



FLUPROSTIC : place de la TEP/TDM au Fluor-18 et de l'IRM de diffusion “ corps entier ” dans la détection des premières métastases osseuses du cancer de la prostate

Cyrielle Aveline

► To cite this version:

Cyrielle Aveline. FLUPROSTIC : place de la TEP/TDM au Fluor-18 et de l'IRM de diffusion “ corps entier ” dans la détection des premières métastases osseuses du cancer de la prostate. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01703396

HAL Id: dumas-01703396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01703396>

Submitted on 7 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 161

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINEFLUPROSTIC : place de la TEP/TDM au Fluor-18 et de l'IRM de
diffusion « corps entier » dans la détection des premières
métastases osseuses du cancer de la prostatePrésentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2017

Par

Cyrielle AVELINE

Née le 4 avril 1988 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

Dirigée par M. Le Professeur Jean-Noël Talbot, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Pierre Weinmann, PU-PH Président

M. Le Professeur Olivier Cussenot, PU-PH

M. Le Professeur Jérôme Alexandre, PU-PH

M. Le Professeur Frédéric Lecouvet, PU-PH

Mme Le Docteur Sona Balogova, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur Pierre WEINMANN, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, et pour m'avoir transmis son savoir en cardiologie nucléaire durant le semestre passé à ses côtés.

Au Professeur Jean-Noël TALBOT, pour m'avoir proposé ce travail et avoir dirigé cette thèse, pour ses multiples relectures, son investissement, ses conseils avisés, sa bienveillance et sa confiance qu'il m'accorde en m'accueillant dans son service.

Aux membres du jury :

Au Professeur Frédéric LECOUVET, pour m'avoir fait l'honneur de son déplacement depuis la Belgique, pour le temps consacré en participant à ce travail et maintenant à ce jury ;

Au Professeur Olivier CUSSENOT, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, pour sa présence qui lui permettra je l'espère de me faire part de ses remarques avisées ;

Au Professeur Jérôme ALEXANDRE, que j'ai pu côtoyer dans son service il y a maintenant longtemps, lors de mes premiers pas à l'hôpital en tant qu'étudiante de deuxième année. Merci pour votre présence dans ce jury, et pour vos commentaires éclairés ;

Au Docteur Sona BALOGOVA, pour sa participation à ce travail et pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Aux chefs de service qui m'ont accueillie tout au long de mon internat, qui m'ont tour à tour transmis leurs connaissances en rhumatologie, oncologie, radiologie... et bien sûr en médecine nucléaire : Docteur Gérald RAJZBAUM, Docteur Gaël DEPLANQUE, Professeur Rachida LEBTAHI, Docteur Frédérique DE BROUCKER, Docteur Elise LESTANC, Professeur Ilana PERETTI, et encore une fois aux Professeurs Jean-Noël TALBOT et Pierre WEINMANN.

A mes maîtres d'internat, pour avoir joué un grand rôle dans ma formation en médecine nucléaire, et pour tout ce qu'ils ont encore à m'apprendre. Au Docteur Frédéric PAYCHA, pour son temps consacré à me transmettre ses connaissances encyclopédiques et pour la relecture attentive de mon mémoire de DES. Au Professeur Françoise MONTRAVERS, pour sa douceur, sa pédagogie et la richesse de ses enseignements.

Au Docteur Mathieu GAUTHE, pour son accompagnement, ses conseils et son aide précieuse dans ce travail.

A tous ceux qui m'ont beaucoup appris et que je n'ai pas encore cité : Jessica OHNONA, Khaldoun KERROU, Isabelle KELLER, Jean-François GRELLIER, Astrid GIRMA, Didier VILAIN, Nadia GHAZZAR, Hind SLIMANI, Stéphane SEBAHOUN, Abdel BENADA, mais aussi aux assistants et chefs de clinique qui ont participé pleinement à ma formation.

Aux radiophysiciens, radiopharmaciens, infirmiers et manipulateurs, sans qui la médecine nucléaire ne pourrait pas tourner.

A Laura, à Stéphanie, à Fanny, et tous ceux qui me font la joie de leur précieuse amitié depuis toutes ces années.

A Catherine, pour ses encouragements, et à qui je souhaite le meilleur pour son internat.

A tous les membres de ma famille. A mes grands-parents. A mon père, à ma mère, pour leur amour, leur soutien et leur présence. A Elodie, pour notre enfance et ses nuits passées à me relire maintenant.

A Jean-Philippe, pour tout. Ton soutien sans faille est ma plus grande motivation.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION.....	5
PARTIE 1 : CANCER DE LA PROSTATE : GENERALITES	6
1. EPIDEMIOLOGIE.....	6
2. HISTOIRE NATURELLE ET EVOLUTION	6
3. DEPISTAGE	7
4. HISTOLOGIE ET NOTION DE SCORE DE GLEASON	7
5. STADIFICATION ET BILAN D'EXTENSION	9
A) CLASSIFICATIONS	9
B) BILAN D'EXTENSION.....	10
6. PRISE EN CHARGE	11
A) DIFFERENTS TRAITEMENTS ET LEURS EFFETS SECONDAIRES	11
B) DIFFERENTES STRATEGIES THERAPEUTIQUES	14
C) RECIDIVE	16
PARTIE 2 : IMAGERIE DU CANCER DE LA PROSTATE	18
1. MEDECINE NUCLEAIRE	18
A) SCINTIGRAPHIE OSSEUSE	18
B) LA TEP/TDM	19
2. IMAGERIE CONVENTIONNELLE	23
A) TDM	23
B) IRM PELVIENNE MULTIPARAMETRIQUE.....	23
C) IRM DU CORPS ENTIER ET SEQUENCES DE DIFFUSION.....	24
PARTIE 3 : ETUDE FLUPROSTIC	27
1. MATERIEL ET METHODES	27
2. RESULTATS	31
A) CARTOGRAPHIE ET FREQUENCE DES LESIONS METASTATIQUES.....	31
B) ANALYSE COMPARATIVE DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES	33
C) PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES SELON LE NIVEAU DE RISQUE	36
D) EVALUATION DE LA CONCORDANCE ENTRE LA LECTURE EN OUVERT ET LA LECTURE EN INSU	39
E) EVALUATION DE L'IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE	39
3. DISCUSSION.....	40
CONCLUSION.....	43
ANNEXES	44
BIBLIOGRAPHIE	49

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est, en excluant les cancers cutanés, la néoplasie la plus répandue chez l'homme, ce qui en fait un réel enjeu de santé publique.

Son évolution est parfois marquée par l'apparition de métastases, majoritairement d'origine osseuse, qui marquent un tournant dans l'histoire de la maladie que ce soit en termes de pronostic comme en termes de prise en charge thérapeutique.

Les approches thérapeutiques du patient atteint d'un cancer de la prostate avancé ou métastatique ont considérablement évolué ces dernières années. L'hormonothérapie sous forme de déprivation androgénique et les chimiothérapies utilisant les taxanes sont toujours classiquement utilisées, et de nouveaux agents ont prouvé leur efficacité. Néanmoins, tous ces traitements pouvant faire se développer une résistance secondaire après un délai variable suivant son introduction, il est nécessaire d'en faire un usage optimal. Cela justifie l'importance de la détection précoce de la dissémination métastatique osseuse, en vue de l'adaptation et de l'optimisation de la prise en charge.

En pratique, pour rechercher cette évolution métastatique, une panoplie d'examens d'imagerie sont disponibles. Parmi elles, on trouve des techniques d'imagerie anatomique (en particulier, TDM et IRM) et de médecine nucléaire : la scintigraphie osseuse au bisphosphonate (^{99m}Tc), la TEP/TDM à la fluorocholine (^{18}F) ou FCh, la TEP/TDM au fluorure (^{18}F) de sodium ou FNa qui sont des examens reconnus, et plusieurs autres comme la TEP/TDM avec un ligand de l'antigène membranaire spécifique de prostate (PSMA) qui sont en cours d'évaluation.

Nous étudierons ici plus particulièrement trois techniques d'imagerie : la TEP-TDM à la FCh, la TEP-TDM au FNa (toutes deux marquées au ^{18}F) et l'IRM du corps entier avec séquences de diffusion. Ces examens, innovants et coûteux, sont réalisés selon les habitudes des cliniciens (oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens urologues) et selon la disponibilité de ces technologies. Or, il n'existe pas d'étude comparant leurs performances (en termes de sensibilité, de spécificité, de rapport bénéfice/coût).

Tel est l'objet de cette étude nationale multicentrique réalisée dans le cadre d'un STIC (Soutien aux Thérapies Innovantes et Coûteuses). Pour éviter qu'ils ne soient réalisés indifféremment selon des habitudes locales, l'idée directrice est de les réaliser tous les trois chez un échantillon prospectif de malades volontaires, dans un ordre aléatoire, et d'établir selon un étalon de vérité (obtenu à partir des données du suivi : concentrations sériques de PSA, examens d'imagerie, résultats de radiothérapie, parfois biopsies ou histologie post-chirurgicale) la stratégie semblant optimale pour déceler une atteinte oligométastatique.

L'objectif principal de l'étude présentée est donc de comparer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au FNa, de la TEP/TDM à la FCh, et de l'IRM du corps entier avec séquences de diffusion, dans la détection de la première métastase osseuse du cancer de la prostate.

PARTIE 1 : CANCER DE LA PROSTATE : GENERALITES

1. Epidémiologie

Le cancer de la prostate est la néoplasie la plus répandue chez l'homme de plus de 50 ans, avec plus de 71 000 nouveaux cas en France selon la HAS. C'est en Europe du Nord-Ouest que son incidence est la plus élevée, avec plus de 200 cas pour 100 000 hommes par an¹.

Comme on le constate pour d'autres néoplasies, l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et de la diffusion du dépistage par dosage du PSA (même s'il n'a pas été mis en place de dépistage organisé dans la population générale) semble expliquer son incidence en augmentation (+ 8,5% par an entre 2000 et 2005).

Avec une espérance de vie à 5 ans estimée à environ 80%, ce cancer reste de très bon pronostic. On observe également une diminution de son taux de mortalité, par l'effet de l'amélioration des thérapeutiques disponibles. Il représente cependant en France la troisième cause de décès par cancer chez l'homme (9000 par an), et la première cause de décès par cancer chez l'homme de plus de 75 ans.

2. Histoire naturelle et évolution

Les facteurs de risque bien établis du développement d'un cancer de la prostate sont essentiellement l'âge, les antécédents familiaux de cancer de la prostate, l'origine afro-antillaise (représentant également un facteur pronostic péjoratif). Ainsi, le risque est au moins deux fois supérieur s'il existe un antécédent familial au premier degré.

Son évolution, le plus souvent longue, peut être très différente d'un patient à l'autre : la maladie peut rester localisée sans extension extra-prostatique, ou être d'emblée agressive et disséminée.

Le site préférentiel des lésions secondaires est l'os, les séries autopsiques retrouvant jusqu'à 70% de métastases osseuses. D'après une étude réalisée sur 4399 patients atteints d'un adénocarcinome prostatique métastatique, 90% des métastases intéressent le squelette². Le squelette reste bien souvent le seul site concerné par cette dissémination, l'incidence des métastases des tissus mous chez les patients métastatiques sur le plan osseux demeurant faible, comme il a été montré dans une étude portant sur des patients hormonorésistants en 2007 par Wu et al³. Ces lésions secondaires sont le plus souvent localisées au niveau du rachis, notamment le rachis lombaire⁴. Cette répartition préférentielle s'explique en partie par le rôle de la dissémination rétrograde veineuse par le plexus veineux de Batson, qui connecte les vaisseaux pelviens et thoraciques aux veines intraspinales⁵.

L'envahissement secondaire débute par celui de la moëlle osseuse par les cellules néoplasiques, qui atteignent ensuite la corticale osseuse, suivie par l'activation réactionnelle des ostéoblastes et des ostéoclastes responsables respectivement d'une ostéosclérose et d'une ostéolyse, parfois de lésions mixtes⁶.

Les autres sites d'extension métastatique sont les ganglions lymphatiques sous-diaphragmatiques (pelviens et rétro-péritonéaux), plus rarement les viscères (poumons, foie) et les ganglions lymphatiques sus-diaphragmatiques (médiastinaux).

En termes de pronostic, il a été observé dans une étude de 2004⁷ une diminution significative de l'espérance de vie chez les patients présentant une dissémination métastatique osseuse, et ce d'autant plus qu'elle est multifocale (5 sites métastatiques ou plus). Une autre étude de 2010, réalisée sur une cohorte de 23087 patients⁸ atteints d'un cancer de la prostate tous stades confondus, reportait également une diminution significative de la survie à 5 ans en cas d'extension secondaire osseuse, notamment s'il existait une complication due à une métastase osseuse.

3. Dépistage

Aucun dépistage de masse n'est organisé, mais un dépistage précoce individuel est conseillé par l'AFU (Association Française d'Urologie) à partir de 45 ans en cas de facteurs de risque identifiés, ou à partir de 50 ans si le patient le souhaite (s'il a une espérance de vie suffisante, d'au moins 10 ans). À l'heure actuelle, la Haute Autorité française de Santé ne recommande pas le dépistage de masse du cancer de la prostate, en raison du risque de surtraitement notamment chez les patients à faible risque.

Le cas échéant, le dépistage se fera par la réalisation d'un toucher rectal (à la recherche d'un nodule dur, irrégulier, indolore) et le dosage de la concentration du PSA sérique total. Sa valeur normale, tout âge confondu, est inférieure à 4 ng/mL. Avec cette valeur seuil, la sensibilité du PSA total pour détecter un cancer est d'environ 70 %, et sa spécificité de 90 %. Lorsqu'il est compris entre 4 et 10 ng/mL, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. Il est important de rappeler qu'une valeur de PSA élevée n'est pas pathognomonique d'un cancer de la prostate et que cela peut se voir dans d'autres pathologies prostatiques (une inflammation, une infection, une hyperplasie bénigne). Cette situation devra faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques.

La fraction de PSA libre (non fixé à des macromolécules) est moins élevée dans le cas du cancer de la prostate que dans le cas de l'hyperplasie de prostate. Il a ainsi été établi qu'un rapport PSA libre/PSA total supérieur à 20 % est davantage évocateur d'une hyperplasie bénigne de la prostate, et d'un cancer ou d'une prostatite s'il est inférieur à 10%. Ce dosage n'a pas d'intérêt en première intention et est réservé aux patients avec un PSA entre 4 et 10 ng/mL, chez qui une première série de biopsies était normale et pour lesquels la poursuite de l'élévation de la concentration sérique du PSA fait se poser la question de l'indication d'une nouvelle série de biopsies.

4. Histologie et notion de score de Gleason

Le tissu prostatique comporte différents composants : le tissu glandulaire (dont est issu l'adénocarcinome), le tissu musculaire lisse et le tissu stromal. Histologiquement, le cancer de la prostate est représenté quasiment exclusivement par l'adénocarcinome qui se développe préférentiellement dans la partie périphérique de la prostate. L'hyperplasie bénigne, elle, se développera au niveau de la zone de transition. Les autres formes histologiques du cancer de la prostate sont le carcinome neuroendocrine (très rare) et le sarcome (exceptionnel).

Les biopsies prostatiques (au moins 10 à 12 prélèvements, de réalisation échoguidée par voie endorectale, sous antibioprophylaxie) permettent le diagnostic de certitude du cancer de la prostate et apportent des critères histopronostics majeurs. Parmi eux, l'anatomo-pathologiste évalue le score de Gleason, qui a un impact direct sur la prise en charge, car c'est un élément primordial de la classification de d'Amico.

Le score de Gleason, proposé par David Gleason en 1966, définit 5 grades (notés de 1 pour le tissu glandulaire normal à 5 pour la destruction complète) définissant le degré de différenciation de la tumeur selon les anomalies architecturales après coloration standard (HES)⁹. Le score rendu correspond à la somme des deux grades les plus représentés dans la pièce biopsique, dans un ordre décroissant. Il est ainsi noté de 2 à 10. Plus les altérations architecturales sont importantes, moins bon est le pronostic : ainsi, un score de Gleason inférieur ou égal à 6 correspondra à un cancer bien différencié de bon pronostic, tandis qu'un score de Gleason égal à 10 correspondra à un cancer indifférencié et donc de mauvais pronostic. Par ailleurs, au sein d'une même prostate peuvent exister plusieurs populations tumorales, qui peuvent être de grade différent.

Par la suite, ce score a été plusieurs fois modifié pour en améliorer l'objectivité. Ainsi depuis 2005 l'ISUP (International Society of Urological Pathology)¹⁰ recommande de prendre en compte dans le score de Gleason le grade le plus représenté et le plus grade le plus élevé. La présence d'un grade élevé (4 et 5) est en effet un facteur pronostic péjoratif et il est recommandé de le signaler même si ce contingent ne représente qu'un faible volume tumoral.

En 2014¹¹, une nouvelle graduation du cancer de la prostate (de 1 à 5) a été proposée sur le modèle des autres néoplasies, permettant ainsi de mettre en valeur le caractère très différencié d'un cancer de score de Gleason inférieur ou égal à 6 (grade 1) et la différence de pronostic existant pour un score de Gleason égal à 7 selon qu'il corresponde à 7 (3+4) ou à 7 (4+3). Ce grade doit être ajouté au score de Gleason rendu par l'anatomo-pathologiste et a été ajouté à la classification OMS en 2016.

Score de Gleason	Grade
≤6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9 - 10	5

Tableau 1 : *Grades du cancer de la prostate selon l'ISUP 2014*

Une limite du score de Gleason est sa variabilité inter- et intra-observateur relativement importante, avec une concordance modérée (coefficient kappa de Cohen entre 0,435 et 0,7)¹². On observe ainsi souvent une réévaluation du score de Gleason vers une valeur supérieure sur la pièce de prostatectomie par rapport aux biopsies antérieurement réalisées : cela s'explique

par le caractère aléatoire des prélèvements biopsiques et l'hétérogénéité du cancer de la prostate.

Certains auteurs préconisent de réaliser une IRM multiparamétrique avant réalisation des biopsies¹³ ou la combinaison de biopsies systématiques et de biopsies dirigées, afin d'obtenir une meilleure sensibilité de détection des lésions à risque élevé, moins de diagnostic par excès des lésions à faible risque, et une meilleure appréhension du score de Gleason réel.

Le compte-rendu biopsique renseignera également sur l'extension extra-prostatique (tissus péri-prostatiques, vésicules séminales). Le franchissement de la capsule (graisse, filets périnerveux extra-capsulaires) correspond à un stade pT3. Il doit également y figurer le nombre et le siège des biopsies positives, la taille du foyer tumoral, le pourcentage d'envahissement tumoral, la présence d'un PINHG (néoplasie prostatique intra-épithéliale de haut grade) et d'un foyer suspect (foyer de prolifération microglandulaire dont les atypies cytologiques et/ou architecturales sont insuffisantes pour faire la part entre cancer ou bénignité).

5. Stadification et bilan d'extension

La controverse sur le risque de surtraitement a conduit la HAS en 2010 à ne pas recommander le dépistage de masse. Cependant, il est nécessaire de pouvoir discriminer les formes agressives, nécessitant un traitement précoce et actif, des formes plus lentement évolutives.

