso, D. J. Grignon, The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology* **13**, 21 (Jan, 1989).
4. J. E. McNeal, A. A. Villers, E. A. Redwine, F. S. Freiha, T. A. Stamey, Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *The American journal of surgical pathology* **14**, 240 (Mar, 1990).
5. A. J. Costello, B. W. Dowdle, B. Namdarian, J. Pedersen, D. G. Murphy, Immunohistochemical study of the cavernous nerves in the periprostatic region. *BJU international* **107**, 1210 (Apr, 2011).
6. J. E. McNeal, Regional morphology and pathology of the prostate. *American journal of clinical pathology* **49**, 347 (Mar, 1968).
7. J. E. McNeal, The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* **2**, 35 (1981).
8. J. E. McNeal, D. G. Bostwick, Anatomy of the prostatic urethra. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **251**, 890 (Feb 17, 1984).
9. J. E. McNeal, Normal histology of the prostate. *The American journal of surgical pathology* **12**, 619 (Aug, 1988).
10. J. E. McNeal, Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* **9**, 329 (Oct, 1988).
11. J. E. McNeal, E. A. Redwine, F. S. Freiha, T. A. Stamey, Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *The American journal of surgical pathology* **12**, 897 (Dec, 1988).
12. D. Bonekamp, M. A. Jacobs, R. El-Khouli, D. Stoianovici, K. J. Macura, Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* **31**, 677 (May-Jun, 2011).
13. P. Boyle, J. Ferlay, Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **16**, 481 (Mar, 2005).
14. R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal, Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* **62**, 10 (Jan-Feb, 2012).
15. A. Heidenreich, Guidelines on prostate cancer. *European Association of Urology* (February 2012).
16. M. Quinn, P. Babb, Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU international* **90**, 162 (Jul, 2002).
17. D. G. Zaridze, P. Boyle, M. Smans, International trends in prostatic cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer* **33**, 223 (Feb 15, 1984).
18. W. G. Nelson, A. M. De Marzo, W. B. Isaacs, Prostate cancer. *The New England journal of medicine* **349**, 366 (Jul 24, 2003).
19. G. D. Steinberg, B. S. Carter, T. H. Beaty, B. Childs, P. C. Walsh, Family history and the risk of prostate cancer. *The Prostate* **17**, 337 (1990).
20. B. S. Carter, T. H. Beaty, G. D. Steinberg, B. Childs, P. C. Walsh, Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **89**, 3367 (Apr 15, 1992).
21. O. Bratt, Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *The Journal of urology* **168**, 906 (Sep, 2002).
22. J. P. Richie *et al.*, Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* **42**, 365 (Oct, 1993).

23. C. Gosselaar, M. J. Roobol, R. C. van den Bergh, T. Wolters, F. H. Schroder, Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer--a study based on 8 years and three screenings within the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), Rotterdam. *European urology* **55**, 139 (Jan, 2009).
24. HAS, Cancer de la prostate (Guide affection de longue durée) HAS, (Janvier 2012).
25. I. M. Thompson *et al.*, Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *The New England journal of medicine* **350**, 2239 (May 27, 2004).
26. W. J. Catalona *et al.*, Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **279**, 1542 (May 20, 1998).
27. K. A. Iczkowski *et al.*, Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* **59**, 698 (May, 2002).
28. J. I. Epstein, W. C. Allsbrook, Jr., M. B. Amin, L. L. Egevad, The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology* **29**, 1228 (Sep, 2005).
29. S. J. Freedland *et al.*, Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *The Journal of urology* **171**, 2215 (Jun, 2004).
30. J. I. Epstein *et al.*, Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scandinavian journal of urology and nephrology. Supplementum*, 34 (May, 2005).
31. P. Harnden, M. D. Shelley, B. Coles, J. Staffurth, M. D. Mason, Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology* **8**, 411 (May, 2007).
32. J. I. Epstein, An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology* **183**, 433 (Feb, 2010).
33. U. Ganswindt *et al.*, Distribution of prostate sentinel nodes: a SPECT-derived anatomic atlas. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **79**, 1364 (Apr 1, 2011).
34. A. Mattei *et al.*, The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *European urology* **53**, 118 (Jan, 2008).
35. L. Salomon *et al.*, [Lymphadenectomy and prostate cancer: a statement of the committee of cancerology of the French Association of Urology]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **22**, 510 (Jul, 2012).
36. A. M. Hovels *et al.*, The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology* **63**, 387 (Apr, 2008).
37. M. Eiber *et al.*, Preliminary results for characterization of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer by diffusion-weighted MR-imaging. *Investigative radiology* **45**, 15 (Jan, 2010).
38. A. Briganti *et al.*, Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *European urology* **50**, 1006 (Nov, 2006).
39. I. Brenot-Rossi *et al.*, Radioguided sentinel lymph node dissection in patients with localised prostate carcinoma: influence of the dose of radiolabelled colloid to avoid failure of the procedure. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **35**, 32 (Jan, 2008).
40. G. Holl, R. Dorn, H. Wengenmair, D. Weckermann, J. Sciuk, Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **36**, 1377 (Sep, 2009).
41. D. Weckermann *et al.*, Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *The Journal of urology* **177**, 916 (Mar, 2007).
42. C. Bastide, I. Brenot-Rossi, S. Garcia, D. Rossi, Radioisotope guided sentinel lymph node dissection in patients with localized prostate cancer: results of the first 100 cases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **35**, 751 (Jul, 2009).
43. I. Brenot-Rossi, C. Bastide, Commentary on: Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **36**, 1375 (Sep, 2009).
44. K. R. Hess *et al.*, Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* **106**, 1624 (Apr 1, 2006).

