



HAL
open science

Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -PSMA-617 des adénocarcinomes prostatiques métastatiques résistants à la castration : à propos de quatre cas et revue de la littérature

Léa Turpin

► To cite this version:

Léa Turpin. Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -PSMA-617 des adénocarcinomes prostatiques métastatiques résistants à la castration : à propos de quatre cas et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03199453

HAL Id: dumas-03199453

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03199453>

Submitted on 15 Apr 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 - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°185

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu -PSMA-617 des adénocarcinomes
prostatiques métastatiques résistants à la castration:
à propos de quatre cas et revue de la littérature.

Présentée et soutenue publiquement
Le 9 octobre 2019

Par

Léa TURPIN

Née le 09 mars 1990 à Paris

Dirigée par M. Le Docteur Mathieu Gauthé,PH

Jury :

Mme La Professeure Françoise Montravers, PU-PH Présidente

M. Le Professeur Olivier Cussenot, PU-PH

M. Le Professeur Stéphane Oudard,PU-PH

Mme La Professeure Rachida Lebtahi,PU-PH

M. Le Docteur Mathieu Gauthé,PH

REMERCIEMENTS

Au Professeure Françoise MONTRAVERS, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, sa bienveillance et la confiance qu'elle m'accorde en m'accueillant dans son service.

Au Professeur Jean-Noël TALBOT, pour avoir pris l'initiative de proposer cette nouvelle thérapie dans son service et m'avoir permis d'y participer.

Au Docteur Mathieu GAUTHE pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et pour l'encadrement tout au long de la réalisation de ce travail avec une grande disponibilité et des conseils avisés.

Aux membres du jury :

Au Professeur Rachida LEBTAHI, pour sa présence au sein de ce jury, et dont l'expérience en thérapeutique permettra pour sûr des remarques avisées ;

Au Professeur Olivier CUSSENOT, pour sa présence au sein de ce jury, ainsi que pour son implication dans la mise en place du protocole et du suivi du traitement de nos patients.

Au Professeur Stéphane OUDARD, pour son investissement dans la prise en charge de notre premier patient et son intérêt pour cette nouvelle thérapeutique. Merci pour votre présence dans ce jury, votre accessibilité et votre pédagogie dont j'ai bénéficié lors de mon cursus d'externat ;

A tous ceux qui m'ont accueillie dans leurs services avec bienveillance et pédagogie tout au long de ce cursus long et parfois laborieux :

A toute l'équipe médicale et para médicale du SHFJ qui m'a accompagnée pour mes premiers pas en médecine nucléaire avec une bienveillance et une pédagogie exceptionnelle pendant un an : Dr Vincent LEBON, Dr Elise BLANCHET, Dr Victor ARNOUD et à mon co interne Ahmed CHETOUANI. Merci au Pr Michael SOUSSAN de m'avoir encadrée pour les vacances de TEP IRM et de m'avoir permis de faire une présentation aux JFMN sur ce sujet.

A l'équipe du service de médecine nucléaire de Saint Antoine/Tenon pour le semestre passé dans ce service et particulièrement au Dr Marie Calzada pour le travail réalisé à ses côtés.

Aux Docteure Claire VAYLET et Isabelle KELLER pour ce stage en pédiatrie extrêmement enrichissant, pour leur patience, leur sens de la communication et leur rigueur

dans leur travail. Vous resterez pour moi des modèles dans l'exercice de la médecine nucléaire. Ce fût un réel plaisir de travailler avec vous et j'espère par la suite que nos chemins se recroiseront. Au Dr Bénédicte VAGNE pour ses corrections pertinentes, sa pédagogie et sa sympathie.

A l'équipe du service de médecine nucléaire de l'HEGP pour le semestre passé dans ce service. A Camille ma co-interne pour son investissement et le partage de ses connaissances en radiologie.

A l'équipe médicale et para médicale du service d'oncologie de l'institut Curie Paris, aux Docteurs Véronique DIERAS, Christophe LE TOURNEAU, Francesco RICCI, Marie Paule SABLIN et Delphine LOIRAT, ainsi qu'à tous mes co-internes qui ont été d'un soutien exceptionnel pour mon premier semestre d'internat.

A mes « papas » médecins et chirurgiens de l'institut Curie, pour toutes les connaissances en oncologie qu'ils m'ont transmises, me permettant aujourd'hui d'avoir une vision transversale de cette belle discipline, et surtout pour leur précieux soutien durant tout mon externat : Pr Fabien REYAL, Dr Jean Guillaume FERRON, Dr Manuel RODRIGUES, Dr Daniel ORBACH.

Aux radiologues du GHSIF, Dr Thierry CHAMPLON, Dr Claire JOURDAIN, Dr Madelena URDULASHVILI Dr Ivelina CHONEVA, Dr Cristina OITA, Dr Jacques SANSON, Dr Florence RAGU, pour leur accueil et leur pédagogie. Merci infiniment pour tout le temps que vous m'avez consacré malgré le déménagement du service et la multitude de choses à gérer. Ce fût une expérience très enrichissante de vivre cela avec vous.

A l'équipe médicale et para médicale du service de MPR de l'hôpital Rothschild du Pr Philippe THOUMIE, pour les six mois passés à vos côtés.

Au Pr Serge POIRAUDEAU, un exemple d'humanité et de pédagogie parti bien trop tôt.

A ma famille et mes proches :

A mes grands-parents. A mon père, à ma mère, pour leur amour, leur soutien et leur présence tout au long de ces études.

A Antoine Dautruche, pour son amitié et ses précieux conseils sans lesquels je n'aurais jamais fait de médecine nucléaire.

A David, pour son soutien sans faille malgré les périodes de doutes.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
----------------------------	----------

INTRODUCTION.....	12
--------------------------	-----------

PARTIE 1 : GENERALITES	13
-------------------------------------	-----------

1- HISTOIRE NATURELLE : DU CANCER LOCALISE AU CANCER METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION.....	13
1.1- PRISE EN CHARGE INITIALE DU CAP LOCALISE	13
1.1.1- SCORES ET CLASSIFICATIONS.....	14
1.1.2- OPTIONS THERAPEUTIQUES DE TRAITEMENT CURATIF INITIAL.....	14
SURVEILLANCE ACTIVE.....	15
PROSTATECTOMIE TOTALE	15
RADIOTHERAPIE EXTERNE	15
CURIETHERAPIE	16
TRAITEMENTS FOC AUX	16
1.2- RECIDIVE BIOLOGIQUE DU CAP INITIALEMENT TRAITÉ DE MANIÈRE CURATIVE	16
1.2.1- DEFINITION.....	17
1.2.2- FACTEURS DE RISQUE DE PROGRESSION METASTATIQUE.....	18
1.2.3- ATTITUDE THERAPEUTIQUE	19
1.3- CAP METASTATIQUE	19
1.3.1- DISSEMINATION METASTATIQUE.....	20
1.3.2- CAP OLIGOMETATATIQUE	21
1.3.3- CAP METASTATIQUE HORMONO-SENSIBLE (MCPSHS).....	21
1.3.4- PRONOSTIC DU CAP METASTATIQUE	22
1.4- CAP RESISTANT A LA CASTRATION (CPRC)	22
1.4.1- DEFINITION DE LA RESISTANCE A LA CASTRATION	22
1.4.2- PHYSIOLOGIE PROSTATIQUE ET ROLE DES ANDROGENES	23
1.4.3- IMPLICATION DU RA DANS LE CAP ET LES MECANISMES DE RESISTANCE A LA CASTRATION	24
1.4.4- ARSENAL THERAPEUTIQUE ACTUEL DU MCPRC	25
CHIMIOETHERAPIES.....	25
HORMONOTHERAPIES DE 2 ND GENERATION.....	26
DICHLORURE DE RADIUM.....	27
1.4.5- STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU MCPRC.....	29
TRAITEMENTS DE 1 ^{ERE} LIGNE	29
TRAITEMENTS DE 2 ^{EME} LIGNE	29
TRAITEMENTS DE 3 ^{EME} LIGNE	29
2- PLACE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE DANS LE MCPRC : RIV AU ¹⁷⁷LU-PSMA-617	30
2.1- APPROCHE THERANOSTIQUE DU MCPRC	30
2.1.1- GENERALITES SUR LA RIV	30
PRINCIPES.....	30
MECANISMES D'ACTION	31
APPLICATIONS ACTUELLES.....	32
2.1.2- UNE NOUVELLE CIBLE THERAPEUTIQUE : LE PSMA	32
2.1.3- LES RADIOPHARMACEUTIQUES CIBLANT LE PSMA	34
RADIOPHARMACEUTIQUES DONT LE VECTEUR EST UN ANTICORPS	34
RADIOPHARMACEUTIQUES DONT LE VECTEUR EST UN PEPTIDE	34
2.1.4- LE ¹⁷⁷ LU	35

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES	35
PRODUCTION DE ¹⁷⁷ LU.....	36
2.1.5- RATIONNEL ACTUEL DE LA RIV PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617 DANS LE CADRE DU TRAITEMENT DU MCPRC.....	36
2.2- IMAGERIE NUCLEAIRE ET MCPRC.....	37
2.2.1- TEP/TDM A LA ¹⁸ F-FLUOROCHOLINE	37
GENERALITES	37
INDICATIONS	38
2.2.2- TEP/TDM AUX LIGANDS DU PSMA.....	39
GENERALITES	39
INDICATIONS	40

PARTIE 2 : LA RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE AU LIGAND DU PSMA MARQUE AU ¹⁷⁷LU-PSMA-617 : MISE EN PLACE ET DEMARRAGE DE L'ACTIVITE EN FRANCE : EXPERIENCE PILOTE DU SERVICE DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE/ TENON- APHP..... 41

1- MATERIEL ET METHODES	41
1.1- PRE-REQUIS ADMINISTRATIFS EN FRANCE	41
1.2- POPULATION	42
1.2.1- CRITERES D'ELIGIBILITE DES PATIENTS	42
1.3- BILANS PRE-THERAPEUTIQUES	44
1.3.1- BIOLOGIE.....	44
1.3.2- IMAGERIE	44
1.4- PRE-REQUIS RADIO-PHARMACEUTIQUES : MODALITES DU MARQUAGE	45
1.4.1- LES ETAPES DU RADIO-MARQUAGE.....	45
1.4.2- PRECAUTIONS ASSOCIEES	46
TESTS DE CONFORMITE ET DE QUALITE	46
RADIOPROTECTION DU PERSONNEL	46
GESTION DES DECHETS	46
1.5- DEROULEMENT DU TRAITEMENT	47
1.5.1- LA VEILLE DU TRAITEMENT	47
1.5.2- DISPENSATION DU TRAITEMENT.....	47
1.5.3- MODALITES DE SORTIE ET SUIVI POST-THERAPEUTIQUE.....	50
2- RESULTATS.....	51
2.1- POPULATION	51
2.2- PATIENT 1 : MR G.....	55
2.2.1- HISTOIRE DE LA MALADIE.....	55
TRAITEMENT INITIAL	55
PASSAGE AU STADE METASTATIQUE	55
PASSAGE AU STADE DE RESISTANCE A LA CASTRATION	55
DECISION DE TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617	56
2.2.2- TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	56
EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.....	56
TOLERANCE.....	56
2.2.3- SUIVI DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	57
2.2.4- SUIVI EN IMAGERIE NUCLEAIRE	57
SCINTIGRAPHIES POST THERAPEUTIQUES	58
TEP/TDM D'ÉVALUATION POST THERAPEUTIQUE.....	60
2.2.5- SUIVI POST THERAPEUTIQUE	61
2.3- PATIENT 2 : MR N.....	62
2.3.1- HISTOIRE DE LA MALADIE.....	62
TRAITEMENT INITIAL	62
PASSAGE AU STADE DE RESISTANCE A LA CASTRATION.....	62
DECISION DE TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	63
2.3.2- TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	63

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.....	63
TOLERANCE.....	64
2.3.3- SUIVI DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	64
2.3.4- SUIVI EN IMAGERIE NUCLEAIRE	65
EXAMENS TEP/TDM PRE-THERAPEUTIQUE.....	65
SCINTIGRAPHIES POST THERAPEUTIQUES	66
TEP/TDM D'ÉVALUATION POST THERAPEUTIQUE.....	68
2.3.5- SUIVI POST THERAPEUTIQUE	70
2.4- PATIENT 3 : MR R.	71
2.4.1- HISTOIRE DE LA MALADIE.....	71
TRAITEMENT INITIAL.....	71
PASSAGE AU STADE DE RESISTANCE A LA CASTRATION.....	71
PROGRESSION D'UN CLONE D'ADENOCARCINOME PEU DIFFERENCIE.....	71
DECISION DE TRAITEMENT PAR RIV ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	72
2.4.2- TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	72
EVOLUTION SOUS TRAITEMENT	72
TOLERANCE	73
2.4.3- SUIVI DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	73
2.4.4- SUIVI EN IMAGERIE NUCLEAIRE	73
EXAMENS TEP/TDM PRE-THERAPEUTIQUE.....	73
SCINTIGRAPHIES POST THERAPEUTIQUES	75
TEP/TDM D'ÉVALUATION POST THERAPEUTIQUE.....	77
2.4.5- SUIVI POST THERAPEUTIQUE	78
2.5- PATIENT 4 : MR P.	79
2.5.1- HISTOIRE DE LA MALADIE.....	79
TRAITEMENT INITIAL.....	79
RECIDIVE BIOLOGIQUE	79
PASSAGE AU STADE DE MCPRC.....	79
DECISION DE TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	79
2.5.2- TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617.....	80
EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.....	80
TOLERANCE.....	80
2.5.3- SUIVI DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	81
2.5.4- SUIVI EN IMAGERIE NUCLEAIRE	81
EXAMENS TEP /TDM PRE-THERAPEUTIQUE	81
SCINTIGRAPHIES POST THERAPEUTIQUES	82
TEP/TDM D'ÉVALUATION POST THERAPEUTIQUE.....	84
2.5.5- SUIVI POST THERAPEUTIQUE	85
3- SYNTHÈSE	86

PARTIE 3 : DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE..... 88

1- EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT	88
1.1- EVALUATION DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	88
1.1.1- MODALITES D'ÉVALUATION DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	88
1.1.2- EFFICACITE BIOLOGIQUE DU TRAITEMENT PAR ¹⁷⁷ LU-PSMA-617	89
1.1.3- DELAIS DE SURVENUE ET DURABILITE DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	91
1.1.4- VALEUR PRONOSTIQUE DE LA REPONSE BIOLOGIQUE	91
1.1.5- FACTEURS INFLUENÇANT LA REPONSE BIOLOGIQUE	91
1.2- EVALUATION DE LA REPONSE CLINIQUE	92
1.2.1- AMELIORATION DU CONTROLE ANTALGIQUE	92
1.2.2- AMELIORATION DE L'ÉTAT GENERAL ET DE LA QUALITE DE VIE	92
1.3- EVALUATION DE LA REPONSE EN IMAGERIE	93
1.3.1- IMPORTANCE DE L'IMAGERIE PRE-THERAPEUTIQUE	93

1.3.2- IMAGERIE D'ÉVALUATION	93
INTERET DE L'ÉVALUATION PAR TEP/TDM.....	93
INTERPRÉTATION DE LA TEP/TDM	94
LIMITES DE L'ÉVALUATION PAR TEP/TDM	94
2- ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE DU TRAITEMENT	95
2.1- TOXICITÉ HÉMATOLOGIQUE.....	95
2.2- TOXICITÉ HÉPATIQUE.....	97
2.3- XÉROSTOMIE ET XÉROPHTALMIE	97
2.4- NEPHROTOXICITÉ	98
CONCLUSION.....	100
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES	111
RESUME	117

ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Facteurs plaçant pour une évolution métastatique de récurrence biologique	en cas 18
Figure 2 : Dissémination métastatique du CaP	20
Figure 3 : Structure schématique du PSMA	32
Figure 4: Biodistribution physiologique de la ¹⁸ F-Fluorocholine	38
Figure 5 : Biodistribution physiologique du ⁶⁸ Ga-PSMA-11	40
Figure 6 : Module de radio-marquage du PSMA-617 par le ¹⁷⁷ Lu	46
Figure 7 : Poches réfrigérantes utilisées pour le refroidissement des glandes salivaires	47
Figure 8 : Mise en œuvre de l'administration du traitement par ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	48
Figure 9 : Seringue de ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 protégée par un cache plombée et branchement	48
Figure 10 : Réalisation des mesures dosimétriques (ici au niveau du thorax)	49
Figure 11 : Modalités de suivi théorique des patients.....	50
Figure 12 : Evolution de la concentration sérique de PSA sous traitement (patient 1)	57
Figure 13 : TEPs pré-thérapeutique : TEP-FCH (gauche) et TEP ⁶⁸ Ga-PSMA-11 (droite)	58
Figure 14 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 1)	59
Figure 15 : TEP-FCH initiale et après 3 cycles de traitement par ¹⁷⁷ Lu-PSMA617	60
Figure 16 : Variations des valeurs de SUVmax des lésions cibles métastatiques sur la TEP/TDM - FCH (patient 1)	60
Figure 17 : TEP-FCH (novembre 2018) objectivant une progression ostéo-médullaire	61
Figure 18 : Evolution de la concentration sérique de PSA sous traitement (patient 2)	64
Figure 19 : TEPs préthérapeutiques : FCH (gauche) et ⁶⁸ Ga-PSMA-11 (droite).....	65
Figure 20 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 2)	67
Figure 21 : Evolution de la TEP-FCH après traitement (Patient 2).....	68
Figure 22 : Variations des valeurs de SUVmax des lésions cibles métastatiques ayant répondu au traitement sur la TEP/TDM FCH d'évaluation (patient 2)	69
Figure 23 : Evolution de l'aspect TEP au ⁶⁸ Ga-PSMA-11	70
Figure 24 : TEPs TDM pré-thérapeutique coupes axiales centrées sur la partie de la lésion prostatique fixant la FCH (gauche) mais négative sur la TEP au PSMA-11 (droite).....	74
Figure 25 : TEPs TDM pré thérapeutique : FCH (gauche) et ⁶⁸ Ga-PSMA-11 (droite).....	74
Figure 26 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 3)	76
Figure 27 : Evolution de la TEP/TDM - FCH après 2 cycles de traitement par RIV (coupes axiales centrées sur la lésion prostatique).....	77
Figure 28 : Evolution de la TEP/TDM – FCH après 2 cycles de traitement par RIV (coupes axiales centrées sur la lésion sacrée)	78
Figure 29 : Evolution de la concentration sérique du PSA sous traitement (patient 4)	81
Figure 30 : TEPs pré-thérapeutiques : FCH (gauche) et ⁶⁸ Ga-PSMA-11 (droite).....	82
Figure 31 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 4)	83
Figure 32 : Evolution de la TEP-FCH après traitement (patient 4)	84
Figure 33 : Variations des valeurs de SUVmax des lésions métastatiques prises comme cibles sur la TEP/TDM à la FCH (patient 4)	85
Figure 34 : Etat des lieux actuel du traitement par ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.....	100
Figure 35 : Groupes pronostic ISUP.....	111
Figure 36 : Classification TNM clinique 2010 du cancer prostatique.....	111
Figure 37 : Stades cliniques du cancer de prostate.....	112
Figure 38 : Classification de D'Amico	112

TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des gains de survie globale induits par les principaux traitements utilisés pour le traitement du mCPRC	28
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux facteurs de risque et critères d'exclusion au traitement.....	43
Tableau 3 : Caractéristiques tumorales des patients traités par RIV	52
Tableau 4 : Caractéristiques pré-thérapeutiques des patients traités par ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.....	53
Tableau 5 : Synthèse des résultats	87
Tableau 6 : Résumé des résultats des principales études concernant la réponse biologique suite au traitement par ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	90
Tableau 7 : Résumé des principales études concernant la tolérance du traitement par ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	96
Tableau 8 : Données biologiques concernant le patient 1	113
Tableau 9 : Données biologiques concernant le patient 2	114
Tableau 10 : Données biologiques concernant le patient 3	115
Tableau 11 : Données biologiques concernant le patient 4	116

GLOSSAIRE

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CaP : Cancer prostatique

CPRC : Cancer prostatique résistant à la castration

CPHS : Cancer prostatique hormono-sensible

DHT : 5 α -dihydrotestostérone

FCH : ¹⁸F-fluorocholine, radiotracer analogue fluoré de la choline marqué avec du Fluor-18

HT : hormonothérapie

mCPRC : Cancer prostatique métastatiques résistant à la castration

mCPHS : Cancer prostatique métastatique hormono-sensible

PSA : Prostate-specific antigen

PSMA : antigène membranaire spécifique de la prostate

PSMA-11 : radiotracer dont le vecteur est un ligand du PSMA marqué au gallium-68

PT : prostatectomie totale

RA : Récepteur aux androgènes

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RT : radiothérapie

RIV : radiothérapie interne vectorisée

TEP : tomographies par émission de positons

¹⁸F-FDG : ¹⁸F-fluorodesoxyglucose, radiotracer analogue du glucose marqué au Fluor-18

¹⁷⁷Lu -PSMA-617 : ligand du PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate (CaP) représente un enjeu majeur de santé publique dans les pays développés. En effet, il constitue le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans, en termes de prévalence, en France et dans la plupart des pays industrialisés. La France occupe le 3^{ème} rang des pays de l'Union européenne ayant le taux d'incidence le plus élevé (1).

En France, le CaP représente près de 28 % (2) de l'ensemble des cancers incidents masculins soit une incidence estimée entre 45 388 et 52 509 nouveaux cas en 2018 (3). Plus de 79 % des nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués après 75 ans avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans (2).

Le CaP est le plus souvent de bon pronostic car d'évolution lente, avec une survie nette standardisée à l'âge à 5 ans estimée à 93% tous stades confondus en France (4).

Bien que la survie soit bonne, le cancer de prostate reste la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme, après le cancer du poumon et colorectal (8 115 décès en 2018 en France) (3).

L'hormonothérapie est l'un des piliers thérapeutiques du CaP, et représente le traitement de choix chez les patients métastatiques. Malgré une bonne sensibilité initiale à ce traitement, le CaP acquiert progressivement une résistance à la castration, continuant sa progression malgré une faible concentration d'androgènes circulants. Au stade de résistance à la castration, il devient alors plus complexe à traiter. L'acquisition progressive de résistances aux traitements conventionnels réduit progressivement l'arsenal thérapeutique.

Ce cancer restant toutefois radiosensible, un traitement systémique basé sur l'administration de radiopharmaceutiques utilisant des ligands de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) marqués au lutétium-177 (¹⁷⁷Lu) apparaît comme une alternative thérapeutique prometteuse avec des résultats encourageants publiés dans la littérature depuis 2015 par les équipes allemandes (5).

La présente thèse résume la mise en place et le déroulement de la première expérience française de traitement par radiothérapie interne vectorisée au ligand du PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu (¹⁷⁷Lu -PSMA-617) pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCPRC) dans le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Tenon/Saint-Antoine.

Partie 1 : Généralités

Dans cette première partie, nous présenterons le CaP, les étapes clefs de son évolution la plus classique ainsi que les principaux moyens thérapeutiques actuels. Puis, nous définirons la place de la médecine nucléaire dans l'arsenal thérapeutique du CaP avec la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et les examens d'imageries nucléaires pertinents dans le cadre de cette stratégie thérapeutique.

1- Histoire naturelle : du cancer localisé au cancer métastatique résistant à la castration

Le CaP est caractérisé par une prolifération des cellules épithéliales de cette glande, dont la multiplication anarchique conduit à l'apparition d'une tumeur maligne. Soixante-dix pour cent des tumeurs se développent dans la zone périphérique de la prostate et dans 90% des cas, il s'agit d'adénocarcinomes (6).

Les cellules tumorales naissent au niveau de l'épithélium, dans les couches basales. L'accumulation d'anomalies génétiques (mutations somatiques tumorales) au sein de ces cellules entraîne une perte de leur équilibre prolifération/différenciation/apoptose aboutissant à une prolifération excessive et non régulée. Cette prolifération épithéliale progresse jusqu'à envahir ensuite le stroma (7).

La tumeur s'étend initialement localement, restant alors localisée/ intra-capsulaire. Dès lors qu'il existe une effraction extra-capsulaire, les cellules tumorales peuvent ensuite disséminer en dehors de la loge prostatique et former des métastases (8).

1.1- Prise en charge initiale du CaP localisé

La plupart des CaP sont actuellement diagnostiqués à un stade localisé (90 à 95% des cancers diagnostiqués), chez des patients asymptomatiques (9). Un traitement initial radical de la tumeur peut alors être envisagé, dans un but curatif (10).

1.1.1- Scores et classifications

Des formes plus ou moins agressives de CaP ont été identifiées et sont classées selon différents grades et classifications, permettant de guider la prise en charge initiale (2).

Le score histopronostique de Gleason (cf annexes) comporte 5 grades architecturaux allant de 1 à 5. Il est obtenu en additionnant les deux grades histologiques les plus représentés sur les biopsies tumorales, le premier chiffre représentant le grade prédominant.

La somme définit 9 scores allant de 2 (cancer bien différencié) à 10 (cancer indifférencié).

Ce score étant imparfait, il a été revu lors des conférences de consensus de l'ISUP en 2014 (cf annexes). Actuellement, on utilise une nomenclature en 5 groupes pronostiques, définis selon le calcul du score de Gleason (le groupe 1 étant de meilleur pronostic) (2).

La classification de d'Amico différencie 3 sous-catégories de CaP localisés en fonction de leur risque d'évolution (cf annexes) : faible risque, risque intermédiaire et risque élevé. Cette classification prend en compte le stade TNM clinique (Tumor Node Metastase) (Cf annexes), le groupe ISUP selon le score de Gleason (Cf annexes) et la valeur initiale de la concentration sérique du prostate-specific antigen (PSA) (2).

La prise en charge initiale du CaP localisé est guidée par le sous-groupe de d'Amico dans lequel est catégorisé le patient. En effet, la progression tumorale est liée au stade et au grade de la tumeur (11).

Les tumeurs peu différenciées histologiquement progressent plus fréquemment et plus rapidement vers un stade métastatique que les tumeurs bien différenciées. Le délai moyen entre le diagnostic et l'apparition de métastases varie de 5 ans pour les scores de Gleason de 8 à 10, à plus de 15 ans pour les scores de Gleason inférieur à 6 (11).

1.1.2- Options thérapeutiques de traitement curatif initial

Il existe plusieurs options thérapeutiques pour le traitement curatif initial du CaP localisé. Elles doivent être discutées au cas par cas, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La décision est ensuite prise conjointement avec le patient, informé de la balance bénéfices/risques de chaque option thérapeutique (12).

Surveillance active

La surveillance active consiste en un contrôle régulier de la concentration sérique du PSA (tous les 3 à 6 mois avec le calcul du temps de doublement), du toucher rectal et un contrôle histologique par nouvelles biopsies dans les 18 mois suivants la biopsie initiale (2). Les modalités de mise en œuvre de la surveillance active ne sont actuellement pas consensuelles. L'objectif de la surveillance active est d'attendre et de repérer précocement une progression tumorale afin d'entreprendre un traitement à visée curative au moment opportun. La surveillance active est une option thérapeutique recommandée pour les tumeurs de faible risque évolutif, chez des patients bien sélectionnés (2).

Prostatectomie totale

La prostatectomie totale (PT) consiste en l'ablation totale de la prostate et des vésicules séminales. Elle est l'option thérapeutique majeure pour les patients atteints d'une maladie à risque faible ou intermédiaire, en fonction de leurs comorbidités et de leur espérance de vie (2). La PT fait également partie des options à envisager pour des maladies à plus haut risque, mais seulement dans des cas bien sélectionnés et sans préservation des bandelettes neurovasculaires (13).

Un curage ganglionnaire extensif est associé si le risque d'extension ganglionnaire, calculé en utilisant les tables de Partin, Briganti et Roach, est estimé supérieur à 5% (13).

Une radiothérapie externe adjuvante sur le lit tumoral est recommandée chez les patients présentant un risque élevé de rechute locale (pT3 pN0 avec des marges positives et / ou une invasion des vésicules séminales) (2).

En cas d'atteinte ganglionnaire objectivée après curage lymphatique ou de persistance d'une concentration de PSA > 0,1 ng/ml après PT, un traitement adjuvant par déprivation androgénique et/ou radiothérapie externe du lit tumoral est associé (2).

Radiothérapie externe

La radiothérapie (RT) externe consiste en l'irradiation de la tumeur ou du lit chirurgical à l'aide de rayons à haute énergie. Il existe plusieurs protocoles de radiothérapie externe. La méthode de référence est la radiothérapie externe avec modulation d'intensité (IMRT), éventuellement guidée par l'imagerie (IGRT) (13).

Il s'agit d'une option thérapeutique envisageable seule pour les tumeurs à faible risque. Elle peut être associée à une irradiation des chaînes ganglionnaires, à un traitement par anti-androgènes ou à la curiethérapie pour les groupes de plus mauvais pronostic (2).

Curiethérapie

La curiethérapie consiste en l'implantation de radio-éléments (Iode-125 ou irridium-192) dans la tumeur par voie transpérinéale, sous contrôle échographique (sonde endorectale) et sous anesthésie générale. L'implant perd son activité graduellement permettant une irradiation prolongée de la tumeur sur plusieurs mois (2). Elle peut être exclusive ou associée à la radiothérapie externe (2).

La curiethérapie exclusive à faible débit de dose (Iode-125), est une option envisageable chez des patients sélectionnés selon différents critères incluant le stade clinique, le score de Gleason, la concentration de PSA initiale, le volume prostatique et le score international de symptômes prostatiques (IPSS) (2).

La curiethérapie interstitielle à haut débit de dose par Iridium 192 en monothérapie est une technique en cours d'évaluation qui ne peut être proposée en routine (2).

Traitements focaux

Les traitements focaux tels que la cryothérapie et les ultrasons focalisés de haute intensité peuvent être proposés dans le cadre d'essais cliniques, chez des patients à bas risque sélectionnés (2).

1.2- Récidive biologique du CaP initialement traité de manière curative

Une réaugmentation de la concentration sérique du PSA au cours de la surveillance est le premier signe de la récurrence, c'est un indicateur très précoce qui précède le plus souvent la survenue de métastases cliniques de plusieurs années (12).

On distingue les récurrences : micro-métastatiques, locales et/ou métastatiques.

Quel que soit le traitement initialement choisi, il existe actuellement des solutions de rattrapage en cas d'échec local. Il est donc essentiel de détecter précocement et de localiser avec précision les récurrences, afin de proposer le traitement le plus adapté (14).

Un bilan d'imagerie est donc nécessaire pour rechercher une récurrence locale, la présence de métastases et leur nombre, afin de guider précisément la prise en charge thérapeutique.

1.2.1- Définition

La récurrence biologique est définie par la persistance d'une concentration sérique de PSA détectable après prostatectomie totale ou la réapparition d'une concentration de PSA détectable après une période d'indétectabilité (15).

Les seuils sont différents en fonction du traitement initial. Après prostatectomie totale, la valeur seuil de 0,2 ng/ml avec une concentration de PSA ascendante sur deux dosages successifs a été retenue (2)(12).

Le seuil de récurrence biologique après radiothérapie/curiethérapie est défini par une valeur supérieure au nadir du PSA + 2ng/ml (16).

La définition de la récurrence biologique après cryothérapie, ultrasons focalisés ou curiethérapie n'est pas standardisée (12).

Une récurrence biologique survient chez 27 à 53% des patients atteints d'un CaP initialement localisé, dans les 10 ans suivant le traitement par PT ou radiothérapie (12).

Un patient en situation de récurrence biologique peut avoir un bilan d'imagerie négatif (micrométastases) ou bien une récurrence locale et/ou métastatique (14).

1.2.2- Facteurs de risque de progression métastatique

Les facteurs de risque de survenue de métastases en cas de récurrence biologique avec bilan d'imagerie négatif reposent sur des critères clinico-biologiques et histo-pathologiques basés sur les caractéristiques de la tumeur initiale et sur la cinétique du PSA au moment de la récurrence biologique (intervalle libre entre le traitement initial et la récurrence biologique) (17). Ils sont résumés dans la figure 1.

