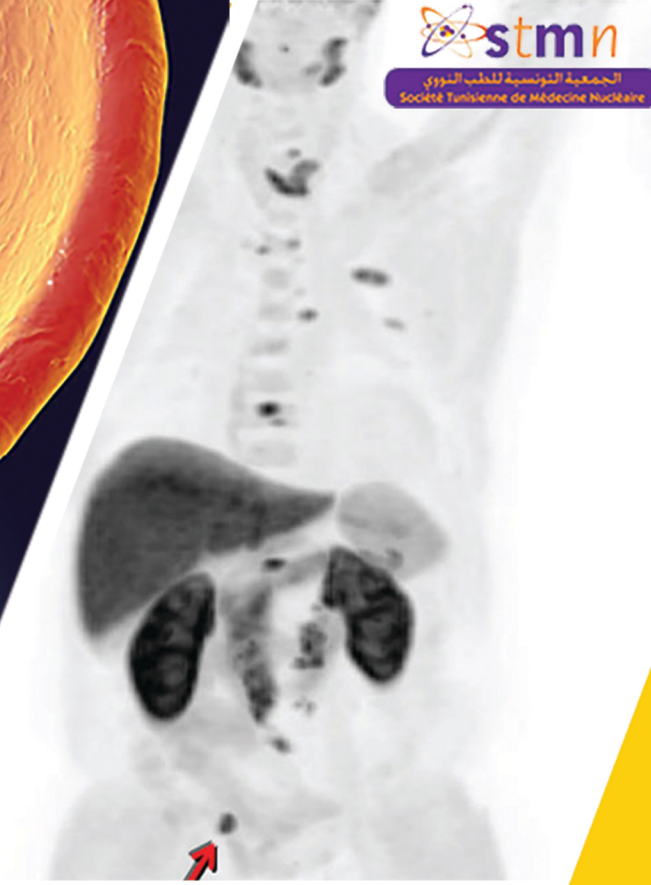
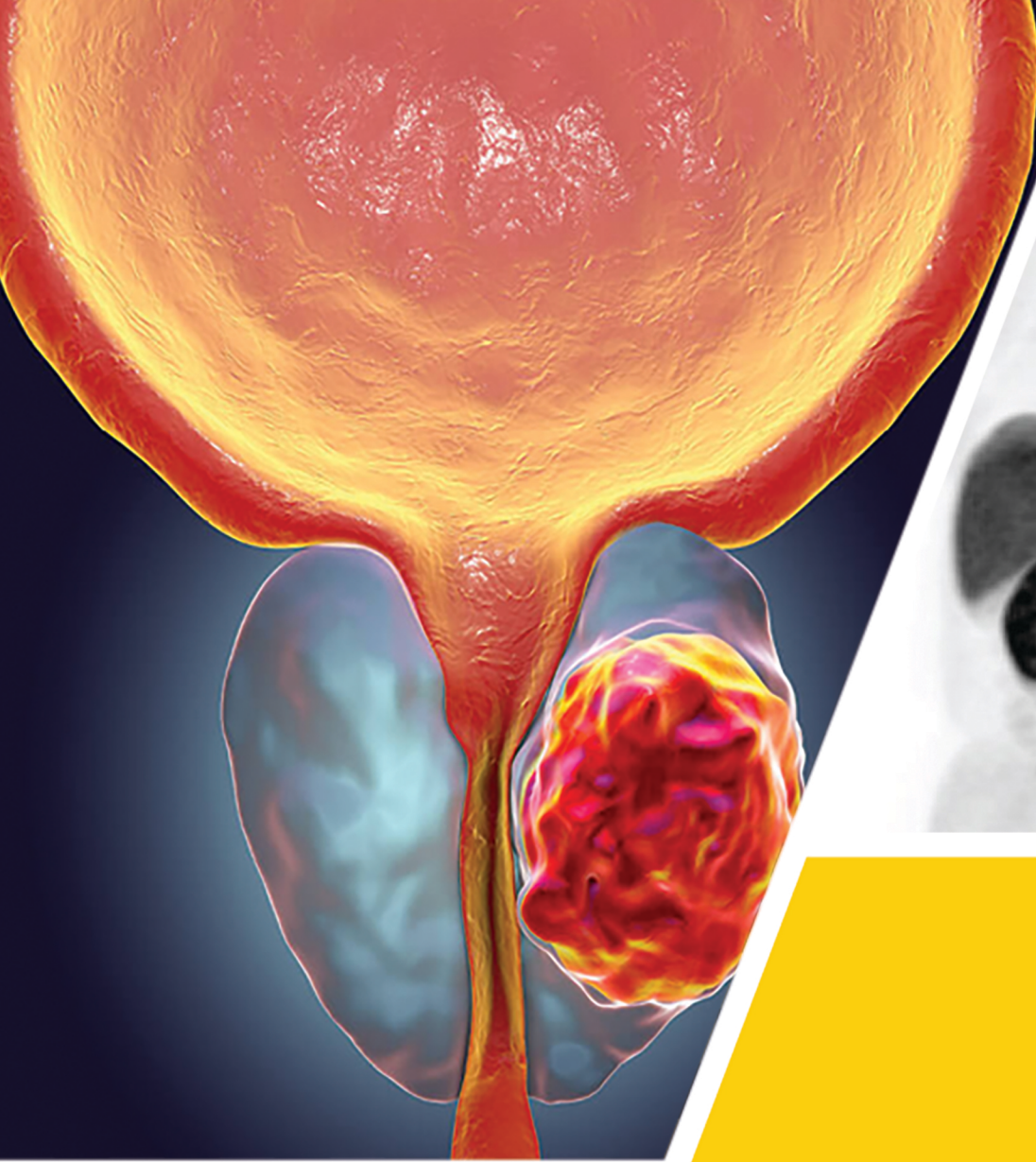




RÉFÉRENTIEL

18F-PSMA

RÉDIGÉ PAR LA SOCIÉTÉ TUNISIENNE DE MÉDECINE NUCLÉAIRE
V1.0 (2025)

