

Mise au point

Les radiotraceurs autres que le PSMA-ligand pour l'imagerie TEP du cancer de prostate

Alternatives to PSMA-ligands for PET imaging of prostate cancer

N. Withofs^{a,*}, R. Hustinx^a, C. Morgat^b^a Service de médecine nucléaire, CHU de Liège, quartier hôpital, ICAB route 610, 1, 4000 Liège, Belgique^b Service de médecine nucléaire, CHU, hôpital Pellegrin-Tripode, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

ABSTRACT

La TEP/TDM ciblant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est la technique d'imagerie de choix du cancer de prostate. Elle a cependant des limites. L'objectif de cette revue est de présenter les radiotraceurs, autres que ceux ciblant le PSMA, pour l'imagerie TEP du cancer de prostate.

Prostate specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging is the preferred technique for prostate cancer imaging. However, prostate cancer is a heterogeneous disease and PSMA PET can be negative in some patients. Furthermore, a significant number of patients treated with radioligand therapy targeting PSMA experience treatment failure. The objective of this review is to present alternative PET radiotracers, other than those targeting PSMA.

© 20XX

1. Introduction

En raison de ses performances nettement supérieures à l'imagerie conventionnelle, l'imagerie par tomographie à émission de positons combinée à une tomodesitométrie aux radioligands ciblant l'antigène membranaire spécifique du cancer de prostate (TEP/TDM PSMA) est maintenant recommandée dans le bilan d'extension des patients avec un cancer de prostate à haut risque et en cas de récurrence biochimique [1,2]. La TEP/TDM PSMA a cependant des limites. Le PSMA étant surexprimé dans des processus bénins ou d'autres types de cancer, la TEP/TDM PSMA a une spécificité imparfaite pour le cancer de prostate [3]. Au bilan d'extension initial, la sensibilité de la TEP/TDM PSMA pour détecter des adénopathies pelviennes envahies est limitée: 40 % suivant une large étude prospective, 74 % [intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 61–84 %] suivant une méta-analyse récente [4–6]. Chez les patients avec un cancer de prostate avancé résistant à la castration, le risque de métastases hépatiques peut atteindre 15–21 % [7–9]. Le TEP/TDM PSMA peut passer à côté de ces lésions, d'une part en raison de phénomènes de dédifférenciation avec une surexpression moindre du PSMA et, d'autre part, en raison d'une activité de fond importante dans le foie [10]. Or la présence de métastases hépatique a un impact négatif significatif sur la survie du patient [7–9]. En raison d'une régulation à la hausse du PSMA (phénomène « flare ») qui peut survenir dans les jours ou premières semaines qui suivent l'initiation de traitements de déprivation androgénique et qui pourrait être confondue avec une progression tumorale, la TEP/TDM PSMA est actuellement limitée pour l'évaluation précoce de la réponse à ces traitements [10,11]. Enfin, la thérapie par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-ligand est une arme thérapeutique sup-

plémentaire du cancer de prostate mais jusqu'à 30 % des patients sont résistants à ce traitement de novo [12–14].

L'objectif de cette revue est de présenter les radiotraceurs autres que ceux ciblant le PSMA pour l'imagerie TEP.

2. Cibler le métabolisme cellulaire

Les hydrates de carbone, les acides gras et les acides aminés sont les principales sources d'énergie, constituants nécessaires au métabolisme cellulaire. Dans la plupart des cas, au début de son évolution depuis le diagnostic, le cancer de prostate n'est pas ou peu avide en 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) [15]. Néanmoins, plus tard dans son évolution et en relation avec un caractère plus agressif, les cellules de cancer de prostate peuvent recruter le phénomène de glycolyse aérobie (Effet Warburg) [16]. L'étude TheraP a récemment montré que 17 % des patients avec un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) et éligibles à un traitement par cabazitaxel avaient des sites métastatiques avides en [¹⁸F]FDG et ne surexprimant pas ou peu le PSMA [12]. Dans cette étude, 30 % des patients inclus avaient un volume métabolique tumoral total avide en [¹⁸F]FDG élevé (≥ 200 mL) avec un impact sur la survie sans progression radiologique [rPFS ; HR 1,79 ; IC 95 % : 1,28–2,52 ; $p = 0,0008$] [17].

En revanche, le cancer de prostate privilégie plutôt le métabolisme des acides gras pour soutenir sa croissance. Avant l'arrivée de la TEP/TDM PSMA, les analogues radiomarqués de la choline, [¹¹C]choline et [¹⁸F]fluorométhylcholine ont pendant longtemps été utilisés pour identifier les sites de récurrence en cas de récurrence biochimique [18]. La choline est un composant des phospholipides des membranes cellulaires, la prolifération cellulaire et l'augmentation du transport de

* Auteur correspondant : Division of Nuclear Medicine and Oncological Imaging, Department of Medical Physics, GIGA-CRC in vivo imaging, University of Liege, quartier hôpital, avenue de l'hôpital, 1, 4000 Liège, Belgique.

E-mail address: nwithofs@chuliege.be (N. Withofs).

<https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2023.07.008>

0928-1258/© 20XX

choline et des enzymes impliquées dans le métabolisme de la choline sont responsables de la captation de $[^{11}\text{C}]$ choline et $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine par le cancer de prostate [19]. Après un traitement à visée curative, le taux de détection du site de récurrence en utilisant la $[^{11}\text{C}]$ choline ou la $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine est très variable et dépend du taux de l'antigène spécifique de la prostate (PSA ; détection < 25 % lorsque le PSA est < 1 ng/mL), mais aussi du temps de doublement du PSA (détection 20 % lorsque le temps de doublement est > 6 mois) et au score de Gleason au diagnostic [20–23]. Une étude rétrospective récente a suivi l'évolution (suivi médian : 7,9 ans) de patients ayant bénéficié d'une TEP à la $[^{18}\text{F}]$ choline réalisée pour une récurrence biochimique après prostatectomie avec des taux bas de PSA (taux médian : 1,23 ng/mL ; écart interquartile 0,63–2,45 ng/mL) [24]. Dans le sous-groupe de patients avec une TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ choline positive (234 patients soit 57,1 %), le nombre de lésions (1–3 versus > 3 lésions) était un facteur pronostique indépendant en termes de survie globale (OS) [24].

Le Tableau 1 reprend les études comparatives TEP choline et PSMA des taux de détection en cas de récurrence biochimique. En comparaison à la $[^{11}\text{C}]$ choline et à la $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine, le taux de détection de la TEP/TDM PSMA est supérieur, en particulier pour les métastases osseuses, et la différence de performances est particulièrement marquée lorsque le taux de PSA est bas [25–29]. Et surtout, l'estimation de l'extension de la maladie souvent revue à la hausse avec la TEP/TDM PSMA a une implication sur les choix thérapeutiques [25,27,28]. Une étude rétrospective portant sur 77 patients avec un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) ayant bénéficié d'une TEP/TDM à la $[^{11}\text{C}]$ choline avant un traitement par docétaxel puis après 3 et 6 cycles a montré que les patients avec une réduction de captation de la $[^{11}\text{C}]$ choline ≥ 20 % après 3 cycles étaient plus susceptibles d'obtenir une réponse complète après 6 cycles (combinaison d'une TEP négative et d'un nadir de PSA $\leq 0,2$ ng/mL) [30]. Les auteurs ont également montré que les patients ayant obtenu une réponse complète au terme des 6 cycles (25/77 patients soit 32 %) avaient une PFS significativement plus longue (35,1 mois, IC 95 % : 26,0–52,7 versus 9,4 mois, IC 95 % : 6,9–13,0 mois) [30]. Dans le cadre du bilan d'extension initial

des patients avec un cancer de prostate à risque élevé ou intermédiaire, la sensibilité de la TEP à la choline radiomarquée pour la détection d'adénopathies pelviennes est limitée (≤ 50 % et jusqu'à 71 % dans un sous-groupe de patients à très haut risque) [31–33]. En l'état des connaissances et vu la disponibilité du PSMA, la $[^{11}\text{C}]$ choline ne peut être recommandée en clinique.

Le métabolisme des acides gras peut être estimé grâce au $[^{11}\text{C}]$ acétate. L'acétate est un acide gras à chaîne courte transporté dans les cellules et converti en acetyl-CoA, celui-ci subit un processus d'oxydation dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP et de CO_2 (processus catabolique) et est aussi utilisé dans la synthèse des acides gras [34]. Vu la demi-vie courte du $[^{11}\text{C}]$ (~20 minutes), l'utilisation du $[^{11}\text{C}]$ acétate est restreinte aux hôpitaux ayant un cyclotron sur site. Les études ont montré des performances similaires de la TEP au $[^{11}\text{C}]$ acétate en comparaison à la $[^{11}\text{C}]$ choline ou $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine avec des taux de détection dépendant du taux de PSA [35].

