Published in final edited form as:

Prog Urol. 2016 ; 26(11-12): 619–627. doi:10.1016/j.purol.2016.08.017.

Mise au point sur l'imagerie moléculaire dans le cancer de la prostate

[Focus on molecular imaging in prostate cancer]

L. Michaud^a and KA. Touijer^b

^aDepartment of Surgery and Molecular Imaging and Therapy Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

^bUrology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; Department of Urology, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA

Résumé

Introduction—Le cancer prostatique est un problème de santé publique, il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme en France. Ce cancer est très hétérogène. Une imagerie plus précise non invasive prenant en compte les caractéristiques biologiques tumorales permettrait de mieux le dépister, de mieux choisir sa thérapeutique et d'en évaluer son efficacité. Nous avons voulu présenter les performances des différents traceurs TEP ayant l'AMM ou en cours d'étude clinique dans le cancer prostatique.

Méthode—Une revue de la littérature récente a été réalisée, en utilisant la base de données PubMed/Medline, pour rechercher les publications en texte intégral relatives à l'imagerie TEP du cancer de la prostate en clinique.

Résultats—Depuis plusieurs années se développent de nouveaux traceurs TEP en cancérologie prostatique du fait des faibles performances du FDG dans cette indication. Pour le moment en France seulement 2 autres traceurs ont l'AMM: le FNa et la choline mais ces traceurs ont plusieurs limites. Le FNa n'explore que l'atteinte osseuse. La choline a modifié la prise en charge des récidives biologiques occultes mais est moins performante en cas de récurrence avec faible valeur de PSA, de plus sa sensibilité est faible pour la détection initiale d'atteinte ganglionnaire secondaire de petite taille. Parmi les traceurs en cours d'étude le ⁶⁸Ga-PSMA semble prometteur.

Conclusion—Les nouvelles connaissances dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis une ouverture sur l'imagerie métabolique. Plusieurs molécules sont en cours d'étude dans le cancer prostatique. La place de chacune reste à déterminer.

Auteur correspondant: touijerk@mskcc.org.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Summary

Prostate cancer is the most frequent cancer in men in France and it is a public health issue. This cancer is heterogenous. There is a clinical need of an accurate noninvasive imaging method to improve diagnosis, guide the choice of therapy and evaluate its efficacy. We undertook to critically review the different molecular imaging probes, currently used or in clinical trial.

A systematic review of the literature was performed in PUBMED/MEDLINE database by searching for articles in French or English published on PET tracer in prostate cancer in clinical application.

Several PET tracers are under investigation because of the low performance of the FDG in prostate cancer. In France only two new PET tracers have the marketing authorization : the Na fluoride and choline but these tracers have several limitations. The NA fluoride analyses only bone metastasis. The choline has changed the recurrence of prostate cancer but is not effective for recurrence with low PSA, furthermore its sensitivity is low for the detection of lymph nodes metastasis in initial disease. Several tracers in trial including the PSMA offer encouraging prospects in initial stadging and for recurrences.

An accurate knowledge in molecular biology allowed to develop the metabolic imagery. Many new tracers are under evaluation in prostate cancer. The indication of each of them need to be established.

Mots-clés

TEP/TDM; cancer prostatique; choline; PSMA

Keywords

PET/CT; prostate cancer; choline; PSMA

Introduction

Selon les données de l'institut national du cancer, le cancer prostatique se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme.

Il s'agit d'un cancer très hétérogène sur le plan histologique et donc sur sa présentation clinique: il peut être localisé et lentement évolutif ou à contrario rapidement progressif ou d'emblée métastatique.

En général, son dépistage est basé sur le dosage sérique du PSA et le toucher rectal. Le diagnostic est établi histologiquement sur des biopsies transrectales écho-guidées ou parfois même IRM guidées. L'IRM multiparamétrique est le meilleur examen d'imagerie morphologique pour le bilan d'extension locale de la tumeur et pour la recherche de récurrence locale. Elle permet de détecter avec précision les tumeurs agressives mais peut ne pas détecter des tumeurs de bas grade [1]. Ces performances sont toutefois sous-optimales pour la recherche d'atteinte secondaire ganglionnaire [2]. Le scanner a peu de place dans le bilan d'extension locale ou ganglionnaire [2]. La scintigraphie osseuse (pouvant comporter une

acquisition SPECT-CT complémentaire) est l'examen le plus prescrit pour la recherche de localisation osseuse secondaire, mais ces performances sont limitées par son manque de spécificité [3].

Le choix du traitement se fait en fonction de la sévérité de l'atteinte tumorale évaluée à partir de la valeur du PSA, du score de Gleason et du bilan d'extension. Le challenge est de déterminer précisément, au moment du diagnostique ou de la récurrence, l'extension tumorale. L'efficacité thérapeutique est basée sur le dosage du PSA parfois aidée par l'imagerie.

L'imagerie métabolique par tomographie par émission de positons (TEP) utilisant différents traceurs a émergé depuis plusieurs années dans le bilan d'extension du cancer prostatique, elle semble très prometteuse car elle prend en compte les caractéristiques biologiques des cellules cancéreuses et donc l'hétérogénéité de ce cancer [4–6]. Un staging plus précis de la maladie permettrait ainsi un traitement optimal voire même personnalisé devant l'essor des thérapies ciblées.

