

À propos des auteurs



Urban Emmenegger, M.D.

Le Dr Emmenegger est un oncologue médical spécialisé dans le traitement systémique du cancer avancé de la prostate. En plus de ses activités entourant les essais cliniques, il s'intéresse à l'optimisation des soins offerts aux patients atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé, notamment à la prise en charge des métastases osseuses et à la santé des os, à la prévention des interactions médicamenteuses, à l'étude de la sarcopénie induite par le traitement et à l'amélioration des résultats pour les patients atteints de métastases cérébrales ou hépatiques.

Affiliations de l'auteur : Division de l'oncologie médicale, *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre*, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)
Plateau des sciences biologiques au *Sunnybrook Research Institute, Sunnybrook Health Sciences Centre*, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)
Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)
Institut des sciences médicales, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)



Rubens Sperandio, M.D.

Le Dr Sperandio est un oncologue médical du Brésil, actuellement en stage postdoctoral clinique dans les programmes de cancers génito-urinaires et de cancers de la peau au *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre* à Toronto, Ontario, Canada.

Affiliations de l'auteur : Division de l'oncologie médicale, *Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre*, Université de Toronto, à Toronto (Ontario, Canada)

L'antigène membranaire spécifique de la prostate : une cible diagnostique et thérapeutique dans le cancer de la prostate de stade avancé

Urban Emmenegger, M.D.
Rubens Sperandio, M.D.

Introduction

Le cancer de la prostate est l'une des affections malignes les plus répandues dans le monde, et l'on s'attend à ce que l'incidence et la mortalité augmentent de façon marquée au cours des deux prochaines décennies¹. Le paysage du diagnostic et du traitement de cette maladie a récemment connu des avancées remarquables qui ont conduit à la mise en place d'approches innovantes, telles que la théranostique à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (*prostate-specific membrane antigen*, [PSMA])².

Le PSMA, également connu sous le nom de folate hydroxylase ou de glutamate carboxypeptidase, est une protéine transmembranaire surexprimée de 100 à 1000 fois par les cellules cancéreuses de la prostate par rapport aux cellules saines de plusieurs tissus dont la prostate bénigne, les glandes salivaires, les tubules rénaux proximaux, la muqueuse de l'intestin grêle et les hépatocytes³.

Depuis sa découverte il y a plus de 30 ans (voir la **Figure 1** pour cette étape et d'autres jalons), le PSMA a attiré l'attention de la communauté scientifique en tant que cible thérapeutique potentielle et, au cours des deux dernières décennies, de nombreux efforts ont été déployés pour identifier et développer des ligands et des anticorps du PSMA qui pourraient être utilisés pour traiter le cancer de la prostate⁴.

Cette revue vise à fournir une vue d'ensemble des ligands ciblant le PSMA disponibles, de leurs mécanismes d'action, de leurs applications diagnostiques et thérapeutiques, et des perspectives futures des approches thérapeutiques ciblant le PSMA.

Mécanisme d'action et biologie des ligands ciblant le PSMA

Le PSMA a été isolé en 1993 et est une protéine de 100 kDa codée par le gène *FOLH1* sur le chromosome 11p11-12⁵. Le PSMA présente des similitudes avec le récepteur de la transferrine. Plusieurs mécanismes de régulation de son expression ont été décrits jusqu'à ce jour, notamment la co-expression/régulation avec le récepteur des androgènes (RA) et la modulation par des mécanismes épigénétiques. Deux éléments importants de la régulation du gène ont été décrits soient un promoteur proximal et un site amplificateur dans le troisième intron. Par ailleurs, plusieurs facteurs de transcription autres que les RA jouent un rôle important dans la régulation de l'expression du PSMA⁵⁻⁸. La relation entre l'expression du PSMA et le blocage des RA présente un intérêt particulier et a donné lieu à des données contradictoires⁹.