Table des matières

1 Introduction	Page 1
2 Physiopathologie	Page 1
2.1 Mécanismes de la captation de la PSMA.....	Page 1
2.2 Captation physiologique et pièges à l'imagerie	Page 1
2.3 Facteurs influençant la captation de la PSMA	Page 2
2.4 Défis et orientations futures	Page 3
3 Indications	Page 5
3.1 Stadification initiale	Page 5
3.2 Récidive biologique	Page 5
3.3 Planification de la radiothérapie	Page 5
3.4 Radiothérapie vectorisée au Lutétium-177	Page 5
4 Le médicament radiopharmaceutique	Page 6
4.1 Caractéristiques physiques du Fluor 18	Page 6
4.2 Caractéristiques du 18F-PSMA	Page 6
4.3 Préparation du radiotraceur	Page 8
4.4 Contrôle de qualité	Page 8
4.5 Conservation.....	Page 9
4.6 Traçabilité	Page 9
4.7 Posologie	Page 9
4.8 Dosimétrie	Page 10
4.9 Précautions et interactions médicamenteuses	Page 12
5 Réalisation de l'examen	Page 13

5.1 Vérification des indications	Page 13
5.2 Préparation du patient	Page 13
5.3 Acquisition des images	Page 14
6 Interprétation	Page 17
Annexes	Page 22
Références	Page 26

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des ligands du PSMA	Page 7
Tableau 2 : Dose absorbée (mGy/MBq)	Page 11
Tableau 3 : Évaluation qualitative/score visuel	Page 17

Introduction :

L'imagerie TEP de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est un outil essentiel dans la détection et la gestion du cancer de la prostate.

La PSMA est une protéine transmembranaire fortement exprimée dans les cellules cancéreuses de la prostate et ses ligands, lorsqu'ils sont marqués par des radionucléides, peuvent être visualisés à l'aide de TEP/TDM. Il est essentiel de comprendre la physiopathologie de la captation de la PSMA pour une interprétation précise et une différenciation entre les tissus malins et bénins.

Physiopathologie :

1- Mécanismes de la captation de la PSMA

La PSMA est surexprimée dans les cellules cancéreuses de la prostate, ce qui permet une imagerie ciblée à l'aide de ligands de la PSMA marqués avec des radionucléides tels que le ^{68}Ga et le ^{18}F . L'expression de ces ligands dans les tissus cancéreux est significativement plus élevée que dans les tissus normaux, ce qui permet d'obtenir des images de haute résolution pour la détection des tumeurs primaires et des métastases (1–3).

La captation est influencée par des facteurs tels que le score de Gleason et les niveaux de PSA, les valeurs les plus élevées étant corrélées à une accumulation accrue du traceur

2- Captation physiologique et pièges à l'imagerie

La captation physiologique des ligands de la PSMA peut se produire dans divers tissus normaux, notamment les glandes salivaires, les reins, le foie et les

ganglions le long du tronc sympathique.(4) Cette captation peut poser des problèmes pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes. Par exemple, une forte captation du ligand PSMA est observée dans les ganglions cervicaux, coeliaques et sacrés, qui peuvent être confondus avec des métastases des ganglions lymphatiques (5,6) . La captation est la plus élevée dans les ganglions coeliaques et varie d'un patient à l'autre. La fixation osseuse non spécifique est un piège courant dans l'imagerie TEP PSMA, en particulier avec le ^{18}F -PSMA-1007 (3).

Les schémas de fixation et l'intensité peuvent varier en fonction du radionucléide utilisé, les ligands marqués au ^{18}F présentant des taux de détectabilité différents de ceux des ligands marqués au ^{68}Ga (6)

3- Facteurs influençant la captation de la PSMA

Propriétés du radionucléide : Les propriétés physiques du radionucléide influencent la détectabilité et les schémas de fixation. Par exemple, le ^{18}F -PSMA-1007 présente une détectabilité plus élevée dans les ganglions que le ^{68}Ga -PSMA-11, non pas en raison d'une captation plus élevée, mais en raison des caractéristiques d'imagerie plus favorables du ^{18}F (5)

Concentration du peptide : L'activité molaire de la solution de ligand PSMA injectée affecte la captation dans les tissus tumoraux et normaux. Une activité molaire plus faible peut réduire la captation dans les tissus normaux tels que les glandes salivaires, ce qui peut minimiser les effets indésirables (7)

Temps après l'injection : La fixation des ligands PSMA dans les lésions du cancer de la prostate augmente avec le temps, des valeurs SUVmax plus élevées étant observées 120 minutes après l'injection par rapport à 60 minutes, ce qui améliore la détectabilité des lésions (8).

Effet de l'inhibition des récepteurs androgéniques :

L'inhibition des récepteurs androgéniques par l'hormonothérapie anti androgénique augmente de manière significative la captation de la PSMA dans les lésions du cancer de la prostate. Cet effet est observé à la fois dans les modèles précliniques et chez les patients humains (9)

Charge tumorale et néoangiogenèse :

Une charge tumorale élevée est associée à une diminution de la captation de la PSMA dans les organes normaux tels que le foie et les glandes salivaires, en raison de l'« effet de puits tumoral ». La captation de la PSMA est également en corrélation avec la néoangiogenèse dans diverses tumeurs solides, ce qui indique son potentiel en tant que biomarqueur de l'agressivité tumorale(10).

Fixation initiale et valeur predictive:

Les valeurs de base de la captation de la PSMA (SUVmax, SUVmean) sont modérément associées à la réponse des lésions à la thérapie par radioligands. Cependant, les seuils de captation basés sur le foie ont une valeur prédictive limitée pour l'identification des lésions réfractaires (11)

4-Défis et orientations futures

Différenciation entre fixation bénigne et maligne : La différenciation précise entre la captation physiologique et pathologique reste un défi important. Un examen minutieux de l'intensité, de la localisation et de la configuration des lésions est nécessaire pour éviter toute erreur d'interprétation (1) (2)

Impact de la thérapie par radioligands : La thérapie par radioligand avec des agents comme le [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 peut modifier la captation de la PSMA dans les tissus normaux et les tumeurs. L'imagerie post-thérapeutique montre des changements dans la captation, qui doivent être pris en compte pour une évaluation précise de la réponse (12)

Optimisation des protocoles d'imagerie : Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour optimiser les protocoles d'imagerie, y compris le choix du radionucléide, le moment des scans et les concentrations de peptides, afin d'améliorer la précision et la fiabilité de l'imagerie TEP de la PSMA (7)

Indications :

1. Stadification initiale du cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé :

La TEP au PSMA offre une meilleure sensibilité que l'imagerie conventionnelle (incluant le scanner thoraco-abdomino-pelvien, la tomoscintigraphie osseuse et l'IRM pelvienne) dans la détection des métastases ganglionnaires et osseuses chez les patients avec un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou élevé (PSA > 20, Gleason $\geq$ 8, stade $\geq$ T3) (13) (14) .