Méthode

Une revue de la littérature a été réalisée, en utilisant la base de données PubMed/Medline, pour rechercher les publications en texte intégral relatives à l'imagerie TEP du cancer de la prostate en clinique en utilisant les termes : « *PET prostate cancer, PET choline prostate cancer (choline, ^{11}C -choline, ^{18}F -Choline), PET FDG prostate cancer, PET fluoride prostate cancer, PET acetate prostate cancer, PET methionine prostate cancer, PET FACBC prostate cancer, PET dihydrotestosterone prostate cancer, PET PSMA prostate cancer, PET GRPr prostate cancer* ». Les articles ont été sélectionnés sur leur méthodologie (méta-analyses, revue de la littérature, larges séries), la langue anglaise ou française et la pertinence par rapport au sujet traité (Fig. 1).

Résultats

1. ^{18}F -fluorodeoxyglucose(^{18}F -FDG)

Le FDG est un analogue du glucose et reflète le métabolisme glucidique des cellules. Il s'agit du traceur TEP le plus utilisé. Son efficacité a été prouvée pour l'imagerie de nombreux cancers.

Les études réalisées avec le FDG dans le cancer prostatique montrent des résultats décevants du fait de la faible activité glycolytique de l'adénocarcinome prostatique en particulier en cas de tumeur bien différenciée. La découverte fortuite d'un hypermétabolisme prostatique en FDG n'est d'origine maligne que dans moins de 20% des cas [5].

Le FDG présente toutefois un intérêt pronostique, diagnostique et pour le suivi thérapeutique dans les cancers prostatiques métastatiques peu différenciés ou à fort contingent neuroendocrine. De plus, il a été montré utile pour la différenciation de métastases osseuses actives ou cicatricielles en cas de cancer hormonorésistant [7].

Le FDG ne présente pas d'intérêt pour la recherche de récurrence après traitement radical [7].

2. ^{18}F -fluorure de sodium(^{18}F -FNa)

Le FNa est un traceur du métabolisme osseux qui reflète la vascularisation et le remodelage osseux comme la scintigraphie osseuse. Les performances de la TEP-TDM ^{18}F -FNa comparativement à la scintigraphie osseuse sont meilleures du fait d'une meilleure résolution spatiale et d'un meilleur rapport signal sur bruit des images. Even-Sapir et al. dans leur étude prospective de 44 patients atteints de cancers prostatiques à haut risque retrouvent des sensibilité et spécificité pour la détection des métastases osseuses respectivement de 70% et 57% pour la scintigraphie osseuse planaire, de 92% et 82% pour la scintigraphie osseuse planaire avec image SPECT complémentaire, de 100% et 62% pour la TEP ^{18}F -FNa et de 100% et 100% pour la TEP-TDM ^{18}F -FNa. Cette valeur ajoutée de la TEP ^{18}F -FNa a un réel impact sur la prise en charge des patients à haut risque [3].

La TEP-TDM ^{18}F -FNa présente toutefois les mêmes inconvénients que la scintigraphie osseuse à savoir une faible spécificité, un manque de performance pour la détection de lésions osseuses lytiques ou intramédullaires pures et une absence d'utilité dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique car une lésion ayant répondu peut continuer à capter le FNa, parfois même davantage, du fait de la réaction ostéoblastique des lésions osseuses cicatricielles [8]. De plus, la TEP-TDM ^{18}F -FNa ne permet pas de détecter l'atteinte tumorale extra osseuse.

Dans une revue récente de la littérature il n'existe pas de différence significative pour la détection de métastases osseuses entre la TEP-TDM ^{18}F -FNa et la TEP-TDM $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Choline. Dans cette revue par patient, les sensibilité et spécificité étaient respectivement de 85.2% et 96.5% pour la $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Choline et de 86.9% et de 79.9% pour le ^{18}F -FNa [9]. Si les deux traceurs sont disponibles, il semble donc préférable de privilégier la choline devant ses performances similaires et la possibilité de faire le bilan d'extension extra osseux dans le même temps d'examen.

3. ^{11}C -acétate

Le ^{11}C -acétate est la première génération de traceur TEP reflétant le métabolisme des lipides membranaires. Son marquage au ^{11}C , dont la demi-vie est de 20 minutes, nécessite la réalisation de la TEP à proximité d'un cyclotron.

3.1. Recherche de lésion primitive prostatique—La TEP-TDM ^{11}C -acétate ne semble pas performante pour la recherche de lésion primitive prostatique. Mena et al. ont montré que l'intensité de fixation des atteintes cancéreuses était supérieure à celle du tissu prostatique normal mais identique aux hyperplasies bénignes [10].

3.2. Bilan d'extension initial—Pour l'évaluation de la lésion primitive Mohsen et al. dans leur méta-analyse ont retrouvé des sensibilité poolée de 75.1% (69.8–79.8%) et spécificité poolée de 75.8% (72.4–78.9%) [11].

Pour la détection de métastases ganglionnaires les performances de la TEP-TDM ^{11}C -acétate sont suboptimales. Dans leur méta-analyse Mohsen et al. ont retrouvé des sensibilité et spécificité poolées respectivement de 73% (54–88%) et de 79% (72–86%) [11].

