



**HAL**  
open science

# Radiothérapie interne vectorisée par $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 des patients avec adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : premier retour d'expérience clinique au CHU de Nantes

Camilla Chirine Kohi

## ► To cite this version:

Camilla Chirine Kohi. Radiothérapie interne vectorisée par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 des patients avec adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : premier retour d'expérience clinique au CHU de Nantes. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04123430

**HAL Id: dumas-04123430**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04123430>**

Submitted on 9 Jun 2023

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2023

N°

**THÈSE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

SPÉCIALITÉ MÉDECINE NUCLÉAIRE

par

Camilla Chirine KOHI

Née le 16/10/1993 à Ivry-sur-Seine (94)

---

Présentée et soutenue publiquement le 19/04/2023

---

**Radiothérapie interne vectorisée par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 des patients avec adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : premier retour d'expérience clinique au CHU de Nantes.**

---

Présidente : Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODÉRE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Clément BAILLY

## Remerciements

Aux membres du Jury,

A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODÉRE, de m'avoir accueillie avec tant de bienveillance. Merci pour vos apprentissages, votre disponibilité. Je vous suis extrêmement reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Clément BAILLY, sans toi je ne serais pas là aujourd'hui à rendre ce manuscrit et bientôt soutenir ma thèse. Merci également pour ton soutien, ton humanité. Je n'ai jamais autant appris qu'en travaillant avec toi.

A Monsieur le Professeur Jérôme RIGAUD, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Matthieu BARBAUD, merci pour ta bonne humeur, ta tolérance dans nos vacances TEP, tes apprentissages. C'est un plaisir de travailler avec toi !

A Madame le Docteur Caroline VIALA, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, dans l'attente de faire votre connaissance.

Aux équipes de médecine nucléaire :

- Tout d'abord nantaise. Caroline, Catherine, Thomas E, Bastien, Jean-Charles, Thomas C ; Lydie, Fabienne, Anne, Christelle, Marina, Delphine, Olivier, Sébastien, Virginie, Marion, Servane, Julien, Nolwen, Océane, Marc, Alain, Gilles, Amandine, Nathalie et Elodie. Merci de m'avoir accueillie de manière si bienveillante. Par votre patience et votre douceur, j'ai pu reprendre confiance en moi et m'épanouir à vos côtés. Merci également pour vos précieux apprentissages.  
Merci à mes supers co-internes (et jeunes chefs !), Raphaël, Sarah, Fanny et Alexandre. C'est un bonheur de travailler à vos côtés. [Et à Rosha !]
- A l'équipe caennaise. Merci à Nico Coudrais, Kevin, Jade, Yoyo, Cathy, Maïté, de m'avoir soutenue, défendue, et de m'avoir montré que l'intégrité existait finalement.  
Et merci à la merveilleuse équipe de manips, ainsi que Yann, Sandra et Claudine, pour votre soutien et les chocolats quand ça n'allait vraiment plus !
- Au Docteur Bignon, pour votre soutien sans faille, votre disponibilité. Merci de vous être tant battue pour nous, et pour le formidable modèle de médecin et femme que vous m'avez donné. Une chose est sûre, nous n'en serions pas là sans votre aide.
- A Monsieur le Professeur Touzé, de nous avoir entendus, soutenus et aidés. Je ne serais pas en train de rendre ce manuscrit sans vous.
- A mes amis caennais. Zoé la merveilleuse, Claudia ta douceur, Enrico ta sincérité, Laure la battante, Makdass toujours là, Côme ton intensité, Laul' ta curiosité, Clément ta force tranquille, Adrien depuis le début, Thomas mon radiothérapeute préféré, l'équipe du Virgule, Nicolas, MK et tous les autres, je ne pourrais pas en dire plus, vous me manquez terriblement.
- A Nicolas et Denis, pour m'avoir rappelé mon intégrité et le sens du mot « limites ».

A ma famille,

- A mes parents. Merci pour votre éducation, votre soutien et votre amour. Maman, merci de m'avoir appris à me battre et à suivre mon chemin. Papa, merci pour tes belles valeurs et ta dignité.
- A ma grand-mère. Baba, j'ai la chance d'avoir la meilleure grand-mère du monde. Tu m'as toujours bercée d'amour. Je t'aime.
- A mon frère, Armand, mon co-équipier de toujours, tu es tout pour moi. Tu m'as toujours impressionnée. Je suis profondément fière d'être ta sœur, et de notre relation.
- A Papi et Mamie, pour ces merveilleux souvenirs d'enfance que vous m'avez offerts.
- A Benjamin et Dina, mes minimoyes qui grandissent beaucoup trop vite ! Et à Tini, pour ton accueil toujours chaleureux.

A mes amis de la fac, Alexandra, Louise, Laurine, Agathe, Mathou, Alice et Alban, pour tout ce que l'on a vécu ensemble et qu'on continuera à vivre malgré notre éloignement géographique. Je suis si heureuse de vous avoir rencontrés. Votre douceur, amour, et grain de folie me sont devenus indispensables.

A mes amis d'enfance, des échecs, du lycée, Sophie, Kim, Sarah, je vous aime.

Roger, merci d'avoir cru en moi, d'avoir fait de moi une championne. Tu manques profondément à tous les enfants de l'AECE. Tu as changé notre vie et ouvert notre vision du monde. Je ne t'oublierai jamais.

A Alexandre, pour ces beaux moments dans une période sombre. J'espère que tu es en paix désormais.

*A Attila.*

A Alexis, mon Evidence.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	2 - 4
<b>Liste des abréviations</b> .....	6 - 7
<b>1. Introduction</b> .....	8 – 17
1.1. Généralités	
1.2. Prise en charge du cancer de prostate métastatique	
1.3. Radiothérapie interne vectorisée du cancer de prostate métastatique	
1.3.1. <i>Caractéristiques biophysiques du Lutétium-177</i>	
1.3.2. <i>Ligands du PSMA : caractéristiques et premières études</i>	
1.3.3. <i>Etude VISION</i>	
1.4. Etat des lieux post VISION et objectifs de notre étude	
<b>2. Matériels et méthodes</b> .....	18 – 29
2.1. Population	
2.2. Modalités du traitement par <sup>177</sup> Lu-PSMA-617	
2.2.1. <i>Eligibilité du patient et bilan initial</i>	
2.2.2. <i>Posologie et mode d'administration</i>	
2.2.3. <i>Surveillance et suivi du traitement</i>	
2.3. Critères de jugement	
2.4. Analyses statistiques	
<b>3. Résultats</b> .....	30 – 42
3.1. Caractéristiques de la population	
3.2. Critères de jugement et suivi	
3.3. Analyse des facteurs prédictifs liés à l'efficacité	
3.4. Analyse des facteurs prédictifs liés à la survenue de toxicité	
<b>4. Discussion</b> .....	43 – 50
4.1. Critères de sélection des patients	
4.2. Définition de la progression	
4.3. Toxicité de la RIV	
4.4. Limites de notre étude	
<b>5. Conclusion</b> .....	51
<b>Références bibliographiques</b> .....	52 - 56
<b>Résumé</b> .....	58

## Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'accès compassionnel  
AAP : Autorisation d'accès précoce  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
ALAT : Alanine aminotransférase  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
ASAT : Aspartate aminotransférase  
ATU : Autorisation temporaire d'utilisation  
BDF : Bruit de fond  
BPI-SF : Brief Pain Inventory – Short Form  
CH : Centre hospitalier  
CHD : Centre hospitalier départemental  
CHU : Centre hospitalier universitaire  
CI : Intervalle de Confiance  
CLCC : Centre de lutte contre le cancer  
CP : Cancer prostatique  
CT : Chimiothérapie  
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events  
DFG : Débit de filtration glomérulaire  
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group  
EI : Effet indésirable  
FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate  
FCH : Fluorocholeline  
FDA : Food and Drug Administration  
FDG : Fluorodésoxyglucose  
FRANCIM : FRANCe-Cancer-Incidence et Mortalité  
Ga : Gallium  
GB : Globules blancs  
GnRH : Gonadotropine-Releasing Hormone  
HAS : Haute Autorité de Santé  
Hb : Hémoglobine  
HR : Hazard Ratio  
HT : Hormonothérapie  
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%  
ICO : Institut de cancérologie de l'ouest  
INCA : Institut National du Cancer  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
ISUP : International Society of Urological Pathology  
IV : Intra veineux  
LDH : Lactate déshydrogénase  
Lu : Lutetium  
mCSPC : Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration  
mCRPC : Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration  
NA = Non atteint  
NaCl : Chlorure de sodium  
NFS : Numérotation Formule Sanguine

PAL : Phosphatase alcaline  
PARPi : Inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase  
PCWG : Prostate Cancer Work Group  
PFS : Survie sans progression  
PPP : PSMA PET Progression  
PSA : Antigène prostatique spécifique  
PSMA : Antigène membranaire spécifique de la prostate  
RECIST : Respons Evaluation Criteria in Solid Tumours  
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
RIV : Radiothérapie interne vectorisée  
SG : Survie Globale  
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography  
SUV : Standardized Uptake Value  
TDM : Tomodensitométrie (scanner)  
TEP : Tomographie par Emission de Positons  
TEP/TDM FCH : TEP/TDM à la 18F-Choline  
TEP/TDM FDG : TEP/TDM au 18F-FDG.  
TEP/TDM PSMA : TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11  
TLE : Transfert linéique d'énergie  
γGT : Gamma-glutamyl transférase

# 1. Introduction

## 1.1. Généralités

Le cancer de la prostate (CP) représente le cancer le plus fréquent en France avec 16% des nouveaux cas tous sexes confondus et le premier cancer chez l'homme avec une incidence de 28% chaque année soit 50 400 de nouveaux cas en 2018 (Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Étude à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM – disponible sur le site de l'INCA). En 2017, sa prévalence en France a été estimée à 643 156 malades.

Diagnostiqué en moyenne à 68 ans, les principaux facteurs de risque de développer un CP sont l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux. Il s'agit d'un cancer de pronostic favorable dans les pays développés, notamment au stade localisé, avec des taux de survie de plus de 90% à 5 ans et 80% à 10 ans. Néanmoins, il se situe encore au 3ème rang des décès par cancer chez l'homme en France métropolitaine avec 8 100 décès en 2018. Depuis les années 1990, on observe une diminution de la mortalité grâce à l'accès au dépistage individuel précoce (basé sur le dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et le toucher rectal) et à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des formes métastatiques. Le paysage thérapeutique du CP métastatique a en effet connu des changements remarquables au cours de la dernière décennie. Jusqu'en 2004, la suppression androgénique jusqu'à la progression de la maladie, suivi d'une chimiothérapie (CT) par Docétaxel plus Prednisolone était considéré comme le traitement de référence. Depuis lors, plusieurs nouvelles classes d'agents sont apparues, notamment les hormonothérapies (HT) dites de nouvelle génération : inhibiteurs de la synthèse des androgènes et antagonistes des récepteurs aux androgènes de nouvelle génération (Acétate d'Abiratérone, Enzalutamide, Apalutamide et Darolutamide), les nouveaux Taxanes, poisons du fuseau mitotique (Cabazitaxel), les inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARPi) et les radiopharmaceutiques thérapeutiques (Dichlorure de

Radium-223 ; ligands du PSMA marqués au <sup>177</sup>Lutétium). Ces options ne cessent de modifier le paysage thérapeutique et leur utilisation évolue, passant d'un usage en monothérapie à des traitements combinés et d'un stade avancé à des stades plus précoces.

## **1.2. Prise en charge du cancer de prostate métastatique**

Le CP métastatique est une maladie très hétérogène qui englobe une série d'états pathologiques avancés. Ce groupe comprend le CP métastatique de novo, sensible à la castration (mCSPC), ainsi que les cancers qui progressent pendant ou après la suppression androgénique, appelés cancers de la prostate résistants à la castration (mCRPC).

A un stade mCSPC, le CP étant une maladie androgéno-dépendante, la suppression androgénique reste le traitement de base. Cette dernière consiste à réduire la production de testostérone par le biais d'une castration chirurgicale ou médicale. Celle-ci peut être obtenue par orchidectomie ou médicalement par des agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) (Goséréline, Histréline, Leuproréline ou Triptoréline) ou des antagonistes de la GnRH (Dégarélix, Relugolix). Cette suppression androgénique est généralement administrée en continu jusqu'à ce que la maladie progresse sur le plan biochimique et/ou radiologique. Plusieurs études cliniques ont également évalué l'intérêt d'une intensification précoce du traitement par l'ajout de Docétaxel (CHAARTED (1) ; STAMPEDE (2)) ou d'une HT de nouvelle génération (LATITUDE (3) ; STAMPEDE (2) ; TITAN (4) ; ARCHES (5) ; ENZAMET (6)). Toutes ces études ont confirmé l'intérêt pronostique de cette intensification du traitement en première intention. Ainsi l'étude CHAARTED (1) a montré le bénéfice sur la survie de l'association suppression androgénique et Docétaxel chez les patients avec un haut volume tumoral défini comme la présence d'au moins 4 lésions osseuses, dont 1 en dehors du squelette axial (vertèbres et bassin), ou la présence de métastase(s) viscérale(s). L'analyse rétrospective de l'étude STAMPEDE (2) a démontré un bénéfice comparable chez tous les groupes de patients, à haut et bas volume. Dans l'essai LATITUDE (3), l'Acétate d'Abiratérone en association à une déprivation androgénique a conduit à une amélioration de la survie globale (SG) de

des patients mCSPC dits « à haut risque » c'est-à-dire avec au moins 2 des 3 critères suivants :  $\geq 3$  métastases osseuses sur la scintigraphie, score de Gleason  $\geq 8$ , présence de métastase(s) viscérale(s). L'ajout de l'Enzalutamide (études ENZAMET (6) et ARCHES (5)) ou de l'Apalutamide (étude TITAN (4)) à la suppression androgénique a également montré un bénéfice en termes de survie sans progression (PFS) et SG. L'ensemble de ces résultats explique que les approches thérapeutiques combinées sont désormais considérées comme la nouvelle norme de soins chez les patients atteints de mCSPC jugés suffisamment aptes à recevoir ces approches thérapeutiques. De même, les données concernant l'intérêt d'un triplet thérapeutique associant suppression androgénique, CT et HT de nouvelle génération se développent. L'étude PEACE-1 (7) a ainsi comparé l'intérêt de l'association de l'Acétate d'Abiratérone (+ Prednisone) et/ou de la radiothérapie prostatique au traitement de référence chez des patients mCSPC. Le traitement de référence qui était initialement la suppression androgénique est devenu la suppression androgénique associée au Docétaxel, après la publication des études CHARTED (1) et STAMPEDE (2). Près de 60 % des patients ont donc reçu cette association thérapeutique en traitement de référence. Les résultats ont montré un bénéfice sur la PFS et la SG du triplet thérapeutique. L'étude ARASENS (8) a démontré des résultats similaires sur le bénéfice de l'adjonction du Darolutamide à l'association suppression androgénique associée au Docétaxel. A l'inverse, dans l'étude ENZAMET (6) ayant évalué l'efficacité de l'Enzalutamide en association avec une suppression androgénique, 45 % des patients traités par Enzalutamide avaient reçu concomitamment du Docétaxel. Aucune amélioration de survie n'avait été observée dans ce groupe de patients. L'arrêt thérapeutique en raison d'effets indésirables (EI) était cependant plus fréquent. Une méta-analyse a été récemment publiée incluant les données de 11 essais randomisés, afin d'évaluer le bénéfice du triplet, en termes de SG et PFS, avec une analyse en sous-groupes visant à comparer les résultats oncologiques selon le volume métastatique et le caractère synchrone ou métachrone des métastases (9). Cette méta-analyse semblait confirmer que le triplet faisait mieux que l'association suppression androgénique et Docétaxel en termes de SG, et ce quel que soit le volume. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison directe, le triplet semblait plus efficace que l'ajout d'une HT de nouvelle génération à la suppression androgénique mais essentiellement chez les patients avec une maladie métastatique au diagnostic

et avec un haut volume tumoral. Les études n'ayant inclus que des patients ECOG 0 ou 1, l'intérêt de ce triplet pour des populations plus fragiles n'est pas démontré.