La structure de la protéine du PSMA se compose de trois parties. La partie extracellulaire de 707 acides aminés contient un site de liaison catalytique dont l'activité enzymatique est modulée par la glycosylation des domaines extracellulaires et par l'interaction avec la protéine d'ancrage de filaments d'actine. Bien que l'on suppose que les substrats enzymatiques, tels que le folate polyglutamarte, sont internalisés par le PSMA, les ligands biologiques spécifiques au PSMA restent inconnus à ce jour¹⁰. Les mécanismes de médiations de l'internalisation du PSMA et de son interaction avec le compartiment endosomal sont importants, car ils constituent un aspect déterminant de la manière dont les petites molécules et les peptides liés au PSMA peuvent exercer leurs propriétés anticancéreuses¹⁰.

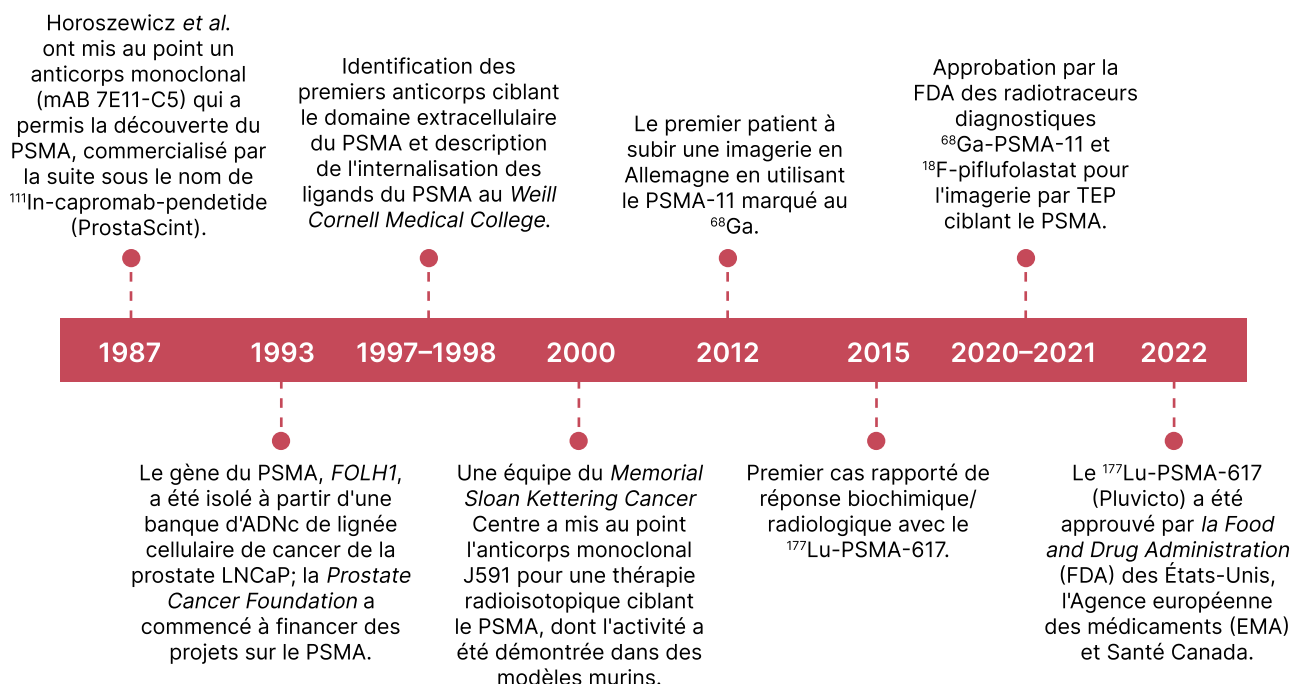


Figure 1. Chronologie et principaux jalons du développement de la théranostique ciblant le PSMA^{4,10}; avec l'aimable autorisation de Urban Emmenegger, M.D. et Rubens Sperandio, M.D.