Figure 1 : Facteurs plaçant pour une évolution métastatique en cas de récurrence biologique

	Facteurs en faveur d'une évolution métastatique
Facteurs liés à la tumeur initiale (avant le premier traitement)	Score de Gleason ≥ 8 Stade T3-T4 PSA ≥ 20 ng/mL
Intervalle de temps entre le traitement initial et la récurrence biologique	Intervalle libre entre traitement et récurrence biologique $< 2-3$ ans
Facteurs liés au taux de PSA au moment de la récurrence biologique	Taux ≥ 10 ng/mL Vélocité ≥ 2 ng/mL/an Temps de doublement $< 8-12$ mois

Source : O.Rouvière - 2012 (14)

1.2.3- Attitude thérapeutique

Au moment de la récurrence biologique, lorsque les métastases sont microscopiques et donc non visualisables par les techniques d'imagerie actuelles, la stratégie thérapeutique suit un raisonnement probabiliste. Plus le patient cumule de facteurs de risque d'évolution métastatique, moins il devient pertinent de lui proposer un traitement de rattrapage local (14).

En l'absence de facteur de mauvais pronostic (\leq pT3a, délai de survenue d'une récurrence biochimique $>$ 3 ans, délai de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) $>$ 12 mois, score de Gleason \leq 7), une surveillance active est recommandée chez les patients présentant une récurrence biochimique sans lésion objectivée sur le bilan d'imagerie (12).

En cas de récurrence biologique après PT avec des facteurs pronostic péjoratifs, un radiothérapie de rattrapage est à envisager (12).

En cas de détection de métastases sur le bilan d'imagerie, la prise en charge est alors celle du CaP métastatique.

1.3- CaP métastatique

Il s'agit d'un groupe très hétérogène de patients et plusieurs situations cliniques peuvent être observées (2):

- CaP d'emblée métastatique :

Les métastases sont présentes lors du diagnostic initial du CaP dans une minorité de cas (10 à 15% des cas) (9). Ces cancers d'emblée métastatiques sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et la symptomatologie peut être sévère, liée notamment aux métastases osseuses (9).

- Récidive métastatique après traitement local :

Les métastases sont détectées le plus souvent au cours du suivi de patient initialement traités pour un cancer localisé, présentant secondairement une récurrence biologique. Des métastases apparaissent au cours du suivi de ces patients dans 12 à 20% des cas (18)(19), avec un délais moyen de 8 ans après prostatectomie et de 7 ans après radiothérapie (14).

- Progression métastatique en cours de traitement par hormonothérapie :

Il s'agit alors du cancer de prostate résistant à la castration métastatique (mCPRC).

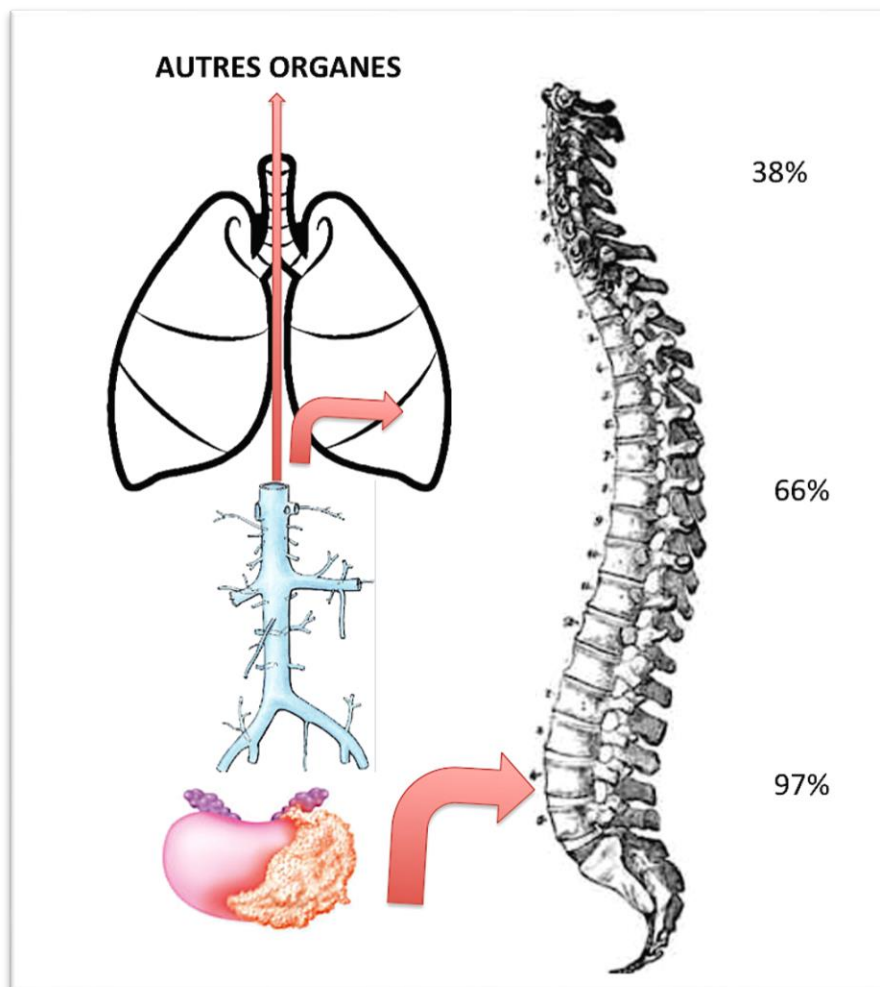
La dissémination métastatique est un événement clé dans l'histoire de la maladie car elle marque le passage progressif d'une maladie locorégionale curable à une maladie généralisée chronique (20). On distingue actuellement l'atteinte oligo-métastatique et pluri-métastatique.

1.3.1- Dissémination métastatique

La dissémination métastatique se fait via deux voies : sanguine et lymphatique. L'os est le site métastatique préférentiel. En effet, 90% des métastases du CaP concernent le squelette, en particulier le bassin et le rachis lombaire (18).

Les localisations métastatiques peuvent également, mais plus rarement, atteindre le foie, les poumons, les surrénales et les organes pelviens (20).

Figure 2 : Dissémination métastatique du CaP



Source : inspiré de Budendorf et al. – Human Pathology – 2000

1.3.2- CaP oligométastatique

Le CaP oligo-métastatique est une entité nouvelle, définissant un CaP avec un nombre limité de localisations secondaires. Il n'y a aujourd'hui pas de définition consensuelle du stade oligo-métastatique concernant le nombre et la localisation des métastases (3 à 5 selon les auteurs) (2).

Ce stade devient de plus en plus fréquent du fait des progrès de l'imagerie notamment grâce à l'utilisation des nouveaux traceurs (choline ou ligands du PSMA) lors des tomographies par émission de positons (TEP), permettant une détection précoce de petites lésions (2).

La prise en charge inclue celle de la tumeur primitive (en cas de maladie oligo-métastatique d'emblée), le traitement local des métastases et un éventuel traitement systémique associé. Les possibilités de traitement local des oligométastases sont la chirurgie, la radiothérapie, la cryothérapie ou la radio-fréquence. De nombreux essais sont en cours afin d'évaluer les différentes approches thérapeutiques et il n'existe actuellement pas de recommandations consensuelles sur la prise en charge des patients oligo-métastatiques (2).

1.3.3- CaP métastatique hormono-sensible (mCPHS)

Lorsque les métastases sont trop nombreuses pour permettre un traitement local, il s'agit alors d'un cancer plurimétastatique dont le traitement est d'emblée systémique.

Du fait de l'hormono-sensibilité initiale, le traitement standard de première ligne repose sur une suppression androgénique associée soit à une chimiothérapie par docétaxel soit à l'acétate d'abiratérone (2).

La suppression androgénique peut se faire soit par castration chimique : traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes, soit par castration chirurgicale : pulpectomie / orchidectomie (2).

Les principaux traitements hormonaux sont les suivants (21):

- Les agonistes de la de la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) à longue durée d'action qui sont des analogues synthétiques de la LHRH qui entraînent une régulation négative de ses récepteurs, en supprimant la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et donc la production de testostérone. La première injection induit une augmentation transitoire de la LH et de la FSH, conduisant à un phénomène de « flair up ». Un traitement concomitant par un anti-androgène permet de limiter ce phénomène (21).

- Les antagonistes de la LHRH : ces molécules se lient directement aux récepteurs de la LHRH, ce qui entraîne une diminution des taux de LH, de FSH et de testostérone sans flair up.
- Les anti-androgènes sont des molécules qui entrent en compétition avec les androgènes au niveau des récepteurs. Elles sont classées selon leur structure chimique (stéroïdien ou non stéroïdiens) (21).

1.3.4- Pronostic du CaP métastatique

Le pronostic du CaP métastatique est très variable selon :

- les caractéristiques des métastases :

Le nombre (>5) et la localisation des métastases osseuses ainsi que la présence de lésions viscérales sont identifiés comme étant des facteurs de mauvais pronostic, associés à une diminution de la survie globale (22).

La présence d'une dissémination métastatique osseuse, grève le pronostic de façon péjorative (23). De plus, les métastases osseuses sont souvent pourvoyeuses d'une altération de la qualité de vie du fait d'une morbidité importante (douleurs, fractures pathologiques, compression de la moelle épinière voire insuffisance médullaire) (19).

- le stade auquel surviennent les métastases (cancer hormono-sensible ou résistant à la castration).

1.4- CaP résistant à la castration (CPRC)

Malgré un excellent taux de réponse à la première ligne d'hormonothérapie (80%)(24), la résistance à la castration survient chez 10 à 20% des patients atteints de CaP dans les 5 ans suivant la castration (17). Chez les patients traités par déprivation androgénique, le taux de passage à l'hormorésistance est estimé à 8.3% par an (25).

1.4.1- Définition de la résistance à la castration

Il s'agit d'une progression de la maladie alors que les concentrations sériques de testostérone sont inférieures au seuil de castration (< 50 ng/dl ou 1,7 nmol/l) (2).

Cette progression peut être :

-morphologique, objectivée par l'imagerie (apparition d'au moins deux nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST sur le scanner) (2).

- et/ou biologique : trois augmentations de la concentration du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/ml (2).

Une progression symptomatique seule n'est pas suffisante (2).

La résistance à la castration peut s'associer ou non à la présence de métastases :

- Plus de 84% des CPCR sont métastatiques dès le diagnostic de résistance à la castration. Soit il s'agit d'une progression métastatique d'un mCPHS sous hormonothérapie; soit c'est l'apparition de métastases dans le cadre du suivi d'un CPHS non métastatique sous hormonothérapie qui marque le passage à la résistance à la castration (27).
- Trente trois pour cent des CPCR initialement non métastatiques deviennent métastatiques dans les 2 ans qui suivent le passage à l'état de résistance à la castration (28).

Le passage à l'état de résistance à la castration est un tournant dans la maladie qui modifie l'attitude thérapeutique mais également la survie médiane (60 mois en cas de mCPHS versus 18 à 24 mois en cas de mCPCR) (29).

1.4.2- Physiologie prostatique et rôle des androgènes

La prostate est un organe qui présente plusieurs types cellulaires, dont 2 expriment le récepteur aux androgènes (RA) : les cellules du stroma et les cellules épithéliales luminales différenciées. Les cellules souches et neuroendocrines n'expriment pas le récepteur aux androgènes et sont donc par définition androgéno-indépendantes (30).

L'androgène majoritaire dans la prostate est la 5 α -dihydrotestostérone (DHT), métabolisé dans les cellules à partir de la testostérone par une enzyme appelée 5 α -réductase (30).

Le récepteur aux androgènes est un récepteur nucléaire qui fonctionne comme un facteur de transcription inductible par son ligand. Son action est contrôlée par des protéines corégulatrices (coactivateurs et corépresseurs) et par des voies de signalisation sous la dépendance des facteurs de croissance. Il régule des gènes codant pour des protéines impliquées notamment dans la prolifération, la survie et la migration des cellules (30).

On peut citer notamment le gène du PSA dont la transcription est régulée positivement par le RA. Son expression reflète donc l'activité du RA (31).

Dans la prostate adulte et saine, les androgènes agissent sur les cellules épithéliales (maintien d'un état différencié et quiescent) et sur les cellules du stroma (production de substances variées, dont des facteurs de croissance et cytokines essentiels à l'homéostasie prostatique (7).

Le fonctionnement normal de la prostate la place à la fois au centre du système hormonal (métabolisme de la testostérone), urinaire et sexuel (production du sperme). Il repose sur les interactions entre l'épithélium et le stroma, sous l'influence des androgènes, qui guident la différenciation, l'activité cellulaire et l'apoptose (7).

1.4.3- Implication du RA dans le CaP et les mécanismes de résistance à la castration

La glande prostatique et le CaP sont sensibles à la présence de testostérone et l'absence de cette dernière entraîne une apoptose massive des cellules (7). L'expression du RA est documentée à tous les stades d'évolution du CaP. Celui-ci joue un rôle-clé dans la prolifération et la survie des cellules cancéreuses prostatiques (24).

Les androgènes et leurs récepteurs ont initialement un rôle permissif dans l'apparition et la progression du carcinome prostatique ; c'est pourquoi le traitement initial consiste à créer artificiellement une andropause, autrement dit, une castration. Ainsi, le blocage androgénique empêche l'action des androgènes par suppression de leur production, éventuellement complétée par un blocage des récepteurs périphériques aux androgènes. (24).

L'efficacité de l'hormonothérapie est cependant transitoire. En effet, dans un délai très variable, pouvant aller de quelques mois à plusieurs années, un contingent tumoral capable de survivre et de se développer en l'absence d'androgènes peut apparaître et être responsable d'une évolution péjorative (7).

L'acquisition de cette résistance à la castration est le plus souvent due à des événements moléculaires qui permettent le maintien des activités du RA en dépit des faibles taux d'androgènes induits par la castration (30). Ces modifications sont probablement présentes très tôt dans la maladie et démasquées par le blocage androgénique (sélection clonale) (7).

Les principaux mécanismes évoqués sont les suivants :

- L'augmentation la synthèse paracrine de DHT au sein du stroma tumoral, à partir de la testostérone circulante (7).
- L'acquisition par les cellules tumorales prostatiques d'une hypersensibilité aux androgènes, par surexpression du RA. Celle-ci est en général liée à une amplification du gène du RA (dans 25-30 % des CPRC) (24). Plus rarement, une mutation est responsable de l'absence de la dégradation du RA.
- La transactivation du RA, via une synergie des voies de signalisation dépendantes de facteurs de croissance, mais également de la modification du mode d'action des coactivateurs et des corépresseurs (32).
- L'émergence de formes mutées ou de variants d'épissage du RA, le rendant constitutivement actif en l'absence de ligand (33).

Une autre explication de la résistance à la castration n'impliquant pas le RA est la prolifération d'un clone de cellules neuroendocrines (31). Celles ci, initialement présentes en faibles quantités, sont sélectionnées sous la pression des anti androgènes (31). Dans ce cas, la prolifération tumorale n'est alors plus reflétée par la concentration de PSA étant donné l'absence d'expression du RA par les cellules neuroendocrines.

1.4.4- Arsenal thérapeutique actuel du mCPRC

Les principaux traitements actuellement disponibles pour le mCPRC sont les hormonothérapies de 2nd génération et les chimiothérapies de type taxanes. Chez les patients métastatiques, l'instauration rapide d'un traitement systémique permet d'améliorer la survie, de retarder l'apparition de symptômes en lien avec les métastases et de prévenir les complications liées à la progression de la maladie (2). Cependant, ces traitements peuvent induire des effets secondaires parfois importants.

Chimiothérapies

- Docetaxel

Il s'agit d'un alcaloïde, de la famille des taxanes. Il agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation, conduisant ainsi à une diminution de la tubuline libre aboutissant à la mort cellulaire (34).

Ce médicament possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement du CPRC, en association avec des corticoïdes pour réduire l'incidence et les risques de rétention hydrique et d'hypersensibilité. Il est administré par voie intra veineuse au rythme d'un cycle toutes les 3 semaines (35).

Les effets secondaires précoces observés sont principalement des manifestations immuno-allergiques, une hématotoxicité touchant essentiellement la lignée blanche (neutropénie), une asthénie et une alopecie. Le risque de neutropénie fébrile est peu fréquent (3 à 4%)(36).

Les effets plus tardifs pouvant survenir sont une onycholyse, des arthralgies, des myalgies, des larmoiements (liés en partie à la perte des cils) et des neuropathies périphériques (36).

- Cabazitaxel

Le cabazitaxel est un agent antinéoplasique qui agit en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules. Le cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Cette action conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires (37).

Ce médicament possède l'AMM en seconde ligne chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie. Il est administré par voie intra veineuse au rythme d'un cycle toutes les 3 semaines (38).

Des événements indésirables de grade ≥ 3 sous cabazitaxel ont été constatés chez 57,4 % des patients (39). Les plus fréquents étaient hématologiques (neutropénies : 21,3 %), digestifs (diarrhée : 6,2 % versus 0,3 %) et généraux (asthénie : 4,6 %) (39).

Hormonothérapies de 2nd génération

- Enzalutamide

L'enzalutamide est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes. L'enzalutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés, et inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux antiandrogènes. Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et peut induire leur apoptose et la régression tumorale (40).

Ce médicament a l'AMM comme seconde ligne de traitement chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie. Il est administré par voie orale (4 gélules de 40 mg/jour par jour). La castration médicale par un analogue de la LHRH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale (38).

Ce traitement est généralement bien toléré, sans nécessité de co prescription de corticoïdes. Les événements indésirables les plus fréquents sont des bouffées de chaleur (20%) et des céphalées (12%) (41).

- Acétate d'abiratérone

Cette molécule est transformée in vivo en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Il bloque sélectivement deux enzymes qui catalysent des réactions clés dans la synthèse des androgènes aux niveaux testiculaire, surrénalien mais aussi intratumoral (42).

Ce traitement est administré par voie orale (4 comprimés de 250 mg/jour).

Ce médicament a l'AMM chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique ou lorsqu'une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. Il est également indiquée en seconde ligne, chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie (9).

Une corticothérapie au long cours y est associée du fait du blocage du cytochrome CYP17, entraînant un blocage de la synthèse du cortisol et de la testostérone mais pas de l'aldostérone (hyperaldostéronisme réactionnel) (43).

Les événements indésirables décrits sont des oedèmes périphériques (tous grades confondus : 31%), des hypokaliémies (17 %), des infections des voies urinaires (12 %) et des hypertensions artérielles (10 %) (41).

Dichlorure de radium

Le dichlorure de radium ^{223}Ra (radium-223) est un radio pharmaceutique utilisant des rayonnements alpha dans le cadre d'une radiothérapie interne vectorisée (44).

Le ^{223}Ra agit est un mimétique du calcium, qui s'accumule dans les zones où le remodelage osseux est augmenté (métastases squelettiques), et induit l'apoptose par le biais de cassures double brin de l'ADN (44).

Le faible parcours et l'importante densité linéique d'énergie des rayonnements alpha émis par le ²²³Ra (100 µm ou ≤10 diamètres de cellules) permettent d'éviter les effets néfastes sur les tissus normaux environnants et permettent des effets ciblés (44).

C'est une option thérapeutique envisageable dans le traitement du mCRCP, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues (2).

En l'absence de donnée comparative, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de l'acétate d'abiraterone chez les patients peu symptomatiques ayant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser (45).

Les évènements indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude ALYMPCA étaient des diarrhées (25,2 %), des thrombopénies (11,5) et des neutropénies (5,0%), tous grades confondus (45).

Tableau 1 : Synthèse des gains de survie globale induits par les principaux traitements utilisés pour le traitement du mCPRC

Essai	Traitement	Ligne de traitement	SG (mois)
TAX 327 (2004) (48)	Docetaxel vs Mitoxantrone	1 ^{ère} ligne	18,9 vs 16,4
TROPIC (2010) (49)	Cabazitaxel + prednisone vs mitoxantrone + prednisone	1 ^{ère} ligne	15.1 vs 12.7
PREVAIL (2014) (47)	Enzalutamide vs placebo	1 ^{ère} ligne	35,3 vs 31,3
COU-AA302 (2013) (46)	Abiraterone vs placebo	1 ^{ère} ligne	34,7 vs 30,3
AFFIRM (2012) (51)	Enzalutamide vs placebo	2 ^{ème} ligne après docetaxel	18,4 vs 13,6
COU-AA302 (2013) (46)	Abiraterone vs placebo	2 ^{ème} ligne après chimio	15,8 vs 11,2 mois
ALSYMPCA (2013) (45)	Radium-223 +traitement standard vs placebo+ traitement standard	après (57 %) ou avant (43 %) docetaxel	14,9 vs 11,3

Sources : références bibliographiques (45-51)

1.4.5- Stratégie thérapeutique du mCPRC

Traitements de 1^{ère} ligne

Il n'existe actuellement pas de facteur prédictif clairement identifié permettant de choisir le traitement le plus adapté entre une hormonothérapie de 2^{ème} génération et une chimiothérapie (2).

Chez les patients métastatiques peu ou pas symptomatiques, sans métastase viscérale, une hormonothérapie de 2^{ème} génération est le plus souvent préconisée (2).

En cas de tumeur dont la présentation est plus agressive (tumeur indifférenciée, neuro-endocrine, métastases viscérales ou osseuses très symptomatiques, échappement rapide après hormonothérapie initiale), une chimiothérapie est préférée si l'état général et les comorbidités du patient le permettent (2).

Traitements de 2^{ème} ligne

Les options thérapeutiques sont les hormonothérapies de 2^{ème} génération, le docetaxel et le cabazitaxel (chimiothérapie de 2^{ème} ligne après docetaxel) (38). Une chimiothérapie est à privilégier si la 1^{ère} ligne de traitement était une hormonothérapie de 2^{ème} génération pour éviter les résistances croisées entre abiratérone et enzalutamide (2). Le ²²³Ra-chlorure n'est indiqué que chez les patients présentant uniquement des métastases squelettiques (2).

L'état général du patient est également un facteur à prendre en compte dans le choix du traitement. Ainsi, chez les patients risquant un cumul de toxicité des taxanes ou dont l'état général ne permet pas de supporter une reprise de la chimiothérapie, une hormonothérapie de 2^{ème} génération sera préférée. Chez les patients dont la maladie a progressé rapidement sous hormonothérapie, le cabazitaxel pourrait être proposé, à condition que le traitement de 1^{ère} ligne par le docétaxel ait été bien toléré (2).

Traitements de 3^{ème} ligne

L'APCCC 2017 (Advanced Prostate cancer Consensus Conférence) (53) recommande comme traitement de troisième intention le cabazitaxel et les inhibiteurs de la signalisation des récepteurs androgènes et des AR (2). Concernant la RIV par ¹⁷⁷Lu-PSMA, il est nécessaire que son efficacité soit prouvée par un essai randomisé avant que ce traitement soit recommandé à large échelle. C'est le but de l'essai international de phase III « Vision » promu par le laboratoire Endocyte actuellement en cours (54).

2- Place de la médecine nucléaire dans le mCPRC :

RIV au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

La médecine nucléaire est actuellement une discipline principalement diagnostique mais qui évolue de plus en plus vers un domaine de spécialité thérapeutique, voire théranostique.

Le terme théranostique est un néologisme qui dérive de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic ». Il s'agit de l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur. En pratique, un même vecteur est couplé à différents radioisotopes (55) :

-Un radioisotope émetteur γ / β +, à usage diagnostic, permettant de réaliser une imagerie scintigraphique afin de visualiser les cibles thérapeutiques, de sélectionner les patients à traiter et d'évaluer la réponse au traitement.

-Un radioisotope à usage thérapeutique, émetteur de rayonnements β - ou α , permettant de traiter les cibles préalablement définies par l'imagerie, via la RIV.

2.1- Approche théranostique du mCPRC

2.1.1- Généralités sur la RIV

Principes

La RIV est une approche thérapeutique basée sur l'utilisation d'un radiopharmaceutique dont les rayonnements ionisants délivrent une dose importante à un organe cible dans un but curatif ou palliatif (56).

Un radiopharmaceutique est défini par le code de santé publique comme étant « un médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (57). Le radiopharmaceutique peut être administré par voie orale ou intra veineuse. Il est composé d'un radioisotope couplé à un vecteur (58). Le radioisotope est (58) :

- émetteur bêta (ex : iode-131, yttrium-90, lutétium-177)
- émetteur alpha (ex : radium-223, actinium-211, bismuth-212)
- émetteur d'électrons auger (ex : iode-125 et indium-111)

Le vecteur peut être :

- un anticorps
- un peptide

Lorsque le vecteur est impliqué dans un processus métabolique, on parle alors de radiothérapie métabolique (58).

Mécanismes d'action

Le tropisme tumoral du radiopharmaceutique permet de cibler les tissus tumoraux visibles ou occultes (micrométastases) afin d'obtenir un rapport activité tumorale/ activité tissus sains élevé. Cela permet d'optimiser l'efficacité tout en limitant la toxicité du traitement (58).

L'efficacité de la RIV provient essentiellement de la radioactivité émise, qui provoque, selon une exponentielle décroissante, fonction de la période effective du radiopharmaceutique, une irradiation à bas débit de dose (58).

Le rayonnement émis avec une forte activité linéique d'énergie et un parcours limité, va occasionner des lésions irréversibles de l'ADN, entraînant l'apoptose des cellules cibles.

L'action est à la fois directe sur les cellules cibles mais également indirecte, via un effet bystander (effet de voisinage des cellules irradiées sur les cellules non irradiées) (60).

La molécule vectrice peut également contribuer à l'effet tumoricide. En cas d'utilisation d'anticorps monoclonaux en tant que molécule vectrice, ceux ci stimulent les mécanismes effecteurs du système immunitaire et induisent la mort cellulaire. La cytotoxicité radiobiologique se conjugue alors aux mécanismes immunologiques (59).

L'efficacité de ce traitement est dépendante de la radiosensibilité intrinsèque de la tumeur et la masse tumorale. En effet, son efficacité est plus importante en cas de petites masses tumorales, voire de maladie résiduelle. Ceci est lié au fait que les cellules y sont moins hypoxiques et plus radiosensibles, permettant une distribution tumorale du radiopharmaceutique plus importante et plus homogène (60).

Applications actuelles

Actuellement, la principale indication de la RIV est le traitement par l'iode-131 (^{131}I) des cancers différenciés de la thyroïde.

Les microsphères chargées d'yttrium-90 (^{90}Y) ont également l'AMM pour le traitement palliatif des carcinomes hépato-cellulaires avec thrombose portale.

Les analogues de la somatostatine radiomarqués sont utilisés dans le traitement des tumeurs endocrines, considérées réfractaires aux agents classiques de chimiothérapie, notamment pour les tumeurs d'origine extra-pancréatique.

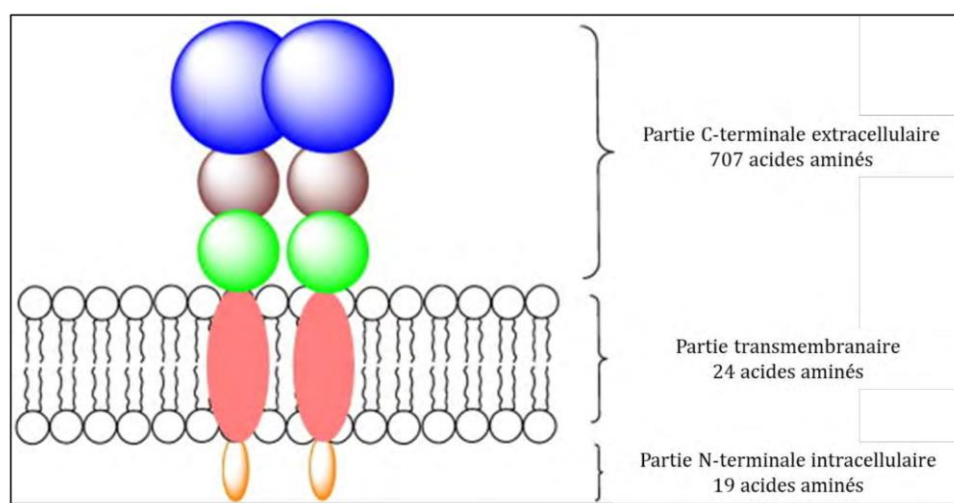
Le traitement par anticorps monoclonaux anti-CD20 marqué à l'Yttrium-90 (^{90}Y) a l'AMM pour le traitement des récives de lymphome malin non hodgkinien folliculaire CD20 positif déjà traité par chimio-immunothérapie.

Récemment, l'identification de nouvelles cibles moléculaires a conduit au développement de nouvelles applications, notamment dans le cadre du CaP.

2.1.2- Une nouvelle cible thérapeutique : Le PSMA

Le PSMA, encore appelé glutamate carboxypeptidase II, N-acetyl-a-linked acidic dipeptidase I ou folate hydrolase, est une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille des peptidases M28 (61). Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de type II de 750 acides aminés, 100 kDa qui se compose d'un domaine intracellulaire de 18 acides aminés, d'une région transmembranaire de 25 acides aminés et d'une partie extracellulaire de 707 acides aminés (61).

Figure 3 : Structure schématique du PSMA



Source : ^{68}Ga -PSMA-11, nouveau traceur TEP pour l'imagerie du CaP (21)

Le gène du PSMA (FOLH1) a été localisé sur le bras court du chromosome 11 (11p11.2). D'autres gènes avoisinants sont également associés au CaP (62).

Initialement considéré comme un simple antigène, il possède en réalité de multiples fonctions cellulaires. C'est un glutamate carboxypeptidase de nombreux substrats incluant les folates et le neuropeptide N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamate. Sa physiopathogénie est cependant encore mal connue (63).

Le PSMA est exprimé essentiellement dans le tissu prostatique. Néanmoins, il peut être exprimé, de façon moins importante, dans d'autres tissus, notamment le tissu neural, les glandes salivaires, le tissu neuroendocrinien, l'intestin grêle et les reins (64).

Physiologiquement, la localisation du PSMA dans la prostate saine est associée au côté apical de l'épithélium entourant les canaux prostatiques, mais pas à l'épithélium basal. Cependant, la transformation néoplasique du tissu prostatique s'accompagne d'une surexpression du PSMA quelles que soient les cellules concernées (21).

Le PSMA est surexprimé jusqu'à 1000 fois dans 90-95% des CaP (65). Il est également fréquemment surexprimé dans les métastases ganglionnaires et les métastases osseuses et viscérales. Seulement 15% des métastases (pour la majorité d'entre elles osseuses), n'exprimeraient pas le PSMA (65).

La densité d'expression du PSMA à la surface cellulaire augmente indépendamment du score de Gleason dans les CaP et particulièrement dans les CPRC, dans les cancers de haut grade, dans les cancers traités par hormonothérapie et en cas de cancer métastatique (64).

Le PSMA est également exprimé dans d'autres cancers (vessie et carcinome à cellules rénales) mais sa spécificité pour le cancer de la prostate est de 94,5% par rapport à tout autre type de cancer (66).

Le PSMA représente donc une excellente cible théranostique dans ce contexte de fait de :

- Sa surexpression dans la membrane des cellules néoplasiques prostatiques par rapport à son expression dans les tissus sains ;
- Son expression croissante avec l'agressivité tumorale et persistante dans les cancers de la prostate résistants à la castration et même augmentée sous hormonothérapie ;
- Son large domaine extracellulaire avec plusieurs possibilités de ciblage ;
- Son domaine intracellulaire portant un motif d'internalisation permettant de piéger des quantités importantes de radiotraceurs dans la cellule tumorale (60).

2.1.3- Les radiopharmaceutiques ciblant le PSMA

Radiopharmaceutiques dont le vecteur est un anticorps

Le mAb 7E11-C5.3 a été le premier Anticorps monoclonal anti-PSMA développé. Cet anticorps a été conjugué au DTPA et radiomarké à l'indium-111 (¹¹¹I). Son site de liaison est l'épitope intracytoplasmique (terminaison NH₂) du PSMA. La liaison au niveau des cellules viables n'étant donc pas possible, son intérêt tant en imagerie qu'en thérapeutique restait limité (67).

D'autres anticorps monoclonaux murins ont donc été développés, ciblant la partie extracellulaire du PSMA. Parmi ces anticorps, le J591 a été identifié comme l'anticorps murin anti-PSMA le plus approprié pour des recherches cliniques (60).

Le ¹⁷⁷Lu-J591 est un anticorps monoclonal humanisé macromoléculaire radio-marqué au Lu-177 qui cible la partie extracellulaire du PSMA. Il possède une forte affinité pour celui-ci et est rapidement internalisé dans la cellule (60).

L'efficacité de ce radiopharmaceutique était cependant médiocre. En effet, une diminution de la concentration sérique de PSA a été observée chez 60% des patients traités. Cependant, seulement 11% présentaient une diminution supérieure à 50% (67).