Les acides aminés radiomarqués transportés dans les cellules tumorales sont également utilisés pour visualiser le cancer de prostate par TEP. La $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine (anti-1-amino-3- $[^{18}\text{F}]$ fluorocyclobutane-1-carboxylic acide ou FACBC), analogue synthétique de la leucine, peut détecter le site de récurrence avec des performances variables dépendant également du taux de PSA (< 50 % à un taux de PSA < 1 ng/mL) [36]. Les taux de détection de la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine sont significativement inférieurs à la TEP/TDM PSMA, que ce soit pour les adénopathies pelviennes ou les métastases et même à des taux de PSA > 1 ng/mL (~60 %) [37,38]. En comparaison au $[^{68}\text{Ga}]$ Ga-PSMA-11, le seul avantage de la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine est sa capacité de détection d'une récurrence locale en raison de son élimination urinaire très lente (~3 % de l'activité injectée à 4 heures) [39]. Le taux de détection de la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine est supérieur à la $[^{18}\text{F}]$ fluorocholine quel que soit le taux de PSA [40]. L'étude prospective randomisée EMPIRE-1 a montré que le taux de détection de TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine était supérieur à l'imagerie conventionnelle par TDM ou par résonance magnétique nucléaire (IRM) chez des patients pour lesquels une radiothérapie de sauvetage après prostatectomie était envisagée [41]. Cette étude a également montré que la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine a entraîné un changement de prise en charge chez 35 % des patients, avec soit l'annulation de la radiothérapie en raison de lésions extra-pelviennes chez 4/79 (5 %) patients soit une modification de champ de radiothérapie chez 24/79 (30 %) patients [41]. Les études prospectives LOCATE or FALCON réalisées chez des patients avec un cancer de prostate en récurrence biochimique après un traitement à visée curative avaient également montré un impact la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine sur la prise en charge thérapeutique chez ~60 % des patients [42,43]. D'autre part, Lawal et al. ont montré qu'une TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine négative chez des patients éligibles à une radiothérapie de sauvetage était associée à un risque faible d'échec de la radiothérapie à 4 ans de suivi, la présence d'une fixation du lit prostatique ou d'adénopathies pelviennes augmentent le risque d'échec [44]. Lorsque la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]$ fluciclovine est réalisée lors du bilan d'extension de patients avec un cancer de prostate à haut risque, les performances sont limitées pour la détection des adénopathies pelviennes (sensibilité 50 %, spécificité 81 %, valeur prédictive positive 47 %, valeur prédictive négative 83 %) et comparables aux performances de la TEP/TDM à la $[^{11}\text{C}]$ choline [45].

3. Cibler le microenvironnement osseux

La scintigraphie osseuse est actuellement toujours la technique d'imagerie recommandée pour l'évaluation des métastases osseuses, en particulier dans l'évaluation de la réponse aux traitements [46]. Le $[^{18}\text{F}]$ NaF est un traceur TEP osseux très avantageux en comparaison aux diphosphonates marqués au $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$, la captation osseuse du $[^{18}\text{F}]$ NaF plus élevée et sa clairance du sang plus rapide permettent une imagerie plus rapide, 60 minutes après l'injection [47]. D'autre part, la TEP/

Tableau 1

Études comparatives du taux de détection en cas de récurrence biochimique de cancer de prostate montrant une supériorité de la TEP/TDM PSMA à celle utilisant la $[^{11}\text{C}]$ choline ou $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine à des taux de PSA bas.

Comparative studies of the detection rate at biochemical recurrence of prostate cancer showing the superiority of PET/CT PSMA over $[^{11}\text{C}]$ choline or $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine PET/CT at low PSA levels.

Auteurs. Année	Conception	N patients	Valeur « seuil » de PSA	Taux de détection de la TEP/TDM	
				Radiotracer choline	$[^{68}\text{Ga}]$ Ga-PSMA-11 ^a
Afshar-Oromieh et al., 2014 [26]	Rétrospective	37	≤ 2 , 82 ng/mL	$[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine : 43,8 %	68,8 %
Morigi et al., 2015 [27]	Prospective	38	< 0, 5 ng/mL 0,5– 2 ng/mL	$[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine : 12,5 % $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine : 36 %	50 % 71 %
Schwenck et al., 2017 [25]	Rétrospective	103	1 ng/mL	$[^{11}\text{C}]$ choline : 44 %	61 %
Oprea-Lager et al., 2023 [28]	Prospective	201	≤ 0 , 5 ng/mL 0,5– 1 ng/mL	$[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine : 30 % $[^{18}\text{F}]$ fluorométhylcholine : 32 %	$[^{18}\text{F}]$ DCFPyL : 35 % $[^{18}\text{F}]$ DCFPyL : 55 %

^a Si non spécifié.

TDM au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ a montré des performances diagnostiques supérieures à la scintigraphie osseuse en raison de la résolution spatiale supérieure de la TEP et de la meilleure sensibilité et spécificité de la technique [48, 49]. Cependant, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée ayant comparé la TEP/TDM au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ à une tomoscintigraphie osseuse du corps entier combinée à un CT à faible dose acquis sur une caméra CZT 360-degré (Veriton®, Spectrum Dynamics Medical ou StarGuide GE Healthcare) dans le cancer de prostate.

Dans une étude prospective comparative incluant 67 patients avec un cancer de prostate métastatique dont 55,7 % n'avait pas reçu de traitement systémique. Fourquet et al. ont montré une hétérogénéité de présentation de l'envahissement osseux entre la TEP/TDM au $[^{18}\text{F}]\text{DCFPyL}$, au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ et au $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ [50]. Cette hétérogénéité peut être liée, d'une part, à l'effet des traitements systémiques reçus (phénomène *flare*, remodelage osseux persistant au long cours malgré une réponse tumorale), mais également à l'hétérogénéité phénotypique intra-individuelle (et interindividuelle) des lésions métastatiques [50]. Agrawal et al. ont montré une discordance des résultats des TEP/TDM au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA}$ -ligand et au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ pour 20 % (40/200) de patients pour lesquels la TEP a été réalisée au diagnostic (14/80 discordants soit 17,5 %) ou lors de la récurrence biochimique ou progression (26/120 discordants soit 21,6 %) [51]. La TEP/TDM au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA}$ -ligand a montré plus de lésions chez 11 patients et la TEP/TDM au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ a détecté plus de lésions chez 29 patients, cependant celles-ci se sont révélées faussement positives sur les imageries de suivi [51]. La TEP/TDM au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ a des performances comparables à celles de la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]\text{fluorocholine}$ [52,53].

Des auteurs ont exploré la TEP/TDM au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ pour l'évaluation de la réponse aux traitements comme le $[^{223}\text{Ra}]\text{Cl}_2$ ou la radiothérapie stéréotaxique [54–56]. Ils ont montré que les traitements peuvent entraîner une diminution de la captation du $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$, mais que tout comme en scintigraphie osseuse le phénomène *flare* peut être observé [57,58]. Weisman et al. ont observé un phénomène *flare* avec la TEP/TDM au $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ chez 14/23 (61 %) patients dans les 6 semaines qui suivent l'introduction d'un traitement inhibiteur de l'enzyme CYP17A1 comme l'abiraterone ; aucun des 6 patients ayant reçu de l'enzalutamide ont montré un phénomène *flare* [57]. L'augmentation de la captation moyenne du $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ (valeur moyenne de la *standardised uptake value* : SUV_{mean}) était associée à une PFS plus longue dans leur analyse multivariée tenant compte de la réponse du PSA (HR = 0,56 ; IC 95 % non précisé ; $p = 0,02$) [57]. Harmon et al. ont également observé ce phénomène *flare* chez les patients ayant bénéficié d'un traitement ciblant les récepteurs aux androgènes et ont montré une association entre la variation du SUV total ($\Delta\text{SUV}_{\text{total}}$) à 6 semaines du début du traitement et la PFS mais uniquement dans l'analyse univariée [58]. Dans leur analyse multivariée, le nombre de lésions après 3 cycles de traitement était associé à la PFS (HR = 2,59 ; IC 95 % : 1,52–4,41 ; $p < 0,001$) [58]. Apolo et al. ont montré que le nombre de lésions à la TEP/TDM $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ initiale était associé à l'OS ($p = 0,017$) [59]. Dans le futur, les outils d'intelligence artificielle pourront être une aide au médecin pour réduire la variabilité inter-observateur (la subjectivité) dans l'analyse des images et réduire le temps nécessaire à la quantification de la charge tumorale totale au niveau du squelette [60].

4. Les analogues de la bombésine

Le récepteur du peptide libérateur de gastrine (GRP-R) est un récepteur couplé aux protéines G surexprimé notamment dans les cancers localisés de prostate. Contrairement au PSMA, le GRP-R est surexprimé dans les cancers de la prostate à faible risque [61,62]. Il s'agit donc d'une cible moléculaire intéressante pour les lésions PSMA négatives. Le GRP-R peut être ciblé par des antagonistes radiomarqués tels que le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ (*Life Molecular Imaging*), $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM26}$ (produit académique) ou encore le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-NeoB}$ (Novartis) pour l'imagerie

TEP. Des versions thérapeutiques au $[^{177}\text{Lu}]$ ont également été développées pour la radiothérapie interne vectorisée [63,64].

4.1. Stadification initiale

Dans un essai académique portant sur 24 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé et candidats à une prostatectomie, la TEP/TDM au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ a été comparée à la TEP/TDM $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA}$ [65]. Le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ a détecté plus de lésions que le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA}$ (86 % contre 83 % respectivement). La captation des deux radiopharmaceutiques était concordante dans 66 % des lésions intraprostatiques et discordante dans 19 %. La TEP GRP-R s'est révélée utile pour une caractérisation plus précise des lésions intraprostatiques en tandem avec la TEP PSMA. Plus précisément, la TEP GRP-R a montré un taux de détection plus élevé dans le groupe ISUP 2 (Fig. 1) [65]. Il convient de noter que 15 % des lésions n'ont pas été détectées par les deux modalités. En effet, la TEP PSMA s'est avérée utile pour décrire les scores ISUP les plus élevés. Récemment, 207 patients présentant un cancer de la prostate suspect ont été imagés avec $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM26}$ et $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-617}$. Il est intéressant de noter que chez les patients ISUP 1, la TEP GRP-R avait une sensibilité plus élevée que la TEP PSMA. Néanmoins, la TEP PSMA s'est révélée plus précise que la TEP GRP-R pour détecter les cancers de la prostate cliniquement significatifs [66].

Le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ a également été comparé à la $[^{18}\text{F}]\text{-fluorocholine}$ et à l'IRM multiparamétrique (IRMmp) chez 10 patients atteints d'un cancer de la prostate localisés de faible risque, 10 patients de risque intermédiaire et 10 patients de risque élevé. Dans cette étude de phase I/II, les auteurs ont constaté que la TEP/TDM au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ était plus performante que la TEP/TDM à la $[^{18}\text{F}]\text{-fluorocholine}$ dans le groupe à risque intermédiaire et que la TEP/TDM au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ était plus sensible que l'IRMmp dans le groupe à haut risque [67].