2. Récidive biologique:

La TEP au PSMA est recommandée pour les patients présentant une récurrence biologique même pour des taux de PSA très faibles (16). Avec une sensibilité et spécificité (84% et 97% respectivement (17)), la TEP au PSMA permet, comparativement aux outils d'imagerie conventionnelle, une identification plus précoce du site de la récurrence. Le taux de détection est évidemment d'autant plus important que le taux de PSA est élevé (17–19) : PSA $\geq$ 0,2 ng/mL (après prostatectomie) ou PSA > nadir + 2 ng/mL (après radiothérapie). Une modification du schéma thérapeutique est ainsi observée dans 30% à 76% (15).

3. Planification de la radiothérapie

La TEP au PSMA peut être proposée pour la planification de la radiothérapie. Elle permet, suite à la meilleure détection et localisation des lésions évolutives, une escalade ou une désescalade du schéma de radiothérapie et une meilleure délimitation des champs d'irradiation (20,21).

4. Guide de la radiothérapie interne vectorisée au PSMA marqué au Lutétium-177

La TEP au PSMA offre une cartographie de l'expression du PSMA par les lésions métastatiques. Cet examen permet donc une meilleure sélection des patients candidats à une radiothérapie vectorisée par ligands de PSMA marqués au Lutétium 177 (22). Cet examen peut être également indiqué pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique mais il n'existe pas encore de consensus clair (23).

Le médicament radiopharmaceutique :

1. Caractéristiques physiques du Fluor 18 :

Le fluor-18 est produit au moyen d'un cyclotron situé en général à proximité des lieux d'utilisation. Plusieurs réactions nucléaires permettent de produire le fluor-18. La plus utilisée est le bombardement d'une cible constituée d'eau enrichie en oxygène-18 par des protons d'énergie élevée. Elle produit de l'ion fluorure, en solution dans l'eau enrichie, récupéré après piégeage sur résine (24).

Le fluor-18 a une période radioactive de 110 minutes. Il se désintègre principalement (97 %) par émission de positons (β^+ , $E_{\max} = 634 \text{ KeV}$, $E_{\text{moy}} = 250 \text{ KeV}$) qui ensuite sont ralentis et s'annihilent avec des électrons en émettant deux photons de même énergie (511 KeV) dans des directions opposées. Il se désintègre également (3 %) par capture électronique suivie d'émissions de RX dont l'énergie et le rendement sont faibles.

2. Caractéristiques du ^{18}F -PSMA (24):

- **Le PSMA :**

Le PSMA est une protéine transmembranaire. Il est peu exprimé dans la glande prostatique saine ou dans l'hyperplasie bénigne de la prostate, et il se retrouve principalement dans l'épithélium apical des canaux sécrétoires. Son expression membranaire dans les autres tissus sains est faible et se limite aux glandes lacrymales et salivaires, aux tubules rénaux, à l'épithélium de l'intestin grêle, à l'épididyme, aux ovaires, et aux astrocytes du système nerveux central. Dans le cancer de la prostate (CaP), son expression est corrélée à l'agressivité tumorale. Il est surexprimé dans les tumeurs prostatiques mal différenciées et métastatiques (notamment dans les métastases osseuses et ganglionnaires), ainsi que dans le cancer prostatique hormonorésistant.

- **Le radiotraceur ^{18}F - PSMA:**

Les ligands du PSMA ciblent le domaine extracellulaire du PSMA avec une forte affinité de liaison et sont internalisés dans le système de recyclage endosomal. Actuellement, le ^{18}F -PSMA-1007, le ^{18}F -rhPSMA-7.3 et le ^{18}F -DCFPyL, sont les radiopharmaceutiques les plus avancés dans le processus de mise en oeuvre clinique et / ou d'approbation réglementaire.

Ces radiotraceurs sont différents en termes de radiochimie, radiomarquage et biodistribution physiologique. Cependant aucun ligand du PSMA n'a montré à ce jour une supériorité diagnostique couplée à des résultats cliniques par rapport à un autre. Le ^{18}F -PSMA-1007, le ^{18}F -rhPSMA-7.3 et le ^{18}F -DCFPyL sont ainsi classés comme des radiotraceurs pour la TEP-TDM au PSMA et seront appelés ligands du PSMA (tableau 1).

Tableau 1: caractéristiques des ligands du PSMA:

	^{18}F -PSMA-1007	^{18}F -rhPSMA-7.3	^{18}F -DCFPyL
délai injection - acquisition	90 - 120 min	60 min	90 - 120 min
Principale voie d'élimination	hépatobiliaire	rénale	rénale
Activité à injecter	Activité moyenne: 210-280 MBq (3 - 4 MBq/Kg) Activité maximale: 450 MBq	296 MBq (8 mCi)	Activité moyenne: 210 - 350 MBq (3 - 5 MBq/ kg) Activité maximale: 360 MBq
Fixation physiologique	rein, glandes salivaires, glandes lacrymales, foie , rate, vésicule biliaire		rein, foie, poumons
hydratation orale	oui	oui	oui
Prémédication par furosémide 20 mg IV	non	non	oui

3. Préparation du médicament radiopharmaceutique:

Le ^{18}F -PSMA est fabriqué par une firme pharmaceutique en respectant les bonnes pratiques de fabrication. Il se présente sous forme de solution injectable stérile.

Les prélèvements du volume approprié doivent être effectués dans des conditions aseptiques. Le flacon ne doit pas être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci à l'aide d'une seringue stérile à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou d'un système de préparation automatisé et agréé. Si l'intégrité du flacon est compromise, le médicament ne doit pas être utilisé.

Le $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$ et le $[^{18}\text{F}]\text{F-PSMA-1007}$ peuvent être dilués immédiatement avant utilisation, avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

4. Contrôle de qualité du médicament radiopharmaceutique avant injection:

Les contrôles à effectuer sur du $[^{18}\text{F}]\text{-PSMA}$ livré par une firme pharmaceutique correspondent au moins aux recommandations du fournisseur. La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides et exemptes de particules peuvent être utilisées. L'emballage doit être vérifié avant utilisation et l'activité de la solution doit être mesurée à l'aide d'un activimètre. La solution doit être limpide et incolore ou légèrement jaunâtre. Son pH est à contrôler, ainsi que la présence de photons de dématérialisation d'énergie 511 keV.