De plus, l'activité délivrée était limitée par la toxicité à la moelle osseuse avec une activité maximale tolérée de 2.775 GBq/m² de ¹⁷⁷Lu-J591, qui induisait fréquemment des toxicités hématologiques de grade 4 (46.8% de thrombopénies et 25.5% de neutropénies) (68).

D'autre part, peu de réponses morphologiques ont pu être objectivées sur des lésions mesurables (67).

Au final, l'utilisation de ces traitements par anticorps radiomarqués était limitée du fait de leur lente diffusion dans les lésions solides (absorption maximale 6 ou 7 jours après l'injection), et de l'importante hématotoxicité provoquée par leur longue demi-vie de circulation sanguine (68).

Radiopharmaceutiques dont le vecteur est un peptide

De plus petites molécules ligands du PSMA ont par la suite été développées afin de réduire la durée de circulation sanguine, le tropisme médullaire, et d'augmenter la pénétrabilité tumorale (67).

A ce jour, plusieurs radiopharmaceutiques ont été développés pour le diagnostic en TEP/TDM (^{68}Ga -PSMA-11, ^{68}Ga -PSMA-617, ^{68}Ga -PSMA-I&T, ^{18}F -DCFBC, ^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -PSMA-1008, ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -Fluciclovine, ^{124}I -MIP-1095), et pour la thérapie (^{131}I -MIP-1095, ^{177}Lu -PSMA-I&T, ^{177}Lu -PSMA-617).

Ces radiopharmaceutiques présentent un rapport tumeur/bruit de fond similaire voire supérieur à ceux des anticorps. De plus, ils sont moins hématotoxiques, ce qui permet de réaliser des traitements itératifs et d'augmenter l'activité totale administrée pour une meilleure efficacité (67).

La première molécule à visée thérapeutique était le ^{131}I -MIP-1095 et a été utilisée pour la première fois par Zechmann et al (activité moyenne injectée = 4,8 GBq, dose unique), permettant une amélioration des symptômes et une baisse de la concentration sérique de PSA supérieure à 50% chez plus de la moitié des patients (68).

Les radiopharmaceutiques développés par la suite utilisaient préférentiellement comme radioisotope le ^{177}Lu . Le ^{177}Lu -PSMA-617 est la molécule qui a été la plus étudiée.

2.1.4- Le ^{177}Lu

Le ^{177}Lu est un en effet radioisotope présentant plusieurs avantages par rapport à l' ^{131}I : (68)

- une distribution plus facile vers les centres de traitement (blindage moins important en raison de la faible énergie des particules β : 133 contre 182 keV)
- un radiomarquage plus facile
- plus faible proportion de rayons γ et donc une moindre irradiation du personnel.

Propriétés physiques et chimiques

Il s'agit d'un métal de la famille des lanthanides présent à l'état d'oxydation 3+.

Le radiomarquage utilise la chimie de complexation. Le pH optimum pour le radiomarquage est de 3,5-4. On obtient un complexe stable avec un chélateur type DOTA. Sa demi-vie est de 6,65 jours.

Le lutécium-177 se désintègre en hafnium-177 (^{177}Hf) stable par :

- Emission β^- : la plus abondante (79,3 %) avec une énergie max de 0,497 MeV et une pénétration tissulaire faible < 2 mm ;
- Emission gamma : 113 keV (6,2 %) et 208 keV (11 %), d'où une irradiation externe minime (isolement limité) mais permettant une détection en scintigraphie pour les images post thérapeutiques (69).

Production de ^{177}Lu

Il existe deux méthodes (60) :

- Méthode directe par irradiation de lutétium-176 qui permet un bon rendement, ne nécessite pas de séparation finale et à un coût faible. Cependant, on obtient une faible activité spécifique et il persiste du $^{177\text{m}}\text{Lu}$ (de demi-vie longue).
- Méthode indirecte par irradiation d'ytterbium-176 qui permet d'obtenir une bonne activité spécifique (pas de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ restant). Cependant, le rendement est faible, et il est nécessaire de réaliser une séparation par chromatographie liquide sous haute pression (HPLC), d'où un coût de production élevé.

2.1.5- Rationnel actuel de la RIV par ^{177}Lu -PSMA-617 dans le cadre du traitement du mCPRC

L'intérêt croissant pour la RIV dans le cadre du traitement du mCPRC vient du fait que, malgré l'émergence de nouveaux traitements, l'évolution naturelle du mCPRC se fait progressivement vers la résistance à ceux-ci. Ces traitements sont également parfois pourvoyeurs d'une toxicité non négligeable, limitant leur utilisation chez les patients dont l'état général est altéré. De plus, le CaP est une bonne indication à la RIV car (60):

- c'est une tumeur radiosensible ;
- les métastases sont localisées dans des organes bien vascularisés (os, ganglions) ;
- les lésions cibles sont le plus souvent de petites tailles et non nécrotiques, donc facilement accessibles au radiopharmaceutique ;
- il existe des moyens biologiques (PSA) et d'imagerie d'évaluation thérapeutique (TEP/TDM à la ^{18}F -fluorocholine).

L'attrait pour cette nouvelle option thérapeutique est renforcé par de nombreuses données d'efficacité et de tolérance publiées dans la littérature scientifique médicale internationale depuis 2015, mettant en évidence un bénéfice notable en terme de qualité de vie et de contrôle de la maladie chez les patients atteints de mCPRC et progressant après chimiothérapie (70).

Jusqu'alors, les patients français éligibles avaient bénéficié d'une prise en charge en Allemagne, parfois financée par la Sécurité Sociale. Au vu des bénéfices escomptés pour les patients et de la faisabilité de ce traitement, il a été possible de réaliser les traitements par ^{177}Lu -PSMA-617 en France dans le cadre d'une ATU nominative (45) depuis avril 2018, puis dans le cadre de l'essai clinique de phase III « Vision » depuis janvier 2019.

2.2- Imagerie nucléaire et mCPRC

Dans la plupart des pathologies cancérologiques, l'examen de médecine nucléaire réalisé en première intention est la TEP/TDM au ^{18}F -fluorodesoxyglucose (^{18}F -FDG). Cependant, cet examen n'a pas sa place dans le cadre du cancer de la prostate qui est généralement un cancer d'évolution lente. Les cellules tumorales présentent donc une faible activité de glycolyse et possèdent donc une faible avidité pour le FDG, ce qui en limite donc la sensibilité de détection par cet examen (2)(71).

L'émergence de traitements efficaces en cas de découverte précoce des lésions secondaires au stade oligométastatiques, permettant d'améliorer la survie et la qualité de vie de ces patients, tend à rendre la traditionnelle scintigraphie osseuse aux bisphosphonates marqués avec du (99m) technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) désuète dans l'imagerie du CaP. Actuellement, dans la majorité des indications, on lui préfère des TEP/TDM utilisant de nouveaux radiotraceurs, permettant de dépister plus précocement et plus précisément les lésions secondaires, tout en explorant également les métastases viscérales (2).

Dans le cadre de la RIV au ^{177}Lu -PSMA-617, un bilan d'imagerie performant et précis par TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 est indispensable pour afin de sélectionner au mieux les patients dont la maladie surexprime le récepteur. Ce bilan devrait être systématiquement complété par une TEP/TDM à la ^{18}F -fluorocholine, afin de permettre une évaluation métabolique fiable du traitement.

2.2.1- TEP/TDM à la ^{18}F -fluorocholine

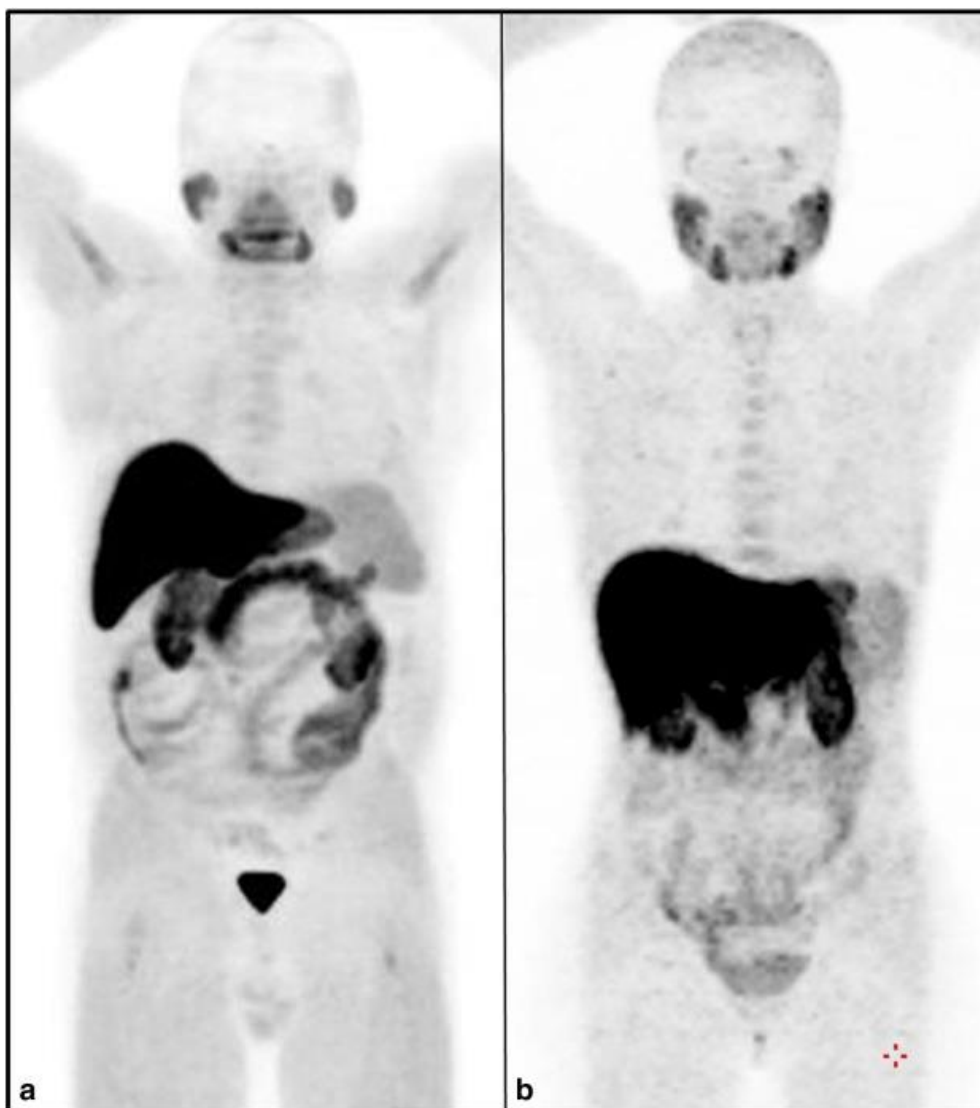
Généralités

La choline est un substrat extrinsèque de la phosphatidylcholine, précurseur des phospholipides de la membrane cellulaire (71). Les cellules tumorales du CaP présentent une augmentation du transport intracellulaire de la choline et de l'activité de l'enzyme choline kinase, qui phosphoryle la choline intracellulaire en préalable de sa transformation en phosphatidylcholine par la cytidine triphosphate (71).

En France, le radiotracer utilisé est un analogue fluoré de la choline marqué avec du Fluor-18 : la ^{18}F -fluorocholine ou FCH (25).

La biodistribution physiologique de la FCH est illustrée dans la figure 4. Elle comprend une fixation des glandes salivaires, du foie, de la rate, du pancréas, et, de façon inconstante de l'hypophyse et de l'intestin grêle (72).

Figure 4: Biodistribution physiologique de la ^{18}F -Fluorocholine



Source: PET/CT with ^{18}F -choline: Physiological whole bio-distribution in male and female (72)

Indications

La TEP/TDM à la FCH possède actuellement l'AMM pour le bilan d'extension des CaP de haut risque et risque intermédiaire fort (ISUP 3) et dans le bilan d'extension de la récurrence biologique (73).

Dans le cadre de l'évaluation thérapeutique patients traités par RIV au ^{177}Lu -PSMA-617, la TEP/TDM à la FCH semble indispensable. En effet, la RIV ^{177}Lu -PSMA-617 entraîne l'internalisation du récepteur membranaire PSMA, rendant donc sa liaison avec le ^{68}Ga -PSMA-11 impossible, Il existe donc un risque de faux négatif en TEP/TDM ^{68}Ga -PSMA-11, 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.

Enfin, du fait de l'hétérogénéité de la maladie au stade du mCPRC, l'évaluation thérapeutique ne peut se baser uniquement sur un radiotracer ligand du PSMA. En effet, en cas de progression d'un contingent tumoral neuroendocrine n'exprimant pas le PSMA, celui-ci ne serait pas détecté par la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 mais visualisé sur la TEP/TDM à la FCH.

Dans l'avenir, certains auteurs évoquent la possibilité de quantification en TEP/TDM à la FCH avec une approche volumique laissant espérer une évaluation objective de la réponse des métastases sous traitement chez les patients atteint de mCPRC (74).

2.2.2- TEP/TDM aux ligands du PSMA

Généralités

Récemment, des ligands du PSMA ont été marqués avec des radionucléides pour l'imagerie TEP/TDM. L'un d'entre eux, marqué au gallium-68, le (^{68}Ga)HBED-CC aussi abrégé en PSMA-11, rencontre actuellement un grand intérêt (71).

La biodistribution de ce radiotracer sur la TEP est illustrée par la figure 5. Elle est expliquée par l'expression physiologique du PSMA au niveau des glandes salivaires, des glandes lacrymales, à la surface des cellules de l'intestin grêle, du duodenum, du tubule proximal rénal, du foie, de la rate et la vessie et parfois la vésicule biliaire (75).

L'expression du PSMA dans les cellules tumorales du CaP est corrélée au score de Gleason, donc à l'agressivité tumorale, et augmente sous hormonothérapie, dans les tumeurs dédifférenciées et dans les métastases de cancers hormono-résistants (70).

Figure 5 : Biodistribution physiologique du ^{68}Ga -PSMA-11



Source: ^{68}Ga -PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging (76)

Indications

Actuellement en France, ce radio traceur est disponible sous le régime de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative depuis avril 2016. Cette autorisation est octroyée pour la recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique en cas de ré-ascension de la concentration sérique du PSA si la TEP/TDM à la FCH est négative, chez l'adulte (71).

Les recommandations françaises d'urologie mentionnent l'intérêt de cet examen dans le cadre du bilan de récurrence biologique, notamment lorsque le taux de PSA est inférieur à 1 ng/ml, cas dans lequel ses performances sont supérieures à la TEP/TDM FCH(2).

Dans le cadre de la RIV ^{177}Lu -PSMA-617, la réalisation d'une TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 est un pré-requis indispensable au traitement qui permet de s'assurer de la surexpression du PSMA par l'ensemble des lésions du CaP. En effet, seules les lésions hyperfixantes sur la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 seront les cibles de la RIV ^{177}Lu -PSMA-617.

Partie 2 : La radiothérapie interne vectorisée au ligand du PSMA marqué au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 : Mise en place et démarrage de l'activité en France : expérience pilote du service de l'hôpital Saint-Antoine/ Tenon- APHP

1- Matériel et méthodes

1.1- Pré-requis administratifs

La mise en place de ce traitement nécessitait des pré-requis administratifs complexes.

Il était nécessaire d'obtenir une ATU nominative pour réaliser la TEP/TDM pré thérapeutique au ⁶⁸Ga-PSMA-11 puis une première ATU nominative nationale dans le cadre de l'indication du traitement par RIV au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

En effet, les spécialités pharmaceutiques qui ne bénéficient pas d'une autorisation de mise sur le marché peuvent, à titre exceptionnel, faire l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) délivrées par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) si elles sont destinées à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée (77).

Les ATU dites nominatives sont demandées par le médecin prescripteur au bénéfice d'un patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elles sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. Elles sont accordées pour une durée déterminée qui ne peut pas dépasser un an et peuvent être renouvelées (77).

Les médicaments qui font l'objet d'une ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé au sein desquels ils sont, soit administrés aux patients hospitalisés, soit, dans certaines conditions, délivrés aux patients par les pharmacies hospitalières dûment autorisées (médicaments dits rétrocedés)(77).

Pour le PSMA-617, l'ATU nominative est délivrée après réalisation par le service demandeur d'un dossier résumant l'histoire de la maladie, les traitements antérieurs, l'absence de contre-indication, la validation de l'indication du traitement en réunion de concertation disciplinaire (RCP) ; le tout appuyé par un état de l'art de la littérature scientifique sur le sujet. Elle est attribuée par l'ANSM pour une durée de 3 mois, renouvelable (70).

1.2- Population

1.2.1- Critères d'éligibilité des patients

Les patients éligibles à un traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 étaient traités pour un mCPRC progressant après traitement par anti-androgènes de 2^{ème} génération et au moins une ligne de chimiothérapie par taxane, et référés dans notre service entre mars et août 2018.

Les contre-indications et les facteurs prédictifs de risque de toxicité au traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ont été définis d'après les données de la littérature et par transposition des contre-indications de la RIV par ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide (pratiquée en routine dans notre service). Ils sont résumés dans le Tableau 2.

En cas d'éligibilité du patient pour le traitement, la prescription de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 était faite par le médecin nucléaire après une consultation pré-thérapeutique. Au cours de cette consultation, le médecin nucléaire recueillait la symptomatologie du patient, ses antécédents et d'éventuelles pathologies intercurrentes.

La douleur était évaluée au moyen de l'échelle BPI (Brief Pain Inventory de la SFETD) et la qualité de vie via l'échelle EORTC QLQ C30 version 3 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire).

Une recherche de xérostomie préexistante à l'interrogatoire et un test au sucre étaient réalisés. Ce test, fréquemment utilisé par les internistes dans le cadre du syndrome de Gougerot-Sjoren, consiste à placer un morceau de sucre sous la langue du patient et de chronométrer son temps de fonte. Le seuil est défini à moins de 3 min, temps au-delà duquel on considère qu'il existe une xérostomie.

On recherchait également une xérophtalmie et un test de Shirmer était réalisé. Celui-ci consiste à placer une bandelette de papier buvard dans le cul-de-sac conjonctival inférieur. Si, après cinq minutes, la mesure est inférieure à 10 millimètres de bandelette humidifiée, on conclue à une insuffisance de sécrétion lacrymale.

Les constantes vitales étaient mesurées et on réalisait un électro cardiogramme.

Le consentement du patient était recueilli après explications des bénéfices escomptés du traitement et de ses possibles effets indésirables.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux facteurs de risque et critères d'exclusion au traitement

Toxicité	Hématologique	Rénale	Hépatique
Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie antérieure - Traitement antérieur par Radium-223 - Atteinte métastatique osseuse diffuse (>10-25% de la moelle) - Altération de l'hématopoïèse iatrogène ou autre 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale - Maladie rénale préexistante - Age>65ans - HTA - Diabète - Chimiothérapie - Traitement néphrotoxique - Irradiation rénale > 19 Gy - RIV préalable par ¹⁷⁷Lu ou ⁹⁰Y - Obstacle urinaire - Cystatine-C plasmatique préthérapeutique élevée 	<ul style="list-style-type: none"> - Métastases hépatiques - Traitements hépatotoxiques antérieurs ou en cours - Altérations du bilan hépatique
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> -TP < 70% -Hb < 9.10*9/L -GB < 2.10*9/L -Plaquettes < 150.10*9/L -chimiothérapie depuis moins de 12 semaines - chimiothérapie hors taxanes en plus de 2 lignes de taxanes -radiothérapie externe >25% de la moelle osseuse. 	<ul style="list-style-type: none"> -clairance de la créatinine < 50 ml/min/1.73m2 pour le 1^{er} cycle puis 40 -Obstacle ou altération de l'excrétion tubulaire sur la scintigraphie rénale au MAG3 	<ul style="list-style-type: none"> -ASAT>500 ou > 20N -ALAT > 300 ou 20N -Bilirubine totale > 3N -Albumine < 25 g/L

Sources : Protocole de traitement par ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide et revue de la littérature (78-80)

1.3- Bilans pré-thérapeutiques

1.3.1- Biologie

Un bilan biologique sanguin était réalisé avant le premier cycle de traitement afin de rechercher des contre-indications : numération formule sanguine, plaquettes, créatininémie, estimation du débit de filtration rénale (DFG) par méthode CKD-EPI, ionogramme, calcémie, urée, glycémie à jeun, Lactates Deshydrogénase (LDH), uricémie, phosphatases alcalines, protidémie, albuminémie, ASAT, ALAT, bilirubine totale, γ GT, taux de prothrombine, PSA total.

1.3.2- Imagerie

Un bilan d'imagerie pré-thérapeutique était systématiquement réalisé et consistait en une TEP/TDM FCH et une TEP/TDM ^{68}Ga -PSMA.

Le but était :

- de réaliser une cartographie tumorale des lésions cibles. L'activité délivrée de ^{177}Lu -PSMA-617 pouvait être adaptée selon la charge tumorale.
- de rechercher une éventuelle discordance entre ces deux examens, mettant en évidence une hétérogénéité tumorale.
- de réaliser une imagerie de référence afin de pouvoir suivre le patient. En effet, la RIV par ^{177}Lu -PSMA-617 pouvant faussement négativer des lésions initialement hyperfixantes en TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11, il est donc nécessaire d'évaluer la réponse thérapeutique à la fois par TEP/TDM à la FCH et TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 afin de limiter le risque de faux négatif.

Certains examens étaient réalisés en cas de facteurs de risque :

- Scintigraphie rénale au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 en cas de suspicion d'obstacle urétéral.
- IRM rachidienne en cas de localisations rachidiennes à risque.

1.4- Pré-requis radio-pharmaceutiques : modalités du marquage

1.4.1- Les étapes du radio-marquage

Préalablement, le radio-pharmacien devait monter un dossier de médicament expérimental pour le ^{177}Lu -PSMA-617 afin d'obtenir l'autorisation par l'ANSM de marquer le ligand par l'isotope sur site. Ce dossier consistait en une description exhaustive du processus de radio-marquage et des contrôles qualité, ainsi que l'attestation de la capacité de radio-marquage avec succès sur 3 lots successifs de ligand.

Le PSMA-617 40 $\mu\text{g}/\text{GBq}$, poudre pour solution injectable était fourni par le laboratoire ENDOCYTE (Allemagne). Le lutétium-177 utilisé provenait de la société ITG (Allemagne), commercialisé sous le nom d'EndolucinBéta® (7.5 GBq de ^{177}Lu calibré pour le jour du traitement).

Le module de marquage utilisé pour la préparation du ^{177}Lu -PSMA était le module MODULAR-Lab d'Eckert&Ziegler (Allemagne), un module à cassettes à usage unique piloté par un logiciel dédié.

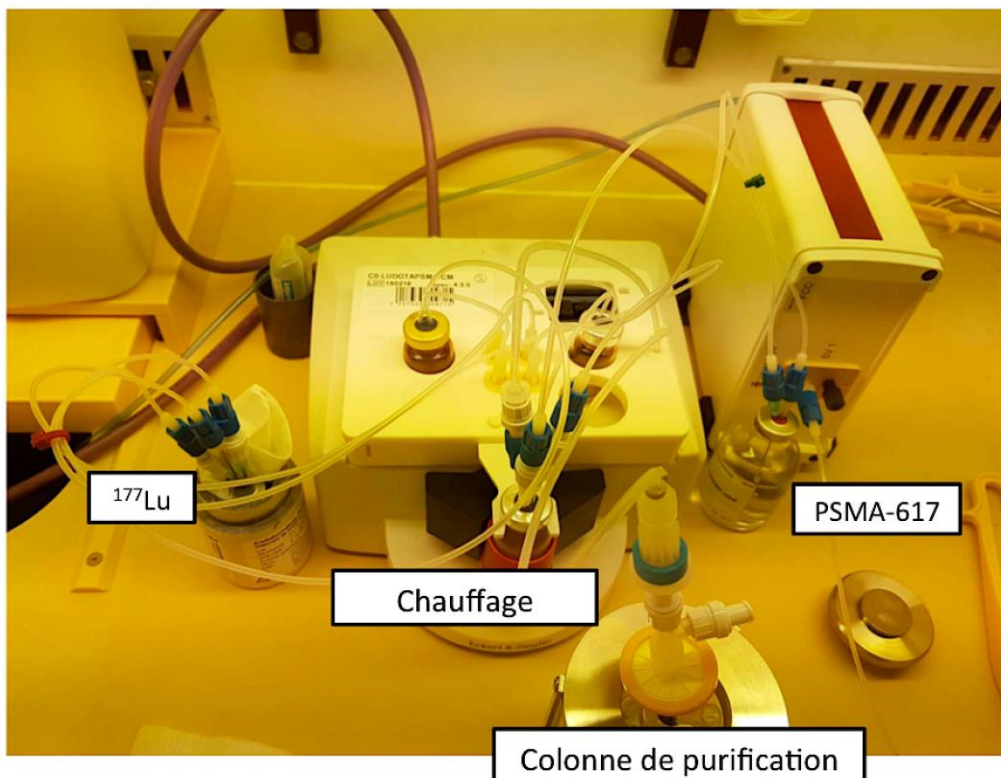
Les étapes du radio-marquage étaient les suivantes :

- Transfert du peptide dilué dans l'acide ascorbique ;
- Transfert du mélange obtenu dans le flacon de réaction ;
- Chauffage à 105 °C pendant 25 minutes ;
- Refroidissement du milieu réactionnel par ajout de sérum physiologique puis transfert sur la colonne de purification pour éliminer les impuretés type ^{177}Lu libre ou ^{177}Lu -colloïdes ;
- Formulation avec 20-25 ml de sérum physiologique.

Le ^{177}Lu -PSMA était ensuite transféré dans le flacon de produit fini, au travers d'un filtre de 0,22 μm . La solution injectable de ^{177}Lu -PSMA à nouveau était filtrée au travers un filtre 0,22 μm au moment de l'injection au patient.

Le rendement de marquage, dans les conditions citées-ci-dessus, était de l'ordre de 80%. Cette solution pouvait être injectée au patient après la réalisation des contrôles qualité libératoires. Pour une activité de 7,5 GBq de ^{177}Lu , on obtenait une solution de ^{177}Lu -PSMA de 240-300 MBq/ml (81).

Figure 6 : Module de radio-marquage du PSMA-617 par le ^{177}Lu



1.4.2- Précautions associées

Tests de conformité et de qualité

Le rapport de marquage : un rapport complet du procédé, des déviations ou modifications des étapes en cours de marquage était implémenté à chaque synthèse. Il reprenait en détail le déroulement de la préparation, et incluait également le résultat d'intégrité du filtre.

Les différents contrôles libératoires étaient : activité/aspect de la solution, pureté radiochimique, pH, pureté radionucléidique, recherche d'endotoxines.

Le test non libératoire était le contrôle microbiologique de stérilité (81).

Radioprotection du personnel

Le module était placé dans une enceinte basse et moyenne énergie. La dispensation s'effectuait avec un protège-seringue de 25 ml de 1,5 mm plomb et 6,4 mm verre au plomb (Médiasystem®) et un protège-seringue du produit fini en verre au plomb de 21,5 mm (Médiasystem®) (81).

Gestion des déchets

Les déchets de préparation, de dispensation et d'injection ont été stockés au moins 10 périodes soit environ 3 mois (81).

1.5- Déroulement du traitement

1.5.1- La veille du traitement

Le patient était hospitalisé dans le service de médecine nucléaire en chambre radio-protégée à l'hôpital St Antoine. Une évaluation médicale ainsi que des bilans sanguins et urinaires étaient réalisés préalablement au traitement.

L'équipe soignante procédait à un examen clinique, comprenant une mesure du poids.

La douleur était évaluée selon l'échelle BPI (brief pain inventory de la SFETD société française d'étude et de traitement de la douleur).

La qualité de vie était évaluée selon l'échelle EORTC QLQ C30 version 3 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire).

Si besoin, le passage de l'équipe mobile de prise en charge de la douleur était organisé pour adaptation du traitement antalgique.

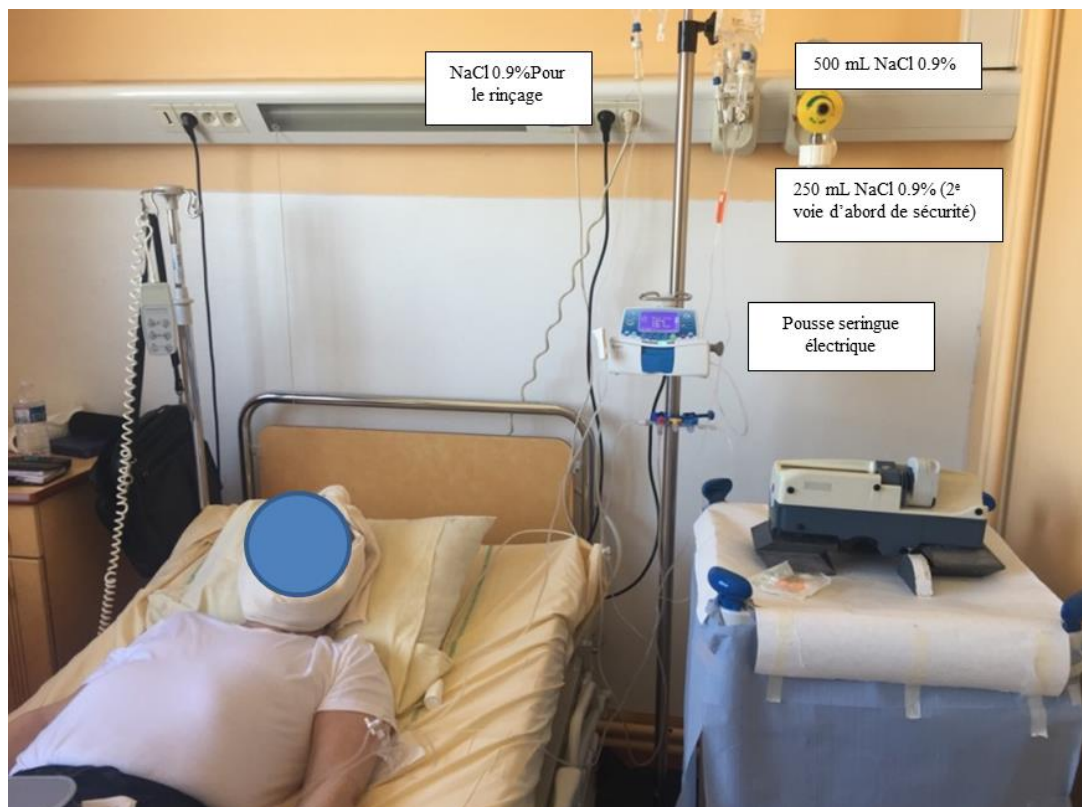
1.5.2- Dispensation du traitement

L'administration du traitement se déroulait sur une durée totale de 5h. L'injection de ^{177}Lu PSMA était encadrée (1h avant et 4h après) par une hydratation orale et intra-veineuse. Celle-ci était associée à un refroidissement des glandes salivaires au moyen de poches réfrigérantes appliquées au niveau des glandes salivaires 30 minutes avant l'injection, pendant celle-ci et pendant les 4h suivantes. Les poches étaient changées toutes les heures.