45. O. V. Batson, The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. 1940. *Clinical orthopaedics and related research*, 4 (Mar, 1995).
46. J. C. Cheville *et al.*, Metastatic prostate carcinoma to bone: clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival. *Cancer* **95**, 1028 (Sep 1, 2002).
47. M. Imbriaco *et al.*, A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **4**, 1765 (Jul, 1998).
48. K. Tantivejkul, L. M. Kalikin, K. J. Pienta, Dynamic process of prostate cancer metastasis to bone. *Journal of cellular biochemistry* **91**, 706 (Mar 1, 2004).
49. L. Salomon *et al.*, [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* **20 Suppl 4**, S217 (Nov, 2010).
50. I. Latorzeff *et al.*, [Benefit of intensity modulated and image-guided radiotherapy in prostate cancer]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* **14**, 479 (Oct, 2010).
51. P. C. Walsh, Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *The Urologic clinics of North America* **2**, 125 (Feb, 1975).
52. R. J. Dost, A. W. Glaudemans, A. J. Breeuwsma, I. J. de Jong, Influence of androgen deprivation therapy on choline PET/CT in recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, (Apr 6, 2013).
53. P. Limonta, M. Montagnani Marelli, R. M. Moretti, LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert opinion on investigational drugs* **10**, 709 (Apr, 2001).
54. J. Seidenfeld *et al.*, Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* **132**, 566 (Apr 4, 2000).
55. D. J. Samson *et al.*, Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* **95**, 361 (Jul 15, 2002).
56. P. A. Abrahamsson, Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology* **57**, 49 (Jan, 2010).
57. S. Adami, Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* **80**, 1674 (Oct 15, 1997).
58. K. Fizazi *et al.*, Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* **377**, 813 (Mar 5, 2011).
59. K. Fizazi *et al.*, Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The lancet oncology* **13**, 983 (Oct, 2012).
60. H. I. Scher *et al.*, Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine* **367**, 1187 (Sep 27, 2012).
61. J. S. de Bono *et al.*, Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* **376**, 1147 (Oct 2, 2010).
62. C. Parker *et al.*, Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* **369**, 213 (Jul 18, 2013).
63. J. M. Riedinger, N. Eche, Y. Fulla, F. Thuillier, [PSA kinetics after total prostatectomy]. *Annales de biologie clinique* **67**, 39 (Jan-Feb, 2009).
64. J. M. Fitzpatrick, E. Banu, S. Oudard, Prostate-specific antigen kinetics in localized and advanced prostate cancer. *BJU international* **103**, 578 (Mar, 2009).
65. P. M. Arlen *et al.*, Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *The Journal of urology* **179**, 2181 (Jun, 2008).
66. A. V. D'Amico *et al.*, Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *The Journal of urology* **172**, S42 (Nov, 2004).
67. J. M. Riedinger *et al.*, [PSA kinetics after radiotherapy]. *Annales de biologie clinique* **67**, 395 (Jul-Aug, 2009).
68. G. K. Zagars, A. Pollack, Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **44**, 213 (Sep, 1997).

69. M. J. Zelefsky *et al.*, Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**, 826 (Feb 1, 2005).
70. S. L. Wu *et al.*, Routine interval computed tomography to detect new soft-tissue disease might be unnecessary in patients with androgen-independent prostate cancer and metastasis only to bone. *BJU international* **99**, 525 (Mar, 2007).
71. D. Singh *et al.*, Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *International journal of radiation oncology, biology, physics* **58**, 3 (Jan 1, 2004).
72. T. Hara, N. Kosaka, N. Shinoura, T. Kondo, PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **38**, 842 (Jun, 1997).
73. T. Hara, N. Kosaka, H. Kishi, PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **39**, 990 (Jun, 1998).
74. T. R. DeGrado *et al.*, Synthesis and evaluation of 18F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer research* **61**, 110 (Jan 1, 2001).
75. S. H. Zeisel, M. H. Mar, J. C. Howe, J. M. Holden, Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *The Journal of nutrition* **133**, 1302 (May, 2003).
76. H. M. Awwad, J. Geisel, R. Obeid, The role of choline in prostate cancer. *Clinical biochemistry* **45**, 1548 (Dec, 2012).
77. A. J. Breeuwsma *et al.*, In vivo uptake of [11C]choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **32**, 668 (Jun, 2005).
78. M. Johansson *et al.*, One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **18**, 1538 (May, 2009).
79. A. Ramirez de Molina *et al.*, Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochemical and biophysical research communications* **296**, 580 (Aug 23, 2002).
80. D. A. Foster, L. Xu, Phospholipase D in cell proliferation and cancer. *Molecular cancer research : MCR* **1**, 789 (Sep, 2003).
81. C. Qi *et al.*, Lysophosphatidic acid stimulates phospholipase D activity and cell proliferation in PC-3 human prostate cancer cells. *Journal of cellular physiology* **174**, 261 (Feb, 1998).
82. S. A. Muller *et al.*, Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **36**, 1434 (Sep, 2009).
83. T. R. DeGrado *et al.*, Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **42**, 1805 (Dec, 2001).
84. O. Schillaci *et al.*, 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nuclear medicine communications* **31**, 39 (Jan, 2010).
85. R. C. Murphy, A. Kawashima, P. J. Peller, The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *AJR. American journal of roentgenology* **196**, 1390 (Jun, 2011).
86. D. D. Rietbergen, B. van der Hiel, W. Vogel, M. P. Stokkel, Mediastinal lymph node uptake in patients with prostate carcinoma on F18-choline PET/CT. *Nuclear medicine communications* **32**, 1143 (Dec, 2011).
87. T. Maeda *et al.*, Distant metastasis of prostate cancer: early detection of recurrent tumor with dual-phase carbon-11 choline positron emission tomography/computed tomography in two cases. *Japanese journal of clinical oncology* **36**, 598 (Sep, 2006).
88. B. Cetin *et al.*, Generalized lymphadenopathy: unusual presentation of prostate adenocarcinoma. *Case reports in urology* **2011**, 439732 (2011).
89. D. E. Oprea-Lager *et al.*, Dual-phase PET-CT to differentiate [18F]Fluoromethylcholine uptake in reactive and malignant lymph nodes in patients with prostate cancer. *PloS one* **7**, e48430 (2012).