Les performances de la TEP-TDM ^{11}C -acétate pour la recherche de métastases osseuses sont similaires à celles de la ^{11}C -choline [12].

3.3. Récidive biologique—La TEP-TDM ^{11}C -acétate est utile pour la recherche de récurrence. Son taux de détection dépend de la valeur du PSA et de sa vélocité. Mohsen et al. dans leur méta-analyse ont montré pour la détection de récurrence des sensibilité et spécificité respectivement de 64% (59–69%) et de 93% (83–98%). La sensibilité de la TEP-TDM ^{11}C -acétate était plus élevée après chirurgie initiale qu'après radiothérapie et chez les patients ayant un PSA >1ng/mL [11].

4. $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ - choline

La choline est un précurseur de la synthèse des phospholipides membranaires. La supériorité de la TEP-TDM choline par rapport à la TEP-TDM ^{18}F -FDG en pathologie prostatique a été prouvée. Elle a l'AMM en France depuis 2010 en cancérologie prostatique pour la recherche de métastases osseuses. La choline n'est toutefois pas spécifique des cancers prostatiques, en effet d'autres cancers ou lésions bénignes peuvent capter la choline [13].

Elle peut être marquée avec le ^{18}F dont la demi-vie de 110 minutes rend son utilisation peu contraignante ou avec le ^{11}C dont la demi-vie de 20 minutes nécessite la proximité d'un cyclotron mais dont l'avantage est sa moindre excrétion urinaire [6]. Il existe deux traceurs fluorés de choline: la ^{18}F -fluorométhylcholine et la ^{18}F -fluoroéthylcholine. Une revue de la littérature a récemment comparé ces deux traceurs: même s'ils sont tous les deux validés en pathologie prostatique, la ^{18}F -fluorométhylcholine semble le traceur le plus approprié [14].

4.1. Recherche de lésion primitive prostatique—La TEP choline est peu performante pour la recherche de lésions primitives prostatiques car l'intensité de fixation peut être la même en cas de lésion inflammatoire, d'hyperplasie bénigne ou d'adénocarcinome [4]. Dans cette indication la TEP-TDM choline est moins performante que l'IRM [15]. Cet examen peut néanmoins être réalisé dans quelques cas très particuliers.

4.2. Bilan d'extension initial—L'apport de la TEP-TDM choline dans le bilan d'extension du cancer prostatique est un sujet controversé, avec des résultats très variables publiés. Beheshti dans son étude de 130 patients atteints de cancers prostatiques de risque intermédiaire et élevé, montre une prise en charge thérapeutique modifiée par la TEP-TDM choline pour 15% des patients et pour 20% des patients à haut risque [16]. Umbehr al. dans leur méta-analyse étudiant les performances de la choline dans le bilan d'extension initial, retrouvent par patient des sensibilité et spécificité poolées respectivement de 84% (95% IC, 68–93%) et de 79% (95% IC, 53–93%), et par lésion (5117 lésions), des sensibilité et spécificité poolées respectivement de 66% (95% IC, 56–75%) et de 92% (95% ICI, 78–97%) [17].

Pour l'extension locale, il existe une bonne corrélation entre l'intensité de fixation tumorale locale en TEP-TDM choline et le volume tumoral [18]. Toutefois les performances de la TEP-TDM choline sont inférieures à celles de l'IRM en particulier pour l'évaluation de l'infiltration capsulaire ou de l'atteinte des vésicules séminales.

Pour la recherche de métastases ganglionnaires, la TEP-TDM choline est très spécifique mais de sensibilité variable, cela est expliqué par le fait que les petits ganglions (<5mm) sont peu détectés. Evangelista al. ont montré dans leur méta-analyse étudiant les performances de la choline dans la recherche de métastases ganglionnaires initiales des sensibilité et spécificité poolées respectivement de 49.2% (95% IC, 39.9–58.4%) et de 95% (95% IC, 92–97.1%) [19].

Pour la recherche de métastases extra ganglionnaires la choline présente un intérêt en particulier dans la recherche métastases osseuses. Comme nous l'avons déjà mentionné cet examen a des performances similaires à la TEP-TDM ^{18}F -FNa; elle présente même l'avantage de pouvoir détecter précocement les lésions osseuses lytiques ou intra médullaires [18].

4.3. Récidive biologique—La TEP-TDM choline présente un intérêt majeur en cas de récurrence biologique après prostatectomie radicale, radiothérapie ou même après traitement focal. Umbehr et al. dans leur méta-analyse ont étudié ses performances dans les récurrences biologiques, ils montrent que par patient les sensibilité et spécificité poolées sont respectivement de 85% (95% IC, 79–89%) et de 88% (95% IC, 73–95%) [17]. Ces résultats sont concordants avec la méta-analyse d'Evangelista et al regroupant 17 articles et 1555 patients qui retrouve pour tous les sites de récurrence une sensibilité poolée de 85.6% (95% IC: 82.9–88.1%) et une spécificité poolée de 92.6% (95% IC:90.1–94.6%), pour la récurrence de la loge prostatique une sensibilité poolée de 75.4% (95% IC:66.9–82.6%) et une spécificité poolée de 82% (95% IC:68.6–91.4%) et pour la récurrence ganglionnaire une sensibilité poolée de 100% (95% IC:90.5–100%) surestimée du fait du faible nombre de publications et une spécificité poolée de 81.8% (95% IC:48.2–97.7%) [20]. Une méta-analyse récente étudiant uniquement la ^{11}C -Choline, retrouve les mêmes sensibilité et spécificité poolées respectivement de 89% (95% IC:83–93 %) et de 89% (95% IC73–96 %) et un taux de détection poolé de 62% (95 % IC:53–71 %) [21].