Enfin, une étude récente a comparé la TEP GRP-R et la TEP PSMA à l'IRMmp uniquement chez les patients de risque intermédiaire et élevé. La TEP GRP-R et la PSMA ont montré des performances similaires et une spécificité et une précision supérieures à celles de l'IRMmp [68].

4.2. Récurrence biochimique

Dans la plus grande étude utilisant un radio-antagoniste du GRP-R à ce jour, la TEP au $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ a été comparée à l'imagerie TEP PSMA pour le diagnostic de la récurrence biochimique du cancer de la prostate chez 50 patients [69]. L'imagerie TEP PSMA a été positive chez 37/50 patients et l'imagerie TEP $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ a été positive chez 35/50 patients. Chez 4 patients, le $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-RM2}$ a identifié 7 lésions supplémentaires, mais la TEP PSMA a détecté 36 lésions supplémentaires chez 13 patients (Fig. 2) [69].

5. Cibler le microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral est de plus en plus utilisé pour cibler le cancer, il est composé de vaisseaux lymphatiques et sanguins, d'une matrice extracellulaire, de cellules immunitaires et de fibroblastes associés au cancer. Les fibroblastes associés au cancer sont présents dans de nombreuses tumeurs, en particulier dans les cancers avec de fortes réactions desmoplastiques comme le cancer de prostate ; ses interactions complexes avec les cellules tumorales jouent un rôle dans la croissance tumorale, la résistance aux traitements et dans la dissémination métastatique [70,71]. Les fibroblastes associés au cancer peuvent être ciblés grâce à des radioligands développés au départ des inhibiteurs de la protéine d'activation des fibroblastes (FAP). Ces radioligands FAPI sont en cours d'investigation pour l'imagerie et la radiothérapie ciblée des cancers [71–74]. La FAP est une glycoprotéine transmembranaire de type II de la famille des sérine-protéases, elle est surexprimée par les fibroblastes associés au cancer et intervient dans la

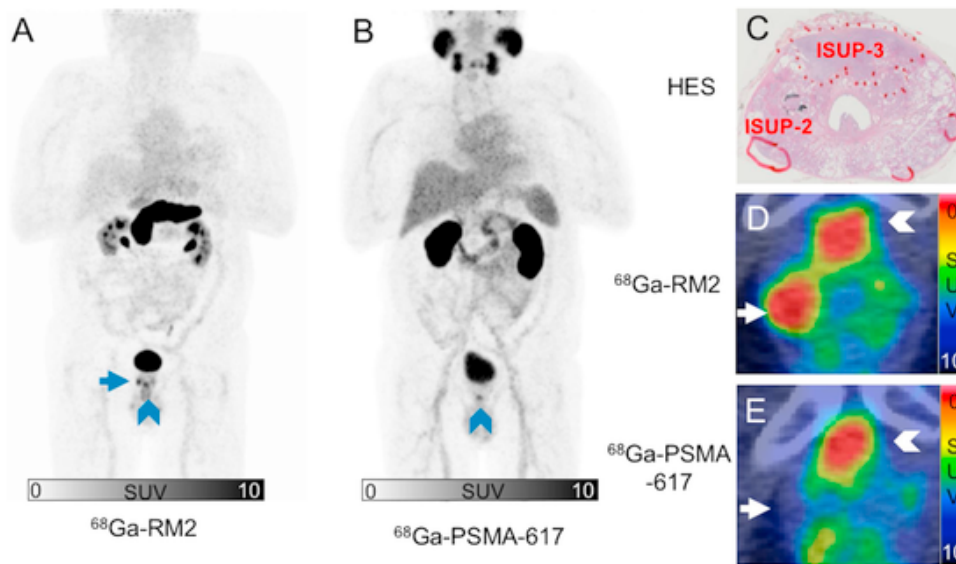


Fig. 1. Intensité maximale de projection du ^{68}Ga Ga-RM2 (A), du ^{68}Ga Ga-PSMA-617 (B), coloration HES d'une coupe histologique de prostatectomie du patient 7 avec délimitation manuelle des lésions tumorales (C), image TEP/TDM transaxiale du ^{68}Ga Ga-RM2 (D) et image TEP/TDM transaxiale du ^{68}Ga Ga-PSMA-617 (E). Une lésion antérieure ISUP-3 et une lésion basale droite ISUP-2 ont été visualisées sur l'histologie ainsi que deux petites lésions de volume $< 0,1$ cc (C). La TEP/TDM au ^{68}Ga Ga-RM2 et la TEP/TDM au ^{68}Ga Ga-PSMA-617 ont montré une captation équivalente sur la lésion ISUP-3 : $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,7$ pour le ^{68}Ga Ga-RM2 et $6,8$ pour le ^{68}Ga Ga-PSMA-617 (flèche en pointe). Le ^{68}Ga Ga-RM2 a été le seul radiopharmaceutique à détecter correctement la lésion ISUP-2 (flèche) : $\text{SUV}_{\text{max}} = 7,3$ pour le ^{68}Ga Ga-RM2 et $3,4$ pour le ^{68}Ga Ga-PSMA-617 (reproduit avec permission de [65]). Cette recherche a été initialement publiée dans le JNM. Schollahmmer et al. Comparison of ^{68}Ga -PSMA-617 PET/CT and ^{68}Ga -RM2 PET/CT in patients with localized prostate cancer who are candidates for radical prostatectomy: a prospective, single-arm, single-center, phase II study. J Nucl Med. 2023;64:379–385. © SNMMI). [68Ga]Ga-RM2 Maximum Intensity Projection (MIP) (A), [68Ga]Ga-PSMA-617 MIP (B), HES staining of a histological slice from prostatectomy of patient-7 with manual demarcation of tumoral lesions (C), [68Ga]Ga-RM2 transaxial PET/CT (D) and [68Ga]Ga-PSMA-617 transaxial PET/CT (E). An anterior ISUP-3 lesion and a right basal ISUP-2 lesion were seen on histology with two small lesion $< 0.1\text{cc}$ (C). [68Ga]Ga-RM2 PET/CT and [68Ga]Ga-PSMA-617 PET/CT showed similar uptake on the ISUP-3 lesion: $\text{SUV}_{\text{max}} = 6.7$ for [68Ga]Ga-RM2 and 6.8 for [68Ga]Ga-PSMA-617 (arrowhead). [68Ga]Ga-RM2 was the only radiopharmaceutical able to well detect the ISUP-2 lesion (arrow): $\text{SUV}_{\text{max}} = 7.3$ for [68Ga]Ga-RM2 and 3.4 for [68Ga]Ga-PSMA-617 (reprinted with permission from [65]). This research was originally published in JNM. Schollahmmer et al. Comparison of ^{68}Ga -PSMA-617 PET/CT and ^{68}Ga -RM2 PET/CT in Patients with Localized Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy: A Prospective, Single-Arm, Single-Center, Phase II Study. J Nucl Med. 2023; 64:379–385. © SNMMI).

fibrogénèse et le remodelage de la matrice extracellulaire, son expression dans les tissus sains est faible voire indétectable [74].

Les traceurs FAPI radiomarqués montrent un bruit de fond très faible dans l'ensemble des organes sains exceptés au niveau des voies urinaires (voies d'élimination de ces traceurs), ce qui fait d'eux d'excellents candidats pour l'imagerie mais également pour la thérapie ciblée par radioligand [72]. Plusieurs ligands de la FAP ont été développés dont les ^{68}Ga Ga-FAPI-04, ^{68}Ga Ga-FAPI-46 et ^{18}F AlF-NOTA-FAPI-74 (^{18}F FAPI-74) développés par l'Université d'Heidelberg (SOFIE Biosciences détient les droits d'utilisation diagnostique des traceurs FAPI de l'Université de Heidelberg), le ^{68}Ga Ga-FAP-2286 (accord de licence entre German biotechnology firm 3B Pharmaceuticals et Novartis) et, plus récemment, l'OncoFAP (Philogen S.p.A., Italie) qui peut être marqué au ^{68}Ga (^{68}Ga Ga-DOTAGA-OncoFAP ou ^{68}Ga Ga-OncoFAP), au ^{18}F (^{18}F AlF-NOTA-OncoFAP) et également au ^{177}Lu (^{177}Lu OncoFAP) mais aussi à l' ^{225}Ac [71]. Le ^{68}Ga Ga-DOTAGA-OncoFAP et le ^{68}Ga Ga-FAPI-46 ont une biodistribution similaire [75]. Le ^{68}Ga Ga-FAP-2286 a une activité significativement plus élevée que le ^{68}Ga Ga-FAPI-46 au niveau du foie ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,8 \pm 1,0$ versus $1,5 \pm 0,9$, $p < 0,001$), du cœur et des reins [76]. Le ratio de captation tumeur sur bruit de fond du ^{68}Ga Ga-FAPI-46 est supérieur à d'autres dérivés FAPI dont le ^{68}Ga Ga-FAPI-04 [77]. Les radiotraceurs ciblant la FAP ont un *washout* rapide dans les heures qui suivent leur administration (diminution de la captation tumorale après injection : 75 % à 1–3 h pour le FAPI-02, 50 % à 1–3 h pour le FAPI-04 et 65 % à 4 h pour le FAPI-46), ce qui peut limiter le potentiel thérapeutique de ces agents [77]. Des stratégies comme le développement d'un dérivé bivalent de l'OncoFAP, le BiOncoFAP, sont développées pour prolonger le temps de résidence du traceur dans les lésions tumorales [78].