90. M. Beheshti *et al.*, 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* **254**, 925 (Mar, 2010).
91. G. Giovacchini, A. M. Gajate, C. Messa, F. Fazio, Increased C-11 choline uptake in pagetic bone in a patient with coexisting skeletal metastases from prostate cancer. *Clinical nuclear medicine* **33**, 797 (Nov, 2008).
92. S. E. Smith *et al.*, From the archives of the AFIP. Radiologic spectrum of Paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* **22**, 1191 (Sep-Oct, 2002).
93. C. N. Gu *et al.*, Benign fibrous dysplasia on [(11)C]choline PET: a potential mimicker of disease in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Annals of nuclear medicine* **26**, 599 (Aug, 2012).
94. G. Martorana *et al.*, 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *The Journal of urology* **176**, 954 (Sep, 2006).
95. M. Souvatzoglou *et al.*, The sensitivity of [11C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **17**, 3751 (Jun 1, 2011).
96. S. A. Kwee, H. Wei, I. Sesterhenn, D. Yun, M. N. Coel, Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **47**, 262 (Feb, 2006).
97. C. Testa *et al.*, Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology* **244**, 797 (Sep, 2007).
98. F. Rabbani, N. Stroumbakis, B. R. Kava, M. S. Cookson, W. R. Fair, Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *The Journal of urology* **159**, 1247 (Apr, 1998).
99. I. Igerc *et al.*, The value of 18F-choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **35**, 976 (May, 2008).
100. A. E. Wefer *et al.*, Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *The Journal of urology* **164**, 400 (Aug, 2000).
101. A. Wetter *et al.*, Simultaneous 18F choline positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the prostate: initial results. *Investigative radiology* **48**, 256 (May, 2013).
102. A. Hacker *et al.*, Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *The Journal of urology* **176**, 2014 (Nov, 2006).
103. I. J. de Jong, J. Pruijm, P. H. Elsinga, W. Vaalburg, H. J. Mensink, Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **44**, 331 (Mar, 2003).
104. K. Contractor *et al.*, Use of [11C]choline PET-CT as a noninvasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **17**, 7673 (Dec 15, 2011).
105. T. Budiharto *et al.*, Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *European urology* **60**, 125 (Jul, 2011).
106. M. H. Poulsen *et al.*, [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU international* **110**, 1666 (Dec, 2012).
107. A. J. Beer *et al.*, Restricted water diffusibility as measured by diffusion-weighted MR imaging and choline uptake in (11)C-choline PET/CT are correlated in pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* **13**, 352 (Apr, 2011).

