



HAL
open science

Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -PSMA-617 de l'adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : à propos d'un cas et revue de la littérature

L. Turpin, M.C. Calzada, J. Zhang Yin, T. Rusu, A. Dumont Bruzek, C. Aveline, B. Sgard, V. Nataf, O. Cussenot, F. Montravers, et al.

► To cite this version:

L. Turpin, M.C. Calzada, J. Zhang Yin, T. Rusu, A. Dumont Bruzek, et al.. Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -PSMA-617 de l'adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : à propos d'un cas et revue de la littérature. Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique, 2019, 43, pp.298 - 303. 10.1016/j.mednuc.2019.03.002 . hal-03486139

HAL Id: hal-03486139

<https://hal.science/hal-03486139>

Submitted on 20 Dec 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 de l'adénocarcinome prostatique
métastatique résistant à la castration: à propos d'un cas et revue de la littérature**

**¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patient with metastasized castration-resistant
prostate cancer: Report of a case and review of the literature**

Turpin L¹, Calzada M.C¹, Zhang Yin J¹, Rusu T², Dumont Bruzek A², Aveline C¹, Sgard B¹,
Nataf V¹, Cussenot O³, Montravers F¹, Talbot J.N¹, Gauthé M^{1,4}

¹Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne Université, 4 rue de la Chine, 75020 Paris - ²Unité de Radio-pharmacie, Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris - ³Service d'Urologie, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne Université, 4 rue de la Chine, 75020 Paris - ⁴Unité de Recherche Clinique en Economie de la Santé d'Ile-de-France, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), INSERM UMR 1123, 1 Place du Parvis Notre Dame, 75004 Paris, France

Auteur correspondant Dr Mathieu Gauthé

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine 75020 Paris. Téléphone :
01.56.01.67.98. Télécopie : 01.56.01.61.71. Courriel : mathieugauthe@yahoo.fr

Financements : Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

Mathieu Gauthé : Investigateur principal pour Endocyte dans le cadre de l'étude de phase III sur la radiothérapie interne vectorisée au ^{177}Lu -PSMA-617 en 3ème ligne de traitement des cancers de prostate résistant à la castration ; Coordinateur pour ABX dans le cadre de l'étude de phase III comparant les performances de la TEP/TDM au ^{18}F -PSMA-1007 et de la TEP/TDM à la ^{18}F -fluorocholine dans la détection de la récurrence du cancer de la prostate après traitement définitif.

Les autres auteurs n'ont pas de lien d'intérêt à déclarer.

Résumé

L'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) est une protéine membranaire de type II surexprimée par le tissu prostatique cancéreux, particulièrement dans les cancers de la prostate de haut grade, dans les maladies métastatiques, comme un effet des traitements de déprivation androgénique et au stade de résistance à la castration (CPRC). Les récentes publications portant sur la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par ligands du PSMA marqué avec du lutétium-177 (^{177}Lu) chez les patients au stade CPRC la présente comme une alternative thérapeutique intéressante en 3^{ème} ligne de traitement après anti-androgènes de seconde génération et chimiothérapie par taxane. Nous présentons ici le cas d'un patient CPRC en échec de traitement par déprivation androgénique et chimiothérapie, traité par RIV itérative utilisant le ligand du PSMA-617 marqué par du ^{177}Lu . Ce cas illustre, d'une part, l'efficacité clinico-biologique de la RIV par ^{177}Lu -PSMA et, d'autre part, la fragilité des patients déjà à un stade avancé de leur maladie et pouvant présenter un événement intercurrent grave sans que celui-ci soit nécessairement lié au traitement en cours. Nous présentons ensuite une courte revue de la littérature sur ce sujet, avec présentation des résultats sur l'efficacité et la tolérance publiés de la RIV par ^{177}Lu -PSMA chez les patients CPRC.

radiothérapie interne vectorisé, PSMA, cancer de prostate résistant à la castration, lutétium-177