Dans le cadre des mCSPC de faible volume tumoral, une irradiation prostatique est recommandée. L'intensification du traitement systémique combinée à la radiothérapie n'a pas encore été évaluée dans cette population de manière prospective.

Au stade mCRPC, malgré de bonnes réponses initiales au traitement systémique, la suppression androgénique standard ou les traitements combinés finissent par échouer chez presque tous les patients. Plusieurs options thérapeutiques supplémentaires ont montré un bénéfice en termes de SG, notamment les CT à base de Taxanes, les HT de nouvelle génération, le Dichlorure de Radium-223 et un traitement par vaccination thérapeutique le Sipuleucel-T qui n'est disponible qu'aux États-Unis. Toutes les études montrant un bénéfice de ces traitements ont été réalisées à une époque où la suppression androgénique était utilisée en monothérapie comme traitement du mCSPC ; ainsi, leurs bénéfices spécifiques chez les patients ayant reçu ces thérapies au stade mCSPC ne sont pas connus.

Pendant près d'une décennie, le Docétaxel est resté le traitement de référence de première ligne, et les études se sont concentrées sur l'identification d'options de deuxième ligne après l'échec du Docétaxel. Le Cabazitaxel, un dérivé du Docétaxel, associé à la Prednisolone, a été approuvé pour le traitement du mCRPC post-Docétaxel après avoir montré une activité supérieure à celle de la Mitoxantrone associée à la Prednisolone dans le mCRPC dans l'essai TROPIC (10). Le Cabazitaxel n'est néanmoins pas recommandé en 1ère ligne, n'ayant pas montré de supériorité par rapport au Docétaxel dans l'essai FIRSTANA (11). Au-delà de la CT, l'Acétate d'Abiratérone et l'Enzalutamide ont permis de prolonger considérablement la survie et d'augmenter les taux de réponse dans des essais randomisés de phase III contrôlés versus placebo chez des patients atteints de mCRPC prétraités par le Docétaxel (essais COU-AA-301 (12) et AFFIRM (13)) et chez des patients atteints de mCRPC naïfs de CT (essais COU-AA-302 (14) et PREVAIL (15)). La séquence optimale des différentes options thérapeutiques pour le mCRPC, en particulier lorsque certains agents thérapeutiques ont déjà été utilisés au stade mCSPC, fait l'objet d'un débat permanent. Le Docétaxel semble être moins efficace chez les patients mCRPC lorsqu'il a déjà été utilisé au stade mCSPC, mais l'Acétate d'Abiratérone et

l'Enzalutamide restent actifs. De même, le Cabazitaxel semble conserver son activité post-Docétaxel et post-Enzalutamide et est souvent considéré comme la 3<sup>e</sup> ligne de référence.

D'autres approches thérapeutiques ont été développées telles que les traitements immunomodulateurs avec une efficacité variable. Ainsi le Sipuleucel-T, un vaccin autologue à base de cellules dendritiques conçu pour immuniser contre l'antigène phosphatase de l'acide prostatique, et pour stimuler l'élimination des cellules tumorales par la reconnaissance des lymphocytes T a été la première immunothérapie approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) pour le CP. Dans le cas du mCRPC, ce traitement améliore la SG de 4 mois, mais l'essai IMPACT (16) n'a pas mis en évidence d'amélioration de la PFS. De même, l'anticorps monoclonal Pembrolizumab, ciblant l'axe PD1-PDL1 s'est révélé peu efficace en monothérapie chez les hommes atteints de mCRPC dans un essai clinique de phase précoce (KEYNOTE-199 (17)).

Les patients mCRPC présentant des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN, tels que BRCA1 et BRCA2, sont éligibles à des traitements ciblés par PARPi. Dans le cadre de ces tumeurs agressives, les PARPi, tels que l'Olaparib (essai de phase II TOPARP (18) (19) et essai de phase III PROfound (20)), le Rucaparib (essai de phase II TRITON (21)) et le Niraparib (essai de phase II GALAHAD (22)) ont été évalués lors d'essais cliniques, avec des résultats encourageants.

### **1.3. Radiothérapie interne vectorisée du cancer de prostate métastatique**

Plusieurs médicaments radiopharmaceutiques thérapeutiques sont disponibles pour les patients atteints de mCRPC. Le Strontium-89, (Metastron®) et le Lexidronam marqué au Samarium-153 (Quadramet®), émetteurs  $\beta^-$ , sont approuvés pour la prise en charge palliative des lésions osseuses à visée antalgique mais n'ont pas démontré de bénéfice en termes de survie.

Le  $^{223}\text{RaCl}$ , un émetteur  $\alpha$  vendu sous le nom commercial de Xofigo®, est un élément dont la structure est très proche de celle du calcium. Il se fixe de manière préférentielle sur l'os. Il s'agit d'un émetteur  $\alpha$  avec une demi-vie de 11,4 jours et un transfert linéique

d'énergie (TLE) élevé lui permettant d'induire d'importants dommages au niveau de l'ADN tumoral tout en ayant une faible toxicité médullaire (parcours très court des ondes  $\alpha$  de 50 $\mu$ m). Une étude randomisée réalisée dans les mCPRC avec métastases osseuses mais sans métastases viscérales (ALSYMPCA (23)) a comparé le  $^{223}\text{RaCl}$  aux meilleurs soins de support et a mis en évidence un bénéfice significatif en termes de SG (médianes de survie : 14,9 vs 11,3 mois,  $p < 0,001$ ). Les effets secondaires sont très limités, en particulier hématologiques (thrombopénie : 4 %). La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont approuvé cette molécule en France depuis 2014 mais cette dernière n'est remboursée que depuis octobre 2022. Cette disponibilité récente fait discuter la place de cette molécule après Docétaxel et notamment face au nouveau traitement standard que constitue le Lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )-PSMA-617 (Pluvicto®).

### 1.3.1 Caractéristiques biophysiques du Lutétium-177

Le Lutétium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) a gagné en popularité en tant que radionucléide thérapeutique de choix en raison de ses propriétés physiques intéressantes. Idéalement, les caractéristiques d'émission d'un radionucléide thérapeutique doivent correspondre à la taille/au volume de la lésion à traiter afin de maximiser le dépôt d'énergie dans la tumeur plutôt que dans le tissu entourant la lésion. Le  $^{177}\text{Lu}$  est un émetteur  $\beta^-$  de moyenne énergie (490 keV) avec une énergie maximale de 0,5 MeV et une pénétration maximale dans les tissus de <2 mm, ce qui permet une meilleure irradiation des petites tumeurs, contrairement aux rayonnements  $\beta^-$  de radionucléides comme l'Yttrium-90. Le  $^{177}\text{Lu}$  est un radiométal produit en réacteur qui émet également des rayons  $\gamma$  de faible énergie à 208 et 113 keV (10 et 6 % respectivement). L'émission  $\gamma$  du  $^{177}\text{Lu}$  permet l'imagerie ex vivo et, par conséquent, la collecte d'informations relatives à la localisation des tumeurs et à la dosimétrie. En outre, le  $^{177}\text{Lu}$  a une demi-vie physique relativement longue de 6,73 jours.

### 1.3.2 Ligands du PSMA : caractéristiques et premières études

La glutamate carboxypeptidase II, également connue sous le nom de N-acétyl-L-aspartyl-L-glutamate peptidase I, NAAG peptidase ou antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une protéine transmembranaire produite par l'épithélium prostatique, avec une expression réduite dans d'autres organes. Depuis

sa découverte, cette protéine est l'objet d'une multitude d'études visant à l'utiliser comme biomarqueur diagnostique ou/et thérapeutique avec de multiples vecteurs différents. Ainsi les premières études de radiothérapie interne vectorisée (RIV) ciblant le PSMA utilisaient des anticorps tels que le J591 (24,25) tandis que la première utilisation clinique d'un ligand peptidique du PSMA a été publiée en 2014 (26). Une perfusion unique d'une petite molécule MIP-1095 marquée à l'Iode131 a été administrée à 28 patients atteints de mCRPC afin d'en évaluer la sécurité et l'efficacité. Le taux de PSA a diminué de plus de 50 % chez 60,7 % des patients et 84,6 % des patients souffrant de douleurs osseuses ont présenté une réduction complète ou modérée de leurs symptômes. Les événements indésirables (EI) rapportés ont été peu nombreux, 25 % des patients ayant développé une xérostomie transitoire, et aucun effet sur la fonction rénale n'a été constaté.

La molécule PSMA-617 ou Vipivotide Tetraxetan est un inhibiteur du PSMA lié à un chélateur DOTA (27), conjugué au  $^{177}\text{Lu}$ . Le  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 a été testé pour la première fois dans une petite étude portant sur 7 patients atteints de mCRPC (28). Les premiers résultats d'efficacité ont été rapportés en 2015 dans un groupe de 10 patients atteints de mCRPC, traités avec une dose unique de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (29). Les auteurs ont montré qu'après 8 semaines, 7 patients (70 %) présentaient une baisse du PSA, dont 5 patients (50 %) avec une baisse du PSA de plus de 50 %. Une hématotoxicité de grade  $\geq 3$  n'a été observée que chez un seul patient et il n'y a pas eu de néphrotoxicité ou d'hépatotoxicité significative. Une étude, la première à évaluer des administrations multiples de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, a été rapportée par le même groupe (30). Les auteurs ont examiné 28 patients consécutifs ayant reçu 50 perfusions de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 entre 2014 et 2015. Dans leur rapport, une baisse du PSA a été notée chez 59 % et 75 % des patients après respectivement 1 et 2 injections, et une baisse du PSA de  $> 50$  % a été observée chez 32 % et 50 %, respectivement. La survie médiane estimée était de 29,4 semaines contre 19,7 semaines dans le groupe historique des meilleurs soins de support, ce qui était statistiquement significatif (HR 44 ; 95% CI 0,20-0,95 ; P = .031). Les auteurs de l'étude n'ont pas noté de changements significatifs dans les paramètres hématologiques ou rénaux. Une analyse rétrospective multicentrique plus importante a été menée sur 145 patients traités avec 248 cycles de thérapie de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 dans 12 centres de Médecine Nucléaire à travers l'Allemagne entre 2014 et 2015. Les patients avaient reçu de 1 à 4

cycles de traitement dans un contexte compassionnel au stade mCRPC. Dans leur analyse, le taux de réponse biochimique (défini comme une baisse de 50 % ou plus du PSA) était de 45 % après tous les cycles de traitement. Une hématotoxicité de grade 3 ou 4 est survenue chez 18 patients (12 %) et une xérostomie chez 11 patients (8 %) (31).

La première étude prospective du 177Lu-PSMA-617 a été réalisée dans le cadre d'un essai clinique prospectif (essai LuPSMA) au Peter MacCallum Cancer Centre de Melbourne, en Australie (32). Il s'agissait d'un essai clinique de phase II monocentrique portant sur des hommes atteints de mCRPC qui avaient progressé après avoir reçu des traitements standards, notamment une CT à base de Taxanes et HT de nouvelle génération. La sélection des patients s'est faite à la fois par TEP/TDM PSMA et par TEP/TDM au fluorodéoxyglucose (FDG). Les patients dont les lésions détectées par la TEP/TDM FDG n'étaient pas avides de PSMA ont été exclus du traitement. Les patients ont reçu jusqu'à 4 cycles de 177Lu-PSMA-617 à 6 semaines d'intervalle. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse du PSA (définie comme une diminution de plus de 50 % par rapport aux valeurs initiales selon les critères du Prostate Cancer Clinical Trial Work Group) ainsi que la toxicité. Trente patients ont été traités dans le cadre de cette étude sur les 43 patients sélectionnés, ce qui signifie que seuls 70 % des patients ont été traités. Une réponse du PSA a été observée chez 17 patients (57 %). L'étude n'a enregistré aucun décès lié au traitement et les EI les plus fréquents ont été une sécheresse buccale de grade 1 chez 26 patients (87 %), des nausées de grade 1 à 2 chez 15 patients (50 %) et une fatigue de grade 1 à 2 chez 15 patients (50 %).

### 1.3.3 Etude VISION

L'étude VISION (33) est une étude internationale prospective et ouverte de phase III qui a randomisé 831 patients atteints de mCRPC ayant progressé sous 1 ou plusieurs HT de nouvelle génération et ayant déjà reçu 1 ou 2 lignes de CT à base de Taxanes, pour un traitement standard plus 177Lu-PSMA-617 toutes les 6 semaines pendant 4 à 6 cycles, versus un traitement standard seul. Le traitement standard pouvait inclure des thérapies hormonales, y compris de nouvelle génération, mais aucune CT n'était permise pendant la période de traitement prévue par le protocole. Les patients devaient présenter une maladie TEP/TDM PSMA positive sans lésions TEP/TDM

PSMA négatives. La définition d'une lésion TEP/TDM PSMA négative comprenait plusieurs critères possibles. Il s'agissait notamment d'une lésion osseuse viscérale ou lytique de  $\geq 1$  cm détectée par l'imagerie transversale (scanner (TDM) ou IRM) mais non détectée par la TEP/TDM PSMA. En outre, des ganglions lymphatiques  $\geq 2,5$  cm négatifs à la TEP/TDM PSMA constituaient un critère d'exclusion. L'essai VISION (33) a traité environ 87 % des patients qui pouvaient être évalués par imagerie TEP/TDM PSMA.

Les investigateurs ont constaté que les patients ayant reçu le 177Lu-PSMA-617 présentaient une amélioration statistiquement significative de la SG, avec une survie médiane de 15,3 mois contre 11,3 mois (HR pour le décès 0,62 ; IC à 95 % 0,52-0,74 ;  $P < 0,001$ ). La PFS radiologique a également été améliorée dans le bras 177Lu-PSMA-617. Les principaux critères d'évaluation secondaires, y compris le temps écoulé avant le premier événement squelettique symptomatique ou le décès, les réponses complètes selon RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1), les diminutions confirmées du taux de PSA, le temps écoulé avant la détérioration du score total FACT-P et le score d'intensité de la douleur BPI-SF, étaient tous en faveur du bras expérimental.