108. R. Schiavina *et al.*, 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *European urology* **54**, 392 (Aug, 2008).
109. A. S. Fortuin *et al.*, Value of PET/CT and MR lymphography in treatment of prostate cancer patients with lymph node metastases. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **84**, 712 (Nov 1, 2012).
110. H. Kjolhede *et al.*, Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU international* **110**, 1501 (Nov, 2012).
111. S. J. Freedland *et al.*, Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* **61**, 736 (Apr, 2003).
112. M. Han *et al.*, Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology* **169**, 517 (Feb, 2003).
113. D. Khuntia, C. A. Reddy, A. Mahadevan, E. A. Klein, P. A. Kupelian, Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? *Cancer* **100**, 1283 (Mar 15, 2004).
114. D. A. Kuban *et al.*, Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **57**, 915 (Nov 15, 2003).
115. T. K. Choueiri, R. Dreicer, A. Paciorek, P. R. Carroll, B. Konety, A model that predicts the probability of positive imaging in prostate cancer cases with biochemical failure after initial definitive local therapy. *The Journal of urology* **179**, 906 (Mar, 2008).
116. O. T. Okotie *et al.*, Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *The Journal of urology* **171**, 2260 (Jun, 2004).
117. C. R. Mitchell *et al.*, Operational characteristics of (11)c-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *The Journal of urology* **189**, 1308 (Apr, 2013).
118. L. Evangelista *et al.*, Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical nuclear medicine* **38**, 305 (May, 2013).
119. V. Panebianco *et al.*, Prostate cancer: IHMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *European journal of radiology* **81**, 700 (Apr, 2012).
120. A. Alfarone *et al.*, Comparative analysis of multiparametric magnetic resonance and PET-CT in the management of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* **84**, 109 (Oct, 2012).
121. D. Tilki *et al.*, 18F-Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *European urology* **63**, 792 (May, 2013).
122. V. Scattoni *et al.*, Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *European urology* **52**, 423 (Aug, 2007).
123. R. A. Bundschuh *et al.*, Tumour volume delineation in prostate cancer assessed by [11C]choline PET/CT: validation with surgical specimens. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40**, 824 (Jun, 2013).
124. S. M. Schwarzenbock *et al.*, Role of choline PET/CT in guiding target volume delineation for irradiation of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40 Suppl 1**, S28 (Jul, 2013).
125. H. Vees *et al.*, Target volume definition in high-risk prostate cancer patients using sentinel node SPECT/CT and 18 F-choline PET/CT. *Radiat Oncol* **7**, 134 (2012).
126. F. Wurschmidt, C. Petersen, A. Wahl, J. Dahle, M. Kretschmer, [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol* **6**, 44 (2011).
127. J. Amanie *et al.*, Analysis of intraprostatic therapeutic effects in prostate cancer patients using [(11)C]-choline pet/ct after external-beam radiation therapy. *Curr Oncol* **20**, 104 (Apr, 2013).

128. C. J. Ryan *et al.*, Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **17**, 4854 (Jul 15, 2011).
129. A. J. Breeuwsma, M. Rybalov, A. M. Leliveld, J. Pruijm, I. J. de Jong, Correlation of [11C]choline PET-CT with time to treatment and disease-specific survival in men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* **56**, 440 (Oct, 2012).
130. S. N. Reske, S. Moritz, T. Kull, [11C]Choline-PET/CT for outcome prediction of salvage radiotherapy of local relapsing prostate carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* **56**, 430 (Oct, 2012).
131. M. C. Marzola *et al.*, Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clinical nuclear medicine* **38**, e26 (Jan, 2013).
132. M. Beheshti *et al.*, Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **54**, 833 (Jun, 2013).
133. M. Picchio *et al.*, The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *European urology* **59**, 51 (Jan, 2011).
134. V. Graute *et al.*, Relationship between PSA kinetics and [18F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **39**, 271 (Feb, 2012).
135. S. A. Kwee, M. N. Coel, J. Lim, Detection of recurrent prostate cancer with 18F-fluorocholine PET/CT in relation to PSA level at the time of imaging. *Annals of nuclear medicine* **26**, 501 (Jul, 2012).
136. B. Detti *et al.*, Predictive factors of [18F]-Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. *Journal of cancer research and clinical oncology* **139**, 521 (Mar, 2013).
137. P. Castellucci, M. Picchio, 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40 Suppl 1**, S36 (Jul, 2013).
138. G. Giovacchini *et al.*, Prostate-specific antigen velocity versus prostate-specific antigen doubling time for prediction of 11C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Clinical nuclear medicine* **37**, 325 (Apr, 2012).
139. M. Farsad *et al.*, Positron-emission tomography in imaging and staging prostate cancer. *Cancer biomarkers : section A of Disease markers* **4**, 277 (2008).
140. E. Sutinen *et al.*, Kinetics of [(11)C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **31**, 317 (Mar, 2004).
141. G. Giovacchini *et al.*, [(11)C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **35**, 1065 (Jun, 2008).
142. M. Piert *et al.*, Detection of aggressive primary prostate cancer with 11C-choline PET/CT using multimodality fusion techniques. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **50**, 1585 (Oct, 2009).
143. J. Chen *et al.*, Imaging primary prostate cancer with 11C-Choline PET/CT: relation to tumour stage, Gleason score and biomarkers of biologic aggressiveness. *Radiology and oncology* **46**, 179 (Sep, 2012).
144. M. McCarthy *et al.*, (1)(8)F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **38**, 14 (Jan, 2011).
145. G. Giovacchini *et al.*, Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **37**, 301 (Feb, 2010).
146. M. Picchio *et al.*, [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **39**, 13 (Jan, 2012).
147. S. Chondrogiannis *et al.*, Role of (18)F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40**, 1356 (Sep, 2013).