Abstract

The prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a type II glycoprotein which is over-expressed in prostate cancer tissue, especially in high grade tumours, metastatic disease, as an effect of androgen-deprivation therapies and in castrate-resistant prostate cancer (CRPC). Recent studies about radioligand therapy using PSMA ligands labeled with lutétium-177 (^{177}Lu) in CRPC patients have suggested its interest as a third line of treatment after second generation anti-androgens and chemotherapy by taxane. We present the case of a CRPC patient who was treated by iterative radioligand therapy using PSMA-617 ligand labeled with ^{177}Lu . This case illustrates on the one hand the efficacy of the treatment, and on the other hand the fragility of the patients who are at an advanced stage of their disease. Then we present a short review of the literature on this topic, focusing on the published efficacy and tolerance of ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of CRPC patients.

radioligand therapy, PSMA, castration-resistant prostate cancer, lutetium-177

1 Introduction

Avec une incidence estimée de près de 49000 nouveaux cas en France en 2017, le cancer de la prostate (CaP) est actuellement le plus fréquent chez l'homme [1]. Bien que la survie à 5 ans soit très bonne, 94% tous stades confondus, il reste la 3ème cause de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon et le cancer colorectal [1]. La déprivation androgénique (DA) est l'un des piliers thérapeutiques du CaP et représente le traitement de choix pour les patients métastatiques [2]. Malheureusement, l'histoire naturelle de la maladie entraîne chez les patients traités par DA le développement d'une résistance à la castration hormonale (CPRC), définie par la progression du CaP (objectivée en imagerie ou par une élévation de la concentration sérique de l'antigène spécifique de prostate (PSA)), alors que la concentration sérique de testostérone est inférieure au seuil de castration de 50 ng/mL [2].

L'antigène membranaire prostatique spécifique (PSMA) est une protéine membranaire de type II exprimée physiologiquement par plusieurs tissus [3]. En particulier, il est surexprimé par le tissu prostatique cancéreux [4] qui possède un signal permettant l'internalisation de la protéine sur la surface cellulaire dans un compartiment endosomal après liaison avec le PSMA [4]. Présent à un faible degré dans l'épithélium prostatique humain normal, le PSMA est surexprimé jusqu'à 1000 fois dans 90-95% des CaP [5]. Cette densité d'expression à la surface cellulaire augmente particulièrement dans les CaP de haut grade, dans les maladies métastatiques, dans le CPRC [6,7] et comme un effet des traitements de DA [8].

Le Glu-NH-CO-NH-Lys (Ahx) -HBED-CC (PSMA-617) est le ligand du PSMA membranaire que nous avons utilisé après l'avoir marqué avec du Lutétium-177 (¹⁷⁷Lu) pour effectuer la radiothérapie interne vectorisée (RIV) chez notre patient. Au préalable, nous avons vérifié la surexpression tumorale du PSMA par imagerie TEP/TDM utilisant un autre

ligand du PSMA marqué au gallium-68 (^{68}Ga) (PSMA-11) [9]. Le patient traité présentait un CPRC en échec de traitement par DA dit de seconde génération (acétate d'abiratérone et enzalutamide) et chimiothérapie par taxane. Le traitement s'est effectué sous le régime réglementaire français de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Le patient a donné son autorisation écrite pour la publication de ses données médicales anonymisées.

2 Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 57 ans, traité initialement en 2011 pour adénocarcinome prostatique (Gleason 4+5 ; concentration sérique initiale de PSA à 2,34 ng/mL) par prostatectomie totale avec curage ganglionnaire pelvien, complétée par une radiothérapie externe (loge et aires ganglionnaires), associée à une DA pour une durée totale de trois ans. Le nadir post thérapeutique du PSA était à 0,03 ng/mL (après l'arrêt de la DA).