Dans ce but, la classification de d'Amico et le score de CAPRA (Cancer of the prostate Risk Assessment) permettent de distinguer différents niveaux de risque de progression.

a) Classifications

- **Classification de D'Amico**

La classification de D'Amico et al¹⁴ (tableau 2) proposée en 1998 permet une classification simple du risque de récurrence biologique à 5 ans après traitement d'un cancer localisé de la prostate par prostatectomie, radiothérapie ou curiethérapie.

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c-T3
PSA (ng/mL)	et < 10	ou ≥ 10 et <20	ou > 20
Score de Gleason	et ≤ 6	ou 7	ou > 7
Récidive à 5 ans	< 10%	30%	50%

Tableau 2 : Classification de D'Amico

Les différentes études se basent sur cette classification, et ont abouti à des recommandations sur la prise en charge thérapeutique du patient.

Le bilan d'extension est lui aussi guidé par le stade de d'Amico. En cas d'un cancer à faible risque, une simple IRM pelvienne est le plus souvent réalisée. Devant un cancer de risque intermédiaire ou élevé, d'autres examens d'imagerie sont indiqués.

- **Score CAPRA**

Proposé en 2005¹⁵, il s'agit d'un score multivarié apportant une précision supérieure par rapport aux groupes de d'Amico, en ajoutant l'âge au diagnostic et le pourcentage de biopsies positives. Comme la classification de d'Amico, il comporte trois groupes, représentant un risque faible (scores 0 à 2), intermédiaire (3 à 5), ou élevé (6 à 10) de récurrence après prostatectomie radicale. Il est présenté annexe 1.

- **Classification TNM**

La classification se trouve annexe 2. On distingue la cTNM de la pTNM. La cTNM s'appuie sur les données pré-thérapeutiques (clinique, imageries, biopsies) et permet le choix du traitement. La pTNM tient compte des renseignements supplémentaires apportés, le cas échéant, par les résultats anatomo-pathologiques de la pièce opératoire.

b) Bilan d'extension

L'indication d'un bilan d'extension se fait selon le niveau de risque établi lors du diagnostic.

Groupe de risque	Bilan recommandé
Tout risque confondu	Ne pas utiliser le TDM ou l'échographie transrectale pour le bilan d'extension local.
Faible risque	Pas d'examen complémentaire en-dehors de l'IRM pelvienne.
Risque intermédiaire	Si le contingent de score de Gleason 4 prédomine, réaliser un bilan d'extension métastatique comprenant une imagerie en coupes abdomino-pelvienne (TDM, IRM) et une scintigraphie osseuse. Pour le bilan d'extension local, réaliser une IRM pelvienne multiparamétrique.
Risque élevé (localisé ou avancé)	Pour le bilan d'extension local, réaliser une IRM pelvienne multiparamétrique. Pour le bilan d'extension métastatique, réaliser une imagerie en coupes abdomino-pelvienne (TDM, IRM) et une scintigraphie osseuse.

Tableau 3 : *Recommandations du bilan d'extension selon l'EAU (European Association of Urology), 2017¹⁶*

Le NCCN 2017 (National Comprehensive Cancer Network) regroupe sous le terme « bone scan » la scintigraphie aux biphosphonates et la TEP-TDM au ¹⁸FNa. Cette dernière, plus sensible, peut donc remplacer la scintigraphie lorsque celle-ci est indiquée.

6. Prise en charge

a) Différents traitements et leurs effets secondaires

Dans tous les cas, la prise en charge est décidée après réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et discussion de la balance/risque de chaque modalité avec le patient.

Les alternatives présentées sont issues des recommandations 2016 de l'EAU-ESTRO-SIOG^{17,18}.

- **La prostatectomie radicale**

Le but de la prostatectomie radicale est d'éliminer le tissu néoplasique, en évitant autant que possible les effets indésirables de la chirurgie : incontinence, dysfonction érectile.

Leur fréquence ne semble pas varier significativement selon la méthode chirurgicale utilisée (voie rétro-pubienne ou robot-assistée¹⁹). Ainsi, une étude prospective contrôlée non randomisée multicentrique récente évalue, à 12 mois après intervention, le taux d'incontinence à 21,3% après chirurgie robotique et à 20,2% après une voie d'abord classique, le taux de dysfonction érectile étant discrètement moindre après une chirurgie robotique (70,4% versus 74,7%)²⁰.

- **La radiothérapie externe**

Pratiquée de préférence avec modulation d'intensité (IMRT) plutôt que conformationnelle pour une moindre toxicité, elle apporterait un bénéfice de survie sans récurrence biologique à 5 ans si elle délivre une dose élevée (74-80 Gy)²¹ plutôt qu'une dose plus conventionnelle, mais ce bénéfice ne serait observé que chez les patients à risque intermédiaire et élevé²².

Les effets secondaires sont liés au champ d'irradiation : toxicité gastro-intestinale, génito-urinaire. Par ailleurs, une revue de la littérature publiée en 2016²³ a montré un excès de risque de développer une néoplasie vésicale ou colo-rectale. Le risque absolu reste faible à 10 ans (1 à 4%) mais doit être pris en compte chez les patients jeunes.

- **Ultrasons focalisés ou HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound)**

Proposé en France depuis 1995 (sous le nom commercial d'Ablatherm®), cette technique est basée sur l'émission focalisée d'ondes ultrasonores à haute énergie aboutissant à des lésions de nécrose et de fibrose irréversibles des tissus visés. Il s'agit ainsi d'une méthode peu invasive de traitement focal limité à une partie de la glande prostatique, qui peut être proposée aux patients à risque faible à intermédiaire, en tant que traitement initial ou en cas de récurrence locale (en cas de traitement initial par radiothérapie). Elle semble associée à moins d'effets secondaires (incontinence urinaire, troubles érectiles) que les autres traitements locaux²⁴ mais peut être responsable de fibrose de l'urètre prostatique. Selon une méta-analyse récente²⁵, il n'y aurait pas de différence significative de survie sans progression à 3 ans entre les patients traités par HIFU et ceux traités par radiothérapie conventionnelle, mais les études sont grevées d'un nombre important de biais.

Le tableau 4 résume les effets indésirables potentiels des différents traitements disponibles (Recommandations 2012 de la HAS sur la prise en charge du cancer de la prostate) :

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

Tableau 4 : Effets indésirables potentiels des différents traitements disponibles

- **Traitements systémiques**

La nature androgéno-dépendante du cancer de la prostate a été découverte en 1941 par Huggins and Hodges²⁶. La suppression androgénique représente la base du traitement du patient métastatique et du patient dont le cancer est localisé mais symptomatique et non accessible à un traitement curatif.

L'hormonothérapie a remplacé l'orchidectomie pour la suppression androgénique. Cependant, l'hormonothérapie anti-androgénique n'est pas dénuée d'effets secondaires, qui ont un effet significatif sur la qualité de vie : dysfonction érectile, perte de densité osseuse, fatigue, anémie, bouffées de chaleur, morbidité cardio-vasculaire. La surveillance du patient sous hormonothérapie comportera le suivi de la concentration sérique de PSA, de la testostéronémie et le dépistage des effets secondaires (maladies cardio-vasculaires et syndrome métabolique).

Les agonistes et les antagonistes de la gonadolibérine (LHRH, Luteinizing Hormone Releasing Hormone) entraînent la diminution rapide des concentrations sériques d'hormone lutéinisante (LH), de folliculostimuline (FSH) et de testostérone, en se liant compétitivement au récepteur de la LHRH. Les antagonistes de la LHRH présentent l'avantage, comparativement aux agonistes, de ne pas occasionner d'effet d'embrasement ou « flare-up » à l'initiation du traitement. Eviter ce « flare-up », qui consiste en une exacerbation transitoire des lésions due à l'augmentation de la production de testostérone au début du traitement par agonistes, est particulièrement important chez les patients symptomatiques.

Les anti-androgènes non stéroïdiens (comme le bicalutamide ou Casodex©) n'inhibent pas la sécrétion de testostérone mais inhibent son action. Ils jouent un rôle dans le traitement symptomatique des effets du flare-up occasionné par les agonistes de la LHRH. Il n'est pas recommandé de les utiliser en monothérapie, car ils sont moins efficaces que la castration (chirurgicale ou médicale)²⁷. Il a été montré un avantage de survie par rapport à la monothérapie

par agonistes lorsqu'ils sont utilisés en association avec les agonistes de la LHRH pour réaliser un blocage androgénique complet²⁸.

L'hormonothérapie peut être administrée de façon continue ou intermittente, sans qu'il n'ait été démontré de façon formelle une différence significative en termes de survie^{29,30}. Néanmoins, la forme intermittente apporterait un avantage de qualité de vie, en réduisant les effets secondaires du traitement anti-androgénique.

L'hormonothérapie peut également être associée à une chimiothérapie (docetaxel), notamment en cas de traitement initial d'une maladie métastatique si l'état général du patient le permet (la toxicité rapportée étant essentiellement hématologique). Cette combinaison thérapeutique apporterait un bénéfice de survie^{31,32}.

- **Résistance à la castration**

Durant le suivi du patient sous hormonothérapie, il faut s'assurer de l'efficacité castratrice de celle-ci, qui se vérifie par la mesure de testostéronémie. Si la castration n'est pas satisfaisante, on envisage un changement d'agoniste de LHRH, un changement pour un antagoniste, ou l'addition d'un anti-androgène. Malheureusement, l'efficacité de l'hormonothérapie décline avec le temps, après qu'il se développe une certaine résistance de la tumeur au traitement.

La résistance à la castration est définie par l'augmentation de la concentration sérique du PSA sur 3 dosages successifs (à au moins 1 ou 2 semaines d'intervalle), et/ou une progression en imagerie (apparition de nouvelles lésions), alors que la testostéronémie est basse (< 0,5 ng/mL).

Les données suggèrent que les récepteurs des androgènes continuent de jouer un rôle dans le développement de la tumeur, y compris au stade de résistance à la castration (il est ainsi préférable d'utiliser ce terme plutôt que celui « d'hormono-résistance »).³³ Le maintien d'une hormonothérapie par analogues de la LHRH a montré un bénéfice en termes de survie³⁴. La castration (diminution de la concentration sérique de testostérone au-dessous d'un certain seuil dit de castration) n'élimine pas entièrement les androgènes de l'environnement de la cellule prostatique tumorale. Il existe une synthèse *de novo* de testostérone et de dihydrotestostérone au sein des cellules néoplasiques prostatiques (stéroïdogénèse intracellulaire) à partir des androgènes surrénaliens^{35,36}.

De plus, les cellules du cancer de la prostate résistant à la castration ont une sensibilité accrue à la testostérone, même à très faible concentration, par surexpression et mutation activatrice des récepteurs aux androgènes³⁷.

Le traitement du cancer résistant à la castration consiste à maintenir l'inhibition maximale de la sécrétion de testostérone testiculaire (par analogues de la LHRH), auquel on ajoutera une thérapie supplémentaire. La chimiothérapie agit par cytotoxicité (docetaxel, cabazitaxel). L'acétate d'abiratéron, commercialisé en France sous le nom de Zytiga© et dont l'AMM a été obtenue en 2011, est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (aux niveaux testiculaire, surrénalien et des tissus tumoraux prostatiques) qui provoque un blocage de la production de testostérone dans l'environnement de la cellule prostatique. L'enzalutamide (Xtandi©, AMM de 2013) est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes

dont il bloque plusieurs étapes : la liaison androgènes-récepteurs de façon compétitive, la translocation nucléaire du complexe activé, puis la fixation du complexe à l'ADN.

Les patients présentant des métastases osseuses peuvent bénéficier de thérapeutiques ciblant l'os : les biphosphonates présentent ainsi un intérêt dans la prévention des accidents osseux et la réduction des douleurs. Le dichlorure de radium 223 (²²³Ra, Xofigo®, AMM de 2013) est un radiopharmaceutique émetteur de particules alpha, qui cible électivement l'os et plus spécifiquement les ostéoblastes activés en réaction aux métastases de l'os cortical, sur lesquelles il exerce un effet cytotoxique puissant par irradiation de proximité. Il permet un bénéfice en termes de qualité de vie en réduisant les douleurs osseuses. Il aurait également un bénéfice de survie.^{38,39}

Dans la recherche de nouvelles molécules et de nouveaux mécanismes thérapeutiques, on citera également la sipuleucel-T, non disponible en Europe, qui est un agent immunologique recombinant autologue stimulant la réponse immunitaire des cellules T dirigée contre la phosphatase acide prostatique ou PAP fortement exprimée au niveau des cellules du cancer de la prostate⁴⁰.

b) Différentes stratégies thérapeutiques

• Patients à faible risque

Un patient à faible risque peut se voir proposer un traitement local « immédiat » consistant en une prostatectomie ou une radiothérapie externe, ou bien un traitement « différé » dit « surveillance active ». Il pourra également bénéficier d'une curiethérapie (survie sans récurrence biochimique évaluée à environ 85% à 10 ans⁴¹) ou d'une HIFU.

La surveillance active consiste à ne débiter le traitement à visée curative qu'en cas de signe d'évolution de la maladie. Elle a pour objectif de réduire le surtraitement, sans compromettre la mise en route d'un traitement quand il devient nécessaire, et donc de diminuer les effets secondaires et les toxicités iatrogènes sans compromettre la survie. En pratique, elle consiste, chez un patient ayant une espérance de vie suffisante (> 10 ans), en la réalisation régulière (sans chronologie définie) d'un examen clinique, biologique (dosage sérique du PSA), d'imagerie (IRM multiparamétrique « IRMmp »), éventuellement la réalisation de nouvelles biopsies. Une évolution menant à un passage à un groupe à risque plus élevé mène à la décision de débiter, après accord du patient, un traitement actif.

Si une prostatectomie est décidée, il n'est pas nécessaire de la compléter d'un curage ganglionnaire. De même, si une radiothérapie externe est décidée (IMRT), il n'est pas nécessaire de la compléter d'un traitement anti-hormonal.

Des études sur de grandes cohortes ne montrent pas de différence à 10 ans des taux de mortalité selon le traitement local réalisé. Néanmoins, elles montrent également d'une part que les patients en surveillance active développent davantage de métastases dans leur évolution, et d'autre part que la chirurgie comme la radiothérapie altèrent de manière significative la qualité de vie des patients du fait de troubles urinaires et érectiles⁴².

En pratique, la prise en charge des patients à faible risque reste basée sur les habitudes des centres et la disponibilité des plateformes thérapeutiques. Une étude multi-centrique de

2016⁴³ réalisée dans 5 départements d'urologie français montre ainsi une variation significative de la prise en charge de ces patients selon les centres. Globalement, le principal traitement pour les patients à faible risque selon d'Amico était la prostatectomie radicale (41,6%), la surveillance active étant néanmoins préférée chez les patients de plus de 75 ans.

- **Patient à risque intermédiaire, cancer localisé**

Selon les cas, on discute un traitement immédiat (prostatectomie ou radiothérapie externe avec modulation de dose, éventuellement associée à une hormonothérapie courte ≤ 6 mois) ou un traitement différé.

Le risque d'envahissement ganglionnaire local varie entre 3,7 et 20,1%. Des nomogrammes ont été proposés, incluant différentes caractéristiques pré-opératoires (stade clinique, score de Gleason sur les biopsies, pourcentage de biopsies positives qui semble l'élément le plus prédictif d'envahissement ganglionnaire). Si ce risque est estimé $>5\%$, un curage ganglionnaire est réalisé en plus de la prostatectomie.⁴⁴

La radiothérapie externe (IMRT), si elle est choisie, est associée à une hormonothérapie de courte durée (4 - 6 mois).

- **Patients à risque élevé et cancer localement avancé**

Chez les patients dont le cancer est localisé, le risque élevé d'envahissement ganglionnaire et de rechute ganglionnaire amène à compléter la prostatectomie par un curage ganglionnaire pelvien étendu (risque de N+ de 15 à 40%). Pour la même raison, la radiothérapie externe (IMRT) est complétée par une hormonothérapie de longue durée (2-3 ans), et éventuellement le champ d'irradiation pourra être élargi pour prendre en compte les aires ganglionnaires pelviennes.

L'effraction capsulaire et des marges de résection positives sont des facteurs de risque de récurrence locale et de progression. Une radiothérapie adjuvante à dose conventionnelle (60 Gy) a ainsi montré un bénéfice en termes de survie sans récurrence biologique⁴⁵.

Chez les patients dont le cancer est localement avancé (T3-T4, N0M0), le traitement standard est la combinaison d'une radiothérapie IMRT et d'une hormonothérapie longue.

La survie à 10 ans atteint globalement 88%⁴⁶ ; la relative hétérogénéité de ce groupe fait que ce pourcentage varie selon les facteurs de risque présentés par le patient (score de Gleason > 7 , stade $> cT2$, PSA > 20 ng/mL) : 95% si un seul de ces facteurs, 88% si cT3-T4 et PSA > 20 ng/mL, 79% si les trois facteurs sont réunis.

Le tableau 5 résume les recommandations 2012 de la HAS sur la prise en charge du cancer de la prostate.

STADE NON MÉTASTATIQUE	
Tumeur localisée à faible risque*	Traitement immédiat : prostatectomie (+/- curage ganglionnaire) ou radiothérapie externe ou curiethérapie Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « surveillance active » ou « abstention surveillance clinique »
Tumeur localisée à risque intermédiaire*	Traitement immédiat : prostatectomie (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe** (+/- hormonothérapie) ou exceptionnellement curiethérapie Traitement différé à discuter dans des situations particulières (**) : « abstention surveillance clinique »
Tumeur localisée à haut risque *	Prostatectomie totale (curage ganglionnaire recommandé) ou radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
Tumeur localement avancée (stades T3b-T4)	Radiothérapie externe (***) en association à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
STADE MÉTASTATIQUE (N+ OU M+)	
Atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+)	Hormonothérapie (+/- radiothérapie pelvi-prostatique si N+, M0) ; chimiothérapie en cas de résistance à la castration

(*) Classification de D'Amico (**) Tumeur asymptomatique (***) En cas de radiothérapie, curage ganglionnaire à discuter

Tableau 5 : Recommandations 2012 sur la prise en charge du cancer de prostate (HAS)

c) Récidive

La définition d'une récidive biologique est la réaugmentation de la concentration sérique du PSA, sur deux dosages successifs, au-dessus d'un certain niveau qui diffère selon le traitement local initialement réalisé : > 0,2 ng/mL après une prostatectomie ou > 2 ng/mL au-dessus du nadir après une radiothérapie. Il n'existe pas de définition consensuelle de la récidive biochimique après traitement par cryothérapie, HIFU ou curiethérapie.

La récidive biologique survient chez 20-30% des patients après prostatectomie et dans environ 60% des cas après une radiothérapie.

Elle précède en moyenne d'environ 7-8 ans l'apparition de métastases cliniques. Le risque de développer des métastases et celui de mourir des suites du cancer de la prostate sont plus élevés chez les patients présentant certains facteurs : un temps de doublement de la concentration sérique du PSA inférieur à 3 mois⁴⁷, un stade $\geq$ T3b, un score de Gleason $\geq$ 8, une récidive biologique survenant moins de 3 ans après le traitement initial⁴⁸.