Figure 7 : Poches réfrigérantes utilisées pour le refroidissement des glandes salivaires

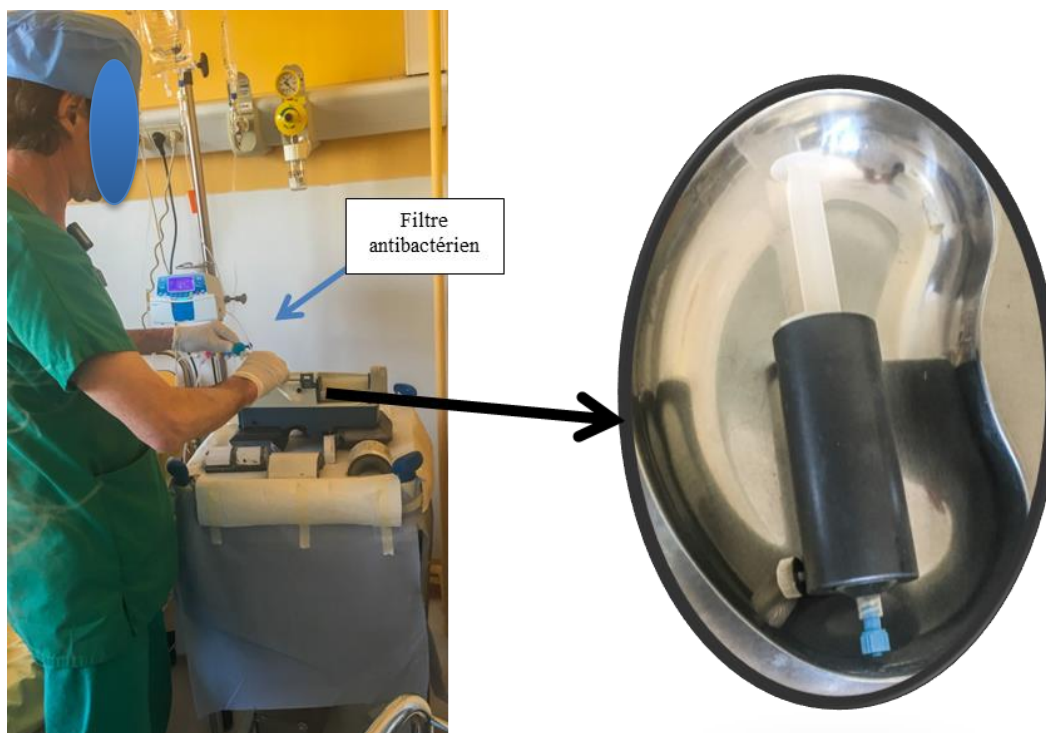


Figure 8 : Mise en œuvre de l'administration du traitement par $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$



La seringue de $^{177}\text{Lu-PSMA}$, préparée par le radio pharmacien, était injectée au pousse-seringue avec un débit de 50 ml/h. On effectuait ensuite un rinçage de la seringue par 200 ml de sérum physiologique et de la tubulure par 200 ml de sérum physiologique. L'activité résiduelle (seringue +tubulure) était d'environ 60 MBq.

Figure 9 : Seringue de $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ protégée par un cache plombée et branchement



Les constantes vitales (fréquence cardiaque, pression artérielle, saturation du sang en oxygène) étaient surveillées durant toute la durée de la procédure. Les horaires des mictions et le volume de diurèse étaient notés. L'état clinique et la douleur étaient régulièrement évalués. En cas de survenue de nausée, du métoclopramide était prescrit.

Des mesures dosimétriques étaient réalisées à 1 mètre du thorax, 1 mètre la vessie et au contact des glandes salivaires. Elles étaient effectuées une heure après la fin de l'injection de ^{177}Lu -PSMA, puis toutes les 30 minutes pendant toute la durée de la procédure et jusqu'à une heure après celle-ci.

Un bilan sanguin était également réalisé une heure après la fin du traitement.

Figure 10 : Réalisation des mesures dosimétriques (ici au niveau du thorax)



1.5.3- Modalités de sortie et suivi post-thérapeutique

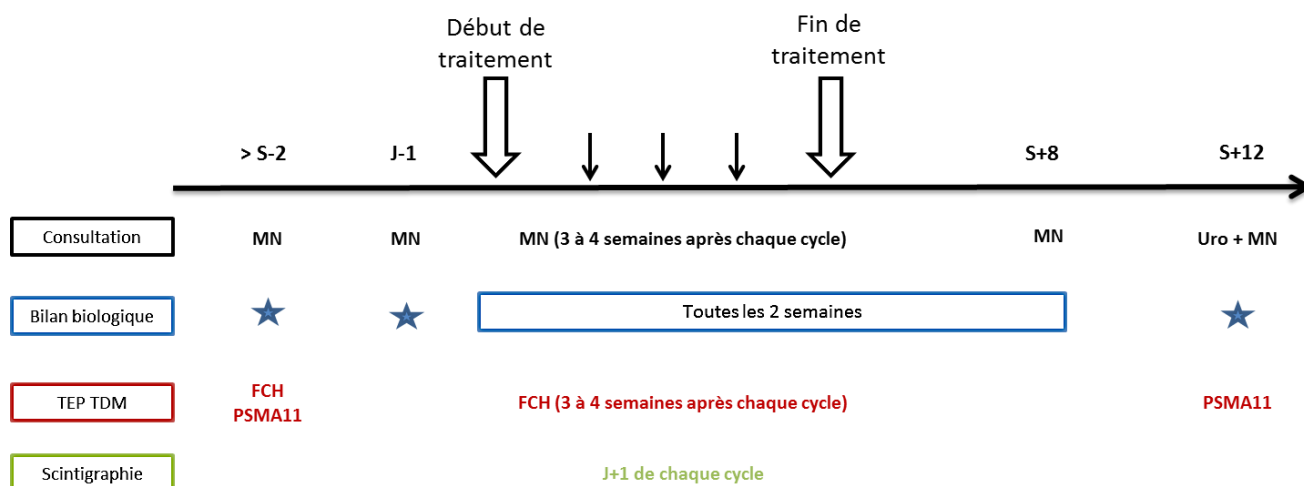
Une surveillance clinique et biologique, ainsi que des mesures dosimétriques étaient réalisées avant le retour à domicile du patient. Une attestation d'administration du traitement par ¹⁷⁷Lu indiquant la dose administrée, la date de traitement et le débit de dose à la sortie (mesuré en $\mu\text{Sv/h}$ à 1m du mi-thorax) était remise au patient lors de la sortie d'hospitalisation. En cas de nausées persistantes, il était prévu une ordonnance de metoclopramide. Les modalités de la surveillance (les consultations de suivi ainsi que les bilans sanguins) étaient expliquées au patient.

Une scintigraphie post-thérapeutique était réalisée à l'hôpital Tenon juste après la sortie d'hospitalisation pour s'assurer de la bonne fixation des lésions tumorales par le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Elle consistait en un balayage du corps entier complété par une tomoscintigraphie cervico-thoraco-abdomino-pelvienne couplée à un scanner de repérage (faible dose, en coupes épaisses, sans injection de produit de contraste, en respiration libre) sur caméra Intevo (Siemens).

Le suivi théorique initialement prévu pour les patients est résumé dans par la figure 11.

Il consistait en des bilans biologiques réguliers, des consultations de surveillance médicales partagées entre le médecin nucléaire (MN) et l'urologue référent (Uro) et des TEP/TDM d'évaluation. Les éventuels effets indésirables constatés étaient gradés selon le référentiel Common Terminology Criteria for Adverse Avents v4.0 (CTCAE).

Figure 11 : Modalités de suivi théorique des patients



2- Résultats

2.1- Population

Quatre patients ont bénéficié du traitement par RIV au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

L'âge moyen des patients au moment du traitement était de 71 ans (intervalle : 58-79 ans).

Tous les patients avaient un indice de performance de grade OMS inférieur à 2.

Ils étaient traités pour un adénocarcinome prostatique ISUP 2 à 5, depuis en moyenne 10 ans et avaient reçus 4 à 6 lignes de traitement (moyenne : 5 lignes).

Tous les patients présentaient plusieurs comorbidités ; les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète de type 2 pour 3 des 4 patients et la dyslipidémie pour 2 des patients. Du fait de ces comorbidités, les patients prenaient de multiples traitements, notamment des antihypertenseurs et des anti-diabétiques.

Tous les patients consommaient des antalgiques et deux d'entre eux prenaient des antalgiques de classe 3 (morphiniques).

Avant le traitement, les plaintes des patients portaient principalement sur des douleurs en lien avec les lésions osseuses secondaires, entraînant des difficultés pour la station debout et la marche chez 2 des patients.

Trois des patients présentaient également une symptomatologie urinaire invalidante, notamment une pollakiurie pour 2 d'entre eux.

La concentration sérique de PSA avant traitement était en moyenne de 86,7 ng/ml (intervalle : 25-95 ng/ml). A noter que l'un des patients avait un PSA non informatif.

Tableau 3 : Caractéristiques tumorales des patients traités par RIV

Patient	Caractéristiques tumorales	Année du diagnostic	PSA au diagnostic	Traitement initial / Nadir du PSA	Délais avant apparition de métastases	Délais avant résistance à la castration	Lignes de traitements systémiques reçus avant RIV
Mr G	Adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3+4) ISUP 2 T31cN0M0	2002	25 ng/ml	Radiothérapie externe Nadir : 0,04 ng/ml	8 ans	11 ans	1 : leuproréline + bicalutamide 2 : docétaxel 3 : acétate d'abiratérone 4 : enzalutamide
Mr N	Adénocarcinome prostatique Gleason 8 (4+4) ISUP 4 TxNxM+	2012	88 ng/ml	Hormonothérapie de 1 ^{ère} génération Nadir : 0,17 ng/ml	Au diagnostic (os)	19 mois	1 : leuproréline + bicalutamide 2 : docetaxel 3 : acétate d'abiratérone 4 : cabazitaxel 5 : enzalutamide, 6 : estramustine
Mr R	Carcinome prostatique sans signe de différenciation endocrinienne Gleason 9 (4+5) ISUP 5 T3bNxM+	2006	172 ng/ml	Hormonothérapie de 1 ^{ère} génération et chimiothérapie Nadir : 0,12 ng/ml	Au diagnostic (os)	4 ans	1 : triptoréline + bicalutamide + docétaxel 2 : kétoconazole 3 : dégarelix 4 : triptoréline 5 : acétate d'abiratérone 6 : carbazitaxel (protocole CABASTY)
Mr P	Adénocarcinome prostatique Gleason 9 (4+5) ISUP 5 pT3bN1M0(1N+/30N)	2011	2.3 ng/ml	PT avec curage ganglionnaire + radiothérapie externe (loge et aires ganglionnaires) + hormonothérapie de 1 ^{ère} génération durant 3 ans Nadir : 0,03 ng/ml	5 ans	5 ans et 11 mois	1 : acétate d'abiratérone 2 : docetaxel + pembrolizumab 3 : cabazitaxel 4 : enzalutamide

Tableau 4 : Caractéristiques pré-thérapeutiques des patients traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Patients (âge)	PSA pré thérapeutique	Caractéristiques cliniques pré thérapeutiques	Comorbidités	Comédications
Mr G (79 ans)	164 ng/ml	<p><u>Etat général :</u> OMS 0</p> <p><u>Douleurs :</u> Douleurs osseuses diffuses (thoracique, grill costal inférieur gauche, épaules)</p> <p><u>Troubles urinaires :</u> Nycturies (≥3 mictions par nuit) et pollakiurie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - HTA traitée depuis 2003 [SEP] - Polype nasal gauche - Glaucome à angle ouvert 	<ul style="list-style-type: none"> - enantone ® 30mg / 6 mois - xgeva ® 120mg/mois - toviaz ® 8mg/j - candesartan 8mg/j - verapamil 240® 1cp/j - kardegic ® 75mg/j - orocal-D3 ® 1cp/j - doliprane ® 500mg si besoin - nasonex ® 1 instillation/j - cosopt ® collyre
Mr N (70 ans)	71 ng/ml	<p><u>Etat général :</u> OMS 0</p> <p>Perte d'appétit [SEP]</p> <p><u>Douleurs :</u> Douleurs du membre inférieur gauche. Marche avec 2 cannes anglaises depuis 03/2018.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète de type 2 - Dyslipidémie - HTA traité depuis 5 ans. - Tabac sevré depuis 2000. - Insuffisance rénale chronique stade IIIA d'origine multifactorielle 	<ul style="list-style-type: none"> - fortimel ® 1/semaine [SEP] - estracyt ® 2x2/j [SEP] - cortancyl ® 40mg/j [SEP] - izalgi ® 2x3/j [SEP] - lyrica ® 25mg, 2x2/j - zamudol ® 50mg, 2/j [SEP] - diamicron 60®, 1/j [SEP] - eucreas ® 2/j [SEP] - adenuric 80®, 1/j [SEP] - zanextra ® 20/20, 1/2cp/j [SEP]

<p>Mr R (78 ans)</p>	<p><0,1 ng/ml</p>	<p><u>Etat général :</u> OMS 0 Station debout et marche difficiles, retentissement important sur la qualité de vie et les activités.</p> <p><u>Douleurs :</u> -Douleurs sus et retro pubiennes permanentes, majorées lors des mictions. -Douleurs pelviennes à type d'empreintes, permanentes avec paroxysmes douloureux</p> <p><u>Troubles urinaires :</u> pollakiurie (6 mictions nocturnes)</p>	<p>- HTA - Diabète de type 2 - Dyslipidémie</p>	<p>- decapeptyl ® injection / 3 mois - lantus ® 30mg/j - glucophage ® 500mg 3/j - hyzaar® 50mg/j - spectral ® 200mg/j - instanyl ® spray, - kaleorid ® (selon la kaliémie) - lamaline ® suppositoires - aspegic ® (occasionnel) - durogesic® 50mg si douleur</p>
<p>Mr P (58 ans)</p>	<p>25 ng/ml</p>	<p><u>Etat général :</u> OMS 1 Diminution de l'appétit, et nausées (perte de poids 3kg en 1 mois)</p> <p><u>Douleurs :</u> Douleurs osseuses rachidiennes et des membres inférieurs, principalement à la marche. Douleur de l'épaule gauche.</p> <p><u>Troubles neurologiques :</u> Hypoesthésie et dysesthésie de l'hémiface droite (compression du nerf trijumeau par une métastase)</p> <p><u>Troubles urinaires :</u> Hématurie macroscopique</p>	<p>- Diabète de type 2 - Phlébite fibulaire (05.2018) - Pneumopathie hypoxémiantes iatrogènes sous carbazitaxel avec nécessité d'oxygénothérapie nocturne aux décours - Episodes d'hématurie et de caillottage sur la sonde JJ avec anémie aigue et transfusions</p>	<p>- xtandi ® 4/j - innophep 0.6 ® 1 injection/j - solupred ® 40mg/j le matin - dafalgan ® 1gx3/j - oxynorm ® 20mg si besoin - durogesic ® patch 75µg/72h - lyrica ® 150 mg, 2/j - xgeva ® 120mg/mois - esomeprazole ® 20 mg le soir - uvedose ® 1 ampoule/mois - calcium-D3 ® 1000mg, 2/j - tardyferon ® 80mg, 2/j - forlax ® 2/j</p>

2.2- Patient 1 : Mr G.

2.2.1- Histoire de la maladie

Traitement initial

Il s'agit d'un patient de 79 ans atteint d'un adénocarcinome prostatique Gleason 7 (3+4), T3cN0M0 diagnostiqué en 2002 et initialement traité par radiothérapie externe conformationnelle. La concentration de PSA initiale était à 25 ng/ml.

Passage au stade métastatique

Huit ans après le traitement initial, en juin 2010, le patient a présenté une récurrence métastatique osseuse (côte droite et T8). La concentration de PSA sérique était alors à 8.9 ng/ml. Une hormonothérapie intermittente (leuproréline et bicalutamide), a été entreprise entre 2010 et 2012, permettant une diminution du PSA avec un nadir à 1.35 ng/ml, atteint en avril 2012.

Passage au stade de résistance à la castration

Par la suite, une nouvelle ascension lente et progressive de la concentration sérique du PSA a été constatée et initialement surveillée. En avril 2013, l'accélération de l'augmentation de la concentration de PSA sous hormonothérapie marquait le passage au stade de résistance à la castration (PSA 12.6 ng/ml).

Une première ligne de chimiothérapie a alors été débutée (6 cycles de Taxotère jusqu'en septembre 2013). Malgré ce traitement, une poursuite de la progression biologique (PSA à 20 ng/ml) ainsi qu'une progression osseuse sur la TEP/TDM à la FCH ont été constatées en septembre 2013.

Entre 2014 et 2018, différents traitements par hormonothérapies de 2ème génération ont permis de contrôler la maladie (abiratérone et enzatulamide). Un nadir de PSA à 12.3 ng/ml a été obtenu en octobre 2017.

En mars 2018, sous abiratérone, est survenue une nouvelle élévation du PSA à 48.5 ng/ml ainsi qu'une progression osseuse étendue à l'ensemble du squelette, objectivée sur la TEP/TDM à la FCH.

Décision de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Dans ce contexte de résistance à l'hormonothérapie et d'échec des traitements par chimiothérapies et hormonothérapies de seconde génération, une radiothérapie métabolique par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est proposée et validée en réunion de concertation pluri-disciplinaire. Toutes les lésions hypermétaboliques en TEP/TDM à la FCH fixaient le ⁶⁸Ga-PSMA-11 sur la TEP/TDM pré thérapeutique.

2.2.2- Traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Le patient a bénéficié de 3 cycles de 6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Les deux premiers cycles ont été espacés de 6 semaines.

Le 3^{ème} cycle a été réalisé 4 semaines suivant le 2^{ème} cycle, du fait de la bonne tolérance.

Sur recommandation de l'urologue référant, le traitement par leuporeline a été poursuivi parallèlement à la RIV. L'enzatulamide a lui été suspendu.

Evolution sous traitement

En pré-thérapeutique, les plaintes du patient portaient essentiellement sur des douleurs osseuses et des troubles mictionnels. Dès le premier cycle de traitement, il a été rapporté un bénéfice clinique tant sur le plan du contrôle antalgique que des symptômes urinaires. L'état général a été maintenu durant toute la durée du traitement avec un score OMS stable à 0 et une poursuite des activités physiques. Une reprise pondérale ainsi qu'un regain d'énergie ont été constatés dès le premier cycle de traitement. Les douleurs osseuses ont été améliorées dès la 3^{ème} semaine suivant le premier cycle et ont disparues 6 semaines après le premier cycle. Les symptômes urinaires ont également été nettement améliorés dès la 6^{ème} semaine suivant le cycle 1, avec une diminution de la fréquence des mictions nocturnes (1 miction nocturne versus plus de 3 en pré-thérapeutique).

Tolérance

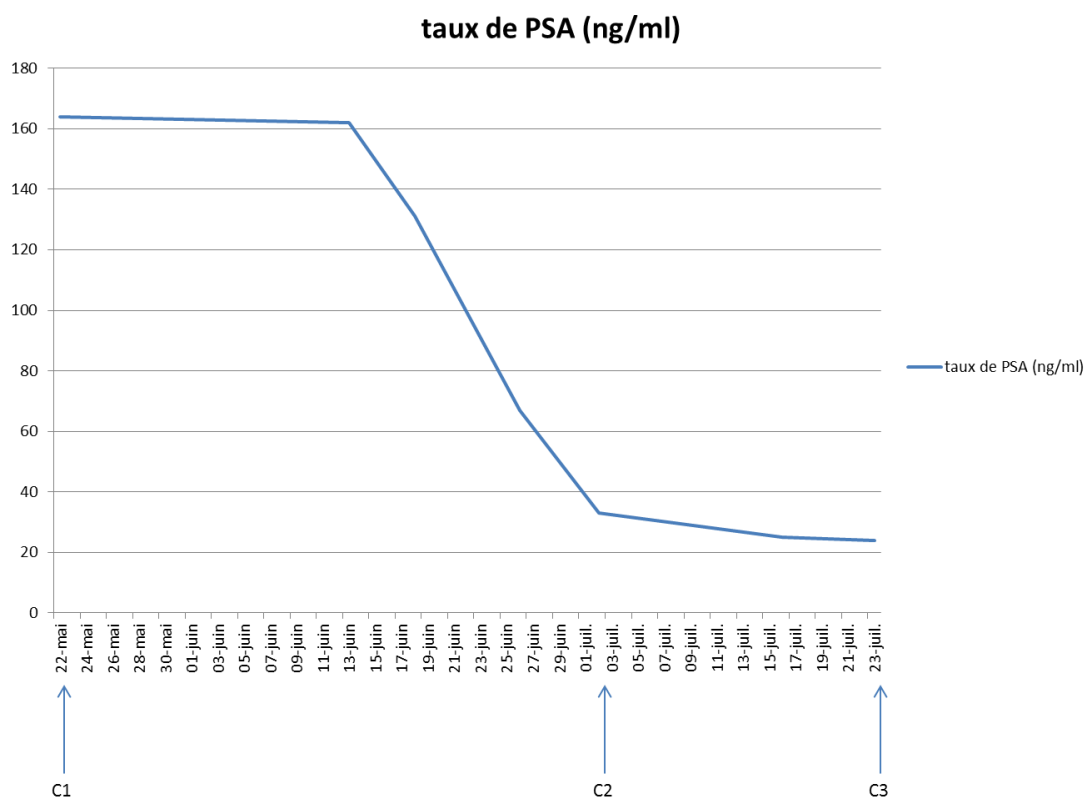
Sur le plan biologique, la tolérance a été marquée par une thrombopénie de grade 2 (nadir à $69.10^9/l$) associée à une anémie régénérative de grade 1 (nadir à 9.6 g/dl) à la suite du premier cycle de traitement. Du fait de ces perturbations du bilan hématologique, le cycle n°2, initialement prévu à 5 semaines a dû être différé d'une semaine. La résolution a été spontanée.

Sur le plan clinique, le patient a rapporté l'apparition d'une sécheresse buccale transitoire les jours suivants le premier cycle de traitement. Celle-ci n'a cependant pas été objectivée par le test salivaire et a été spontanément résolutive, sans nécessité d'intervention thérapeutique. Il n'y a pas eu de nouvel épisode de xérostomie aux décours des cycles suivants.

2.2.3- Suivi de la réponse biologique

Le traitement a permis l'obtention d'une réponse biologique rapide avec une diminution de 59% de la concentration de PSA sérique à l'issue du 1^{er} cycle et une diminution de 85% suite au 2^{ème} cycle.

Figure 12 : Evolution de la concentration sérique de PSA sous traitement (patient 1)



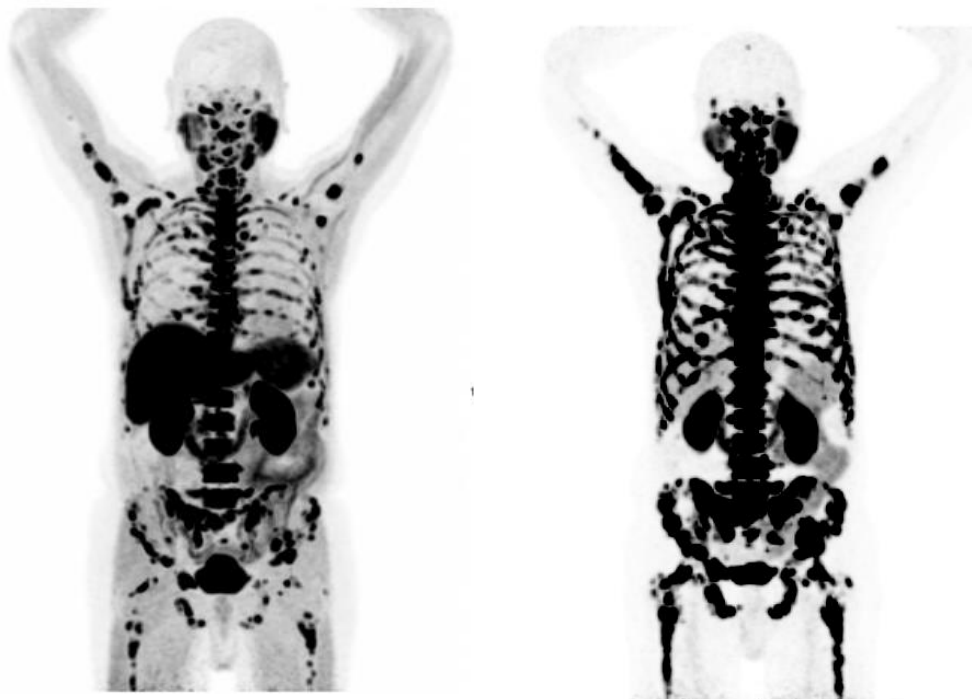
2.2.4- Suivi en imagerie nucléaire

Examens TEP/TDM pré-thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH réalisée en pré-thérapeutique (avril 2018) mettait en évidence une infiltration ostéo-médullaire multi-focale, intensément hypermétabolique, de l'ensemble du squelette axiale et appendiculaire proximal, ainsi que du gril costal. Aucune lésion viscérale, notamment hépatique n'était visualisée sur cet examen.

La TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 pré-thérapeutique (mai 2018) objectivait deux foyers d'hyperfixation hépatiques (de SUV max = 6.8 sur le dôme et de SUV max = 4.8 au niveau du segment VI) et une atteinte ostéo-médullaire étendue avec de multiples foyers d'hyperfixation du squelette (cibles : T8 : SUV max = 38, Os iliaque droit : SUV max = 45, Epine scapulaire droite : SUV max = 31).

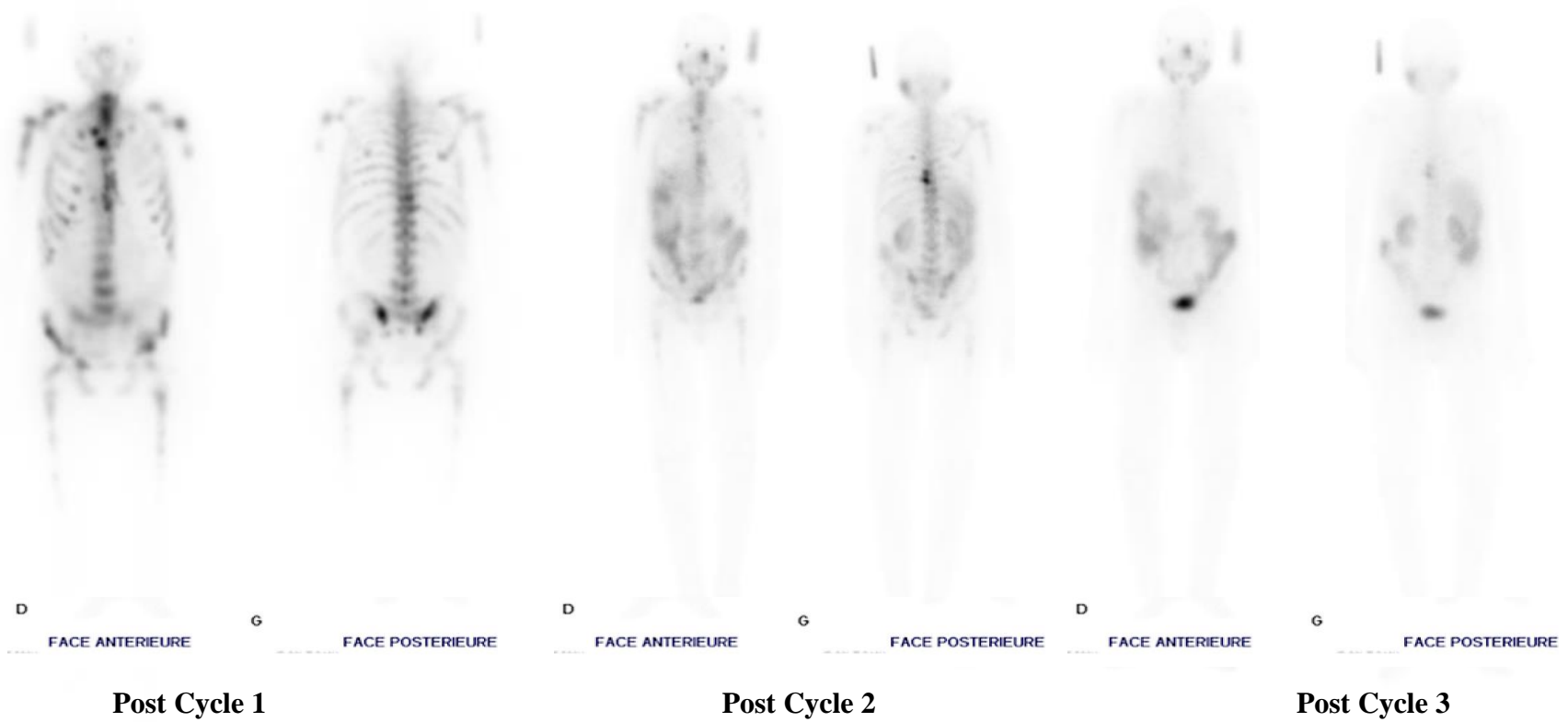
Figure 13 : TEPs pré-thérapeutique : TEP-FCH (gauche) et TEP ^{68}Ga -PSMA-11 (droite)



Scintigraphies post thérapeutiques

- Sur la scintigraphie post cycle 1 : il était visualisé de multiples foyers osseux concordants avec ceux objectivés sur la TEP/TDM ^{68}Ga -PSMA-11 pré-thérapeutique. Les foyers hépatiques n'étaient pas visualisés, du fait de la moindre résolution spatiale de la scintigraphie par rapport à la TEP/TDM.
- Sur la scintigraphie post cycle 2, on notait une évolution dissociée des foyers osseux avec d'une part la diminution de l'intensité globale de fixation des autres lésions connues et d'autre part l'apparition d'un foyer intense de T9-T10.
- Sur la scintigraphie post cycle 3, l'intensité de fixation globale du squelette était encore de moindre intensité qu'à l'issue du 2^{ème} cycle. On observait notamment une diminution de l'intensité de fixation de foyer en T9-T10 précédemment apparu. Il n'était pas visualisé de nouveau foyer d'hyperfixation osseux ou extra-osseux.

Figure 14 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 1)



TEP/TDM d'évaluation post thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH d'évaluation, réalisée suite aux 3 cycles de RIV le 30/08/18, montrait une réponse métabolique partielle avec une régression très significative de l'infiltration ostéo-médullaire hypermétabolique.

Figure 15 : TEP/TDM-FCH initiale (gauche) et après 3 cycles de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (droite)

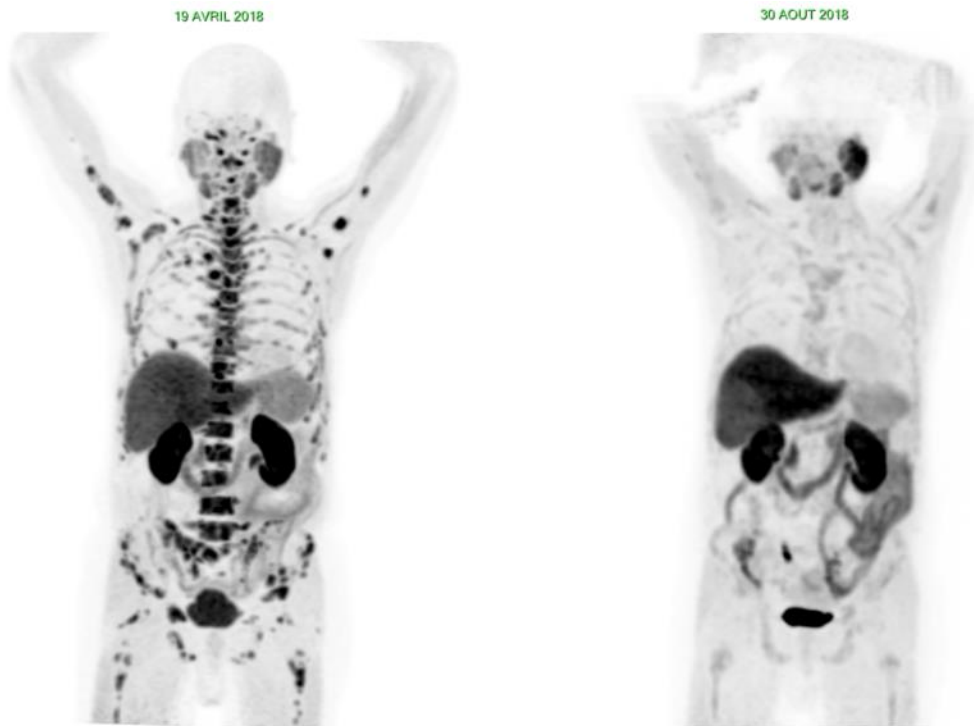
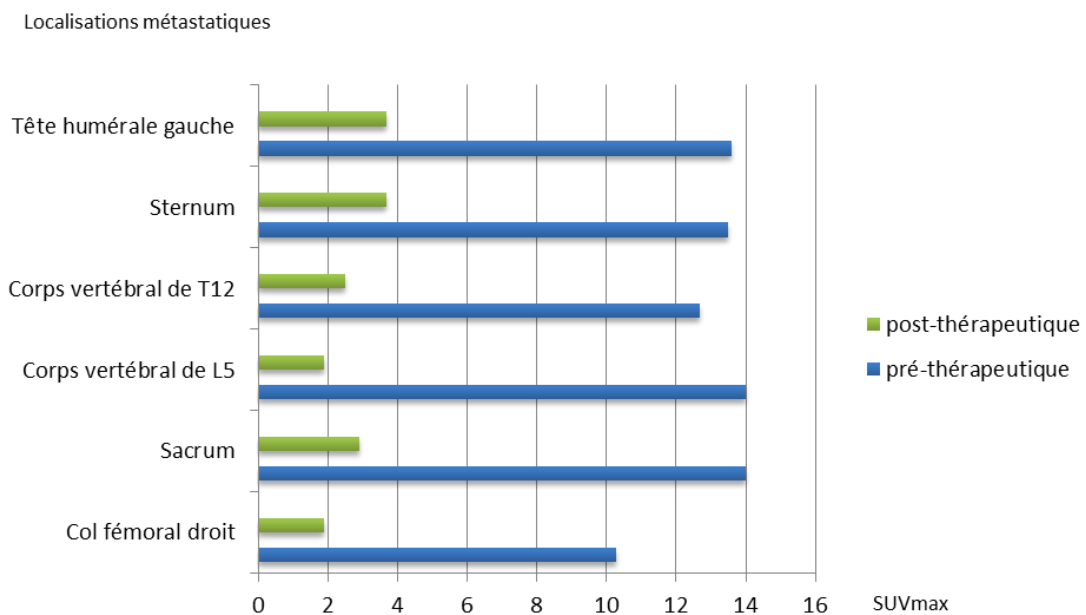


Figure 16 : Variations des valeurs de SUVmax des lésions prises comme cibles métastatiques sur la TEP/TDM - FCH (patient 1)



2.2.5- Suivi post thérapeutique

Suite à la ré-augmentation de la concentration de PSA dans les suites du traitement par RIV, une TEP/TDM à la FCH de réévaluation a été réalisée en novembre 2018 et objectivait une progression métabolique ostéo-médullaire avec réapparition d'une infiltration ostéo-médullaire diffuse.