Une première récurrence biologique en janvier 2016 (concentration sérique du PSA à 0,35 ng/mL) a été traitée par une DA de 2^{ème} génération (acétate d'abiratérone). Durant ce traitement, le patient a présenté en décembre 2016 une progression osseuse (concentration sérique du PSA à 7,5 ng/mL), conduisant en juin 2017 à pratiquer une chimiothérapie (docetaxel) associée à une immunothérapie (pembrolizumab, dans le cadre d'un essai thérapeutique). Cette association a permis d'obtenir une baisse de la concentration sérique PSA passant de 7,5 ng/mL à 2,5 ng/mL. En décembre 2017, une nouvelle progression osseuse (concentration sérique du PSA à 7,3 ng/mL) a été traitée par une nouvelle chimiothérapie (cabazitaxel), arrêtée après 3 cycles pour mauvaise tolérance (altération importante de l'état général). Un relais par enzalutamide a alors été initié en mars 2018, sans efficacité sur la concentration sérique du PSA, qui s'est élevé jusqu'à 25 ng/mL en mai 2018. Parallèlement, de la radiothérapie externe osseuse à visée antalgique et de décompression a été entreprise

début 2018 sur T11 et sur le rachis lombo-sacré. En mars 2018, une TEP/TDM à la ^{18}F -fluorocholine (FCH) a objectivé une progression osseuse. Une TEP/TDM au PSMA-11 complémentaire, réalisée dans l'optique d'une RIV au ^{177}Lu -PSMA-617, a montré une atteinte hépatique, en plus de l'atteinte osseuse encore plus étendue que sur la TEP/TDM à la FCH (**Figure 1**). La RIV (posologie prévisionnelle de 4 cycles de 3,5 à 7,4 GBq espacés de 4 à 8 semaines selon la tolérance) [10] a alors été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie, après confirmation de la faisabilité par le service de médecine nucléaire. Après une consultation pré-thérapeutique en médecine nucléaire, l'ATU nominative a été obtenue pour ce patient en avril 2018.

Le premier cycle du traitement a été dispensé le 14/05/2018, au cours d'une hospitalisation de 24h dans une chambre radio-protégée de notre service. Une évaluation médicale ainsi que des dosages sanguins et urinaires ont été réalisés avant le traitement. Après radio-marquage extemporané, 7,4 GBq de ^{177}Lu -PSMA-617 (en raison de la forte charge tumorale) ont été administrés par perfusion intraveineuse (IV) au moyen d'un pousse-seringue électrique en 30 min, encadrée (1h avant et 4h après) par une hydratation orale et IV, et associée à un refroidissement des glandes salivaires par poches de glace. La tolérance a été excellente. Une surveillance clinique et biologique, des mesures dosimétriques et une scintigraphie post-thérapeutique pour s'assurer de la bonne fixation tumorale du ^{177}Lu -PSMA-617 (**Figure 1**) ont été réalisées avant le retour à domicile du patient. La réponse clinique a été rapide et durable avec une diminution des douleurs osseuses dès la première semaine suivant le traitement (score BPI SFETD d'évaluation de la douleur passant de 64 à 54), permettant une diminution marquée de la consommation d'antalgiques morphiniques et une meilleure qualité de vie (évaluée par le score QLQC30v3). La réponse biologique a également été très bonne avec une diminution de 90% de la concentration sérique du PSA quatre semaines après le

premier cycle (2,5 ng/mL contre 25 ng/mL en pré-traitement). Une réponse métabolique nette a été objectivée sur la TEP/TDM à la FCH réalisée la veille du second cycle, avec une diminution de l'hypermétabolisme de la quasi-totalité des foyers du squelette axial, associée à une activation médullaire modérée post-radique (**Figure 1**).

Après renouvellement de l'ATU nominative, le 2^{ème} cycle a été administré à la 5^{ème} semaine à une activité moindre de 4,6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, au vu de la baisse de la charge tumorale et pour limiter le risque ostéo-médullaire. La tolérance a été bonne sur le plan clinique et hémodynamique, en dehors d'une asthénie modérée spontanément résolutive survenue le lendemain de la perfusion, permettant le retour à domicile du patient.