Des toxicités de grade 3 ou plus ont été observées chez 52,7 % des patients, contre 38,0 % dans le groupe traitement standard seul. Les toxicités de tous grades les plus fréquentes avec le 177Lu-PSMA-617 étaient la fatigue (43,1 %), la sécheresse buccale (38,8 %-0 % de grade  $\geq 3$ ) et les nausées (35,3 %). Les toxicités de grade  $\geq 3$  les plus fréquentes étaient l'anémie (12,9 %), la thrombocytopénie (7,9 %) et la leucopénie (7,8 %).

#### **1.4. Etat des lieux post VISION et objectifs de notre étude**

Du fait d'une absence de consensus sur la séquence thérapeutique optimale à utiliser dans le mCRPC après une première ligne de CT par Taxanes et une HT de nouvelle génération, les résultats positifs de cette étude ont conduit à l'approbation en 3e ligne par la FDA du Pluvicto® en mars 2022 aux Etats Unis et à une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en décembre 2022. En France, le 177Lu-PSMA-617 a bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) par l'ANSM en décembre 2021 puis en juillet 2022, la HAS a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), dans l'indication : « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate

progressif, métastatique, résistant à la castration, surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par une chimiothérapie par Taxanes et par au moins une hormonothérapie anti androgénique ». Ce médicament ne dispose pas encore d'une AMM en France. Dans ce contexte, sur l'année 2022, 620 patients ont été inclus en France dans cette ATU/AAM dans 28 centres de Médecine Nucléaire dont 5 en Bretagne / Pays de la Loire : le CHU de Brest, le CLCC Eugène Marquis à Rennes, l'ICO Paul Papin à Angers, l'ICO Gauducheau à St-Herblain et le CHU de Nantes. Au bénéfice d'une restructuration du secteur de RIV initiée en 2020 pour optimiser le parcours des patients traités par radioembolisation de cancers hépatiques primaires ou secondaires non résécables, le CHU de Nantes a été un des premiers établissements en France à intégrer cette activité dès janvier 2022. Le présent travail de thèse est l'occasion d'un retour d'expérience « en vie réelle » et d'un premier bilan sur cette année écoulée. Nous nous sommes notamment intéressés à la recherche de critères pronostiques d'efficacité mais également de toxicité dans cette population de patients éligibles à ce traitement, déjà à un stade avancé de leur maladie.

## 2. Matériels et méthodes

Nous présentons une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le respect des principes de la Déclaration d'Helsinki. Aucun patient inclus ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales.

### 2.1. Population

Tous les patients ayant bénéficié de ATU/AAP du 177Lu-PSMA-617 et traités au sein du service de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes sur l'année 2022 ont été inclus. Tous les patients répondaient à l'indication « traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant des récepteurs au PSMA et qui ont été traités par une chimiothérapie par Taxanes (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».

### 2.2. Modalités du traitement par 177Lu-PSMA-617

#### 2.2.1. Eligibilité du patient et bilan initial

Les dossiers des patients éligibles à l'inclusion dans l'ATU/AAP du 177Lu-PSMA-617 étaient adressés au service de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) onco-urologique.

Pour être éligible, les patients devaient répondre aux critères d'inclusion suivants : « patient présentant un cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRCP) en échappement thérapeutique ayant déjà été traité : par au moins une ligne de Taxanes et une ligne d'hormonothérapie de nouvelle génération ; ou par au moins une ligne de traitement au stade de résistance à la castration mais étant inéligible à une chimiothérapie (justifié en RCP). Les patients ne devaient pas présenter les critères d'exclusion suivants : Une espérance de vie < 6 mois ; ECOG > 2 ; Une obstruction des voies excrétrices urinaires ; Une épидурite non traitée ; Des métastases cérébrales non traitées ; Une fracture instable non traitée ; Clairance créatinine < 30 mL/min ; Hémoglobine < 9 g/dL ; Plaquettes < 100 G/L ; Leucocytes <  $1.5 \times 10^9$  /L ; Enzymes hépatiques > 5 N et/ou bilirubine libre > 2 N. Ces contre-indications au traitement par 177LuPSMA-617 ont été définies d'après les données de l'essai VISION

(33) et par transposition des contre-indications de la RIV par <sup>177</sup>Lu-oxodotrétotide (Luthatera®), pratiquée en routine dans notre service.

Un bilan biologique sanguin était donc systématiquement réalisé avant le premier cycle de traitement afin de rechercher ces contre-indications : numération formule sanguine (NFS), 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 (PAL), protidémie, albuminémie, ASAT, ALAT, bilirubine totale,  $\gamma$ GT, taux de prothrombine, PSA total.

Un bilan d'imagerie pré-thérapeutique était également systématiquement réalisé et consistait en une TEP/TDM à la <sup>18</sup>F-Choline (TEP/TDM FCH) et une TEP/TDM PSMA. En effet, avant de débiter le traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617, la présence de lésions cancéreuses exprimant le PSMA devait être confirmée en TEP/TDM avec un ligand du PSMA. En France, lors de la réalisation de cette étude, seul le DKFZ-PSMA-11 marqué au Gallium-68 était autorisé dans cette indication dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC (ancienne ATU)) par l'ANSM. Les critères d'octroi de cette indication : « Chez un patient pour lequel la radiothérapie vectorisée du cancer de la prostate par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ou <sup>177</sup>Lu-PSMA-1 est envisagée, pour confirmer la surexpression du PSMA par les diverses lésions considérées comme cancéreuses, dont l'extension a été évaluée grâce à d'autres examens dont obligatoirement une TEP à la fluorocholine (<sup>18</sup>F) » imposaient la réalisation d'une imagerie TEP/TDM FCH au préalable (exemple en **Figure 1**).

Figure 1 : Comparaison de deux TEP/TDM pré-thérapeutiques (A. TEP/TDM PSMA et B. TEP/TDM FCH) chez le même patient.



A. TEP/TDM PSMA initiale

B. TEP/TDM FCH initiale

Le critère de surexpression du PSMA par les lésions néoplasiques était évalué, de manière analogue à l'essai VISION (33), par une hyperfixation sur la TEP/TDM PSMA visuellement supérieure à la fixation physiologique hépatique (Bruit de fond (BDF) hépatique). Des données semi-quantitatives ont été extraites des images TEP/TDM PSMA, à visée exploratoire, sans critère décisionnel : SUVmax des lésions tumorales (SUVmax tumorale), ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique).

A l'issu de ces imageries, après validation en RCP locale des critères d'éligibilité et d'exclusion, le patient était informé des modalités de réalisation de son traitement lors d'une consultation initiale avec un médecin nucléaire. Il lui était remis un livret

d'information avec un plan personnalisé de soins et sa convocation pour la première cure.

### 2.2.2. Posologie et mode d'administration

La posologie de <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 était de 6 administrations de 7 400 MBq chacune.

L'intervalle de temps recommandé entre chaque administration était de 6 semaines (+/- 1 semaine) avec un maximum de 6 cycles en fonction de la tolérance du patient et de l'efficacité du traitement. L'intervalle de temps entre 2 administrations pouvait être étendu à 10 semaines en cas de toxicité modifiant la dose.

La première cure de <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 était réalisée lors d'une courte hospitalisation (une nuit) en secteur radioprotégé. Les cures suivantes pouvaient être administrées en ambulatoire ou bénéficier également d'une nuit d'hospitalisation en secteur radioprotégé selon l'organisation du service et la demande du patient.

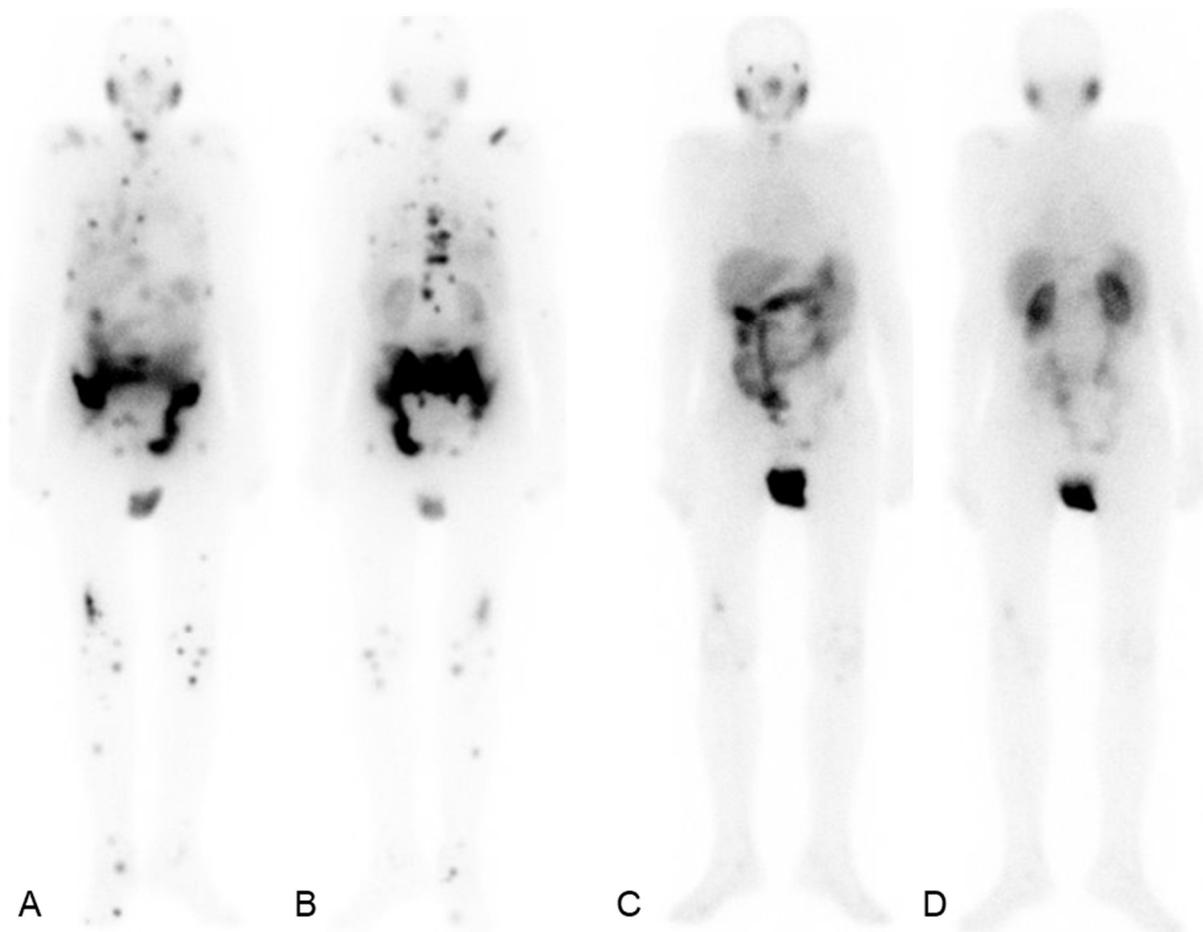
Lors de chaque cycle, le patient était vu en consultation par le médecin nucléaire afin de s'assurer de l'absence de contre-indication, de vérifier les critères d'identito-vigilance ainsi que de réaliser les prescriptions nécessaires. La radiopharmacie était en charge de la réception du flacon de <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 et de la préparation de la seringue pour l'administration du traitement.

L'administration du <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 était faite, après prémédication par Ondansétron (8 mg administré par voie intraveineuse (IV) lente sur 30 secondes), par une Manipulatrice d'Électroradiologie Médicale (MERM) formée à la RIV grâce une pompe à perfusion de type PLUM, durant environ 25 minutes. Après l'administration du produit, la radiopharmacie mesurait les activités résiduelles du flacon vide, de la ligne de transfert, de la seringue vide et de la tubulure d'administration afin de calculer l'activité réellement injectée. L'administration était suivie d'une hydratation IV par 500mL de NaCl en continu sur 4h et l'apport hydrique était également encouragé le jour du traitement pour minimiser l'irradiation de la vessie et favoriser l'élimination urinaire du radiopharmaceutique.

Par mesure de précaution et pour recueillir les urines radioactives, il était recommandé que les patients soient maintenus en isolement dans un environnement radioprotégé pendant une période de 6 heures après l'administration. Une note d'information et une

notice résumant les précautions à prendre afin de minimiser la radioexposition d'autres personnes étaient remises au patient.

Une scintigraphie post-thérapeutique était systématiquement réalisée avant le retour à domicile du patient en balayage corps entier, avec la réalisation d'une double tomoscintigraphie (SPECT)-TDM sur le thorax et le bassin après les 1<sup>er</sup>, 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> cycles, afin de vérifier le bon ciblage du radiopharmaceutique. Des exemples de balayages scintigraphiques post-RIV sont présentés dans la **Figure 2**.



**Figure 2 : Exemples de scintigraphies post-thérapeutique en balayage corps entier à J1 de l'injection du premier cycle de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (A et B ; respectivement en incidences antérieure et postérieure) et à J1 de l'injection du 2<sup>e</sup> cycle du traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (C et D ; respectivement en incidences antérieure et postérieure).**



Figure 3 : Chemin clinique du traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 dans le service de Médecine Nucléaire et le secteur de la Radiothérapie Interne Vectorisée

Le Chemin clinique représenté en **Figure 3** décrit l'organisation et le déroulement du traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 dans le service de Médecine Nucléaire et le secteur de la Radiothérapie Interne Vectorisée avec les différents acteurs impliqués.

### 2.2.3. Surveillance et suivi du traitement

Des analyses biologiques étaient requises pour réévaluer l'état du patient et adapter le protocole thérapeutique si nécessaire (activité, intervalle entre deux cures, nombre d'administrations).

Ces analyses étaient réalisées avant chaque administration et 3 semaines après chaque administration. Ces analyses étaient poursuivies, si cliniquement pertinent, après la dernière administration de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617. Les résultats des analyses pouvaient nécessiter une réduction de l'activité ou un arrêt du traitement (**Tableau 1**).