Le contrôle de la qualité doit suivre la pharmacopée en vigueur et/ou les réglementations nationales.

5. Conservation :

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Après le premier prélèvement, utiliser avant l'heure de péremption.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/de retrait/dilution de la dose exclut le risque de contamination microbiologique. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Les radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément aux recommandations du fabricant et aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

6. Traçabilité des informations réglementaires :

La traçabilité des informations suit la législation en vigueur concernant le numéro de lot, l'activité injectée, le mode d'administration, l'heure et le site d'injection.

Les indices dosimétriques liés à l'exposition au scanner X (PDL, IDSV) doivent être reportés.

7. Posologie :

Ce médicament radiopharmaceutique ne peut être prescrit que par un médecin nucléaire.

Adultes :

L'activité de [¹⁸F]PSMA-1007 recommandée pour un adulte varie de 3 à 4 MBq/kg de masse corporelle (soit 252-308 MBq pour un adulte de 70 kg), par voie intraveineuse (25,26).

L'activité maximale à injecter ne doit pas dépasser 450 MBq. Le volume maximal de solution à injecter ne doit pas dépasser 10 mL. (24)

Sujets âgés : Aucun ajustement d'activité n'est requis.

Patients en insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est requis.

Patients en insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis.

Population pédiatrique : Il n'y a pas d'utilisation justifiée dans la population pédiatrique.

8. Dosimétrie :

Les doses absorbées estimées pour les patients adultes sont indiquées dans le tableau 2 (24).

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité chez un adulte de masse corporelle de 70 kg est d'environ 5,3 mSv (la dose efficace maximale reçue est d'environ 8,6 mSv).

Les organes critiques sont la vésicule biliaire, les reins et le foie.

Tableau 2 : Dose absorbée (mGy/MBq)

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
Cerveau	0,0030
Yeux	0,0072
Testicules	0,0074
Cellules ostéogéniques	0,0101
Muscles	0,0103
Ensemble du corps	0,0103
Thymus	0,0106
Moelle osseuse rouge	0,0121
Rectum	0,0145
Poumons	0,0147
Thyroïde	0,0151
Estomac	0,0170
Œsophage	0,0187
Paroi de la vessie	0,0212
Côlon inférieur	0,0239
Paroi cardiaque	0,0259
Intestin grêle	0,0334
Surrénales	0,0349
Glandes salivaires	0,0642
Pancréas	0,0677
Rate	0,0851
Foie	0,0883
Reins	0,1030
Paroi de la vésicule biliaire	0,1400
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0191

9. Précautions et interactions médicamenteuses :

Ce médicament contient jusqu'à 50 mg de sodium, 1 mg de potassium et 800 mg d'éthanol pour l'activité injectée (10 mL), à prendre en compte chez les patients à risque.

Réalisation de l'examen :

1. Vérification de l'indication de l'examen et recueil des données médicales du patient :

- Antécédents spécifiques au cancer de la prostate :
 - a. Score PSA et Gleason / Intervention locale ou biopsie préalable
 - b. Récidive biochimique : taux et cinétique du PSA
 - c. Traitements actuels ou antérieurs du cancer de la prostate avec dates : chirurgicaux, radiques, systémiques, hormonothérapies, thérapies ciblées
 - d. Symptômes pertinents (douleurs osseuses, hématurie, troubles mictionnels ...)
 - e. Résultats d'imageries antérieures, y compris les TEPs antérieures avec ligand PSMA et le sous-type de traceur
- Comorbidités pertinentes : autres tumeurs malignes ; allergies ; insuffisance rénale si injection prévue de PDC ou de furosémide

2. Préparation du patient :

- Contrairement aux examens TEP utilisant le ^{18}F -fluorodésoxyglucose, les patients bénéficiant d'un examen TEP au ^{18}F -PSMA n'ont pas besoin d'être à jeun. La vérification de la glycémie capillaire n'est pas non plus nécessaire avant l'administration du radiopharmaceutique.
- Les patients sont autorisés à prendre leur traitement médicamenteux avant l'examen. Toutefois le démarrage d'une hormonothérapie avant la réalisation de l'examen chez les patients hormononaïfs ou hormonosensibles est déconseillé, pouvant réduire la captation du traceur. L'introduction d'une seconde ligne de thérapie de privation androgénique chez les patients résistants à la castration ne semble pas avoir d'effet significatif sur la captation du traceur.
- Le ^{18}F -PSMA-1007 ayant une élimination principalement hépatique et peu urinaire, une prémédication par furosémide (20 mg IV) et une hydratation ne sont pas forcément recommandées. L'hydratation consiste à demander au patient de boire abondamment de l'eau avant l'injection et l'acquisition des images (0.5 à 1L d'eau par exemple dans les 2 heures qui précèdent l'acquisition).

La rétention urinaire vésicale étant plus faible pour le ^{18}F -rhPSMA-7.3 en comparaison aux autres radiopharmaceutiques présentant une élimination urinaire prépondérante, la prémédication par furosémide n'est pas non plus recommandée.

3. Acquisition de l'examen :

Délai entre injection du radiopharmaceutique et l'acquisition des images

- Pour le ^{18}F -PSMA-1007, le délai est en général compris entre 90 et 120 minutes. Pour le ^{18}F -DCFPyL et le ^{18}F -rhPSMA-7.3, le délai recommandé est de 60 min. Néanmoins, plusieurs équipes ont décrit un gain de sensibilité grâce la réalisation d'images plus tardives autour de 120 minutes pour le ^{18}F -DCFPyL.
- Il est demandé au patient d'uriner juste avant l'acquisition des images.

Positionnement du patient :

- Le patient doit être placé en décubitus dorsal avec, si possible, les deux bras élevés au-dessus de la tête. Dans cette position, les artefacts de durcissement du faisceau dans les régions abdominale et pelvienne ainsi que les artefacts causés par la troncature du champ de vision mesuré peuvent être évités.
- Si les données TEP/TDM sont utilisées pour la planification de la radiothérapie, l'examen doit être réalisé dans la position exacte de traitement. En outre, les mêmes dispositifs de positionnement de la radiothérapie doivent être utilisés dans la mesure du possible.

