



Alfa Radyonüklid Tedavilerinde Aktif Faz Çalışmaları

Ongoing Clinical Phase Studies of Targeted Alpha Therapies

Onur Erdem Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kökenleri 1936 yılına kadar uzanan radyoiyot tedavisinin keşfedilmesiyle birlikte hedefe yönelik tedavi uygulamaları Nükleer Tıbbın temel taşlarından biri olmuştur. Özellikle son yüzyılda Lu-177 ve Y-90 gibi diğer beta yayan radyonüklitler ile işaretli birçok molekülün kullanıma girmesi bu alanda hızlı bir ilerleme sağlamıştır. Beta yayan radyonüklitlerin sağladığı başarı gözleri alfa radyonüklid tedavilere çevirmiştir. Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedaviler yüksek lineer enerji transferi gerçekleştirmeleri nedeniyle daha etkin bir tedavi seçeneği sağlarken kısa menzilleri sağlam dokuya etkileri ve dolayısıyla oluşabilecek yan etkileri sınırlamaktadır. Bu özellikleri sayesinde alfa radyonüklid tedaviler kanser tedavisinde büyük umut vadetmektedir. Bu derlemede alfa radyonüklid tedavilerin aktif faz çalışmalarından kısaca bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: TAT, Alfa tedavi Ac-225, Pb-212, At-211

Abstract

With the discovery of radioiodine therapy, whose origins date back to 1936, targeted therapeutic applications have become one of the cornerstones of nuclear medicine. In recent decades, the discovery of numerous molecules labelled with other beta-emitting radionuclides such as Lu-177 and Y-90 has ensured rapid progress in this field. The success of beta-emitting radiopharmaceuticals has focused attention on treatment with alpha radionuclides. Targeted alpha radionuclide therapies offer a more effective treatment option due to their high linear energy transfer, while their short range limits the impact on healthy tissue and thus the potential side effects. For these reasons, alpha radionuclide therapies hold great promise in cancer treatment. This review briefly summarises the ongoing phase studies on alpha radionuclide therapy.

Keywords: TAT, Alpha therapy, Ac-225, Pb-212, At-211

Giriş

Roentgen'in 1895 yılında X-ışınlarını ve ardından Becquerel'in 1896 yılında uranyum atomlarında radyoaktiviteyi gözlemesi ile başlayan süreç yeni bir dönemin başlamasına neden oldu. Yirminci yüzyılın başlarında izlenen hızlı gelişme Joliot-Curie çiftinin 1934 yılında, kendilerine Nobel Ödülü'nü de kazandıracak olan, yapay radyoaktiviteyi keşfetmesi ile devam etti. Bu gelişmelerin sonunda 1946 yılında Seidlin tarafından tiroid kanserinde ilk radyoiyot uygulaması yapıldı. Tüm bu süreç nükleer tıbbın ve hedefe yönelik radyonüklid tedavilerin temellerini oluşturdu.

Bilimsel ve teknolojik gelişmelerin de etkisiyle 20. yüzyılın sonları ve 21. yüzyılın başlarında Lu-

177 PSMA, Lu-177 DOTA-TATE, Y-90 mikroküre gibi devrimsel radyofarmasötikler kullanımına girdi. Beta yayan radyonüklid tedaviler ile sağlanan yüz güldürücü sonuçlar gözleri alfa radyonüklid tedavilere (targeted alpha therapy - TAT) çevirdi. Alfa radyonüklidler, hedef hücrelere yüksek lineer enerji transferi sağlayarak sitotoksik etkiyi artırmakta ve kısa menzilleri sayesinde çevre dokuya etkiyi sınırlamaktadır.