Pour la recherche de récurrence locale, les résultats de la TEP choline semblent plus positifs après radiothérapie qu'après prostatectomie [22]. Néanmoins, la TEP-TDM choline est moins performante que l'IRM en particulier lorsque le PSA est faible. La TEP-IRM pourrait donc avoir un intérêt dans l'avenir dans cette indication.

Suardi et al. dans leur étude de 59 patients étudiant la TEP-TDM ^{11}C -Choline dans les récurrences après prostatectomie radicale, ont montré 20% de résultats faussement positifs de la choline au niveau ganglionnaire. Toutefois cet examen semble utile afin de réaliser un curage de rattrapage notamment en cas de récurrence ganglionnaire pelvienne de petit volume [23].

La TEP-TDM choline a un intérêt pronostique. Giovacchini et al. ont étudié rétrospectivement 195 patients ayant une récurrence biologique après prostatectomie. Les patients ayant une TEP-TDM ^{11}C -Choline positive avaient une médiane de survie de 4.1 années et ceux avec une TEP négative de 7.9 années [24].

La positivité de la TEP-TDM $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Choline dépend de la valeur du PSA, de sa cinétique, de la rapidité de la récurrence après traitement initial et des facteurs initiaux de mauvais pronostic. Il n'existe pas de recommandation standardisée pour savoir quand pratiquer la TEP-TDM $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Choline en cas de récurrence. Treglia et al. ont récemment publié une méta-analyse regroupant 14 articles étudiant la positivité de la TEP-TDM $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -choline en fonction du PSA. Ils ont montré que le taux de détection poolée de la TEP/TDM $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -choline en cas de récurrence était de 58% (95% IC:55–60%). Ce taux était plus élevé en cas de valeur de PSA élevée ou de temps de doublement rapide (< 6mois) [25]. Castellucci et al. ont montré qu'il était plus approprié de réaliser cet examen en cas de temps de doublement du PSA<6mois et /ou de PSA>1ng/mL/an [26]. Le choix de pratiquer une TEP choline pour des plus faibles valeurs de PSA est à évaluer en fonction du contexte (clinique, facteurs initiaux de mauvais pronostic) et de la thérapeutique envisagée.

Le résultat de la TEP choline a un impact sur le choix du traitement. Récemment Colombié et al. ont montré que le résultat de la TEP choline avait changé le plan de traitement pour 43.6% de leurs 172 patients ayant une récurrence biologique [27].

4.4. Evaluation de l'efficacité thérapeutique—La TEP-TDM $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -choline semble avoir un intérêt également pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en particulier pour l'atteinte secondaire osseuse [18]. Elle peut permettre une évaluation précoce, chez des patients métastatiques hormono-résistants, de la réponse thérapeutique à l'abiraterone, à l'enzalutamide ou à la chimiothérapie, toutefois des études complémentaires sont nécessaires.

5. ^{11}C -méthionine

La méthionine est un acide aminé essentiel. La TEP-TDM ^{11}C -méthionine peut détecter les lésions tumorales prostatiques de haut et de bas grades [28].

Toth et al. ont étudié l'apport de la TEP-TDM ^{11}C -méthionine dans la détection de lésions tumorales chez 20 patients ayant une ascension du PSA avec des biopsies négatives. La TEP-TDM ^{11}C -méthionine a été positive pour 15 patients dont 7 ont ensuite eu des biopsies prostatiques positives. Les 5 patients négatifs en TEP n'ont pas eu de biopsies positives après l'examen [29].

Ce traceur a toutefois été peu étudié du fait de la contrainte du ^{11}C et de l'émergence d'autres traceurs TEP.

6. Anti-3- ^{18}F -FACBC ou ^{18}F -fluciclovine(^{18}F -FACBC) ou Axumin

La fixation du ^{18}F -FACBC est corrélée avec le niveau d'expression des acides aminés (alanine, sérine et cystéine) dans les cellules cancéreuses prostatiques [30].

Les résultats de la TEP-TDM ^{18}F -FACBC dans les cancers prostatiques semblent prometteurs et ce traceur vient juste d'être approuvé par la FDA aux Etats-Unis, néanmoins d'autres études sont nécessaires.

6.1. Recherche de lésion primitive prostatique—La TEP-TDM ^{18}F -FACBC ne permet pas de différencier les lésions tumorales des hypertrophies bénignes prostatiques [31].

6.2. Bilan d'extension initial—La TEP-TDM ^{18}F -FACBC peut détecter l'atteinte tumorale locale. Schuster et al. ont montré que chez 9 patients la TEP-TDM ^{18}F -FACBC avaient correctement visualisé 40 des 48 sextants tumoraux. De plus, pour 7 des 9 patients la TEP-TDM ^{18}F -FACBC avaient correctement analysé le statut ganglionnaire pelvien [30].