Les fonctions biologiques exactes du PSMA ne sont pas encore élucidées. En plus d'être un marqueur tumoral et une cible en imagerie, les métabolites générés par ses activités de glutamate carboxypeptidase et de dipeptidase acide N-acétylée (c.-à-d. le folate et le glutamate ou le N-acétyl-aspartate, respectivement) seraient liés à de multiples processus cellulaires, tels que la croissance cellulaire, l'activation des voies de signalisation et la réparation de l'ADN, qui à leur tour, jouent un rôle dans la prolifération et la survie des clones malins. On attribue également le caractère invasif des tumeurs à l'activité du PSMA, ainsi qu'à sa contribution à la néoangiogenèse dans le cancer de la prostate et dans d'autres cancers¹⁰.

Il est important de noter que l'expression du PSMA varie selon les stades cliniques du cancer de la prostate. L'expression est plus élevée dans les stades avancés de la maladie, tels que le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), et chez les patients présentant des altérations du gène de réparation des dommages à l'ADN, ce qui est en corrélation avec un mauvais pronostic et une survie diminuée. En revanche, l'expression du PSMA est supprimée dans le cancer de la prostate neuroendocrine. Le PSMA est exprimé de manière hétérogène dans les sites métastatiques. Par exemple, les métastases

hépatiques ont tendance à exprimer des niveaux plus faibles de PSMA¹¹.

Au cours des dernières décennies, le PSMA a été une cible intéressante pour diverses approches thérapeutiques, notamment les thérapies par radioligands, les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR), les conjugués anticorps-médicament, les anticorps bispécifiques et les agents mobilisateurs de lymphocytes T.

Techniques diagnostiques ciblant le PSMA : comment et quand les utiliser

Le rôle des ligands du PSMA, en tant qu'outil d'imagerie moléculaire dans le domaine du diagnostic, continue d'évoluer. Les principales techniques utilisant des radiotraceurs se lient au PSMA sont la tomographie par émission de positons (TEP) – associée à la tomodensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) – et la tomographie par émission monophotonique (TEMP).

L'utilisation de la TEP au PSMA est plus répandue que la TEMP, et les deux agents les plus utilisés sont le ⁶⁸Ga-PSMA-11 et le ¹⁸F-DCFPyL. Ces traceurs sont très sensibles et précis dans la délimitation de l'emplacement des tumeurs primaires, de l'atteinte locorégionale des ganglions et de l'étendue et de l'emplacement des

métastases à distance chez les patients atteints du cancer de la prostate.

L'imagerie par TEP aux ligands radiomarqués du PSMA a démontré une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de l'imagerie transversale conventionnelle (utilisant la TDM ou l'IRM) et les scintigraphies osseuses aux isotopes. Bien qu'il existe des différences concernant la demi-vie des isotopes et dans la logistique de l'utilisation des ligands dans la pratique clinique, les groupes d'experts considèrent que tous les agents approuvés – le ^{68}Ga -PSMA-11, le ^{18}F -DCFPyL (F-18 piflufolastat) et le ^{18}F -rh-PSMA-7.3 (ou F-18 flutolastat) – présentent des caractéristiques diagnostiques largement équivalentes¹².

Le remplacement des méthodes d'imagerie conventionnelles par des méthodes d'imagerie moléculaire fait l'objet d'un débat continu au sein de la communauté scientifique, avec des degrés de preuve variables selon les trois scénarios décrits ci-après :

1. *Stadification initiale* : l'imagerie moléculaire peut guider la faisabilité et l'utilité clinique des traitements localisés, tels que la radiothérapie ou les interventions chirurgicales¹³.
2. *Récidive biochimique* : de nombreux essais de phase III, tels que les essais CONDOR¹⁴ et UCLA/UCSF¹⁵, ont démontré que l'imagerie TEP-PSMA est supérieure à l'imagerie conventionnelle et engendre des changements dans la prise en charge dans plus de 60 % des cas¹⁵. Les essais en cours évaluent si l'imagerie moléculaire se traduit par une survie globale (SG) et une survie sans progression (SSP) supérieures.
3. *Contexte métastatique* : l'utilité clinique de l'imagerie moléculaire dans le contexte de la maladie métastatique (telle que documentée par l'imagerie conventionnelle) fait encore l'objet de discussion. La plupart des essais cliniques pivots qui évaluent les thérapies visant à prolonger la survie ont utilisé l'imagerie conventionnelle pour guider le traitement. Pour cette raison, on ne sait toujours pas si l'intensification du traitement pour une maladie plus étendue, qui n'est visible que par une imagerie TEP au PSMA, pourrait entraîner un bénéfice clinique à long terme. De plus, le rôle de l'imagerie par TEP au PSMA dans l'évaluation des réponses thérapeutiques n'est pas encore confirmé. Il persiste une réserve potentielle, car le PSMA est un antigène de surface cellulaire et non un biomarqueur de l'activité métabolique,

