

Thérapies métaboliques

Focus sur le lutetium¹⁷⁷-PSMA



Dr Claire Lamaye

service de médecine nucléaire



Dr Gauthier Namur

service de médecine nucléaire,
chef de service

INTRODUCTION

L'adénocarcinome de la prostate est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme⁽¹⁾. Il représente environ 25 % des causes de cancers masculins et 14 % de l'ensemble des cancers en Belgique⁽²⁾. C'est la 3^e cause de décès par cancer chez l'homme. Le taux de survie à 5 ans est de 93 % et 80 % à 10 ans. Le facteur pronostic majeur est le stade au moment du diagnostic⁽¹⁾.

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration reste incurable malgré les traitements disponibles⁽³⁾.

Le traitement par lutetium¹⁷⁷-PSMA associé aux traitements standards (cabazitaxel par exemple) permet un gain en termes de réponse PSA, de survie globale et de survie sans progression⁽³⁾ avec une excellente tolérance et retarde l'apparition de complications osseuses comme des fractures chez les patients souffrant d'un cancer prostatique métastatique PSMA-positif résistant à la castration^(3,4). Aussi, (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617, comparé au cabazitaxel dans une large étude randomisée portant sur plus de 800 patients, a engendré un taux de réponses PSA supérieur tout en minimisant les effets secondaires de grade 3 ou 4⁽⁴⁾.

(¹⁷⁷Lu)-PSMA-617

L'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) est une protéine transmembranaire surexprimée par les cellules du cancer de la prostate⁽⁴⁾. Le lutetium-177 (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 est une molécule se liant avec une haute affinité au PSMA et qui émet localement un rayonnement β^- par décroissance radioactive. Il émet également un rayonnement γ , utilisé à des fins d'imagerie et dosimétrique⁽⁵⁾. Le traitement par (¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 est également appelé PSMA-RLT pour PSMA-directed radioligand therapy⁽⁵⁾ ou radiothérapie interne vectorisée avec radioligand du PSMA marqué au lutetium 177.

Indications

Les patients concernés souffrent d'un cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration, ayant déjà bénéficié ou n'étant pas éligibles pour une alternative thérapeutique approuvée (privation androgénique, manipulations hormonales secondaires, chimiothérapie ou encore la radiothérapie au radium 223).

Il doit exister une fixation adéquate du ligand sur l'imagerie pré-thérapeutique au PSMA-PET/CT. Dans tous les cas, la décision finale doit être prise en concertation multidisciplinaire⁽⁶⁾.

Contre-indications

La plupart des contre-indications sont relatives et doivent être discutées en concertation avec l'urologue ou l'oncologue traitant le patient. Elles peuvent être liées à une réduction de l'espérance de vie (estimée inférieure à 6 mois) ou une altération importante de l'état général du patient (ECOG > 2), un risque médical jugé trop important.

Une détérioration de la fonction rénale, de la fonction hépatique ou myélo-suppression représentent également des contre-indications. L'obstruction des voies urinaires ou une urétéro-hydronephrose importante, peut également constituer un obstacle au traitement. Dans ces cas, la mise en place d'une sonde JJ ou d'un drain de néphrostomie avant l'initiation du traitement peut être nécessaire.

D'autres situations peuvent nécessiter une intervention préalable. Par exemple, une compression médullaire ou une fracture instable nécessitant une prise en charge en radiothérapie ou chirurgie. Dans ce cas, le traitement par PSMA-RLT peut être reporté et effectué ultérieurement en fonction de l'évolution du patient.

Les lésions non visibles sur l'examen PSMA-PET/CT pré-thérapeutique n'expriment pas la cible et conduisent à un échec thérapeutique⁽⁶⁾.

Mise au point

Un bilan biologique général avec une mesure d'un taux de PSA doit être prélevé. Un PSMA-PET/CT (figure 1A) est nécessaire avant l'initiation d'un traitement par Lu¹⁷⁷-PSMA afin de s'assurer que les lésions liées au cancer de la prostate sont porteuses de la cible thérapeutique.

Un (¹⁸F)FDG-PET/CT (figure 2A) est également essentiel afin de s'assurer qu'il n'existe aucune lésion en mismatch (lésion dédifférenciée, avide pour le FDG mais n'exprimant pas le PSMA), constituant une contre-indication.

Une scintigraphie rénale isotopique au Tc^{99m} MAG3 peut également être proposée afin d'évaluer la perméabilité des voies urinaires⁽⁶⁾.

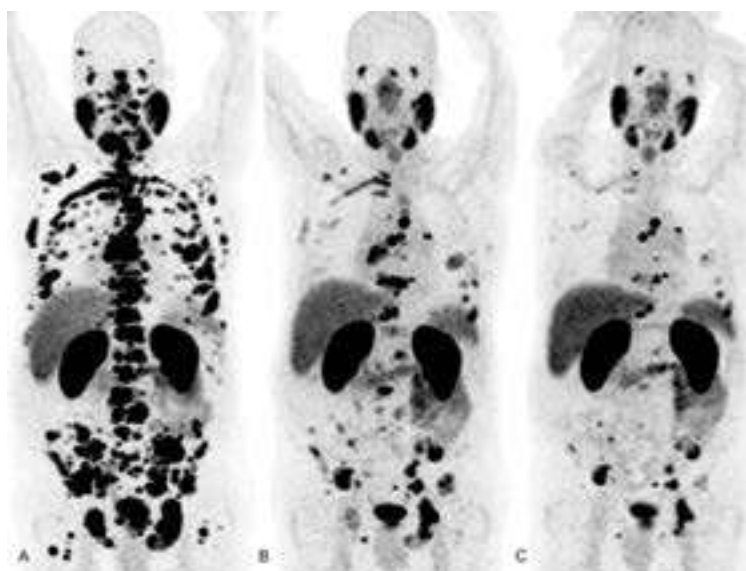


figure 1 – Images (68Ga) -PSMA-PET d'un patient. De gauche à droite, examen baseline (A), réalisé avant l'initiation du traitement, examen réalisé après deux cycles de traitement (B) et après le 4^e cycle de traitement (C).