Nous avons encore peu de connaissances sur la TEP/TDM FAPI dans le cancer de prostate. Kratochwil et al. ont réalisé une TEP/TDM au ^{68}Ga Ga-FAPI-04 à des patients avec un cancer de prostate, sélectionnés sur la base d'une TEP PSMA négative et ont montré une captation intermédiaire du ^{68}Ga Ga-FAPI-04 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 6\text{--}12$) [72]. Kessel et al. ont rétrospectivement collecté quelques cas de patients avec un cancer de prostate (au diagnostic $n = 5$, mCRPC $n = 6$) et 3 patients avec une hyperplasie bénigne de la prostate (contrôles) qui ont bénéficié d'une TEP au ^{18}F PSMA-1007 et au ^{68}Ga Ga-FAPI-46 [79]. Ils ont montré qu'une seule des 5 tumeurs prostatiques primitives montrait une surexpression significative de la FAP (les 5 ont montré une surexpression du PSMA), ce patient avait également une adénopathie FAP-positif [79]. Un autre patient a montré une surexpression plus faible de la FAP dans la tumeur primitive mais pas au niveau des adénopathies et les trois autres patients n'ont pas montré de surexpression de la FAP dans la tumeur primitive et les adénopathies [79]. D'autre part, ils ont montré qu'un des trois patients sans lésion prostatique tumorale avait une surexpression de la FAP dans le stroma entourant le tissu hyperplasique, les auteurs font l'hypothèse d'une surexpression de la FAP par les myofibroblastes [79]. La Fig. 3 illustre la comparaison de la TEP au ^{18}F PSMA-1007 et au ^{68}Ga Ga-FAPI-46 chez les patients mCRPC, confirmant une hétérogénéité inter- et intra-individuelle de captation des traceurs avec, dans certains cas, des patients/lésions en *mismatch* PSMA négatif/FAPI positif, cette observation est confirmée par d'autres cas rapportés dans la littérature [68–70]. Kesch et al. ont exploré l'expression tissulaire par immunohistochimie de la FAP dans des lésions de patients avec un cancer de prostate à différents stades cliniques de la maladie en faisant l'hypothèse que la TEP au ^{68}Ga Ga-FAPI-04 serait particulièrement intéressante chez les patients mCRPC [80]. En effet, ils

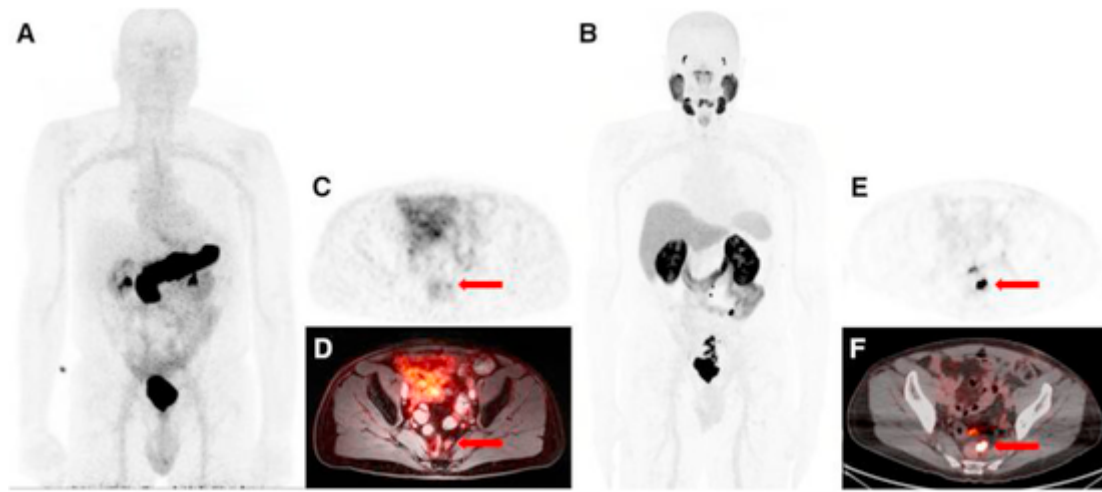


Fig. 2. Homme de 63 ans précédemment traité par prostatectomie suivie d'une radiothérapie de rattrapage et anti-androgènes, présentant une récurrence biochimique (PSA, 0,4 ng/mL ; vitesse du PSA, 1,6 ng/mL/an). Images TEP [^{68}Ga]Ga-RM2 (A) et [^{18}F]DCFPyL (B) avec projection d'intensité maximale, images TEP axiales du [^{68}Ga]Ga-RM2 (C) et [^{18}F]DCFPyL (E), image TEP/IRM axiale [^{68}Ga]Ga-RM2 (D) et image TEP/TDM axiale du [^{18}F]DCFPyL (F). Les flèches indiquent les ganglions lymphatiques périorrectaux gauches présentant une captation du [^{68}Ga]Ga-RM2 significativement plus faible que la captation du [^{18}F]DCFPyL (reproduit avec l'autorisation de [69]). Cette recherche a été initialement publiée dans le JNM. Baratto et al. PSMA- and GRP-R-targeted PET: results from 50 patients with biochemically recurrent prostate cancer. J Nucl Med. 2021; 62:1545–1549. © SNMMI).

A 63-year-old man previously treated with radical prostatectomy, followed by salvage RT + ADT, presenting with BCR of PC (PSA, 0.4 ng/mL; PSA velocity, 1.6 ng/mL/y). Maximum-intensity-projection [^{68}Ga]Ga-RM2 (A) and [^{18}F]DCFPyL (B) PET images, axial [^{68}Ga]Ga-RM2 (C) and [^{18}F]DCFPyL (E) PET images, axial [^{68}Ga]Ga-RM2 PET/MR image (D), and axial [^{18}F]DCFPyL PET/CT image (F) are shown. Arrows mark left perirectal lymph nodes with significantly lower [^{68}Ga]Ga-RM2 uptake than [^{18}F]DCFPyL uptake (reprinted with permission from [69]). This research was originally published in JNM. Baratto et al. PSMA- and GRP-R-targeted PET: results from 50 patients with biochemically recurrent prostate cancer. J Nucl Med. 2021; 62:1545–1549. © SNMMI).

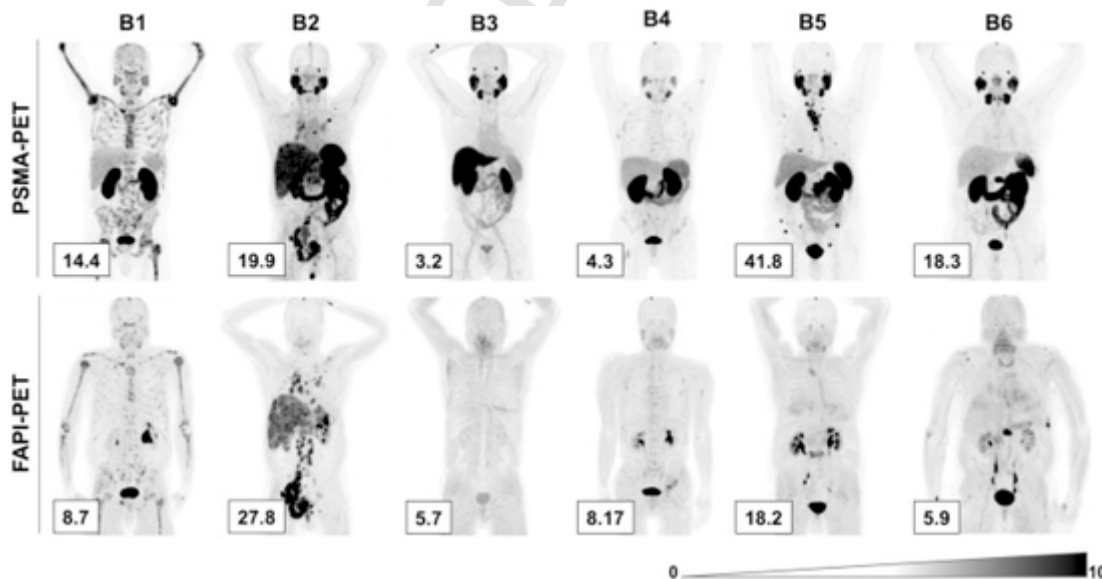


Fig. 3. Images de TEP au [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 et au [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 de patients avec un cancer de prostate. Le patient B2 avait un variant neuroendocrine et des métastases du foie réparties diffusément ; ce patient avait plus de lésions FAP-positives (et avec un SUV_{max} plus élevé) que celles positives au PSMA. Le patient B3 avait moins de lésions FAP-positives par rapport à la TEP PSMA, mais la captation du [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 (SUV_{max} 5,7) était plus élevée que celle du [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (SUV_{max} 3,2) au niveau d'une adénopathie lombo-aortique gauche. Le patient B5 avait également une différenciation neuroendocrine (reproduit sans changement avec l'autorisation de [79]). Une copie de la licence est disponible sur le lien <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 and [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 PET images of patients with prostate cancer. Patient B2 had a prostate cancer with neuroendocrine variant and with liver metastases; this patient had more FAP-positive lesions, and with higher SUV_{max}, than PSMA positive ones. Patient B3 had fewer positive FAP lesions compared to PET PSMA, but [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 uptake (SUV_{max} 5.7) was higher than [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 uptake (SUV_{max} 3.2) in a retroperitoneal lymph node. Patient B5 had a prostate cancer with neuroendocrine differentiation (reprinted without changes with permission from [79]). To view a copy of the license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

ont observé un niveau d'expression de la FAP significativement plus haut dans les lésions des patients mCRPC en comparaison à celles des patients qui n'avaient pas encore reçu de traitement et aux tissus prostatiques bénins [80].

Et, enfin, tout comme la TEP PSMA, la spécificité de la TEP FAPI est limitée en raison de l'activation des fibroblastes et de la captation des traceurs FAPI dans des pathologies bénignes comme les processus inflammatoires et infectieux (tuberculose), les processus de fibrose (pul-

monaire, rénale, hépatique), la maladie de Crohn, des maladies auto-immunes (la maladie à IgG4), des pathologies cardiovasculaires (plaques d'athérosclérose et infarctus), des pathologies ostéoarticulaires (fractures, arthrose, exostoses, polyarthrite rhumatoïde) et, enfin, des tumeurs bénignes (angiomyolipome, tumeur pulmonaire fibreuse solitaire) [81,82].