148. K. M. Emonds *et al.*, Evaluation of androgen-induced effects on the uptake of [18F]FDG, [11C]choline and [11C]acetate in an androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer xenograft model. *EJNMMI research* **3**, 31 (2013).
149. C. Fuccio *et al.*, Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **38**, 1985 (Nov, 2011).
150. R. Schiavina, G. Martorana, The promise of choline-PET/CT in the detection of recurrent prostate cancer: what are the limits of our investigation? *European urology* **63**, 797 (May, 2013).
151. M. J. Roef, H. van der Poel, C. J. van der Laken, W. V. Vogel, Colchicine must be stopped before imaging with [18F]-methylcholine PET/CT. *Nuclear medicine communications* **31**, 1075 (Dec, 2010).
152. S. Balogova *et al.*, Effect of erythropoietin on bone marrow uptake of 18F-fluorocholine in prostate cancer: comparison with 18F-fluoride uptake. *Clinical nuclear medicine* **38**, 200 (Mar, 2013).
153. C. Fuccio *et al.*, Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *European journal of radiology* **81**, e893 (Aug, 2012).
154. B. Tombal, F. Lecouvet, Modern Detection of Prostate Cancer's Bone Metastasis: Is the Bone Scan Era Over? *Advances in urology* **2012**, 893193 (2012).
155. Z. A. Dotan *et al.*, Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **23**, 1962 (Mar 20, 2005).
156. L. Giovanella *et al.*, Multi-field-of-view SPECT is superior to whole-body scanning for assessing metastatic bone disease in patients with prostate cancer. *Tumori* **97**, 629 (Sep-Oct, 2011).
157. E. Even-Sapir *et al.*, The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **47**, 287 (Feb, 2006).
158. J. J. Pollen, K. F. Witztum, W. L. Ashburn, The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR. American journal of roentgenology* **142**, 773 (Apr, 1984).
159. G. J. Cook *et al.*, The diagnostic utility of the flare phenomenon on bone scintigraphy in staging prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **38**, 7 (Jan, 2011).
160. C. Messiou *et al.*, The CT flare response of metastatic bone disease in prostate cancer. *Acta Radiol* **52**, 557 (Jun 1, 2011).
161. V. Huchet *et al.*, Fluoride (18F) PET/CT for the detection of bone metastases of prostate cancer. Description of Fluprostatic trial for comparison to whole-body MRI in this indication. *Médecine Nucléaire* **33**, 388 (2009).
162. M. Beheshti *et al.*, Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **35**, 1766 (Oct, 2008).
163. M. Kawaguchi, U. Tateishi, K. Shizukuishi, A. Suzuki, T. Inoue, 18F-fluoride uptake in bone metastasis: morphologic and metabolic analysis on integrated PET/CT. *Annals of nuclear medicine* **24**, 241 (May, 2010).
164. F. Mosavi *et al.*, Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. *AJR. American journal of roentgenology* **199**, 1114 (Nov, 2012).
165. W. Langsteger *et al.*, Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* **55**, 448 (Aug, 2011).
166. M. Beheshti *et al.*, The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* **12**, 98 (Jan-Feb, 2010).
167. W. Luboldt *et al.*, Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases. *Radiology* **249**, 1017 (Dec, 2008).
168. T. Tolvanen *et al.*, Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C]choline: a comparison between rat and human data. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **37**, 874 (May, 2010).

169. T. R. DeGrado, R. E. Reiman, D. T. Price, S. Wang, R. E. Coleman, Pharmacokinetics and radiation dosimetry of 18F-fluorocholine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **43**, 92 (Jan, 2002).
170. C. Brogsitter, K. Zophel, J. Kotzerke, (18)F-Choline, (11)C-choline and (11)C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40 Suppl 1**, 18 (Jul, 2013).
171. N. Oyama *et al.*, MicroPET assessment of androgenic control of glucose and acetate uptake in the rat prostate and a prostate cancer tumor model. *Nuclear medicine and biology* **29**, 783 (Nov, 2002).
172. O. Lindhe *et al.*, [(18)F]Fluoroacetate is not a functional analogue of [(11)C]acetate in normal physiology. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **36**, 1453 (Sep, 2009).
173. M. A. Seltzer *et al.*, Radiation dose estimates in humans for (11)C-acetate whole-body PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **45**, 1233 (Jul, 2004).
174. C. Schiepers *et al.*, 1-11C-acetate kinetics of prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **49**, 206 (Feb, 2008).
175. J. Kotzerke *et al.*, Intraindividual comparison of [11C]acetate and [11C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* **42**, 25 (Feb, 2003).
176. C. Nanni, P. Castellucci, M. Farsad, D. Rubello, S. Fanti, 11C/ 18F-choline PET or 11C/18F-acetate PET in prostate cancer: may a choice be recommended? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **34**, 1704 (Oct, 2007).
177. H. Jadvar, FDG PET in Prostate Cancer. *PET clinics* **4**, 155 (Apr 1, 2009).
178. K. Higashi *et al.*, Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with. *European journal of nuclear medicine* **27**, 1778 (Dec, 2000).
179. K. Reinicke *et al.*, Cellular distribution of Glut-1 and Glut-5 in benign and malignant human prostate tissue. *Journal of cellular biochemistry* **113**, 553 (Feb, 2012).
180. T. Hara, A. Bansal, T. R. DeGrado, Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-3H]choline, [1-14C] acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nuclear medicine and biology* **33**, 977 (Nov, 2006).
181. E. J. Han, O. J. H, W. H. Choi, I. R. Yoo, S. K. Chung, Significance of incidental focal uptake in prostate on 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography CT images. *The British journal of radiology* **83**, 915 (Nov, 2010).
182. N. Lawrentschuk, I. D. Davis, D. M. Bolton, A. M. Scott, Positron emission tomography and molecular imaging of the prostate: an update. *BJU international* **97**, 923 (May, 2006).
183. P. F. Kao, Y. H. Chou, C. W. Lai, Diffuse FDG uptake in acute prostatitis. *Clinical nuclear medicine* **33**, 308 (Apr, 2008).
184. Y. Liu, FDG PET-CT demonstration of metastatic neuroendocrine tumor of prostate. *World journal of surgical oncology* **6**, 64 (2008).
185. R. Minamimoto *et al.*, The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. *Annals of nuclear medicine* **25**, 21 (Jan, 2011).
186. P. D. Shreve, H. B. Grossman, M. D. Gross, R. L. Wahl, Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology* **199**, 751 (Jun, 1996).
187. G. S. Meirelles *et al.*, Prognostic value of baseline [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 99mTc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **16**, 6093 (Dec 15, 2010).
188. H. Schoder *et al.*, 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **11**, 4761 (Jul 1, 2005).
189. T. Ohtani *et al.*, Brain tumour imaging with carbon-11 choline: comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *European journal of nuclear medicine* **28**, 1664 (Nov, 2001).
190. S. A. Kwee, J. P. Ko, C. S. Jiang, M. R. Watters, M. N. Coel, Solitary brain lesions enhancing at MR imaging: evaluation with fluorine 18 fluorocholine PET. *Radiology* **244**, 557 (Aug, 2007).
191. T. Hara, T. Kondo, T. Hara, N. Kosaka, Use of 18F-choline and 11C-choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *Journal of neurosurgery* **99**, 474 (Sep, 2003).