Acquisition des images TEP et TDM (27)

- L'acquisition débute habituellement de la racine des cuisses vers le vertex afin de profiter du remplissage vésical plus faible en début d'examen compte tenu de la vidange vésicale effectuée juste avant l'acquisition des images. Les membres inférieurs peuvent être inclus au cas par cas.
- Les durées d'acquisition des images de TEP sont variables selon les technologies des équipements disponibles dans chaque service de médecine

nucléaire. Une acquisition pas par pas d'une durée respective de 1 à 4 minutes est recommandée ou une acquisition par balayage continu à vitesse variable (mm/s) en fonction des zones explorées (vitesse de balayage plus lente au niveau abdominopelvien et plus rapide au niveau cervicothoracique et cérébral), selon l'indice de masse corporel (IMC) du patient et selon l'activité injectée.

- Les paramètres d'acquisition des images de la tomodensitométrie (TDM) effectuées juste avant l'acquisition des images de TEP tels que kV, mAs ou modulation de dose doivent être conformes aux protocoles institutionnels.
- Une injection de produit de contraste iodé peut être effectuée en l'absence de contre-indication. L'acquisition est alors effectuée au temps portal, en général 70 à 80 s après l'injection du produit de contraste iodé (1,5 mL/kg pour un maximum de 120 mL).

Intérêt des images précoces :

- Un acquisition précoce dynamique centrée sur le pelvis peut être réalisée en option dès l'injection du radiopharmaceutique (10 images de 1 minute chacune). Cette acquisition permet de discriminer les fixations liées à l'élimination urinaire vésicale physiologique du radiopharmaceutique survenant en général après la 3e minute, des lésions pathologiques prostatiques cancéreuses identifiables avant la 3e minute.
- Les acquisitions pelviennes précoces permettent d'améliorer le taux de détection des récidives locales chez des patients en récurrence biologique.

Intérêt des images tardives

- Des acquisitions tardives 3–4 h post-injection peuvent être proposées, permettant d'obtenir une augmentation de la fixation des tissus tumoraux par rapport aux tissus sains environnants.
- En cas d'image indéterminée sur l'acquisition effectuée 1 heure post-injection, une acquisition tardive 3 heures post-injection peut être réalisée pour aider à identifier les lésions douteuses ou difficilement caractérisables, notamment à proximité des uretères ou de la vessie, ou pour la caractérisation de lésions à faible expression du PSMA et accumulation plus lente du traceur. Une prémédication au furosémide avant l'acquisition tardive peut être indiquée.

Interprétation :

Le PSMA est exprimé de manière physiologique au niveau membranaire au sein de nombreux tissus, notamment au niveau de la prostate (cellules épithéliales luminales), des tubules rénaux, de l'intestin grêle, des glandes lacrymales, du foie, des glandes salivaires et de la paroi de la vessie. (Annexe 1)

La description de la captation du PSMA dans la prostate, le lit prostatique ou les métastases (ganglions lymphatiques, os ou viscères) doit être d'une manière qualitative et quantitative (28). L'analyse visuelle doit comparer la fixation de la PSMA avec le bruit de fond vasculaire, la fixation hépatique et salivaire (Glande parotide) selon une échelle visuelle de 0 à 3. (Tableau 3)

Tableau 3: Evaluation qualitative/ score visuel

Score=0	Fixation < bruit de fond vasculaire
Score=1	Bruit de fond vasculaire $\leq$ fixation < fixation hépatique
Score=2	Fixation hépatique $\leq$ fixation < glande parotide
Score=3	Fixation $\geq$ glande parotide

L'analyse quantitative (PSMA Expression Q) doit de préférence inclure le SUVmax ou, alternativement, un rapport entre la tumeur et le bruit de fond environnant. Selon la recommandation des experts, les rapports entre la tumeur primaire/ lit de la prostate et les métastases devraient inclure la classification TNM (imagerie moléculaire (miTNM)) (29), comme proposé par les critères PROMISE. Cette classification va être détaillée dans le chapitre suivant.

Analyse régionale : prostate et lit prostatique

Au stade initial du cancer de la prostate, le rapport sur le stade local de la tumeur doit inclure la maladie uni ou multifocale, la latéralité (unilatérale ou bilatérale), la localisation (apicale, médiane ou basale), et l'analyse régionale : extension extra-capsulaire ou invasion vésicale séminale (SVI). A noter la présence de risque de faux positifs tels que la prostatite ou des lésions inflammatoires post-biopsie.

Analyse par région : ganglions lymphatiques

La taille des ganglions lymphatiques n'est pas toujours directement liée au risque de malignité.

La probabilité de positivité de la TEP dépend de la taille de ces ganglions néanmoins. Les ganglions de moins de 4 mm resteront probablement en dessous des limites de détection de la TEP par effet de volume partiel. Cela peut contribuer à des résultats faussement négatifs de la PSMA.

Le rapport doit inclure la localisation exacte des métastases ganglionnaires et la mesure du petit axe.

Analyse du squelette

L'un des pièges de la TEP-PSMA est le taux de lésions osseuses faussement positives qui peut être attribuée à la dégénérescence osseuse, à une lésion traumatique ou à des lésions osseuses bénignes. Il convient de noter que le taux de faux positifs pour les lésions osseuses peut varier selon les ligands de la PSMA. Ce taux est plus élevé avec le ^{18}F -PSMA-1007.

Les lésions osseuses solitaires détectées chez des patients sans métastases connues, doivent être interprétées avec prudence. Les rapports doivent prendre en compte les données cliniques (la douleur, la cinétique du PSA) et la corrélation avec d'autres modalités, notamment l'IRM, la scintigraphie osseuse ou la TDM.

En cas d'incertitude et si une confirmation histopathologique est possible, elle devrait être recommandée aux médecins traitants.

Analyse des tissus mous viscéraux non ganglionnaires

La détection ou la suspicion de métastases viscérales doit inclure la localisation et les niveaux de captation qualitative et quantitative de la PSMA par rapport à la captation du bruit de fond.

L'interprétation de l'atteinte viscérale secondaire doit être confrontée au reste du bilan radiologique et aussi à l'état clinique du patient (taux de PSA, comorbidités, etc.) afin de limiter le taux de faux positifs.