Une IRM pelvienne multiparamétrique et de nouvelles biopsies sont des éléments nécessaires pour le diagnostic de récidive intra-prostatique après radiothérapie.

Différencier une récidive locale ou une récidive à distance est crucial. La récidive est confinée à la prostate et/ou aux vésicules séminales dans la majorité des cas (environ 55%⁴⁹) ; dans les autres cas, il s'agira d'une dissémination plus ou moins étendue (ganglions pelviens et lombo-aortiques, viscères, os). Classiquement, il est recommandé de rechercher une extension métastatique devant une récidive biochimique après prostatectomie chez un patient ayant

présenté une concentration sérique du PSA élevée au diagnostic (> 10 ng/mL) et/ou une cinétique rapide d'évolution de la concentration sérique du PSA (temps de doublement < 6 mois).

- **Après prostatectomie**

La rechute survient le plus souvent dans les deux années qui suivent la chirurgie, essentiellement du fait de micro-métastases ganglionnaires. La TEP-TDM à la ^{18}FCh a montré de bonnes performances diagnostiques dans la détection des métastases ganglionnaires après prostatectomie⁵⁰. Une radiothérapie de rattrapage est à envisager, et est d'autant plus bénéfique qu'elle est réalisée précocement. Ainsi, si la concentration sérique de PSA est inférieure à 0,5 ng/mL, elle redeviendra indétectable chez 60% des patients dont les chances de survie sans progression à 5 ans sont très importantes (80%)⁵¹. Par ailleurs, l'ajout d'une hormonothérapie anti-androgénique apporterait un bénéfice en termes de survie sans progression, notamment pour les patients à haut risque⁵².

- **Après radiothérapie**

La radiothérapie de rattrapage est bénéfique en termes d'absence de nouvelle rechute biologique et de survie globale à 5 et 10 ans⁵³. Le score de Gleason (≤ 7) et la concentration sérique de PSA lors de la rechute (< 10 ng/mL) apparaissent comme des facteurs pronostiques. La cryoablation⁵⁴, l'HIFU et la curiethérapie représentent également des alternatives intéressantes. Néanmoins, si l'utilisation des thérapies locales de rattrapages a augmenté durant ces dernières années, la grande majorité des patients sont traités par hormonothérapie anti-androgénique ou poursuivent une observation sans thérapeutique⁵⁵.

Il n'existe pas de consensus formel sur la conduite à tenir lors d'une récurrence biologique après un traitement par radiothérapie d'un cancer de la prostate localisé. Une revue de la littérature publiée récemment en 2017⁵⁶ ne montre pas de différence significative de survie globale entre la prostatectomie et les approches moins invasives (cryoablation, HIFU, radiothérapie) qui semblent cependant associées à une moindre morbidité.

PARTIE 2 : IMAGERIE DU CANCER DE LA PROSTATE

En oncologie, l'imagerie a une place primordiale dans la prise en charge du patient. Dans le cas du cancer de la prostate et de la recherche de métastases osseuses, l'imagerie a pour but d'identifier le plus précocement possible les lésions secondaires, d'établir leur étendue, d'éliminer la présence d'une complication (notamment au niveau du rachis : fracture vertébrale, compression médullaire), de suivre la réponse aux thérapeutiques entreprises.

Les différentes techniques d'imagerie permettent la détection des métastases osseuses de façon directe par la visualisation du processus néoplasique invasif, ou de façon indirecte par la visualisation de la réaction du tissu osseux au processus néoplasique invasif.

1. Médecine nucléaire

a) Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse, en utilisant un biphosphonate marqué au ^{99m}Tc , apporte un reflet de la réaction ostéoblastique du tissu osseux cortical en réponse à la présence des cellules tumorales. La figure 1 montre sa biodistribution normale (en balayage corps entier, face antérieure et face postérieure). Elle a longtemps constitué une référence dans le bilan d'extension, en permettant une acquisition corps entier. Néanmoins, elle souffre d'un manque de sensibilité notamment dans le cas des tumeurs les moins agressives présentant une faible concentration sérique de PSA faible.

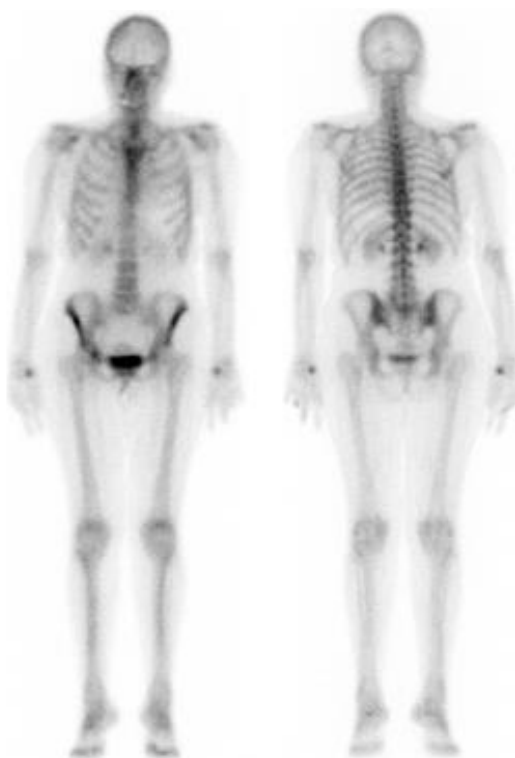


Figure 1 : *Scintigraphie osseuse normale, balayage corps entier, face antérieure et face postérieure*

La scintigraphie osseuse peut comporter, en plus des clichés planaires classiques, des acquisitions tomoscintigraphiques (TEMP), pouvant également être couplées à une acquisition TDM faible dose (TEMP/TDM). L'acquisition tomoscintigraphique apporte de meilleures performances que les clichés planaires. La technique hybride TEMP/TDM, par la confrontation des informations métaboliques et morphologiques, apporte une amélioration significative des performances comparativement à la TEMP seule et à ce titre son utilisation doit être clairement encouragée^{57,58,59} : moins de résultats équivoques, meilleure reproductibilité inter-observateurs.

Sur une analyse rétrospective publiée en 2010, effectuée sur 703 patients atteints d'un cancer de la prostate récemment diagnostiqué adressés pour réalisation d'une scintigraphie osseuse⁶⁰, des métastases osseuses ont été détectées chez environ 15% d'entre eux. Deux facteurs prédictifs indépendant de positivité de la scintigraphie osseuse ont été relevés : le score de Gleason (> 7) et la concentration sérique de PSA (≥ 20 ng/mL). Les recommandations classiques sont de réaliser la scintigraphie osseuse en cas de score de Gleason > 7 et/ou de concentration sérique de PSA > 10 ng/mL. Cependant, une autre étude de 2010⁶¹ a montré que, chez les patients ayant bénéficié d'une prostatectomie radicale, environ 26% des métastases osseuses sont détectées alors que la concentration sérique de PSA est inférieur à 10 ng/mL.

Un autre inconvénient de la scintigraphie aux bisphosphonates marqués est son manque de spécificité. L'hypercaptation puis l'hyperfixation du radiotraceur est un reflet de l'augmentation du flux sanguin local et l'activité ostéoblastique locale, qui ne se voient pas seulement dans les processus néoplasiques mais également dans les processus inflammatoires (arthrite), les fractures, les pseudo-tumeurs (maladie de Paget), les tumeurs bénignes (ostéome ostéoïde).

Un phénomène d'embrasement ou « flare-up » peut survenir dans les semaines qui suivent la mise en route d'un traitement anti-néoplasique : alors que l'on constate une amélioration clinique, la scintigraphie osseuse peut être source d'une erreur d'interprétation (faux positif). Il s'agit d'une augmentation de la fixation du radiopharmaceutique par les métastases par augmentation de l'activité ostéoblastique des lésions osseuses dont la colonisation métastatique a été éradiquée par le traitement. Il peut également s'agir de la visualisation de nouveaux foyers, passés inaperçus sur l'examen antérieur au traitement (réaction ostéoblastique trop faible compte tenu de la taille de la lésion et de la mauvaise résolution de la scintigraphie).

De nombreuses études ont cependant démontré l'infériorité de la scintigraphie, y compris en TEMP/TDM, comparativement à la TEP/TDM au ^{18}FNa ^{62,63,64}. Ainsi en 2006, Even-Sapir et al⁶⁵ ont comparé les performances diagnostiques dans la détection des métastases osseuses de la SO planaire, de la TEMP, de la TEP au FNa et de la TEP/TDM au FNa, chez 44 patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque métastatique. La TEP/TDM au FNa était plus spécifique que la TEP seule (100% contre 62%, $p<0,001$). Elle était également plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse (planaire ou TEMP : respectivement, sensibilité de 100% contre 70% et 92%, $p<0,05$, et spécificité de 100% contre 57% et 82%, $p<0,05$).

b) La TEP/TDM

• La TEP/TDM au FNa

La TEP/TDM apporte différents avantages par rapport à la scintigraphie osseuse, qu'elle consiste en des clichés planaires ou en une TEMP, notamment une meilleure résolution spatiale,

une possibilité de quantification, une exploration du corps entier. Ces performances tiennent en partie à un meilleur rapport signal sur bruit et à une meilleure captation osseuse (deux fois plus importante) du fluorure radioactif que des biphosphonates marqués utilisés en scintigraphie. La TEP/TDM au ^{18}F Na permet ainsi une meilleure discrimination entre les lésions bénignes et les lésions malignes, ainsi qu'une détection des métastases osseuses à des concentrations sériques de PSA inférieures. Elle permet notamment de détecter des lésions purement lytiques, sans réaction ostéoblastique, sous forme d'images photopéniques.

Le fluorure (^{18}F) de sodium ou FNa bénéficie du statut de médicament radiopharmaceutique depuis de nombreuses années, est agréé par la FDA aux Etats-Unis depuis 1972 et en France depuis 2008. Les mécanismes qui régissent l'accumulation du fluorure de sodium dans la corticale osseuse sont semblables à ceux qui régissent l'hypercaptation puis l'hyperfixation des biphosphonates marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Ses indications en oncologie sont la recherche de métastases osseuses lors de la stadification initiale ou de la surveillance des cancers ostéophiles (prostate, sein, poumon : en seconde intention derrière la TEP/TDM au fluorodésoxyglucose ^{18}F FDG dans ces deux derniers cas).

Après injection de 2 à 5 MBq/kg de masse corporelle, l'acquisition d'images corps entier (du vertex jusqu'aux orteils) est réalisée habituellement 60 minutes après l'injection (elle peut cependant être envisagée dès 30 minutes et jusqu'à 4 heures après injection)⁶⁶. Il convient de connaître la biodistribution normale du radiotraceur (figure 2), les artéfacts potentiels et les sources d'erreurs (notamment l'absence de fixation des métastases purement lytiques, ce qui ne pose en général pas de problème dans le cancer de la prostate).

Elle partage avec la scintigraphie osseuse la possibilité d'un effet « flare-up ».



Figure 2 : TEP/TDM au FNa témoignant d'une atteinte dégénérative (épaules, rachis)

- **La TEP/TDM à la FCh**

Dans l'organisme, la choline est présente en grande quantité et constitue notamment le précurseur de la biosynthèse de la phosphatidylcholine, un constituant essentiel des membranes cellulaires. La phosphorylation de la choline est un processus augmenté dans un grand nombre de néoplasies humaines (notamment prostatique, mammaire, ovarienne, hépatique, colique et pulmonaire), aboutissant à l'augmentation de la concentration intra-cellulaire de ce composé (par l'augmentation de la prolifération cellulaire et par l'augmentation de la choline kinase ⁶⁷).

La FCh partage avec le FDG la qualité d'image et de résolution apportée par la TEP/TDM, ainsi que la visualisation directe de l'activité métabolique des cellules néoplasiques au sein de la métastase.

Pour l'imagerie TEP, la choline fut d'abord marquée par le ¹¹C puis par le ¹⁸F aboutissant à son analogue la fluorocholine FCh. Ce dernier marquage présente l'intérêt de la longue période du ¹⁸F (110 minutes contre 20 minutes pour le ¹¹C) permettant sa distribution commerciale. La FCh possède une autorisation de mise sur le marché et est disponible en France depuis 2010. Ainsi, la FCh constitue un radiotraceur de choix dans l'imagerie de la prolifération cellulaire sans augmentation franche de l'activité glycolytique, particulièrement dans le cancer de la prostate.

Contrairement à la scintigraphie osseuse et à la TEP/TDM au FNa qui ne sont indiquées que pour la détection des métastases osseuses, la TEP/TDM à la FCh permet le bilan global de l'extension osseuse et extra-osseuse du cancer. De même, en cas d'invasion osseuse, la TEP/TDM à la FCh a la capacité de détecter les lésions purement intra-médullaires, contrairement aux deux autres techniques.

Ses principales indications concernant le cancer de la prostate sont la détection ou la restadification des récidives (en particulier les lésions métastatiques osseuses), chez les patients en rechute biologique. D'autres indications étudiées sont le guidage des biopsies en cas d'une première tentative négative, la stadification d'une maladie à haut risque métastatique selon la classification de D'Amico, la modulation du plan de traitement de radiothérapie.

En 2014, une étude a comparé la TEP/TDM à la FCh et l'IRM du rachis (sans séquences de diffusion) dans l'évaluation de l'évolution des métastases osseuses du cancer de la prostate chez des patients résistants à la castration⁶⁸. Les résultats des deux méthodes se sont révélés être hautement corrélés (92% de concordance) dans la détection de la progression des métastases osseuses rachidiennes, alors que la TEP/TDM à la FCh a permis de déceler significativement plus de progressions du fait de l'exploration osseuse extra-rachidienne ou des tissus mous.

En 2011, ces résultats sont confortés par une étude prospective menée sur 42 patients, comparant les performances de la TEP/TDM à la FCh et de la TEP/TDM au FNa par une lecture en insu. Il n'a pas été montré de différence significative de sensibilité (91% contre 91%) ni de spécificité (89% contre 83%) à l'échelle patient. Lors de l'analyse par site, les performances étaient également comparables, sauf chez les patients adressés pour une suspicion de récidive : dans ce cas la spécificité de la FCh était meilleure (96% contre 91%, $p = 0,033$), pour une même sensibilité (89%).

Son utilité dans la stadification pré-opératoire du cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé a été montrée, notamment dans une étude prospective menée sur 132 patients⁶⁹ : dans la détection des métastases ganglionnaires, on a reporté une sensibilité de 45% et une spécificité de 96% (66% et 96% si le ganglion est de taille ≥ 5 mm). Elle a alors été à l'origine d'un impact thérapeutique non négligeable, avec 15% de changement dans la prise en charge thérapeutique (20% chez les patients à haut risque).

Bien que sa sensibilité soit moindre si la concentration sérique de PSA est faible (< 1 ng/mL), elle peut être bénéfique pour la réalisation d'une thérapie de sauvetage après un traitement radical. Des études ont montré qu'elle peut être responsable d'un taux d'impact thérapeutique significatif (18% de changement de stratégie thérapeutique sur une analyse rétrospective publiée en 2014 et réalisée sur 150 patients issus de deux centres⁷⁰). Certains facteurs sont liés à la probabilité de la positivité de l'examen : la concentration sérique de PSA, sa cinétique (temps de doublement et vélocité)⁷¹, l'existence d'une hormonothérapie en cours. Ainsi on estime à 19% son taux de positivité en cas de concentration sérique de PSA ≤ 1 ng/mL, contre 67% en cas de PSA > 5 ng/mL. De même, un temps de doublement de la concentration sérique de PSA > 6 mois est associé à un taux de détection de 20%, tandis qu'un temps de doublement ≤ 2 mois sera associé à un taux de détection de 60%. Par contre, on ne retrouve pas de relation significative entre le taux de positivité et le score de Gleason, le stade clinique, l'âge du patient, ou le délai entre le traitement initial et la survenue de la récurrence biologique.

Ici encore, il est nécessaire de connaître la biodistribution normale du radiotraceur (figure 3), ainsi que ses potentielles sources d'erreurs d'interprétation (notamment, de façon similaire au FDG, les foyers inflammatoires : prostatite, pneumopathie, mais aussi la possibilité d'une autre néoplasie concomitante⁷²).



Figure 3 : Biodistribution normale en TEP/TDM à la FCh (MIP)

- **TEP/TDM au FDG**

Il est désormais bien établi que les performances de la TEP/TDM au FDG sont insuffisantes dans la détection des lésions secondaires du cancer de la prostate⁷³ : faible avidité des cellules néoplasiques prostatiques pour le FDG, gêne de l'interprétation par l'élimination urinaire du radiotraceur. Néanmoins, les cancers les moins différenciés peuvent éventuellement constituer une indication^{74,75}. Il a été également suggéré une utilité de cette technique dans la discrimination des métastases osseuses actives⁷⁶ des lésions osseuses secondaires quiescentes.

Le cas d'une découverte fortuite d'un hypermétabolisme prostatique en TEP-TDM au FDG a été étudiée⁷⁷. La fréquence moyenne de cet incidentalome est de 1,5%. Il est le plus souvent d'origine bénigne, mais peut être révélateur d'un cancer de la prostate (16% des cas caractérisés, majoritairement un adénocarcinome), sans corrélation entre l'intensité de l'hypermétabolisme et le score de Gleason.

2. Imagerie conventionnelle

a) TDM

La modification du contenu de la trame osseuse (réduite en cas de réaction ostéoclastique et augmentée en cas de réaction ostéoblastique) conduira à la définition des lésions ostéolytiques, ostéocondensantes ou mixtes (lorsque les deux contingents sont présents). La détection des lésions est néanmoins retardée par rapport à l'initiation du processus invasif, puisqu'elle nécessite une modification suffisante de la trame osseuse pour être visualisée. Un envahissement osseux débutant peut ainsi ne pas être mis en évidence.

La TDM peut également détecter un envahissement des parties molles juxta-osseuses, une atteinte de la moëlle osseuse (un envahissement médullaire menant à une augmentation de sa densité), la réaction du périoste et les éventuelles complications, en particulier au niveau du rachis : fracture vertébrale, compression médullaire, envahissement foraminaux. Elle permettra également de guider une biopsie.

b) IRM pelvienne multiparamétrique

L'IRM pelvienne multiparamétrique (comportant des séquences T1, T2, diffusion, séquences dynamiques après injection de gadolinium) représente un outil performant dans la détection et la localisation des foyers de cancer prostatique, permettant la réalisation de biopsies dirigées. Elle est également recommandée dans la détection d'une effraction capsulaire ou d'une atteinte des vésicules séminales. Elle peut également permettre la recherche d'une extension ganglionnaire pelvienne ou osseuse (au niveau du bassin). Les études réalisées montrent que cet examen permettrait de détecter les tumeurs agressives avec une VPN allant de 63% à 98% et une VPP allant de 34% à 68%⁷⁸.