6.3. Récidive biologique—Dans une méta-analyse récente Ren et al. ont retrouvé pour performances de la TEP-TDM ^{18}F -FACBC dans les recidives biologiques des sensibilité et spécificité poolées respectivement de 87% et 66% [32]. Cette faible spécificité est expliquée par la présence de lésions faussement positives.

Nanni et al. ont comparé la TEP-TDM ^{18}F -FACBC et la TEP-TDM ^{11}C -Choline chez 50 patients ayant une recidive après traitement initial radical. Le taux de détection de la TEP-TDM ^{18}F -FACBC était supérieur à celui de la TEP-TDM ^{11}C -choline par patient et par lésion y compris pour des faibles valeurs du PSA [33].

7. ^{18}F -dihydrotestosterone analogue (^{18}F -DHT)

Le cancer prostatique est en partie guidé par les récepteurs aux androgènes ce qui en fait une cible pour l'imagerie en particulier pour les cancers hormonorésistants. La DHT est un dérivé de la testostérone donc un ligand naturel des récepteurs aux androgènes [6]. Beattie et al. ont démontré le potentiel du ^{18}F -DHT dans l'estimation des modifications des récepteurs aux androgènes durant le traitement par des secondes générations d'anti-androgène [6, 34]. Larson et al. ont montré dans leur étude de 7 patients métastatiques que la TEP-TDM ^{18}F -DHT a retrouvé 46 des 59 lésions (versus 57/59 pour la TEP-TDM ^{18}F -FDG) et que l'intensité de fixation du ^{18}F -DHT par les sites tumoraux était diminuée en cas de traitement avec de la testostérone [35]. Enfin, Vargas et al. ont montré dans leur étude de 38 patients métastatiques osseux que plus l'intensité de fixation des lésions osseuses était élevée en ^{18}F -DHT, plus la survie globale était faible, ce qui n'était pas le cas en ^{18}F -FDG [36].

La place de ce traceur afin de prédire la réponse à l'hormonothérapie dans le cancer prostatique reste à déterminer.

8. ^{68}Ga -prostate spécifique membrane antigène ligand (^{68}Ga -PSMA)

Le PSMA est un antigène transmembranaire surexprimé dans la plupart des cancers prostatiques [37]. Il est également exprimé dans d'autres cancers.

Le PSMA est étudié en cancérologie prostatique comme cible pour l'imagerie TEP et pour la thérapeutique. La première génération commercialisée pour cibler le PSMA en imagerie métabolique était des anticorps marqués à l' ^{111}In ciblant la portion intracellulaire du PSMA (par exemple: ProstaScint), leur sensibilité était toutefois limitée du fait des limitations de ces anticorps et des limites de l'imagerie TEMP. Les études qui ont suivies ont montré que la portion extracellulaire du PSMA pouvait être ciblée par des anticorps (par exemple :J591) ou des petites molécules antagonistes marqués soit à un émetteur gamma

pour l'imagerie TEMP soit à un émetteur β^+ pour l'imagerie TEP [4]. Depuis les années 2000 se sont donc développées des petites molécules PSMA antagonistes parmi lesquelles le ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PSMA ligand (^{68}Ga -PSMA) largement étudié en Europe [6].

Les premières séries cliniques étudiant la TEP ^{68}Ga -PSMA donnent des résultats très prometteurs. Afshar-Oromieh et al. ont étudié rétrospectivement 319 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA dans le cadre de cancers prostatiques (lésions primitives, récurrence biologique ou cancers métastatiques). Le taux de détection par patient était 82.9%. Par lésion la sensibilité était de 76.6% et la spécificité de 100%. Lorsque le PSA était ≤ 0.5 ng/mL la TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA a détecté 50% des lésions. Parmi les 446 lésions prouvées histologiquement, 30 ont été faussement négatives (1 locale et 29 ganglions) avec le ^{68}Ga -PSMA [38].

Ce traceur est en cours d'étude en France et n'a pas encore obtenu l'AMM.

8.1. Bilan d'extension initial—Eiber et al. ont analysé l'atteinte tumorale locale chez 53 patients en comparant les résultats de l'IRM multiparamétrique pelvienne, de la TEP ^{68}Ga -PSMA seule et la TEP-IRM ^{68}Ga -PSMA avec l'analyse histologique par sextant. Par patient, le taux de détection de l'IRM seule était de 66%, celui de la TEP seule de 92% et celui de la TEP-IRM de 98%. L'analyse par sextant a montré que la TEP-IRM ^{68}Ga -PSMA était plus performante que l'IRM et la TEP ^{68}Ga -PSMA seules. Les images TEP ^{68}Ga -PSMA avait un ratio de fixation élevé entre les lésions tumorales et le tissu sain [39].