comme c'est traditionnellement le cas avec les radiotraceurs au fluorodésoxyglucose-18 (FDG).

Malgré ses promesses bien documentées, la disponibilité et l'accessibilité limitées ainsi que les coûts des radiotraceurs au PSMA constituent des obstacles et peuvent poser des problèmes pour une utilisation généralisée des techniques diagnostiques au PSMA dans de nombreux territoires, en particulier dans les zones éloignées et rurales. Des systèmes tels que PSMA-RADS¹⁶ et PROMISE¹⁷ ont été développés et validés dans le but de normaliser la communication des résultats de l'imagerie moléculaire, mais la mise en œuvre complète de ces outils nécessite des efforts supplémentaires.

Applications thérapeutiques : impact des thérapies ciblant le PSMA

Au-delà de son rôle dans la stadification et la planification du traitement, le ciblage du PSMA a été exploré comme moyen d'administrer des thérapies anticancéreuses puissantes, notamment à un stade plus avancé de la maladie. La thérapie par radioligands est rapidement devenue le précurseur de cette approche, en utilisant la surexpression du PSMA comme porte d'entrée pour cibler la radiothérapie sur les cellules tumorales. Bien entendu, pour que cette approche soit efficace, les patients doivent être sélectionnés sur la base de critères concernant l'expression du PSMA et, à cet égard, les critères d'admissibilité appliqués variaient entre les différents essais (**Tableau 1**). Des lésions négatives au PSMA sont généralement définies comme une maladie métastatique sans captation du PSMA dans les lésions osseuses avec une composante de tissu mou de ≥ 1 cm, des ganglions lymphatiques $\geq 2,5$ cm dans l'axe court et des métastases viscérales de ≥ 1 cm¹⁸. L'hétérogénéité intra- et inter-métastatique de l'expression du PSMA, qui peut également varier au fil du temps, est considérée comme un facteur contribuant à la résistance primaire à la thérapie aux radioligands du PSMA.

Le lutécium vipivotide téraaxétan (^{177}Lu -PSMA-617) est le radioligand ciblant le PSMA avec le plus de données pour le moment. Ce radioligand qui émet un faisceau thérapeutique de particules bêta, a été approuvé dans plusieurs pays pour une utilisation chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) ayant reçu un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes (ARAT) et une chimiothérapie à base de taxanes.