Néanmoins, cette technique souffre d'un manque de standardisation occasionnant une certaine variabilité inter- et intra-observateur. Cela a motivé la mise au point de critères de standardisation d'acquisition et d'interprétation proposés en 2012 (PI-RADS v1) et revus en 2014 (PI-RADS v2)⁷⁹.

c) IRM du corps entier et séquences de diffusion

L'IRM, par rapport à la TEP/TDM, apporte la possibilité d'analyser la moelle épinière à la recherche d'une épидurite. Tout comme la TEP/TDM, elle permet de détecter précocement un envahissement de la moelle osseuse avant que la corticale ne soit atteinte : ainsi, elle permet la détection des métastases vertébrales purement intramédullaires pour lesquelles la scintigraphie osseuse est faussement négative⁸⁰. Elle apparaît également plus sensible que la TDM dans la détection des lésions corticales. Une indication fréquente de l'IRM est un complément d'exploration pour caractériser une lésion douteuse en scintigraphie osseuse et/ou en TDM.

Elle bénéficie d'une grande sensibilité (approximativement 95%) mais d'une spécificité plus faible (aux alentours de 90%), la distinction entre lésion maligne et lésion bénigne pouvant parfois être difficile. Néanmoins, sa sensibilité serait inférieure à celle de la scintigraphie osseuse pour la détection des lésions du crâne et du gril costal⁸¹. De nombreux protocoles d'acquisition existent (suivant le choix des séquences, des plans d'acquisition, des reconstructions), ce qui constitue à la fois un avantage (choix du protocole optimal) et un inconvénient (défaut d'harmonisation dans la comparaison des séries).

L'IRM acquise au niveau du corps entiers (selon un champ d'acquisition allant du vertex à mi-cuisse) s'est développée ces dernières années. Dans le cancer de la prostate, où les métastases osseuses se développent préférentiellement au niveau du rachis, l'IRM du corps entier et l'IRM du squelette axial ont montré, dans une étude de 2010 effectuée sur 60 patients, des résultats équivalents dans la détermination du statut métastatique osseux⁸². Ses performances sont supérieures à celles de la scintigraphie osseuse planaire⁸³, notamment pour les lésions infracentimétriques. Certaines études ont montré que sa sensibilité serait supérieure à celle de la TEP-TDM à la ¹⁸FCh⁸⁴, mais d'autres ont montré leur équivalence sur le plan osseux⁸⁵.

Les séquences de diffusion constituent un outil performant dans la détection de l'envahissement tumoral de l'os et des tissus mous. Elles reposent sur le mouvement brownien des molécules d'eau au sein d'un tissu, dans les espaces intra- et extra-cellulaires⁸⁶. L'IRM va mesurer l'importance de la diffusion des molécules d'eau, appelée coefficient de diffusion apparent (ou ADC : Apparent Diffusion Coefficient).

Schématiquement, la diffusion moléculaire sera élevée dans un milieu sain (ADC élevée qui se traduit par un hyposignal de diffusion), alors que dans une tumeur cette diffusion sera restreinte (ADC faible qui se traduit par un hypersignal de diffusion). La pondération d'une image en diffusion est dépendante du facteur b (variable ajustable lors de la réalisation de l'examen). Ce facteur b peut varier de 0 (il s'agit alors d'une pondération T2 simple) à plus de 1000. Plus il est élevé, plus l'image est pondérée en diffusion (perte de signal importante due à un rephasage incomplet des spins), mais au prix d'un rapport signal sur bruit qui se dégrade, l'anatomie devenant mal visible. On fusionne alors l'image de diffusion avec l'image d'une séquence anatomique, suivant un principe d'imagerie hybride comparable à celui de la fusion TEP/TDM.

La diffusion des molécules d'eau dépend de la cellularité du milieu : elle sera d'autant plus restreinte que le milieu est riche en cellules. Dans un tissu cancéreux, la diffusion de l'eau est restreinte selon différents mécanismes : hypercellularité, altérations du réseau vasculaire et de l'intégrité des membranes cellulaires, et perturbations des échanges d'eau entre les milieux extra- et intracellulaires.

Dans la pratique, on réalise en général une acquisition STIR, une acquisition en T1 et une acquisition en diffusion en utilisant différentes valeurs de b (2 ou plus). Les acquisitions seront réalisées dans le plan axial et coronal pour le corps entier et dans le plan sagittal pour l'étude du rachis. Une reconstruction MIP en échelle de gris inversés permet une visualisation qui a été qualifiée de « TEP-like » (figure 4).

Un hypersignal de diffusion n'est cependant pas quelque chose de spécifique : il peut être observé dans différentes situations comme (entre autres) : les tumeurs osseuses bénignes (hémangiomes vertébraux), les lésions dégénératives, les fractures, les infections⁸⁷. Les séquences anatomiques sont nécessaires à l'interprétation pour en augmenter la spécificité. Il a été montré dans une méta-analyse de 2011 que les séquences de diffusion apportaient une meilleure sensibilité à l'IRM du corps entier dans la détection des métastases osseuses, au prix d'un certain manque de spécificité⁸⁸. L'IRM du corps entier avec séquences de diffusion a été également comparée à la TEP/TDM au FNa. Certaines études ont montré une meilleure spécificité au prix d'une moins bonne sensibilité dans la détection des métastases osseuses chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque⁸⁹ ; d'autres ont montré des performances similaires⁹⁰.

De façon similaire à la TEP/TDM à la FCh, l'IRM corps entier n'est pas limitée à l'exploration du squelette et permet également de rechercher une atteinte ganglionnaire ou viscérale⁹¹.

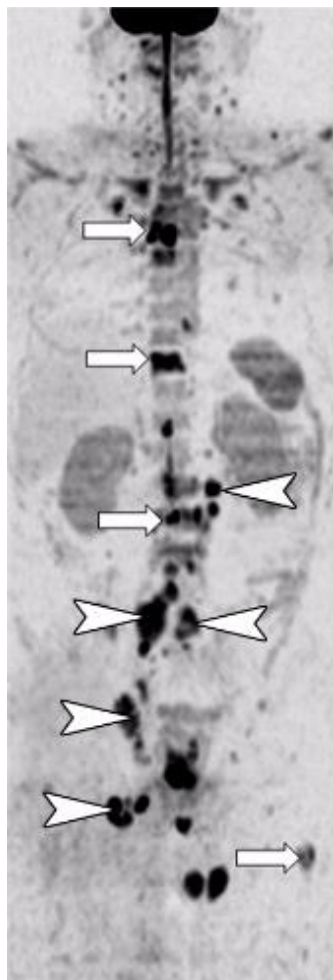


Figure 4⁹² : Multiples hypersignaux (flèches) témoignant de métastases osseuses dans le cadre d'un cancer de la prostate (IRM de diffusion corps entier)

Le temps d'acquisition de l'IRM corps entier comprenant des séquences de diffusion est en général plus long que celui d'une TEP/TDM (de 30 à 50 minutes contre moins de 30 minutes, si l'on ne prend pas en compte le temps nécessaire entre l'injection du radiotraceur et le passage du patient sous la caméra), sans irradiation aux rayonnements ionisants.

PARTIE 3 : ETUDE FLUPROSTIC

1. Matériel et méthodes

• Population

111 patients atteints d'un cancer de la prostate prouvé histologiquement ont été recrutés entre décembre 2011 et août 2014 de façon prospective et multicentrique (4 centres hospitaliers français : 3 à Paris et 1 à St Herblain), adressés par des praticiens de différents services (chirurgie urologique, radiothérapie, oncologie).

Les patients respectaient les critères d'inclusion suivants : âge supérieur à 18 ans, diagnostic de cancer prouvé histologiquement, valeur élevée de la concentration sérique d'antigène spécifique de prostate (PSA) sur un dosage datant de moins de 3 mois, consentement écrit du patient, et affiliation du patient à un régime français de sécurité sociale. Les critères de non inclusion étaient : autre néoplasie évolutive ou infection osseuse (aiguë ou chronique), chimiothérapie ou changement d'hormonothérapie intervenu depuis le dernier dosage de PSA, contre-indication à la réalisation d'une IRM sans injection de produit de contraste (claustrophobie, stimulateur cardiaque, corps étrange métallique intra-oculaire ou intra-crânien, certaines valves mécaniques anciennes...), hypersensibilité connue aux radiopharmaceutiques utilisés, incapacité à rester en decubitus prolongé de façon immobile le temps des examens, ou absence de consentement du patient.

Sept (6,7%) patients sont précocement sortis du protocole (les 3 imageries n'ayant pas été réalisées dans un délai de moins d'un mois, ou patients ayant retiré leur consentement). 104 patients ont bénéficié dans un délai maximum de 1 mois des 3 imageries, réalisées dans un ordre indifférent. 7 (6,7%) patients ont été perdus de vue suite aux examens d'imagerie, essentiellement des patients suivis dans un centre extérieur à celui réalisant l'imagerie. 8 (7,7%) des patients ont ensuite été exclus de l'analyse : la lecture centralisée d'au-moins 1 examen n'ayant pas pu être réalisée dans 3 cas (perte des données sur le PACS ou examen de qualité jugée insuffisante pour l'interprétation), l'étalon de vérité n'ayant pas pu être déterminé malgré un suivi suffisamment long dans 4 cas, et des biopsies ayant révélé des métastases osseuses d'origine non prostatique dans le dernier cas (figure 5).

L'analyse a été réalisée sur 89 patients, dont les caractéristiques sont présentées tableau 6. L'âge moyen de ces patients était de 70 ans. Le contexte clinique était majoritairement une récurrence biologique chez un patient antérieurement traité (65/89 soit 73%) et 24 patients étaient adressés pour stadification initiale (27%).

La concentration sérique moyenne de PSA à l'inclusion (sur un dosage datant de moins de 3 mois) était de 14,3 ng/mL avec un temps de doublement moyen à 11,5 mois. La majorité des patients (66%) présentaient une concentration sérique de PSA inférieure à 10 ng/mL.

Le score de Gleason était majoritairement égal à 7 (42/89 soit 47%), et n'était pas disponible dans 5/104 cas (diagnostic initial très ancien ayant été réalisé dans un autre centre ou à l'étranger).

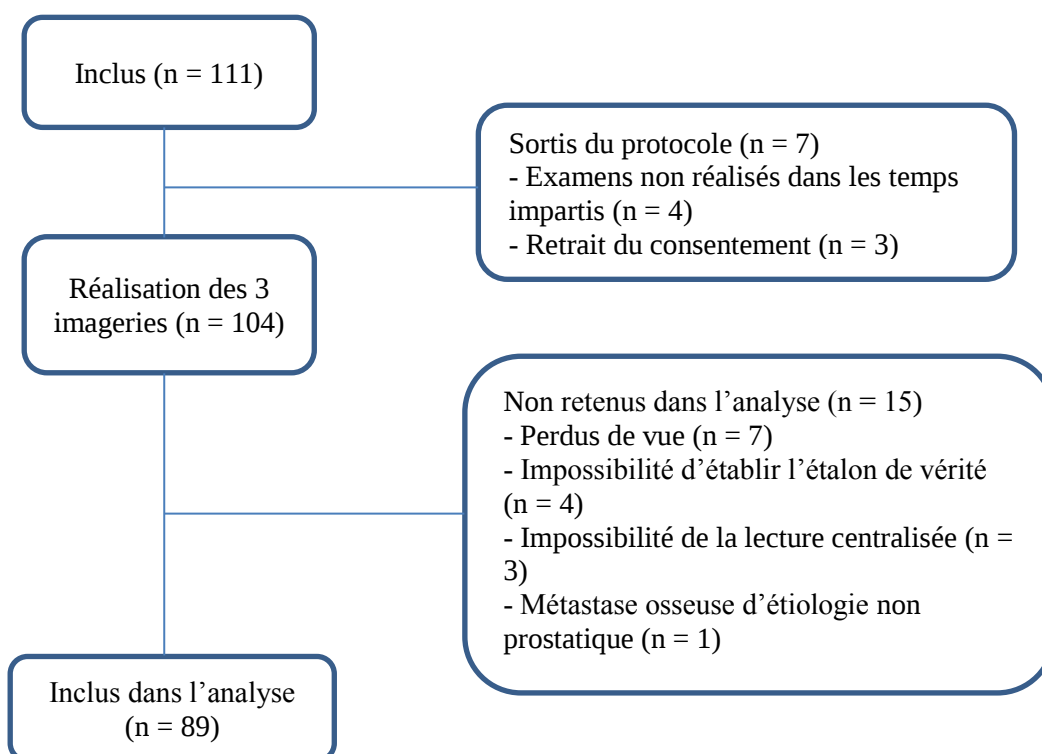


Figure 5 : Flow-chart de la population incluse

Age moyen	70 ans	
Durée moyenne du suivi	22 mois [6 – 60]	
Durée médiane du suivi	21 mois	
Score de Gleason	≤ 6	17 (18%)
	7	42 (47%)
	≥ 8	25 (6%)
	Indisponible	5 (6%)
Concentration sérique de PSA à l'inclusion	14,3 ng/mL (0,21 – 149)	
Temps de doublement de la concentration sérique du PSA à l'inclusion	11, 5 mois (0,9 – 49)	
Contexte clinique à l'inclusion	Bilan initial	24 (27%)
	Récidive	65 (73%)
Groupe de risque selon D'Amico (initial)	Faible	8 (9%)
	Intermédiaire	30 (34%)
	Elevé	51 (57%)

Tableau 6 : Caractéristiques de la population analysée

- **Imageries**

Deux centres ont réalisé les différentes imageries (le centre coordonnateur de l'Hôpital Tenon, APHP, Paris, et l'Institut de cancérologie de l'Ouest (ICO) René Gauducheau, St-Herblain).

- **TEP-TDM :**

Deux machines hybrides TEP/TDM ont été utilisées : Gemini TF16 (Philips) et Biograph mCT (Siemens), après injection de 2,5 à 4 MBq/kg de ^{18}F , et avec TDM basse dose (120kVp, 50-80 mA.s) sans injection de produit de contraste.

Pour la TEP/TDM à la FCh, il a été réalisé une acquisition d'images dynamiques centrées sur le pelvis immédiatement après injection (durant 8-10 minutes), suivie de l'acquisition statique corps entier du vertex à mi-cuisse couplée au TDM sur le même champ d'acquisition.

Pour la TEP/TDM au FNa, une acquisition statique corps entier (vertex – orteils) a été réalisée une heure après injection du radiotraceur.

- **IRM :**

Deux machines IRM ont été utilisées : Ingenia 1,5T (Philips) et Sonata MR 1.5T (Siemens). Il a été recommandé que les examens IRM d'un centre soient pratiqués par la même équipe de radiologues informés de l'essai et de son protocole.

Séquences utilisées : acquisition dans les trois plans en pondération T1, STIR. Séquences de diffusion dans le plan axial suivant 3 valeurs de b (0-500-1000). Champ d'acquisition allant du crâne à mi-cuisse, épaisseur de coupe de 5 à 6 mm, jointives. L'administration d'un chélate de gadolinium comme produit de contraste n'était pas prévue dans le cadre de l'étude.

- **Interprétation des images**

Une lecture en ouvert sur site a été réalisée pour chacun des examens, par des praticiens expérimentés et informés du protocole. Après anonymisation, les CD des examens ont été transmis au centre coordonnateur. Une seconde lecture centralisée en insu a été réalisée, par différents praticiens expérimentés (un radiologue pour les IRM et deux médecins nucléaires pour les TEP-TDM), n'ayant pas connaissance des éléments du dossier, du contexte clinique, du niveau de risque du patient, ni des autres examens réalisés.

L'analyse en insu a été conduite à différents niveaux (patient, squelette entier) et différents sites osseux (rachis cervical, rachis thoracique, rachis lombaire, bassin, crâne, gril costal, fémurs et membres inférieurs, humérus et membres supérieurs) et extra-osseux (adénopathies pelviennes, adénopathies lombo-aortiques, autres adénopathies, viscères). Pour chacun de ces niveaux et sites, le praticien a rempli une grille d'analyse selon un score d'interprétation en 5 niveaux : 0 = normal, 1 = variante de la normale non pathologique, 2 = douteux, 3 = probablement malin, 4 = certainement malin.

Les critères d'interprétation des examens TEP-TDM sont guidés par les recommandations de l'EANM⁹³ et de la SNM. Les foyers hypermétaboliques en correspondance de lésions

ostéocondensantes ou ostéolytiques en TDM ont été considérés d'origine certainement maligne, et douteux s'il n'existait pas de modification de la trame osseuse scanographiquement.

En IRM, les lésions en hypersignal de diffusion sont considérées malignes s'il existe un hyposignal T1 avec un hypersignal STIR et/ou une restriction de l'ADC⁹⁴. Les lésions bénignes sont interprétées selon des critères antérieurement publiés⁹⁵.

Il n'a pas été utilisé de valeur seuil de SUV ou d'ADC pour l'interprétation des images.

- **Suivi et étalon de vérité**

Les données du suivi de chaque patient après la réalisation des examens ont été collectées sur une durée minimale de 6 mois (en moyenne 22 mois, avec une durée médiane de 21 mois). Ces données correspondaient essentiellement aux dosages des concentrations sériques de PSA, aux traitements réalisés, aux imageries réalisées (de médecine nucléaire et d'imagerie conventionnelle), aux biopsies éventuellement pratiquées.

L'étalon de vérité a ensuite été établi au niveau patient, au niveau squelette entier, et pour chacun des autres sites (osseux et extra-osseux) à partir de l'analyse des données du suivi par un jury indépendant n'ayant pas participé à la prise en charge du patient ni à la lecture des imageries.

- **Etudes statistiques**

Les performances diagnostiques (vrai positif, faux positif, vrai négatif et faux négatif) ont été tirées de la confrontation entre le score d'analyse donné par la lecture en insu (scores 0 et 1 = examen négatifs, scores 3 et 4 = examen positif) et l'étalon de vérité (présence ou absence de métastase au niveau ou au site donné, établi d'après le suivi).

Les examens douteux (score de lecture 2) ont mené à réaliser deux analyses : l'une en considérant un examen douteux comme négatif, l'autre en considérant un examen douteux comme positif.

Les performances diagnostiques des 3 examens ont été comparées entre elles en utilisant le test Q de Cochran. Le test de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les analyses réalisées suivant que l'on considère les examens douteux comme positifs ou comme négatifs. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Enfin, le coefficient kappa de Cohen a été utilisé pour évaluer la concordance entre les lectures centralisées réalisées en aveugle et les lectures réalisées en ouvert.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT.

- **Mesure du taux d'impact**

Le taux d'impact clinique de la TEP/TDM (au FNa ou à la FCh) d'une part et celui de l'IRM du corps entier avec séquence de diffusion d'autre part a été évaluée sur la base de questionnaires remis aux praticiens demandeurs des examens.

Il consistait en la détermination de la prise en charge qui aurait été effectuée sans les résultats du protocole puis de celle réalisée au vu des résultats des examens, en précisant, le cas échéant, la responsabilité de la TEP/TDM ou de l'IRM (ou des deux conjointes) sur cette

modification. Il a également été relevé si les résultats des 3 examens prévus par le protocole avaient conduit à la réalisation d'autres examens complémentaires.