6. Cibler la réparation de l'ADN

Les patients porteurs de mutation germinale du gène *BRCA2*, intervenant dans la recombinaison homologue des processus de réparation de l'ADN, sont plus à risque de développer un cancer de prostate à un âge plus jeune et un cancer plus agressif que les patients non-porteurs de la mutation [2]. La prévalence de mutation germinale du gène *BRCA2* est de 5 % environ chez les patients avec un cancer de prostate métastatique, elle est plus fréquente chez les hommes d'ascendance africaine [2]. Cette découverte a entraîné le développement des inhibiteurs de l'enzyme poly (ADP-ribose) polymérase (PARPi) comme l'olaparib, remboursé en France pour le traitement des patients mCRPC ayant une mutation (germinale et/ou somatique) de *BRCA2* ou *BRCA1*. Consécutivement, les chercheurs tentent de développer des radio-traceurs capables de visualiser PARP [83,84]. Zhang et al. ont montré que la TEP au [¹⁸F]PARPZ, radioligand de PARP-1, permettait de quantifier l'effet de [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 dans un modèle murin de cancer de prostate [84]. Dehdashti et al. ont réalisé une TEP/TDM à la [¹⁸F]FluorThanatrace chez 9 patients avec un cancer de prostate métastatique dont 5 mCRPC [83]. Les données disponibles dans la littérature sur ces traceurs PARP restent très limitées. Ils pourraient, d'une part, aider à sélectionner les patients plus susceptibles de répondre aux PARPi ou, d'autre part, à évaluer la réponse à la thérapie par radioligands [85,86].

7. Cibler les récepteurs aux androgènes

Le cancer de prostate est un cancer dépendant des androgènes pour sa croissance et la déprivation androgénique visant à supprimer la sécrétion de testostérone est la première ligne de traitement des patients métastatiques [2]. Les agonistes de la *Luteinising hormone-releasing hormone* (LHRH) à longue durée d'action (decapeptyl) sont la principale forme de traitement anti-androgénique, leur administration chronique entraîne une suppression de sécrétion de *luteinising hormone* (LH) et *follicle-stimulating hormone* (FSH) et, par conséquent, une suppression de production de testostérone. Dans un premier temps, le cancer de prostate métastatique va répondre à ces traitements mais il va y échapper et devenir résistant à la castration (CRPC), plus ou moins rapidement en fonction de l'agressivité de la tumeur. Un des mécanismes des cellules de cancer de prostate pour s'adapter à la castration va être la surexpression des récepteurs aux androgènes, ce qui a mené au développement des nouveaux inhibiteurs de la voie des récepteurs aux androgènes (ARPi : enzalutamide, apalutamide, darolutamide et abiraterone) [2] et, à nouveau, des résistances à ces traitements vont être observées par voies primaire ou acquises, notamment par amplification du gène des récepteurs aux androgènes, des mutations et/ou l'expression de variants des récepteurs aux androgènes (AR *splice variants* comme le AR-V7) [87].

Les récepteurs aux androgènes restent la cible centrale des traitements du cancer de prostate et une revue publiée récemment refait le point sur leur imagerie [88]. La TEP à la 16β-[¹⁸F]fluoro-5α-dihydrotestostérone ([¹⁸F]FDHT), radioligand sélectif des récepteurs aux androgènes, a été testée pour la première fois par le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) à New York en 2004 [89]. Chez les 7 patients inclus avec un cancer de prostate métastatique, les auteurs ont montré que 79 % des lésions avides en [¹⁸F]FDG avaient une captation de la [¹⁸F]FDHT [89]. À l'échelle des patients, il y avait un *mismatch* chez 5 des 7 patients avec des lésions

[¹⁸F]FDG-positives/[¹⁸F]FDHT-négatives [89]. Une fois injectée, la [¹⁸F]FDHT est rapidement métabolisée (80 % dans les 10 minutes post-injection) et des métabolites radiomarqués se retrouvent liés aux protéines plasmatiques (*sex hormone-binding globulin*) dans le sang circulant, ce qui limite l'utilisation de la TEP à la [¹⁸F]FDHT pour visualiser et quantifier les récepteurs aux androgènes [89,90]. En 2018, l'équipe du MSKCC a comparé la TEP au [¹⁸F]FDG et à la [¹⁸F]FDHT chez 133 patients mCRPC et ils ont montré une hétérogénéité de présentation des patients avec 4 phénotypes distincts : (1) concordants avec des lésions [¹⁸F]FDG + / [¹⁸F]FDHT + (26 %) ; (2) avec des lésions [¹⁸F]FDHT + prédominantes (25 %) ; (3) avec des lésions avides en [¹⁸F]FDG prédominantes (30 %) et (4) un phénotype mixte (19 %) [91]. Dans une analyse multivariée, ils ont également montré que chacun de ces phénotypes était associé à la survie globale avec un impact négatif [91]. Al Jalali et al., dans un échantillon de 10 patients avec un cancer de prostate au diagnostic, ont montré que le taux de détection du cancer de prostate était de 40 % avec TEP à la [¹⁸F]FDHT (il était de 90 % pour la TEP PSMA), avec une captation de la [¹⁸F]FDHT significativement inférieure à celle du [⁶⁸Ga]PSMA-ligand (SUV_{max} moyenne ± déviation standard : 3,4 ± 0,5 versus 17,0 ± 15,0) et un ratio tumeur/bruit de fond nettement inférieur également (moyenne ± déviation standard du ratio SUV_{max}/bruit de fond : 4,8 ± 1,2 versus 34,9 ± 24,8) [92]. Ils ont trouvé une corrélation significative entre le ratio SUV_{max}/bruit de fond de la [¹⁸F]FDHT dans la tumeur primitive et l'expression des récepteurs aux androgènes à l'immunohistochimie, mais aussi une variabilité interindividuelle de l'expression de ces récepteurs chez les patients inclus [+1 : n = 2 patients (20 %), +2 : n = 4 patients (40 %) et +3 : n = 4 patients (40 %)] [92]. La TEP/TDM à la [¹⁸F]FDHT est complexe dans sa réalisation, son interprétation et la quantification des images mais ce pourrait être un outil de recherche utile pour estimer l'évolution de l'expression des récepteurs aux androgènes sous traitement chez les patients avec une maladie avancée [88].

Antunes et al. ont tenté de radiomarquer l'enzalutamide avec le [¹⁸F], mais le rendement de production doit être encore optimisé avant d'être à nouveau testé en imagerie préclinique [93].

L'anticorps radiomarqué [⁸⁹Zr]11B6 a été développé pour cibler la kallistéine 2 humaine (hK2), une protéase sérine très similaire au PSA régulée par récepteurs aux androgènes [94]. L'anticorps radiomarqué, [²²⁵Ac]Ac-DOTA-h11B6 ciblant hK2 (JNJ-69086420, JNJ-420 ; 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), est en cours d'évaluation dans une population de patients mCRPC dans une étude de phase 1 multicentrique *open label* (NCT04644770).

8. Autres radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP des cancers de la prostate

Comme indiqué ci-dessus, environ 15 % des lésions intraprostatiques ne sont pas visualisées par la TEP PSMA ou la TEP GRP-R. Ainsi, il est encore possible de développer de nouveaux radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP dans cette indication pour mieux guider les traitements focaux. Dans une étude préclinique rétrospective réalisée sur des échantillons de prostatectomie, un autre récepteur couplé aux protéines G (les récepteurs de la neurotensine) s'est avéré être exprimé dans toutes les lésions PSMA négatives (Fig. 4) [95]. D'autres cibles telles que le récepteur 2 de la somatostatine et le récepteur aux chimiokines CXCR4 ne sont exprimés que dans certains cas.

Une étude de Park et al. a évalué l'acide (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamique ([¹⁸F]FSPG), dérivé du glutamate radiomarqué capté par le système x_c⁻, qui joue un rôle dans l'oxydo-réduction cellulaire [96]. Les images TEP acquises plus tardivement à 105 minutes post-injection ont montré une sensibilité supérieure pour la détection de la lésion prostatique primitive [96]. Les performances diagnostiques de ce traceur, en particulier en comparaison à la TEP PSMA, n'ont pas été évaluées.