Essai	TheraP	VISION	PSMAfore	SPLASH
Identifiant NCT	NCT03392428	NCT03511664	NCT04689828	NCT04647526
Taille de l'échantillon (n)	200	831	468	412
Phase	2	3	3	3
Comparateur	Cabazitaxel	Traitement standard seul (exclant le Ra233, la chimiothérapie, l'immunothérapie et autres agents en investigation)	Changement d'ARAT	Changement d'ARAT
Randomisation	1 pour 1	2 pour 1	1 pour 1	2 pour 1
Scénario (thérapies antérieures)	Après un ARAT et une chimiothérapie	Après un ARAT et 1 à 2 lignes de taxanes	Après un ARAT et naïf de chimiothérapie (à part une chimio (néo)adjuvante il y a ≥ 12 mois)	Après un ARAT, non admissible ou refusant la chimiothérapie
Critère de sélection	TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-PSMA-11 avec des SUVmax ≥ 20 dans ≥ 1 site de la maladie et > 10 dans tous les autres sites métastatiques, et pas de lésions positives par TEP au FDG discordantes	TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-PSMA-11 avec captation de la lésion supérieure au parenchyme hépatique à ≥ 1 site de la maladie et absence de lésion métastatique négative au PSMA	Captation du ⁶⁸ Ga-PSMA-11 de la lésion supérieure au parenchyme hépatique à ≥ 1 site de la maladie et absence de lésion métastatique négative au PSMA	Maladie positive par TEP aux ligands du PSMA (c.-à-d., ⁶⁸ Ga-PSMA-11 ou ¹⁸ F-DCFPyL) telle que déterminée par lecture centrale du promoteur
Posologie	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617: 8,5 GBq au départ, réduit de 0,5 GBq par cycle, toutes les 6 sem. jusqu'à 6 cycles	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617: 7,5 GBq toutes les 6 sem. pour 4 à 6 cycles (prolongé si évidence de réponse et de maladie résiduelle) + traitement standard	7,4 GBq +/- 10 % toutes les 6 sem. pour 6 cycles	¹⁷⁷ Lu-PNT2002: 6,8 GBq +/- 10 % toutes les 8 sem. pour 4 cycles
Paramètre d'évaluation principal	Taux de réponse APS	SSPr, SG	SSPr par ECII	SSPr par ECII
PSA50	66 %	46 %	57,6 %	n.d.
RTO selon critères RECIST	49 %	51 %	50,7 %	n.d.

Essai	TheraP	VISION	PSMAfore	SPLASH
SSPr médiane	5,1 mois contre 5,1 mois (RRI 0,63, IC à 95 % : 0,46 à 0,86, $p = 0,0028$)	8,7 mois contre 3,4 mois (RRI 0,40, IC à 95 % : 0,29 à 0,57, $p < 0,001$)	12,02 mois contre 5,59 mois (RRI 0,41, IC à 95 % : 0,29 à 0,56, $p < 0,0001$)	9,5 mois contre 6,0 mois (RRI 0,71, $p = 0,0088$)
SG médiane	19,1 mois contre 19,6 mois (moyennes de survie restreintes; $p = 0,77$)	15,3 mois contre 11,3 mois (RRI 0,62, IC à 95 % : 0,52 à 0,74, $p < 0,001$)	23,66 mois contre 23,85 mois (RRI 0,98, IC à 95 % : 0,79 à 1,27, $p = n.d$)	n.d. (RRI 1,11)
Commentaires			Taux de passage (crossover) : 84,2 %	Taux de passage (crossover) : 84 %

Tableau 1 : Essais fondamentaux de la thérapie aux radioligands ciblant le PSMA; avec l'aimable autorisation de Urban Emmenegger, M.D., Rubens Sperandio, M.D.

Abréviations : **APS** : antigène prostatique spécifique; **APS50** : réponse de l'APS de 50 % ou plus; **ARAT** : inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des androgènes; **c.** : contre; **CEII** : examen central indépendant avec insu; **FDG** : ^{18}F -fluorodésoxyglucose; **IC** : intervalle de confiance; **n.d.** : non disponible; **PSMA** : antigène membranaire spécifique de la prostate (*prostate-specific membrane antigen*); **RECIST** : critères d'évaluation (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); **RTO** : réponse tumorale objective; **sem.** : semaine; **SG** : survie globale; **SSPr** : survie sans progression radiologique; **SUV** : valeur de captation standardisée (*standardized uptake value*); **TDM** : tomодensitométrie; **TEP** : tomographie par émission de positons.