Son yıllarda Aktinyum-225 (Ac-225) ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ve somatosatin analogları ile sağlanan başarılı sonuçlar bu alanda çalışmalara hız kazandırmıştır. Bununla birlikte doğada yeterince bulunmayan Ac-225'in temininde ve maliyetinde güçlükler bulunmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Onur Erdem Şahin, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: onur.sahin@istanbul.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2330-8078



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Günümüzde Astatin-211 (At-211), Kurşun-212 (Pb-212), Bizmut-212 (Bi-212), Bizmut-213 (Bi-213) ve Toryum-227 (Th-227) gibi alfa radyonüklidler ile işaretli birçok TAT ajanı geliştirilmekte ve çalışmalar devam etmektedir.

Beta yayan radyonüklid tedavilerden elde ettiğimiz tecrübeler işimizi kolaylaştırmakta ve ivmemizi artırmaktadır. Bununla birlikte önemli fiziksel farklılıkları ile alfa radyonüklid tedaviler yeni adım attığımız, bilinmezleri olan ancak umutlarla dolu bir dönemi başlatmıştır. Bu nedenle birçok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemenin devamında TAT'ın aktif devam eden faz çalışmaları hastalıklara göre gruplandırılarak kısaca özetlenecektir. Aktif faz 3 çalışması mevcut olmayıp mevcut faz 1 ve 2 çalışmalarının başarıyla bitirilmesi ilerleyen dönemlerde faz 3 çalışmalarının da önünü açacaktır. Günümüz teknolojisindeki ve moleküler incelemelerdeki devrimsel ilerlemeleri de göz önüne aldığımızda alfa radyonüklid tedavilerin birçok hastalığın tedavisinde paradigma değişikliğine sebep olacağı aşikardır.

Prostat Kanseri TAT

1. NCT05219500 - Targeted Alpha Therapy with Actinium-225 PSMA-I&T of Castration-resISTant Prostate Cancer (TATCIST) (Faz 2)

- Bu çalışma, kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarda (mCRPC) Ac-225 PSMA-I&T tedavisinin etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

- Çalışmaya 100 hastanın katılması planlanmaktadır. Çalışmada tüm hastalara 8±1 haftalık aralıklarla toplamda 4 tedavi uygulanması planlanmıştır. İlk tedavi aktivitesi 100 kBq/kg (±%10) dozunda planlanmış olup diğer tedaviler iyi yanıt durumunda [prostat spesifik antijen (PSA) >%50 düşüş] 87 kBq/kg (±%10), 75 kBq/kg (±%10) ve 50 kBq/kg (±%10) olacak şekilde araştırmacının kararına göre uygulanacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında tedavi etkinliğini belirlemek (PSA >%50 düşüş anlamlı kabul edilecek), tedavi güvenliğini değerlendirmek, biyokimyasal PFS ve tedavi yanıt sürelerinin belirlenmesi bulunmaktadır (1).

2. NCT04886986 - Ac-225 J591 Plus Lu-177 PSMA-I&T for mCRPC (Faz 1/2)

- Bu çalışma Lu-177 PSMA-I&T ile kombine uygulanan Ac-225 J591'in doz ayarlamasını araştıran bir faz 1/2 çalışmasıdır. Çalışmanın ilk aşaması (faz 1) güvenle verilebilecek en yüksek Ac-225 J591 dozunu

araştıracaktır. Çalışmanın ikinci aşamasında (faz 2) ise tedavi kombinasyonunun etkinliği değerlendirilecektir.

- Bu amaçla progrese mCRPC hastalarına 30 - 40 KBq/kg Ac-225 J591 ve 6,8 GBq sabit doz Lu-177 PSMA-I&T tedavilerinin kombine bir şekilde 2 döngüye kadar her 8 haftada bir uygulanması planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında; doz sınırlayıcı toksisiteyi (DLT), kümülatif maksimum tolere edilebilir doz (MTD), önerilen tedavi faz 2 dozunu (R2PD), PSA yanıtını, biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı (PFS), genel sağkalımı (OS), tedavinin güvenlik ve yan etki profilini belirlemek bulunmaktadır (2).