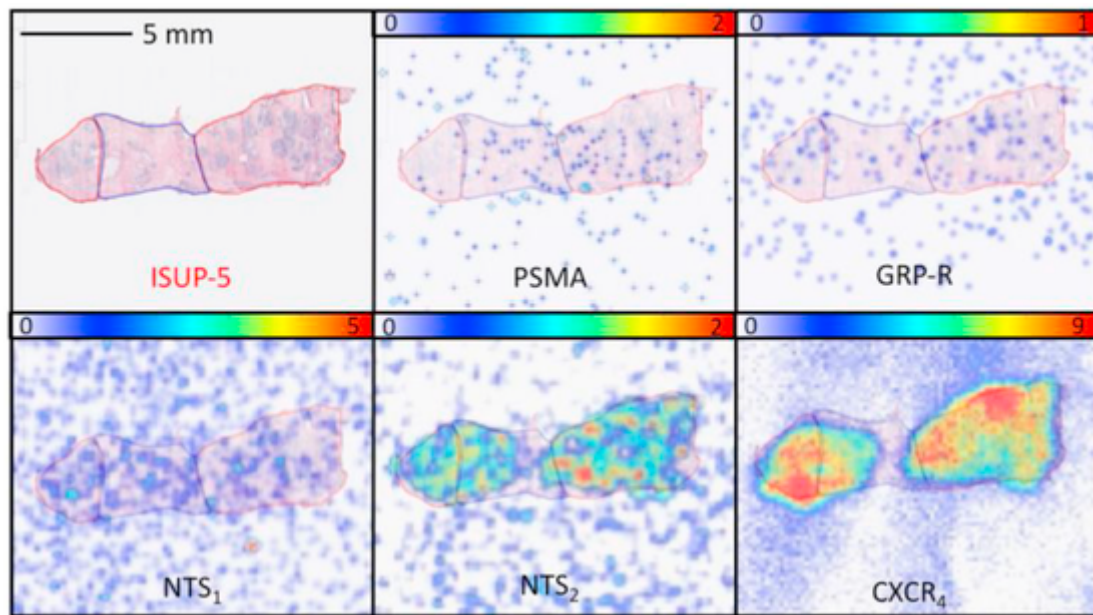


Fig. 4. Comparaison de radiopharmaceutiques ciblant le PSMA, GRP-R, NTS₁, NTS₂ et CXCR4 sur un échantillon ISUP-5. La ligne rouge dessinée sur la coupe HES correspond à la zone tumorale. Les radiopharmaceutiques ciblant le PSMA, GRP-R et NTS₁ n'ont montré aucune captation dans la zone tumorale. En revanche, les radiopharmaceutiques ciblant NTS₂ et CXCR4 ont montré une forte captation au niveau de la tumeur. Liaison spécifique = 0 % pour PSMA, 0 % pour GRP-R, 0 % pour NTS₁, 71 % pour NTS₂ et 100 % pour CXCR4. L'échelle de couleur est en cps/mm² (reproduit sans changement avec l'autorisation de [95] sous les termes et conditions de la licence CC BY [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/]).

Comparison between PSMA, GRP-R, NTS₁, NTS₂ and CXCR4-specific radiopharmaceuticals on an ISUP-5 sample. The red line drawing on HES slice corresponds to the tumor area. PSMA, GRP-R and NTS₁ samples showed no uptake on the tumoral area. Contrarily, NTS₂ and CXCR4 showed a strong tumor uptake. Specific binding = 0% for PSMA, 0% for GRP-R, 0% for NTS₁, 71% for NTS₂ and 100% for CXCR4. Color scale refers to cps/mm² (reprinted without changes with permission from [95] under the terms and conditions of the license CC BY [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/]).

Les données sont limitées également sur l'imagerie de la prolifération cellulaire par la TEP à la 3'-Deoxy-3'-[¹⁸F]-fluorothymidine ([¹⁸F]FLT) ou au [¹⁸F]-2'-fluoro-5-méthyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil ([¹⁸F]FMAU) [97,98].

L'immunothérapie par pembrolizumab, inhibiteur de la protéine ligand-1 de mort cellulaire programmée (PD-1), est réservée à un nombre limité de patients avec un cancer de prostate et une instabilité microsatellitaire élevée, il n'y a pas de données d'imagerie TEP ciblant le PD-L1 dans le cancer de prostate [2].

Enfin, une publication récente a évalué le [⁶⁸Ga]IRM-015-DOTA, petite molécule ciblant la kinase cyclinodépendante CDK19 intervenant dans la régulation de la transcription des gènes [99]. Les auteurs ont montré une captation du traceur dans leurs modèles murins de xénogreffe de cancer de prostate et suggèrent que le traceur pourrait être évalué en tant qu'alternative à la TEP PSMA pour détecter les cancers à faible expression du PSMA [99]. D'autres radiotraceurs sont testés pour évaluer les cancers de prostate avec une différenciation neuroendocrine, y compris les radiotraceurs ciblant les récepteurs à la somatostatine ([⁶⁸Ga]Ga-DOTANOC et [¹⁸F]AlF-NOTA-octreotide) [100–103].

9. Discussion et conclusion

La TEP/TDM PSMA, en fonction de sa disponibilité, reste l'examen de choix pour le bilan d'extension initial des patients avec un cancer de prostate à haut risque et en cas de récurrence biochimique [1,2]. Elle a des performances supérieures à la TEP choline radiomarquée, à la [¹⁸F]fluciclovine, au [¹¹C]acétate ou au [¹⁸F]NaF. Concernant les autres radiotraceurs, soit ils ont montré des performances inférieures à la TEP/TDM PSMA, soit les études publiées restent limitées. Cependant, le cancer de prostate est une maladie hétérogène tout au long de son évolution naturelle, y compris au stade avancé mCRPC [104]. Il existe non seulement une hétérogénéité interindividuelle du cancer de prostate mais également une hétérogénéité intra-individuelle des lésions métasta-

tiques [91]. Il n'est peut-être pas sans intérêt de pouvoir identifier cette hétérogénéité, à l'échelle du patient et/ou de ses lésions, qui pourrait avoir un impact sur la réponse aux traitements et la survie. Par exemple, l'étude TheraP a montré que les patients avec un volume métabolique tumoral total avide en [¹⁸F]FDG plus élevé avaient un moins bon résultat de rPFS [17]. Les études avaient montré que les cancers de prostate avides en [¹⁸F]FDG étaient plus agressifs [16,91]. D'autre part, l'étude TheraP a également montré que 29/291 (10 %) des patients screenés pour un traitement par [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 avaient des lésions surexprimant faiblement le PSMA à la TEP au [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 [12]. Il est possible que les radiotraceurs autres que ceux ciblant le PSMA puissent avoir une place chez certains des patients. La proportion de ces patients reste faible, mais ils pourraient peut-être bénéficier d'une autre stratégie d'imagerie et de traitement. Les radiotraceurs analogues de la bombésine ciblant le récepteur du peptide libérateur de gastrine, [⁶⁸Ga]Ga-RM2, ont montré leur supériorité à la TEP PSMA au diagnostic dans les sous-groupes de patients avec des tumeurs à plus faibles risque de score ISUP ≤ 2 [65,66]. Les études sur la TEP/TDM FAPI dans le cancer de prostate restent limitées, mais il semble que ces radiotraceurs ne sont pas supérieurs à la TEP PSMA [79]. Les études en cours, notamment celle menée actuellement par l'Université de Essen (EudraCT 2021-000148-23), devraient préciser son utilité ou non dans le cancer de prostate. L'imagerie des récepteurs aux androgènes pourrait être très intéressante, cependant les traceurs analogues de testostérone, rapidement métabolisés, limitent leur utilisation [88]. Enfin, le cancer de prostate est une maladie dont la survie peut être longue et la qualité de vie des patients est un facteur important. Par exemple, l'ostéoporose induite par les traitements anti-androgéniques peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie, la TEP/TDM au [¹⁸F]NaF pourrait être un outil utile pour estimer le *turnover* osseux, identifier les patients à risque d'ostéoporose et prévenir ses complications (fractures) [2,105].