Figure 17 : TEP-FCH (novembre 2018) objectivant une progression ostéo-médullaire



Dans ce contexte de progression métastatique, un traitement par estramustine a donc été débuté en janvier 2019. L'état général s'est malgré tout rapidement altéré avec une progressive grabatisation du patient.

La progression ostéo-médullaire a entraîné l'apparition d'une bicytopénie (anémie et thrombopénie) nécessitant des transfusions itératives.

Dans ce contexte, une nouvelle ligne de chimiothérapie par cabazitaxel a été récusée et des soins palliatifs exclusifs ont été débutés après discussion en RCP.

Mr G est décédé le 27 mars 2019.

2.3- Patient 2 : Mr N.

2.3.1- Histoire de la maladie

Traitement initial

Il s'agit d'un patient de 70 ans traité pour un adénocarcinome prostatique Gleason 8 (4+4), diagnostiqué en mars 2012 et d'emblée métastatique osseux. La concentration initiale de PSA était de 88 ng/ml. Le traitement initial a consisté en une hormonothérapie de 1^{ère} génération (leuproréline + bicalutamide) qui a permis d'obtenir une réponse biologique avec un nadir du PSA à 0.17 ng/ml.

Passage au stade de résistance à la castration

En Octobre 2013, une progression biologique sous hormonothérapie (PSA à 6.4 ng/ml) associée à l'apparition de localisations osseuses (ischion gauche) sur la scintigraphie marquait le passage au stade de résistance à la castration.

Une TEP/TDM à la FCH réalisée en octobre 2014, suite à l'apparition de douleurs osseuses était en faveur d'une progression des lésions osseuses du bassin, l'atteinte prostatique étant par ailleurs stable. Dans ce contexte de progression osseuse, une première ligne de chimiothérapie par 9 cycles de docetaxel a été réalisée jusqu'en juin 2015.

Une radiothérapie à visée antalgique sur la lésion du bassin y a été associée. Ce traitement a permis une diminution de la concentration du PSA à 0,98 ng/ml ainsi qu'une bonne réponse métabolique objectivée en TEP/TDM à la FCH. Une pause thérapeutique a donc été décidée par la suite.

Une nouvelle progression biologique (élévation du PSA à 50 ng/ml) associée à une progression osseuse et locale en imagerie est cependant survenue en octobre 2015. Un traitement par hormonothérapie de 2^{ème} génération (acétate d'abiratérone) a alors été débuté permettant une réponse biologique avec un PSA sérique au décours dosé à 2.48 ng/ml en avril 2016.

En aout 2016, devant une nouvelle progression biologique sous traitement (PSA à 89ng/ml), associée à une progression osseuse en imagerie, l'acétate d'abiratérone a été remplacé par une chimiothérapie par cabazitaxel (12 cycles) suivie d'une hormonothérapie par enzalutamide. Ce traitement a permis une réponse partielle en imagerie et une diminution de la concentration sérique de PSA à 20 ng/ml.

En novembre 2017, du fait d'une réaugmentation de la concentration de PSA à 41 ng/ml associée à une progression des lésions osseuses, l'enzalutamide a été remplacé par

l'estrามustine associé à une corticothérapie. Ce traitement n'a pas permis de contrôler la progression métastatique.

Les douleurs osseuses progressivement croissantes ont motivé, en mars 2018, une radiothérapie externe à visée antalgique (20 Gy en 5 fractions au niveau de l'aile iliaque et de l'ischion gauches et 30 Gy en 10 fractions sur les vertèbres C6 à T1).

Décision de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Dans ce contexte de carcinome prostatique métastatique résistant à la castration en échec de traitement par chimiothérapie et par hormonothérapie de seconde génération chez un patient symptomatique, une radiothérapie métabolique par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a été proposée. Ce traitement a été validé au cours d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire et après TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 pré thérapeutique confirmant le caractère fixant des localisations osseuses et hépatiques hypermétaboliques en TEP/TDM à la FCH.

2.3.2- Traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Le patient a bénéficié de 3 cycles de 6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Les deux premiers cycles ont été réalisés à 6 semaines d'intervalle. Le 3^{ème} cycle a été réalisé 4 semaines après le 2^{ème} cycle, du fait de la bonne tolérance clinique et biologique du traitement.

Evolution sous traitement

L'état général a été conservé durant toute la durée du traitement avec un score OMS stable à 0. Une amélioration de l'appétit a été constatée suite au premier cycle de traitement. [SEP]

Les douleurs en lien avec les lésions osseuses secondaires ont été partiellement améliorées (score de douleur BPI initial de 23 abaissé à 12 après le 1^{er} cycle).

La marche extérieure, limitée par ces douleurs et nécessitant des cannes anglaises en pré-thérapeutique, a pu être reprise sans douleur après le premier cycle de traitement. Il a été constaté une franche augmentation du périmètre de marche (200m sans canne anglaise versus 50m avant le cycle 1).

Le score d'évaluation de la qualité de vie (EORTC QLQ-C30) s'est également amélioré passant de 44 au début du traitement à 48 au décours du 2^{ème} cycle.

Tolérance

Sur le plan biologique, nous avons constaté une majoration transitoire de l'anémie régénérative de grade 1 pré-existante au traitement (nadir 9.8 g/dL à 3 semaines du cycle 1, nadir 9.3 g/dL à 4 semaines du cycle 2).

Au décours du 2^{ème} cycle, il est survenu une majoration de l'insuffisance rénale pré existante chez ce patient, qui était suivi en néphrologie pour une insuffisance rénale chronique de stade II. Il s'agissait d'une insuffisance rénale aigue d'allure fonctionnelle, par probable déshydratation sous diurétiques, spontanément résolutive après adaptation thérapeutique par le néphrologue.

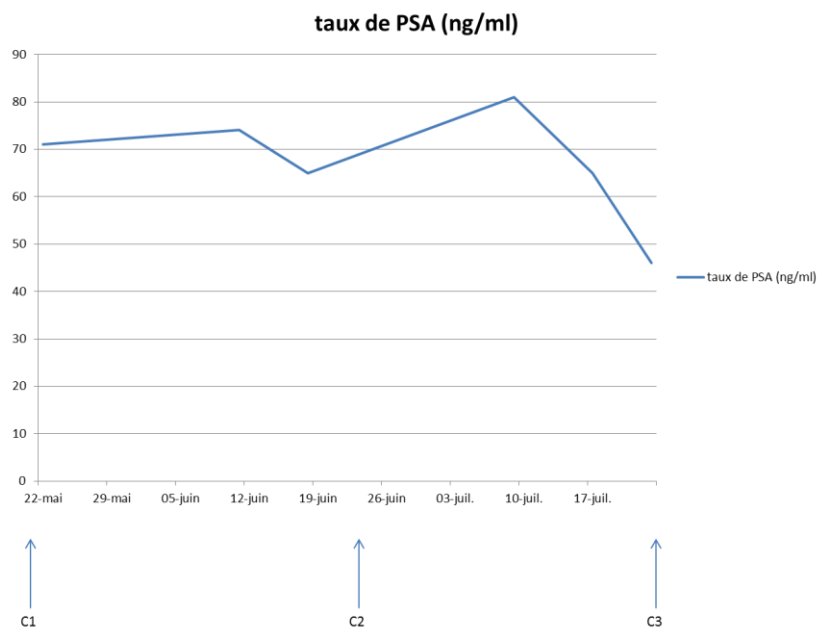
Sur le plan clinique, il a été constaté un œdème labial inférieur droit au niveau de la zone cutanée au contact de la poche réfrigérante appliquée sur les glandes salivaires durant l'administration du traitement. Un traitement par polaramine IV a été réalisé sans modification de la symptomatologie. Cette lésion a donc été imputée au refroidissement local prolongé, sans argument pour une urticaire.

2.3.3- Suivi de la réponse biologique

La réponse biologique obtenue au cours du traitement a été partielle, avec une diminution de la concentration de PSA maximale de 35% après 2 cycles.

Cette réponse n'a pas été durable et il a été constaté une rapide ré ascension de la concentration de PSA à l'issue des 3 cycles de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Figure 18 : Evolution de la concentration sérique de PSA sous traitement (patient 2)



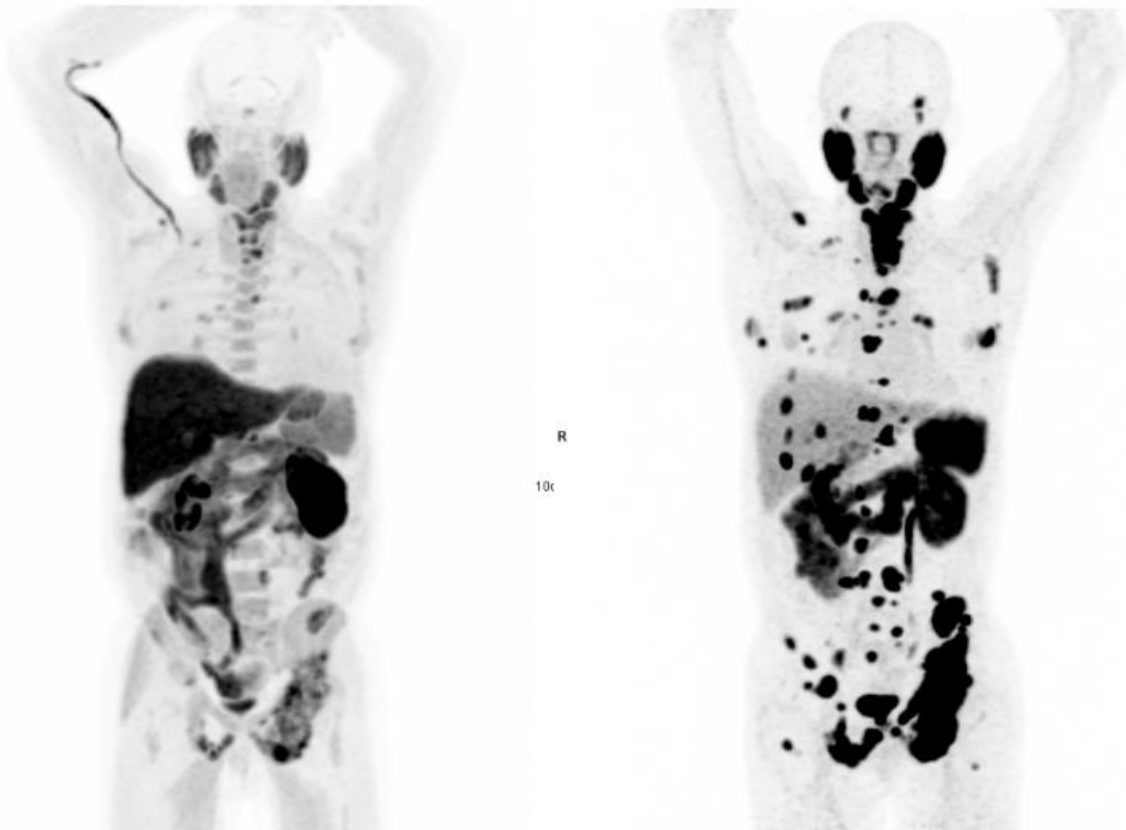
2.3.4- Suivi en imagerie nucléaire

Examens TEP/TDM pré-thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH réalisée avant le traitement retrouvait une atteinte osseuse secondaire, sans lésion viscérale, notamment hépatique et un foyer prostatique (SUV max à 3,3).

Sur la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA11 pré thérapeutique, l'ensemble des lésions osseuses connues en TEP/TDM à la FCH étaient hyperfixantes. On visualisait cependant également des foyers hépatiques évocateurs de localisations secondaires.

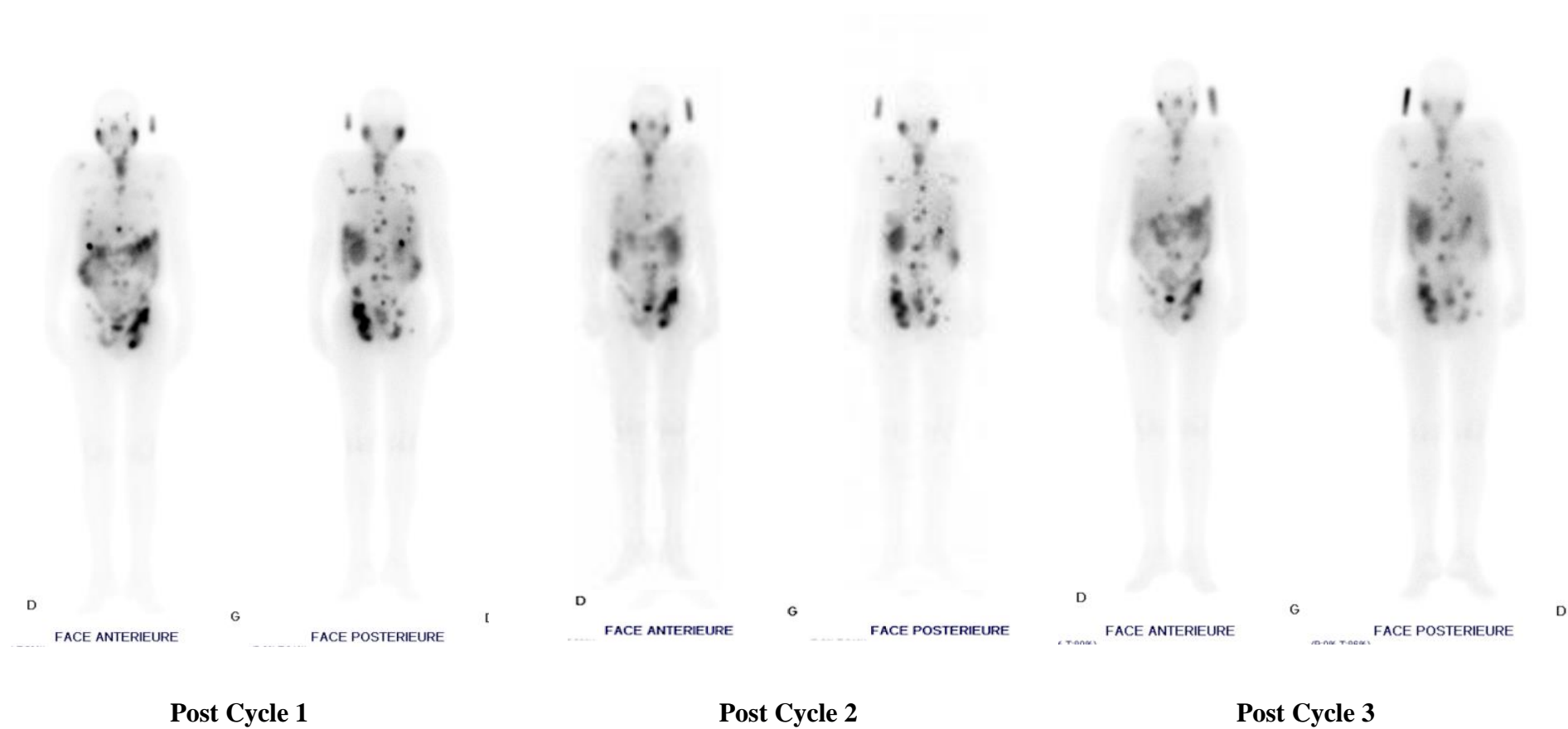
Figure 19 : TEPs préthérapeutiques : FCH (gauche) et ^{68}Ga -PSMA-11 (droite)



Scintigraphies post thérapeutiques

- Sur la scintigraphie post cycle 1 : il était visualisé une hyperfixation concordante de l'ensemble des lésions osseuses et hépatiques visualisées en TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11. Les lésions hépatiques et l'atteinte osseuse du bassin étant les foyers les plus intenses.
- Sur la scintigraphie post 2^{ème} cycle : Les foyers osseux et hépatiques étaient d'intensité et de distribution stables en dehors d'un foyer du dôme hépatique qui avait diminué d'intensité.
- Sur la scintigraphie post 3^{ème} cycle : Les foyers osseux hyperfixants étaient stables en termes d'intensité et d'étendue. Il était constaté une diminution de l'intensité des foyers hépatiques.

Figure 20 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 2)



TEP/TDM d'évaluation post thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH d'évaluation réalisée le 16/08/18 montrait une progression métabolique osseuse avec une réponse cependant dissociée :

- D'une part, il était constaté l'apparition de foyers hypermétaboliques osseux absents sur la TEP/TDM ⁶⁸Ga-PSMA-11 pré-thérapeutique ainsi que la progression d'autres lésions osseuses connues.
- D'autre part, il existait une bonne réponse métabolique voire une disparition complète de certaines lésions osseuses hypermétaboliques pré-existantes sur la TEP/TDM initiale.

Figure 21 : Evolution de la TEP-FCH après traitement (Patient 2)

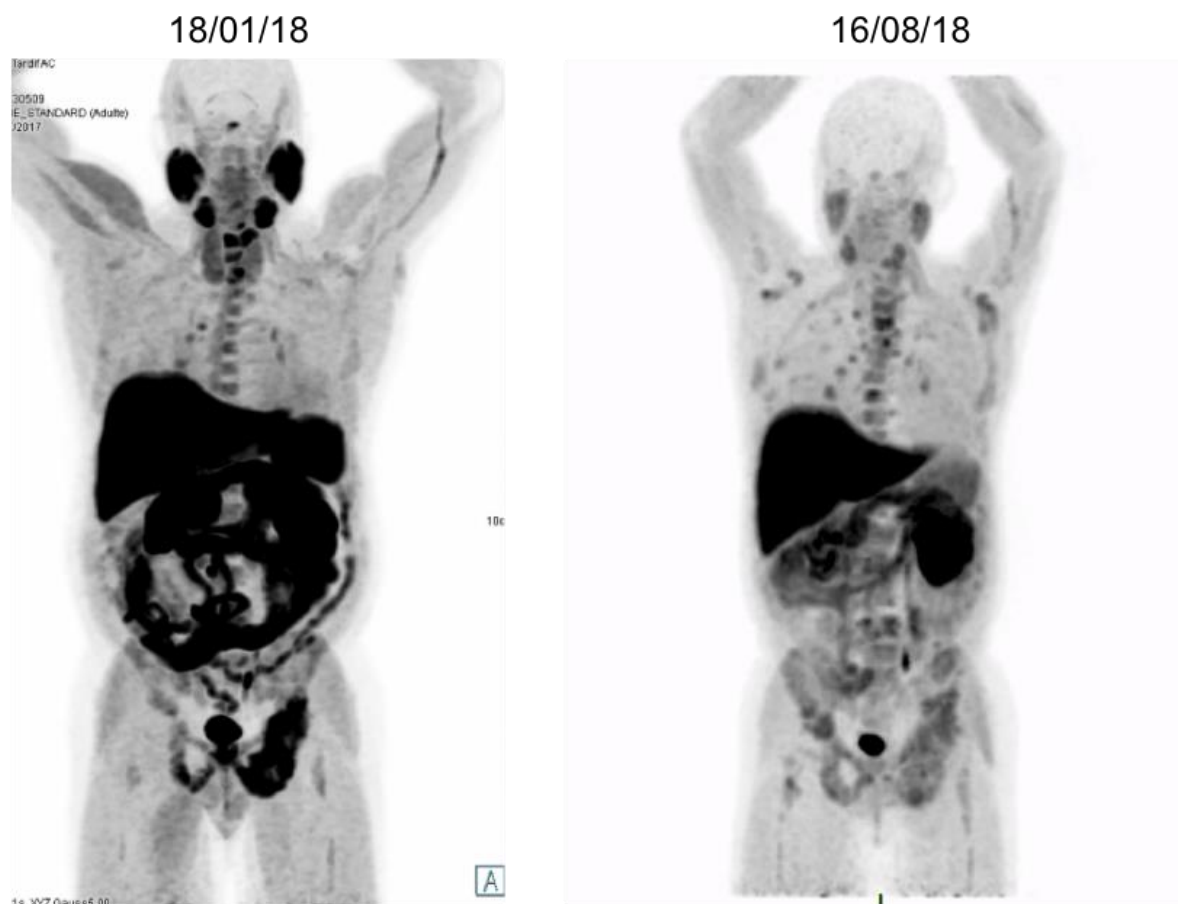
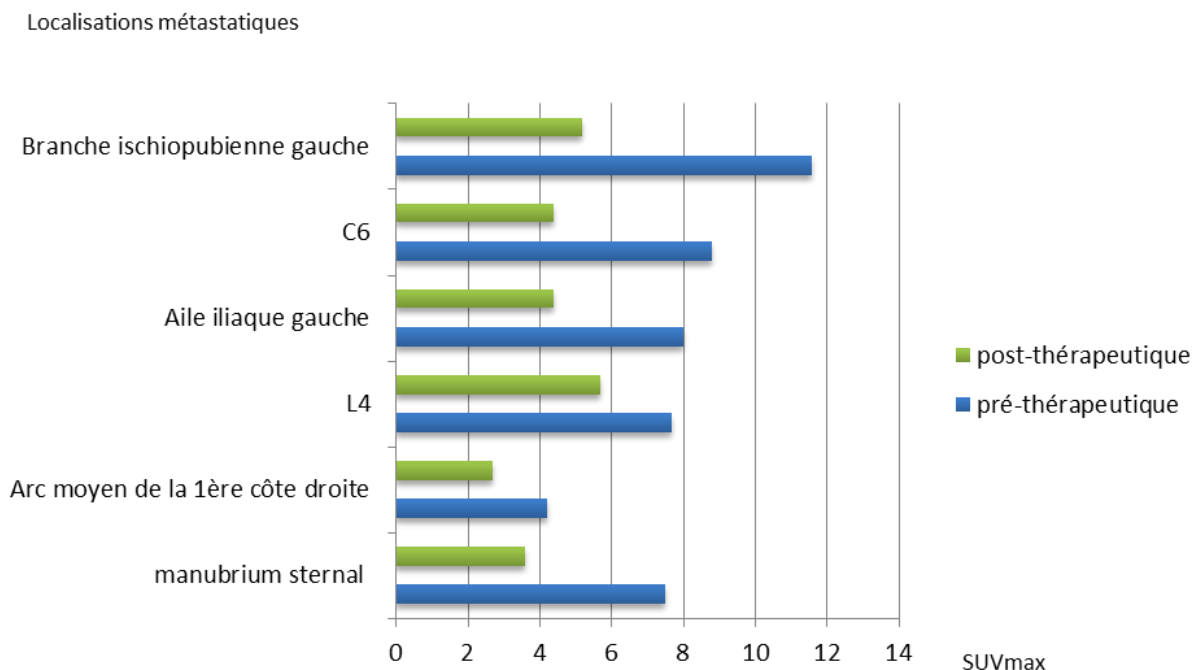


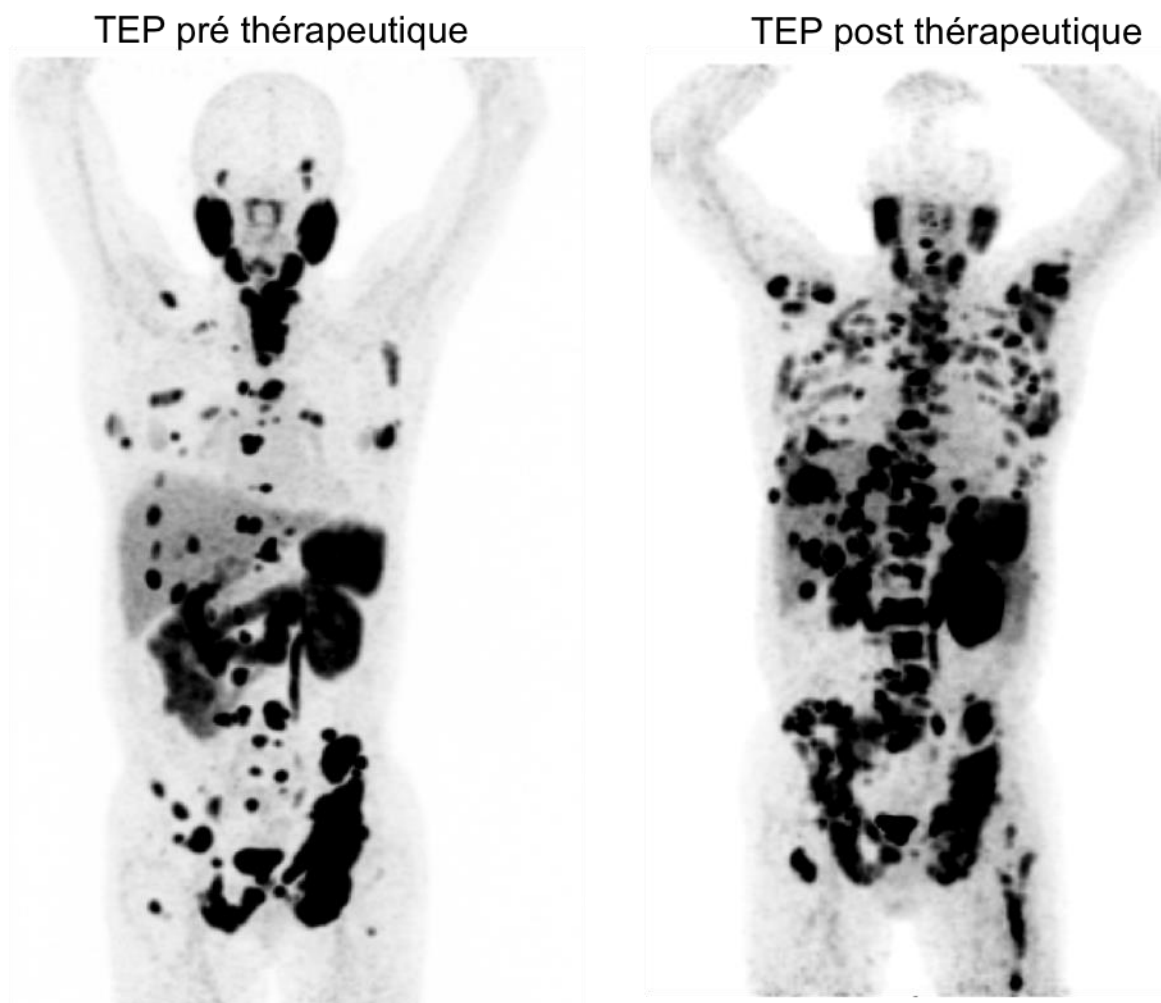
Figure 22 : Variations des valeurs de SUVmax des lésions cibles métastatiques ayant répondu au traitement sur la TEP/TDM FCH d'évaluation (patient 2)



La TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11 d'évaluation réalisée le 19/11/2018 confirmait également la progression métabolique osseuse mais également une progression hépatique avec :

- l'apparition de nombreux nouveaux foyers hépatiques d'allure secondaire et la progression en intensité et/ ou en étendue de fixation des foyers hépatiques bilobaires connus, associés à une progression morphologique en TDM de toutes les lésions hypodenses correspondantes.
- Sur le plan osseux, il était constaté une diminution de l'intensité de fixation et de l'étendue de la volumineuse atteinte de l'hémibassin gauche. Parallèlement, il était observé l'apparition de multiples lésions hypermétaboliques, ostéocondensantes sur le TDM, au niveau du rachis, des côtes, du sternum, des omoplates, de l'hémibassin droit, des extrémités supérieures des fémurs (principalement à gauche).

Figure 23 : Evolution de l'aspect TEP au ⁶⁸Ga-PSMA-11



2.3.5- Suivi post thérapeutique

Les 3 cycles de radiothérapie vectorisée de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ont permis une amélioration clinique et une diminution de la concentration de PSA jusqu'en janvier 2018.

Par la suite, il a été constaté une nouvelle progression métabolique en TEP/TDM à la FCH ainsi qu'une progression biologique.

Devant une élévation rapide de la concentration du PSA (178 ng/ml en décembre 2018) et une altération de l'état général avec apparition de douleurs osseuses diffuses nécessitant l'introduction d'antalgiques morphiniques, il est décidé l'arrêt des traitements spécifiques.

Une prise en charge palliative exclusive avec radiothérapie antalgique sur la lésion du bassin a été mise en place. Le patient a alors été transféré en Unité de Soins Palliatifs à l'hôpital Sainte-Perrine où il est décédé le 16 janvier 2019 dans un contexte symptomatique bien maîtrisé.

2.4- Patient 3 : Mr R.

2.4.1- Histoire de la maladie

Traitement initial

Il s'agit d'un patient de 78 ans traité pour un CaP Gleason 9 (4+5) d'emblée métastatique osseux diagnostiqué en 2006 (PSA initial à 172 ng/ml). Le traitement initial par hormonothérapie de première génération (triptoréline et bicalutamide) et chimiothérapie (docetaxel) avait permis l'obtention d'un nadir du PSA à 0,12 ng/ml.

Passage au stade de résistance à la castration

En 2010, suite à une progression biologique (PSA à 19.5 ng/ml) et à l'apparition de localisations osseuses sur la scintigraphie (gril costal et du cotyle gauche), un traitement par radiothérapie a été réalisée au niveau du bassin et le bicalutamide a été remplacé par du kétoconazole.

En mars 2014, le PSA étant à 1.76ng/ml malgré plusieurs lignes de traitement, un traitement par de l'abiratérone et de la prednisone, ainsi qu'une radiothérapie prostatique (type V-MAT 30 Gy) a été mis en place, permettant l'obtention d'un nadir du PSA à 0.01ng/ml.

Progression d'un clone d'adénocarcinome peu différencié

Malgré une concentration sérique de PSA sérique stable depuis décembre 2014, une TEP/TDM à la FCH réalisée en décembre 2016 dans un contexte d'apparition de douleurs pelviennes, objectivait une récurrence locale avec un foyer hyperfixant de la base prostatique et de la vésicule séminale gauche. L'IRM prostatique retrouvait un envahissement de l'ensemble de la prostate périphérique gauche, de la vésicule séminale gauche, de la paroi rectale et du col vésical.

Des biopsies transrectales, réalisées en juillet 2017, retrouvaient alors un adénocarcinome prostatique peu différencié. La maladie avait donc évolué vers une forme de CaP peu différencié au stade de résistance à la castration Son évolution n'était alors donc plus reflétée par la concentration sérique du PSA.

Malgré plusieurs lignes de traitements, l'évolution locale a progressivement entraîné l'apparition de symptômes urologiques et digestifs ainsi que de douleurs pelviennes très invalidantes. Il a donc été envisagé un traitement chirurgical de sauvetage avant lequel une TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA a été réalisée en juillet 2017. Elle retrouvait une hyperfixation

prostatique gauche, étendue à la vésicule séminale homolatérale, sans atteinte osseuse, ganglionnaire ou viscérale à distance. Cette chirurgie lourde, nécessitant la mise en place d'une double stomie urinaire et digestive, n'a finalement pas été réalisée.

En septembre 2017, le patient a été inclus dans le protocole CABASTY (carbazitaxel et G-CSF) en 2ème ligne de chimiothérapie. Ce traitement a été interrompu après 3 cycles du fait d'une mauvaise tolérance (diarrhées et asthénie grade 3).

Décision de traitement par RIV ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Une nouvelle TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA réalisée en mars 2018 objectivait une poursuite de la progression locale avec une majoration en étendue et en intensité de fixation de la lésion prostatique.

Devant la progression néoplasique et l'absence d'alternative médicamenteuse ou chirurgicale, un traitement par radiothérapie vectorisée par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 pour contrôle du volume tumoral et soulagement des douleurs a été proposé après validation en réunion pluridisciplinaire.