192. H. Tan, L. Chen, Y. Guan, X. Lin, Comparison of MRI, F-18 FDG, and 11C-choline PET/CT for their potentials in differentiating brain tumor recurrence from brain tumor necrosis following radiotherapy. *Clinical nuclear medicine* **36**, 978 (Nov, 2011).
193. M. Tian, H. Zhang, N. Oriuchi, T. Higuchi, K. Endo, Comparison of 11C-choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **31**, 1064 (Aug, 2004).
194. Z. Huang *et al.*, Misdiagnoses of 11C-choline combined with 18F-FDG PET imaging in brain tumours. *Nuclear medicine communications* **29**, 354 (Apr, 2008).
195. G. Giovacchini *et al.*, C-11 choline versus F-18 fluorodeoxyglucose for imaging meningiomas: an initial experience. *Clinical nuclear medicine* **34**, 7 (Jan, 2009).
196. G. Treglia *et al.*, The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Annals of nuclear medicine* **26**, 451 (Jul, 2012).
197. J. N. Talbot *et al.*, Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **51**, 1699 (Nov, 2010).
198. H. B. Wu *et al.*, F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clinical nuclear medicine* **36**, 1092 (Dec, 2011).
199. T. Maurer *et al.*, Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *European urology* **61**, 1031 (May, 2012).
200. S. Golan, V. Sopov, J. Baniel, D. Groshar, Comparison of 11C-choline with 18F-FDG in positron emission tomography/computerized tomography for staging urothelial carcinoma: a prospective study. *The Journal of urology* **186**, 436 (Aug, 2011).
201. K. B. Contractor *et al.*, [11C]choline positron emission tomography in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **15**, 5503 (Sep 1, 2009).
202. C. Nanni *et al.*, Comparison of 18F-FACBC and 11C-choline PET/CT in patients with radically treated prostate cancer and biochemical relapse: preliminary results. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40 Suppl 1**, S11 (Jul, 2013).
203. A. Afshar-Oromieh *et al.*, PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **40**, 486 (Apr, 2013).
204. A. Afshar-Oromieh *et al.*, Comparison of PET imaging with a Ga-labelled PSMA ligand and F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, (Sep 27, 2013).
205. M. Rybalov *et al.*, Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World journal of urology* **31**, 319 (Apr, 2013).
206. M. Cimitan *et al.*, [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **33**, 1387 (Dec, 2006).
207. N. Mottet *et al.*, EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology* **59**, 572 (Apr, 2011).
208. M. Souvatzoglou *et al.*, Influence of (11)C-choline PET/CT on the treatment planning for salvage radiation therapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* **99**, 193 (May, 2011).
209. J. D. Soyka *et al.*, Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **39**, 936 (Jun, 2012).
210. P. Rigatti *et al.*, Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *European urology* **60**, 935 (Nov, 2011).
211. C. A. Jilg *et al.*, Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. *The Journal of urology* **188**, 2190 (Dec, 2012).

212. B. A. Jerezek-Fossa *et al.*, Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* **82**, 889 (Feb 1, 2012).
213. U. Schick *et al.*, Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol*, (Apr 2, 2013).
214. J. R. Garcia *et al.*, Detection of second tumors in 11C-Choline PET/CT studies performed due to biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.*, (2013).
215. A. Massaro *et al.*, Optimising (18)F-Choline PET/CT Acquisition Protocol in Prostate Cancer Patients. *North American journal of medical sciences* **4**, 416 (Sep, 2012).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.