Afin d'homogénéiser la transmission de l'information entre le médecin nucléaire et le médecin traitant, et d'améliorer la prise en charge des patients, une interprétation des examens TEP-PSMA de façon standardisée est recommandée, dans une directive commune de l'EANM et de la SNMM. Plusieurs classifications ont à ce jour été proposées dans la littérature comme PSMA-RADS ou PROMISE qui peuvent être utilisées.

Classification PSMA-RADS (Reporting And Data System):

L'objectif de cette classification RADS est de transmettre au clinicien demandeur, au travers du compte rendu de l'examen, le niveau de certitude sur la présence d'une lésion cancéreuse et la nécessité ou non de recourir à d'autres examens complémentaires(28).

Cette classification RADS est basée sur une échelle à 5 points, allant du stade 1 correspondant à une lésion définitivement bénigne au stade 5 correspondant à une certitude élevée de la présence d'une lésion cancéreuse. (Annexe 2)

L'interprétation de l'examen se fera au travers de maximum cinq lésions cibles identifiées, correspondant aux lésions les plus intenses et les plus volumineuses. Le stade PSMA-RADS sera donné pour chacune d'entre elles. Un score PSMA-RADS global de l'examen sera ensuite défini, correspondant à celui de la lésion présentant le stade PSMA-RADS le plus élevé parmi les cinq lésions cibles identifiées. Par exemple, si deux lésions cibles sont identifiées sur un examen TEP-PSMA, classées

chacune PSMA-RADS 3B et PSMA-RADS 5, le score global PSMA-RADS de l'examen sera de 5.

Les critères PROMISE (prostate cancer molecular imaging standardized evaluation). (Annexe 3)

Ces critères ont été proposés pour détailler l'extension du cancer de la prostate en TEP-PSMA. Par analogie avec la classification histopathologique TNM, la classification miTNM (i.e. molecular imaging TNM) se base sur la description de la localisation et de l'étendue du cancer de la prostate, c'est-à dire au niveau local, pelvien et extra-pelvien sur l'imagerie moléculaire TEP-PSMA. (28–30)

La classification mi-TNM comprend :

La classification T : la caractérisation locale de la lésion tumorale prostatique est fonction de l'étendue de la lésion.

A la différence de la classification histopathologique TNM dans laquelle le stade T1 définit une tumeur sur l'histopathologie sans traduction ni clinique ni à l'imagerie, aucune catégorie miT1 n'est utilisée dans cette classification mi-TNM.

Classification N (Lymphonœuds pelviens) : L'extension ganglionnaire pelvienne est caractérisée selon le caractère unique (miN1a) ou multiples (miN1b) des métastases ganglionnaires pelviennes identifiées. PROMISE se base sur la nouvelle définition de l'extension ganglionnaire pelvienne issue de la classification de l'American Joint Committee on Cancer, où seuls les ganglions lymphatiques inclus dans le bassin sont considérés comme régionaux. Par conséquent, les métastases ganglionnaires de la région iliaque commune sont maintenant considérées comme extra-pelviennes et donc dans la catégorie miM1a.

Classification M (lymphonœuds extrapelviens et métastases à distance) : Sur la base de la classification histopathologique TNM, les métastases à distance sont séparées en 3 catégories : les ganglions lymphatiques extrapelviens (miM1a), les métastases osseuses (miM1b) et les métastases viscérales (miM1c)

Le nombre de fixations doit être indiqué pour chaque région, tel que défini par les critères miTNM.

Et en cas de métastases multiples (par exemple, plus de cinq), comme cela peut se produire chez les patients à un stade avancé, les lecteurs peuvent ajouter la définition de « multi-métastatique » ou de « métastatique ».

Dans le cas d'une maladie poly-métastatique, les données relatives à la quantification des lésions doivent être calculées en prenant en compte les cinq métastases les plus évidentes par région (à sélectionner en fonction de la taille et de l'intensité).

Niveaux de surexpression des ligands du PSMA :

Les critères PROMISE comprennent également le niveau de surexpression des ligands du PSMA qui est défini visuellement par rapport au bruit de fond vasculaire, notamment aortique, par rapport au bruit de fond hépatique et par rapport aux glandes salivaires, notamment les parotides.

Ce niveau de surexpression des ligands du PSMA ne s'applique que pour les lésions de plus de 10 mm de diamètre.

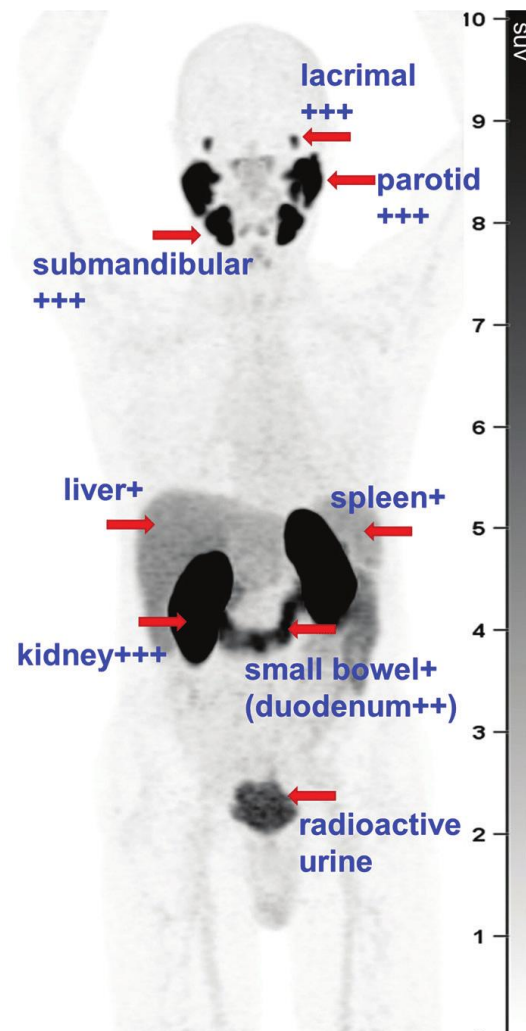
Le niveau de surexpression du PSMA est classé entre 0, 1, 2 ou 3 respectivement, pour une fixation nulle, faible, intermédiaire ou élevée.

Une analyse semi-quantitative peut aider à classer les lésions tumorales par rapport au bruit de fond de référence. Il est alors conseillé de comparer les SUV moyens des lésions respectives et de l'organe de référence.