Quatre semaines après, alors qu'il n'existait aucun effet secondaire lié au traitement par RIV, en particulier aucune cytopénie, le 3^{ème} cycle a été annulé car le patient a présenté un choc septique à bacille GRAM négatif à point de départ urinaire (infection d'une prothèse endo-urétrale), compliqué par une hémorragie cérébrale favorisée par les traitements de réanimation.

3 Discussion

Cet article rapporte la première expérience française de RIV itérative par PSMA-617 marqué avec du ¹⁷⁷Lu pour CPRC en échec de traitement par DA et chimiothérapie. Ce cas illustre bien, d'une part, l'efficacité clinico-biologique de la RIV par un ligand du PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu (¹⁷⁷Lu-PSMA) et, de l'autre part, la fragilité des patients traités, déjà à un stade avancé de leur maladie et pouvant présenter un évènement intercurrent grave, sans que celui-ci soit nécessairement lié au traitement en cours.

Les récentes publications portant sur la RIV par ^{177}Lu -PSMA chez les patients au stade CPRC la présentent comme une alternative thérapeutique intéressante, bien qu'actuellement non recommandée par les sociétés savantes en raison du manque d'essais randomisés prospectifs. Les principaux ligands utilisés dans ces études sont le PSMA-617 et le PSMA-I&T.

4 Évaluation de l'efficacité du traitement

4.1 Évaluation de la réponse biologique

Les résultats des principales études portant sur la RIV par ^{177}Lu -PSMA dans le CPRC sont résumés dans le **Tableau 1**. Dans ces études, la réponse biologique est définie par une baisse de la concentration sérique du PSA d'au moins 50% par rapport à sa valeur en pré-thérapeutique, le patient étant considéré en rémission biologique si la durée de la réponse biologique évaluée par la concentration sérique du PSA est supérieure à 3 mois. La méta-analyse récente de von Eyben [11] portant sur 12 études incluant au total 669 patients traités en troisième ligne par ^{177}Lu -PSMA, dont 9 études et 565 patients avec du PSMA-617, a rapporté un taux significativement plus important de réponse biologique après traitement par ^{177}Lu -PSMA qu'après une troisième ligne de traitement « standard » (acétate d'abiratéronne, enzatulamide ou chimiothérapie par taxane) : 49% de réponse chez les patients traités par PSMA-617 vs 22% chez les patients traités par troisième ligne « standard », différence significative. Dans le cas de notre patient, une baisse de 90% de la concentration sérique du PSA a été constatée après le premier cycle.

4.2 Évaluation de la réponse clinique

Une amélioration significative des symptômes cliniques et un effet antalgique après traitement par PSMA-617 ont été décrits chez 33% à 66% des patients inclus [12–15]. Cette amélioration clinique était aussi constatée en termes de performances et de qualité de vie, avec notamment

74% d'amélioration ou de stabilité des performances ECOG [13] et une amélioration du score FACT-P scale de 60% des patients [16]. Le patient que nous rapportons a présenté une amélioration clinique nette dès la première semaine suivant le traitement, avec notamment une baisse significative des douleurs osseuses.

4.3 Évaluation de la réponse en imagerie

Plusieurs auteurs soulignent les difficultés d'évaluation thérapeutiques en imagerie TEP du fait de l'absence de standardisation des critères d'évaluation. Il a été souligné les discordances entre imagerie morphologique (TDM) et biologique (TEP au PSMA-11) lors d'évaluations des patients traités.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour l'expliquer :

1. les meilleures performances de la TEP par rapport à la TDM (meilleure sensibilité) pour mettre en évidence les métastases osseuses et les petites métastases ganglionnaires [12,13] ;
2. la précocité de la réponse moléculaire par rapport à la réponse morphologique [12] .

Ainsi, deux stratégies d'évaluation en imagerie ont été proposées :

- évaluation des lésions des tissus mous par TDM diagnostique (en utilisant les critères RECIST) et des lésions osseuses par TEP au PSMA-11 (selon les critères PCWG2) [13] ;
- évaluation combinée des lésions des tissus mous et osseuses directement par TEP/TDM au PSMA-11 [17,18].