Pour conclure, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le rôle complémentaire éventuel des traceurs alternatifs au PSMA.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1119–34.
- [2] Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Eberli D, De Meerleer G, et al. EAU – EANM – ESTRO – ESUR – ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023 [Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/>].
- [3] Sheikhabahaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes L.B, Javadi M.S, Ross A.E, et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44: 2117–36.
- [4] Fendler W.P, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1466–86.
- [5] Chow K.M, So W.Z, Lee H.J, Lee A, Yap D.W.T, Takwoingi Y, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2023;84:36–48.
- [6] Hope T.A, Eiber M, Armstrong W.R, Juarez R, Murthy V, Lawhn-Heath C, et al. Diagnostic accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1635–42.
- [7] Hartrampf P.E, Huttman T, Seitz A.K, Kubler H, Serfling S.E, Schlötelburg W, et al. SUV(mean) on baseline [¹⁸F]PSMA-1007 PET and clinical parameters are associated with survival in prostate cancer patients scheduled for [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA I&T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023 <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06281-6>. [Online ahead of print].
- [8] Halabi S, Kelly W.K, Ma H, Zhou H, Solomon N.C, Fizazi K, et al. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1652–9.
- [9] Gafita A, Calais J, Grogan T.R, Hadaschik B, Wang H, Weber M, et al. Nomograms to predict outcomes after 177Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol* 2021;22:1115–25.
- [10] Denis C.S, Cousin F, De Laere B, Hustinx R, Sautois B.R, Withofs N. Using, 68Ga-PSMA-11 PET/CT for therapy response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an application of EAU/EANM recommendations in clinical practice. *J Nucl Med* 2022;63:1815–21.
- [11] Fanti S, Goffin K, Hadaschik B.A, Herrmann K, Maurer T, MacLennan S, et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;48:469–76.
- [12] Hofman M.S, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua A.M, Goh J.C, et al. [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397:797–804.
- [13] Sartor O, de Bono J, Chi K.N, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091–103.
- [14] Gafita A, Marcus C, Kostos L, Schuster D.M, Calais J, Hofman M.S. Predictors and real-world use of prostate-specific radioligand therapy: PSMA and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022;42:1–17.
- [15] Liu I.J, Zafar M.B, Lai Y.H, Segall G.M, Terris M.K. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001;57:108–11.
- [16] Jadvar H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer? *Semin Nucl Med* 2016; 46:502–6.
- [17] Buteau J.P, Martin A.J, Emmett L, Iravani A, Sandhu S, Joshua A.M, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1389–97.
- [18] Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balducci S, Herrmann K, Krause B.J, et al. PET/CT with ¹¹C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:55–69.
- [19] Mapelli P, Incerti E, Ceci F, Castellucci P, Fanti S, Picchio M. ¹¹C- or ¹⁸F-Choline PET/CT for imaging evaluation of biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:43S–43S48S.
- [20] Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on ¹¹C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2009;50: 1394–400.
- [21] Rodado-Marina S, Coronado-Poggio M, Garcia-Vicente A.M, Garcia-Garzon J.R, Alonso-Farto J.C, de la Jara A.C, et al. Clinical utility of ¹⁸F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU Int* 2015;115:874–83.
- [22] Umbehre M.H, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann L.M. The role of ¹¹C-choline and ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;64:106–17.
- [23] Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima G.M, Lodi F, et al. ¹¹C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1971–9.
- [24] Detti B, Carnevale M.G, Lucidi S, Burchini L, Caini S, Orsatti C, et al. Choline PET/CT in recurrent prostate cancer. *Front Oncol* 2023;13:1079808.
- [25] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-labelled PSMA-11 and ¹¹C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:92–101.
- [26] Afshar-Oromieh A, Zechmann C.M, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart H.G, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:11–20.
- [27] Morigi J.J, Stricker P.D, van Leeuwen P.J, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of ¹⁸F-Fluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med* 2015;56:1185–90.
- [28] Oprea-Lager D.E, Gontier E, Garcia-Canamaque L, Gauthier M, Olivier P, Mitjavila M, et al. [¹⁸F]DCFPyl PET/CT versus [¹⁸F]fluoromethylcholine PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer (PYTHON): a prospective, open label, cross-over, comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023 <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06301-5>. [Online ahead of print].
- [29] Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative ¹⁸F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:515–21.
- [30] Jimbo M, Andrews J.R, Ahmed M.E, Dundar A, Karnes R.J, Bryce A.H, et al. Prognostic role of ¹¹C-choline PET/CT scan in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer undergoing primary docetaxel chemotherapy. *Prostate* 2022;82:41–8.
- [31] Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio P.C, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63:1040–8.
- [32] Van den Bergh L, Lerut E, Hausermans K, Deroose C.M, Oyen R, Isebaert S, et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol* 2015;33:109 [e23–31].
- [33] Schiavina R, Bianchi L, Mineo Bianchi F, Borghesi M, Pultrone C.V, Dababneh H, et al. Preoperative staging with ¹¹C-Choline PET/CT is adequately accurate in patients with very high-risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16: 305–312.e1.
- [34] Spick C, Herrmann K, Czernin J. Evaluation of prostate cancer with ¹¹C-Acetate PET/CT. *J Nucl Med* 2016;57:30S–30S37S.
- [35] De Visschere P.J.L, Standaert C, Futterer J.J, Villeirs G.M, Panebianco V, Walz J, et al. A systematic review on the role of imaging in early recurrent prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2:47–76.
- [36] Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh P.T, Zanoni L, Bogsrud T.V, Sletten H, et al. Multisite experience of the safety, detection rate and diagnostic performance of fluciclovine (¹⁸F) positron emission tomography/computerized tomography imaging in the staging of biochemically recurrent prostate cancer. *J Urol* 2017; 197:676–83.
- [37] Calais J, Ceci F, Eiber M, Hope T.A, Hofman M.S, Rischpler C, et al. ¹⁸F-fluciclovine PET-CT and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1286–94.
- [38] Tan N, Oyoyo U, Bavadian N, Ferguson N, Mukkamala A, Calais J, et al. PSMA-targeted radiotracers versus ¹⁸F fluciclovine for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2020;296:44–55.
- [39] Pernthaler B, Kulnik R, Gstettner C, Salamon S, Aigner R.M, Kvaternik H. A prospective head-to-head comparison of ¹⁸F-Fluciclovine with ⁶⁸Ga-PSMA-11 in biochemical recurrence of prostate cancer in PET/CT. *Clin Nucl Med* 2019;44: e566–73.
- [40] Ferrari C, Mammucci P, Lavelli V, Pisani A.R, Nappi A.G, Rubini D, et al. [¹⁸F] fluciclovine vs. [¹⁸F]fluorocholine positron emission tomography/computed tomography: a head-to-head comparison for early detection of biochemical recurrence in prostate cancer patients. *Tomography* 2022;8:2709–22.
- [41] Abiodun-Ojo O.A, Jani A.B, Akintayo A.A, Akin-Akintayo O.O, Odewole O.A, Tade F.I, et al. Salvage radiotherapy management decisions in postprostatectomy patients with recurrent prostate cancer based on ¹⁸F-Fluciclovine PET/CT guidance. *J Nucl Med* 2021;62:1089–96.
- [42] Andriole G.L, Kostakoglu L, Chau A, Duan F, Mahmood U, Mankoff D.A, et al. The impact of positron emission tomography with ¹⁸F-fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE trial. *J Urol* 2019;201:322–31.
- [43] Scarsbrook A.F, Bottomley D, Teoh E.J, Bradley K.M, Payne H, Afaq A, et al. Effect of ¹⁸F-fluciclovine positron emission tomography on the management of patients with recurrence of prostate cancer: results from the FALCON trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:316–24.
- [44] Lawal I.O, Marcus C, Schuster D.M, Goyal S, Adediran A.A, Dhare V.R, et al.