Pour la recherche de métastases ganglionnaires la TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA est très spécifique mais semble de sensibilité variable du fait de la possibilité de non visualisation de petits ganglions métastatiques. Budaus et al. ont comparé les résultats de la TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA préopératoire et les résultats anatomopathologiques du curage ganglionnaires chez des patients ayant un cancer prostatique à haut risque. Sur les 30 patients étudiés (608 ganglions analysés), 12 patients présentaient des métastases ganglionnaires (53 ganglions secondaires). La TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA a correctement diagnostiqué 4 patients, la taille moyenne des ganglions métastatiques détectés était de 13.6 mm (4–20mm); elle n'a pas détecté l'atteinte ganglionnaire secondaire chez 8 patients, la taille moyenne des ganglions métastatiques non détectés était de 4.3 mm (1–10.8mm) [40]. Maurer et al. ont étudié les performances de la TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA pour la recherche de métastases ganglionnaires en pré-opératoire chez 130 patients ayant des cancers prostatiques de risque intermédiaire et haut. Au total 41 patients étaient métastatiques ganglionnaires. Par patient les sensibilité et spécificité étaient respectivement de 65.9% et de 98.9%. Par lésion (117 métastases sur 734 ganglions analysés) les sensibilité et spécificité étaient respectivement de 68.3% et de 99.1% [41].

Par ailleurs au niveau ganglionnaire, le PSMA marqué à l' ^{111}In pourrait permettre une détection par sonde per opératoire des ganglions [42].

La TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA permet également de mettre en évidence des métastases extra ganglionnaires, en particulier osseuses avec des performances supérieures à celles de la scintigraphie osseuse [43].

8.2. Récidive biologique—La TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA permet de détecter les récidives après traitement initial même en cas de faible valeur du PSA. Eiber et al. ont étudié rétrospectivement 248 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA dans le cadre de récidive biologique après prostatectomie radicale. La TEP a été positive pour 222 patients. Le taux de détection était de 96.8% lorsque le PSA $\geq 2\text{ng/mL}$ et de 57.9% pour un PSA entre 0.2 et $<0.5\text{ng/mL}$. Le taux de détection était variable également en fonction de la vélocité du PSA. La détection était significativement plus élevée en cas de Gleason haut (7 vs 8). Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre le taux de détection et le temps de doublement ou en fonction du traitement antihormonal [44].

Deux équipes ont comparé la TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA et la TEP-TDM ^{18}F -choline dans le cadre des récidives biologiques. Afshar-Oromieh et al. ont étudié rétrospectivement 37 patients. La TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA a détecté une récidive chez 32 patients (78 lésions) et la TEP-TDM ^{18}F -choline chez 26 patients (56 lésions), cette différence était significative. 5 patients étaient négatifs avec les deux techniques. La TEP-TDM ^{68}Ga -PSMA était positive pour des valeurs du PSA plus faibles. Toutes les lésions positives avec la ^{18}F -choline étaient positives avec le ^{68}Ga -PSMA. L'intensité de captation (SUVmax) des lésions en ^{68}Ga -PSMA était supérieure à celle de la ^{18}F -choline, avec un meilleur rapport signal sur bruit [45]. Morigi et al. ont étudié prospectivement 38 patients: comme dans l'étude précédente, la TEP-TDM au ^{68}Ga -PSMA s'est avérée plus performante particulièrement lorsque la valeur du PSA était faible ($<0.5\text{ng/mL}$). De plus dans cette étude, pour 63% des patients l'imagerie a eu un impact majeur ou modéré sur la prise en charge dont 54% étaient attribués aux résultats de la TEP-TDM au ^{68}Ga -PSMA seule [46].

Pour la recherche de récidive de la loge prostatique Afshar-Oromieh et al. ont comparé chez 20 patients la TEP-TDM et la TEP-IRM au ^{68}Ga -PSMA. La TEP-IRM s'est avérée être l'examen le plus informatif avec un meilleur contraste et une meilleure résolution des images. De plus les images douteuses en TEP-TDM étaient franches en TEP-IRM [47].

8.3. Thérapeutique—Les mêmes anticorps ou petites molécules antagonistes ciblant le PSMA sont également en voie de développement à visée thérapeutique (radioimmunothérapie). Pour cela ces molécules sont marquées soit à une particule α (par exemple : ^{225}Ac -PSMA-617) soit à une particule β - (par exemple: ^{90}Y -PSMA-617 ou ^{177}Lu -PSMA-617) [4].

9. Gastrin-releasing peptide receptor (GRPr)

Le GRPr est un des 4 récepteurs de la bombésine surexprimé dans plusieurs tumeurs malignes [4]. Le GRPr est surexprimé dans la plupart des cancers prostatiques mais également dans les néoplasies intra épithéliales; son expression est plus faible dans le tissu prostatique normal ou en cas d'hyperplasie bénigne. Dans les études pré-cliniques réalisées, le GRPr semble être une cible élective dans le cancer prostatique [48].

Les premières études en imagerie métabolique ont utilisé comme peptide marqué un GRPr agoniste, le problème de cet agoniste était ces effets indésirables digestifs. Ce sont donc développés par la suite les GRPr antagonistes marqués. Wieser et al. ont étudié la faisabilité

de la TEP-TDM GRPr antagoniste chez 4 patients et ont montré des caractéristiques très favorables pour l'imagerie du cancer prostatique [49].