Avec la seconde option, il est remarqué qu'il existe un risque d'obtenir un faux négatif de l'examen dans la mesure où la disparition des lésions hyperfixantes peut être le reflet de la destruction des récepteurs cibles seuls et non des cellules tumorales. C'est pour cette raison que nous avons préféré évaluer notre patient par imagerie métabolique TEP/TDM à la FCH [19], celle-ci ayant déjà été décrite comme efficace pour évaluer la réponse thérapeutique au niveau osseux chez les patients CPRC [20].

On remarquera qu'il a également été rapporté l'existence de discordances dans l'évaluation thérapeutique entre la réponse biologique (évaluée par la concentration sérique du PSA) et la réponse morphologique [21,22], ce qui soulevait la question de la fiabilité du PSA pour l'évaluation de la réponse tumorale [23]. Enfin, la TEP/TDM au PSMA-11 a été décrite comme permettant une détection plus précoce de la progression tumorale osseuse comparativement à la scintigraphie osseuse [13].

5 Évaluation de la tolérance de la RIV par ¹⁷⁷Lu-PSMA

Il a été rapporté que les traitements par ¹⁷⁷Lu-PSMA étaient globalement mieux tolérés que les traitements de 3^{ème} ligne « standards », puisque moins souvent arrêtés pour cause de toxicité [11].

La toxicité hématologique est l'un des effets indésirables le plus rapporté dans la littérature avec 34% d'anémies (10% de grade 3-4 ; nadir à 6 semaines), 40% de leucopénies (3% de grade 3-4 ; nadir à 6 semaines après le premier cycle) et 31% de thrombocytopénies (4% de grade 3-4 ; nadir à 4 semaines après le premier cycle) [10,24]. Les facteurs de risque de survenue d'une toxicité hématologique qui ont été identifiés sont une chimiothérapie préalable [12], un traitement antérieur par dichlorure de radium [25], la présence d'une atteinte

métastatique osseuse supérieure à 10-25% de la moelle [5], un antécédent de radiothérapie externe osseuse sur plus de 25% de la moelle osseuse [25] et la présence d'une pathologie altérant l'hématopoïèse [5,12].

Les xérostomies et xérophtalmies sont des effets secondaires envisageables du fait de la biodistribution du PSMA. Ainsi, des cas de xérostomie transitoire ont été rapportés chez 5-10% des patients après ^{177}Lu -PSMA [10,23], 8% dans la méta-analyse de von Eyben 2018 [11], avec un risque accru en cas de traitements itératifs [21,24]. Celle-ci apparaît dans la semaine suivant le cycle et semble résolutive en 1 à 4 semaines [13,26]. Les xérostomies semblent être minimisées par le refroidissement des glandes salivaires au moyen de sacs réfrigérants, appliqués localement pendant et dans les heures qui suivent l'administration du ^{177}Lu -PSMA, permettant ainsi de réduire l'absorption du radiopharmaceutique [27]. Leur fréquence en serait alors diminuée de 30% [5]. Peu de cas de xérophtalmies ont été rapportés [22].

Un autre effet secondaire potentiel à prendre en compte est la néphropathie tubulaire à court terme [28,29], qui a été constatée chez 12% des patients traités par ^{177}Lu -PSMA (néphrotoxicité de grade 1 et 2, aucun grade 3-4 [10]) et pour laquelle on discute l'intérêt de la comparaison pré et post thérapeutique des dosages de cystatine-C plasmatique ou de scintigraphies rénales au MAG3 [30] afin de diagnostiquer précocement.

Les autres principaux effets secondaires à la RIV par ^{177}Lu -PSMA qui ont été décrits dans la littérature sont l'asthénie (20% de grade 1-2, pas de grade 3-4) [22] et les troubles digestifs (nausées (6-15% de grade 1-2 à 24-48h [5], anorexie (grade 1 dans les 1ères semaines

[10,22]) et dysgueusie (20% [14])). Le patient que nous rapportons n'a présenté aucun effet secondaire imputable à la RIV.