Il irradie les cellules exprimant le PSMA et le microenvironnement environnant dans un rayon de 0,62 mm, avec une demi-vie du radionucléide de 6,6 jours¹⁹. Les effets de l'irradiation entraînent des cassures de simple brin de l'ADN, engendrant l'apoptose des cellules tumorales. Plusieurs essais de phase précoce ont montré une activité et des taux de réponse prometteurs chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé. Compte tenu de la demi-vie relativement longue du ^{177}Lu , des précautions de radioprotection appropriées sont recommandées pour minimiser l'exposition du personnel en médecine nucléaire, des membres de la famille et du public. De nouvelles données indiquent que le niveau d'expression du PSMA peut être corrélé à la réponse au traitement. Le **Tableau 1** résume les nuances et les différences des principaux essais sur les thérapies aux radioligands du PSMA, notamment les essais TheraP²⁰, VISION²¹, PSMAfore²² et SPLASH.

TheraP est un essai randomisé de phase II mené dans 11 centres australiens, auprès de 200 patients lourdement prétraités atteints de CPRCm après l'administration de docétaxel. Les patients ont été répartis aléatoirement 1:1 entre le ^{177}Lu -PSMA-617 et le cabazitaxel. Cet essai a montré une meilleure réponse de l'antigène prostatique

spécifique (APS) avec le ^{177}Lu -PSMA-617 et un avantage en termes de SSP radiologique (SSPr) avec un rapport des risques instantanés (RRI) de 0,63 (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 0,46 à 0,86) $p = 0,0028$.

VISION est un essai multicentrique international de phase III qui a recruté des patients atteints de CPRCm ayant reçu au moins une ligne d'ARAT et une ligne de chimiothérapie à base de taxanes. Les patients présentant des lésions positives au PSMA ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir un traitement standard avec ou sans ^{177}Lu -PSMA-617. Le paramètre d'évaluation principal, la SSPr médiane, était plus élevée dans le groupe d'intervention (8,7 mois) que dans le groupe du traitement standard (3,4 mois), avec un RRI de 0,40 (IC à 95 % : 0,29 à 0,75) $p < 0,001$. Le coparamètre d'évaluation principal, la SG médiane, a été plus longue dans le groupe d'intervention (15,3 c. 11,3 mois) avec un RRI de 0,62 (IC à 95 % : 0,52 à 0,74) $p < 0,001$.

Globalement, le traitement par ^{177}Lu -PSMA-617 a été associé à une amélioration de la SG, de la SSP et des mesures de la qualité de vie. Les effets secondaires liés au ^{177}Lu -PSMA-617 sont généralement légers et gérables. Les effets indésirables comprennent la myélosuppression,

les symptômes gastro-intestinaux, tels que les nausées, la xérostomie due à l'expression du PSMA dans les glandes salivaires, et la détérioration de la fonction rénale. Le développement actuel des thérapies aux radioligands du PSMA implique l'étude de ces agents à des stades plus précoces de la maladie, tels que le cancer de la prostate métastatique n'ayant jamais été traité par chimiothérapie (PSMAfore, SPLASH) et le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (PSMAddition).

L'avenir des thérapies ciblant le PSMA

Le recours à la thérapie aux radioligands du PSMA n'est pas sans poser des défis. À ce jour, l'accès est limité et le financement public est manquant dans de nombreuses régions. De plus, la résistance thérapeutique inhérente à cette thérapie n'est pas rare, et la résistance acquise est le résultat final typique. Diverses stratégies sont donc à l'étude pour améliorer les résultats des patients²³. On perfectionne d'ailleurs les radioligands afin d'améliorer leur affinité et réduire leur toxicité. Des études rétrospectives ont montré que l'utilisation de radionucléides autres que le ¹⁷⁷Lu, tels que l'émetteur alpha ²²⁵Ac, donnait des résultats prometteurs, y compris dans chez les patients résistants au ¹⁷⁷Lu. Des stratégies combinées visant à surmonter la résistance thérapeutique sont en cours d'évaluation dans de nombreux essais cliniques qui évaluent entre autres les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), les inhibiteurs du point de contrôle immunitaire et l'utilisation concomitante d'ARAT.

Conclusion

En conclusion, la théranostique du PSMA représente un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer de la prostate, en offrant à la fois une précision diagnostique et une efficacité thérapeutique. Alors que nous continuons à découvrir le plein potentiel des approches ciblant le PSMA, l'avenir est très prometteur pour de nouvelles avancées vers un traitement personnalisé du cancer de la prostate.