3. NCT04506567 - Fractionated and Multiple Dose Ac-225 J591 for Progressive mCRPC (Faz 1/2)

- Bu çalışmanın amacı, Ac-225 J591'in ciddi yan etkiler oluşmadan verilebilecek en yüksek doz seviyesi ve uygun uygulama şemasını araştırmaktır. Bu amaçla çalışmaya toplamda 105 hasta dahil edilecek olup, fraksiyone doz kohortu ve çoklu tedavi kohortu olmak üzere iki non-randomize kohort oluşturulacaktır. Ac-225 J591 tedavisinin ilk kohortta 1. ve 15. günde tek fraksiyone doz şeklinde, ikinci kohortta ise her 6 haftada bir toplamda 4 döngüye kadar uygulanması planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında, MTD, DLT ve RP2D'yi saptamak bulunmaktadır. Ayrıca her iki rejimin radyolojik ve PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET) tedavi yanıtları, OS ve yan etki profili değerlendirilecektir (3).

4. NCT05567770 - ACTinium-J591 Radionuclide Therapy in PSMA-Detected Metastatic HOrmone-Sensitive Recurrent Prostate CaNcer (ACTION) (Faz 1)

- Bu çalışma primer tedavi uygulanmış hormona duyarlı prostat kanseri olan ve PSMA-PET taramasında metastaz saptanan hastalarda Ac-225 J591 tedavisi ile stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) kombinasyonunun etkinliğini araştıracak iki kohortlu bir çalışmadır. Değerlendirme PSMA PET çalışmasına göre yapılacak olup oligometastatik (düşük hacimli, 1 ila 5 metastaz arasında) ve polimetastatik (yüksek hacimli, ≥5 metastaz) hastalığı olanlar 2 ayrı kohortu oluşturacaktır. Çalışmaya 24 hastanın dahil edilmesi planlanmış olup ilk kohorttaki hastalara Ac-225 J591 ve lezyonlara yönelik SBRT; ikinci kohorttaki hastalara ise Ac-225 J591 ve ADT tedavi kombinasyonu uygulanacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT-MTD'nin belirlenmesi; PFS'nin konvansiyonel radyolojik görüntülemeler ve PSMA PET ile ayrı

ayrı değerlendirilmesi, tedavi sonrası PSA ve PSMA standartlaştırılmış alım değeri değerlerindeki değişimleri belirlemek bulunmaktadır (4).

5. NCT04946370 - Maximizing Responses to Anti-PD1 Immunotherapy with PSMA-targeted Alpha Therapy in mCRPC (Faz 1/2)

- Bu çalışma mCRPC hastalarında Ac-225 J591+pembrolizumab+androjen reseptör yol inhibitörü (ARPI) kombine tedavisini, pembrolizumab+ARPI tedavisi ile karşılaştırmak ve kombine tedavi için optimal Ac-225 J591 dozunu belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 76 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, yanıt oranları, OS, biokimyasal-radyolojik PFS, PSA yanıtı ve kombine tedavideki optimal Ac-225 J591 dozunu belirlemek bulunmaktadır (5).

6. NCT05720130 - Dose Escalation and Efficacy Study of Pb-212 ADVC001 in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Faz 1/2)

- Bu çalışma daha önce Lu-177 PSMA tedavisi almamış, PSMA pozitif mCRPC hastalarında Pb-212 ADVC001 tedavi dozu ve etkinliğini araştırma amacıyla 3+3 tasarımına göre planlanmıştır. Tedavi 60, 90, 120 ve 150 MBq dozlarında en fazla 4 siklusa kadar 6 hafta aralıklarla uygulanacaktır. Çalışmaya 18 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında R2PD belirlenmesi, tedavi yanıtının Ga-68 PSMA-11 ve bilgisayarlı tomografi ile ayrı ayrı değerlendirilmesi, biyokimyasal yanıt değerlendirmesi ve radyofarmasötüğün kan-idrardan atılım hızının belirlenmesi bulunmaktadır (6).