Pour déterminer l'éligibilité à un traitement par radiothérapie interne vectorisée aux ligands du PSMA, les lésions sont considérées comme négatives en cas de score 0 et 1 et positives en cas de score 2 et 3.

Annexes :

Annexe 1 : Distribution physiologique



Annexe 2 : Classification PSMA-RADS

Classification PSMA-RADS.
PSMA-RADS Classification.

Stade PSMA-RADS	Définition	Exemples
1	Fixation physiologique, lésion bénigne	
2	Hyperfixation de l'ordre du bruit de fond hépatique voire supérieure, lésion bénigne	Nodule thyroïdien avec histologie bénigne Hémangiome hépatique caractéristique en TDM injecté ou IRM
3A	Fixation douteuse (de l'ordre du bruit de fond hépatique voire moins) dans un site lésionnel typique de localisation secondaire prostatique	Ganglion pelvien peu hyperfixant
3B	Fixation douteuse (de l'ordre du bruit de fond hépatique voire moins) dans un site lésionnel non atypique de localisation secondaire prostatique	Fixation modérée de l'aile iliaque sans anomalie morphologique en regard sur les données TDM
3C	Fixation intense, supérieure au bruit de fond hépatique, d'une lésion de localisation atypique pour une métastase de cancer de prostate sauf à un stade avancé	Fixation intense d'un nodule pulmonaire chez un patient avec un faible taux de PSA
3D	Lésions ne présentant pas de fixation significative en TEP-PSMA, avec cependant une anomalie morphologique suspecte en regard sur les données TDM	Pas de fixation d'un nodule pulmonaire chez un patient en récidive biologique
4	Fixation intense, supérieure au bruit de fond hépatique, d'une lésion de localisation typique pour une atteinte métastatique de cancer de prostate : aucune anomalie morphologique pathologique n'est retrouvée en regard de la fixation sur les données TDM	Hyperfixation intense d'un ganglion sans caractère morphologique péjoratif
5	Fixation intense, supérieure au bruit de fond hépatique, d'une lésion de localisation typique pour une atteinte métastatique de cancer de prostate : données TDM montrant des anomalies morphologiques typiques de localisation secondaire	Hyperfixation intense d'une atteinte osseuse métastatique

Annexe 3 : Critères PROMISE/ Classification mi-TNM

Critères PROMISE V2.

PROMISE V2 criterias.

Classification miTNM		
Tumeur (T)		
miT0		Pas de tumeur
miT2		Tumeur confinée à la prostate
u	Unifocale	
m	Multifocale	
miT3		Tumeur non confinée à la prostate
a	Extension extracapsulaire	
b	Invasion de(s) vésicule(s) séminale(s)	
miT4		Tumeur envahissant les structures adjacentes en dehors des vésicules séminales, comme le sphincter externe, le rectum, la vessie, les muscles élévateurs et/ou la paroi pelvienne
miTr		Récidive locale après prostatectomie radicale
Lymphonœuds intra-pelviens (N)		
miN0		Pas d'extension ganglionnaire pelvienne
miN1		Métastase ganglionnaire pelvienne unique
miN2		Métastases ganglionnaires pelviennes multiples (≥2)
NB : localisations standardisées des lymphonœuds pelviens :		
IL , iliaque interne, latéralité (G/D)		
IE , iliaque externe, latéralité (G/D)		
OB , obturateur, latéralité (G/D)		
PS , présacré		
OP , pelvien autre (« other pelvic »)		
Métastase à distance (M)		
miM0		Pas de métastase à distance
miM1		Métastase à distance
a.	Métastase ganglionnaire à distance:	
IC, iliaque commune, latéralité (G/D)		
RP, rétropéritonéale		
SD, sus-diaphragmatique		
OE, inguinale et autre extrapelvienne (« other extrapelvic »)		
b.	Métastase osseuse	
Détailler le type de fixation et les os envahis en cas d'atteinte unique ou oligométastatique		
Type de fixation osseuse		
Uni : unifocale		
Oligo : oligométastatique (n ≤ 3)		
Diss : disséminée		
Dmi : envahissement ostéomédullaire diffus (« diffuse medullar involvement »)		
c.	Autres sites à distance	
Détailler les organes envahis		
Hep : foie		
Pul : poumon,		
Adrenal : surrénale		
Brain : cerveau		
Other : Autre incluant l'extension pleurale ou péritonéale		
Niveaux de surexpression des ligands du PSMA		
Score 0		Fixation inférieure ou égale au bruit de fond aortique
Score 1		Fixation inférieure ou égale à la fixation hépatique mais supérieure au bruit de fond aortique
Score 2		Fixation inférieure ou égale à la fixation parotidienne mais supérieure à la fixation hépatique
Score 3		Fixation supérieure à la fixation parotidienne

Annexe — Composition des Comités de Rédaction et de Validation du Référentiel National de Médecine Nucléaire

1. Comité de rédaction du référentiel

Le comité de rédaction du référentiel est composé des membres suivants :

- **Pr Fatma Hamza**, Professeure en Biophysique et Médecine Nucléaire, CHU Habib Bourguiba – Faculté de Médecine de Sfax.
- **Pr Imene Yeddes Zaraa**, Professeure en Biophysique et Médecine Nucléaire, Institut Salah Azaïez – Faculté de Médecine de Tunis.
- **Pr Manel Nouira**, Professeure de Biophysique et Médecine Nucléaire, CHU Sahloul – Faculté de Médecine de Sousse.
- **Pr Agrégée Asma Toumi**, Professeure agrégée en Biophysique et Radiopharmacie, CHU Sahloul – Faculté de Pharmacie de Monastir.
- **Pr Agrégée Imen Meddeb Ben Slimène**, Professeure agrégée en Biophysique et Médecine Nucléaire, Institut Salah Azaïez – Faculté de Médecine de Tunis.
- **Pr Ag. Faouzi Kallel**, Professeur agrégé en Biophysique et Médecine Nucléaire – Faculté de Médecine de Sfax, centre privé Orbite de Médecine nucléaire, Sfax.
- **Dr Saoussen Zayed**, Spécialiste en Médecine Nucléaire, Centre CERU de Médecine Nucléaire, Tunis.
- **Dr Aymen Bettaieb**, Assistant hospitalo-universitaire en Médecine Nucléaire, CHU Sahloul, Faculté de Médecine de Sousse, **Coordinateur du référentiel**.

