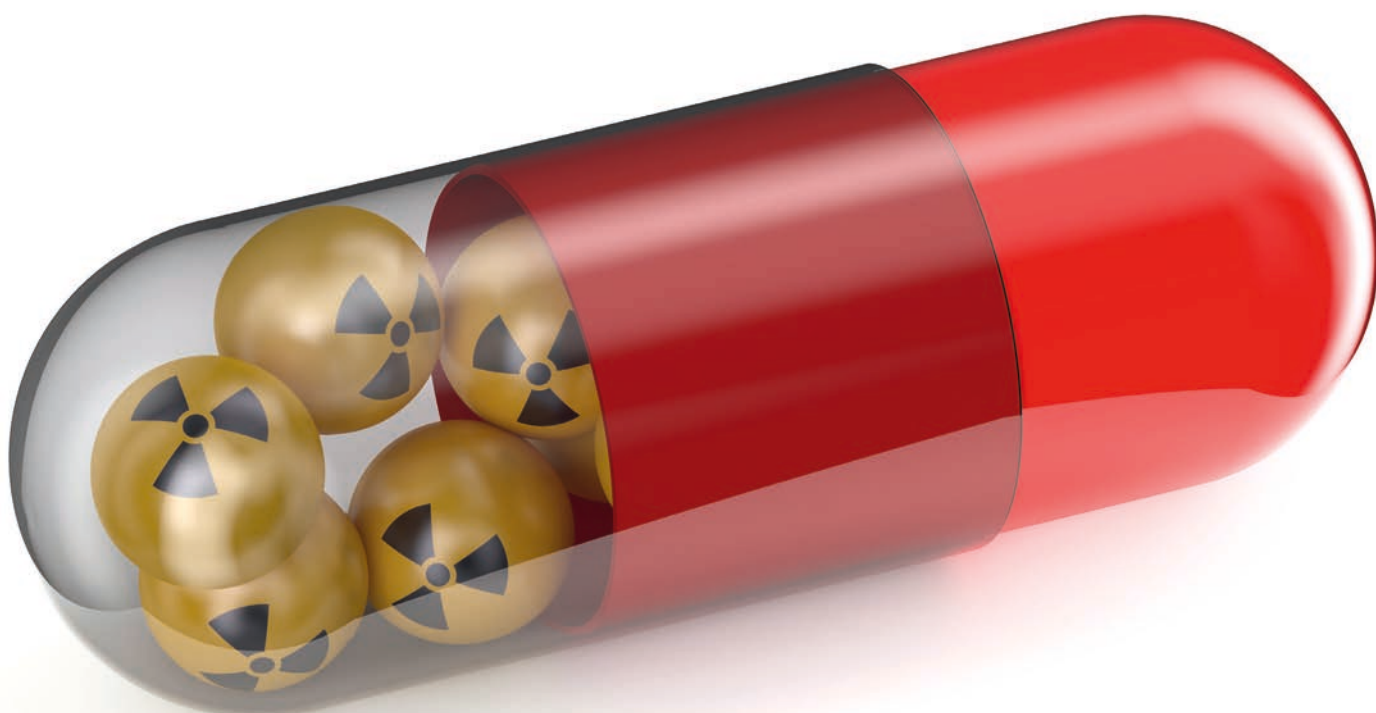


Målsökande radioaktiva läkemedel ökar hoppet för effektiv behandling

Antalet målsökande läkemedel ökar lavinartat, och med dem följer även ett ansvar att hitta rätt behandling till rätt patient i rätt tid. I den här utvecklingen kan målsökande radioaktiva läkemedel komma att spela en stor roll. Tillsammans med nya strålsensitiverings-strategier kan målsökande radioaktiva läkemedel ligga till grund för en framtida mer effektiv cancerbehandling med ökad överlevnad och färre biverkningar. Det skriver docent **Marika Nestor** vid Uppsala universitet i en högaktuell översikt av ämnesområdet.



Det har pratats länge om radioaktiva cancerläkemedel bland forskare och inom sjukvården, men först på senare tid har även allmänheten fått upp ögonen för denna nya typ av läkemedel. Under våren 2018 ledde Aftonbladets artikelserie ”Prostatacancer – var god dröj” till att svenska sjukhus blev nedringda av patienter som ville ta del av de revolutionerande nya radioaktiva läkemedel som tidningen skrev om.

Radiofarmaka är dock inte någon ny företeelse inom onkologin. Patienter med sköldkörtelcancer har behandlats med radioaktivt jod sedan 40-talet. Med denna metod drar man nytta av sköldkörtelcancer-cellernas jodpumpar som pumpar in radiojodet i cancercellerna. På så sätt skapas en effektiv lokal strålterapi av tumören, samtidigt som normalvävnad skonas. Dessa jodpumpar finns emellertid inte på andra typer av cancerceller, vilket gör att andra målsökningsstrategier behövs. Det har dock behövts ett antal årtionden för att utveckla tekniken för att expandera vidare till mer renodlat målsökande radiofarmaka och en större arsenal av radionuklider.