7. NCT03724747 - Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate Alone and in Combination with Darolutamide, in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Faz 1)

- Bu çalışma PSMA'yı hedefleyen Th-227 ile işaretli konjugat olan BAY 2315497 tedavisinin mCRPC hastalarında tek başına kullanımını ve darolutamide ile kombinasyonunu değerlendirme amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 63 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD, R2PD ve biyodağılım parametreleri bulunmaktadır (7).

8. NCT04644770 - A Study of JNJ-69086420, an Ac-225-Labeled Antibody Targeting Human Kallikrein-2 (hK2) for Advanced Prostate Cancer (Faz 1)

- Bu çalışma, prostat glandında sentezlenen bir proteaz olan insan kallikrein 2 (hK2) hedefleyen Ac-225 ile işaretli JNJ-69086420 ilacının doz düzeyini araştırma ve RP2D belirleme amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 100 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında yan etki profili, DLT, biyodağılım ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (8).

Nöroendokrin tümörler (NET), karsinoid tümör ve küçük hücreli akciğer kanserde (SCLC) TAT

1. NCT05477576 - Study of RYZ101 Compared with SOC in Pts with Inoperable SSTR+ Well-differentiated GEP-NET That Has Progressed Following Lu-177 SSA Therapy (ACTION-1) (Faz 1/2)

- Bu çalışma Lu-177 SSA tedavisi altında progresse olan iyi differansiye gastroenteropankreatik NET (GEP-NET) hastalarında RYZ101'in güvenliliğini, farmakokinetiğini (FK), önerilen faz 3 dozunu (RP3D) ve standart tedavilere kıyasla tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Standart tedaviler arasında everolimus, sunitinib, octreotid ve lanreotid bulunmakta olup araştırmacının kararına göre belirlenecektir. Toplamda 218 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır.

- Çalışmanın birincil sonlanım noktaları arasında önerilen tedavi faz 3 dozunu (RP3D) saptamak ve PFS değerlendirmesi bulunmaktadır (9).

2. NCT05595460 - Study of RYZ101 in Combination with SoC in Subjects with SSTR+ ES-SCLC (Faz 1)

- Bu çalışma somatostatin reseptör ekspresyonu olan yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında RYZ101 ile standart tedavi kombinasyonunun güvenliği ve FK'sını araştırma amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla hastalara 4,6-10,2 MBq RYZ101 tedavisi, carboplatin + etoposide + atezolizumab'dan oluşan standart tedavi ile kombine şekilde uygulanacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında RP2D, tedavi güvenliği-tolerasyonu ve tedavi etkinliğini değerlendiren parametreler bulunmaktadır (10).

3. NCT05636618 - Targeted Alpha-Particle Therapy for Advanced SSTR2 Positive Neuroendocrine Tumors (212-Pb-VMT) (Faz 1-2a)

- Bu çalışma peptid reseptörü radyonüklid tedavi (PRRT) öyküsü bulunmayan, SSTR2 eksprese eden

metastatik NET hastalarında 212Pb-VMT01 tedavi dozunu araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 52 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, yan etki, FK ve tedavi yanıt değerlendirme parametreleri bulunmaktadır (11).

4. NCT05153772 - Targeted Alpha-emitter Therapy of PRRT Naive Neuroendocrine Tumor Patients (ALPHAMEDIX02) (Faz 2)

- Bu çalışma somatostatin reseptör görüntülemelerinde tutulum gösteren, NET tanısı olan ve öncesinde PRRT öyküsü bulunmayan hastalarda Pb-212 DOTAMTATE tedavisini araştıran çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya 34 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır. Pb-212 DOTAMTATE tedavisi siklus başına 2,5 MBq/kg dozunda uygulanacaktır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında tedavi yanıt ve yan etki parametreleri bulunmaktadır (12).