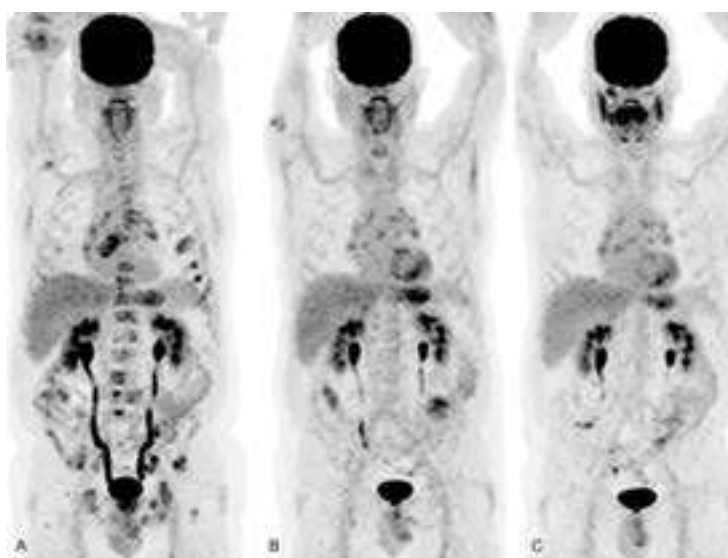


figure 2 – Images (18F) -FDG-PET du même patient, pré-traitement (A), après deux cycles (B) et après 4 cycles (C) de traitement.

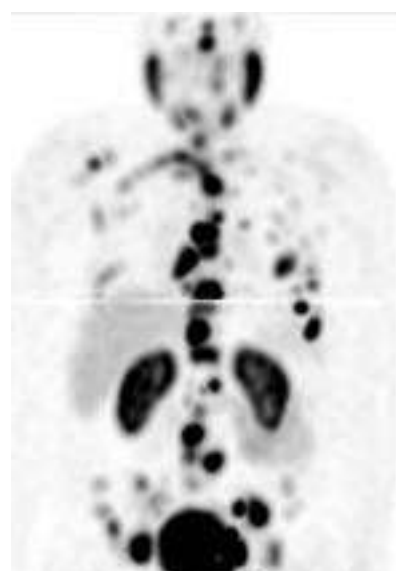


figure 3. Image SPECT réalisée au J1 après administration d'un cycle de traitement. La répartition du (177Lu) -PSMA est superposable à celle du (68Ga) -PSMA du PET.

Administration

Le patient est hospitalisé en chambre plombée pour une durée d'une nuit. L'administration se fait par voie intra-veineuse lente. L'activité administrée est de 7.4 GBq, toutes les 4 à 8 semaines, à raison de 2 à 6 cycles en fonction de la réponse.

Suivi et effets secondaires

Le patient est autorisé à quitter le service si le débit de dose mesuré à un mètre est inférieur à 20microSv/h⁽⁷⁾ avec quelques règles de radioprotection au domicile afin de limiter l'exposition de l'entourage.

Une scintigraphie (au J0 ou J1 post-injection) est réalisée afin d'évaluer la répartition du traitement et à des fins dosimétriques (figure 3).

Le patient est revu en consultation entre chaque cycle de traitement pour une évaluation clinique et biologique. Un PSMA-PET est réalisé tous les 2 cycles afin d'évaluer la réponse au traitement (figure 1 B et C)⁽⁶⁾. En cas de progression ou d'évolution clinique défavorable, le traitement n'est pas poursuivi.

Des FDG-PET peuvent être également réalisés tous les deux cycles en fonction de la situation initiale (figure 2 B et C)⁽⁶⁾. Le traitement est généralement très bien toléré, les effets secondaires sont assez faibles (généralement de grade 1-2 : xérostomie, xérophtalmie, thrombopénie, asthénie) et réversibles⁽⁴⁾. Il permet également de retarder l'apparition de complications de type fractures.

CONCLUSION

Le traitement par (^{177}Lu)-PSMA dans les cas des néoplasies prostatiques métastatiques résistantes à la castration est un traitement globalement bien supporté, avec peu d'effets secondaires qui améliore la survie globale et la survie sans progression et qui retarde l'apparition de complications de type fractures ^(3,4).

Ce traitement est une nouvelle classe de thérapie active et une alternative potentielle au cabazitaxel ⁽⁴⁾. Compte tenu de l'excellent profil de tolérance, le traitement peut être proposé plus tôt dans la prise en charge des patients, en monothérapie ou en combinaison synergique avec d'autres traitements.

RÉFÉRENCES

1. www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate
2. www.cancer.be/les-cancers/types-de-cancers/cancer-de-la-prostate
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021; 385(12):1091-1103.
4. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S et al. (^{177}Lu) Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2021; 397(10276):797-804.
5. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J et al. Dosimetry of ^{177}Lu -PSMA-617 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. *J Nucl Med*. 2019; 60(4):517-523.
6. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(12):2536-2544.
7. https://afcn.fgov.be/fr/system/files/recommandations_therapie_radionucleides.pdf



CONTACTS / RENDEZ-VOUS
MÉDECINE NUCLÉAIRE

CLINIQUE CHC HEUSY
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA

087 21 37 50
04 355 62 00