**Tableau 1 : Prise en charge de la toxicité et modifications posologiques recommandées par le Résumé des Caractéristiques Produit du Pluvicto® :**

Événement	Grade	Recommandations pour la prise en charge
Anémie, leucopénie ou neutropénie	Grade 1	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration.
	Grade 2 - Hémoglobine [Hb] < 10,0 – 8,0 g/dL (100 – 80 g/L) - Numération des globules blancs [GB] < 3,0 – 2,0 x 10 <sup>9</sup> /L - Nombre absolu des neutrophiles [NAN] < 1,5 – 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	Suspendre l'administration du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial.  Prise en charge clinique le cas échéant  L'utilisation de facteurs de croissance est autorisée mais doit être arrêtée dès retour au grade 1 ou au grade initial. Il est conseillé de vérifier les concentrations sériques de fer, vitamine B12 et acide folique et de fournir une supplémentation si nécessaire. Des transfusions en cas d'anémie peuvent être administrées si cliniquement pertinent.
	≥ Grade 3 - Hb < 8,0 g/dL (80 g/L) - Nombre de GB < 2,0 x 10 <sup>9</sup> /L - NAN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L Ou autres valeurs hématologiques non plaquettaires ≥ Grade 3	Suspendre l'administration du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour au grade 1 ou à l'état initial.  Réduire l'activité du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant (sauf en cas de lymphocytopénie nécessitant une intervention médicale).  Et maintenir les recommandations de prise en charge clinique du grade 2

Thrombocytopénie	Grade 1 Numération plaquettaire < limite inférieure normale [LIN]	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration.
	≥ Grade 2 Numération plaquettaire < $75 \times 10^9/L$	Suspendre l'administration du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour à un grade 1 ou retour à l'état initial. Réduire l'activité du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant. Une transfusion plaquettaire peut être administrée si cliniquement pertinent.
Créatinine sérique	Grade 1 (> limite supérieure à la normale [LSN] – 1,5 x LSN)	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration.
	Grade 2 (> 1,5 – 3,0 x état initial, ou > 1,5 – 3,0 x LSN)	Suspendre l'administration du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 jusqu'à retour à un grade 1 ou retour à l'état initial, puis maintenir l'activité
	Augmentation de la créatinine sérique ≥ 40% depuis l'état initial ET diminution de la clairance de la créatinine calculée > 40% depuis l'état initial	Réduire l'activité du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.
	Grade 3 (> 3,0 x état initial, > 3,0 – 6,0 x LSN)	Arrêter l'administration du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617. Si des mesures de soutien (c.-à-d. hydratation liquide) permettent un retour au grade 1 dans les 24 heures, continuer le traitement par [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617 mais réduire l'activité de 20% lors du cycle suivant.
	Grade 4 (> 6,0 x LSN)	Arrêter définitivement l'administration du [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617.
Elévation isolée de la bilirubinémie totale	> LSN et jusqu'à ≤ 1,5 x LSN	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration
	> 1,5 et jusqu'à ≤ 3,0 x LSN	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures, puis surveiller ces paramètres une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à un retour à ≤ 1,5 x LSN ou retour à l'état initial.

	> 3,0 et jusqu'à $\leq 10,0$ x LSN	<p>Suspendre le traitement. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures, puis surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement indiqué, jusqu'à résolution <math>\leq 1,5</math> x LSN ou à l'état initial ; reprise du traitement possible si cliniquement pertinent.</p> <p>Note : Si la bilirubinémie totale &gt; 3,0 x LSN est due uniquement au composant indirect (non-conjugué), et que l'étiologie de l'hémolyse a été écartée conformément aux guidelines institutionnelles (par ex. examen du frottis sanguin périphérique et détermination de l'haptoglobine), une reprise plus précoce du traitement est possible, à la discrétion du médecin.</p>
	> 10,0 x LSN	<p>Arrêter définitivement l'administration du [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617.</p> <p>Le patient doit être surveillé chaque semaine (y compris pour les paramètres de la fonction hépatique) ou, si cliniquement pertinent, jusqu'à ce que la bilirubinémie totale soit revenue à sa valeur initiale.</p>
Elévation isolée de l'ASAT ou ALAT	> LSN et jusqu'à $\leq 3$ x LSN	Maintenir l'activité et le calendrier d'administration
	<p>Si normal à l'état initial : &gt; 5,0 x LSN pendant plus de 2 semaines, OU &gt;10 x LSN</p> <p>Si déjà élevé à l'état initial : &gt; 3,0 x état initial ET &gt; 10 x LSN</p>	<p>Suspendre le traitement. Répéter les tests de la fonction hépatique* dans les 48 à 72 heures à compter de la mise en évidence des résultats anormaux ; surveiller les paramètres de la fonction hépatique une fois par semaine, ou plus fréquemment si cliniquement pertinent, jusqu'à résolution à <math>\leq 1,5</math> x LSN ou à l'état initial.</p> <p>En cas de résolution, réduire l'activité du [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 de 20% lors du cycle suivant.</p>
	> 20,0 x LSN	Arrêter définitivement [ <sup>177</sup> Lu]Lu-PSMA-617.

Les analyses biologiques comportaient :

- fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL,  $\gamma$ GT, albuminémie, bilirubine totale)
- fonction rénale (créatinine sérique et estimation du DFG)
- paramètres hématologiques (Hb, NFS, numération plaquettaire)
- marqueur tumoral : dosage du PSA.

En cas d'anomalie, une analyse hebdomadaire de la NFS pouvait être demandée.

L'état du patient était régulièrement évalué en consultation avec son oncologue référent, 3 semaines après chaque administration et par des entretiens téléphoniques avec le médecin nucléaire 1 semaine et 5 semaines après chaque administration.

Les éventuels EI constatés étaient gradés selon le référentiel Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE), présenté ci-dessus (**Tableau 1**). La prise en charge des EI sévères ou intolérables pouvait nécessiter une interruption temporaire du traitement (allongement de l'intervalle entre deux cures de 6 à 10 semaines), une réduction de l'activité (administration d'une activité réduite à 5900 MBq soit une diminution de 20%) ou l'arrêt du traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617.

Un bilan d'imagerie par TEP/TDM FCH et TEP/TDM PSMA était systématiquement réalisé post C4 et C6.

### **2.3. Critères de jugement**

Afin d'évaluer la valeur pronostique d'efficacité du traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 des paramètres clinico-biologiques du bilan initial ou du suivi précoce, le critère de jugement principal de l'étude était la PFS. Elle consistait au délai écoulé entre la date de la première cure de <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 et la date d'observation d'une progression. Cette dernière était définie selon un score composite nécessitant la positivité de 2 critères sur 3 parmi :

- **La progression biologique**, définie par une augmentation du PSA relative d'au moins 25% et absolue d'au moins 2 ng/mL par rapport au nadir, confirmée au moins 3 semaines plus tard ;
- **La progression radiologique** entre les examens TEP/TDM PSMA, définie comme l'apparition de 2 nouvelles lésions à distance ;
- **La progression clinique**, définie comme une altération de l'état général du patient ou un mauvais contrôle de la symptomatologie douloureuse associée à la majoration du traitement antalgique.

Les critères de jugement secondaires étaient la SG définie comme le délai entre la date de la première cure de 177Lu-PSMA-617 et le décès du patient ; et la survenue d'éventuels EI et toxicités aiguës de grade  $\geq 3$  selon les critères CTCAE v5.0.

## 2.4. Analyses statistiques

Les variables continues ont été décrites par leur médiane [minimum-maximum], les variables qualitatives par la fréquence (n, [%]) de leurs modalités respectives. La valeur pronostique des paramètres (clinico-biologiques et fonctionnels) sur l'efficacité du traitement, la toxicité ou la SG a été déterminée en analyse univariée par un test de Fisher (paramètres qualitatifs), ou un test non-paramétrique de Wilcoxon (paramètres quantitatifs). Les courbes de survies ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier avec une séparation réalisée suivant l'approche « Maximally selected rank statistics ». Les tests ont été réalisés avec une limite de significativité à 5% ( $p < 0,05$ ). Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R® (v.4.0.3 ; codename: "Bunny-Wunnies Freak Out").

## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques de la population

Sur l'année 2022, 41 patients suivis en oncologie dans les départements de Loire-Atlantique (CHU Nantes, Nouvelles Cliniques Nantaises, Cité Sanitaire St Nazaire), de Vendée (CHD La Roche sur Yon), d'Ille-et-Vilaine (CH Privé Saint Grégoire Rennes) ainsi que dans le Morbihan (CH Bretagne-Atlantique Vannes et CH Bretagne Sud Lorient) ont été adressés au CHU de Nantes pour inclusion dans l'ATU du 177Lu-PSMA-617. Quatre patients ont été écartés du fait de l'absence d'une surexpression du PSMA sur les images TEP/TDM PSMA. Au total, 37 patients ont été inclus et 118 cures réalisées sur l'année 2022.

L'âge médian des patients inclus était de 70 ans [47 –89] pour une durée médiane d'évolution de la maladie de 9 ans [2 –14 ans]. Au diagnostic, l'ISUP (International Society of Urological Pathology) médian était de 4 [1- 5] et un peu moins de la moitié des patients étaient métastatiques à la découverte de la maladie (45.9%).

Tous les patients inclus avaient reçu au moins une HT de 2e génération (Enzalutamide ou Acétate d'Abiratérone ou Apalutamide), 15 patients (40%) avaient bénéficié de 2 lignes d'HT de 2e génération et un patient de 3. Tous les patients inclus sauf 1, avaient reçu précédemment au moins une CT par Taxanes : 97% (n=36) du Docétaxel et 70% (n=26) du Cabazitaxel post-Docétaxel. Huit patients (22.6%) avaient bénéficié d'une autre ligne thérapeutique (3 par Mitoxantrone, 2 par Olaparib, 2 par Endoxan et 1 par Carboplatine). Neuf patients (24%) avaient reçu du Denosumab. La majorité des patients poursuivait un traitement par analogues de la GnRH (n=27; 73%).

Les caractéristiques clinico-biologiques des patients sont présentées dans le **Tableau 2**. La majorité des patients avaient un score ECOG 0-1 (n=26 ; 77 %) et présentaient une symptomatologie douloureuse (n=21; 57%). L'atteinte métastatique osseuse était majoritaire, retrouvée dans 92% des cas (n=34). La deuxième atteinte secondaire la plus fréquente correspondait à une extension ganglionnaire (n=25 ; 68%) tandis que respectivement 27% (n=10) et 11% (n=4) des patients présentaient des lésions pulmonaires et hépatiques. Une atteinte de la loge prostatique était retrouvée dans 32

% des cas (n=12). Le PSA médian à l'inclusion était de 74.81 [min 5.64 – max 1434]. Avant l'initiation de la RIV, 4 patients (11%) présentaient une anémie grade I, 15 (40%) une lymphopénie de grade I, 10 (27%) une lymphopénie de grade II et 3 (8%) une lymphopénie de grade III.

**Tableau 2 : Caractéristiques cliniques, thérapeutiques, biochimiques et radiologiques des patients avant le traitement par 177Lu-PSMA-617 (n=37).**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Valeurs</b>
<b>Cliniques</b>	
<i>Age médian au diagnostic (années)</i>	<b>61 (45 – 75)</b> <i>Moyenne 60.7</i>
<i>Age médian pré Lu-PSMA (années)</i>	<b>70 (47 – 89)</b> <i>Moyenne = 69.2</i>
<i>Temps médian entre diagnostic et RIV (années)</i>	<b>7 (1 – 24)</b> <i>Moyenne = 8.73</i>
<i>Gleason médian</i>	<b>8 (6 – 10)</b> <i>Moyenne = 7.78</i>
<i>Gleason au diagnostic entre 8 et 10</i>	<b>18 (48.6%)</b>
<i>ISUP médian</i>	<b>4 (1 – 5)</b> <i>Moyenne = 3.62</i>
<i>PS médian</i>	<b>1 (0 – 3)</b> <i>Moyenne = 0.92</i>
<i>PS 0 ou 1</i>	<b>28 (75,7%)</b>
<i>Nb patients douloureux</i>	<b>21 (57%)</b>
<i>Palier antalgique &gt; 2</i>	<b>10 (37%)</b> <i>47.6% des patients douloureux</i>
<b>Antécédents Thérapeutiques</b>	
<b>Prostatectomie radicale</b>	<b>17 (45.9%)</b>
<b>Chimiothérapie</b>	
<i>Nb chimio médian</i>	<b>2 (0 – 4)</b> <i>Moyenne = 1.97</i>
<b>Taxanes</b>	
<i>Nb taxanes médian</i>	<b>2 (0 – 4)</b> <i>Moyenne = 1.78</i>
<i>0</i>	<b>1 (2.7%)</b>
<i>Une ligne</i>	<b>12 (32.4%)</b>
<i>Deux lignes</i>	<b>19 (51.4%)</b>
<i>&gt; 2 lignes</i>	<b>5 (13.5%)</b>
<i>Docetaxel</i>	<b>35 (92.1%)</b>
<i>Cabazitaxel</i>	<b>23 (65.8%)</b>
<b>Hormonothérapie</b>	
<i>Nb total hormonothérapies (médian)</i>	<b>3 (2 – 6)</b> <i>Moyenne = 3.19</i>
<i>Nb HT1 (médian)</i>	<b>2 (0 – 3)</b> <i>Moyenne = 1.67</i>

<b>Nb HT2 (médian)</b>	<b>1 (1 – 3)</b>
	<i>Moyenne = 1.38</i>
Nb = 1	<b>20 (54,1%)</b>
Nb = 2	<b>16 (43,2%)</b>
Nb > 2	<b>1 (2,7%)</b>

### Biochimiques

<b>PSA médian (ng/mL)</b>	<b>78.5 (5.64 - 1434)</b>
	<i>Moyenne = 198.61</i>
<b>Taux médian Hb (g/dL)</b>	<b>11.8 (9.1 -14.4)</b>
	<i>Moyenne = 11.78</i>
<b>Lymphopénie (34 patients)</b>	
Grade 1	<b>16 (47.1%)</b>
Grade 2	<b>8 (23.5%)</b>
Grade 3	<b>3 (8.8%)</b>
<b>PAL (taux médian, UI/L)</b>	<b>138.5 (70 – 413)</b>
	<i>Moyenne = 163.74 (70 – 413)</i>

### Radiologiques

<b>Atteinte secondaire</b>	
Osseuse	<b>34 (92%)</b>
	Superbone : 6/34 (17.6%)
Ganglionnaire	<b>Total : 25 (68%)</b>
	Sus et sous diaphragmatique : 14/25 (56%)
Loge prostatique	<b>12 (32%)</b>
Pulmonaire	<b>10 (27%)</b>
Hépatique	<b>4 (10.8%)</b>

Hb, hémoglobine; HT1-2, hormonothérapie de type 1-2; ISUP, international society of urological pathology; Nb, nombre; PAL, phosphatase alcaline; PS, performans status; PSA, prostate-specific membrane antigen; PSMA, prostate-specific membrane antigen; RIV, radiothérapie interne vectorisée.

Les TEP/TDM PSMA réalisées au bilan initial étaient pathologiques chez tous les patients et ils présentaient tous une hyperfixation lésionnelle supérieure au BDF hépatique pour la quasi-totalité des atteintes, traduisant une surexpression du PSMA (critère d'inclusion). Les résultats semi-quantitatifs des TEP/TDM PSMA sont résumés dans le **Tableau 3**. Pour chacun des patients, les valeurs médianes de SUVmax tumorale et de ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) étaient respectivement de 72.19 [16.7-202.6] et 12.08 [2.61-43.21].

La durée médiane entre la TEP/TDM PSMA et la réalisation de la 1ère cure était de 31 jours [20 jours – 68 jours] ; et le délai moyen entre chaque cure était de 47 jours [32 jours – 91 jours].