5. NCT05557708 - A Safety Study of Pb-212 Pentixather Radioligand Therapy (Erken Faz 1)

- Bu çalışma atipik akciğer karsinoid tanısı olan ve daha önce tedavi öyküsü bulunan hastalarda CXCR-4 reseptörünü hedefleyen Pb-212 Pentixather tedavisinin güvenliğini değerlendiren erken faz 1 çalışmasıdır. Çalışmaya 20 hastanın katılması planlanmış olup primer sonlanım noktası R2PD'nin belirlenmesidir (13).

Akut Lösemiler ve Myelodisplastik Sendromda (MDS) TAT

1. NCT03867682 - Venetoclax and Lintuzumab-Ac-225 in AML Patients (Faz I1/2)

- Lintuzumab, Ac-225 ile işaretlenmiş olan ve lösemi hücrelerindeki CD33 proteinini hedef alan antikorun adıdır. Venetoclax ise bir BCL-2 inhibitörüdür.

- Bu çalışmada nüks/dirençli AML hastalarında Venetoclax ve Lintuzumab-Ac-225 kombine tedavisinin güvenliği, tolerabilitesi ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan faz 1-2 çalışmasıdır.

- Çalışmanın faz 1 kısmında MTD, faz 2 kısmında ise başka bir AML tedavi almamış hastalarda 6 aya kadar olan yanıt oranları değerlendirilecektir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD, PFS ve yanıt oranlarının belirlenmesi bulunmaktadır (14).

2. NCT03932318 - Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac-225 in AML Patients (Faz 1-2)

- Önceki çalışmadan farklı olarak DNA metilasyon sürecini inhibe ederek etki gösteren Azacitidine,

Venetoclax ve Lintuzumab-Ac-225 kombinasyonuna eklenmiştir. Benzer sonlanım noktaları mevcuttur (15).

3. NCT03441048 - Lintuzumab-Ac225 in Combination with Cladribine + Cytarabine + Filgrastim + Mitoxantrone (CLAG-M) for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (Faz 1-2)

- Bu çalışma, nüks/dirençli AML hastalarında Lintuzumab-Ac-225 ile CLAG-M kemoterapi kombinasyonunun MTD, R2PD ve güvenliğini belirlemeyi amaçlayan prospektif, tek merkezli bir faz 1 çalışmasıdır. Bu amaçla doz arttırımı 3+3 tasarımına göre yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, MTD, yan etki parametreleri, PFS ve OS belirlenmesi bulunmaktadır (16).

4. NCT03128034 - At-211 BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients with High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Mixed-Phenotype Acute Leukemia (Faz 1/2)

- BC8-B10, hematopoietik hücrelerin yüzeyinde bulunan CD45 antijenine bağlanan ve bağlandıktan sonra internalize edilen monoklonal antikorlardır. Bu çalışmada yüksek riskli AML, akut lenfoblastik lösemi, MDS veya karışık fenotipli akut lösemi hastalarına kök hücre naklinden önce At-211 BC8-B10 tedavisi uygulanacak olup tedavinin yan etkileri ve uygun dozu araştırılacaktır.

- Bu amaçla çalışmaya toplamda 75 hastanın katılması planlanmıştır. Hastalara -7. günde At-211 BC8-B10 tedavisi uygulanacak ve ardından 0. günde tüm beden ışınlanması (TBI) ve periferik kök hücre transplantasyonu (PBSC) yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında tedavi rejiminin toksisitesinin değerlendirilmesi ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (17).

5. NCT03670966 - At-211 BC8-B10 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients with Relapsed or Refractory High-Risk Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome (Faz 1/2)

- Önceki çalışmayla benzer dizayna sahip bu çalışma dirençli veya nüks eden yüksek riskli akut lösemi ve MDS hastalarında PBSC öncesi uygulanacak At-211 BC8-B10 tedavisinin yan etkilerini ve uygun dozunu araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 30 hastanın katılması planlanmış olup At-211 BC8-B10 tedavisi -8. günde verilecek ve ardından 0. günde TBI ve PBSC uygulanacaktır. Önceki çalışmalar ile benzer sonlanım noktaları bulunmaktadır (18).