- Impact of 18 F-fluciclovine PET/CT findings on failure-free survival in biochemical recurrence of prostate cancer following salvage radiation therapy. *Clin Nucl Med* 2023;48:e153–9.
- [45] Zanon L, Bianchi L, Nanni C, Pultrone C, Giunchi F, Bossert I, et al. ¹⁸F-Fluciclovine PET/CT for preoperative nodal staging in high-risk primary prostate cancer: final results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;49:390–409.
- [46] Scher H.I, Morris M.J, Stadler W.M, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402–18.
- [47] Blake G.M, Park-Holohan S.J, Cook G.J, Fogelman I. Quantitative studies of bone with the use of ¹⁸F-fluoride and ^{99m}Tc-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;31:28–49.
- [48] Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019;48:1915–24.
- [49] Benard F, Harsini S, Wilson D, Zukotynski K, Abikhzer G, Turcotte E, et al. Intra-individual comparison of 18F-sodium fluoride PET-CT and ^{99m}Tc bone scintigraphy with SPECT in patients with prostate cancer or breast cancer at high risk for skeletal metastases (MITNEC-A1): a multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1499–507.
- [50] Fourquet A, Rosenberg A, Mena E, Shih J.J, Turkbey B, Blain M, et al. A comparison of ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁸F-NaF, and ¹⁸F-FDG PET/CT in a prospective cohort of men with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2022;63:735–41.
- [51] Agrawal A, Natarajan A, Mithun S, Bakshi G, Joshi A, Murthy V, et al. Bone metastases in prostate cancer - Gallium-68-labeled prostate-specific membrane antigen or Fluorine 18 sodium fluoride PET/computed tomography - the better tracer? *Nucl Med Commun* 2022;43:1225–32.
- [52] Beheshti M, Rezaee A, Geinitz H, Loidl W, Pirich C, Langsteiger W. Evaluation of Prostate Cancer Bone Metastases with ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT. *J Nucl Med* 2016;55:55S–55S60S.
- [53] Gauthier M, Zarca K, Aveline C, Lecouvet F, Balogova S, Cussenot O, et al. Comparison of ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT, ¹⁸F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted MRI for the detection of bone metastases in recurrent prostate cancer: a cost-effectiveness analysis in France. *BMC Med Imaging* 2020;20:25.
- [54] Velez E.M, Desai B, Jadvar H. Treatment response assessment of skeletal metastases in prostate cancer with ¹⁸F-NaF PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2019;53:247–52.
- [55] Cook Jr G, Parker C, Chua S, Johnson B, Aksnes A.K, Lewington V.J. ¹⁸F-fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castration-resistant prostate cancer patients treated with 223Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res* 2011;1:4.
- [56] Hardcastle N, Hofman M.S, Lee C.Y, Callahan J, Selbie L, Foroudi F, et al. NaF PET/CT for response assessment of prostate cancer bone metastases treated with single fraction stereotactic ablative body radiotherapy. *Radiat Oncol* 2019;14:164.
- [57] Weisman A.J, Harmon S.A, Perk T.G, Eickhoff J, Choyke P.L, Kurdziel K.A, et al. Quantification of bone flare on ¹⁸F-NaF PET/CT in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22:324–30.
- [58] Harmon S.A, Perk T, Lin C, Eickhoff J, Choyke P.L, Dahut W.L, et al. Quantitative assessment of early ¹⁸F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography response to treatment in men with metastatic prostate cancer to bone. *J Clin Oncol* 2017;35:2829–37.
- [59] Apolo A.B, Lindenberg L, Shih J.H, Mena E, Kim J.W, Park J.C, et al. Prospective study evaluating Na¹⁸F PET/CT in predicting clinical outcomes and survival in advanced prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:886–92.
- [60] Lindgren Belal S, Larsson M, Holm J, Buch-Olsen K.M, Sorensen J, Bjartell A, et al. Automated quantification of PET/CT skeletal tumor burden in prostate cancer using artificial intelligence: the PET index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1510–20.
- [61] Beer M, Montani M, Gerhardt J, Wild P.J, Hany T.F, Hermanns T, et al. Profiling gastrin-releasing peptide receptor in prostate tissues: clinical implications and molecular correlates. *Prostate* 2012;72:318–25.
- [62] Schollhammer R, De Clermont Gallerande H, Yacoub M, Quintyn Ranty M.L, Barthe N, Vimont D, et al. Comparison of the radiolabeled PSMA-inhibitor ¹¹¹In-PSMA-617 and the radiolabeled GRP-R antagonist ¹¹¹In-RM2 in primary prostate cancer samples. *EJNMMI Res* 2019;9:52.
- [63] Kurth J, Krause B.J, Schwarzenbock S.M, Bergner C, Hakenberg O.W, Heuschkel M. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [¹⁷⁷Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:123–35.
- [64] Ruijgrok E.A.M, Verhoeven M, Konijnenberg M.W, de Blois E, de Ridder C.M.A, Stuurman D.C, et al. Safety of [¹⁷⁷Lu]-Lu-NeoB treatment: a preclinical study characterizing absorbed dose and acute, and late organ toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:4440–51.
- [65] Schollhammer R, Robert G, Asselineau J, Yacoub M, Vimont D, Balamoutoff N, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT and ⁶⁸Ga-RM2 PET/CT in patients with localized prostate cancer who are candidates for radical prostatectomy: a prospective, single-arm, single-center, phase II study. *J Nucl Med* 2023;64:379–85.
- [66] Gao X, Tang Y, Chen M, Li J, Yin H, Gan Y, et al. A prospective comparative study of [⁶⁸Ga]-Ga-RM26 and [⁶⁸Ga]-Ga-PSMA-617 PET/CT imaging in suspicious prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:2177–87.
- [67] Beheshti M, Taimen P, Kempainen J, Jambor I, Muller A, Loidl W, et al. Value of ⁶⁸Ga-labeled bombesin antagonist (RM2) in the detection of primary prostate cancer comparing with [¹⁸F]fluoromethylcholine PET-CT and multiparametric MRI-a phase I/II study. *Eur Radiol* 2023;33:472–82.
- [68] Duan H, Baratto L, Fan R.E, Soerensen S.J.C, Liang T, Chung B.I, et al. Correlation of ⁶⁸Ga-RM2 PET with postsurgery histopathology findings in patients with newly diagnosed intermediate- or high-risk prostate cancer. *J Nucl Med* 2022;63:1829–35.
- [69] Baratto L, Song H, Duan H, Hatami N, Bagshaw H.P, Buayounouski M, et al. PSMA- and GRPR-Targeted PET: results from 50 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *J Nucl Med* 2021;62:1545–9.
- [70] Pederzoli F, Raffo M, Pakula H, Ravera F, Nuzzo P.V, Loda M. Stromal cells in prostate cancer pathobiology: friends or foes? *Br J Cancer* 2023;128:930–9.
- [71] Mori Y, Dendl K, Cardinale J, Kratochwil C, Giesel F.L, Haberkorn U, et al. Fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease. *Radiology* 2023;306:e220749.
- [72] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, Altmann A, Mier W, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med* 2019;60:801–5.
- [73] Chakravarty R, Song W, Chakraborty S, Cai W. Fibroblast activation protein (FAP)-targeted radionuclide therapy: which ligand is the best? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023 <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06338-6>. [Online ahead of print].
- [74] Prive B.M, Boussilhamad M.A, Timmermans B, van Gemert W.A, Peters S.M.B, Derks Y.H.W, et al. Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1906–18.
- [75] Backhaus P, Gierse F, Burg M.C, Buther F, Asmus I, Dorten P, et al. Translational imaging of the fibroblast activation protein (FAP) using the new ligand [⁶⁸Ga]-OncoFAP-DOTAGA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:1822–32.
- [76] Pang Y, Zhao L, Meng T, Xu W, Lin Q, Wu H, et al. PET imaging of fibroblast activation protein in various types of cancer using ⁶⁸Ga-FAP-2286: comparison with ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-FAPI-46 in a single-center, prospective study. *J Nucl Med* 2023;64:386–94.
- [77] Loktev A, Lindner T, Burger E.M, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention. *J Nucl Med* 2019;60:1421–9.
- [78] Galbati A, Zana A, Bocci M, Millul J, Elsayed A, Mock J, et al. A dimeric FAP-targeting small-molecule radiocoujugate with high and prolonged tumor uptake. *J Nucl Med* 2022;63:1852–8.
- [79] Kessel K, Seifert R, Weckesser M, Boegemann M, Huss S, Kratochwil C, et al. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging. *Ann Nucl Med* 2022;36:293–301.
- [80] Kesck C, Yirga L, Dendl K, Handke A, Darr C, Krafft U, et al. High fibroblast-activation-protein expression in castration-resistant prostate cancer supports the use of FAPI-molecular theranostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;49:385–9.
- [81] Bentestuen M, Al-Obaydi N, Zacho H.D. FAPI-avid nonmalignant PET/CT findings: an expedited systematic review. *Semin Nucl Med* 2023 <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.02.001>. [Online ahead of print].
- [82] Dendl K, Koerber S.A, Kratochwil C, Cardinale J, Finck R, Dabir M, et al. FAP and FAPI-PET/CT in malignant and non-malignant diseases: a perfect symbiosis? *Cancers (Basel)* 2021;13:4946.
- [83] Dehdashti F, Reimers M.A, Shoghi K.I, Chen D.L, Luo J, Rogers B, et al. Pilot study: PARP1 imaging in advanced prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2022;24:853–61.
- [84] Zhang H, Abou D, Lu P, Hasson A.M, Villmer A, Benabdallah N, et al. [¹⁸F]-Labeled PARP-1 PET imaging of PSMA targeted alpha particle radiotherapy response. *Sci Rep* 2022;12:13034.
- [85] Taunk N, Carlin S, Lee D, Sadiq S, Bhageri S, Schwartz L. ¹⁸F-FluorThanatrace (¹⁸F-FTT) positron emission tomography (PET/CT) in prostate cancer measures in vivo PARP-1 expression and is associated with adverse clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2022;40:5030 [Meeting Abstract].
- [86] Zhou D, Xu J, Mpyo C, Chu W, Kim S.H, Li H, et al. Preliminary evaluation of a novel ¹⁸F-labeled PARP-1 ligand for PET imaging of PARP-1 expression in prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2018;66:26–31.
- [87] De Laere B, Oeyen S, Mayrhofer M, Whittington T, van Dam P.J, Van Oyen P, et al. TP53 outperforms other androgen receptor biomarkers to predict abiraterone or enzalutamide outcome in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:1766–73.
- [88] Kairemo K, Hodolic M. Androgen receptor imaging in the management of hormone-dependent cancers with emphasis on prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24:8235.
- [89] Larson S.M, Morris M, Gunther I, Beattie B, Humm J.L, Akhurst T.A, et al. Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus ¹⁸F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2004;45:366–73.
- [90] Kramer G.M, Yaqub M, Vargas H.A, Schuit R.C, Windhorst A.D, van den Eertwegh A.J.M, et al. Assessment of simplified methods for quantification of ¹⁸F-FDHT uptake in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2019;60:1221–7.
- [91] Fox J.J, Gavane S.C, Blanc-Autran E, Nehme S, Gonen M, Beattie B, et al. Positron emission tomography/computed tomography-based assessments of androgen receptor expression and glycolytic activity as a prognostic biomarker for metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:217–24.
- [92] Al Jalali V, Wasinger G, Rasul S, Grubmuller B, Wulkersdorfer B, Balber T, et al.

- Consecutive prostate-specific membrane antigen (PSMA) and antigen receptor (AR) PET imaging shows positive correlation with AR and PSMA protein expression in primary hormone-naïve prostate cancer. *J Nucl Med* 2023;64: 863–8.
- [93] Antunes I.F, Dost R.J, Hoving H.D, van Waarde A, Dierckx R, Samplonius D.F, et al. Synthesis and evaluation of ^{18}F -enzalutamide, a new radioligand for PET imaging of androgen receptors: a comparison with 16beta- ^{18}F -Fluoro-5alpha-dihydrotestosterone. *J Nucl Med* 2021;62:1140–5.
- [94] Storey C.M, Altai M, Bicak M, Veach D.R, Luckeath K, Adrian G, et al. Quantitative in vivo imaging of the androgen receptor axis reveals degree of prostate cancer radiotherapy response. *Mol Cancer Res* 2023;21:307–15.
- [95] Schollhammer R, Quintyn Ranty M.L, de Clermont Gallerande H, Cavelier F, Valverde I.E, Vimont D, et al. Theranostics of primary prostate cancer: beyond PSMA and GRP-R. *Cancers (Basel)* 2023;15:2345.
- [96] Park S.Y, Na S.J, Kumar M, Mosci C, Wardak M, Koglin N, et al. Clinical evaluation of (4S)-4-(3-[^{18}F]Fluoropropyl)-L-glutamate (^{18}F -FSPG) for PET/CT imaging in patients with newly diagnosed and recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:5380–7.
- [97] Scarpelli M, Zahm C, Perlman S, McNeel D.G, Jeraj R, Liu G. FLT PET/CT imaging of metastatic prostate cancer patients treated with pTVG-HP DNA vaccine and pembrolizumab. *J Immunother Cancer* 2019;7:23.
- [98] Jadvar H, Mohamed P, Hwang D, Chen K, Abreu A. Prospective comparison of mpMRI and ^{18}F -FMAU PET/CT in image-guided prostate biopsy for detection of cancer: preliminary results. *J Nucl Med* 2022;63:2534.
- [99] Dai D, Yu J, Huang T, Li Y, Wang Z, Yang S, et al. PET imaging of new target CDK19 in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023.
- [100] Parida G.K, Tripathy S, Datta Gupta S, Singhal A, Kumar R, Bal C, et al. Adenocarcinoma prostate with neuroendocrine differentiation: potential utility of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT Over ^{68}Ga -PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2018;43:248–9.
- [101] Shu Q, Li X, Chen X, Chen Y, Cai L. ^{177}Lu -DOTATATE therapy in a case of castrate-resistant prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Clin Nucl Med* 2023;48:e371–3.
- [102] Korsen J.A, Kalidindi T.M, Khitrov S, Samuels Z.V, Chakraborty G, Gutierrez J.A, et al. Molecular imaging of neuroendocrine prostate cancer by targeting delta-like ligand 3. *J Nucl Med* 2022;63:1401–7.
- [103] Wu W, Yu F, Zhang P, Bu T, Fu J, Ai S, et al. ^{68}Ga -DOTA-NT-20.3 neurotensin receptor 1 PET imaging as a surrogate for neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *J Nucl Med* 2022;63:1394–400.
- [104] Haffner M.C, Zwart W, Roudier M.P, True L.D, Nelson W.G, Epstein J.I, et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2021;18: 79–92.
- [105] Park P.S.U, Raynor W.Y, Sun Y, Werner T.J, Rajapakse C.S, Alavi A. ^{18}F -Sodium Fluoride PET as a diagnostic modality for metabolic, autoimmune, and osteogenic bone disorders: cellular mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2021; 22:650.