La première étude clinique étudiant un antagoniste des récepteurs de la bombésine a été réalisée par Kahkonen et al. L'antagoniste utilisé dans cette étude est le « labeled DOTA-4-amino-1-carboxymethyl-piperidine-D-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH₂ peptide » marqué au ⁶⁸Ga(BAY86-7548). 11 patients ayant un cancer prostatique prouvé avec prostatectomie radicale programmée et 3 patients présentant une récurrence biochimique après chirurgie ou hormonothérapie ont bénéficié d'une TEP-TDM BAY86-7548. Pour les 11 patients ayant bénéficié de la chirurgie, comparativement aux résultats histologiques, les sensibilité et spécificité de la TEP pour la détection de la tumeur primitive étaient de 88% et 81% et la sensibilité de 70% pour la détection d'adénopathies secondaires. Pour 2 des patients ayant une récurrence biologique, la TEP-TDM a correctement détecté une récurrence locale et ganglionnaire en accord avec la TEP-TDM ¹¹C-acétate. Pour le troisième patient qui était hormonorésistant la TEP-TDM n'a pas permis de mettre en évidence les multiples métastases osseuses visualisées en TEP-TDM ¹⁸F-choline [50].

L'imagerie TEP aux antagonistes du GRPr semble prometteuse également mais il est nécessaire de réaliser des études complémentaires afin de déterminer sa place exacte.

Conclusion

Les traceurs TEP ayant actuellement l'AMM en France dans le cancer prostatique ont plusieurs limites. Le FDG est peu performant et le Fna n'explore que l'atteinte osseuse. La choline a permis de modifier la prise en charge du cancer prostatique particulièrement les récurrences biologiques occultes mais elle est toutefois peu performante en cas de récurrence avec une faible valeur du PSA ou pour l'évaluation initiale locale ou ganglionnaire. Plusieurs autres molécules sont en cours d'études grâce aux nouvelles connaissances dans le domaine de la biologie moléculaire. Le ⁶⁸Ga-PSMA semble très prometteur, toutefois comme pour chaque biomarqueur, il est important d'étudier sa performance dans un contexte très précis.

Références bibliographiques

1. Haider MA, Yao X, Loblaw A, Finelli A. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Clinical oncology*. 2016
2. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clinical radiology*. 2008; 63(4):387–395. [PubMed: 18325358]
3. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. 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*. 2006; 47(2):287–297.
4. Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2016; 36(1):142–159.
5. Jadvar H. Positron Emission Tomography in Prostate Cancer: Summary of Systematic Reviews and Meta-Analysis. *Tomography : a journal for imaging research*. 2015; 1(1):18–22. [PubMed: 26726317]

6. Lindenberg L, Choyke P, Dahut W. Prostate Cancer Imaging with Novel PET Tracers. *Current urology reports*. 2016; 17(3):18. [PubMed: 26874530]
7. Meirelles GS, Schoder H, Ravizzini GC, Gonen M, Fox JJ, Humm J, Morris MJ, Scher HI, Larson SM. 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*. 2010; 16(24):6093–6099. [PubMed: 20975102]
8. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, Broinger G, Stoiber F, Foglman I, Langsteger W. 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*. 2008; 35(10):1766–1774. [PubMed: 18465129]
9. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, Knol RJ. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nuclear medicine communications*. 2013; 34(10):935–945. [PubMed: 23903557]
10. Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, Valera VA, Bernardo M, Shah V, Pohida T, McKinney Y, Kwarteng G, et al. 11C-Acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012; 53(4):538–545.
11. Mohsen B, Giorgio T, Rasoul ZS, Werner L, Ali GR, Reza DK, Ramin S. Application of C-11-acetate positron-emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *BJU international*. 2013; 112(8):1062–1072. [PubMed: 23937453]
12. Grassi I, Nanni C, Allegri V, Morigi JJ, Montini GC, Castellucci P, Fanti S. The clinical use of PET with (11)C-acetate. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012; 2(1):33–47. [PubMed: 23133801]
13. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, Lefevre M, Tassart M, Montravers F, Perie S, et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine*. 2015; 94(41):e1701. [PubMed: 26469908]
14. Evangelista L, Cervino AR, Guttilla A, Zattoni F, Cuccurullo V, Mansi L. (1)(8)F-fluoromethylcholine or (1)(8)F-fluoroethylcholine pet for prostate cancer imaging: which is better? A literature revision. *Nuclear medicine and biology*. 2015; 42(4):340–348. [PubMed: 25618796]
15. Testa C, Schiavina R, Lodi R, Salizzoni E, Corti B, Farsad M, Kurhanewicz J, Manferrari F, Brunocilla E, Tonon C, et al. Prostate cancer: sextant localization with MR imaging, MR spectroscopy, and 11C-choline PET/CT. *Radiology*. 2007; 244(3):797–806. [PubMed: 17652190]
16. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, Nader M, Gruy B, Janetschek G, Langsteger W. 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*. 2010; 254(3):925–933. [PubMed: 20177103]
17. Umbehr MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2013; 64(1):106–117. [PubMed: 23628493]
18. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteger W. 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*. 2010; 12(1):98–107. [PubMed: 19588206]
19. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *European urology*. 2013; 63(6):1040–1048. [PubMed: 23036576]
20. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, Rubello D. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. 2013; 38(5):305–314. [PubMed: 23486334]

21. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, Oyen W, Chiti A. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016; 43(1):55–69. [PubMed: 26450693]
22. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nuclear medicine communications*. 2014; 35(3): 221–230. [PubMed: 24240194]
23. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, Vizziello D, Cucchiarra V, Bertini R, Colombo R, Picchio M, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *European urology*. 2015; 67(2):299–309. [PubMed: 24571959]
24. Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Briganti A, Abdollah F, Gianolli L, Schindler C, Montorsi F, Messa C, Fazio F. 11C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014; 55(2):233–241.
25. Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, Giovacchini G, Giovanella L. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(5):725–733. [PubMed: 24310773]
26. Castellucci P, Picchio M. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013; 40(Suppl 1):S36–40. [PubMed: 23579864]
27. Colombie M, Campion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, Ferrer L, Rousseau N, Kraeber-Bodere F, Rousseau C. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of (1)(8)F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015; 42(12):1784–1793. [PubMed: 26194716]
28. Shiiba M, Ishihara K, Kimura G, Kuwako T, Yoshihara H, Sato H, Kondo Y, Tsuchiya S, Kumita S. Evaluation of primary prostate cancer using 11C-methionine-PET/CT and 18F-FDG-PET/CT. *Annals of nuclear medicine*. 2012; 26(2):138–145. [PubMed: 22069194]
29. Toth G, Lengyel Z, Balkay L, Salah MA, Tron L, Toth C. Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography. *The Journal of urology*. 2005; 173(1):66–69. discussion 69. [PubMed: 15592030]
30. Schuster DM, Votaw JR, Nieh PT, Yu W, Nye JA, Master V, Bowman FD, Issa MM, Goodman MM. Initial experience with the radiotracer anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid with PET/CT in prostate carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007; 48(1):56–63.
31. Turkbey B, Mena E, Shih J, Pinto PA, Merino MJ, Lindenberg ML, Bernardo M, McKinney YL, Adler S, Owenius R, et al. Localized prostate cancer detection with 18F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology*. 2014; 270(3):849–856. [PubMed: 24475804]
32. Ren J, Yuan L, Wen G, Yang J. The value of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT in the diagnosis of recurrent prostate carcinoma: a meta-analysis. *Acta radiologica*. 2016; 57(4):487–493. [PubMed: 25907118]
33. Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, Boschi S, Borghesi M, Zanoni L, Pettinato C, Martorana G, Fanti S. 18F-Fluciclovine PET/CT for the Detection of Prostate Cancer Relapse: A Comparison to 11C-Choline PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2015; 40(8):e386–391. [PubMed: 26053708]
34. Beattie BJ, Smith-Jones PM, Jhanwar YS, Schoder H, Schmidtlein CR, Morris MJ, Zanzonico P, Squire O, Meirelles GS, Finn R, et al. Pharmacokinetic assessment of the uptake of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone (FDHT) in prostate tumors as measured by PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2010; 51(2):183–192.
35. Larson SM, Morris M, Gunther I, Beattie B, Humm JL, Akhurst TA, Finn RD, Erdi Y, Pentlow K, Dyke J, et al. Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004; 45(3):366–373.
36. Vargas HA, Wassberg C, Fox JJ, Wibmer A, Goldman DA, Kuk D, Gonen M, Larson SM, Morris MJ, Scher HI, et al. Bone metastases in castration-resistant prostate cancer: associations between

- morphologic CT patterns, glycolytic activity, and androgen receptor expression on PET and overall survival. *Radiology*. 2014; 271(1):220–229. [PubMed: 24475817]
37. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph nodes metastases. *Urology*. 1998; 52(4):637–640. [PubMed: 9763084]
 38. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015; 42(2):197–209. [PubMed: 25411132]
 39. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, et al. Simultaneous Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *European urology*. 2016
 40. Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, Graefen M, Steuber T, Rosenbaum C. Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *European urology*. 2016; 69(3):393–396. [PubMed: 26116958]
 41. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kubler H, Beer AJ, et al. Diagnostic Efficacy of Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging in Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2015
 42. Maurer T, Weirich G, Schottelius M, Weineisen M, Frisch B, Okur A, Kubler H, Thalgott M, Navab N, Schwaiger M, et al. Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer. *European urology*. 2015; 68(3):530–534. [PubMed: 25957851]
 43. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016
 44. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kubler H, Haberhorn U, Eisenhut M, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56(5):668–674.
 45. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014; 41(1):11–20. [PubMed: 24072344]
 46. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015; 56(8):1185–1190.
 47. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Rothke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014; 41(5):887–897. [PubMed: 24352789]
 48. Korner M, Waser B, Rehmann R, Reubi JC. Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis. *The Prostate*. 2014; 74(2):217–224. [PubMed: 24150752]
 49. Wieser G, Mansi R, Grosu AL, Schultze-Seemann W, Dumont-Walter RA, Meyer PT, Maecke HR, Reubi JC, Weber WA. Positron emission tomography (PET) imaging of prostate cancer with a gastrin releasing peptide receptor antagonist--from mice to men. *Theranostics*. 2014; 4(4):412–419. [PubMed: 24578724]
 50. Kahkonen E, Jambor I, Kempainen J, Lehtio K, Gronroos TJ, Kuisma A, Luoto P, Sipila HJ, Tolvanen T, Alanen K, et al. In vivo imaging of prostate cancer using [68Ga]-labeled bombesin

analog BAY86-7548. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2013; 19(19):5434–5443. [PubMed: 23935037]

Author Manuscript

Author Manuscript

Author Manuscript

Author Manuscript

Figure 1.
Diagramme de sélection des articles pour la revue d'après les critères PRISMA.