2. Résultats

a) Cartographie et fréquence des lésions métastatiques

Selon l'étalon de vérité, 12 des 89 patients inclus dans l'analyse étaient métastatiques au niveau du squelette (13,5%). La concentration sérique moyenne de PSA de ces patients était de 55,4 ng/mL à l'inclusion (1,04 - 149 ng/mL). Le temps de doublement moyen du PSA (disponible chez 6 de ces patients) était de 6,5 mois (1,7 - 11,5 mois).

Quatre de ces 12 patients étaient adressés pour une stadification initiale, les 8 autres pour une récurrence. 8 patients sur les 12 (dont 2 en stadification initiale) étaient oligométastatiques sur le plan osseux (moins de 5 lésions), les 3 autres présentant des métastases osseuses disséminées.

Les métastases osseuses intéressaient essentiellement le rachis (8 patients) et le bassin (8 patients). Le tableau 7 présente la fréquence des métastases osseuses selon le site. La figure 6 représente la distribution des métastases osseuses sur le squelette dans cette série de patients.

Site	Squelette	Rachis	Bassin	Crâne	Gril costal	Fémurs et membres inférieurs	Humérus et membres supérieurs
Nombre de patients concernés	12/89	8/89	8/89	3/89	5/89	2/89	3/89

Tableau 7 : Cartographie et fréquences des localisations osseuses secondaires

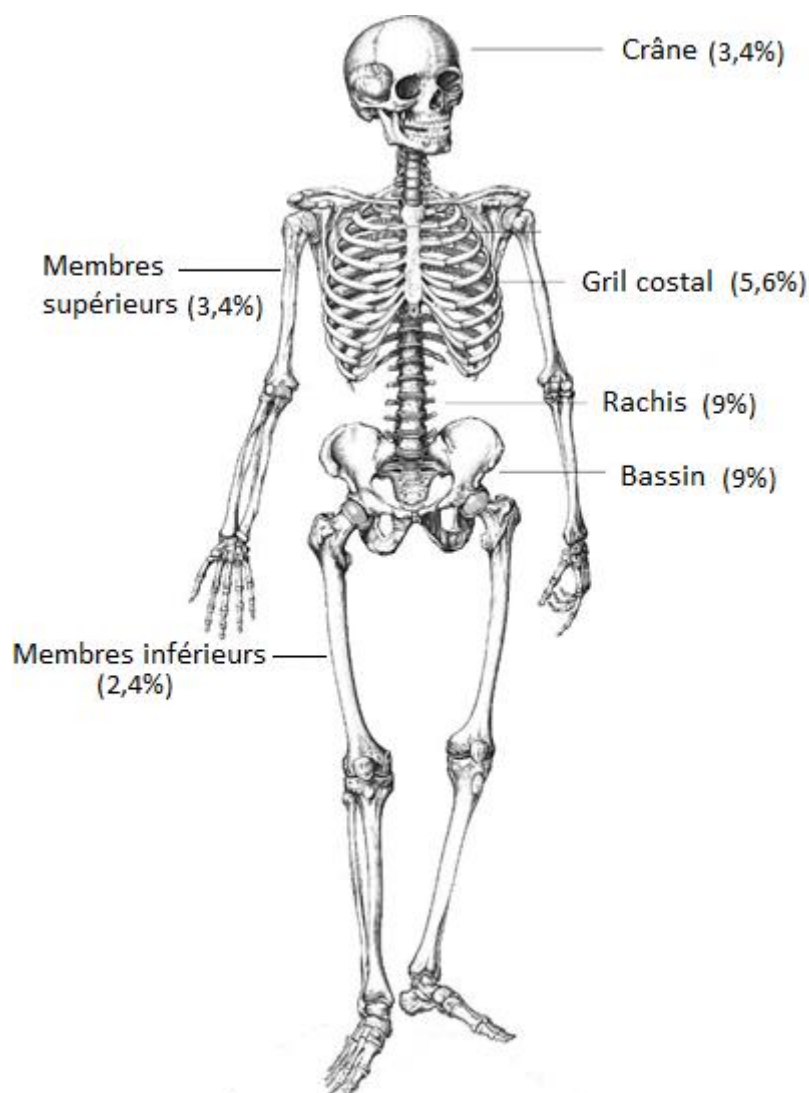


Figure 6 : *Distribution des métastases osseuses (% des patients inclus dans l'analyse)*

Sur le plan extra-osseux, les métastases intéressaient majoritairement les ganglions pelviens et rétropéritonéaux, plus rarement les ganglions sus-diaphragmatiques (médiastinaux) et les viscères. Les fréquences des lésions secondaires extra-osseuses sont résumées dans le tableau 8.

Site	ADP pelviennes	ADP rétrop.	ADP autres	Viscères
Nombre de patients concernés	30/89	19/89	3/89	4/89

Tableau 8 : *Cartographie et fréquence des atteintes extra-osseuses métastatiques*

b) Analyse comparative des performances diagnostiques

L'analyse a été réalisée d'un part en considérant les examens classés en « douteux » (score 2) comme négatifs (c'est-à-dire sans lésion), et d'autre part en considérant les examens classés en « douteux » comme positifs (c'est-à-dire avec lésion).

Il n'a été relevé que peu d'examens considérés comme douteux. Cela explique qu'il n'a pas été montré de différence significative de sensibilité ou de spécificité suivant que l'on considère les examens douteux comme positifs ou comme négatifs, à l'exception de l'analyse au site adénopathies pelviennes ($p = 0,023$) et de l'analyse au niveau patient ($p = 0,041$) pour la TEP/TDM au FNa. Dans ces deux derniers cas, la sensibilité était plus élevée si l'on considérait les examens douteux comme positifs.

Les résultats au niveau patient, squelette et rachis sont présentés tableau 9.

Les résultats signalés* sont ceux pour lesquels il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,05$). Les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets.

	Niveau patient					Niveau squelette					Niveau rachis				
	Se	Sp	VPP	VPN	Acc.	Se	Sp	VPP	VPN	Acc.	Se	Sp	VPP	VPN	Acc.
IRM	27%* [0,18 – 0,39]	89% [0,54 – 0,99]	95% [0,86 – 1,00]	13% [0,05 – 0,22]	34% [0,23 – 0,44]	67% [0,39 – 0,89]	96% [0,88 – 0,99]	73% [0,42 – 0,98]	95% [0,91 – 1,00]	92% [0,87 – 0,98]	63% [0,40 – 0,93]	99% [0,94 – 1,00]	83% [0,95 – 1,00]	96% [0,94 – 1,00]	96% [0,92 – 1,00]
TEP/TDM FCh	89%* [0,80 – 0,95]	89% [0,54 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	50% [0,26 – 0,75]	89% [0,82 – 0,96]	75% [0,43 – 0,95]	99% [0,94 – 1,00]	90% [0,80 – 1,00]	96% [0,94 – 1,00]	96% [0,94 – 1,00]	88% [0,51 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]
TEP/TDM FNa	21%* [0,13 – 0,32]	89% [0,54 – 0,99]	94% [0,82 – 1,00]	12% [0,04 – 0,20]	29% [0,19 – 0,39]	92% [0,48 – 0,95]	95% [0,94 – 1,00]	73% [0,43 – 0,92]	99% [0,93 – 1,00]	94% [0,92 – 1,00]	88% [0,52 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	99% [0,94 – 1,00]

Tableau 9 : Performances diagnostiques au niveau patient, squelette et rachis. Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative, Acc. = accuracy.

• Performances diagnostiques des différentes modalités : lésions osseuses

- Au niveau squelette entier

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de sensibilité ni de spécificité entre l'IRM, la TEP/TDM à la FCh et la TEP/TDM au FNa au niveau du squelette entier (respectivement : sensibilité de 67%, 75%, 92% ($p = 0,368$) et spécificités de 96%, 90%, 73%, ($p = 0,05$)).

L'analyse des courbes ROC a montré que la différenciation optimale entre les patients avec ou sans métastases osseuses était obtenue lorsque l'on considérait les résultats douteux (score 2 de l'échelle d'interprétation visuelle) comme négatif en TEP/TDM. La lecture en insu des examens IRM n'a donné lieu à aucun résultat douteux.

Les annexes 3 et 4 constituent des exemples de lésions secondaires osseuses retrouvées chez 2 patients (représentatives de la répartition préférentielle des métastases osseuses dans le cancer de la prostate : rachis, bassin), et leur aspect selon les différentes techniques.

- Analyse par site (osseux)

Au niveau du rachis, si la sensibilité de l'IRM apparait plus faible que celle de la TEP/TDM à la FCh et de la TEP/TDM au FNa, la différence reste non statistiquement significative (respectivement : sensibilités de 63%, 100%, 100% ($p = 0,07$)). Il n'a pas non plus été mis en évidence de différence de spécificité entre les trois techniques (respectivement, spécificités de 99%, 100%, 100%, $p = 0,99$)).

Les résultats de l'analyse par site osseux sont présentés dans le tableau 10. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de sensibilité ou de spécificité au niveau des sites osseux extra-rachidiens.

IRM	R. cervical	R. thoracique	R. lombaire	Bassin	Crâne	Côtes	Fémurs	Humérus
Se	100% [0,38 – 1,00]	75% [0,40 – 0,93]	100% [0,45 – 1,00]	75% [0,45 – 0,92]	33% [0,06 – 0,79]	60% [0,23 – 0,88]	100% [0,29 – 1,00]	33% [0,06 – 0,80]
Sp	99% [0,92 – 1,00]	99% [0,93 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	99% [0,92 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	99% [0,93 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]
VPP	75% [0,33 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	86% [0,53 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	67% [0,13 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]
VPN	100% [1,00 – 1,00]	97% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	97% [0,94 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	97% [0,94 – 1,00]
Accuracy	99% [0,96 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	97% [0,93 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]

TEP-TDM FCh	R. cervical	R. thoracique	R. lombaire	Bassin	Crâne	Côtes	Fémurs	Humérus
Se	100% [0,38 – 1,00]	88% [0,51 – 0,99]	100% [0,45 – 1,00]	88% [0,49 – 0,99]	100% [0,38 – 1,00]	80% [0,23 – 0,88]	100% [0,29 – 1,00]	100% [0,38 – 1,00]
Sp	100% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	99% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	96% [0,91 – 0,99]	99% [0,93 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]
VPP	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	88% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	44% [0,17 – 1,00]	67% [0,13 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]
VPN	100% [1,00 – 1,00]	0,98 [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]
Accuracy	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	96% [0,91 – 0,99]	99% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]

TEP-TDM FNa	R. cervical	R. thoracique	R. lombaire	Bassin	Crâne	Côtes	Fémurs	Humérus
Se	100% [0,38 – 1,00]	87% [0,51 – 0,99]	100% [0,45 – 1,00]	88% [0,46 – 0,99]	67% [0,21 – 0,94]	100% [0,36 – 0,98]	100% [0,29 – 1,00]	33% [0,061 – 0,80]
Sp	100% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	96% [0,94 – 1,00]	99% [0,93 – 1,00]	95% [0,92 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]
VPP	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	70% [1,00 – 1,00]	67% [0,13 – 1,00]	56% [0,45 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]
VPN	100% [1,00 – 1,00]	98% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	100% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	97% [0,94 – 1,00]
Accuracy	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	98% [0,94 – 1,00]	96% [0,96 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]

Tableau 10 : Performances diagnostiques par site osseux. Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative.

- Performances diagnostiques des différentes modalités : lésions extra-osseuses et niveau patient**

Les résultats par sites extra-osseux sont présentés tableau 11. La TEP/TDM au FNa n'étant pas indiquée dans la recherche de lésions métastatiques extra-osseuses (se résumant alors à une étude TDM faible dose sans injection de produit de contraste), les résultats de cette technique ne sont qu'indicatifs et sans valeur clinique pertinente.

La TEP/TDM à la FCh a montré une sensibilité significativement plus élevée que la TEP/TDM que l'IRM dans la détection des adénopathies pelviennes (83% contre 30%, $p < 0,0001$), ainsi que dans la détection des adénopathies rétro-péritonéales (72% contre 42%, $p = 0,001$). La sensibilité de la détection des lésions viscérales apparaît également meilleure, mais non significative (100% contre 75%, $p = 0,607$). L'annexe 5 présente le cas d'un patient chez qui la TEP/TDM à la FCh a montré des adénopathies pelviennes et lombo-aortiques, alors que l'IRM a été considérée normale. Inversement, la sensibilité de l'IRM apparaît meilleure dans la détection des adénopathies extra-abdominales, mais cela reste également non significatif (100% contre 33%, $p = 0,097$). Il n'y a pas de différence significative de spécificité.

Au niveau patient, la TEP/TDM à la FCh a montré une meilleure sensibilité que la TEP/TDM au FNa et que l'IRM (respectivement : 89%, 21%, 27%, $p < 0,0001$). Il n'a pas été montré de différence significative entre l'IRM et la TEP/TDM au FNa ($p = 0,267$). Là encore, il n'y a pas de différence significative de spécificité.

IRM	ADP pelvis	ADP RP	ADP autres	Viscères
Se	30%* [0,17 – 0,48]	42%* [0,23 – 0,64]	100% [0,38 – 1,00]	75% [0,29 – 0,96]
Sp	96% [0,86 – 0,99]	98% [0,91 – 1,00]	96% [0,91 – 0,99]	100% [0,94 – 1,00]
VPP	82% [0,59 – 1,00]	89% [0,68 – 1,00]	60% [0,17 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]
VPN	70% [0,6 – 0,81]	85% [0,77 – 0,93]	100% [1,00 – 1,00]	0,99 [0,96 – 1,00]
Accuracy	73% [0,64 – 0,83]	89% [0,82 – 0,96]	96% [0,92 – 1,00]	99% [0,96 – 1,00]

TEP-TDM FCh	ADP pelvis	ADP RP	ADP autres	Viscères
Se	83%* [0,66 – 0,93]	72%* [0,48 – 0,88]	33% [0,06 – 0,79]	100% [0,45 – 1,00]
Sp	98% [0,89 – 1,00]	97% [0,89 – 0,99]	98% [0,92 – 1,00]	100% [0,94 – 1,00]
VPP	96% [0,89 – 1,00]	87% [0,70 – 1,00]	50% [0,00 – 0,08]	100% [1,00 – 1,00]
VPN	91% [0,84 – 0,99]	93% [0,86 – 0,99]	98% [0,94 – 1,00]	100% [1,00 – 1,00]
Accuracy	93% [0,87– 0,98]	92% [0,85– 0,97]	98% [0,94– 1,00]	100% [1,00– 1,00]

Tableau 11 : Analyse par site extra-osseux

c) Performances diagnostiques selon le niveau de risque

Les éléments des dossiers des patients ont permis de les classer selon leur niveau de risque initial (classification de D'Amico). Sur les 89 patients inclus dans l'analyse, 8 étaient à faible risque (9%), 30 à risque intermédiaire (34%), et 51 à risque élevé (57%). Aucun patient à faible risque n'a présenté de métastases osseuses, contrairement à 2 patients à risque intermédiaire (2/30 soit 6,7%) et 10 patients à haut risque (10/51 soit 19,6%).

Le tableau 12 présente le nombre de patients métastatiques à un site donné selon le niveau de risque. Les performances diagnostiques des différents examens selon le niveau de risque sont présentées tableau 13.

	Patient	Squelette	Rachis	Bassin	ADP pelvis	ADP rétrop.	Viscères
Risque faible	5	0	0	0	0	0	0
Risque intermédiaire	24	2	2	0	15	7	2
Risque élevé	42	11	6	6	17	13	2

Tableau 12 : Nombre de patients positifs par site selon le niveau de risque

Les résultats notés *NA* sont ceux pour lesquels le calcul de sensibilité et de spécificité n'a pas pu être réalisé (absence de lésion au niveau et au risque donnés selon l'étalon de vérité et/ou selon le résultat du test).

Les résultats notés* correspondent à ceux pour lesquels il existe une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) entre les trois techniques. Les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre crochets.

TEP/TDM FCh	Patient	Squelette	Rachis	Bassin	ADP pelvis	ADP rétrop.	Viscères
Risque faible	Se* 83,3% (0,42 – 0,98)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Sp 50% (0,10 – 0,90)						
Risque intermédiaire	Se* 100% (0,38 - 1,00)	Se 100% (0,17 - 1,00)	Se 100% (0,17 - 1,00)	NA	Se* 81,8% (0,51 - 0,96)	Se* 83,3% (0,42 - 0,98)	Se 100% (0,38 - 1,00)
	Sp 87,5% (0,68 - 0,96)	Sp 100% (0,84 - 1,00)	Sp 100% (0,84 - 1,00)		Sp 100% (0,80 - 1,00)	Sp 95,2% (0,75 - 1,00)	Sp 100% (0,83 - 1,00)
Risque élevé	Se* 90,7% (0,77 - 0,97)	Se 77,8% (0,44 - 0,94)	Se 85,7% (0,46 - 0,99)	Se 85,7% (0,46 - 0,99)	Se* 84,2% (0,61 - 0,95)	Se* 66,7% (0,39 - 0,86)	Se 100% (0,17 - 1,00)
	Sp 100% (0,45 - 1,00)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 100% (0,85 - 1,00)	Sp 100% (0,88 - 1,00)	Sp 100% (0,91 - 1,00)

TEP/TDM FNa	Patient	Squelette	Rachis	Bassin	ADP pelvis	ADP rétrop.	Viscères
Risque faible	Se* 0% (0,00 - 0,45)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Sp 50% (0,10 - 0,90)						
Risque intermédiaire	Se* 25% (0,12 - 0,45)	Se 100% (0,17 - 1,00)	Se 100% (0,17 - 1,00)	NA	Se* 18,2% (0,04 - 0,49)	NA	Se 100% (0,38 - 1,00)
	Sp 100% (0,38 - 1,00)	Sp 100% (0,84 - 1,00)	Sp 100% (0,84 - 1,00)		Sp 100% (0,77 - 1,00)		Sp 100% (0,83 - 1,00)
Risque élevé	Se* 20,9% (0,11 - 0,35)	Se 77,8% (0,44 - 0,94)	Se 85,7% (0,46 - 0,99)	Se 85,7% (0,46 - 0,99)	Se* 27,8% (0,12 - 0,51)	Se* 16,7% (0,04 - 0,46)	NA
	Sp 100% (0,45 - 1,00)	Sp 100% (0,88 - 1,00)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 100% (0,85 - 1,00)	Sp 100% (0,88 - 1,00)	

IRM	Patient	Squelette	Rachis	Bassin	ADP pelvis	ADP rétrop.	Viscères
Risque faible	Se* 0% (0,00 - 0,45)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Sp 50% (0,10 - 0,90)						
Risque intermédiaire	Se 20,8% (0,09 - 0,41)	Se 100% (0,17 - 1,00)	Se 100% (0,17 - 1,00)	NA	Se* 9,1% (0,00 - 0,40)	NA	Se 66,7% (0,21 - 0,94)
	Sp 100% (0,38 - 1,00)	Sp 96,2% (0,79 - 1,00)	Sp 100% (0,84 - 1,00)		Sp 100% (0,77 - 1,00)		Sp 100% (0,83 - 1,00)
Risque élevé	Se* 34,9% (0,22 - 0,50)	Se 66,7% (0,35 - 0,88)	Se 71,4% (0,35 - 0,92)	Se 71,4% (0,35 - 0,92)	Se* 42,1% (0,23 - 0,64)	Se* 61,5% (0,35 - 0,82)	Se 100% (0,17 - 1,00)
	Sp 100% (0,45 - 1,00)	Sp 94,7% (0,82 - 0,99)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 100% (0,89 - 1,00)	Sp 96,4% (0,80 - 1,00)	Sp 100% (0,87 - 1,00)	Sp 100% (0,91 - 1,00)

Tableau 13 : Performances diagnostiques par site selon le niveau de risque

Quel que soit le niveau de risque, il n'y a pas de différence significative de sensibilité ou de spécificité entre les trois techniques pour la détection des lésions osseuses.