6 Dosimétrie

Les organes sains critiques sont les reins, les glandes salivaires et lacrymales et la moelle osseuse [31–33]. Le **Tableau 2** résume les doses moyennes absorbées (en mGy/MBq) par la tumeur et les principaux organes cibles, rapportées dans la littérature lors des RIV au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. La dose absorbée par la lésion varie selon le site : métastases osseuses 26 ± 20 Gy (la grande majorité des lésions secondaires), localisations ganglionnaires (24 ± 16 Gy), hépatiques ($8,5 \pm 4,7$ Gy), pulmonaires ($13 \pm 7,4$ Gy). La dose efficace moyenne est de $0,08 \pm 0,07$ mSv/MBq. En cas de traitements itératifs, la dose absorbée par les différents organes critiques semble relativement constante, mais la dose délivrée à la tumeur a tendance à diminuer au cours des cycles. L'intensité de fixation déterminée par la valeur de fixation normalisée maximale ou moyenne (SUVmax ou SUVmean) mesurée sur l'examen TEP/TDM au PSMA-11 pré-thérapeutique permettrait de prédire cette dose délivrée à la tumeur [21] (un autre intérêt de cette TEP initiale).

7 Facteurs prédictifs de la réponse et survie

Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la RIV par ¹⁷⁷Lu-PSMA qui ont été identifiés sont une diminution précoce de la concentration sérique de PSA (dès le premier cycle) [23] et le nombre total de cycles ayant pu être effectués [10].

A l'inverse, la présence d'une atteinte métastatique viscérale (notamment hépatique et/ou pulmonaire) [10,26] et une concentration sérique élevée de phosphatases alcalines (supérieure

à 220 U/L) sur le bilan pré-thérapeutique [10,22,26] ont été décrites comme prédictives d'une mauvaise réponse.

Les temps moyens de survie sans progression et les taux de survie globale sont très variables en fonction des études, chacune explorant des patients aux profils différents (**Tableau 1**), avec toutefois une tendance à une meilleure survie globale des patients présentant une réponse biologique [12,13,22,24,34].

8 Conclusion

La radiothérapie interne vectorisée par ligand du PSMA-617 marqué avec du ¹⁷⁷Lu apparaît comme une option d'intérêt pour traiter le cancer de la prostate résistant à la castration en 3^{ème} ligne de traitement après les anti-androgènes de seconde génération et la chimiothérapie par taxane. Toutefois, il est important de prendre en compte la fragilité de ces patients, présentant une maladie métastatique étendue et déjà affaiblis par les traitements antérieurs. Un essai prospectif multicentrique comparatif aux standards de traitement actuels de 3^{ème} ligne permettra de confirmer l'utilité et la bonne tolérance globale de cette alternative thérapeutique.

Remerciements

Les auteurs remercient l'infirmier du secteur de radiothérapie interne vectorisée de l'hôpital Saint-Antoine et l'équipe de manipulateurs en électro-radiologique médicale du service de médecine nucléaire de l'hôpital Tenon pour leur professionnalisme dans la prise en charge quotidienne des patients.

Références

- [1] Santé Publique France - Institut de veille sanitaire. Cancer de la prostate 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate> (accessed December 26, 2018).
- [2] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Santis MD, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology* 2017;71:630–42.
- [3] Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2016;37:1169–79.
- [4] Ristau BT, O’Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol Oncol* 2014;32:272–9.
- [5] Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64:52–60.
- [6] Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2354–63.

- [7] Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate* 2011;71:281–8.
- [8] 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;58:81–4.
- [9] Morgat C, Vimont D, de Clermont Gallerande H, Mazère J, Xuereb F, Bordenave L, et al. État actuel de l'utilisation en essais cliniques de molécules radiomarquées au ⁶⁸Ga en France. Exemple du site de Bordeaux. *Médecine Nucléaire* 2018;42:428–31.
- [10] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, et al. German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017;58:85–90.
- [11] Eyben FE von, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:496–508.
- [12] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med* 2016;57:1006–13.