2.4.2- Traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Le patient a bénéficié de 3 cycles de 6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Les deux premiers cycles ont été réalisés à 6 semaines d'intervalle. Le cycle 3, initialement prévu à 4 semaines du cycle 2, a été différé en raison d'une cystite à E Coli sur rétention subaiguë d'urine.

Evolution sous traitement

Au décours du premier cycle, les douleurs pelviennes, en particulier rectales, ont été nettement améliorées, permettant la reprise d'une vie sociale acceptable. L'échelle d'évaluation de la douleur BPI SFETD est en effet passée de 74 en pré-thérapeutique à 52 après le premier cycle et à 43 au décours du cycle 2.

Il a été constaté une nette amélioration de l'état général avec une diminution de l'asthénie et une amélioration de l'appétit permettant d'enrayer la perte pondérale.

L'amélioration des douleurs a également permis une augmentation du périmètre de marche (1/2h versus 50 mètres avant le traitement).

Il n'a pas été constaté de modification ni des symptômes urinaires (pollakiurie, nycturie, dysurie) ni de la xérostomie pré existante au traitement (imputée notamment aux morphiniques).

Tolérance

Le traitement a été bien toléré sur le plan clinique et biologique, sans survenue d'événement indésirable.

La proximité de la paroi rectale et de la lésion cible faisant craindre la survenue d'une fistule prostatorectale, une IRM prostatique a été réalisée à 6 semaines du 1^{er} cycle. Celle-ci ne montrait aucune complication locale en lien avec le traitement.

2.4.3- Suivi de la réponse biologique

L'efficacité biologique n'a pas pu être évaluée du fait d'une concentration de PSA sérique très basse (<0,1ng/ml), ne reflétant plus la charge tumorale dans ce contexte de tumeur indifférenciée.

2.4.4- Suivi en imagerie nucléaire

Examens TEP/TDM pré-thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH du 09/02/2018 réalisée avant le traitement par RIV montrait une fixation de la lésion prostatique gauche étendue à la vésicule séminale homolatérale (SUVmax = 5.6).

La TEP /TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 préthérapeutique du 02/03/2018 retrouvait une hyperfixation plus intense de la lésion basale et postérieure du lobe gauche prostatique avec une hypofixation centrale concordante avec l'aspect métabolique en TEP/TDM à la FCH. Par ailleurs, on visualisait une zone ne fixant pas le PSMA-11 à la partie supérieure de la lésion prostatique, qui au contraire était hypermétabolique sur la TEP/TDM à la FCH. Par ailleurs, il n'était pas visualisé d'anomalie de fixation pleuro-pulmonaire, osseuse ou viscérale.

Figure 24 : TEP/TDM pré-thérapeutiques, coupes axiales centrées sur la partie de la lésion prostatique fixant la FCH (gauche) mais négative sur la TEP au PSMA-11 (droite)

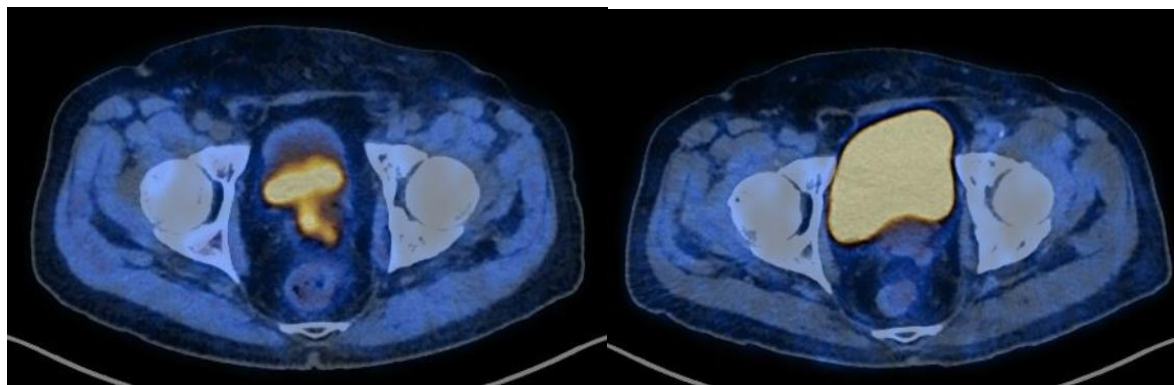
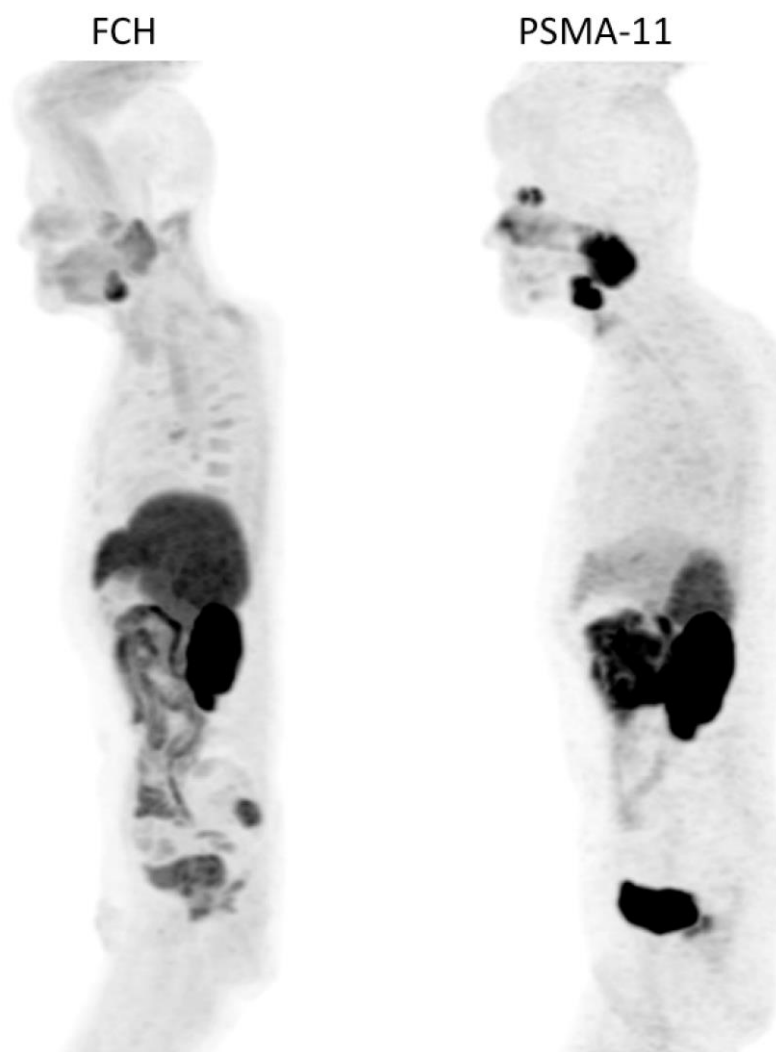


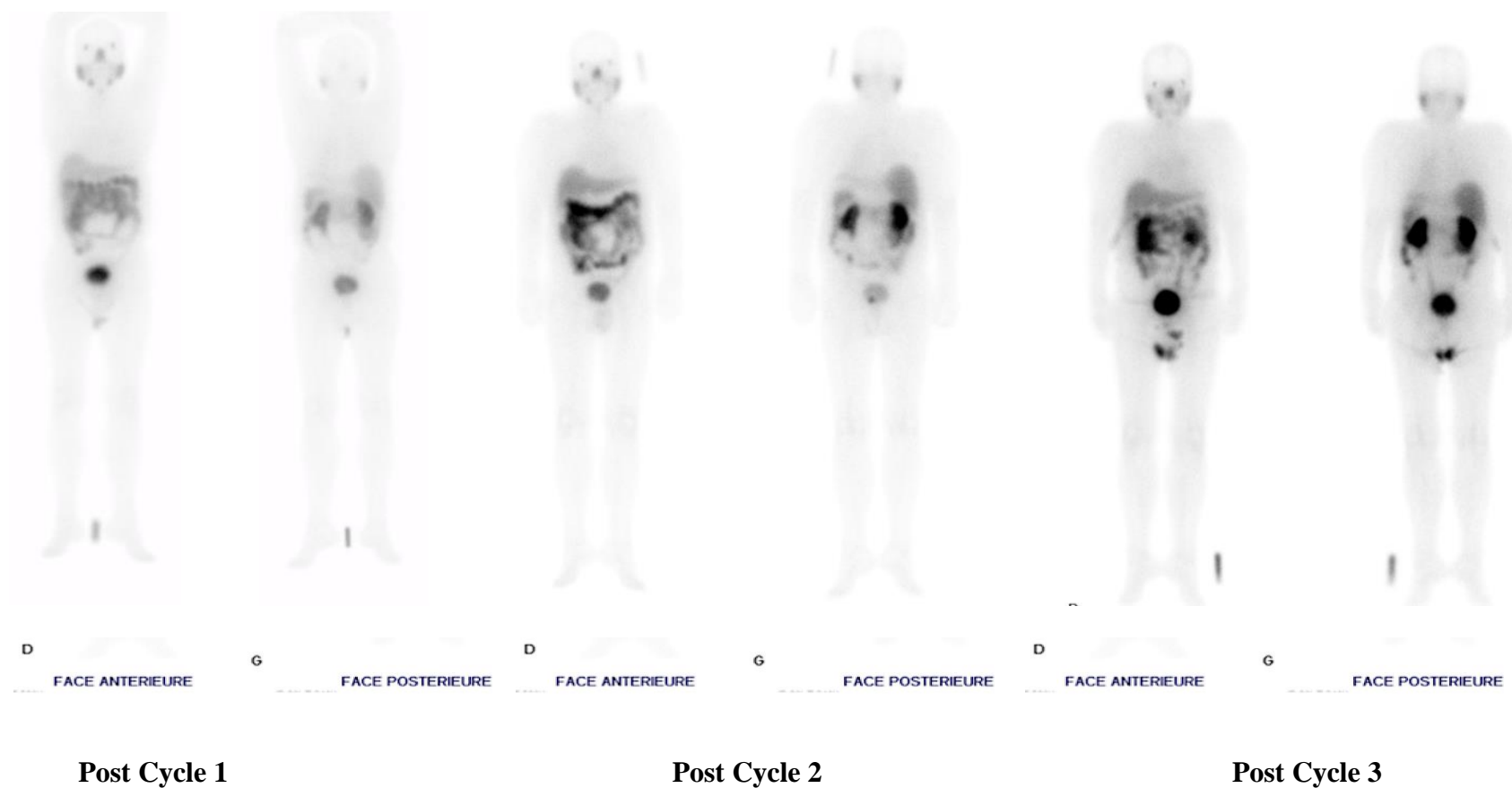
Figure 25 : TEP/TDM pré thérapeutiques : FCH (gauche) et 68Ga-PSMA-11 (droite)



Scintigraphies post thérapeutiques

- La scintigraphie post thérapeutique réalisée au décours du cycle 1 retrouvait une fixation prostatique superposable à celle de la TEP/TDM au ^{68}Ga -PSMA-11, sans autre foyer hyperfixant.
- La scintigraphie post thérapeutique réalisée au décours du cycle 2 montrait une fixation prostatique stable des lésions précédemment visualisées.
- Sur la scintigraphie post thérapeutique réalisée au décours du cycle 3, il persistait une faible fixation de la partie accolée au rectum de la lésion pelvienne sans autre anomalie de fixation. La lésion lytique du bassin visualisée sur une IRM pelvienne réalisée durant l'intercure n'était pas hyperfixante.

Figure 26 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 3)



TEP/TDM d'évaluation post thérapeutique

Comparativement à l'examen initial, la TEP/TDM à la FCH d'évaluation réalisée après deux cycles de RIV retrouvait une augmentation en étendue de la lésion pelvienne (SUVmax= 7,8 vs 5,7, taille : 52x33mm vs 26x15mm).

La lésion ostéolytique du corps et de l'aileron sacré droit était intensément hypermétabolique (SUVmax= 8,4).

Cet examen était donc en faveur d'une progression tumorale.

Figure 27 : Evolution de la TEP/TDM - FCH après 2 cycles de traitement par RIV (coupes axiales centrées sur la lésion prostatique)

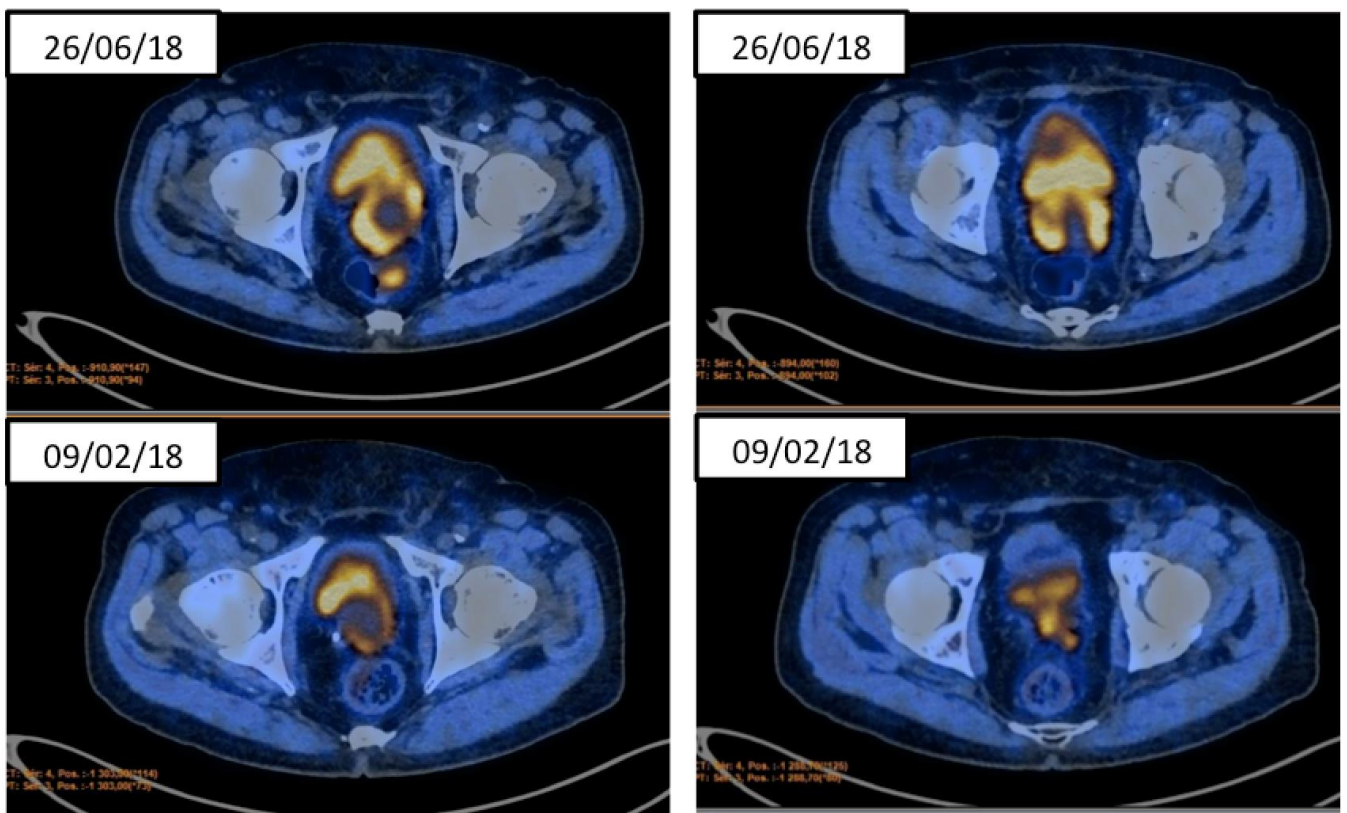
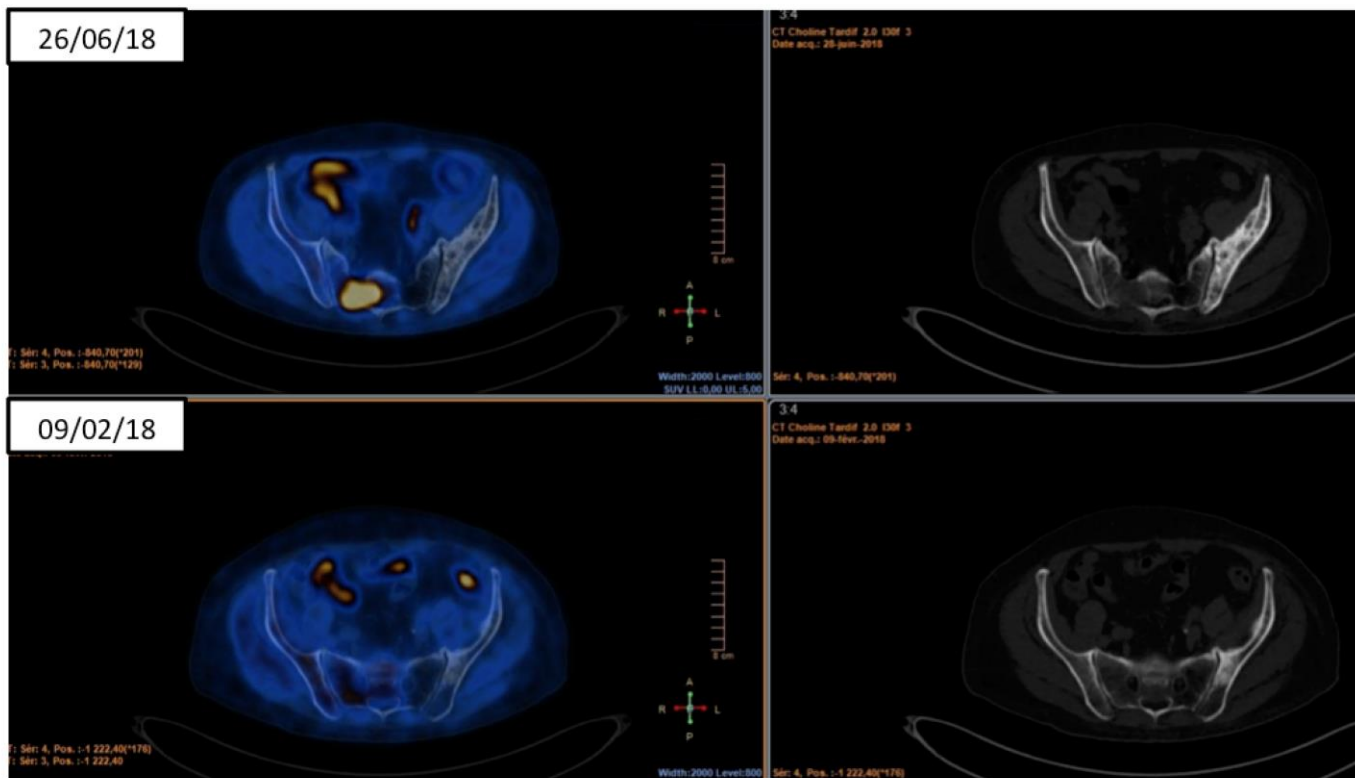


Figure 28 : Evolution de la TEP/TDM – FCH après 2 cycles de traitement par RIV (coupes axiales centrées sur la lésion sacrée)



2.4.5- Suivi post thérapeutique

Suite aux trois cycles de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, une radiothérapie complémentaire par cyberknife a été réalisée sur les lésions ne fixant pas le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (32 Gy en 4 séances sur la lésion osseuse sacrée au cyberknife du 14 au 26 septembre 2018 puis 36 Gy sur la lésion prostatique du 13 septembre 2018 au 1^{er} octobre 2018).

En novembre 2018, devant l'apparition de douleurs osseuses, une scintigraphie a été réalisée, objectivant une réapparition de localisations osseuses hyperfixantes du gril costal et du rachis. Une IRM cérébrale a également été réalisée devant l'apparition d'une dysesthésie du menton révélant de multiples lésions léptoméningées.

Monsieur R est décédé dans les suites d'une dissémination métastatique rapide de sa maladie le 19 janvier 2019.

2.5- Patient 4 : Mr P.

2.5.1- Histoire de la maladie

Traitement initial

Il s'agit d'un patient de 57 ans traité initialement en 2011 pour adénocarcinome prostatique localisé, Gleason 4+5 (PSA initial à 2.34 ng/ml) par prostatectomie totale avec curage ganglionnaire. Un traitement adjuvant par radiothérapie externe (loge prostatique et aires ganglionnaires) associée à une hormonothérapie de première génération pour une durée totale de trois ans avait été mis en place. Un nadir post thérapeutique du PSA à 0.03 ng/ml avait été obtenu au décours de ce traitement.

Récidive biologique

Une première récidive biologique en janvier 2016 (PSA à 0.35 ng/ml) a été traitée par hormonothérapie de 2^{ème} génération (acétate d'abiratérone).

Passage au stade de mCPRC

En cours de traitement par acétate d'abiratérone, des métastases osseuses ont été diagnostiquées en décembre 2016. Ce passage au stade a conduit à la mise en place d'une chimiothérapie (docetaxel) associée à une immunothérapie (pembrolizumab) en juin 2017.

Ce traitement a permis d'obtenir une diminution de la concentration du PSA de 7.5 ng/ml à 2.5 ng/ml. En décembre 2017, une nouvelle progression osseuse (PSA à 7.3 ng/ml) a été traitée par une deuxième ligne de chimiothérapie (cabazitaxel). Ce traitement a cependant été arrêté après 3 cycles pour mauvaise tolérance clinique (altération importante de l'état général). Une nouvelle ligne d'hormonothérapie de 2^{ème} génération (enzatulamide) a alors été initiée en mars 2018, sans efficacité biologique, (PSA= 22 ng/ml en mai 2018).

Parallèlement, deux radiothérapies osseuses externes à visée antalgique et de décompression ont été réalisées le rachis lombo-sacré et sur T11.

Décision de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

En mars 2018, devant une poursuite de la progression osseuse sur la TEP/TDM à la FCH, une RIV ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, est proposée et validée en réunion de concertation pluridisciplinaire après réalisation d'une TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 objectivant une atteinte osseuse secondaire diffuse ainsi qu'une atteinte hépatique.

2.5.2- Traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Le patient a bénéficié de deux cycles de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Le 1^{er} cycle du traitement a été réalisé le 14/05/2018 par 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (en raison de la forte charge tumorale). Après renouvellement de l'ATU nominative, le 2^{ème} cycle a été administré après un intervalle de 5^{ème} semaine à la posologie de 4.6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (du fait de la baisse de la charge tumorale et pour limiter le risque de toxicité osseo-médullaire).

Evolution sous traitement

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 62 à 32, 2 semaines après le premier cycle), permettant une diminution marquée de la consommation d'antalgiques morphiniques et une meilleure qualité de vie (évalué par le score QLQC30v3 passant de 64 à 76 au décours du 2^{ème} cycle).

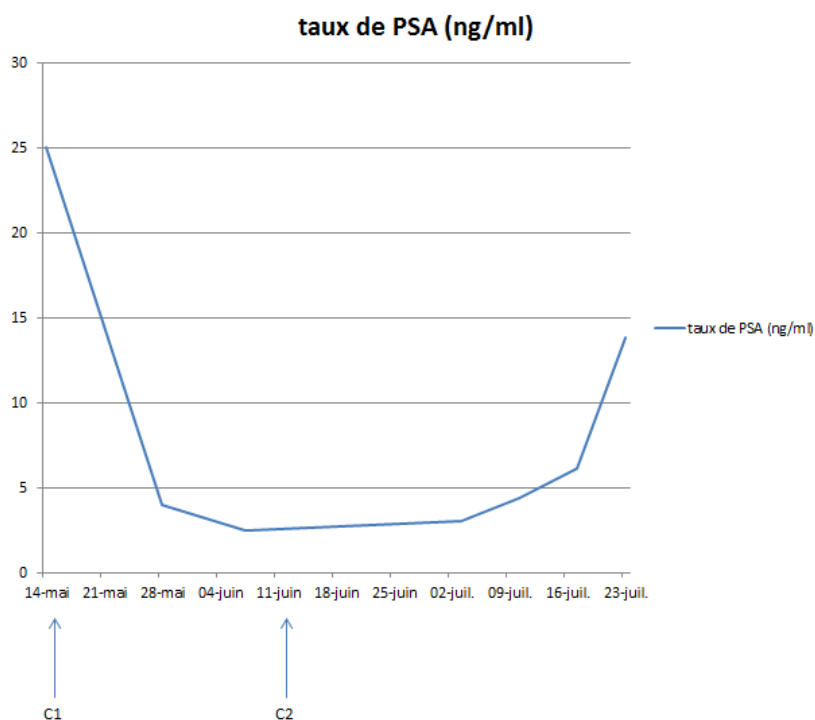
Tolérance

Le 1^{er} cycle a été bien toléré tant sur le plan clinique que biologique, sans effet indésirable notable. A la suite du second cycle, est survenue une asthénie modérée le lendemain de la perfusion, spontanément résolutive, permettant le retour à domicile du patient.

2.5.3- Suivi de la réponse biologique

Il a été constaté une réponse biologique précoce avec une diminution de 90% de la concentration sérique de PSA quatre semaines après le premier cycle (2,5 ng/ml versus 25 ng/ml en pré-traitement). Cette réponse n'a cependant pas été durable et il a été constaté une ré ascension de la concentration du PSA après la fin du traitement.

Figure 29 : Evolution de la concentration sérique du PSA sous traitement (patient 4)



2.5.4- Suivi en imagerie nucléaire

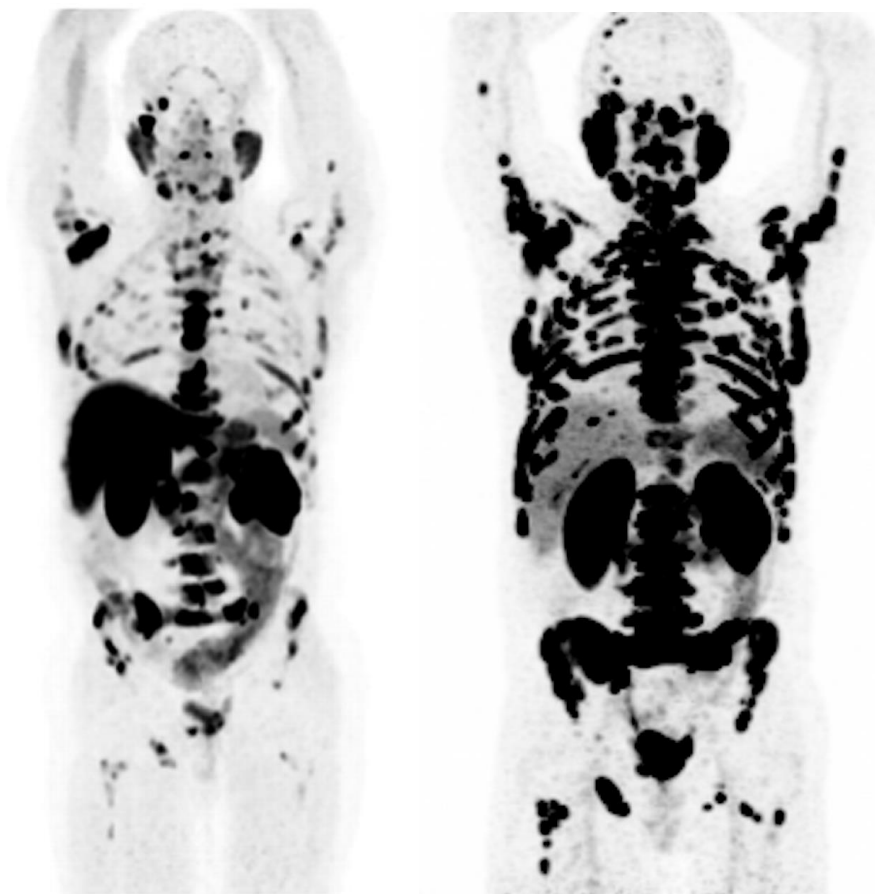
Examens TEP /TDM pré-thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH pré-thérapeutique réalisée le 19/12/2017 retrouvait une atteinte osseuse secondaire diffuse intéressant le bassin, le rachis, le gril costal, et la ceinture scapulaire, sans atteinte extra osseuse.

La TEP/TDM ⁶⁸Ga-PSMA pré-thérapeutique du 08/03/2018 retrouvait une infiltration médullaire diffuse avec une hyperfixation diffuse intense et hétérogène de l'ensemble du squelette axial et appendiculaire, correspondant sur les images scanographiques à des lésions ostéocondensants.

Elle mettait également en évidence deux foyers hyperfixants du dôme hépatique suspects de lésions secondaires. Par ailleurs, il n'y avait pas d'hyperfixation suspecte au niveau de la loge prostatique et des chaînes ganglionnaires.

Figure 30 : TEPs pré-thérapeutiques : FCH (gauche) et ^{68}Ga -PSMA-11 (droite)



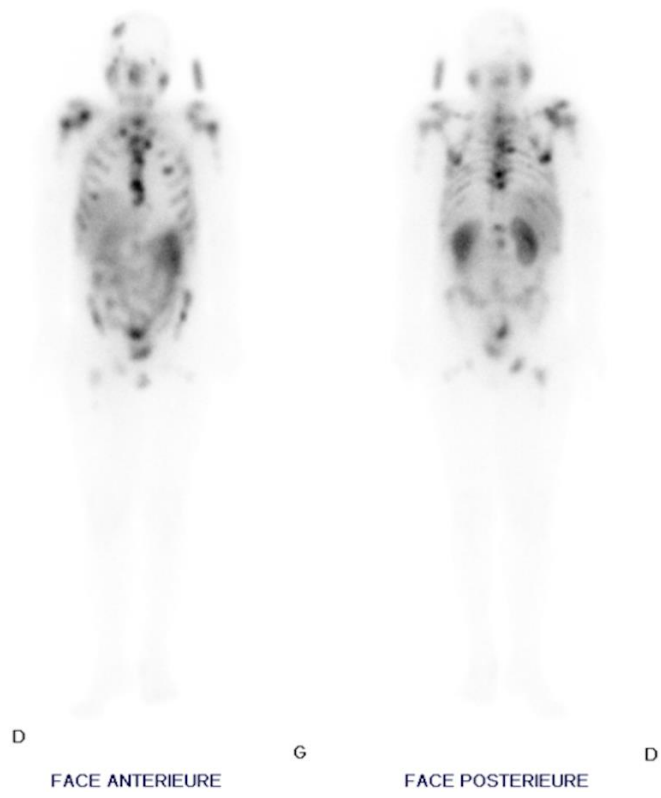
Scintigraphies post thérapeutiques

- La scintigraphie post-thérapeutique réalisée le 15/05/18 le lendemain du cycle 1 montrait une fixation du ^{177}Lu -PSMA-617 sur l'ensemble des lésions fixant le ^{68}Ga -PSMA-11 en TEP/TDM.
- La scintigraphie post-thérapeutique du 13/06/18 réalisée le lendemain du cycle 2 retrouvait une fixation du ^{177}Lu -PSMA-617 sur l'ensemble des lésions fixant le ^{68}Ga -PSMA-11 en TEP/TDM. Il persistait une fixation intense osseuse diffuse, globalement stable, avec toutefois un foyer plus étendu de l'épaule droite et du sternum. L'intensité de fixation des foyers hépatiques avait nettement diminuée.

Figure 31 : Scintigraphies post thérapeutiques (patient 4)



Post Cycle 1



Post Cycle 2

TEP/TDM d'évaluation post thérapeutique

La TEP/TDM à la FCH réalisée le 08/06/2018 entre les deux cycles de traitement retrouvait, une réponse métabolique partielle avec une diminution de l'hypermétabolisme des localisations osseuses, en particulier rachidiennes.