6. NCT04083183 - Total Body Irradiation and Astatine-211-Labeled BC8-B10 Monoclonal Antibody for the Treatment of Nonmalignant Diseases

- Bu çalışmada, malign olmayan hastalıklar nedeniyle hematopoietik hücre nakli uygulanacak hastalarda nakil öncesi uygulanacak uygun At-211-BC8-B10 dozunu araştırma amacıyla planlanmıştır. Toplam 40 hastanın katılması planlanan çalışmada At-211-BC8-B10 tedavisi -10 ve -7 günler arasında uygulanacak olup 0. günde TBI ve hematopoietik hücre nakli yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında akut/kronik greft rejeksiyonlarının değerlendirilmesi, mortalite ve OS oranlarının saptanması bulunmaktadır (19).

Multipl Myelomada TAT

1. NCT04466475 - Radioimmunotherapy (At-211 OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma (Faz 1)

- At-211 OKT10-B10 CD38 pozitif hücreleri hedefleyen At-211 ile işaretli bir monoklonal antikordur. Bu çalışma multipl myelom hastalarında PBSC öncesi At-211 OKT10-B10 tedavisinin melfalan ile kombinasyonunda uygun dozunun belirlenmesi ve yan etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya 30 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir. At-211 OKT10-B10 tedavisi -10 ile -4. günler arasında, melfalan ise -2. günde uygulanacak olup 0. günde PBSC yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD ve yanıt değerlendirme parametreleri bulunmaktadır (20).

2. NCT04579523 - At-211 OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination with Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma (Faz 1)

- Bu çalışma yüksek riskli yeni tanılı veya nüks/dirençli multipl myelom hastalarında PBSC öncesi uygulanacak At-211 OKT10-B10 ve fluradabin tedavi kombinasyonunun tek başına veya siklofosfamid+TBI ile birlikte uygulamasında uygun doz belirleme ve yan etkilerini araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 30 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD-DLT ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (21).

3. NCT05363111 - Radioimmunotherapy (Indium-111/ Actinium-225 DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (Faz 1)

- Bu çalışma dirençli veya nüks multipl myelom hastalarında CD38'i hedefleyen Ac-225-DOTA-daratumumab tedavisinin daratumumab ve In-111 DOTA-daratumumab tedavileri ile kombinasyonunda uygun doz, yan etki ve güvenliğini araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 15 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, MTD ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (22).

Melanomada TAT

1. NCT05655312 - MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults with Advanced Melanoma (Faz 1/2)

- Bu çalışma Pb-203 VMT01 ile yapılan melanokortin-1 reseptör (MC1R) görüntülemesinde tutulumu olan melanom tanılı hastalarda Pb-212 VMT01 tedavi dozunu araştırmaktadır. Bu amaçla hastalara 3 sıklusa kadar 8 haftalık aralarla 111 MBq-555 MBq Pb-212 VMT01 tedavisi uygulanacaktır. Çalışmaya toplamda 52 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında yan etki profili, DLT ve yanıt oranlarının belirlenmesi bulunmaktadır (23).

2. NCT05496686 - Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma (Faz 1)

- Bu çalışma metastatik uveal melanom tanılı hastalarda MC1R'yi hedefleyen Ac-225 MTI-201 tedavi uygulanmasını araştırmaktadır. Çalışmayan 16 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında MTD, DLT ve yan etki değerlendirmesi bulunmaktadır (24).

Diğer Tümörlerde TAT

1. NCT05204147 – Actinium-225 Labeled Anti-CEA Antibody (Ac-225-DOTA-M5A) for the Treatment of CEA Producing Advanced or Metastatic Cancers (Faz 1)

- CEA üreten ileri evre veya metastatik kanser hastalarında Ac-225 ile işaretli anti-CEA antikoru olan Ac-225-DOTA-M5A tedavisinin güvenliği, tolerabilitesi ve FK'sını değerlendirmeyi amaçlayan bir klinik çalışmadır.