Des différences existent dans la détection des lésions extra-osseux et au niveau patient. Dans le cas des patients à faible risque, la TEP/TDM à la FCh possède une sensibilité significativement meilleure au niveau patient que la TEP/TDM au FNa et que l'IRM (respectivement : 83,3%, 0%, 0%, $p = 0,007$). Il n'existe pas d'autre différence significative de sensibilité et il n'existe pas de différence significative de spécificité aux différents sites osseux ou extra-osseux.

Dans le cas des patients à risque intermédiaire, il existe une sensibilité significativement meilleure de la TEP/TDM à la FCh au niveau patient comparativement aux deux autres techniques (100%, 25%, 20,8%, $p < 0,0001$), ainsi qu'au site adénopathies pelviennes (81,8%, 18,2%, 9,1%, $p = 0,002$), sans différence significative de spécificité.

Dans le cas des patients à haut risque, la sensibilité de la TEP/TDM à la FCh est meilleure au niveau patient par rapport aux deux autres techniques (respectivement : 90,7%, 20,9%, 34,9%, $p < 0,0001$), tout comme au site adénopathies pelviennes (respectivement : Se = 84,2% vs 27,8% et 42,1%, $p < 0,001$). Au site adénopathies rétropéritonéales, la TEP/TDM à la FCh et l'IRM ont une sensibilité équivalente (66,7% contre 61,5%, $p = 1,000$). Il n'y a pas de différence significative de spécificité.

d) Evaluation de la concordance entre la lecture en ouvert et la lecture en insu

Les coefficients kappa de Cohen ont été calculés en comparant les résultats des grilles de lectures réalisées en ouvert et celles réalisées en insu. Les résultats sont présentés tableau 15.

	Patient	Squelette	Bassin	Rachis	ADP pelviennes	ADP rétro-péritonéales	Viscères
TEP/TDM FCh	0,675	0.886	0.820	0.780	0.972	0.705	0.788
IRM	0.475	0.519	0,635	0.725	0.765	0.545	0,738
TEP/TDM FNa	0,811	0,791	0,820	0,916			

Tableau 14 : Coefficients kappa de Cohen entre lecture en insu et lecture en ouvert

On rappelle que l'accord entre observateurs augmente avec la valeur du coefficient kappa : accord presque parfait si kappa entre 0,81 et 1, accord fort si kappa entre 0,61 et 0,80, accord modéré si kappa entre 0,41 et 0,60, accord faible si kappa entre 0,21 et 0,40, accord très faible si kappa inférieur à 0,2.

Au niveau du squelette entier, le meilleur accord est retrouvé dans la TEP/TDM à la FCh. La TEP/TDM retrouve le meilleur accord au site bassin, que ce soit en FCh ou en FNa. Au site rachis comme au niveau patient, le meilleur accord est présenté par la TEP/TDM au FNa.

Dans le cas de la TEP/TDM à la FCh, l'accord a été estimé comme fort ou presque parfait à tous les niveaux présentés (patient, squelette, bassin, rachis, adénopathies pelviennes, adénopathies rétropéritonéales et viscères), avec un kappa allant de 0,675 (niveau patient) à 0,972 (site adénopathies pelviennes). Il est fort ou presque parfait au niveau des sites de lésions osseuses.

Dans le cas de la TEP/TDM au FNa, l'accord a été estimé presque parfait au niveau patient, bassin, rachis, et fort au niveau squelette, avec des coefficients kappa allant de 0,791 (niveau squelette) à 0,916 (niveau rachis).

Dans le cas de l'IRM, l'accord a été estimé de faible (niveau patient, $k = 0,475$) à modéré dans la plupart des cas ($k = 0,519$ au niveau squelette et $k = 0,545$ au niveau adénopathies rétropéritonéales). Néanmoins, l'accord est fort au niveau bassin ($k = 0,635$) et du rachis ($k = 0,725$).

e) Evaluation de l'impact sur la prise en charge

L'impact clinique a pu être évalué chez 102 patients. Le protocole d'imagerie réalisé a occasionné un changement dans la prise en charge thérapeutique initialement prévue chez 30 patients (soit 29,4%). Parmi ces 30 patients, l'impact a été occasionné par la TEP/TDM (indifféremment à la FCh ou au FNa) chez 23 patients, et un impact conjoint de la TEP/TDM et de l'IRM a été relevé chez les 7 autres patients. Il n'y a pas eu de modification thérapeutique occasionnée par l'IRM seule.

Des examens complémentaires (imageries, biopsies) ont été réalisés chez 11 patients suite à la TEP/TDM, et chez 2 patients suite aux résultats conjoints de la TEP/TDM et de l'IRM.

La modification de la prise en charge a notamment consisté en l'introduction d'une thérapie (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie) chez 17 patients en récurrence, le changement pour un traitement curatif local au lieu d'une hormonothérapie chez 7 patients, un changement pour une hormonothérapie au lieu d'un traitement curatif local chez 4 patients, l'introduction d'une radiothérapie focalisée sur une métastase osseuse chez 1 patient, et une surveillance active chez 1 patient au lieu d'une HIFU.

3. Discussion

Notre étude n'a pas montré de différence significative dans les performances diagnostiques de la TEP/TDM au FNa, de la TEP/TDM à la FCh et de l'IRM du corps entier avec séquences de diffusion dans la détection de l'extension secondaire osseuse du cancer de la prostate, quel que soit le niveau de risque initial du patient.

Dans le reste de la littérature disponible, les études comparatives antérieurement effectuées portant sur la TEP/TDM et l'IRM corps entier ont montré que ces deux techniques permettaient une meilleure détection des métastases que les imageries traditionnelles (TDM et scintigraphie osseuse).

Des performances comparables de la TEP/TDM au FNa et de l'IRM du corps entier avec séquences de diffusion dans la détection des métastases osseuses ont déjà été constatées dans des études antérieures, notamment une étude prospective publiée en 2016⁹⁶ ayant inclus 27 patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque (respectivement : Se 95% contre 100%, Sp 97% contre 82%, $p > 0,05$).

Contrairement à notre étude, une méta-analyse de 2014⁹⁷ avait montré une meilleure sensibilité de l'IRM (avec ou sans séquences de diffusion) comparativement à la TEP/TDM à la FCh (respectivement 95% contre 87%, $p < 0,05$) pour une spécificité comparable (96% contre 97%) dans la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate.

Les valeurs de sensibilité et de spécificité de la TEP/TDM retrouvées dans notre étude sont comparables à celles retrouvées dans le reste de la littérature. D'autre part, il n'a pas été rapporté de différence significative dans la détection des métastases osseuses entre la TEP/TDM au FNa et la TEP/TDM à la FCh. Ces résultats sont en accord avec une étude de 2008 (Beheshti et al⁹⁸) qui a comparé les performances diagnostiques de ces deux techniques dans la détection des lésions secondaires osseuses dans le cancer de la prostate : comme dans notre étude, il n'a pas été rapporté de différence significative de sensibilité entre la TEP/TDM au FNa et la TEP/TDM à la FCh (respectivement 81% contre 74%, $p = 0,12$). Il avait cependant été noté une meilleure spécificité de la TEP/TDM à la FCh (99% contre 93%, $p = 0,01$). En 2011, cela a été confirmé par l'étude de Langsteger et al⁹⁹, dans laquelle il n'existait pas non plus de différence significative de sensibilité ou de spécificité entre la TEP/TDM au FNa et la TEP/TDM à la FCh (respectivement : 91% contre 91, et 83% contre 89%) dans la détection des métastases osseuses dans le cadre du bilan d'extension initial, mais une meilleure spécificité de la TEP/TDM à la FCh (96% contre 91%, $p = 0,033$), pour une sensibilité équivalente, dans le cadre de la récurrence.

Concernant la concentration sérique de PSA, sa valeur devait être élevée lors de l'inclusion, sans plus de précision (notamment pas de valeur seuil pour son dosage ou son temps de

doublement). Le critère d'inclusion est la suspicion raisonnable, de la part du clinicien, qu'il puisse exister une extension métastatique osseuse chez son patient. La probabilité de cette extension augmente avec la valeur de la concentration sérique du PSA, mais pour une même valeur donnée, elle ne sera pas la même chez un patient en stadification initiale ou en récurrence, s'il existe ou non un antécédent de prostatectomie, une hormonothérapie anti-androgène, ou des symptômes évocateurs de lésions osseuses. Les critères d'inclusion étaient ainsi relativement larges, dans le but de fournir une étude sur des situations réellement rencontrées en pratique (la raison d'être du STIC), ce qui suppose une certaine hétérogénéité.

Dans cette même dimension de « vie réelle » délibérément désirée, il n'a pas non plus été donné de consignes strictes pour les protocoles de réalisation des examens (en termes de dose injectée, de minutes/pas...).

Dans cette étude prospective, nous avons pu constater une évolution des contextes cliniques menant à la demande d'inclusion. Initialement préférentiellement réservée à une augmentation du PSA chez un patient antérieurement traité et avec un risque élevé de récurrence, les cliniciens ont ensuite de plus en plus adressé les patients en vue de la stadification initiale. Cela fait écho avec l'évolution des demandes constatées en pratique dans les services de médecine nucléaire.

Dans notre étude, il existait une importante proportion de patients non métastatiques sur le plan osseux mais présentant une récurrence de la maladie néoplasique sur le plan extra-osseux, essentiellement au niveau ganglionnaire pelvien et rétro-péritonéal, plus rarement au niveau ganglionnaire sus-diaphragmatique (médiastinal) et viscéral (pulmonaire). Une différence significative dans la détection de ces patients (non métastatiques au niveau osseux mais métastatiques au niveau ganglionnaire ou viscéral) a été relevée entre ces trois modalités au bénéfice de la TEP/TDM à la FCh.

Il a été antérieurement démontré l'impact clinique important apporté, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, par la TEP-TDM au FNa comme par la TEP-TDM à la FCh. Concernant l'impact sur la prise en charge occasionnée par ces différentes modalités, on a constaté une supériorité nette du taux d'impact de la TEP/TDM (29,4%) par rapport à l'IRM (0%). A côté de la TEP/TDM au FNa dont on ne s'attend pas à bénéficier d'une détection extra-osseuse de la maladie, la TEP/TDM à la FCh a montré une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité comparativement à l'IRM dans le bilan extra-osseux. On peut ainsi raisonnablement supposer que la TEP/TDM à la FCh soit à l'origine de l'essentiel de l'impact sur la prise en charge thérapeutique.

Les dernières recommandations continuent de mettre en garde contre le surtraitement, notamment par hormonothérapie anti-androgénique. Ainsi l'hormonothérapie anti-androgénique est de meilleur rapport bénéfice-risque si elle est introduite au moment où le patient métastatique devient symptomatique, et ne serait pas souhaitable en cas de temps de doublement du PSA < 12 mois¹⁰⁰. La balance bénéfice-risque se fait entre les effets secondaires du traitement anti-hormonal et la possibilité de retarder l'apparition de métastases cliniquement symptomatiques ou de complications dues à la progression de la maladie. Néanmoins, que le patient soit symptomatique ne constituait pas un critère d'inclusion dans notre étude, et les performances dans ce cas n'ont pas été étudiées.

D'autre part, un patient a présenté des métastases osseuses lytiques du bassin, qui se sont révélées être d'origine thyroïdiennes après biopsie. La faible concentration sérique de PSA (0,06 ng/mL) a motivé la réalisation de cette biopsie, compte-tenu du caractère peu habituel d'une métastase osseuse lytique, isolée, sans autre lésion retrouvée (ni ganglionnaire, ni

viscérale). Il s'agit donc d'un patient positif pour le diagnostic de métastase osseuse, mais négatif pour la présence d'une maladie prostatique. Il a été exclu de l'analyse statistique des performances des examens d'imageries, cependant il est à noter dans son cas l'impact bénéfique de ces examens, ayant conduit au diagnostic d'un second cancer et à la prise en charge précoce de ce dernier. Le suivi n'a pas montré de récurrence de sa maladie prostatique.

La limite principale de cette étude est la quasi-absence d'analyses anatomo-pathologiques des anomalies (osseuses ou extra-osseuses) retrouvées en imageries. Cet étalon de vérité idéal n'est cependant bien évidemment pas réalisable en pratique et ne serait pas approuvé par un comité d'éthique, car invasif et non dénué de risques. Il est en général admis d'adapter une prise en charge thérapeutique sur la base du bilan d'extension réalisé en imagerie. C'est pourquoi nous avons utilisé un étalon de vérité établi sur les données du suivi (imageries et résultats biologiques essentiellement), comme cela a été fait dans d'autres études comparant les performances diagnostiques de différentes modalités d'imagerie. Malgré tout, il est indéniable que cette pratique présente un biais susceptible de surestimer la fréquence des lésions (osseuses ou extra-osseuses), mais il n'existe pas d'autre alternative à la biopsie des lésions mises en évidence.

Une autre limite est la définition de l'examen dit « corps entier » : si la TEP/TDM au FNa est réellement pratiquée du vertex aux orteils, ce n'est pas le cas de l'IRM ni de la TEP/TDM à la FCh qui explorent le patient du vertex à mi-cuisse. Le but de limiter le champ est de réaliser l'examen dans une durée compatible avec la routine et le confort du patient, mais on estime que les métastases osseuses des extrémités représentent environ 1% des métastases osseuses (essentiellement dans le cadre du cancer du poumon, exceptionnellement dans le cas du cancer de la prostate). Dans notre série, les examens TEP-TDM au FNa n'ont pas rapporté d'acrométastases.

D'autre part, notre étude a constaté un accord inter-observateur (sous forme de coefficients kappa de Cohen) moins bon dans le cas de l'IRM que dans le cas de la TEP/TDM. Le coefficient kappa de Cohen permet de mesurer l'accord, l'agrément entre deux observateurs. Au niveau du squelette entier, le meilleur accord est retrouvé avec la TEP/TDM à la FCh. La TEP/TDM retrouve le meilleur accord au niveau bassin, que ce soit en FCh ou en FNa. Au niveau rachis, le meilleur accord est présenté par la TEP-TDM au FNa. Dans le cas de la TEP-TDM à la FCh comme de la TEP-TDM au FNa, l'accord a été estimé comme fort ou presque parfait à tous les niveaux présentés, notamment au niveau des lésions osseuses. Dans le cas de l'IRM, l'accord a été estimé de faible à modéré dans la plupart des cas, hormis au niveau du bassin et du rachis où il est fort mais reste inférieur à ceux de la TEP-TDM.

La variabilité en termes de qualité d'acquisition et d'interprétation de l'IRM corps entier a déjà été soulevée, et une standardisation des protocoles de réalisation de l'IRM corps entier a été récemment proposée (MET-RADS-P, en janvier 2017¹⁰¹). Un accord inter-juge modéré, même en cas d'absence de différence significative au sens statistique du terme, pose le problème de la reproductibilité de l'examen d'imagerie en question. Cela pourrait s'expliquer par une différence d'expertise entre l'un et l'autre observateur, ou bien par les biais induits par une lecture en ouvert (par exemple, une interprétation prenant en compte le résultat d'autres modalités d'imageries réalisées précédemment). Dans notre étude, aucun ordre chronologique préférentiel de réalisation des examens n'a été mis en évidence, ce qui pourrait réduire la portée de ce transfert d'information lors de l'interprétation en ouvert.

Conclusion

Le défi en imagerie oncologique est la détection précoce, fiable et exhaustive des lésions secondaires potentielles, qui entraînent un impact important dans l'histoire thérapeutique du patient.

Dans le cadre du cancer de la prostate, l'apparition d'une extension métastatique, en particulier osseuse, constitue un facteur pronostic important et un tournant dans la prise en charge thérapeutique. En pratique courante, trois examens d'imagerie innovants mêlant informations morphologiques et informations fonctionnelles ou métaboliques ont une place aujourd'hui de plus en plus importante dans la détection des lésions secondaires osseuses : la TEP/TDM au FNa, la TEP/TDM à la FCh et l'IRM du corps entier avec séquences de diffusion.

Dans notre étude, et quel que soit le niveau de risque initial du patient, ces trois examens ont montré des performances diagnostiques importantes et équivalentes dans la détection des métastases osseuses chez un patient suspect de progression de sa maladie néoplasique prostatique, que ce soit en sensibilité ou en spécificité.

Cependant, il existerait une différence significative de sensibilité en faveur de la TEP/TDM à la FCh qui a permis la détection de davantage de sites métastatiques extra-osseux, notamment de foyers ganglionnaires (notamment abdominaux) ou viscéraux (préférentiellement le poumon). Dans cette étude, cela s'est traduit par un important taux d'impact de la TEP/TDM sur la prise en charge thérapeutique du patient, essentiellement lié aux anomalies extra-osseuses détectées, contrairement à l'IRM dont il n'a pas été observé d'impact. Par ailleurs, on a également pu constater une meilleure reproductibilité de la TEP/TDM comparativement à l'IRM.

Ainsi, pour des performances équivalentes au niveau du squelette, il apparaît pertinent d'accorder une place prépondérante à la TEP/TDM à la FCh permettant dans le cadre d'un bilan global de rechercher une extension métastatique osseuse de manière fiable sans méconnaître une extension extra-osseuse. Ces résultats seront par la suite à comparer avec d'autres techniques en cours d'évaluation, comme la TEP/TDM avec un ligand de l'antigène membranaire spécifique de prostate (PSMA).