- [13] Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, Rauscher I, Scheidhauer K, Maurer T, et al. Systemic radioligand therapy with (177)Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2016;196:382–91.
- [14] Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1720–5. doi:10.2967/jnumed.116.172627.
- [15] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, et al. 177Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:81–91.
- [16] Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:3581–90.
- [17] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195:1436–43.
- [18] von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2016.

- [19] Brenot-Rossi I, Salaün PY. Cancers de la prostate. *Médecine Nucléaire* 2019. doi:10.1016/j.mednuc.2018.12.011.
- [20] Balogova S, Zakoun JB, Michaud L, Khalil A, Tassart M, Estes A, et al. Whole-body ¹⁸F-fluorocholine (FCH) PET/CT and MRI of the spine for monitoring patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: A pilot study. *Clinical Nuclear Medicine* 2014;39:951–9.
- [21] Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:788–800.
- [22] Bräuer A, Grubert LS, Roll W, Schrader AJ, Schäfers M, Bögemann M, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1663–70.
- [23] Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:471–95.
- [24] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016;57:1170–6.

- [25] Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med* 2016;57:97S-104S.
- [26] Ferdinandus J, Eppard E, Gärtner F, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, et al. Predictors of response to radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 2016.
- [27] van Kalmthout LWM, Lam MGEH, de Keizer B, Krijger GC, Ververs TFT, de Roos R, et al. Impact of external cooling with icepacks on ⁶⁸Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res* 2018;8:56.
- [28] Baccala A, Sercia L, Li J, Heston W, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology* 2007;70:385–90.
- [29] Bouchelouche K, Choyke PL, Capala J. Prostate specific membrane antigen- a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med* 2010;9:55–61.
- [30] Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S, Fisang C, Feldmann G, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1473–9.
- [31] Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT:

biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *J Nucl Med* 2015;56:1697–705.

[32] Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M, Demirci E, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976–83.

[33] Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegraf A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:42–51.

[34] Ahmadzadehfar H, Schlolaut S, Fimmers R, Yordanova A, Hirzebruch S, Schlenkhoff C, et al. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [177Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Oncotarget* 2017;8:103108–16.

Figure 1

Reconstructions de type projection d'intensité maximale (MIP) des TEP au ligand du PSMA marqué au Gallium-68 (PSMA-11) et à la ^{18}F -fluorocholine (FCH) pré-thérapeutiques montrant une hyperfixation ostéoméduillaire secondaire diffuse et des lésions secondaires hépatiques hyperfixantes (visualisées uniquement en PSMA-11 ; flèches rouges). Reconstruction MIP de la tomoscintigraphie par émission monophotonique réalisée 24h après le premier cycle de traitement par radiothérapie interne vectorisée (RIV) au ligand du PSMA marqué au lutétium-177 (PSMA-617) confirmant la bonne fixation du radiopharmaceutique par les lésions osseuses et hépatiques. Reconstruction MIP de la FCH réalisée 4 semaines après le premier cycle de RIV au PSMA-617 montrant la bonne réponse métabolique des lésions osseuses (avec présence d'une hyperactivité médullaire réactionnelle), les foyers osseux semblant être apparus sur le crâne étant présents initialement mais sont peu visibles sur les images MIP en raison de la captation intense par les autres lésions osseuses.

Maximum intensity projection images (MIP) of initial gallium-68 PSMA-11 and FCH PET/CTs showing diffuse metastatic osteomedullary uptake and uptakes from liver metastasis (only visible on PSMA-11 PET; red arrows). MIP images of post treatment SPECT performed 24 hours after the first cycle of radioligand therapy with lutetium-177 labeled PSMA-617, confirming the bone and liver metastases. MIP images of FCH performed 4 weeks after the first cycle of radioligand therapy with PSMA-617 which demonstrated a good metabolic response (and benign bone marrow uptake). Bone foci of the skull which seem to have appeared were present on PET 1 but are poorly visible on MIP images because of the intense uptake by other bone lesions.