- Bu çalışma, tek merkezli bir çalışma olarak tasarlanmış olup 20 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Hasta popülasyonu, CEA üreten herhangi bir kanser türünden ve önceki tedavilere yanıt vermemiş veya tedavi seçenekleri kısıtlı olan ileri evre veya metastatik kanser hastalarından oluşacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD ve tedavi toksisitesinin değerlendirilmesi bulunmaktadır. Ayrıca radyofarmasötüğün metastatik kolorektal kanserindeki klinik aktivitesi incelenecek olup organ biyodağılımı, FK'sı ve organ dozları incelenecektir (25).

2. NCT05605522 - A Study of (Ac-225)-FPI-2059 in Adult Participants with Solid Tumours (Faz 1)

- Bu çalışma In-111 FPI-2058 görüntülemesi ile nörotensin resptör 1 (NTSR1) eksprese ettiği gösterilen ileri evre metastatik/nüks solid tümörü mevcut hastalarda Ac-225 FPI-2059 tedavisinin güvenliğini, tolere edilebilirliğini, dozimetrisini, biyolojik dağılımını ve FK'sını araştırmak için tasarlanmıştır. Çalışmada aynı zaman da In-111 FPI-2058'in farmakodinamiği de incelenecektir. Çalışmaya toplamda 42 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın birincil sonlanım noktaları arasında her iki radyofarmasötüğün de güvenlik, tolerasyon, MTD ve organ radyasyon dozlarının belirlenmesi bulunmaktadır (26).

3. NCT03746431 - A Phase 1/2 Study of (Ac-225)-FPI-1434 Injection in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours (Faz 1/2)

- Bu çalışma In-111 FPI-1547 görüntülemesi ile artmış insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptör (IGF-1R) ekspresyonu gösterilen ileri evre ve dirençli solid tümör hastalarında Ac-225 FPI-1434 tedavisinin güvenlik, tolerasyon, FK, MTD ve R2PD'sini araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmada tek doz ve çoklu doz grubu olmak üzere iki kohort planlanmış olup hastaların bir kısmına tedavi öncesi Ac-225 ile işaretli olmayan FPI-1175 (soğuk antikor) uygulaması yapılacaktır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında yan etkinin, DLT'nin, tedavi etkinliğinin ve soğuk antikor uygulamasının tümör tutulumuna etkisinin belirlenmesi bulunmaktadır (27).

4. NCT05363605 - A Study of (Ac-225)-FPI-1966 in Participants with Advanced Solid Tumours (Faz 1/2)

- Bu çalışma fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) eksprese eden tedavi seçenekleri tükenmiş solid tümürlü hastalarda FGFR3 hedefleyen Ac-225 FPI-1966,

In-111 FPI-1967 ve vofatamab tedavilerinin güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve dağılımını araştırma amacıyla planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında yan etki profili, MTD, radyasyon dozu ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (28).

5. NCT04147819 - A First in Human Study of BAY2701439 to Look at Safety, How the Body Absorbs, Distributes and Excretes the Drug, and How Well the Drug Works in Participants with Advanced Cancer Expressing the HER2 Protein (Faz 1)

- Bu çalışmada araştırmacılar, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (HER2) hedefleyen Th-227 ile işaretli olan BAY2701439 ilacının tedavi seçenekleri tükenmiş HER2 pozitif ileri evre kanser hastalarında etkinliğini, uygun dozu ve ilaç biyodağılımı araştırma amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla HER2 pozitif kanseri bulunan 14 hastanın çalışmaya dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında uygun doz belirlenmesi, yanıt oranının belirlenmesi, yan etki ve biyodağılım parametreleri bulunmaktadır (29).