Figure 32 : Evolution de la TEP-FCH après traitement (patient 4)

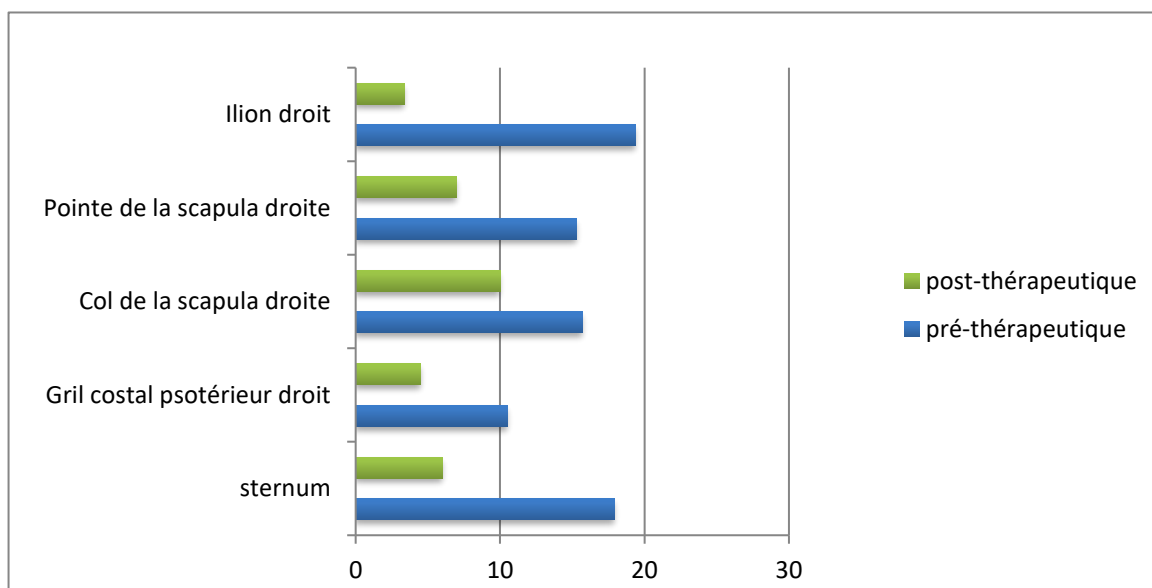
TEP pré thérapeutique



TEP post thérapeutique



Figure 33 : Variations des valeurs de SUVmax des lésions métastatiques prises comme cibles sur la TEP/TDM à la FCH (patient 4)



2.5.5- Suivi post thérapeutique

Quatre semaines après le 2^{ème} cycle de traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, alors qu'il n'existait aucun effet secondaire du traitement, 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, compliqué par une hémorragie cérébrale aboutissant au décès du patient début aout 2018.

3- Synthèse

Ces 4 patients traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, bien qu'en relatif bon état général, étaient fragiles du fait multiples traitements préalables et de nombreuses comorbidités.

Au total, il a été administré 10 cycles (2 à 3 cycles pour chaque patient) de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, avec une activité délivrée comprise entre 4.6 et 7.4 GBq (activité moyenne de 6 GBq).

Aucune difficulté de mise en œuvre du traitement n'a été rencontrée, les patients étant hospitalisés 48h dans le service de médecine nucléaire.

Il a été constaté chez tous les patients, un bénéfice clinique en termes de contrôle de la douleur avec une diminution moyenne du score BPI SFETD de 17,5 points.

L'état général des patients a été conservé pour les 3 patients initialement OMS 0. Le patient présentant un score OMS à 1 en pré-thérapeutique est passé à un score OMS 0 à l'issue du premier cycle de traitement. Une amélioration de la qualité de vie a été rapportée pour tous patients.

Le traitement a été bien toléré, sans évènement indésirable grave.

La seule toxicité notable était hématologique : thrombopénie de grade 2 pour 1/4 patients et anémie de grade 1 pour 2/4 patients. Le nadir était constaté dans les 3 à 4 semaines suivant l'injection du traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. Dans tous les cas, la résolution a été spontanée. Un cycle de traitement a dû être repoussé d'une semaine, le temps de la normalisation du bilan hématologique.

Les trois patients évaluable par PSA ont présenté une diminution de la concentration de PSA précoce dès le premier cycle de traitement. Le meilleur pourcentage de diminution du PSA au décours du traitement était respectivement de 85%, 35% et 90%. Deux patients ont présenté une réponse biologique (diminution de la concentration de PSA supérieure à 50%). La meilleure réponse biologique constatée était une diminution de la concentration du PSA de 25 ng/ml à 2.5 ng/ml quatre semaines après le premier cycle.

Les réponses biologiques n'ont cependant pas été durables après la fin du traitement.

La survie médiane des patients après le dernier cycle était de 6 mois (intervalle : 2.5-8).

La survie globale médiane depuis le diagnostic de CaP était de 10.5 ans (intervalle : 6.8-17).

Tableau 5 : Synthèse des résultats

	Patient 1 : Mr G	Patient 2 : Mr N	Patient 3 : Mr R	Patient 4 : Mr P
Age au diagnostic (ans)	63	64	65	49
Age lors de la RIV (ans)	79	70	78	57
Caractéristiques tumorales au diagnostic	ISUP2 T31cN0M0	ISUP4 Métastatique osseux	ISUP 5 Métastatique osseux	ISUP5 pT3bN1M0
Traitement initial	Radiothérapie externe	HT	HT	PT + radiothérapie+ HT
Délais avant résistance à la castration	11 ans	19 mois	4 ans	5 ans et 11 mois
Métastases avant RIV	Os – Foie	Os – Foie	Os	Os – Foie
Nombres de cycles	3 cycles de 6 GBq	3 cycles de 6 GBq	3 cycles de 6 GBq	2 cycles : 7,4 et 4,6 GBq
Meilleure diminution de la concentration de PSA	85%	35%	Non évaluable	90%
Variation score OMS pré/post thérapeutique	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 0 (après 1 ^{er} cycle)
Amélioration de la douleur (variation BPI SFETD)	OUI (-15 pts après 2 cycles)	OUI (-11 pts après 2 cycles)	OUI (-29 pts après 2 cycles)	OUI (-15 pts après 2 cycles)
Amélioration de la qualité de vie	OUI	OUI	OUI	OUI
Survie globale après le dernier cycle de RIV	8 mois	6 mois	6 mois	2 mois 1/2
Survie globale depuis le diagnostic de CaP	17 ans	6 ans et 10 mois	13 ans	8 ans

PARTIE 3 : DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Cette série de cas rapporte la première expérience française de RIV itérative par PSMA-617 marqué avec du ^{177}Lu pour les CPRC en échec de traitement par déprivation androgénique et chimiothérapie. Le traitement de ces patients illustre l'efficacité clinico-biologique de la RIV ^{177}Lu -PSMA-617 qui est cependant limitée par la grande fragilité des patients actuellement éligibles à ce traitement, déjà à un stade avancé de leur maladie et pouvant donc présenter des évènements intercurrents graves non liés au traitement.

Les publications récentes s'intéressant à la RIV par ^{177}Lu -PSMA-617 chez les patients atteints d'un CPRC la présente comme une alternative thérapeutique efficace et bien tolérée en comparaison aux traitements usuels. Cependant, les sociétés savantes ne recommandent actuellement pas ce traitement en raison d'un manque d'essais randomisés prospectifs. Les principaux ligands étudiés dans les études réalisées sont le PSMA-617 et le PSMA-I&T.

1- Evaluation de l'efficacité du traitement

1.1- Evaluation de la réponse biologique

1.1.1- Modalités d'évaluation de la réponse biologique

Le critère de réponse biologique est défini dans la plupart des études par une baisse de la concentration sérique du PSA d'au moins 50% par rapport à sa valeur en pré-thérapeutique. Dans l'étude multicentrique de Rahbar (82) la concentration du PSA a été dosée à partir de la 2^{ème} semaine post traitement par ^{177}Lu -PSMA-617 RLT étant donné le possible effet flair up en post thérapeutique immédiat. Le suivi biologique avait ensuite eu lieu toutes les 2 semaines après le 1^{er} cycle de traitement puis toutes les 2 à 4 semaines pour les cycles suivants (82).

Le patient est généralement considéré en rémission biologique si la durée de réponse biologique, évaluée par la concentration sérique du PSA, est supérieure à 3 mois (82).

1.1.2- Efficacité biologique du traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Les principaux résultats concernant l'efficacité biologique du traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 sont résumés dans le tableau 9.

La récente méta-analyse de von Eyben (83) portant sur 12 études incluant au total 669 patients traités en troisième ligne thérapeutique par RIV aux ligands du PSMA, dont 9 études et 565 patients avec du ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, a rapporté un taux significativement plus important de réponse biologique après traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 qu'après une troisième ligne de traitement « standard » (acétate d'abiratérone, enzatumamide ou chimiothérapie par taxane). Il était observé 49% de réponses biologiques chez les patients traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus 22% chez les patients traités par troisième ligne « standard » (différence significative) (83).

Dans l'étude multi centrique de Rahbar incluant 145 patients atteints de mCPRC, une diminution de la concentration de PSA a été constatée chez 60% des patients (45% de diminution du PSA >50%) (82).

Il a également été montré que le ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 réduisait de façon plus importante la concentration de PSA en cas de CRCP avec atteinte métastatique ganglionnaire, comparativement à la radiothérapie de rattrapage et à l'abiratérone (84).

Tableau 6 : Résumé des résultats des principales études concernant la réponse biologique suite au traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

Etude	n	Activité injectée par cycle (nombre de cycles)	Baisse de la concentration sérique du PSA ≥50% de la valeur pré- thérapeutique	Médiane de survie sans progression	Taux de survie globale
Baum 2016	56	3,4-8,7 GBq 1 à 4 cycles de PSMA-I&T	59%	13,7 mois	79 % à 28 mois
Yadav 2016	31	3,2 à 6,9 GBq 1 à 4 cycles de PSMA-617	64%	12 mois	84% à 16 mois
Kulkarni 2016	119	2-9,7 GBq 1-7 cycles de PSMA-I&T et PSMA-617	58%	10,7 mois	75% à 34 mois
Kratowchil 2016	30	4 à 6 GBq 1 à 3 cycles de PSMA-617	43%	-	-
Heck 2016	19	7,4 GBq 1 à 4 cycles de PSMA-I&T	33% (PSA évaluable pour 18 patients)	-	-
Fendler 2016	15	3,7 ou 6 GBq 2 cycles de PSMA-617	60%	-	-
Braüer 2017	59	5.9–6.3 GBq 1 à 7 cycles de PSMA-617	53% (PSA évaluable pour 45 patients)	18 semaines	51% à 24 semaines
Rahbar 2017	145	2 à 8 GBq 1 à 4 cycles de PSMA-617		-	87% à 16 semaines
Ahmadzadehfar 2017	100	6 GBq 1 à 8 cycles de PSMA-617	38% (PSA évaluable pour 99 patients)	-	74% à 25 semaines

1.1.3- Délais de survenue et durabilité de la réponse biologique

Les patients « répondeurs » ont généralement une concentration de PSA diminuée dès le premier cycle de traitement par 6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (85). En effet, dans l'étude multicentrique de Rahbar, on observait 40% de réponse biologique au décours du premier cycle (82).

Cependant, en cas d'absence de réponse au premier cycle il semble important de poursuivre les cycles de traitement suivant. En effet, parmi les 58% de patients traités ne présentant pas de réponse biologique au décours du 1^{er} cycle, 29% ont répondu aux cycles suivants (82). Par ailleurs, la réponse biologique a persisté lors des cycles suivants chez 93% des patients en réponse biologique dès le premier cycle de traitement. La réponse biologique maximale a été constatée à 8 semaines (86).

Des réponses biologiques persistantes plus de 24 semaines (5.5 mois) après 3 cycles de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ont été rapportées (87).

Nous avons également obtenu une diminution de la concentration sérique du PSA dès le premier cycle de traitement pour les 4 patients traités par RIV. Ces réponses n'ont cependant pas été persistantes après la fin du traitement.

1.1.4- Valeur pronostique de la réponse biologique

Plusieurs études ont montré une corrélation entre la survie et la réponse biologique(88) (89). La survie médiane était significativement plus longue (OS : 68 vs 33 semaines, différence significative) chez les patients en réponse biologique après 1 ou 2 cycles de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617(88). Une diminution du PSA d'au moins 20,87% prédisait une amélioration de la survie globale en analyse multivariée (90).

1.1.5- Facteurs influençant la réponse biologique

Il ne semble pas y avoir de différence en termes d'efficacité biologique que l'atteinte métastatique soit osseuse ou ganglionnaire. En effet, dans l'étude de Rahbar and all., 46% de réponse biologique étaient obtenues chez les patients non métastatiques osseux (majoritairement ganglionnaire) versus 45% chez ceux présentant une atteinte osseuse secondaire (différence non significative, p=0.96) (82).

En revanche, la présence de métastases viscérales semble être un facteur prédictif de mauvaise réponse biologique : 24% de réponses biologiques parmi les patients avec métastases viscérale versus 54% de réponses biologiques chez ceux n'ayant pas de métastases viscérales (significatif, $p < 0.01$) (82).

Le nombre total de cycles de traitement était également un facteur positif prédictif de la réponse biologique (82).

D'autres facteurs prédictifs péjoratifs concernant la réponse biologique ont été identifiés (91) :

- Taux élevé de phosphatases alcalines (> 220) ;
- Nécessité de recourir à des antalgiques opioïdes.

1.2- Evaluation de la réponse clinique

1.2.1- Amélioration du contrôle antalgique

Une amélioration significative des symptômes cliniques et un effet antalgique après traitement par PSMA-617 ont été décrits chez 33% à 66% des patients traités (70).

Il a été constaté une réduction des scores d'échelle visuelle analogique variant de 8 à 6 semaines pré-thérapeutique à 4 à 3 semaines post thérapeutiques (92).

Il a également été rapporté une reprise de la marche sans soutien suite au traitement par ^{77}Lu -PSMA-617 chez des patients en situation pré thérapeutique grabataires se déplaçant en chaise roulante (93).

Parmi nos patients, tous ont présenté une amélioration du contrôle des douleurs en lien avec les localisations métastatiques dès le premier cycle de traitement par ^{177}Lu -PSMA-617.

1.2.2- Amélioration de l'état général et de la qualité de vie

Cette amélioration clinique était également constatée en termes de performances et de qualité de vie dans la plupart des études.

L'essai de Yadav a été mené sur 31 patients traités par 1 à 4 cycles de 5GBq de ^{177}Lu -PSMA-617 et a évalué l'amélioration de la qualité de vie par un l'Index de Karnofsky (KPS) et le performance status du Groupe coopératif d'oncologie de l'Est (ECOG) (94).

Il a été constaté une amélioration clinique chez deux tiers des patients traités, avec une amélioration significative des scores (score KPS moyen de 32 en pré-thérapeutique versus 65,42 après traitement et score ECOG moyen de 2,5 en pré-thérapeutique versus 1,75 après traitement) (94).

D'autres études s'intéressant à l'amélioration de la qualité de vie sur de plus petits effectifs et via une échelle unique retrouvaient des résultats similaires : 74% d'amélioration ou de stabilité des performances ECOG selon Heck(95) (19 patients traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-I & T, par 1 à 4 cycles de 7,4 GBq/cycle) et 60% d'amélioration du score FACT-P scale selon Fendler (96) (15 patients traité par 2 cycles de 3.7 ou 6 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617).

Parmi nos patients, tous ont présenté une stabilité ou une amélioration des scores de qualité de vie et du performans status.

1.3- Evaluation de la réponse en imagerie

1.3.1- Importance de l'imagerie pré-thérapeutique

L'imagerie TEP/TDM pré-thérapeutique au ⁶⁸Ga PSMA apparait importante pour la sélection des patients. Elle permet en effet de visualiser sur la TEP/TDM pré-thérapeutique les lésions cibles.

Les valeurs de SUVmax observées sur cet examen semblent corrélées à la dose absorbée par la tumeur (97)(98). Elle permet donc de prédire l'efficacité du traitement mais également d'adapter l'activité administrée en fonction de la charge tumorale à traiter et du risque de toxicité médullaire.

Chez l'un de nos patients (patient 4), l'activité injectée a été modulée en fonction de cet examen (premier cycle : 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 en raison de la forte charge tumorale puis 4.6 GBq du fait de la baisse de la charge tumorale sur la TEP/TDM à la FCH d'évaluation réalisée en intercure et pour limiter le risque de toxicité osteo-médullaire).

1.3.2- Imagerie d'évaluation

Intérêt de l'évaluation par TEP/TDM

Il existe un intérêt du suivi par TEP /TDM du fait de l'absence de détection de certaines métastases osseuses (intra médullaires) et de petites métastases ganglionnaires par l'imagerie conventionnelle (79).

La TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 apparaît plus sensible pour la détection des lésions osseuses. Elle permettrait également une détection plus précoce de la progression tumorale (99).

Interprétation de la TEP/TDM

La réponse moléculaire est évaluée par un changement du SUVmax des lésions cibles sur la TEP/TDM aux ligands du PSMA. Il a été observé une diminution des valeurs de SUVmax chez les patients recevant un traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-I & T ou ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (97)(98).

Sur la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA11 (critères EORTC), on observe une diminution significative du SUVmax médian des lésions cibles : SUVmax médian pré thérapeutique= 37,5 (15-187,5) versus SUVmax médian post thérapeutique 15,7 (1,7-75,3) (92).

Limites de l'évaluation par TEP/TDM

Plusieurs auteurs soulignent les difficultés d'évaluation thérapeutiques en imagerie TEP/TDM du fait de l'absence de standardisation des critères d'évaluation. Il a été souligné des discordances entre imagerie morphologique (TDM) et fonctionnelle (TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11) lors de l'évaluation des patients traités (70). Plusieurs hypothèses ont été proposées pour l'expliquer :

- les meilleures performances de la TEP/TDM (meilleure sensibilité) pour mettre en évidence les métastases osseuses et les petites métastases ganglionnaires (79,99) ;
- la précocité d'une réponse moléculaire par rapport à une réponse morphologique (79) .

Il a été proposé deux types d'évaluation :

- mixte avec évaluation des lésions des tissus mous par TDM diagnostique (selon les critères RECIST) et des lésions osseuses par TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 (99),
- soit directement par TEP/TDM au PSMA-11 (100,101), avec le 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 (70).

Il a également été rapporté l'existence de discordances dans l'évaluation thérapeutique entre la réponse biologique (évaluée par le PSA) et la réponse morphologique (88,102), ce qui soulève la question de la fiabilité du PSA en tant que paramètre pertinent d'évaluation de la réponse tumorale (85).

2- Evaluation de la tolérance du traitement

La méta analyse de Von Eyben rapporte que le traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA617 était globalement mieux toléré que les traitements de 3^{ème} ligne « standards » puisque moins souvent arrêté pour cause de toxicité (22/70 vs 0/469 patients, p<0.001) (103).

En effet, il n'a pas été rapporté d'arrêt de traitement pour cause d'effet secondaire grave au cours du traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA617.

A contrario, 10% d'arrêt de traitement pour cause d'effet secondaire grave étaient constatés sous enzalutamide et 23% sous cabazitaxel (103).

2.1- Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est l'un des effets indésirables les plus rapportés 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) (82,104).

Les facteurs de risque de survenue d'une toxicité hématologique étaient une chimiothérapie préalable (79), un traitement antérieur par dichlorure de radium (105), la présence d'une atteinte métastatique osseuse supérieure à 10-25% de la moelle (75), un antécédent de radiothérapie externe osseuse sur plus de 25% de la moelle osseuse (105) et la présence d'une pathologie altérant l'hématopoïèse (75,79).

L'événement indésirable le plus fréquemment observé chez les patients que nous avons traité par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, était également une toxicité hématologique modérée (grade 1 à 2), constatée chez 2 des 4 patients, dans des délais similaires à ceux décrits dans la littérature et spontanément résolutive.

Tableau 7 : Résumé des principales études concernant la tolérance du traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

étude	n	Anémie (%)	Neutropénie (%)	Thrombopénie (%)	Xérostomie (%)	Autres
Ahmadzadehfar et al. (106)	10	10	0	0	0	Nausées modérées, fatigue
Rahbar et al. (107)	28	11	0	0	14	Nausées modérées
Ahmadzadehfar et al.	24	9	0	0	8,7	Nausées modérées
Baum et al. (108)	56		0	0	3,5	-
Kratochwil et al. (79)	30	3,3	0	3,3	6,7	Nausées modérées, fatigue
Rahbar et al. (87)	82	2,8	0	0	8,5	Nausées modérées
Heck et al. (109)	22	0	0	0	37	Fatigue, perte d'appétit
Rahbar et al. (82)	145	10	3	4	8	Nausées modérées
Bräuer et al. (88)	59	18	3	3	25	Nausées, fatigue

2.2- Toxicité hépatique

Chez des patients suivis par bilan biologique toutes les 2 semaines, durant 12 à 24 semaines suivant le nombre de cycle reçus (1 à 3 cycles de 3.7–4.0 GBq, intervalle de 2 mois), il n'a pas été constaté de perturbation du bilan hépatique après traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (104).

Aucune toxicité hépatique n'a été constatée chez nos patients.

2.3- Xérostomie et xérophtalmie

Les xérostomies et xérophtalmies sont des effets secondaires envisageables du fait de la l'expression du PSMA au niveau des glandes salivaires et lacrimales (110).

Lors des premiers essais, en l'absence de refroidissement des glandes salivaires lors du traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, il était constaté un taux de xérostomie de 30% (75).

Par la suite, il a été constaté qu'un refroidissement physique des glandes salivaires au moyen de sacs réfrigérants appliqués localement, avant et pendant le traitement, permettait de réduire significativement l'absorption du radiopharmaceutique à ce niveau. Il a été objectivé une diminution significative du SUVmax des glandes salivaires préalablement refroidies sur la TEP/TDM ⁶⁸Ga-PSMA-11 post thérapeutique, témoignant d'une réduction de l'absorption du radiopharmaceutique (111).

Dans les récents essais, mettant en place un refroidissement prophylactique systématique des glandes salivaires, des xérostomies transitoires de grade 1-2 ont été rapportées chez seulement 5-10% des patients (85), et aucun grade 3-4 (82).

La méta-analyse de von Eyben 2018 a rapporté un taux similaire de 8% de xérostomie, tout grade confondu (103).

La xérostomie apparaissait dans la semaine suivant le cycle de traitement et était résolutive dans les 1 à 4 semaines suivantes (91,99).

Le risque de survenue d'une xérostomie était accru en cas de traitements itératifs. En effet, il a été observé une diminution significative des valeurs de SUVmax sur la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 accompagnée d'une réduction significative du volume des glandes salivaires après des cycles répétés de ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (98).

La xérostomie ne nécessite généralement pas de prescription de sialagogues. En effet, dans l'étude de Kratochwill and all., celle-ci a été nécessaire pour seulement 2/30 patients(87).

Il est à noter que, du fait de la forte incidence du phénomène de sécheresse buccale dans la population générale et d'éventuelles co-médication par antalgiques morphiniques, pourvoyeurs de xérostomie chez les patients traités pour une néoplasie prostatique, il est difficile d'évaluer objectivement cette xérostomie. Une évaluation objective avant traitement et systématiquement au cours du suivi est donc nécessaire.

Nous avons surveillé la fonction salivaire des patients traités au moyen du test au sucre. Un seul de nos patients s'est plaint d'une sécheresse buccale spontanément résolutive à la suite du 1^{er} cycle de traitement.

La xérophtalmie est un effet secondaire peu étudié et peu décrit. Elle a été constatée chez un seul des 59 patients traités dans l'étude de Brauer (activité administrée 5.9 - 6.3 GBq médiane 6.1 GBq) (88).

Nous n'avons pas constaté de survenue de xérophtalmie chez les patients traités.

2.4- Néphrotoxicité

Après l'expérience de la radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide, pourvoyeuse de néphropathie tubulaire, une attention toute particulière a été portée à la toxicité rénale à court terme.

En effet, le PSMA membranaire étant exprimé au niveau des cellules tubulaires rénales et il existe une captation de ses ligands dans le tubule rénal proximal et donc un risque de néphrotoxicité (112).

Les études de radiothérapie externe décrivent un risque théorique de néphropathie à 5 ans pour une activité cumulée aux reins de 28Gy. La dose délivrée aux reins en radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 est estimée à environ 3.6 Gy (91).

A l'instar du traitement par ¹⁷⁷Lu-oxodotrétotide, il a initialement été envisagé une co-infusion d'acides aminés (79). Cependant, cette précaution n'a montré aucun impact sur la dosimétrie rénale et de ce fait, cette pratique a été abandonnée.

La co-administration d'un inhibiteur du PSMA, le (2-(phosphonométhyl)pentanedioic acid (2-PMPA) a également été suggérée dans une étude sur modèle animal, mais non utilisée dans les séries cliniques publiées (87).

La survenue d'une néphropathie tubulaire à court terme a été constatée chez 12% des patients traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA (néphrotoxicité de grade 1 et 2, aucun grade 3-4) dans l'étude rétrospective multicentrique de Rahbar and al. (82).

Yordanova et al. ont analysé les modifications de la créatinine, de la cystatine C, du taux de filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire évaluées par scintigraphie rénale au ^{99m}Tc-MAG3 chez 55 patients recevant au moins 3 cycles (de 3 à 6) consécutifs de ¹⁷⁷Lu PSMA-617 toutes les 8 semaines. Les facteurs de risque d'altération de la fonction rénale étaient l'âge (> 65 ans), l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale préalable (113).

Les meilleurs marqueurs prédictifs de néphrotoxicité étaient la scintigraphie au Mag3 et le dosage Cystatine-C (80). En effet, la scintigraphie rénale au MAG 3 avait détecté une néphrotoxicité aiguë dans 15% des cas et la cystatine-C dans 58% des cas (80).

Il est donc discuté l'intérêt d'une comparaison pré et post thérapeutique des dosages de Cystatine-C plasmatique ou la réalisation de scintigraphies rénales au MAG3 pré et post thérapeutique afin de porter un diagnostic précoce de néphropathie iatrogène (80).

Le taux de cystatine-C plasmatique préthérapeutique pourrait également être un facteur prédictif de toxicité rénale. En effet, on a constaté un taux de Cystatine-C pré thérapeutique élevé chez 14 des 32/55 patients ayant présenté une élévation post-thérapeutique (80).

Le traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 semble envisageable, même en cas d'altération pré-existante de la fonction rénale. En effet, des patients ayant un rein fonctionnellement unique ont récemment été traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, sans impact significatif sur leur fonction rénale initiale et aucun signe de néphrotoxicité aiguë ou subaiguë n'a été constaté durant un suivi moyen de près de 2 ans (114).

Chez nos patients, l'un d'eux présentait maladie rénale chronique de stade II préexistante sans lien avec sa maladie carcinologique. Au décours du 2^{ème} cycle, il est survenu une majoration de l'insuffisance rénale pré existante, d'origine fonctionnelle et spontanément résolutive. Cet évènement intercurrent n'a pas été un élément limitant pour le traitement.

CONCLUSION

L'approche théranostique ciblant le PSMA est une approche prometteuse dans le traitement des mCPRC. La RIV par le ^{177}Lu -PSMA-617 apparaît efficace et bien tolérée, y compris en comparaison aux traitements systémiques standards actuellement recommandés.

Actuellement, ce traitement s'adresse principalement à des patients fragiles, en dernière ligne thérapeutique. L'utilisation de cette thérapie pourrait être envisagée à un stade plus précoce de la maladie et en association avec d'autres traitements, tels que l'abiratérone et l'enzalutamide. Dans cette optique, il sera également nécessaire d'évaluer les toxicités et les bénéfices de ce traitement à long terme, après des périodes de suivi plus longues et chez des patients avec un meilleur pronostic. L'essai randomisé de phase III « VISION » est en cours afin d'apporter des données en vue de mieux définir la place de ce traitement.

Par ailleurs, la RIV au ^{177}Lu -PSMA-617 nécessitera d'être évaluée par des études médico-économiques afin d'en déterminer le rapport coût/utilité et faciliter son remboursement en France.

Enfin, la réalisation en routine clinique de cette activité, s'adressant potentiellement à un nombre non négligeable de patients, nécessitera une réorganisation au sein des services de médecine nucléaire et une adaptation à certaines contraintes réglementaires (formation des personnels à la théranostique, chambres radioprotégées vs ambulatoire, collaboration avec les oncologues, les urologues etc). Ceci pourrait être un frein à sa mise en place.

Figure 34 : Etat des lieux actuel du traitement par ^{177}Lu -PSMA-617

Forces	Faiblesses
<ul style="list-style-type: none">• Efficacité biologique• Amélioration du contrôle antalgique et de la qualité de vie• Très bon profil de tolérance	<ul style="list-style-type: none">• Positionnement tardif dans la stratégie thérapeutique en dernière ligne de traitement chez des patients fragiles.<ul style="list-style-type: none">• Absence d'AMM• Lourdeurs administratives
Opportunités	Menaces
<ul style="list-style-type: none">• Possibilité d'un positionnement plus tôt dans la séquence thérapeutique• Possibilité d'associations thérapeutique<ul style="list-style-type: none">• Possibilité d'utiliser des radiopharmaceutiques émetteurs alpha.	<ul style="list-style-type: none">• organisation de service pour la mise en place du traitement : chambres radioprotégées vs ambulatoire, collaboration avec les oncologues, les urologues etc

BIBLIOGRAPHIE

1. Terrier M, Terrier JE, Paparel P, Morel-Journel N, Baldini A, Ruffion A. Epidémiologie, diagnostic et pronostic du cancer de la prostate. Médecine Nucléaire Volume 41 n°5, pages 329 à 334 - 10 août 2017 [cité 4 sept 2018]; Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/1140078>
2. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont-Hankard G, et al. RETRACTED: Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate. Prog En Urol. nov 2018;28(12):S79- 130.
3. Rapport 2019- Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. [cité 4 juillet 2019]; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019>
4. Le cancer de la prostate [Internet]. [cité 5 sept 2019].Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>
5. 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 Off Publ Soc Nucl Med. août 2016;57(8):1170- 6.
6. Les traitements des cancers de la prostate - cancer info, guide octobre 2018. [Internet]. [cité 24 août 2019]; Disponible sur: https://www.anamacap.fr/telechargement/strategies-de-traitement/Les-traitements-des-cancers-de-la-prostate_20170109.pdf
7. Cornu J-N, Cussenot O. Biologie moléculaire de la prostate normale et pathologique. EMC - Urologie - 17 févr 2011; 18-500-B-10. [cité 24 juill 2019]
8. J Rigaud - Actualités de la prise en charge du cancer de la prostate - Point de vue de l'urologue - JFMN 2017- Session 3. [Internet]. [cité 12 juin 2019]. Disponible sur: https://www.sfmn.org/drive/CONGRES/JFMN/2017%20NANTES/PRESENTATIONS/InscritJFMN-Session_MembreWeb/InscritJFMN%20-%20Session%203%20-%20Actualit%C3%A9s%20de%20la%20prise%20en%20charge%20du%20cancer%20de%20la%20prostate%20-%20Point%20de%20vue%20de%20l%E2%80%99urologue%20-%20J%20Rigaud.pdf
9. HAS - Commission de transparence ZYTIGA- Avis du 16 mai 2018. [Internet]. [cité 22 août 2019], Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16729_ZYTIGA_PIC_EI_avis2_CT16729.pdf
10. Lorient Y, Supiot S, Beauval J-B, Schlürmann F, Pasticier G, Sargos P, et al.

Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* nov 2018;70:223- 31.

11. HAS- Détection précoce du cancer de la prostate - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). [Internet]. [cité 24 août 2019], Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_prostate_vfinale.pdf
12. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630- 42.
13. Mottet N, Bourke L, Cornford P, Santis MD, Gillessen S, Govorov A, et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1.
14. Rouvière O. Imagerie des récidives locales du cancer de la prostate : qui ? Pourquoi ? Comment ? *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle*, Volume 93, n° 4, pages 302-313. 19 avr 2012 [cité 5 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/707740>
15. Soulié M. Cancer de la Prostate - *Prog Urol*, 2007, 1188 [Internet]. 2018 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/cancer-de-la-prostate-partie-2>
16. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2006;65(4):965- 74.
17. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA.* 5 mai 1999;281(17):1591- 7.
18. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1 janv 2004;58(1):3- 10.
19. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol.* juill 2010;184(1):162- 7.
20. Le Bret T, Méjean A. L'histoire naturelle du cancer de prostate métastatique. *Prog En Urol.* nov 2008;18:S327- 31.
21. Dr Kilian CASAGRANDE - 68Ga-PSMA-11, nouveau traceur tep pour l'imagerie du cancer de la prostate : synthèse, contrôles qualité et dossier d'autorisation. [Internet]. [cité 28 août 2019] Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2599/1/2018TOU32069.pdf>
22. Rigaud J., Le normand L., Karam G., Glemain P., Buzelin J-M., Bouchot O. Facteurs pronostiques du cancer de la prostate traité par hormonothérapie de première intention - *Prog*

Urol, 2002, 12, 232-239.

23. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the « Docetaxel Era »: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* juin 2015;67(6):1028- 38.
24. Schreyer E, Barthélémy P, Cottard F, Madi-Berthélémy PO, Schaff-Wendling F, Kurtz J-E, et al. Variants du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. *médecine/sciences.* 1 août 2017;33(8- 9):758- 64.
25. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol.* déc 2012;36(6):e349-353.
26. Rozet F, Hennequin C, Beauval J-B, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog En Urol.* nov 2016;27:S95- 143.
27. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 5 mai 1999;281(17):1591- 7.
28. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2005;23(13):2918- 25.
29. Pr Penel, Cancer de la prostate métastatique [Internet]. [cité 5 août 2019], Disponible sur: http://moodle.univlille2.fr/pluginfile.php/266461/mod_folder/content/0/Penel%20N%20prostate.pdf?forcedownload=1
30. Zerbib M, Beuzeboc P. De la physiopathologie aux nouvelles approches thérapeutiques hormonales dans les cancers de la prostate résistant à la castration. *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2012, 11 (1) : 056-059
31. Ishii K, Takahashi S, Sugimura Y, Watanabe M. Role of Stromal Paracrine Signals in Proliferative Diseases of the Aging Human Prostate. *J Clin Med.* 2 avr 2018;7(4).
32. Schreyer E, Barthélémy P, Cottard F, Ould Madi-Berthélémy P, Schaff-Wendling F, Kurtz J-E, et al. Variants du récepteur des androgènes dans le cancer de la prostate. *médecine/sciences.* août 2017;33(8- 9):758- 64.
33. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer | *NEJM* [Internet]. [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1315815>
34. VIDAL - Docétaxel . [Internet]. [cité 29 août 2019] Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/7050/docetaxel/>
35. Résumé des caractéristiques du produit : Taxotère . [Internet]. [Cité 5 août 2019], Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_fr.pdf.

36. Beuzeboc P. - Prise en charge des effets secondaires de la chimiothérapie du cancer de la prostate. *Prog Urol*, 2006, 16, 6, 742-745, suppl. 2
37. VIDAL - Cabazitaxel [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23388/cabazitaxel/>
38. HAS - bon usage du médicament jevtana, zytiga, xtandi - avril 2014. [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/fiche_bum_jevtana_zytiga_xtandi_cv100414.pdf
39. HAS - Commission de transparence CABAZITAXEL. [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/jevtana_reeval_asmr_avis2_definitif__ct_12292_modif3_dec12.pdf
40. VIDAL - Enzalutamide [Internet]. [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23639/enzalutamide/>
41. HAS - Commission de transparence XTANDI. [Internet]. [cité 11 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17148_XTANDI_QD_INS_Avis1_CT17148.pdf
42. VIDAL - Abiratérone [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23420/abiraterone/>
43. Marret G. Abiratérone et cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration: efficacité et tolérance en population non sélectionnée. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757599/document>
44. Nilsson S. Radionuclide Therapies in Prostate Cancer: Integrating Radium-223 in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep*. févr 2016;18(2):14.
45. HAS - Commission de transparence XOFIGO. [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13429_XOFIGO%20Ins_Avis%202_CT13429.pdf
46. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 10 janv 2013;368(2):138- 48.
47. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 31 juill 2014;371(5):424- 33.
48. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 7 oct 2004;351(15):1502- 12.
49. Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozgüroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2013;24(9):2402- 8.

50. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 2 oct 2010;376(9747):1147- 54.
51. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 sept 2012;367(13):1187- 97.
52. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 avr 2016;34(12):1402- 18.
53. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 1 févr 2018;73(2):178- 211.
54. Étude PSMA-617-01 - VISION : étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du lutécium 177Lu-PSMA-617 en association avec les meilleurs soins de support (ou traitement de référence) par rapport aux soins de support (ou traitement de référence) seuls, chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration, évolutif et positif au PSMA. [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-PSMA-617-01-VISION-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-l-efficacite-du-lutecium-177Lu-PSMA-617-en-association-avec-les-meilleurs-soins-de-support-ou-traitement-de-referance-par-rapport-aux-soins-de-support-ou-traitement-de-referance-seuls>
55. 2014 - Haute Autorité de santé- Guide méthodologique- Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
56. ASN - Lexique : Radiothérapie interne vectorisée. [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/Lexique/R/Radiotherapie-interne-vectorisee>
57. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
58. Lebtahi R. Radiothérapie Interne Vectorisée. : Cours enseigné à Saclay
59. Ansquer C, Bodet-Milin C, Rousseau C, Masliah C, Buecher B, Kraeber-Bodéré F. Principes, indications et résultats de la radiothérapie vectorisée en pathologie tumorale digestive. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 mai 2007;14(3):211- 6.
60. Rousseau C, Le Thiec M, Fleury V, Rusu D, Denis A, Colombié M, et al. Le cancer de prostate métastatique. Une cible : le PSMA – un traitement : la radioimmunothérapie. *Médecine Nucl.* mai 2017;41(3):228- 31.
61. Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 15 févr 2004;91(3):528- 39.

62. Udovicich C, Perera M, Hofman MS, Siva S, Del Rio A, Murphy DG, et al. 68Ga-prostate-specific membrane antigen-positron emission tomography/computed tomography in advanced prostate cancer: Current state and future trends. *Prostate Int.* déc 2017;5(4):125- 9.
63. Giraudet AL, Kryza D, Flechon A. La TEP au 68Ga-PSMA et autres traceurs TEP. *Médecine Nucl.* mai 2017;41(3):223- 7.
64. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* janv 1997;3(1):81- 5.
65. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res POR.* juin 2009;15(2):167- 72.
66. Mhaweck-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, Sauter G, Chadhuri A, Herrmann FR, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology.* mars 2007;50(4):472- 83.
67. Giraudet A-L - Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synovialosarcomes: mise en place d'une étude de phase 1. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02125432/document>
68. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* 9 janv 2017;58(Supplement 2):67S-76S.
69. Pierre Ly - Perspectives en thérapie nucléaire - Poster ANAIMEN. [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: https://www.anaimen.fr/posters/showposter/poster_id:106/ANAIMEN:Perspectives%20en%20Th%C3%A9rapie%20nucl%C3%A9aire%20%3A%20Lutetium%20177
70. Turpin L, Calzada MC, Zhang Yin J, Rusu T, Bruzek AD, Aveline C, 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*, Volume 43, Issue 3, May–June 2019, Pages 298-303
71. Gauthé M, Cachin F. Imagerie nucléaire du bilan d'extension du cancer de la prostate. *EMC - Urologie*, 16 mai 2019 [cité 18 mai 2019];18-510-A-13
72. Calabria F, Chiaravalloti A, Ciccio C, Gangemi V, Gullà D, Rocca F, et al. PET/CT with 18F-choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients: 18F-choline PET/CT bio-distribution and pitfalls. A southern Italian experience. *Nucl Med Biol.* 1 août 2017;51:40- 54.
73. la SFMN - La TEP à la 18F-FCH [Internet]. [cité 28 août 2019]. Disponible sur: <https://www.sfmn.org/index.php/presentation-du-groupe/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/204-la-tep-a-la-18f-fch?showall=1>
74. JN. Talbot - Nouveautés en TEP du cancer de la prostate - Biennales de cancérologie

2018. [Internet]. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: http://www.biennalecancerologie.org/wp-content/uploads/2018/02/3101_Talbot-TEP-prostate-Monaco-janv-2018.pdf
75. 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.* mars 2017;64(1):52- 60.
76. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2017;44(6):1014- 24.
77. ANSM - Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)
78. 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.* mars 2017;64(1):52- 60.
79. 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(7):1006- 13.
80. 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.* août 2017;44(9):1473- 9.
81. Dumont A, Nataf V. Préparation du 177Lu-PSMA-617 - Rencontre APRAMEN 15 mai 2018 [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur : <http://www.sofra-radiopharmacie.fr/wp-content/uploads/2018/05/presentation-apramen-mai-2018.pdf>
82. 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.* janv 2017;58(1):85- 90.
83. 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.* 1 mars 2018;45(3):496- 508.
84. Eyben FE von, Kiljunen T, Joensuu T, Kairemo K, Uprimny C, Virgolini I. 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy for a patient with lymph node metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 1 août 2017;8(39):66112- 6.
85. 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(3):471- 95.
86. Rahbar K, Bögeman M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M, et al. Delayed response after repeated 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2018;45(2):243- 6.

87. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* août 2016;57(8):1170- 6.
88. 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.* sept 2017;44(10):1663- 70.
89. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kürpig S, Eppard E, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2017;44(9):1448- 54.
90. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schäfers M, Essler M, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2018;45(1):12- 9.
91. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* 1 sept 2016;
92. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* 2016;57(7):1006- 13.
93. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2016;57(Suppl 3):97S-104S.
94. 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.* janv 2017;44(1):81- 91.
95. 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(2):382- 91.
96. 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.* 10 janv 2017;8(2):3581- 90.
97. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, D'Alessandria C, Maurer T, Retz M, et al. Radiation Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2017;58(3):445- 50.

98. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2017;44(5):788- 800.
99. 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(2):382- 91.
100. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (^{68}Ga) 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*. mai 2016;195(5):1436- 43.
101. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 15 nov 2016;
102. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2017;44(5):788- 800.
103. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, et al. Third-line treatment and ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):496- 508.
104. 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 ^{177}Lu -labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. août 2016;57(8):1170- 6.
105. 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 Off Publ Soc Nucl Med*. oct 2016;57(Suppl 3):97S-104S.
106. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (^{177}Lu) -DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res*. déc 2015;5(1):114.
107. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, et al. Radioligand Therapy With ^{177}Lu -PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. juill 2016;41(7):522- 8.
108. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, Fimmers R, Yordanova A, Schlenkhoff CD, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 15 mars 2016;7(11):12477- 88.

109. Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, Eppard E, Bode A, Yordanova A, et al. Response and Tolerability of a Single Dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. sept 2016;57(9):1334- 8.
110. 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(3):471- 95.
111. van Kalmthout LWM, Lam M, de Keizer B, Krijger GC, Ververs TFT, de Roos R, et al. Impact of external cooling with icepacks on (68)Ga-PSMA uptake in salivary glands. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):56.
112. Bouchelouche K, Choyke PL, Capala J. Prostate specific membrane antigen- a target for imaging and therapy with radionuclides. *Discov Med*. janv 2010;9(44):55- 61.
113. 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*. août 2017;44(9):1473- 9.
114. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Langbein T, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with a single functioning kidney. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 8 mars 2019;

ANNEXES

Figure 35 : Groupes pronostic ISUP

Groupe 1	anciennement score de Gleason 6 (3 + 3)
Groupe 2	score de Gleason 7 (3 majoritaire)
Groupe 3	score de Gleason 7 (4 majoritaire)
Groupe 4	score de Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5, ou 5 + 3)
Groupe 5	score de Gleason 9 ou 10

Figure 36 : Classification TNM clinique 2010 du cancer prostatique

- **T : Tumeur primitive**
 - **T0** : Absence de tumeur
 - **T1** : Tumeur non palpable ou non visible en imagerie
 - **T1a** < 5 % du tissu réséqué* et score de Gleason 6
 - **T1b** > 5 % du tissu réséqué* et/ou score de Gleason 7
 - **T1c** : découverte par élévation du PSA et réalisation de biopsies
 - **T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - **T2a** : Atteinte de la moitié d'un lobe ou moins
 - **T2b** : Atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe
 - **T2c** : Atteinte des deux lobes
 - **T3** : Extension au-delà de la capsule
 - **T3a** : Extension extra-capsulaire
 - **T3b** : Extension aux vésicules séminales
 - **T4** : Extension aux organes adjacents (sphincter urétral, rectum, paroi pelvienne) ou tumeur fixée
- **N : Ganglions régionaux**
 - **Nx** : ganglions régionaux non évalués
 - **N0** : Absence de métastase ganglionnaire
 - **N1** : Atteinte ganglionnaire(s) régionale(s)
 - **N1mi** : Métastase ganglionnaire < 0,2 cm
- **M : Métastases à distance**
 - **M0** : Absence de métastases à distance
 - **M1** : Métastases à distance
 - **M1a** : Ganglions non régionaux
 - **M1b** : Os
 - **M1c** : Autres sites

Figure 37 : Stades cliniques du cancer de prostate

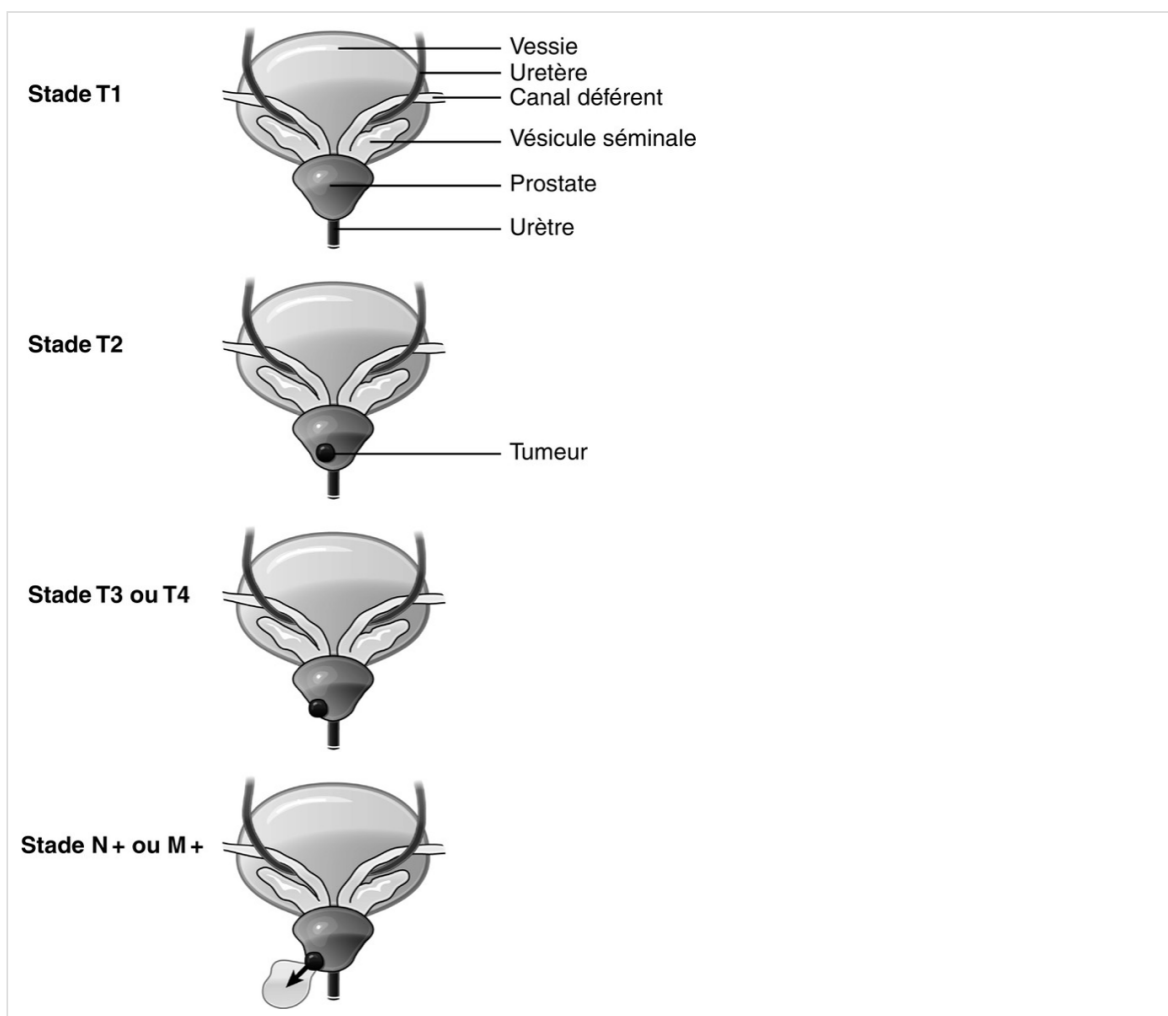


Figure 38 : Classification de D'Amico

Classification de D'Amico

- **Risque faible :** PSA < 10 ng/mL **et** score de Gleason ≤ 6 **et** stade clinique T1c ou T2a.
- **Risque intermédiaire :** PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b.
- **Risque élevé :** PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason ≥ 8 ou stade clinique T2c.

Tableau 8 : Données biologiques concernant le patient 1

	09/05 2018	22/05 J-1 C1	13/06 S+3 de C1	18/06 S+4	26/06 S+5	02/07 S+6 J-1 C2	16/07 S+2 C2	23/07 S+3	30/07 S+4 J0 C3	30/07 H+6	31/07 J+1
Poids (kg) pour 1m84		74	73			74.5	74		74		
Bandelette urinaire		0	Sang 2+ Prot 1+			Nég	Sang 4+ Prot 1+		Nég		
Qualité de Vie QLQC30v3		50	54			47	49		52		
Echelle douleur BPI SFETD		32	0			0	17		0		
Test salivaire au Sucre N<3, ; xérostomie >5)		1'80	2'20			1'40	1'56		2/15		
Sous morphinique = ?	non	non	non			non	Non		non		
Hb (g/dL)	12.9	13.6	<u>10.5</u>	<u>10.2</u>	<u>9.6</u>	<u>10.2</u>	<u>11.5</u>	<u>11.3</u>	<u>11.9</u>		
Ht	37.5	40.4	32	30	<u>29</u>	<u>31</u>	<u>34</u>	<u>34</u>	<u>36</u>		
VGM	94	97	101	97	<u>101</u>	<u>102</u>	<u>100</u>	<u>101</u>	<u>99</u>		
Réticulocytes 10*3/mm3			92	102	<u>98</u>	<u>115</u>	<u>67</u>	<u>57</u>	<u>54</u>		
GB (10*9/L)	5.4	7.8	<u>3.9</u>	<u>3.7</u>	3.6	4.1	3.2	3.2	4.4		
PN (10*9/L)	3.3	4.9	2.3	2.3	2.2	2.4	1.8	1.9	2.7		
Lymphocytes (10*9/L)	1.2	1.8	0.66	0.77	0.78	0.85	0.66	0.73	0.87		
Plaquettes (10*9/L)	<u>126</u>	<u>150</u>	<u>82</u>	<u>69</u>	<u>127</u>	<u>169</u>	<u>149</u>	138	<u>131</u>		
Glycémie (mM)			6.2 PP						6.3		
Natrémie (mEq)	140	139	137	143		142	142	141	143	142	141
Kaliémie (mEq)	4.4	4.0	4.3	3.9		4.1	4.1	4.1	3.9	3.7	3.6
Protidémie (mmole/L)	71	78	62	65		64	64	63	66	53	55
Calcémie (2.15-2.55mM)	2.38	2.25	2.18	2.08		2.15	2.23	2.20	2.31	2.05	2.05
Uricémie (130-360µM)	317	399	310	303		309	268	268	325		
LDH (135-225 U/L)	290	597	303	174		157	159		296	222	252
Ph-Alc (UI/L)	<u>119</u>	135	86	<u>141</u>		147	99	113	93	75	75
ASAT (UI/L) (N<35)	<u>53</u>	<u>50</u>	16	18		13	15	13	11	10	14
ALAT (UI/L)	7	8	5	<5		<5	7	<5	<5	<5	<5
bilirubine totale (µM)	10	18	18	13		5	5	3	11	10	9
Albuminémie (g/L)			37	35		35	36	34	37		
TP (%)		95	88	88		99	89	100	106		94
gGT		7	6	14		12	11	10	6	<5	<5
Urée (3-7 mM)	4.7	8.9	6.4	6.8		8.3	7.0	7.2	9.9	7.9	6.5
Créatininémie (µM)	69	113	79	79		87	78	77	95	85	66
CKD-EPI (ml/min/1.73m*2)	86			82		74	82	83	-		
MDRD (ml/min/1.73m*2)	96					-					
PSA ng/ml	95	164	162	131		67	33	25	24		
Testostérone (9-38 nmol/L)	0.47							02			
CRP mg/L			3								<3

Tableau 9 : Données biologiques concernant le patient 2

	15/11 2017	13/04 2018	05/05 09/05	22/05 H-2 C1	11/06 S+3	18/06 S+4	25/06 H-2 C2	09/07 S+2	17/07 S+3	23/07 S+4 C3	24/07 H+6
Poids (kg)			75		71		71	71		71	71
Bandelette urinaire			0		0		Leuco	0		0	
Qualité de Vie QLQC30v3			44		46		47	48		47	
Douleur BPI SFETD			23		19		12	0		0	
Test salivaire			1'20	1'30	1'20		1'52			2'00	
Sous morphinique = ?			non	non	non			non		non	
Hb (g/dL)	10.9	10.9	10.3	10.2	<u>9.8</u>	10.1	10.3	10.2	<u>9.8</u>	<u>9.3</u>	
Ht	34.7		33.5	32.6	<u>31</u>	32	33	32	<u>30</u>	<u>29</u>	
VGM	86		82	80	<u>84</u>	85	84	85	<u>84</u>	<u>84</u>	
Réticulocytes 10*3	-		47.7	59.7	<u>74.3</u>	28	56	30	<u>29</u>	<u>42</u>	
GB (10*9/L)	7.68	13.1	14.2	14.2	11.7	10.7	13.5	8.8	8.7	8.7	
PN (10*9/L)	5.0	11.2	12.3	12.2	10.3	9.3	11.6	6.9	7.2	6.8	
Lymphocytes (10*9/L)	1.7	1.0	0.8	0.9	0.6		0.7	0.8	0.7	0.6	
Plaquettes (10*9/L)	305	421	291	295	251	286	283	305	243	218	
Glycémie (mM)	<u>6.28</u>			4.5		5.1		5.3		4.0	
Hb glycosylée (déseq>7)	<u>5.8%</u>										
Natrémie (mEq)	139	139	140	139	142	139	136	138	143	138	140
Kaliémie (mEq)	4.6	4.5	4.8	4.5	4.6	<u>5.0</u>	4.6	<u>5.2</u>	5.4	<u>4.9</u>	<u>4.9</u>
Protidémie (mmole/L)			69	72	66	68	76	74	72	73	57
Calcémie (2.15-2.55mM)			2.08	2.09	2.10	2.15	2.06	2.27	2.15	2.08	1.83
Phosphore 0.8-1.4 mmol/L)				0.72							
Uricémie (130-360µM)	238	238	256	263	262	274	295			332	
LDH (135-225 U/L)			178	345	194	172	407	152	168	307	281
Ph-Alc (UI/L)		335	310	317	311	363	356	374	425	345	299
ASAT (UI/L)	20	20	19	18	16	12	18	17	18	19	17
ALAT (UI/L)	14	21	25	18	17	16	13	14	12	13	10
bilirubine totale (µM)	7	7	7	5	5	5	5	5	5	5	4
Albuminémie (g/L)			39		37	38	38	38	38		
TP (%)			88	103	99	91	94	87	89	97	
gGT	47	168	182	206	164		154	170	135	141	115
Urée (3-7 mM)	11.6	12	13	12	10.8	9.5	11	<u>14.6</u>	<u>13.6</u>	<u>11.0</u>	<u>9.8</u>
Créatininémie (µM)		108	109	105	93	97	117	<u>142</u>	<u>127</u>	<u>128</u>	<u>119</u>
CKD-EPI(* <i>ethnie</i>)		60	59		72	68		<u>49*</u>	<u>57*</u>	-	
MDRD (ml/min/1.73m*2)		62	62		74	70		<u>52</u>	<u>59</u>	<u>59</u>	
PSA ng/ml	41		113	71	74	65	81	65	46	50	
Testostérone (1.9-7.4ng/ml)				0.28				0.39	0.39		
CRP (<5mg/L)	5.7						26	11	15	16	
Fer (13-32 µmol/L)	16										
Ferritine (24-336 ng/ml)	2098										
VitamineD3(30-100 ng/ml)	18			<u>28</u>						55	
PTH (15-90ng/L)				<u>353</u>							

Tableau 10 : Données biologiques concernant le patient 3

	03/01 20/03	23/04 J-1 C1	14/05 S+3	24/05 S+4	29/05 H-2 C2	20/06 S+3	03/07 S+5	10/07 S+6	16/07 S+7	24/07 S+8 C3	25/07 J+1
Poids (kg)	67	65		65	64	65	65			65	
Bandelette urinaire	Nég			Nég	Nég	Nég	GB++ Prot + Sg+ Ni+/-			Neg	
Qualité de Vie QLQC30v3	71	70		59		62				63	
Echelle douleur BPI SFETD	72	74		52		43				73	
Test salivaire Sucre (N<3min-xérostomie >5)	6min	4 min		6min		5min				2min	
Sous morphinique ?		oui		oui		oui	oui			oui	
Hb (g/dL)	11.7	12.9	12.7	13.0	13.0	12.5	11.9	11.2	10.4	11.4	
Ht	36		39	38	39	38	35			34	
VGM	96		89	88	86	91	89			89	
Réticulocytes			1.6%		2.34%	1.36	1.80	1.55			
GB (10*9/L)	5.7	6.04	9.6	10.5	8.6	5.6	7.7	6.0	4.5	6.3	
PN (10*9/L)	5.7	3.4	6.7	8.7	5.4	3.7	5.6	4.1	2.8	4.0	
Lymphocytes (10*9/L)	1.7	1.87	1.9	1.1	2.5	1.3	1.3	1.2	1.0	1.6	
Plaquettes (10*9/L)	252	301	269	191	192	184	266	287	224	314	
Glycémie (mM) (*à jeun)							4.7			5.5	6.1
Natrémie (mEq)	141		140	135	141	141	140	140	144	140	141
Kaliémie (mEq)	3.1		3.9	3.5	3.3	3.6	3.4	3.7	4.0	3.5	3.3
Protidémie (g/L)	53		61	61	65	58	65	59	54	65	54
Calcémie (2.15-2.55mM)		2.38	2.30	2.27	2.29	2.28	2.36	2.38	2.33	2.41	2.30
Uricémie (130-360µM)		372	272	224	255	337	387	325	348	397	
LDH	188	293	150	311	332	204	362	186	159	343	308
Ph-Alc (UI/L)	52		71	70	62	54	46	52	49	41	43
ASAT (UI/L)	16	17	14	11	9	20	19	17	14	21	14
ALAT (UI/L)	21	12	16	26	24	24	14	12	9	11	11
bilirubine totale (µM)		10	12	16	20	10	13	10	7	21	22
Albuminémie (g/L)			39	38		38	35	38	34	36	
TP (%)		104	118		114	126	97	94	99	95	86
gGT	18	20	19		25	20	22	22	18	18	8
Urée (3-7 mM)		7.6	7.1		6.2	4.6	4.3	4.5	4.7	4.8	3.8
Créatininémie (µM)	90	95	80		85	88	93	97	85	91	80
CKD-EPI ml/min/1.73m*2	71		81			72		64	76	-	
PSA ng/ml		<0.1		<0.1	<0.1	-	<0.1				
CRP mg/L							4			3	<3
Vitamine D3 ng/ml								30			

Tableau 11 : Données biologiques concernant le patient 4

	14/05 H-2 C1	28/05 S+2	07/06 S+3	12/06 H-2 C2	03/07 S+3	10/07 S+4	15/07 réa	17/07 réa	23/07
Poids (kg)	69			67					
Bandelette urinaire	Sang4+			Sang4+ Prot2+					
Qualité de Vie QLQC30v3	64	54		59		76			
Echelle douleur BPI SFETD	62	32		47		75			
Test salivaire sucre N<3min-xérostomie>5	3 min			1'27					
Sous morphinique = ?	oui	oui	oui	oui		Oui			
Hb (g/dL)	10.5	10.6	9.7	11.4	11.9	12.2	9.1	12.3	11.2
Ht	99	32	29	35	36	36			33
VGM	90	92	92	90	92	92			90
Réticulocytes (10*9/L)		135	105	80	51	54			51
GB (10*9/L)	8.7	7.3	5.8	5.2	6.2	6.5		12.5	10.3
PN (10*9/L)	6.6	5.5	4.5	3.8	4.6	4.5		11.2	9.0
Lymphocytes (10*9/L)	1.2	0.4	0.5	0.6	0.7	0.9		0.4	0.4
Plaquettes (10*9/L)	194	209	236	192	252	238		199	152
Glycémie (mM)									
Natrémie (mEq)	132	137	136	135		140	134	136	138
Kaliémie (mEq)	4.4	4.6	4.9	4.9		4.6	3.4	3.9	4.4
Protidémie (mmole/L)	67	63	61	61	65	68	46	<u>53</u>	<u>48</u>
Calcémie (2.15-2.55mM)	1.99	2.05	2.02	2.19		2.43	2.17	2.15	2.12
Uricémie (130-360µM)	342	256	333	293	339	315			196
LDH (135-225 U/L)	1269	320	285	753	932	1618			1376
Ph-Alc (UI/L)	911	1384	1497	1361	964	1338	1158	1000	1028
ASAT (UI/L)	44	18	24	38	64	132	251	132	85
ALAT (UI/L)	16	9	18	20	39	90	113	51	39
bilirubine totale (µM)	7	9	5	9	7	10	21	15	12
Albuminémie (g/L)		39	38		41	43			<u>27</u>
TP (%) / TCA	99	93	87	99	85	79	-/39	82/42	57/-
gGT	164	104	122	182	541	776	910	732	856
Urée (3-7 mM)	10	6.0	7.5	7.6	8.7	8.5	8.4	6.0	7.6
Créatininémie (µM)	79	60	70	71	74	79	80	91	81
CKD-EPI (ml/min/1.73m*2)		106	100		97	95	94	81	93
PSA ng/ml	25		4.0	2.5	3.0	4.4		6.1	13.8
Testostérone 2.5-11ng/ml	<0.01		<0.025		<0.025	<0.025			
CRP (<5mg/L)				12		68	132	101	201
Procalcitonine							156		2

RESUME

Radiothérapie interne vectorisée par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 des adénocarcinomes prostatiques métastatiques résistants à la castration : à propos de quatre cas et revue de la littérature.

OBJECTIF :

Le PSMA est une protéine transmembranaire de type II surexprimée dans le cancer prostatique, en particulier en cas de haut grade, de métastases et de résistance à la castration. Dans les essais de phase II, le traitement ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 a montré des résultats prometteurs pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. La présente thèse résume la 1^{ère} expérience française ce traitement dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et propose une brève revue de la littérature sur le sujet.

METHODES :

Quatre patients ont été traités par ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (10 cycles, activité médiane : 6 GBq). La réponse biochimique a été définie comme une diminution > 50% de l'antigène spécifique de la prostate. La toxicité était évaluée par le rapport du médecin et sur les bilans biochimiques. L'évaluation de la xérostomie reposait sur l'interrogatoire et un test salivaire. La réponse clinique et l'évaluation de la qualité de vie ont été objectivées à l'aide de questionnaires. L'évaluation métabolique a été réalisée par TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA-11 et à la FCH.

RÉSULTATS :

Le contrôle antalgique et la qualité de vie ont été améliorés chez tous les patients. Deux réponses biologiques ont été constatées. Aucune toxicité grave n'est survenue.

CONCLUSIONS :

Ces cas illustrent le profil d'innocuité et d'efficacité du ¹⁷⁷Lu-PSM-617, qui semble être une stratégie thérapeutique prometteuse dans les cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration. Cependant, des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour obtenir des données fiables.

Radiothérapie interne vectorisée, PSMA, Cancer de prostate résistant à la castration, Lutétium-177

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patient with metastasized castration-resistant prostate cancer : report of 4 cases and review of the literature

PURPOSE: PSMA is a type II transmembrane protein over expressed in prostate cancer especially in high grade tumours, metastatic disease and in castrate-resistant prostate cancer. In phase II trials, Lu-177–PSMA therapy has shown promising results in treating patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. The present work summarizes the first French experience with this treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer and a short review of the literature on this topic.

METHODS:

Four patients underwent ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy (10 cycles, median activity: 6 GBq).

Biochemical response was defined as prostate-specific antigen decrease of 50% or greater. Toxicity evaluation was based on physician's reports and biochemical results. Evaluation of xerostomia was based on patient's complain of dry mouth and saliva test. Clinical response and assessment of life quality was objectified using questionnaires.

⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and ¹⁸F-fluorocholine PET/CT were used to evaluate imaging responses.

RESULTS:

Analgesic control and quality of life were improved in all the patients. 2 patients presented a biochemical response. No CTCAE grades III toxicity occurred.

CONCLUSIONS:

These cases illustrate the safety and efficacy profile of ¹⁷⁷Lu-PSM-617 which seems to be a promising therapeutic strategy for metastatic castration-resistant patients. However, randomized controlled trials are warranted to obtain robust data.

Radioligand therapy, PSMA, Castration-resistant prostate cancer, Lutetium-177

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