Table des matières

Abréviations	15
Introduction	17
PREMIERE PARTIE : Rappels	19
Anatomie de la prostate	19
Cancers prostatiques	22
1. Epidémiologie et facteurs de risques	22
2. Diagnostic.....	23
3. Score de Gleason	25
4. Classification de D'Amico	26
5. Bilan d'extension initial.....	27
6. Stadification ganglionnaire initiale	28
6.1. Drainage ganglionnaire de la prostate	28
6.2. Imagerie morphologique (TDM et IRM)	29
6.3. Curage ganglionnaire	30
6.4. Technique du ganglion sentinelle.....	30
7. Physiopathologie des métastases osseuses.....	32
8. Classification TNM.....	33
9. Traitements des cancers prostatiques.....	35
9.1. Surveillance sans traitement	35
9.2. Prostatectomie radicale.....	35
9.3. Radiothérapie externe.....	36
9.4. Curiethérapie interstitielle	37
9.5. Ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU)	37
9.6. Hormonothérapie.....	38
9.7. Choix du traitement initial.....	41
9.8. Effets secondaires des traitements.....	42
9.9. Traitements palliatifs (en dehors de l'hormonothérapie conventionnelle)	42
9.9.1. Bisphosphonates	42
9.9.2. Anticorps anti-RANKL.....	43
9.9.3. Nouvelles hormonothérapies	43
9.9.4. Chimiothérapies	44
9.9.5. Radiothérapie métabolique	44
10. Surveillance après traitement	45
10.1. Critères de récurrence biochimique	45
10.2. Cinétique du PSA	46
10.2.1 Temps de doublement.....	47
10.2.2. Vitesse	48
11. Pronostic	48
TEP-TDM : Bases physiques et techniques	49
1. Les émetteurs de positons	49
2. Principe de la détection en coïncidence.....	50
3. Résolution spatiale et effet de volume partiel.....	51
4. Correction d'atténuation TDM	51
5. Quantification en TEP	51
¹⁸ F-FLUOROCHOLINE (FCH).....	52
1. Métabolisme de la choline et cancers prostatiques	52
2. Synthèse du radiopharmaceutique	55
3. Données pharmacodynamiques et dosimétriques.....	56
TEP-TDM FCH : intérêt dans le cancer de la prostate	58
1. Répartition physiologique de la FCH et bases de l'interprétation de l'examen.....	58
2. Diagnostic et guidage des biopsies.....	61

3. Bilan d'extension initial.....	63
3.1. Stadification T	63
3.2. Stadification N.....	63
3.3. Stadification M	65
4. Récidive biochimique.....	66
4.1. Récidive locale	67
4.2. Récidive ganglionnaire.....	68
4.3. Récidive osseuse	69
5. Planification de la radiothérapie pelvienne	69
6. Evaluation thérapeutique.....	70
7. Evaluation pronostique.....	70
8. Influence du PSA et de sa cinétique	71
9. TEP Choline et agressivité tumorale	72
10. Influence de l'hormonothérapie	72
11. Autres interactions médicamenteuses	74
Cas particulier de la détection des métastases osseuses	74
1. Scintigraphie osseuse.....	74
2. TEP FNa.....	76
3. TEP FCH	77
Autres radiopharmaceutiques utilisés en TEP dans le cancer de la prostate.....	81
1. ¹¹ C-Choline (CCH)	81
2. ¹¹ C-Acétate	82
3. ¹⁸ F- FDG.....	83
Autres utilisations de la FCH en oncologie.....	86
1. Tumeurs cérébrales.....	87
2. Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	88
3. Autres tumeurs	88
Avenir de l'imagerie des CP en médecine nucléaire.....	89
1. TEP-IRM à la Choline	89
2. TEP au ¹⁸ F-FACBC	89
3. TEP au ⁶⁸ Gallium PSMA-ligand.....	89
DEUXIEME PARTIE : étude de cas.....	91
Patients et Méthodes	91
1. Convocation des patients.....	92
2. Médicament radiopharmaceutique.....	92
3. Protocole d'acquisition des images.....	92
4. Reconstruction des images.....	93
5. Relecture des examens	93
5.1. Schéma d'interprétation.....	93
5.2. Critères de positivité.....	94
6. Recueil des données.....	95
7. Analyse statistique	98
Résultats	99
1. Caractéristiques de la population	99
2. Résultats des examens TEP	105
Discussion	112
Conclusion	124
Illustrations	125
Bibliographie	127
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	138
Table des matières.....	139
Table des illustrations	141

Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie prostatique	20
Figure 2 : Anatomie zonale de McNeal	22
Figure 3 : Score de Gleason modifié	26
Figure 4 : Classification de D'Amico	27
Figure 5 : Distribution cumulative des ganglions sentinelles.....	29
Figure 6 : Distribution des métastases osseuses chez 136 patients	32
Figure 7 : Classification TNM 2009.....	34
Figure 8 : Options de traitement selon le stade tumoral	41
Figure 9 : Principaux effets secondaires des traitements.....	42
Figure 10 : Critères de récurrence biochimique en fonction du traitement initial.....	45
Figure 11 : Phénomène d'annihilation	50
Figure 12 : Formule de calcul de la SUV	51
Figure 13 : Voie de la Bétaïne	53
Figure 14 : Voie de Kennedy.....	54
Figure 15 : Représentation 3D d'une molécule de ¹⁸ F-Fluorocholine.....	55
Figure 16 : Doses absorbées par organes et doses efficaces	57
Figure 17 : Répartition physiologique de la Fluorocholine.....	58
Figure 18 : Ganglions médiastinaux bilatéraux réactionnels	59
Figure 19 : Maladie de Paget de l'aile iliaque droite.....	61
Figure 20 : Lésion ostéocondensante secondaire du rachis lombaire	80
Figure 21 : Répartition des patients selon le score de Gleason	99
Figure 22 : Répartition des patients selon le stade « T » initial.	100
Figure 23 : Répartition des patients selon le stade « pN » initial.....	100
Figure 24 : Répartition des patients traités chirurgicalement selon le stade « R ».....	101
Figure 25 : Répartition des patients selon le traitement initial.....	101
Figure 26 : Répartition des patients selon les traitements secondaires.	102
Figure 27 : Répartition des patients selon le taux de PSA avant l'examen TEP.....	102
Figure 28 : Répartition des patients selon le temps de doublement	103
Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la vélocité	103
Figure 30 : Statut hormonal lors de l'examen TEP.....	104
Figure 31 : Résultats des examens TEP au niveau de l'ensemble de la population	105
Figure 32 : Positivité en fonction du taux de PSA	105
Figure 33 : Positivité en fonction du TD du PSA.....	106
Figure 34 : Positivité en fonction de la vélocité du PSA.....	107
Figure 35 : Positivité en fonction du statut thérapeutique hormonal.....	107
Figure 36 : Positivité en fonction du score de Gleason	108
Figure 37 : Répartition des cibles détectées	109
Figure 38 : Impact diagnostique	109
Figure 39 : Impact thérapeutique.....	110
Figure 40 : Répartition des modifications thérapeutiques	110
Figure 41 : Répartition des traitements de sauvetage au niveau local.....	111
Figure 42 : Récurrence prostatique isolée	125
Figure 43 : Récurrence ganglionnaire isolée rétropéritonéale.....	125
Figure 44 : Radiothérapie ciblée avec modulation d'intensité, calculs dosimétriques.....	126
Figure 45 : Localisation osseuse isolée de la branche ischio-pubienne gauche	126

Impact clinique de la TEP/TDM à la Fluorocholine dans la prise en charge des récidives biochimiques des cancers prostatiques

Introduction : L'objectif de cette étude était d'évaluer l'influence de la TEP/TDM à la ^{18}F -Fluorocholine (FCH), en termes d'impacts diagnostique et thérapeutique, chez des patients présentant une récurrence biochimique d'un cancer prostatique.

Patients et Méthodes : Nous avons effectué une analyse rétrospective unicentrique de 58 examens TEP/TDM FCH successifs réalisés au CHU de Limoges de juin 2012 à juillet 2013. Les données inhérentes à la prise en charge des patients avant et après l'examen ont été recueillies.

Résultats : L'âge médian des patients était de 69,0 ans. Le PSA médian avant TEP/TDM FCH était de 2,4 ng/mL. Le score de Gleason médian était de 7,0. Concernant le traitement initial la répartition était la suivante : 58% prostatectomie, 29% radiothérapie externe, 13% autre traitement initial. Une hormonothérapie était en cours chez 29% des patients. Le taux de détection global des examens TEP était de 57%. Il existait une différence significative du PSA moyen et de la vélocité moyenne du PSA entre les groupes TEP positifs et TEP négatifs, mais la différence n'était pas significative concernant le temps de doublement du PSA et le score de Gleason. Les impacts diagnostique et thérapeutique de la TEP FCH au niveau de l'ensemble de la population étaient respectivement de 71% et 47%.

Conclusion : La TEP/TDM FCH semble avoir un impact significatif sur la prise en charge des patients en permettant une détection précoce des récidives, ceci pouvant aboutir à une modification du schéma thérapeutique.

Mots clés : [cancer prostatique ; récurrence biochimique ; TEP/TDM ; fluorocholine ; impact clinique]

Clinical impact of Fluorocholine PET/CT in the management of patients with biochemical prostate cancers recurrences

Purpose : The aim of this study was to assess the clinical impact of ^{18}F -Fluorocholine (FCH) PET/CT results, in terms of diagnostic and therapeutic impacts, in patients with biochemical recurrence of prostate cancer.

Patients and Methods : We conducted a single-center retrospective analysis of 58 consecutive FCH PET/CT performed from June 2012 to July 2013 at Limoges University Hospital. Meanwhile, data concerning patients care before and after PET/CT were collected.

Results : Median age of patients was 69.0 years. Median PSA before FCH PET/CT was 2.4 ng/mL. Median Gleason score was 7.0. Initial treatment assignment was as follows : 58% prostatectomy, 29% external beam radiation therapy, 13% other initial treatment. At the time of the examination, 29% of patients had ongoing hormonal therapy. PET/CT detection rate was 57% in the overall population. There was a significant difference in mean PSA value and mean PSA velocity between positive and negative PET/CT groups, and there was no significant difference with mean PSA doubling time and mean Gleason score. Diagnostic and therapeutic impacts of FCH PET/CT in the overall population were respectively 71% and 47%.

Conclusion : FCH PET/CT seems to have a significant impact on therapeutic strategy, early detection of prostate cancers recurrences allowing treatment modifications.

Keywords : [prostate cancer ; biochemical recurrence ; PET/CT ; fluorocholine ; clinical impact]