2. Comité de validation (Bureau de la Société Tunisienne de Médecine Nucléaire)

La supervision du contenu du présent référentiel a été assurée par le Bureau de la Société Tunisienne de Médecine Nucléaire, composé de :

- **Pr Agrégée Imen Meddeb Ben Slimène**, Professeure agrégée en Médecine Nucléaire, Institut Salah Azaïez – Faculté de Médecine de Tunis, **Présidente de la STMN**.
- **Pr Agrégée Abir Ezzine Ben Ismail**, Professeure agrégée en Médecine Nucléaire, CHU Sahloul – Faculté de Médecine de Sousse, **Secrétaire Générale**.
- **Dr Marwa Somai**, Professeure agrégée en Biophysique et Médecine Nucléaire, Institut Salah Azaïez – Faculté de Médecine de Tunis, **Trésorière**.
- **Pr Khalil Chtourou**, Professeur de Médecine Nucléaire, CHU Habib Bourguiba – Faculté de Médecine de Sfax, **Membre du Bureau**.
- **Pr Agrégé Issam Jardak**, Professeur agrégé en Biophysique et Médecine Nucléaire, CHU Habib Bourguiba – Faculté de Médecine de Sfax, **Membre du Bureau**.
- **Dr Aymen Bettaieb**, Assistant hospitalo-universitaire en Biophysique et Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine de Sousse, **Membre du Bureau**.

Références

1. Heusner TA, Lauenstein T, Apostolova I, et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC uptake in cervical, celiac, and sacral ganglia as an important pitfall in prostate cancer PET imaging [Internet]. [cité 2024 déc 23]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371407/>
2. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(6):941-9.
3. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. Focal unspecific bone uptake on [18F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021 [cité 2024 déc 23]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34120201/>
4. Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, et al. Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT [Internet]. [cité 2024 déc 23]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523427/>
5. Ferreira G, Koruga N, Stephenson A, et al. Intra-individual comparison of physiologic [68Ga]Ga-PSMA-11 and [18F]PSMA-1007 uptake in ganglia in patients with prostate cancer: a retrospective, monocentric analysis [Internet]. [cité 2024 déc 23]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345124/>
6. Osman MM, Iravani A, Hofman MS, Hicks RJ. Intra-patient comparison of physiologic 68Ga-PSMA-11 and 18F-DCFPyL PET/CT uptake in ganglia: a pictorial essay. *Cancer Imaging*. 2021;21(1):35.
7. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution and initial evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486-95.
8. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Bögemann M, Wagner S, Schäfers M, Stegger L, et al. 18F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1329-34.
9. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. 68Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. *J Nucl Med*. 2017;58(1):81-4.
10. Rizzo A, Dall'Armellina S, Pizzuto DA, Perotti G, Zagaria L, Lanni V, et al. PSMA radioligand uptake as a biomarker of neoangiogenesis in solid tumours. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4039.
11. Schmuck S, Kertels O, Bokemeyer C, et al. Baseline [68Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT before [177Lu]Lu-PSMA-617 therapy: value of PSMA-uptake thresholds [Internet]. [cité 2024 déc 23]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36672421/>

12. Groener D, Wichert J, Adams M, Mader N, Klimek K, Nguyen Ngoc C, et al. Impact of [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy on reference organ uptake assessed by [68Ga]Ga-PSMA-11-PET/CT. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3878.
13. Awenat S, Piccardo A, Carvoeiras P, Signore G, Giovanella L, Prior J, et al. Diagnostic role of 18F-PSMA-1007 PET/CT in prostate cancer staging: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1295.
14. Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, et al. A prospective randomized multicentre study of the impact of 68Ga-PSMA PET/CT for staging high-risk prostate cancer. *BJU Int*. 2018;122(1):42-9.
15. Ekmekçioğlu Ö, Busstra M, Klass ND, Verzijlbergen F. PSMA PET/CT in biochemical recurrence—A narrative literature review. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1394-8.
16. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 PSMA PET in advanced prostate cancer: updated diagnostic utility. *Eur Urol*. 2020;77(4):403-17.
17. Jeet V, Parkinson B, Song R, Sharma R, Hoyle M. Histopathologically validated diagnostic accuracy of PSMA-PET/CT. *Semin Nucl Med*. 2023;53(1):54-66.
18. Arafa A, Jain A, Humphrey B, Froelich J, Antonarakis E. Impact of F-18 PSMA PET on clinical decision-making in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):e16547.
19. Crocerossa F, Marchioni M, Novara G, Carbonara U, Ferro M, Russo G, et al. Detection rate of PSMA PET/CT in prostate cancer biochemical recurrence. *J Urol*. 2020;204(2):266-75.
20. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Phase 3 trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT for salvage radiotherapy planning (PSMA-SRT). *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl):5076.
21. Armstrong W, Kishan A, Booker K, Fendler WP, Hope TA, Nickols NG, et al. PSMA PET/CT in salvage radiotherapy management: phase 3 trial results (NCT03582774). *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl 16):5078.
22. Luining W, Cysouw MCF, Meijer D, Hendrikse NH, Boellaard R, Vis AN, et al. Targeting PSMA in prostate cancer: revolutionizing diagnosis and treatment. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4456.
23. Hartrampf P, Serfling S, Michalski K, Buck AK, Werner RA. PSMA PET/CT for response assessment of 177Lu-PSMA therapy. *Semin Nucl Med*. 2023;53(1):77-87.
24. RADELUMIN 1300 MBq/mL, solution injectable. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 2024 déc 23]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64034289&typedoc=R>
25. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for 177Lu-PSMA-RLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9):2830-45.

26. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA v1.0: standardized reporting guidelines for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1626-38.
27. Robin P, Bailly C, Palard-Novello X. Recommandations pour la réalisation d'une TEP aux ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate. *Médecine Nucléaire*. 2023;47(5):266-9.
28. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. PSMA-RADS version 1.0: standardizing interpretation of PSMA-PET. *Eur Urol*. 2018;73(4):485-7.
29. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. PROMISE: Proposed miTNM classification for PSMA-PET/CT. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-78.
30. Werner RA, Thackeray JT, Pomper MG, Bengel FM, Gorin MA, Derlin T, et al. Updates on MI-RADS for SSTR and PSMA PET/CT. *J Clin Med*. 2019;8(7):1060.