



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

„ Zastosowanie terapii tandemowej LutaPol/ItraPol (177Lu/90Y-DOTATATE) jako skutecznego narzędzia w leczeniu nowotworów neuroendokrynych”

Projekt finansowany przez Agencję Badań Medycznych, Polska, numer projektu 2019/ABM/01/00077

Beneficjent: Narodowe Centrum Badań Jądrowych, Ośrodek Radioizotopów POLATOM

Partnerzy: Wojskowy Instytut Medyczny, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Świętokrzyskie Centrum Onkologii Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach, SP ZOZ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Okres realizacji: 2020 – 2025

Dofinansowanie: 16 225,35 zł

Kontakt: dr hab. Renata Mikołajczak (renata.mikolajczak@polatom.pl)

Streszczenie:

Chociaż nowotwory neuroendokryne (NEN) uznawane są za rzadkie, to w ostatnich latach w wielu opracowaniach i badaniach epidemiologicznych zauważono znaczne zwiększenie zapadalności i wykrywalności NEN. W leczeniu tych schorzeń na pierwszym planie pozostają długodziałające analogi somatostatyny. Dla pacjentów ze stwierdzoną podczas tego leczenia progresją choroby (w stadium, w którym nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego) terapią drugiego rzutu staje się leczenie radioizotopowe (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT) z użyciem analogów somatostatyny znakowanych radioizotopami ¹⁷⁷Lu lub ⁹⁰Y lub mieszkanką tych radioizotopów (tandem-PRRT).

Nowotwory NEN są heterogenne, ponadto u wielu chorych występują jednocześnie duże zmiany nowotworowe i niewielkie przerzuty, stąd hipoteza, że w ich niszczeniu bardziej skuteczne będzie łączenie efektu promieniowania dwóch radionuklidów o różnej energii promieniowania i różnym zasięgu w tkance, takich jak ¹⁷⁷Lu (max. 2 mm) i ⁹⁰Y (zasięg 10-12 mm). Po raz pierwszy w świecie takie badania rozpoczęto w Polsce w pierwszej dekadzie XXI wieku a ich efekty zostały opublikowane w 2011 r. Podobne próby podjęły inne ośrodki, głównie w Niemczech i w Australii. W literaturze brak jest randomizowanych badań oceniających wpływ tandem-PRRT na przeżycie całkowite chorych z NEN, a także porównujących tego typu leczenie ze stosowaniem terapii z użyciem jedynie ¹⁷⁷Lu (¹⁷⁷Lu-DOTATATE). Jednakże publikowane badania, obejmujące badania nierandomizowane i doświadczenia własne ośrodków klinicznych, sugerują przewagę mieszanki dwóch radioizotopów w stosunku do terapii mono-radioizotopowej.

W Narodowym Centrum Badań Jądrowych, Ośrodku Radioizotopów POLATOM w Świerku opracowane i obecnie wytwarzane są dopuszczone do stosowania dwa prekursorzy radiofarmaceutyków, ItraPol (⁹⁰Y chlorek, świadectwo rejestracji No. 22069 wydane 08.09.2014) oraz LutaPol (¹⁷⁷Lu chlorek, świadectwo rejestracji No. 22081 wydane 08.09.2014). Ponadto, w wyniku realizacji projektu

MultiSom (POIR/01.02.00-00-00-0041/15) opracowano nowy produkt leczniczy MultiSom (substancja czynna: DOTATATE) który znakowany ^{177}Lu lub ^{90}Y i mieszkanką ^{177}Lu z ^{90}Y , mógłby być użyty do przeprowadzenia takiego badania randomizowanego.

Narodowe Centrum Badań Jądrowych jako jednostka naukowa jest zainteresowany dalszymi badaniami zmierzającymi do dalszego, bardziej skutecznego wykorzystania wytwarzanych prekursorów radiofarmaceutycznych, dlatego występuje jako sponsor wnioskowanego niekomercyjnego, randomizowanego badania klinicznego DuoNen. Z kolei zainteresowanie przeprowadzeniem takiego badania wyrażają klinicyści z ośrodków klinicznych prowadzących terapię PRRT i posiadającymi doświadczenie w leczeniu chorych na NEN. Ośrodki te wyraziły wolę współpracy w badaniu w formie listów intencyjnych.

Celem badania jest opracowanie algorytmu leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek izotopowych ItraPol i LutaPol (^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -DOTATATE).

Celem szczegółowym jest ocena skuteczności spersonalizowanego leczenia chorych na NEN z użyciem mieszanek ^{177}Lu -DOTATATE i ^{90}Y -Lu-DOTATATE w porównaniu do standardowego leczenia chorych na NEN z użyciem ^{177}Lu -DOTATATE. Do badania zostanie zakwalifikowanych ok. 120 pełnoletnich pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym, potwierdzonym w badaniu histopatologicznym, dobrze i średnio zróżnicowanym (G1 i G2) nowotworem neuroendokrynnym, u których potwierdzono wysoką ekspresję receptorów somatostatynowych.

Pacjenci będą randomizowani do czterech grup:

- Grupa A – leczenie ^{177}Lu -DOTATATE dawkami o stałej radioaktywności 200 mCi

- Grupa B – leczenie ^{177}Lu -DOTATATE z ^{90}Y -Lu-DOTATATE – początkowo w proporcji 100:50 mCi/mCi. Na podstawie badań obrazowych i farmakokinetyki oraz

wyliczonych dawek pochłoniętych w guzie i nerkach w kolejnych cyklach proporcja ^{90}Y do stałej radioaktywności ^{177}Lu będzie indywidualnie dobierana.

- Grupa C - leczenie ^{177}Lu -DOTATATE z ^{90}Y -Lu-DOTATATE – początkowo w proporcji 100:50 mCi/mCi. Na podstawie badań obrazowych i farmakokinetyki oraz

wyliczonych dawek pochłoniętych w guzie i nerkach w kolejnych cyklach proporcja ^{177}Lu do stałej radioaktywności ^{90}Y będzie indywidualnie dobierana.

- Grupa D - leczenie ^{177}Lu -DOTATATE początkowo dawką 200 mCi a następnie dawką indywidualizowaną na podstawie badań obrazowych i farmakokinetyki oraz wyliczonych dawek pochłoniętych w guzie i nerkach.

Ocena efektów leczenia obejmować będzie badania obrazowe oraz badania biochemiczne i hormonalne. Na podstawie uzyskanych wyników w każdej grupie zostaną ocenione:

- czas do progresji choroby (PFS), ogólne przeżycie (OS), procent chorych, u których wystąpiła regresja, stabilizacja, czy progresja choroby,

- bezpieczeństwo poszczególnych sposobów PRRT.

Oczekiwany efektem badania będzie opracowanie zindywidualizowanych algorytmów leczenia chorych na NEN z zastosowaniem PRRT lub tandem-PRRT, pozwalających uzyskać zwiększoną skuteczność leczenia w porównaniu do terapii standardowej.