**Tableau 3 : Données semi-quantitatives issues des examens TEP/TDM PSMA avant traitement par 177Lu-PSMA-617 (n=37 patients)**

<b>SUVmax tumorale , médiane</b>	<b>69,45 (16,7 – 202,6)</b> <i>Moyenne = 71,95</i>
<b>BDF hépatique , médiane</b>	<b>6,09 (2,53 – 13,19)</b> <i>Moyenne = 6,46</i>
<b>Ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) , médiane</b>	<b>11,48 (2,61 – 43,21)</b> <i>Moyenne = 11,36</i>

BDF : Bruit de fond; Max, maximum; SUV, standardized uptake value.

### 3.2. Critères de jugement et suivi

Le suivi médian après la 1ère cure de 177Lu-PSMA-617 était de 5.5 mois [1.3 mois – 13.2 mois]. Le nombre moyen de cures par patient était de 3.84 (médiane = 4). Actuellement, 12 patients sont toujours en cours de traitement (32.4%).

Environ 27% des patients ont terminé leur traitement en effectuant leurs 6 cures (n = 10) ; et 40.5% (n = 15) ont arrêté le traitement par 177Lu-PSMA-617, avec comme principales raisons la progression de la maladie (n = 6, 40%), l'apparition d'EI (33.3%, n = 5) et le décès (26.7%, n = 4).

Sept patients (18.9%) ont présenté une progression lors du suivi selon les critères composites décrits plus haut. La médiane de PFS a été de de 6.65 mois. Le critère de progression le plus souvent positif était la progression sur le plan biochimique (n = 5/7 soit 71.4%) et le délai médian pour positiver un 2e critère était de 41 jours. Onze patients (29.8%) ont présenté un critère de progression unique. Quatorze patients (35.1%) ont présenté une réponse partielle prolongée (> 6mois) et un patient (2.7%) est considéré en rémission complète avec disparition de l'ensemble des lésions décrites sur le bilan d'imagerie et négativation du PSA depuis 12.6 mois. Sept patients (18.9%) ont rapporté une amélioration de leur état clinique et notamment 3 patients (42.9%) une réduction de leur symptomatologie douloureuse.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 97.2% (n = 36). La proportion de patients ayant rapporté un EI de grade  $\geq 3$  a été de 27% (n= 10). Les EI

les plus fréquemment observés ont été les toxicités hématologiques (73% ; n=27), suivies par l'apparition d'une xérostomie (32.4% ; n=12).

Quatre patients (10.8%) sont décédés au cours du suivi. Les causes de décès ont été la progression de la maladie dans 2 cas et les 2 autres n'avaient pas de lien avec le traitement (syndrome coronarien aigu ; choc septique sur pyélonéphrite aiguë).

### 3.3. Analyse des facteurs prédictifs liés à l'efficacité

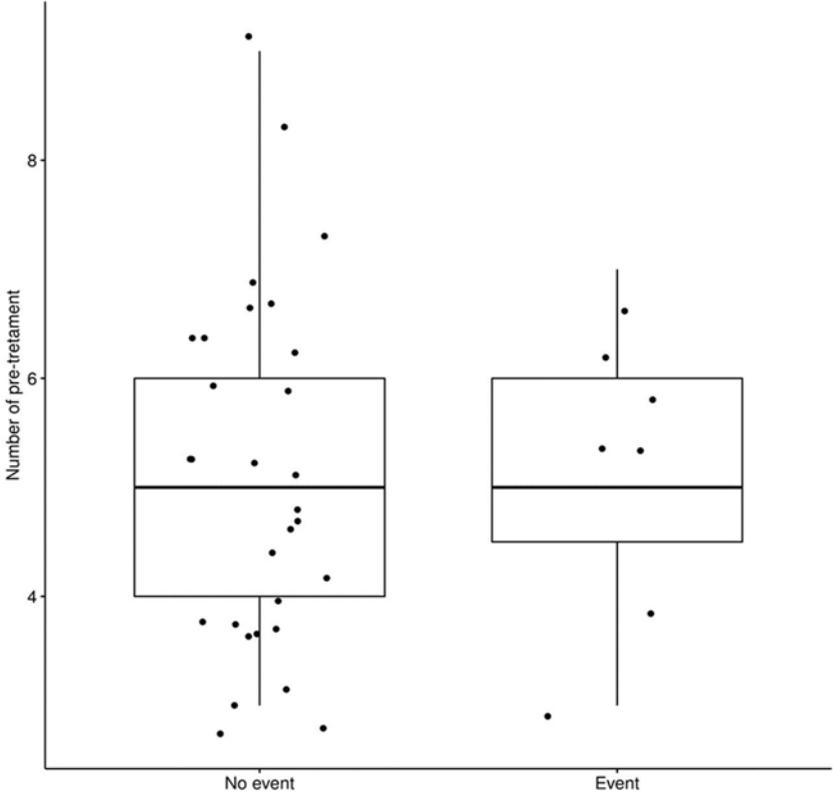
En analyse univariée, aucune des variables initiales pré-traitement (nombre de lignes antérieures, type d'extension métastatique et notamment présence de lésions viscérales ou aspect d'infiltration ostéomédullaire diffuse (« superbone scan ») comme présenté sur la **Figure 4**, ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique), dosage du PSA ou précoces (diminution du PSA à 2 cures)) n'était corrélée à l'obtention d'une réponse ou à la survenue d'une progression.



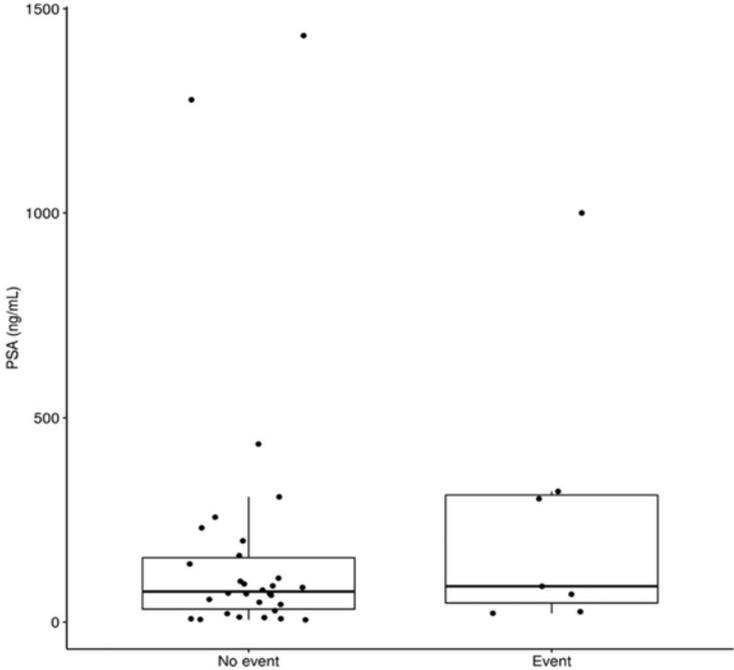
**Figure 4 : TEP/TDM PSMA représentant une infiltration ostéomédullaire diffuse dite « superbone scan ».**

Les **Figures 5 à 7** présentent respectivement l'absence de corrélation entre le nombre de lignes thérapeutiques antérieures au traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 ; le dosage du PSA pré-RIV ou le ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) avec l'obtention d'une réponse ou la survenue d'une progression.

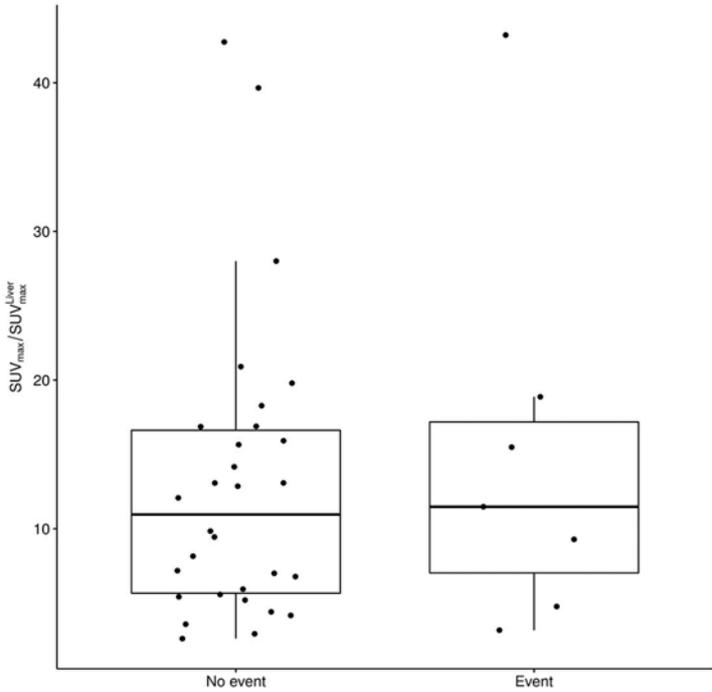
**Figure 5 : Box-Plot comparant la dispersion des données relatives au nombre de lignes thérapeutiques antérieures au traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 selon la présence ou non d'une progression selon notre critère composite.**



**Figure 6 : Box-Plot comparant la dispersion des données relatives au dosage du PSA pré-traitement par 177Lu-PSMA-617 selon la présence ou non d'une progression selon notre critère composite.**

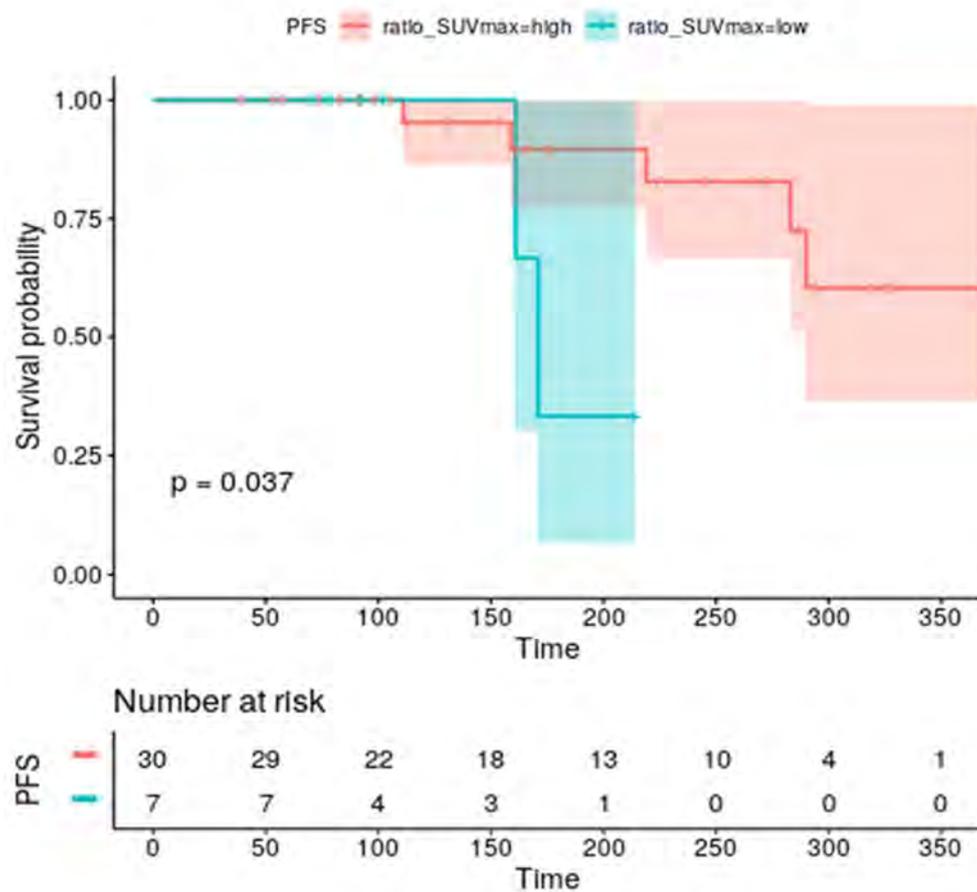


**Figure 7 : Box-Plot comparant la dispersion des données relatives au ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) sur l'examen TEP/TDM PSMA pré-traitement par 177Lu-PSMA-617 selon la présence ou non d'une progression selon notre critère composite.**



Toutefois, comme représenté sur la **Figure 8**, les analyses de survie montraient la valeur pronostique du seuil de 4.77 du ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) sur la PFS. Pour un seuil < 4.77, la médiane de PFS était de 5,6 mois (soit 171 jours avec IC95% : 161 – NA (non atteint)) versus non atteinte chez les patients présentant un ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) > à 4.77 (p=0,037).

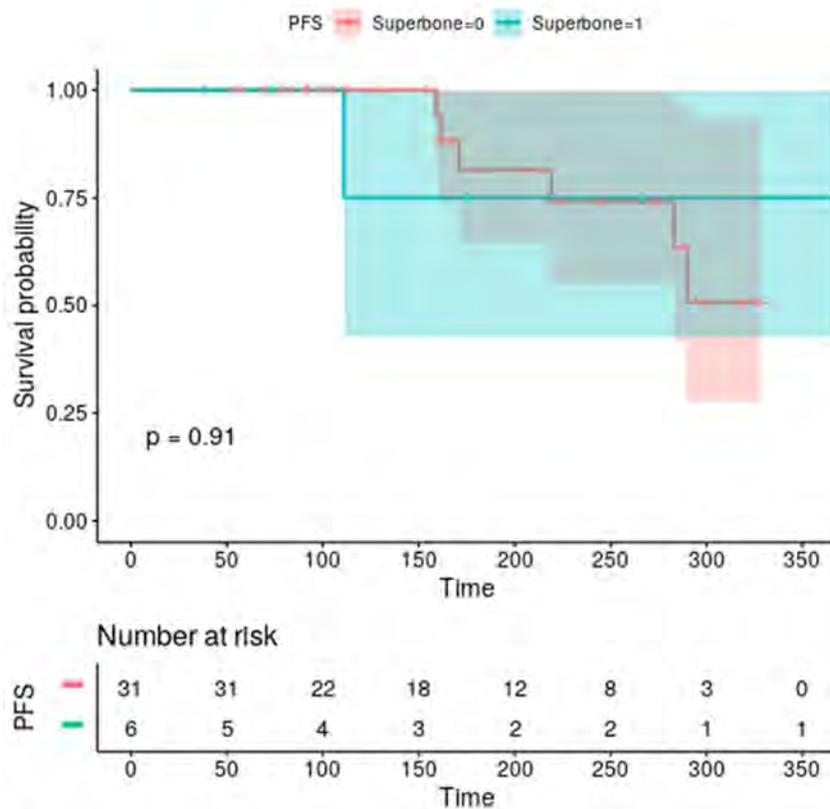
**Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier représentant l'évolution de la PFS selon le ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) mesuré sur la TEP/TDM PSMA pré-traitement par 177Lu-PSMA-617.**



PFS, Progression Free Survival; ratio\_SUVmax=high,(SUVmax tumorale)/(BDF hépatique) > 4,77; ratio\_SUVmax=low,(SUVmax tumorale)/(BDF hépatique) < 4.77

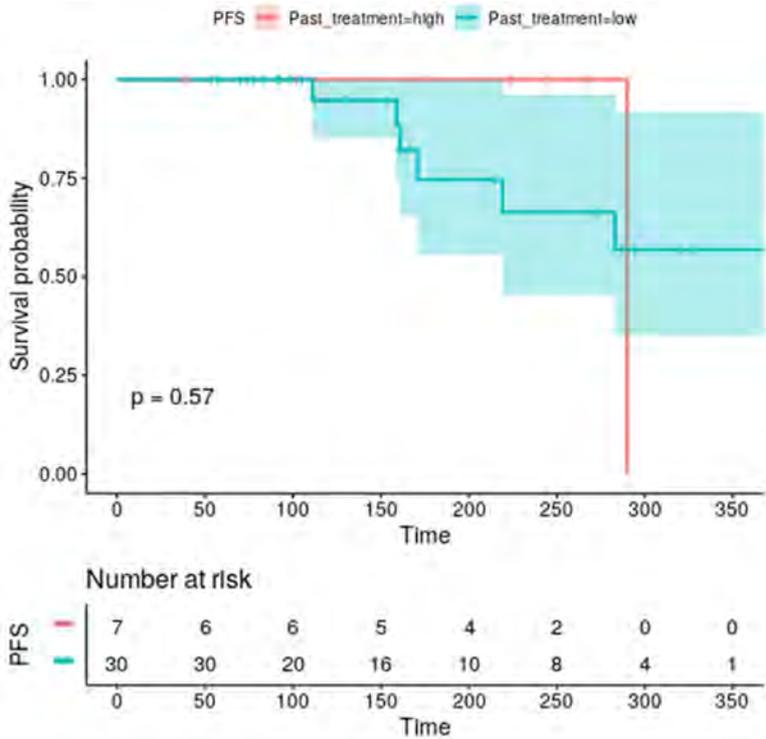
Les **Figures 9 à 11** mettent en évidence l'absence de corrélation significative entre la PFS et le traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 selon respectivement une atteinte métastatique viscérale initiale, un « superbone scan » initial ou le nombre de lignes thérapeutiques antérieures au traitement ou le taux de PSA initial ( $p > 0.05$ ).

**Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier représentant l'évolution de la PFS selon la présence ou non d'un aspect de « superbone scan » sur la TEP/TDM PSMA réalisée avant le traitement par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617.**



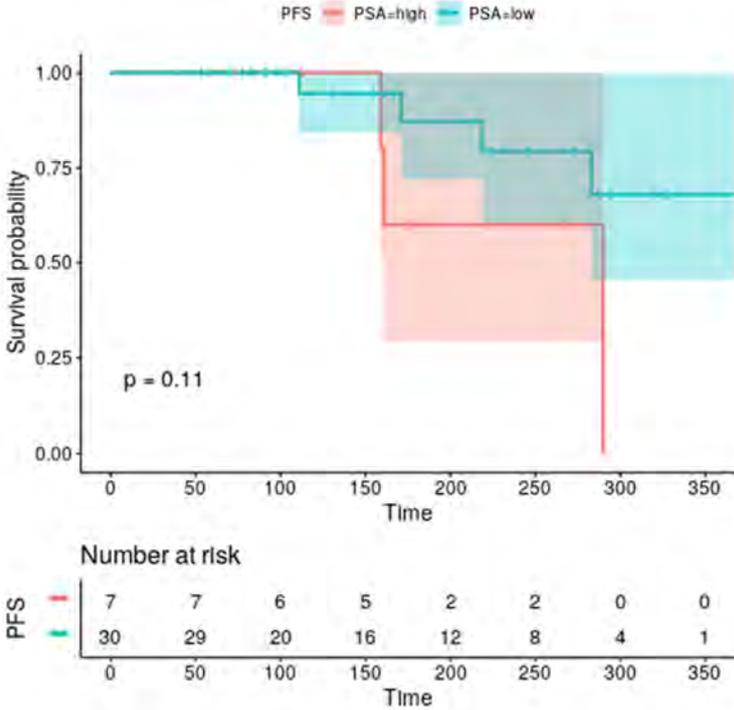
PFS, Progression Free Survival; Superbone=0, absence de superbone scan; Superbone=1, présence de superbone scan.

**Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier représentant l'évolution de la PFS selon le nombre de lignes thérapeutiques avant le traitement par 177Lu-PSMA-617.**



PFS, Progression Free Survival; Past\_treatment=high, nombre de traitements pré-RIV supérieur ou égal à 6; Past\_treatment=low, nombre de traitements pré-RIV inférieur à 6.

**Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier reprenant la PFS selon un PSA initial élevé soit supérieur ou égal à 257 ng/mL (groupe « PSA = high ») ainsi qu'un PSA initial bas (« PSA = low »), inférieur à 257 ng/mL.**



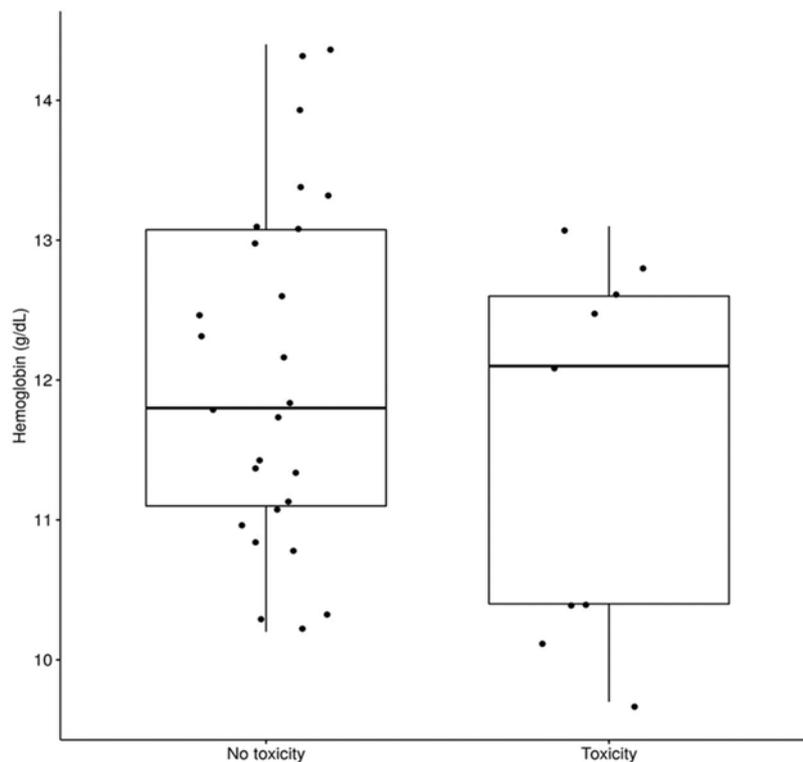
PFS, Progression Free Survival

### 3.4. Analyse des facteurs prédictifs liés à la survenue de toxicité

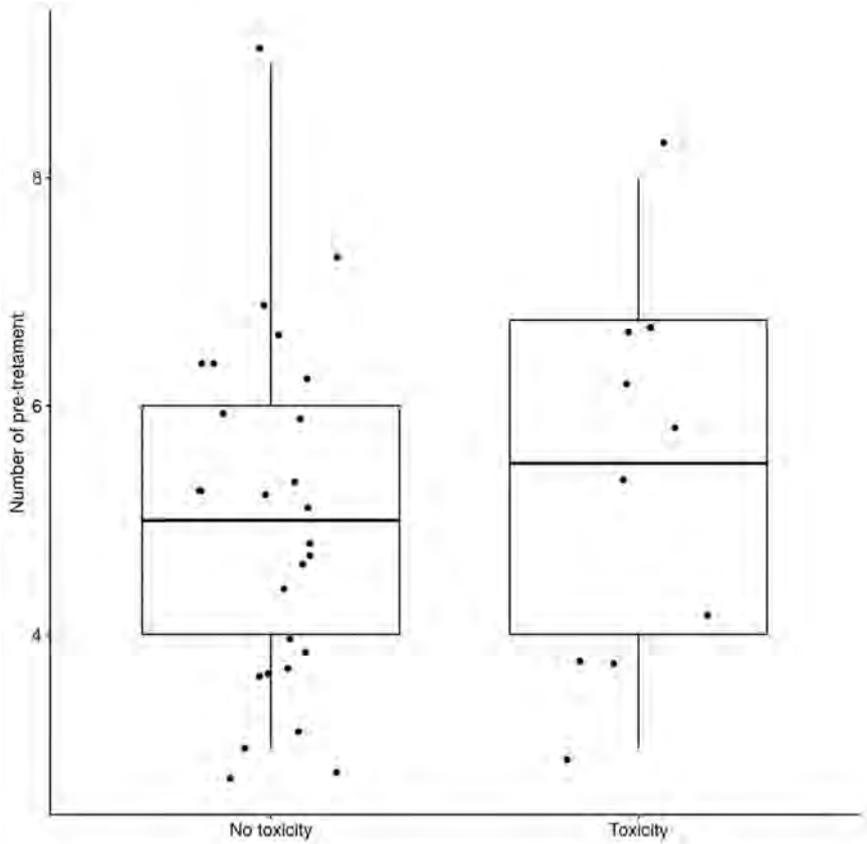
En analyse univariée, aucune des variables initiales pré-RIV (nombre de lignes antérieures, sévérité de l'atteinte osseuse, taux d'Hb avant C1, traitements concomitants) n'a été trouvée significativement liée à la survenue de toxicité.

Les **Figures 12 et 13** présentent respectivement l'absence de corrélation significative entre le taux d'Hb et le nombre de lignes thérapeutiques antérieures au traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 avec la survenue d'une toxicité.

**Figure 12 : Box-Plot comparant la dispersion des données relatives au taux d'Hb (g/dL) pré-traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 selon la présence ou non d'une toxicité grade 3 ou 4 selon les critères CVCAE v5.0.**



**Figure 13 : Box-Plot comparant la dispersion des données relatives au nombre de lignes pré-traitement par 177Lu-PSMA-617 selon la présence ou non d'une toxicité grade III ou IV selon les critères CVCAE v5.0.**



## 4. Discussion

L'essai VISION (33) a propulsé la RIV comme nouveau standard thérapeutique dans le mCRPC. L'année écoulée, marquée par la vague d'autorisations réglementaires (FDA, European Medicine Agencies (EMA), HAS) du 177Lu-PSMA-617 mais aussi par les tensions liées à son approvisionnement, illustre bien les défis majeurs qui attendent la médecine nucléaire pour répondre aux demandes et fournir une infrastructure de traitement globale, large et suffisante. Ce travail de thèse a été l'occasion d'un premier bilan de l'expérience nantaise de RIV par 177Lu-PSMA-617 pour des patients mCRPC en échec de traitement par déprivation androgénique et CT. Nos premières données cliniques illustrent l'efficacité clinico-biologique de la RIV au 177Lu-PSMA-617, efficacité 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 événements intercurrents graves non liés au traitement. Aucune difficulté de mise en œuvre du traitement n'a été rencontrée. Il a été constaté chez la majorité des patients un bénéfice clinique en termes de contrôle de la maladie, de la douleur et de la qualité de vie. Cependant, le taux élevé de non-répondeurs et la survenue de toxicité hématologique de grade III ou IV (critères CTCAE version 5.0), ont motivé la recherche de critères pronostiques supplémentaires permettant de mieux sélectionner les patients les plus susceptibles de tirer bénéfice de cette thérapie. A ce titre, nos résultats ont confirmé l'importance théranostique de l'imagerie TEP/TDM PSMA pré-thérapeutique dont l'analyse semi-quantitative semblait la seule variable capable de prédire la durée d'efficacité du traitement. Cette étude observationnelle nous a également permis de mesurer le nombre de zones d'ombre entourant la thérapie par 177Lu-PSMA-617 qui devront être éclaircies pour permettre une intégration complète de cette nouvelle classe thérapeutique dans la pratique clinique et notamment le choix des critères de sélection des patients, les méthodes d'évaluation thérapeutique de la RIV et la définition de la progression, la gestion des toxicités.

### 4.1. Critères de sélection des patients

Un premier défi est celui de la sélection adéquate des patients. Dans le cadre de l'approche théranostique appliquée dans l'essai VISION (33), les candidats à la RIV

par 177Lu-PSMA-617 ont systématiquement bénéficié d'un examen TEP/TDM PSMA afin d'évaluer la présence de lésions positives pour être inclus. Les patients éligibles sur la base de la TEP/TDM présentaient des lésions métastatiques PSMA positives (définies par une valeur de (SUVmax tumorale) > (BDF hépatique)) et aucune lésion PSMA négative mesurable sur le scanner selon les critères RECIST 1.1. Le foie a été choisi comme organe de référence pour évaluer la surexpression de PSMA tumorale en s'inspirant des critères de Deauville développés en TEP/TDM FDG pour le lymphome. Le taux de non inclusion basé sur ces critères n'était que de 13% (126 sur 1 003 patients), et de nombreux observateurs ont affirmé que l'essai VISION (33) aurait pu être positif même dans une population non sélectionnée. Une étude rétrospective a analysé un ensemble de données multicentriques de 301 patients traités par 177Lu-PSMA-617 pour identifier le devenir des patients qui auraient été en échec d'inclusion si les critères TEP/TDM de VISION (33) avaient été appliqués et qui ont néanmoins été traités sur la base d'une évaluation locale (34). Vingt-neuf (10 %) des 301 patients ont été identifiés, parmi lesquels 8 (3 %) des 301 présentaient une faible expression de PSMA et 21 (7 %) des lésions PSMA négatives. Pour ces patients, des taux de réponse nettement plus faibles ont été observés avec une PFS plus courte (médiane de 2,1 mois contre 4,1 mois) que les patients qui répondaient aux critères TEP/TDM VISION (33) (272 [90,4 %] des 301 patients).

De même, la valeur pronostique d'une SUVmax tumorale élevée sur la TEP/TDM PSMA pré-thérapeutique a été rapportée par de nombreuses études (35,36). Plusieurs essais de phase I/II de radio-immunothérapie utilisant l'anticorps J591 ont effectué une imagerie TEP/TDM PSMA au bilan initial mais sans inclure l'existence d'une fixation comme critère de sélection des patients. Une analyse post-hoc de ces études a montré qu'une forte captation de PSMA sur cette imagerie initiale était associée à des taux plus élevés de réponse au traitement.