Auteur correspondant :

Urban Emmenegger, M.D.

Courriel : uemmengg@sri.utoronto.ca

Divulgations des liens financiers :

U.E. : Honoraires d'activités de consultation pour des programmes d'apprentissage (Novartis); soutien financier à la recherche pour mener plusieurs essais cliniques impliquant des radioligands (offert au Sunnybrook Research Institute)

R.S. : Aucune.

Références :

1. James ND, Tannock I, N'Dow J, Feng F, Gillissen S, Ali SA, et al. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. *Lancet*. 2024;S0140673624006512.
2. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darraugh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2024;S0302-2838(24)02306-6.
3. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Wang CY, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006;30(4):628-36.
4. Mattana F, Muraglia L, Barone A, Colandrea M, Saker Diffalah Y, Provera S, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Therapy in Prostate Cancer: History, Combination Therapies, Trials, and Future Perspective. *Cancers*. 2024;16(9):1643.
5. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, Luo Y, Powell CT, et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1443(1-2):113-27.
6. Watt F, Martorana A, Brookes DE, Ho T, Kingsley E, O'Keefe DS, et al. A tissue-specific enhancer of the prostate-specific membrane antigen gene, FOLH1. *Genomics*. 2001;73(3):243-54.
7. Peng W, Guo L, Tang R, Liu X, Jin R, Dong JT, et al. Sox7 negatively regulates prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression through PSMA-enhancer. *The Prostate*. 2019;79(4):370-8.
8. Yin L, Rao P, Elson P, Wang J, Ittmann M, Heston WDW. Role of TMPRSS2-ERG gene fusion in negative regulation of PSMA expression. *PLoS One*. 2011;6(6):e21319.
9. Emmett L, Yin C, Crumbaker M, Hruby G, Kneebone A, Epstein R, et al. Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial 68Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2019;60(7):950-4.
10. Denmeade SR. Resolute Progress Down a Long and Winding Road Leads to the Promised Land of Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Therapies for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(7):852-6.
11. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in

- normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995;1(1):18–28.
12. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Bitting R, Chapin B, et al. Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2024;22(3):140–50.
 13. Bennett R, Li E, Ho AY, Aguiar J, Mahenthiran AK, Kumar S, et al. Patterns of PSMA PET/CT scan usage for initial staging and recurrence in a multi-centered hospital system. *J Clin Oncol.* 2024;42(4_suppl):36–36.
 14. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, Saperstein L, Pouliot F, Josephson D, et al. Diagnostic Performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2021;27(13):3674–82.
 15. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):856–63.
 16. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, Herrmann K, Hadaschik B, Calais J, et al. Second Version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework Including Response Evaluation for Clinical Trials (PROMISE V2). *Eur Urol.* 2023;83(5):405–12.
 17. Werner RA, Hartrampf PE, Fendler WP, Serfling SE, Derlin T, Higuchi T, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Reporting and Data System Version 2.0. *Eur Urol.* 2023;84(5):491–502.
 18. Kuo PH, Benson T, Messmann R, Groaning M. Why We Did What We Did: PSMA PET/CT Selection Criteria for the VISION Trial. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2022;63(6):816–8.
 19. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(9):589–608.
 20. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10276):797–804.
 21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091–103.
 22. O. Sartor, D.E. Castellano Gauna, K. Herrmann, J.S. de Bono, N.D. Shore, K.N.N. Chi, et al. LBA13 - Phase III trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). In: *Ann Oncol.* (2023) 34 (suppl_2): S1254-S1335 101016/S0923-7534(23)04149-2. Madrid, Spain; 2023.
 23. Gafita A, Marcus C, Kostos L, Schuster DM, Calais J, Hofman MS. Predictors and Real-World Use of Prostate-Specific Radioligand Therapy: PSMA and Beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2022;42:1–17.