Annexes

Annexe 1

Score CAPRA (<https://talkaboutprostatecancer.files.wordpress.com>)

Variable	Level	CAPRA-S points
Pre-surgical PSA level (ng/ml)	0.00 to 6.00	0
	6.01 to 10.00	1
	10.01 to 20.00	2
	> 20.00	3
Pathologic Gleason score	$\leq 3 + 3 = 6$	0
	$3 + 4 = 7$	1
	$4 + 3 = 7$	2
	$\geq 4 + 4 = 8$	3
Surgical margin status	Negative	0
	Positive	2
Extracapsular extension	No	0
	Yes	1
Seminal vesicle invasion	No	0
	Yes	2
Lymph node invasion	No	0
	Yes	1

Annexe 2

Classification TNM 2009 du cancer de la prostate

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

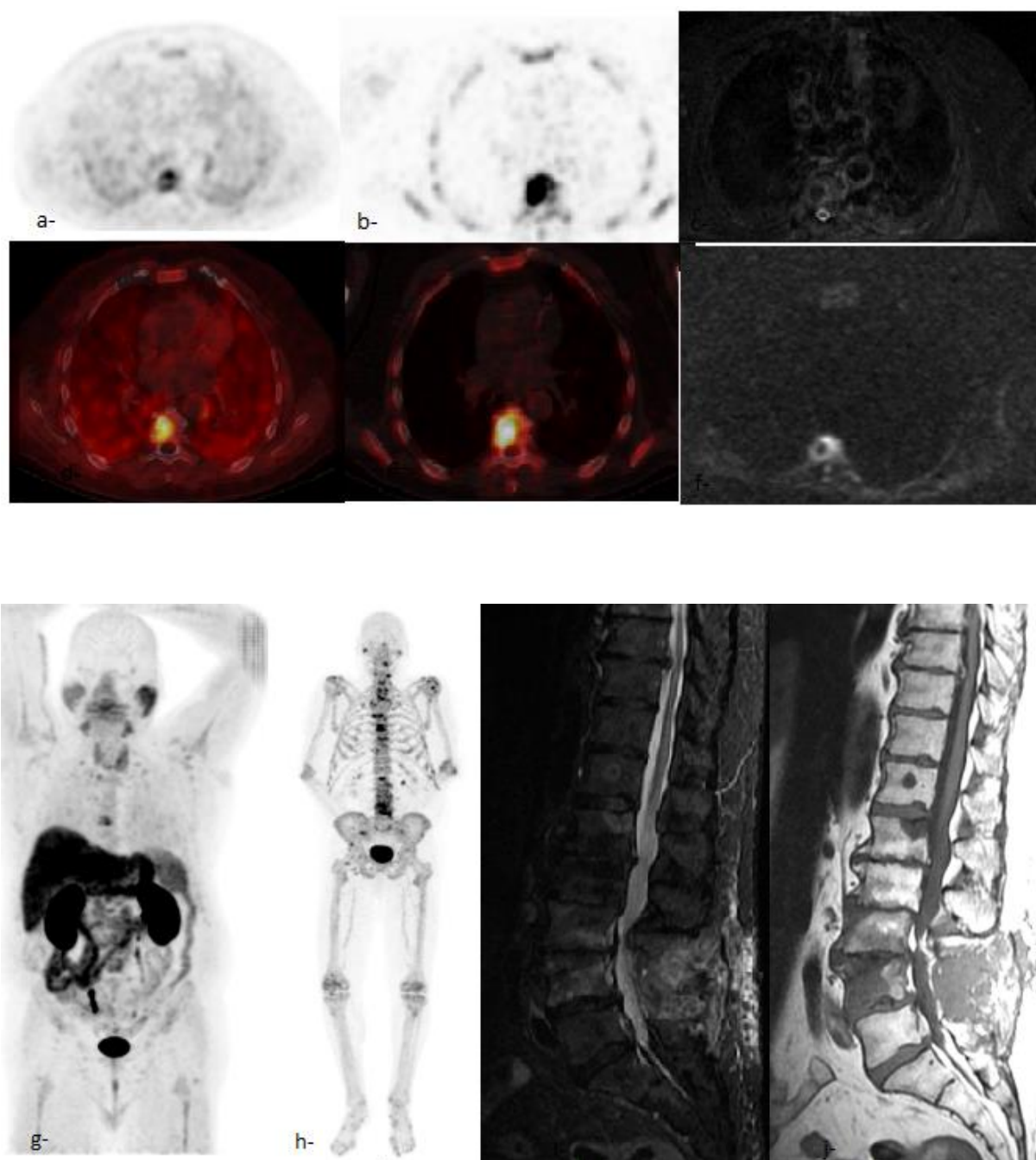
M1 : métastases à distance

- M1a : atteinte de ganglions non régionaux

- M1b : atteinte osseuse

- M1c : autres sites

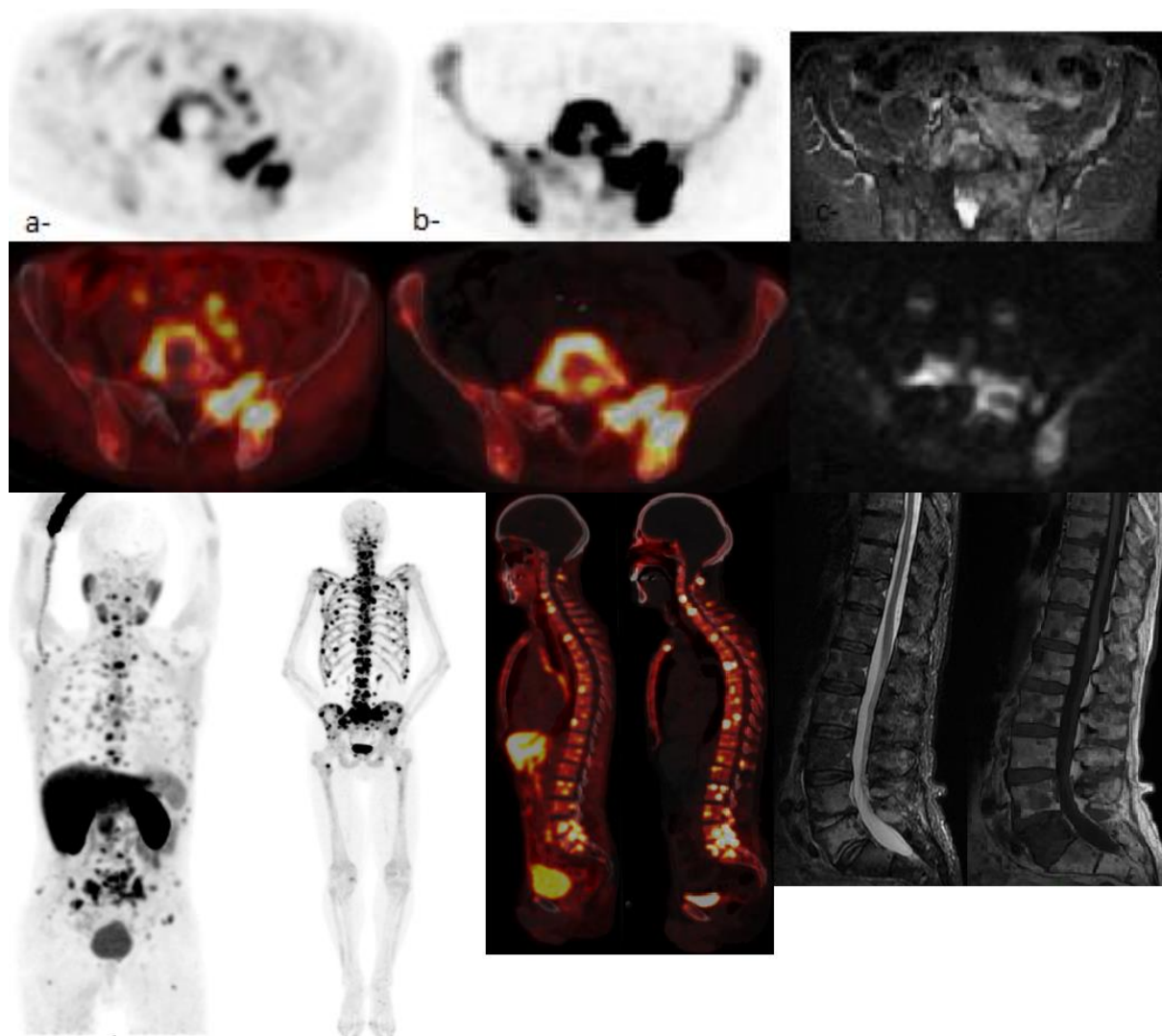
Annexe 3



De gauche à droite et de haut en bas : coupes axiales TEP FCh (a), TEP FNa (b), IRM STIR (c), TEP/TDM FCh (d), TEP/TDM FNa (e), IRM diffusion (f), MIP TEP FCh (g), MIP TEP FNa (h), coupes sagittales IRM STIR et T1 (i).

Patient de 77 ans adressé pour une augmentation de la concentration sérique de PSA (2,6 ng/mL) sous HT. Adénocarcinome de prostate Gleason 7 (3+4), stade T2, groupe de risque élevé. Métastases osseuses multiples du rachis et atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique (pelvis, rétropéritoine).

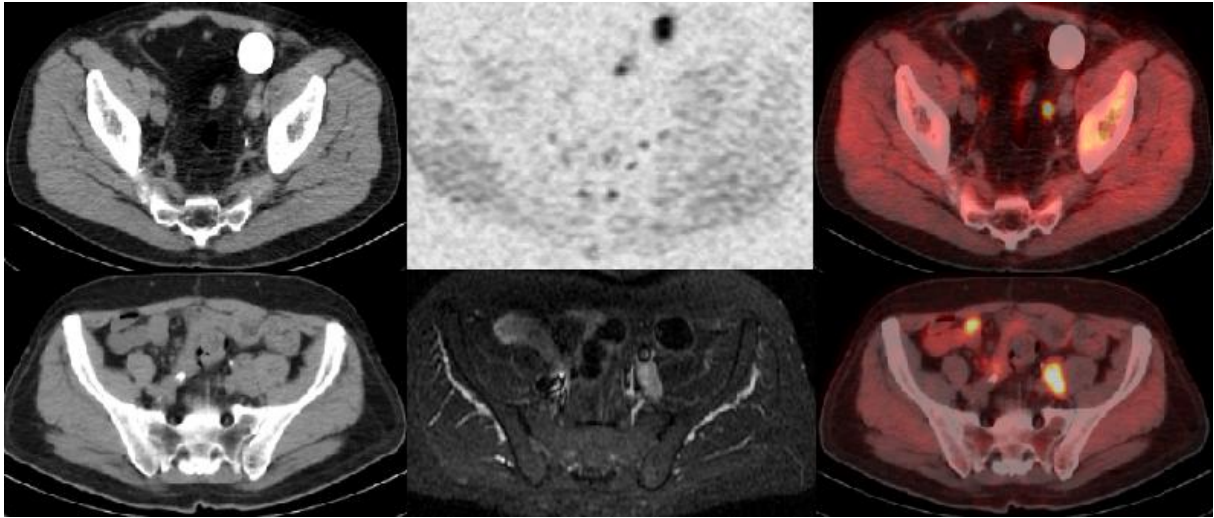
Annexe 4



De gauche à droite et de haut en bas : coupes axiales TEP FCh, TEP FNa, IRM STIR, TEP/TDM FCh, TEP/TDM FNa, IRM diffusion, MIP TEP FCh, MIP TEP FNa, coupes sagittales TEP/TDM FCh, TEP/TDM FNa, IRM.

Patient de 76 ans adressé pour une augmentation de la concentration sérique de PSA sous HT (130 ng/mL). Adénocarcinome de prostate Gleason 8 (4+4), stade T2, groupe de risque élevé. Extension secondaire osseuse disséminée (rachis, bassin, gril costal) et ganglionnaire sous-diaphragmatique (pelvis et rétropéritoine).

Annexe 5



De gauche à droite et de haut en bas : TDM, IRM diffusion, TEP/TDM FCh, TDM, IRM STIR, TEP/TDM FCh (coupes axiales).

Patient de 75 ans, adressé pour une augmentation de la concentration sérique de PSA (24 ng/mL) sans traitement en cours. Gleason 7, stade T2, groupe de risque intermédiaire. Adénopathies pelviennes et rétropéritonéales. Pas de lésion osseuse.

BIBLIOGRAPHIE

-
- ¹ Melina Arnold et al., 'Recent Trends in Incidence of Five Common Cancers in 26 European Countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory', *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51, no. 9 (June 2015): 1164–87, doi:10.1016/j.ejca.2013.09.002.
- ² Kenneth R. Hess et al., 'Metastatic Patterns in Adenocarcinoma', *Cancer* 106, no. 7 (1 April 2006): 1624–33, doi:10.1002/cncr.21778.
- ³ Shenhong 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, no. 3 (March 2007): 525–28, doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06654.x.
- ⁴ H. Pilge et al., '[Diagnostics and therapy of spinal metastases]', *Der Orthopade* 40, no. 2 (February 2011): 185–193; quiz 194–195, doi:10.1007/s00132-010-1738-6.
- ⁵ RC Brook, K Tung, and R Oeppen, 'Batson's Plexus and Retrograde Venous Spread of Malignancy – a Pictorial Review', *Cancer Imaging* 14, no. Suppl 1 (9 October 2014): P40, doi:10.1186/1470-7330-14-S1-P40.
- ⁶ F. Arguello et al., 'Pathogenesis of Vertebral Metastasis and Epidural Spinal Cord Compression', *Cancer* 65, no. 1 (1 January 1990): 98–106.
- ⁷ Deepinder Singh et al., 'Is There a Favorable Subset of Patients with Prostate Cancer Who Develop Oligometastases?', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 58, no. 1 (1 January 2004): 3–10.
- ⁸ Mette Nørgaard et al., 'Skeletal Related Events, Bone Metastasis and Survival of Prostate Cancer: A Population Based Cohort Study in Denmark (1999 to 2007)', *The Journal of Urology* 184, no. 1 (July 2010): 162–67, doi:10.1016/j.juro.2010.03.034.
- ⁹ Vincent Molinié, '[Gleason's score: update in 2008]', *Annales De Pathologie* 28, no. 5 (October 2008): 350–53, doi:10.1016/j.annpat.2008.07.006.
- ¹⁰ Jonathan I. Epstein et al., 'The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma', *The American Journal of Surgical Pathology* 29, no. 9 (September 2005): 1228–42.
- ¹¹ Jonathan I. Epstein et al., 'The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System', *The American Journal of Surgical Pathology* 40, no. 2 (February 2016): 244–52, doi:10.1097/PAS.0000000000000530.
- ¹² Vincent Molinié, '[Gleason's score: update in 2008]', *Annales De Pathologie* 28, no. 5 (October 2008): 350–53, doi:10.1016/j.annpat.2008.07.006.
- ¹³ M. Minhaj Siddiqui et al., 'Comparison of MR/Ultrasound Fusion–Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer', *JAMA* 313, no. 4 (27 January 2015): 390–97, doi:10.1001/jama.2014.17942.
- ¹⁴ A. V. D'Amico et al., 'Biochemical Outcome after Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer', *JAMA* 280, no. 11 (16 September 1998): 969–74.
- ¹⁵ Kevin H. Zhao et al., 'External Validation of University of California, San Francisco, Cancer of the Prostate Risk Assessment Score', *Urology* 72, no. 2 (1 August 2008): 396–400, doi:10.1016/j.urology.2007.11.165.
- ¹⁶ Nicolas Mottet et al., 'EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent', *European Urology* 71, no. 4 (April 2017): 618–29, doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.

-
- ¹⁷ Nicolas Mottet et al., 'EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent', *European Urology* 71, no. 4 (April 2017): 618–29, doi:10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- ¹⁸ Philip Cornford et al., 'EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer', *European Urology* 71, no. 4 (April 2017): 630–42, doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- ¹⁹ Vincenzo Ficarra et al., 'Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-Assisted Radical Prostatectomy', *European Urology* 62, no. 3 (1 September 2012): 405–17, doi:10.1016/j.eururo.2012.05.045.
- ²⁰ Eva Haglund et al., 'Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial', *European Urology* 68, no. 2 (1 August 2015): 216–25, doi:10.1016/j.eururo.2015.02.029.
- ²¹ Wilma D. Heemsbergen et al., 'Long-Term Results of the Dutch Randomized Prostate Cancer Trial: Impact of Dose-Escalation on Local, Biochemical, Clinical Failure, and Survival', *Radiotherapy and Oncology* 110, no. 1 (1 January 2014): 104–9, doi:10.1016/j.radonc.2013.09.026.
- ²² Anusha Kalbasi et al., 'Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer', *JAMA Oncology* 1, no. 7 (1 October 2015): 897–906, doi:10.1001/jamaoncol.2015.2316.
- ²³ Christopher J. D. Wallis et al., 'Second Malignancies after Radiotherapy for Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis', *BMJ* 352 (2 March 2016): i851, doi:10.1136/bmj.i851.
- ²⁴ Ron Golan et al., 'Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review', *The Journal of Urology*, 19 April 2017, doi:10.1016/j.juro.2017.03.137.
- ²⁵ Craig R. Ramsay et al., 'Ablative Therapy for People with Localised Prostate Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation', *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 19, no. 49 (July 2015): 1–490, doi:10.3310/hta19490.
- ²⁶ C. Huggins and C. V. Hodges, 'Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate', *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 22, no. 4 (August 1972): 232–40.
- ²⁷ Frank Kunath et al., 'Non-Steroidal Antiandrogen Monotherapy Compared with Luteinising Hormone-Releasing Hormone Agonists or Surgical Castration Monotherapy for Advanced Prostate Cancer', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6 (30 June 2014): CD009266, doi:10.1002/14651858.CD009266.pub2.
- ²⁸ Hideyuki Akaza et al., 'Combined Androgen Blockade with Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer', *Cancer* 115, no. 15 (1 August 2009): 3437–45, doi:10.1002/cncr.24395.
- ²⁹ Claude Schulman et al., 'Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study (ICELAND)', *European Urology* 69, no. 4 (April 2016): 720–27, doi:10.1016/j.eururo.2015.10.007.
- ³⁰ Sindy Magnan et al., 'Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis', *JAMA Oncology* 1, no. 9 (December 2015): 1261–69, doi:10.1001/jamaoncol.2015.2895.
- ³¹ Gwenaëlle Gravis et al., 'Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non Castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial', *European Urology* 70, no. 2 (1 August 2016): 256–62, doi:10.1016/j.eururo.2015.11.005.
- ³² Eggen Scott et al., 'Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer', *Urologic Oncology* 35, no. 3 (March 2017): 123, doi:10.1016/j.urolonc.2016.12.021.