Tableau 1

Effacité et survie après traitement par radiothérapie interne vectorisée avec un ligand du PSMA marqué par du lutétium-177

Efficacy and survival after radioligand therapy with lutetium-177 labeled prostate specific membrane antigen

Tableau 2

Dose de radiation par unité d'activité administrée, délivrée à la tumeur et aux principaux organes à risque, rapportée pour des traitements de radiothérapie interne vectorisée par ligand du PSMA-617 marqué avec du lutétium-177 (valeur moyenne mGy/MBq \pm écart type si disponible)

Radiation dose per unit of administered activity, delivered to the tumor and major organs at risk, reported for radioligand therapy with lutetium-177 labeled PSMA-617 (mean value mGy / MBq \pm deviation type if available)



TEP PSMA-11 pré-traitement

TEP FCH pré-traitement

Scintigraphie PSMA-617 post-cycle 1

TEP FCH post-cycle 1

Tableau 1

Etude Ligand du PSMA	n	Activité injectée par cycle Nombre de cycles	Baisse de la concentration sérique du PSA ≥ 50% de la valeur pré-thérapeutique (meilleur taux de réponse)	Médiane de survie sans progression	Taux de survie globale
Baum 2016 [12] PSMA-I&T	56	3,6 à 8,7 GBq 1 à 4 cycles	33/56 (59%)	13,7 mois	79% à 28 mois
Yadav 2016 [15] PSMA-617	31	3,2 à 6,9 GBq 1 à 4 cycles	20/31 (64%)	12 mois	84% à 16 mois
Kulkarni 2016 [25] PSMA-617 et PSMA-I&T	119	2,0 à 9,7 GBq 1 à 7 cycles	46/80 (58%)	10,7 mois	75% à 34 mois
Kratochwil 2016 [24] PSMA-617	30	4 à 6 GBq 1 à 3 cycles	13/30 (43%)	-	-
Heck 2016 [13] PSMA-I&T	22	7,4 GBq 1 à 4 cycles	6/18 (33%)*	-	-
Fendler 2017 [16] PSMA-617	15	3,7 à 6,0 GBq 2 cycles	9/15 (60%)	-	-
Bräuer 2017 [22] PSMA-617	59	5,9 à 6,3 GBq 1 à 7 cycles	24/45 (53%)**	18 semaines	51% à 24 semaines
Rahbar 2017 [10] PSMA-617	145	2,0 à 8,0 GBq 1 à 4 cycles	45/99 (45%)***	-	87% à 16 semaines
Ahmadzadehfar 2017 [34] PSMA-617	100	6,0 GBq 1 à 8 cycles	28/100 (38%)	-	74% à 25 semaines

* : PSA évaluable pour 18 patients ; ** : PSA évaluable sur 45 patients ; *** : PSA évaluable sur 99 patients

Tableau 2

Etude	n	Tumeur	Rein	Parotides	Moelle osseuse	Foie	Rate	Corps entier
Afshar-Oromieh 2015 [31]	4	-	0,21	-	0,01	0,03	0,03	0,01
Kabasakal 2015 [32]	7	-	0,88 ± 0,4	1,17 ± 0,31	0,03 ± 0,01	0,28 ± 0,09	-	0,06 ± 0,03
Delker 2016 [33]	5	-	0,61 ± 0,17	1,41* ± 0,53	0,01 ± 0,005	0,11 ± 0,06	0,10 ± 0,03	-
Kulkarni 2016 [25]	19	0,14 à 5,5	0,80	1,10#	0,03	-	-	0,04
Kratochwil 2016 [24]	4	14,55	0,75 ± 0,19	1,28 ± 0,40	0,03 ± 0,01	0,10	0,19	-
Fendler 2017 [16]	15	6,1 ± 4,9	0,55 ± 0,25	1,0*** ± 0,6	0,002 ± 0,005	0,10 ± 0,10	0,10 ± 0,10	-

* et **: mesures sur toutes les glandes salivaires ; ** : évalué sur 10 des 15 patients

: Évaluation disponible pour les glandes lacrymales: 9,8 mGy/MBq