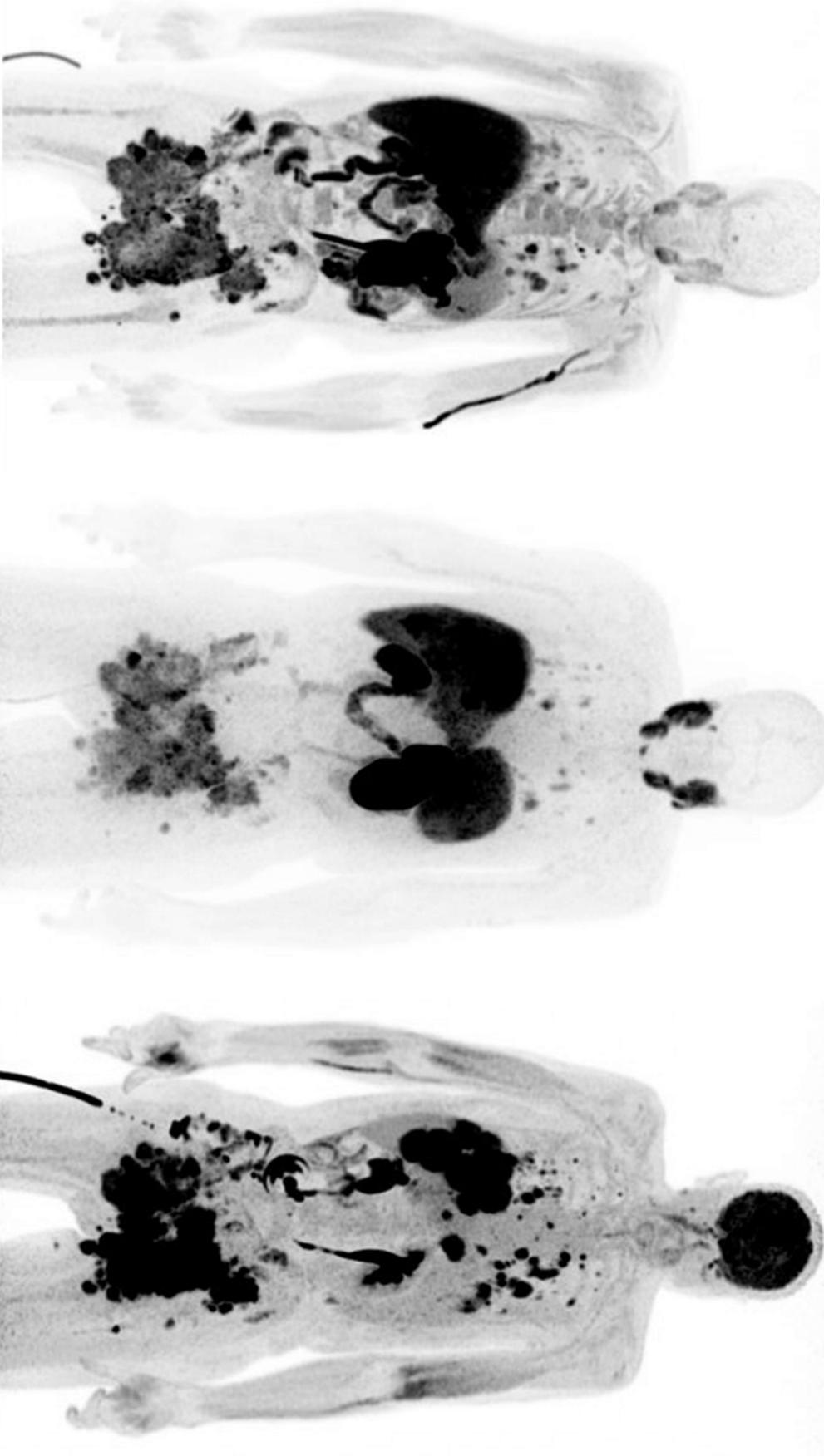
C'est également le cas dans notre étude où, malgré une sélection au préalable des patients selon les critères de l'étude VISION (33), ceux qui présentaient un ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) élevé avaient une meilleure survie.

Dans ce contexte, certaines études ont alors exploré l'intérêt de définir un seuil de sélection TEP de surexpression du PSMA évaluée en TEP/TDM plus élevé. L'utilisation des glandes parotides comme organe de référence pour la sélection des patients a été étudiée dans le cadre d'une étude rétrospective multicentrique (37). Les patients dont la fixation tumorale sur la TEP/TDM PSMA était visuellement plus élevée

que celle des glandes salivaires ont obtenu des taux de réponse plus élevés (63 % contre 33 % contre 17 %) et une PFS médiane plus longue (6,7 contre 3,8 contre 1,9 mois) que ceux dont la captation était intermédiaire ou plus faible. Hofman et al. ont également appliqué des critères de sélection plus stricts dans les essais TheraP (38) et LuPSMA (39) qui exigeaient des seuils de positivité plus élevés sur la TEP/TDM PSMA (SUVmax tumorale > 20 sur au moins une lésion et SUVmoyenne tumorale > 10 des autres lésions) et excluaient les patients qui présentaient des lésions TEP/TDM PSMA négatives mais hypermétaboliques en TEP/TDM FDG. Les taux de non inclusion basés sur ces images TEP/TDM combinées FDG/PSMA étaient de 21 % dans l'essai LuPSMA (39) et de 28 % dans l'essai TheraP (38) et donc supérieurs à l'essai VISION (33) (13 %). Cette sélection plus drastique permettait d'obtenir des taux de réponse (basés sur la réduction du PSA sérique) plus élevés dans les essais TheraP et LuPSMA (38,39) que ceux de l'essai VISION (33) (64 % contre 66 % contre 46 % respectivement).

La valeur pronostique péjorative de la fixation en TEP/TDM FDG associée à une maladie plus agressive a été également établie par plusieurs études. Ainsi, une SG plus courte a été rapportée chez les patients traités avec le <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 et qui présentaient un volume tumoral TEP/TDM FDG positif élevé ou la présence de lésions TEP/TDM FDG+/PSMA- (40). Pour ces raisons, l'absence de TEP/TDM FDG dans VISION (33) a suscité quelques discussions sous-entendant qu'une utilisation concomitante de la TEP/TDM FDG aurait permis d'augmenter le taux et la durée de réponse ainsi d'améliorer les résultats de cet essai. Toutefois, et de façon contradictoire, une étude récente a montré que moins de 5 % des patients présentant des résultats discordants TEP/TDM FDG / PSMA étaient non détectés par la seule TEP/TDM ciblant le PSMA (41). Cela sous-entend que la majorité des lésions étiquetées TEP/TDM PSMA négatives selon les critères VISION (33) devaient, selon toute vraisemblance, être positives à la TEP/TDM FDG.

**Figure 14 :** Comparaison de 3 TEP initiales chez un même patient (A : FCH, B : PSMA, C : FDG). On note ici un hypermétabolisme intense en TEP FDG et une fixation relativement faible en TEP PSMA. Ce patient a été récusé du traitement par RIV.



A

B

C

Pour les patients traités dans notre centre, nous avons également fait le choix de ne réaliser une TEP/TDM FDG qu'au cas par cas, chez les patients présentant une absence ou une faible surexpression du PSMA sur la TEP/TDM PSMA (exemple en **Figure 14**). Il ne fait aucun doute que l'utilisation systématique des 2 traceurs TEP/TDM dans le bilan pré-thérapeutique serait optimale. Elle permettrait d'évaluer plus efficacement l'hétérogénéité tumorale et pourrait donner de meilleurs résultats en terme de réponse et de survie, à l'image de la prise en charge des patients porteurs de tumeurs neuro-endocrines (TNE) traitées par les analogues de la somatostatine marqués au <sup>177</sup>Lu (Luthatera®). Toutefois, dans le cadre de l'ATU/AMM du <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 disponible en France chez des patients sans autre alternative thérapeutique et au vu des résultats positifs sur la survie sans équivoque de l'essai VISION (33), nous ne voulions ignorer aucun patient susceptible d'en tirer un bénéfice. D'autres études ont également cherché à identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 sur le bilan initial. Parmi d'autres (42,43), une étude multicentrique internationale a notamment centralisé les données rétrospectives de 270 patients traités par <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 dans six centres (44). Les paramètres d'imagerie de la TEP/TDM PSMA ont été analysés en combinaison avec les paramètres cliniques et biologiques, et 18 variables ont été testées pour leurs associations avec les données de survie tels qu'un délai plus court depuis le diagnostic, un traitement antérieur par des Taxanes, des concentrations d'Hb plus faibles, une fixation tumorale faible sur la TEP/TDM PSMA, un nombre plus faible de lésions tumorales TEP/TDM PSMA positives (<20), l'absence de métastases osseuses et hépatiques. Sur la base de ces nomogrammes, un calculateur de risque a été développé et est disponible en ligne (<https://uclahealth.org/nuc/nomograms>). Il est important de noter que ces nomogrammes pronostiques ont été développés sur la base des données d'une étude rétrospective à bras unique. Leur valeur prédictive doit encore être évaluée à l'aide de données provenant d'essais cliniques randomisés. Dans notre série de patients, aucune des variables sus décrites n'a montré de valeur pronostique en dehors de la fixation tumorale en TEP/TDM PSMA. Toutefois, notre cohorte « en vie réelle » semblait présenter une maladie plus avancée que dans la précédente étude ce qui explique probablement cette discordance. Les mêmes observations sont faites si on compare nos patients à ceux de l'essai VISION (33) au regard de ces variables. Par exemple, nos patients avaient bénéficié d'un nombre supérieur de lignes thérapeutiques : 65.8% avaient reçu du Cabazitaxel en 3e ligne

contre 41.8% dans l'essai VISION (33). Une forte similarité a été mise en évidence sur le plan de l'atteinte osseuse secondaire avec 92% des patients nantais concernés et 91.2% des patients VISION (33), ainsi que pour l'atteinte hépatique (10.8% vs 12.2%). Mais à l'inverse, 6 patients nantais présentaient une infiltration ostéomédullaire diffuse ("superbone scan"), contre 0 dans VISION (33) (critère d'exclusion). Nous avons également retrouvé plus d'atteinte ganglionnaire (68 vs 50.1% dans VISION (33)) ; et pulmonaire (27% de nos patients concernés versus 9.1%). L'atteinte viscérale (hépatique et pulmonaire) est souvent associée dans la littérature à une maladie plus agressive. Une transdifférenciation des cellules tumorales prostatiques vers un sous type neuroendocrine a déjà été décrite et associée à un taux de survie plus faible. Cette transdifférenciation entraîne probablement une perte d'expression du PSMA et donc une absence de ciblage adéquat du 177Lu-PSMA-617. Dans notre série de patients, en raison de nos critères de sélection de positivité sur la TEP/TDM PSMA, tous les patients présentant des atteintes viscérales conservaient une surexpression du PSMA, ce qui explique possiblement l'absence de valeur péjorative retrouvée.

#### **4.2. Définition de la progression**

Une autre question qui reste en suspens dans la prise en charge par RIV au 177Lu-PSMA-617 est l'identification de la progression de la maladie après RIV. La différenciation entre les patients qui répondent et ceux qui ne répondent pas, est absolument essentielle et de nombreux critères ont été proposés avec des performances hétérogènes et souvent discordantes. Les critères radiologiques RECIST 1.1 ont longtemps été le pilier de l'évaluation de la réponse au traitement dans les essais cliniques impliquant des patients atteints d'un mCRPC. Cela a changé en 2008 lorsque Scher et al. ont introduit les critères de réponse du Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG2) (45), qui incluaient en outre les résultats de la scintigraphie osseuse. La dernière mise à jour du Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3), publiée en 2016, est restée essentiellement inchangée (46) et inclue des paramètres cliniques, biologiques, ainsi que des modalités d'imagerie conventionnelles telles que l'IRM, le TDM et la scintigraphie osseuse. Les techniques d'imagerie moléculaire avancées, en particulier les résultats de la TEP/TDM PSMA, ne sont pas prises en compte.

Alors qu'il ne fait aucun doute que la majoration ou l'apparition d'une symptomatologie douloureuse doivent faire suspecter une progression de la maladie chez les patients mCRPC, des paramètres biologiques tels que la variation du dosage de PSA qui est la méthode la plus couramment utilisée en clinique en raison de sa simplicité, ont des performances plus discutables. Les limites du PSA en tant que biomarqueur pour l'évaluation de la réponse ont été étudiées et rapportées à plusieurs reprises. Il a été démontré que les valeurs du PSA après traitement (CT ou RIV) sont significativement influencées par la libération de PSA par les cellules tumorales répondant au traitement. Cela fait du PSA un biomarqueur peu fiable en tant que paramètre pertinent d'évaluation de la réponse tumorale. Il est intéressant de noter qu'il n'existe qu'une faible corrélation entre cette méthode d'évaluation de la réponse et les critères PCWG3 (46) dans certaines études. Dans la plupart des études, le critère de réponse biologique est défini par une diminution du PSA d'au moins 50% par rapport à sa valeur en pré-thérapeutique. Une méta-analyse portant sur 12 études incluant au total 669 patients traités en troisième ligne thérapeutique par RIV aux ligands du PSMA, a rapporté un taux significativement plus important de réponse biologique après traitement par RIV qu'après une troisième ligne de traitement « standard » (47) (von Eyben et al.). 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 ». De même, Rahbar et al. (31) ont observé une concentration de PSA en diminution chez 40 % de leurs patients dès le premier cycle de traitement. Toutefois, bien que plusieurs études aient montré une corrélation entre la survie et la réponse biologique, d'autres équipes n'ont cependant pas observé de persistance de ces réponses biologiques ou de valeur prédictive sur les SG ou PFS. Cette divergence peut être aussi due aux différences dans le moment de la mesure du PSA utilisé pour l'évaluation de la réponse biochimique mais également par le fait que certaines maladies évoluées ne sécrètent plus de PSA.

Au-delà de son intérêt pour la sélection des patients, l'imagerie TEP/TDM PSMA semble également permettre une détection plus précoce de la progression tumorale. Des critères d'évaluation basés sur la TEP/TDM PSMA ont ainsi été proposés (RECIP (48); PROMISE 2 (49) et PPP (pour PSMA PET Progression (50)). La progression du mCRPC est généralement définie par l'apparition de nouvelles lésions ou la croissance des lésions existantes. Si l'apparition de nouvelles lésions est assez facile à évaluer, l'augmentation de la taille ou de la captation du traceur des lésions

existantes est plus difficile à objectiver. Ainsi, les critères PPP (51) s'appuient sur les critères établis par le PCWG3 (46) qui définissaient la progression osseuse comme l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions en scintigraphie osseuse. Cependant, alors que ces derniers exigent également l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions supplémentaires identifiées par une scintigraphie osseuse de confirmation dans un délai d'au moins 6 à 9 semaines ("règle des 2 + 2"), cette précaution ne semble pas être nécessaire avec l'imagerie TEP/TDM PSMA. Le phénomène de flare étant relativement rare sur la TEP/TDM PSMA et les résultats faussement positifs se produisant rarement par paire, les critères PPP (50) proposés ne nécessitent pas d'imagerie de confirmation. Deux nouvelles lésions sont simplement nécessaires pour définir une progression de la maladie indépendamment du comportement éventuellement discordant des lésions existantes. Ce sont ces critères que nous avons choisi d'inclure et d'associer aux paramètres clinico-biologiques dans notre score composite. En effet, une des limites possibles des critères PPP (50) est leur hypothèse d'une expression persistante du PSMA tout au long de l'évolution de la maladie, impliquant que la disparition des lésions hyperfixantes soit bien le reflet de la destruction des cellules tumorales. La transdifférenciation neuroendocrine et la progression avec une perte d'expression du PSMA, plus susceptibles de se produire à un stade avancé de la maladie ne sont pas prises en compte. En ce sens, on peut imaginer que l'utilisation complémentaire de la TEP/TDM FDG pourrait aider à détecter des lésions tumorales plus agressives.