6. NCT05283330 - Safety and Tolerability of Pb-212 DOTAM-GRPR1 in Adult Subjects with Recurrent or Metastatic GRPR-expressing Tumors (Faz 1)

- Bu çalışmada gastrin salan peptid reseptörü (GRPR) eksprese eden nüks veya metastatik tümörü bulunan hastalarda GRPR'yi hedefleyen Pb-212 DOTAM-GRPR1 tedavisinin doz araştırması yapılacaktır. Çalışma 3+3 dizaynına göre planlanmış olup 50 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında R2PD, yan etki profili, biyodağılım ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (30).

Kaynaklar

1. Targeted Alpha Therapy With 225Actinium-PSMA-I&T of Castration-resiSTant Prostate Cancer (TATCIST) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05219500>
2. 225Ac-J591 Plus 177Lu-PSMA-I&T for mCRPC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886986>
3. Fractionated and Multiple Dose 225Ac-J591 for Progressive mCRPC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04506567>
4. ACTinium-J591 Radionuclide Therapy in PSMA-Detected Metastatic HOrmone-Sensitive Recurrent Prostate CaNcer (ACTION) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05567770>

5. Maximizing Responses to Anti-PD1 Immunotherapy With PSMA-targeted Alpha Therapy in mCRPC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04946370>
6. Dose Escalation and Efficacy Study of 212Pb-ADVC001 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05720130>
7. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate Alone and in Combination With Darolutamide, in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724747>
8. A Study of JNJ-69086420, an Actinium-225-Labeled Antibody Targeting Human Kallikrein-2 (hK2) for Advanced Prostate Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644770>
9. Study of RYZ101 Compared With SOC in Pts With Inoperable SSTR+ Well-differentiated GEP-NET That Has Progressed Following 177Lu-SSA Therapy <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05477576>
10. Study of RYZ101 in Combination With SoC in Subjects With SSTR+ ES-SCLC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05595460>
11. Targeted Alpha-Particle Therapy for Advanced SSTR2 Positive Neuroendocrine Tumors (212-Pb-VMT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05636618>
12. Targeted Alpha-emitter Therapy of PRRT Naive Neuroendocrine Tumor Patients (ALPHAMEDIX02) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153772>
13. A Safety Study of 212Pb-Pentixather Radioligand Therapy <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05557708>
14. Venetoclax and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867682>
15. Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03932318>
16. Lintuzumab-Ac225 in Combination With Cladribine + Cytarabine + Filgastrim + Mitoxantrone (CLAG-M) for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03441048>
17. 211At-BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Mixed-Phenotype Acute Leukemia <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03128034>
18. 211At-BC8-B10 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03670966>
19. Total Body Irradiation and Astatine-211-Labeled BC8-B10 Monoclonal Antibody for the Treatment of Nonmalignant Diseases <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083183>
20. Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466475>
21. 211At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579523>
22. Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myelom <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05363111>
23. MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults With Advanced Melanoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05655312>
24. Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05496686>
25. Actinium 225 Labeled Anti-CEA Antibody (Ac225-DOTA-M5A) for the Treatment of CEA Producing Advanced or Metastatic Cancers <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05204147>
26. A Study of [225Ac]-FPI-2059 in Adult Participants With Solid Tumours <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05605522>
27. A Phase 1/2 Study of [225Ac]-FPI-1434 Injection <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746431>
28. A Study of [225Ac]-FPI-1966 in Participants With Advanced Solid Tumours <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05363605>
29. A First in Human Study of BAY2701439 to Look at Safety, How the Body Absorbs, Distributes and Excretes the Drug, and How Well the Drug Works in Participants With Advanced Cancer Expressing the HER2 Protein <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04147819>
30. Safety and Tolerability of ²¹²Pb-DOTAM-GRPR1 ²¹²Pb-DOTAM-GRPR1 in Adult Subjects With Recurrent or Metastatic GRPR-expressing Tumors <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05283330>