- ³³ Tomasz Milecki et al., 'The Use of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues Is Still an Indispensable Element of Therapy in Castrate-Resistant Prostate Cancer', *Contemporary Oncology (Poznan, Poland)* 18, no. 2 (2014): 85–89, doi:10.5114/wo.2014.42723.
- ³⁴ C D Taylor, P Elson, and D L Trump, 'Importance of Continued Testicular Suppression in Hormone-Refractory Prostate Cancer.', *Journal of Clinical Oncology* 11, no. 11 (1 November 1993): 2167–72, doi:10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
- ³⁵ Michael Stanbrough et al., 'Increased Expression of Genes Converting Adrenal Androgens to Testosterone in Androgen-Independent Prostate Cancer', *Cancer Research* 66, no. 5 (1 March 2006): 2815–25, doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4000.
- ³⁶ Jeff Holzbeierlein et al., 'Gene Expression Analysis of Human Prostate Carcinoma during Hormonal Therapy Identifies Androgen-Responsive Genes and Mechanisms of Therapy Resistance', *The American Journal of Pathology* 164, no. 1 (January 2004): 217–27, doi:10.1016/S0002-9440(10)63112-4.
- ³⁷ G. Buchanan et al., 'Contribution of the Androgen Receptor to Prostate Cancer Predisposition and Progression', *Cancer Metastasis Reviews* 20, no. 3–4 (2001): 207–23.
- ³⁸ C. Parker et al., 'Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer', *The New England Journal of Medicine* 369, no. 3 (18 July 2013): 213–23, doi:10.1056/NEJMoa1213755; Fred Saad et al., 'Radium-223 and Concomitant Therapies in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An International, Early Access, Open-Label, Single-Arm Phase 3b Trial', *The Lancet. Oncology* 17, no. 9 (September 2016): 1306–16, doi:10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
- ³⁹ Saad et al., 'Radium-223 and Concomitant Therapies in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer'.
- ⁴⁰ Enock Anassi and Uche Anadu Ndefo, 'Sipuleucel-T (Provenge) Injection', *Pharmacy and Therapeutics* 36, no. 4 (April 2011): 197–202.
- ⁴¹ Peter Grimm et al., 'Comparative Analysis of Prostate-Specific Antigen Free Survival Outcomes for Patients with Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer Treatment by Radical Therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group', *BJU International* 109 (1 February 2012): 22–29, doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10827.x.
- ⁴² Timothy J. Wilt et al., 'Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer', *The New England Journal of Medicine* 377, no. 2 (13 2017): 132–42, doi:10.1056/NEJMoa1615869.
- ⁴³ P. Léon et al., '[Prevalence and diversity of management of prostate cancer patients classified as low risk using D'Amico group or Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) score: A French multicenter study]', *Progres En Urologie: Journal De l'Association Francaise D'urologie Et De La Societe Francaise D'urologie* 27, no. 3 (March 2017): 158–65, doi:10.1016/j.purol.2017.01.003.
- ⁴⁴ Alberto Briganti et al., 'Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores', *European Urology* 61, no. 3 (1 March 2012): 480–87, doi:10.1016/j.eururo.2011.10.044.
- ⁴⁵ 'Postoperative Radiotherapy after Radical Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: Long-Term Results of a Randomised Controlled Trial (EORTC Trial 22911) - The Lancet', accessed 5 August 2017, [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61253-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61253-7/fulltext).
- ⁴⁶ Ofer Yossepowitch et al., 'Secondary Therapy, Metastatic Progression, and Cancer-Specific Mortality in Men with Clinically High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy', *European Urology* 53, no. 5 (1 May 2008): 950–59, doi:10.1016/j.eururo.2007.10.008.

-
- ⁴⁷ Anthony 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, no. 5 Pt 2 (November 2004): S42-46; discussion S46-47.
- ⁴⁸ John A. Brockman et al., 'Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy', *European Urology* 67, no. 6 (1 June 2015): 1160–67, doi:10.1016/j.eururo.2014.09.019.
- ⁴⁹ Zachary S. Zumsteg et al., 'Anatomical Patterns of Recurrence Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era of External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer', *The Journal of Urology* 194, no. 6 (December 2015): 1624–30, doi:10.1016/j.juro.2015.06.100.
- ⁵⁰ Patrizio 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, no. 5 (1 November 2011): 935–43, doi:10.1016/j.eururo.2011.07.060.
- ⁵¹ Thomas Wiegel et al., 'Achieving an Undetectable PSA After Radiotherapy for Biochemical Progression After Radical Prostatectomy Is an Independent Predictor of Biochemical Outcome—Results of a Retrospective Study', *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 73, no. 4 (15 March 2009): 1009–16, doi:10.1016/j.ijrobp.2008.06.1922.
- ⁵² Daniel E. Soto et al., 'Concurrent Androgen Deprivation Therapy During Salvage Prostate Radiotherapy Improves Treatment Outcomes in High-Risk Patients', *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 82, no. 3 (1 March 2012): 1227–32, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.08.030.
- ⁵³ Daher C. Chade et al., 'Cancer Control and Functional Outcomes of Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature', *European Urology* 61, no. 5 (1 May 2012): 961–71, doi:10.1016/j.eururo.2012.01.022.
- ⁵⁴ Mohamed Ismail et al., 'Salvage Cryotherapy for Recurrent Prostate Cancer after Radiation Failure: A Prospective Case Series of the First 100 Patients', *BJU International* 100, no. 4 (October 2007): 760–64, doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07045.x.
- ⁵⁵ K. Clint Cary et al., 'Temporal Trends and Predictors of Salvage Cancer Treatment after Failure Following Radical Prostatectomy or Radiation Therapy: An Analysis from the CaPSURE Registry', *Cancer* 120, no. 4 (15 February 2014): 507–12, doi:10.1002/cncr.28446.
- ⁵⁶ Nicole M. Golbari and Aaron E. Katz, 'Salvage Therapy Options for Local Prostate Cancer Recurrence After Primary Radiotherapy: A Literature Review', *Current Urology Reports* 18, no. 8 (August 2017): 63, doi:10.1007/s11934-017-0709-4.
- ⁵⁷ Vincent Helyar et al., 'The Added Value of Multislice SPECT/CT in Patients with Equivocal Bony Metastasis from Carcinoma of the Prostate', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37, no. 4 (April 2010): 706–13, doi:10.1007/s00259-009-1334-3.
- ⁵⁸ Wolfgang Römer et al., 'SPECT-Guided CT for Evaluating Foci of Increased Bone Metabolism Classified as Indeterminate on SPECT in Cancer Patients', *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 47, no. 7 (July 2006): 1102–6.
- ⁵⁹ Xolani Ndlovu et al., 'Should SPECT-CT Replace SPECT for the Evaluation of Equivocal Bone Scan Lesions in Patients with Underlying Malignancies?', *Nuclear Medicine Communications* 31, no. 7 (July 2010): 659–65, doi:10.1097/MNM.0b013e3283399107.
- ⁶⁰ Yiwei Lin et al., 'When to Perform Bone Scintigraphy in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer? A Retrospective Study', *BMC Urology* 17, no. 1 (12 June 2017): 41, doi:10.1186/s12894-017-0229-z.
- ⁶¹ Stacy Loeb et al., 'Prostate Specific Antigen at the Initial Diagnosis of Metastasis to Bone in Patients after Radical Prostatectomy', *The Journal of Urology* 184, no. 1 (July 2010): 157–61, doi:10.1016/j.juro.2010.03.033.

- ⁶² Mohsen 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, no. 10 (October 2008): 1766–74, doi:10.1007/s00259-008-0788-z.
- ⁶³ Randeep Kumar Kulshrestha et al., 'The Role of 18F-Sodium Fluoride PET/CT Bone Scans in the Diagnosis of Metastatic Bone Disease from Breast and Prostate Cancer', *Journal of Nuclear Medicine Technology* 44, no. 4 (December 2016): 217–22, doi:10.2967/jnmt.116.176859.
- ⁶⁴ Ukihide Tateishi et al., 'A Meta-Analysis of (18)F-Fluoride Positron Emission Tomography for Assessment of Metastatic Bone Tumor', *Annals of Nuclear Medicine* 24, no. 7 (August 2010): 523–31, doi:10.1007/s12149-010-0393-7.
- ⁶⁵ Einat 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, no. 2 (February 2006): 287–97.
- ⁶⁶ 'La SFMN - La TEP Au 18F-FNa', accessed 30 June 2017, <https://www.sfmn.org/index.php/mentions-legales/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/202-la-tep-au-18f-fna?showall=1>.
- ⁶⁷ Qi-Huang Zheng et al., '[11C]Choline as a PET Biomarker for Assessment of Prostate Cancer Tumor Models', *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12, no. 11 (1 June 2004): 2887–93, doi:10.1016/j.bmc.2004.03.051.
- ⁶⁸ Sona Balogova et al., 'Whole-Body 18f-Fluorocholine (Fch) Pet/Ct and Mri of the Spine for Monitoring Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Pilot Study', *Clinical Nuclear Medicine* 39, no. 11 (1 November 2014): 951–59, doi:10.1097/RLU.0000000000000562.
- ⁶⁹ Mohsen 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, no. 3 (March 2010): 925–33, doi:10.1148/radiol.09090413.
- ⁷⁰ Francesco Ceci et al., 'Impact of 11C-Choline PET/CT on Clinical Decision Making in Recurrent Prostate Cancer: Results from a Retrospective Two-Centre Trial', *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 41, no. 12 (December 2014): 2222–31, doi:10.1007/s00259-014-2872-x.
- ⁷¹ Paolo Castellucci et al., 'Influence of Trigger PSA and PSA Kinetics on 11C-Choline PET/CT Detection Rate in Patients with Biochemical Relapse after Radical Prostatectomy', *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 50, no. 9 (September 2009): 1394–1400, doi:10.2967/jnumed.108.061507.
- ⁷² Ferdinando Calabria et al., 'PET/CT with 18F-choline: Physiological Whole Bio-Distribution in Male and Female Subjects and Diagnostic Pitfalls on 1000 Prostate Cancer Patients: 18F-choline PET/CT Bio-Distribution and Pitfalls. A Southern Italian Experience', *Nuclear Medicine and Biology* 51 (August 2017): 40–54, doi:10.1016/j.nucmedbio.2017.04.004.
- ⁷³ P. J. Effert et al., 'Metabolic Imaging of Untreated Prostate Cancer by Positron Emission Tomography with 18fluorine-Labeled Deoxyglucose', *The Journal of Urology* 155, no. 3 (March 1996): 994–98.
- ⁷⁴ S. D. Yeh et al., 'Detection of Bony Metastases of Androgen-Independent Prostate Cancer by PET-FDG', *Nuclear Medicine and Biology* 23, no. 6 (August 1996): 693–97.
- ⁷⁵ Hossein Jadvar, 'Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer?', *Seminars in Nuclear Medicine* 46, no. 6 (November 2016): 502–6, doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.07.004.
- ⁷⁶ Michael J. Morris et al., 'Fluorinated Deoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging in Progressive Metastatic Prostate Cancer', *Urology* 59, no. 6 (June 2002): 913–18.

- ⁷⁷ L. Kaliska et al., 'Signification d'une hyperfixation prostatique du fluorodésoxyglucose (18 F) chez un patient sans antécédent de cancer de la prostate. Cas cliniques, revue et méta-analyse de la littérature', <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/data/revues/09281258/v38i4/S0928125814002010/>, 9 July 2014, <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/article/922081/resultatrecherche/1>.
- ⁷⁸ Jurgen J. Fütterer et al., 'Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature', *European Urology* 68, no. 6 (1 December 2015): 1045–53, doi:10.1016/j.eururo.2015.01.013.
- ⁷⁹ Jelle O. Barentsz et al., 'Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use', *European Urology* 69, no. 1 (1 January 2016): 41–49, doi:10.1016/j.eururo.2015.08.038.
- ⁸⁰ T. Taoka et al., 'Factors Influencing Visualization of Vertebral Metastases on MR Imaging versus Bone Scintigraphy', *AJR. American Journal of Roentgenology* 176, no. 6 (June 2001): 1525–30, doi:10.2214/ajr.176.6.1761525.
- ⁸¹ Katsuyuki Nakanishi et al., 'Whole Body MRI for Detecting Metastatic Bone Tumor: Comparison with Bone Scintigrams', *Magnetic Resonance in Medical Sciences: MRMS: An Official Journal of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine* 4, no. 1 (2005): 11–17.
- ⁸² F. E. Lecouvet et al., 'Whole-Body MRI (WB-MRI) versus Axial Skeleton MRI (AS-MRI) to Detect and Measure Bone Metastases in Prostate Cancer (PCa)', *European Radiology* 20, no. 12 (December 2010): 2973–82, doi:10.1007/s00330-010-1879-3.
- ⁸³ D. Ketelsen et al., '[Detection of bone metastasis of prostate cancer - comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy]', *RoFo: Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin* 180, no. 8 (August 2008): 746–52, doi:10.1055/s-2008-1027479.
- ⁸⁴ Guohua Shen et al., 'Comparison of Choline-PET/CT, MRI, SPECT, and Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis', *Skeletal Radiology* 43, no. 11 (November 2014): 1503–13, doi:10.1007/s00256-014-1903-9.
- ⁸⁵ Sona Balogova et al., 'Whole-Body 18f-Fluorocholine (Fch) Pet/Ct and Mri of the Spine for Monitoring Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Pilot Study', *Clinical Nuclear Medicine* 39, no. 11 (1 November 2014): 951–59, doi:10.1097/RLU.0000000000000562.
- ⁸⁶ R. Luybaert et al., 'Diffusion and Perfusion MRI: Basic Physics', *European Journal of Radiology* 38, no. 1 (April 2001): 19–27.
- ⁸⁷ R. Luybaert et al., 'Diffusion and Perfusion MRI: Basic Physics', *European Journal of Radiology* 38, no. 1 (April 2001): 19–27.
- ⁸⁸ Lian-Ming Wu et al., 'Diagnostic Value of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging for Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 34, no. 1 (July 2011): 128–35, doi:10.1002/jmri.22608.
- ⁸⁹ Firas 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, no. 5 (November 2012): 1114–20, doi:10.2214/AJR.11.8351.
- ⁹⁰ Ivan Jambor et al., 'Prospective Evaluation of Planar Bone Scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and Whole Body 1.5T MRI, Including DWI, for the Detection of Bone Metastases in High Risk Breast and Prostate Cancer Patients: SKELETA Clinical Trial', *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 55, no. 1 (2016): 59–67, doi:10.3109/0284186X.2015.1027411.
- ⁹¹ Frédéric E. Lecouvet et al., 'Can Whole-Body Magnetic Resonance Imaging with Diffusion-Weighted Imaging Replace Tc 99m Bone Scanning and Computed Tomography for Single-Step Detection of Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer?', *European Urology* 62, no. 1 (July 2012): 68–75, doi:10.1016/j.eururo.2012.02.020.

-
- ⁹² Frédéric E. Lecouvet, ‘Whole-Body MR Imaging: Musculoskeletal Applications’, *Radiology* 279, no. 2 (18 April 2016): 345–65, doi:10.1148/radiol.2016142084.
- ⁹³ M. Beheshti et al., ‘(18)F-NaF PET/CT: EANM Procedure Guidelines for Bone Imaging’, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 42, no. 11 (October 2015): 1767–77, doi:10.1007/s00259-015-3138-y.
- ⁹⁴ Frédéric E. Lecouvet, ‘Whole-Body MR Imaging: Musculoskeletal Applications’, *Radiology* 279, no. 2 (18 April 2016): 345–65, doi:10.1148/radiol.2016142084.
- ⁹⁵ D. Vanel, J. Bittoun, and A. Tardivon, ‘MRI of Bone Metastases’, *European Radiology* 8, no. 8 (1998): 1345–51, doi:10.1007/s003300050549.
- ⁹⁶ Jambor et al., ‘Prospective Evaluation of Planar Bone Scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and Whole Body 1.5T MRI, Including DWI, for the Detection of Bone Metastases in High Risk Breast and Prostate Cancer Patients’.
- ⁹⁷ Guohua Shen et al., ‘Comparison of Choline-PET/CT, MRI, SPECT, and Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis’, *Skeletal Radiology* 43, no. 11 (November 2014): 1503–13, doi:10.1007/s00256-014-1903-9.
- ⁹⁸ Mohsen 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, no. 10 (October 2008): 1766–74, doi:10.1007/s00259-008-0788-z.
- ⁹⁹ 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’, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 55, no. 4 (August 2011): 448–57.
- ¹⁰⁰ Philip Cornford et al., ‘EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer’, *European Urology* 71, no. 4 (April 2017): 630–42, doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- ¹⁰¹ Anwar R. Padhani et al., ‘METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging-Based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer’, *European Urology* 71, no. 1 (January 2017): 81–92, doi:10.1016/j.eururo.2016.05.033.

Place de la TEP/TDM au fluor-18 et de l'IRM de diffusion « corps entier » dans la détection des premières métastases osseuses du cancer de la prostate

Objectif : L'apparition de métastases osseuses constitue un tournant dans la prise en charge thérapeutique et le pronostic du cancer de la prostate. Trois examens d'imagerie innovants occupent une place importante dans leur recherche : la TEP/TDM à la FCH, la TEP/TDM au FNa et l'IRM du corps entier avec séquences de diffusion. L'objectif principal de cette étude est de comparer leurs performances dans la détection de l'apparition des métastases osseuses.

Matériel et méthode : 111 patients ont été recrutés dans cette étude prospective multi-centrique et 89 ont été retenus dans l'analyse, après avoir bénéficié dans un délai d'un mois des trois examens. Les performances diagnostiques des trois techniques ont été déterminées en confrontant les lectures en insu avec l'étalon de vérité établi d'après les données du suivi (concentrations sériques de PSA, résultats d'imagerie ou d'histologie) collectées durant une durée moyenne de 22 mois.

Résultats : 12 patients présentaient des métastases osseuses (13,5%). Quel que soit le niveau de risque initial, les performances de la TEP/TDM à la FCH, de la TEP/TDM au FNa et de l'IRM étaient équivalentes au niveau du squelette (Se 75%, 92%, 67%, $p = 0,368$, et Sp 99%, 95%, 96%, $p = 0,05$). Au niveau patient cependant, la TEP/TDM à la FCH a montré une meilleure sensibilité que l'IRM (89% contre 27%, $p < 0,0001$), en détectant davantage de sites extra-osseux sièges d'une extension néoplasique. Cela s'est traduit par un taux d'impact clinique de la TEP/TDM sur la prise en charge thérapeutique plus important que celui de l'IRM.

Conclusion : Cette étude a montré des performances importantes et équivalentes des trois techniques pour la détection des métastases osseuses, mais une supériorité de la TEP/TDM à la FCH en termes de sensibilité au niveau patient, ce qui suggère une place prépondérante de cette technique dans le cadre d'un bilan global, permettant de rechercher une extension osseuse de manière fiable sans méconnaître une extension extra-osseuse.

Mots clés : cancer, prostate, TEP/TDM, 18F, FCH, FNa, IRM, métastases osseuses

Place of PET/CT with 18F and whole-body MRI with diffusion-weighted sequences in the detection of the first bone metastases of prostate cancer

Purpose : The occurrence of bone metastases is an important prognostic factor and a turning point in the therapeutic management of prostate cancer. Three innovative imaging studies have become increasingly important in their search: NaF PET-CT, FCH PET-CT and whole-body MRI with diffusion-weighted sequences. The main objective of this study is to compare their diagnostic performances in detecting the occurrence of bone metastatic dissemination.

Methods : 111 men with prostate cancer were enrolled in this prospective multi-center national study and 85 were included in the analysis. Within less than a month, they received all 3 exams. The diagnostic performances were determined from blind readings after comparison with the standard of truth established according to the monitoring data collected during a mean follow-up of 22 months.

Results : 11 patients were metastatic to bone (12.9%). Regardless of the patient's initial risk level, the performances of FCH PET-CT, NaF PET-CT and whole-body MRI are equivalent at the bone level (Se 75%, 92%, 67%, $p = 0.368$, and Sp 99%, 95%, 96%, $p = 0.05$). However, on a patient-based analysis, FCH PET-CT showed better sensitivity than MRI (Se 89% vs 27%, $p < 0.0001$), detecting more sites affected by extra-osseous disease. This results in a greater clinical impact rate of PET-CT on therapeutic management than that of MRI.

Conclusion : This study showed equivalent performances in detecting bone metastases between the 3 techniques, but higher patient-based performances of FCH PET-CT. It appears thus appropriate to grant a prominent place for FCH PET-CT, allowing, within the framework of an overall assessment of the disease extent, a reliable search of a bone metastatic extension without misunderstanding an extra-osseous extension.

Keywords : cancer, prostate, PET/CT, 18F, FCH, NaF, MRI, bone metastases

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06