### **4.3. Toxicité de la RIV**

La méta analyse de Von Eyben et al (47) a montré que le traitement par 177Lu-PSMA-617 était globalement mieux toléré que les traitements de 3ème ligne « standards ». Bien qu'une toxicité hématologique soit régulièrement rapportée dans la littérature (51-53) 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), il n'a pas été décrit d'arrêt de traitement pour cause d'effet secondaire grave au cours du traitement par 177Lu-PSMA-617 dans l'essai VISION (33).

A l'inverse, 3 patients (8.1%) ont dû arrêter leur traitement dans notre centre du fait de thrombopénie grade  $\geq 3$ . On peut noter qu'un de ces trois patients présentait une

pancytopénie. Bien que nos patients présentaient comme discuté plus haut, une maladie plus avancée que dans l'essai VISION (33), notamment en terme d'infiltration ostéo-médullaire ou de nombre de lignes thérapeutiques, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la survenue d'une toxicité hématologique et les facteurs décrits dans la littérature (nombre de lignes de traitement préalable, présence d'une atteinte métastatique osseuse diffuse, faible taux d'Hb à l'initiation du traitement). Par ailleurs, bien que la xérostomie soit souvent décrite dans les autres études, peu de patients ont rapporté cet EI dans notre cohorte.

#### **4.4. Limites de notre étude**

Cette première étude observationnelle « en vie réelle » des patients traités par RIV au 177Lu-PSMA-617 présente certaines limites. Tout d'abord, cette cohorte présentait un nombre limité de patients dont le profil hétérogène limite la puissance statistique de nos analyses. Pour obtenir des données plus précises notamment sur la réponse au traitement, la création de groupes de patients plus homogènes serait nécessaire. Deuxièmement, le suivi médian de notre cohorte était de 5.5 mois [de 1.3 à 13.2], correspondant aux patients inclus sur l'ensemble de l'année 2022 (contre 20.9 mois dans l'étude VISION (33), débutée en 2019). Nous avons choisi de considérer la date du 1er cycle comme le point temporel de référence pour le suivi et non la date de réalisation de la TEP/TDM PSMA comme dans l'essai VISION (33) qui correspondait également à la date de randomisation entre les 2 bras thérapeutiques. Pour cette raison, nous n'avons pas de suivi et résultats à long terme pour les patients. Une réactualisation du suivi et de la survenue d'évènements lors de ce dernier sera à prévoir. Enfin, du fait du caractère rétrospectif de ce travail, nous n'avons pu mettre en place de protocole afin d'évaluer le patient cliniquement de manière reproductible (notamment en termes de qualité de vie/douleur), du fait de la multitude d'intervenants différents au cours de sa prise en charge (aussi bien oncologues, MERM que médecins nucléaires...). De même, l'évaluation de certains critères cliniques comme la xérostomie, correspondant à un des effets secondaires les plus fréquents selon la littérature, n'a pas été suffisamment relevée sur les compte-rendus de consultation. Nous aurions également souhaité a posteriori suivre l'évolution des taux de LDH (et CRP) mais ils ont malheureusement été très peu dosés aussi bien en pré-thérapeutique que durant les traitements.

## Conclusion

Ce travail constitue la première étude observationnelle « en vie réelle » des patients présentant un mCRPC en échec de traitement par déprivation androgénique et CT traités par RIV au  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 au sein du service de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes. Malgré un recul limité et un faible nombre de patients inclus, nous avons observé des résultats encourageants aussi bien en terme de PFS et SG mais aussi quant à l'amélioration de la qualité de vie chez ces patients sans autre alternative thérapeutique. L'hétérogénéité de notre population ne nous a malheureusement pas permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse ou de toxicité. Nous avons cependant constaté une corrélation significative entre le ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) mesuré à partir de l'examen TEP/TDM PSMA pré-thérapeutique et le délai avant progression, renforçant, pour peu que l'on en doutait, l'intérêt d'une approche théranostique. Ces conclusions nous ont également conforté dans nos choix de critères de sélection en partie similaires à l'essai VISION nous ayant permis de n'ignorer aucun patient susceptible de tirer un bénéfice de ce traitement. Il sera intéressant d'actualiser les résultats de notre cohorte avec un suivi plus long et en ajoutant également aux données de survie les éléments que nous aurions souhaité avoir à disposition comme par exemple une harmonisation de l'évaluation clinique du PS et de la douleur.

Il est néanmoins certain que la réponse à la RIV pourrait être meilleure si ce traitement intervenait plus tôt dans la séquence thérapeutique. Dans ce sens, des études prospectives sont en cours pour confirmer ces hypothèses : l'étude PSMAfore (NCT04689828) et l'étude de phase III PSMAddition (NCT04720157).

Les traitements par RIV ciblant le PSMA se déclineront aussi dans un avenir proche avec les particules  $\alpha$  ( $^{225}\text{Ac}$ ,  $^{210}\text{At}$ ). Ils présentent l'avantage d'être plus adaptés à des patients présentant une faible charge tumorale comme dans le cas de la maladie résiduelle ou micro-métastatique, grâce à leur TLE élevé et à leur faible parcours dans les tissus par rapport aux particules  $\beta^-$ . Des études prospectives sont en cours pour évaluer leur efficacité thérapeutique et leurs avantages par rapport aux traitements existants (NCT05219500, NCT04597411).

## Références Bibliographiques

1. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 10 avr 2018;36(11):1080-7.
2. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. ; *Lancet.* 1 déc 2018;392(10162):2353-2366.
3. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mai 2019;20(5):686-700.
4. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* nov 2019;20(11):1518-30.
5. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 10 nov 2019;37(32):2974-86.
6. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 11 juill 2019;381(2):121-131.
7. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R et al. PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet.* 30 avr 2022;399(10336):1695-1707.
8. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN et al. ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 24 mars 2022;386(12):1132-1142.
9. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* déc 2022;82(6):584-598.
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2 oct 2010;376(9747):1147-54.

11. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 1 oct 2017;35(28):3189-97.
12. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* oct 2012;13(10):983-92.
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 27 sept 2012;367(13):1187-97.
14. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* févr 2015;16(2):152-60.
15. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 31 juill 2014;371(5):424-33.
16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 29 juill 2010;363(5):411-22.
17. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, Goh J, Ojamaa K et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 10 févr 2020;38(5):395-405.
18. Goodall J, Mateo J, Yuan W, Mossop H, Porta N et al. Circulating Cell-Free DNA to Guide Prostate Cancer Treatment with PARP Inhibition. *Cancer Discov.* sept 2017;7(9):1006-1017.
19. Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2020;21(1):162-174.
20. Hussain M, Corcoran C, Sibilla C, Fizazi K, Saad F et al. Tumor Genomic Testing for >4,000 Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Phase III Trial PROfound (Olaparib). *Clin Cancer Res.* 14 avr 2022;28(8):1518-1530.
21. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol.* 10 nov 2020;38(32):3763-3772.
22. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN Jr et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* mars 2022;23(3):362-373.

23. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 18 juill 2013;369(3):213-23.
24. Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ et al. Phase I trial of yttrium-90-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1 juill 2004;22(13):2522-31.
25. Bander NH, Milowsky MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Vallabhajosula S et al. Phase I trial of 177lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 20 juill 2005;23(21):4591-601.
26. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2014;41(7):1280-92.
27. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med.* juin 2015;56(6):914-20.
28. Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, Yeyin N, Ocak M et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of (177)Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* déc 2015;42(13):1976-83.
29. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M, Claesener M 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.
30. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M et al. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* juill 2016;41(7):522-8.
31. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, , Haberkorn U, Schäfers 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.
32. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* juin 2018;19(6):825-833.
33. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 16 sept 2021;385(12):1091-1103.
34. Hotta M, Gafita A, Czernin J, Calais J. Outcome of Patients with PSMA PET/CT Screen Failure by VISION Criteria and Treated with 177Lu-PSMA Therapy: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* oct 2022;63(10):1484-8.

35. Widjaja L, Werner RA, Ross TL, Bengel FM, Derlin T. PSMA Expression Predicts Early Biochemical Response in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer under <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Cancers (Basel)*. 11 juin 2021;13(12):2938.
36. Kind F, Fassbender TF, Andrieux G, Boerries M, Meyer PT, et al. Early PSA Change after [<sup>177</sup>Lu]PSMA-617 Radioligand Therapy as a Predictor of Biochemical Response and Overall Survival. *Cancers (Basel)*. 29 déc 2021;14(1):149.
37. Hotta M, Gafita A, Murthy V, Benz MR, Sonni I, et al. Predicting the outcome of mCPRC patients after Lu-177 PSMA therapy using semi-quantitative and visual criteria in baseline PSMA PET: An international multicenter retrospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2022. 40:6\_suppl:32.
38. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 27 févr 2021;397(10276):797-804.
39. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP et al. [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. juin 2018;19(6):825-833.
40. Michalski K, Ruf J, Goetz C, Seitz AK, Buck AK, et al. Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT in patients undergoing [<sup>177</sup>Lu]PSMA radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2021;48(6):2024-30.
41. Seifert R, Telli T, Hadaschik B, Fendler WP, Kuo PH, et al. Is <sup>18</sup>F-FDG PET needed to assess <sup>177</sup>Lu-PSMA Therapy Eligibility? A VISION-like, Single-Center Analysis. *J Nucl Med*. jnumed.122.264741:2022 Dec 15.
42. Vlachostergios PJ, Zachos I, Tzortzis V. Biomarkers in Prostate-Specific Membrane Antigen Theranostics. *Diagnostics (Basel)*. 18 juin 2021;11(6):1108.
43. Rathke H, Holland-Letz T, Mier W, Flechsig P, Mavriopoulou E, et al. Response Prediction of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy Using Prostate-Specific Antigen, Chromogranin A, and Lactate Dehydrogenase. *J Nucl Med*. mai 2020;61(5):689-95.
44. Gafita A, Calais J, Grogan TR, Hadaschik B, Wang H, et al. Nomograms to predict outcomes after <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol*. août 2021;22(8):1115-25.
45. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 1 mars 2008;26(7):1148-59.
46. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 20 avr 2016;34(12):1402-18.

47. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, et al. Third-line treatment and <sup>177</sup>Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mars 2018;45(3):496-508.
48. Gafita A, Rauscher I, Weber M, Hadaschik B, Wang H, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study. *J Nucl Med*. nov. 2022;63(11):1651-1658.
49. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol*. 17 mars 2023;S0302-2838(23):02574-5.
50. Stefano Fanti, Boris Hadaschik, Ken Herrmann. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. *Journal of Nuclear Medicine*. mai 2020;61(5):678-82.
51. Leibowitz R, Davidson T, Gadot M, Aharon M, Malki A, et al. A Retrospective Analysis of the Safety and Activity of Lutetium-177-Prostate-Specific Membrane Antigen Radionuclide Treatment in Older Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist*. sept 2020;25(9):787-792.
52. Zarehparvar Moghadam S, Askari E, Divband G, Shakeri S, Aryana K. Efficacy, safety and prognostic factors affecting overall survival among metastatic prostate cancer patients undergoing treatment with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617: A single center study. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. août 2022;41(4):239-46.
53. Groener D, Nguyen CT, Baumgarten J, Bockisch B, Davis K, et al. Hematologic safety of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *EJNMMI Res*. 3 juill 2021;11(1):61.

**Vu, le Président du Jury,**



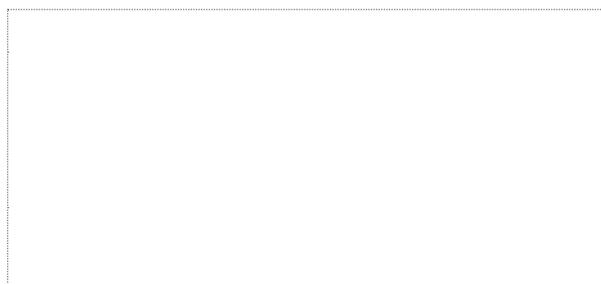
Professeur Françoise KRAEBER-BODÉRE

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Clément BAILLY

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : Radiothérapie interne vectorisée par 177Lu-PSMA-617 des patients avec adénocarcinome prostatique métastatique résistant à la castration : premier retour d'expérience clinique au CHU de Nantes.**

---

### **Introduction**

L'essai VISION a propulsé la radiothérapie interne vectorisée (RIV) comme nouveau standard thérapeutique dans le cancer de prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC). Ce travail de thèse a été l'occasion d'un premier retour d'expérience « en vie réelle » sur la RIV par 177Lu-PSMA-617 réalisées au CHU de Nantes pour des patients mCRPC en échec de traitement par déprivation androgénique et chimiothérapie. L'objectif de ce travail était la recherche de critères pronostiques d'efficacité mais également de toxicité

### **Matériels et méthodes**

Tous les patients ayant bénéficié de l'autorisation d'accès précoce du 177Lu-PSMA-617 et traités au sein du service de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes sur l'année 2022 ont été inclus. Afin d'évaluer la valeur pronostique d'efficacité du traitement par 177Lu-PSMA-617 des paramètres clinico-biologiques du bilan initial ou du suivi précoce, le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression (PFS) définie selon un score composite nécessitant la positivité de 2 critères sur 3 parmi la progression biologique mesurée par le dosage du PSA, la progression radiologique en TEP/TDM PSMA et l'altération de l'état clinique. Les critères d'évaluation secondaire étaient la survie globale et la survenue d'éventuels toxicités.

### **Résultats**

Au total, 37 patients ont été inclus et 118 cures réalisées sur l'année 2022. Le nombre moyen de cures par patient était de 3.84 (médiane = 4). Sept patients (18.9%) ont présenté une progression lors du suivi La médiane de PFS a été de de 6.65 mois. Quatorze patients (35.1%) ont présenté une réponse partielle prolongée (> 6mois) et un patient (2.7%) est considéré en rémission complète. Sept patients (18.9%) ont rapporté une amélioration de leur état clinique. La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 97.2% (n = 36). La proportion de patients ayant rapporté un EI de grade  $\geq 3$  a été de 27% (n= 10). Aucune des variables testées n'était corrélée à l'obtention d'une réponse ou à la survenue d'une progression ou liée à la survenue de toxicité. Les analyses de survie montraient la valeur pronostique du seuil de 4.77 du ratio (SUVmax tumorale) / (BDF hépatique) calculé sur la TEP/TDM PSMA initiale sur la PFS (p=0,037).

### **Conclusion**

Malgré un recul limité et un faible nombre de patients inclus, nous avons observé des résultats encourageants aussi bien en terme de PFS et survie globale mais aussi quant à l'amélioration de la qualité de vie chez ces patients sans autre alternative thérapeutique. La valeur pronostique de la surexpression du PSMA sur la TEP/TDM initiale renforce l'intérêt de l'approche théranostique. Il sera intéressant d'actualiser les résultats de notre cohorte avec un suivi plus long

---

### **MOTS-CLES**

**Cancer de prostate métastatique hormono-résistant ; 177Lu-PSMA-617 ; Radiothérapie interne vectorisée ; Accès précoce ; TEP/TDM <sup>68</sup>Ga-PSMA.**