Idag finns ett tiotal radioaktiva läkemedel som är godkända eller i sena kliniska prövningar, bland annat Lutathera (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) som har visat sig dubblera femårsöverlevnaden hos patienter med neuroendokrin cancer, samt ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mot prostatacancer. Dessa läkemedel binder specifikt till somatostatinreceptorer respektive PSMA (prostate-specific membrane antigen) på cancercellernas yta. Metoden bygger på att de antigen som de målsökande molekylerna riktas mot finns i betydligt högre omfattning på cancerceller jämfört med normala celler. De målsökande molekylerna injiceras i blodet och tar sig sedan till tumörcellerna, där de binder till de antigen som de är anpassade för. De radioaktiva molekylerna ansamlas då på cancercellerna, och enligt samma princip som för radiojodbehandlingen så uppnår man då en målsökande strålterapi där tumörcellerna utsätts för en väsentligt större stråldos än den omgivande vävnaden. Detta gör att behandlingen har potential att bli betydligt mer tumorspecifik och kraftfull än dagens strålbehandlingar.

MÅLSÖKANDE MOLEKYLER

Grunden för denna typ av målsökande strålterapi är cancermålsökande molekyler, exempelvis antikroppar, som används för att transportera och ansamla radionukliden till cancercellerna. Utvecklingen av nya metoder för att selektera och framställa målsökande molekyler har varit avgörande för framgången, ett område som belönades med Nobelpriset i kemi 2018. Idag står antikroppsbaseerade läkemedel för en tredjedel av de målsökande läkemedel som är godkända eller i sena kliniska prövningar i västvärlden, där cirka två tredjedelar av dessa verkar inom onkologin. Även nya typer av målsökande molekyler är på frammarsch, där mindre molekyler och målsökande peptider har rönt stora framgångar i fältet.

De målsökande läkemedlen kan ha en cancerhämmande effekt i sig själva, genom att exempelvis blockera tillväxtreceptorer på cancercellernas yta eller genom att aktivera kroppens immunförsvar. Herceptin är ett exempel på ett

sådant målsökande läkemedel, där den monoklonala antikroppen trastuzumab binder till den bröstcancer-associerade receptorn HER2 och hämmar cancerens tillväxt. Steget från en målsökande molekyl till ett målsökande cytostatikum behöver sedan inte vara långt. Kadcyla är en sådan variant, där man har fäst toxinet emtansine på trastuzumab. Ett problem i fältet är dock att behandlingen kan selektera fram de cancerceller som inte har den målsökta receptorn, vilket leder till att canceren kan bli resistent mot behandlingen på längre sikt. Genom att byta ut cytostatikan mot en radionuklid kan risken för resistens reduceras, eftersom radionukliden även bestrålar närliggande celler, vare sig de har den målsökta receptorn eller ej.

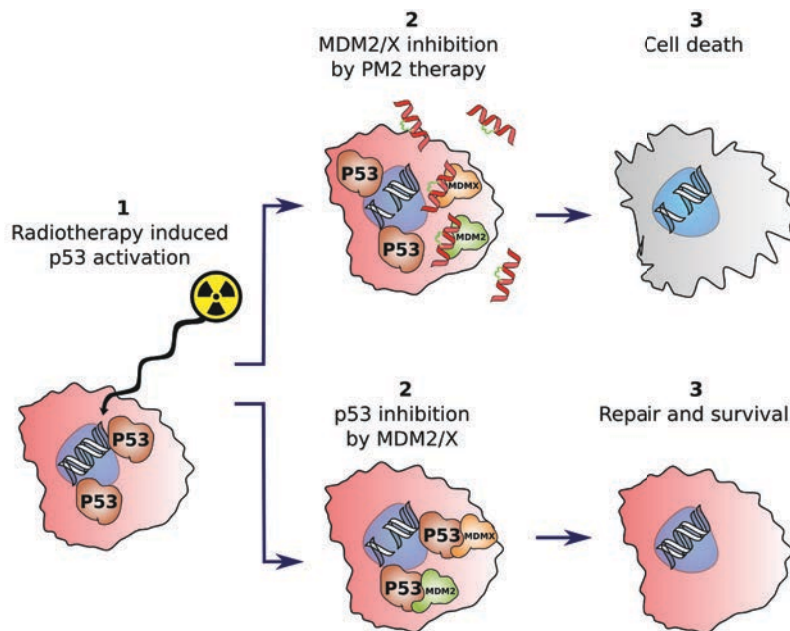
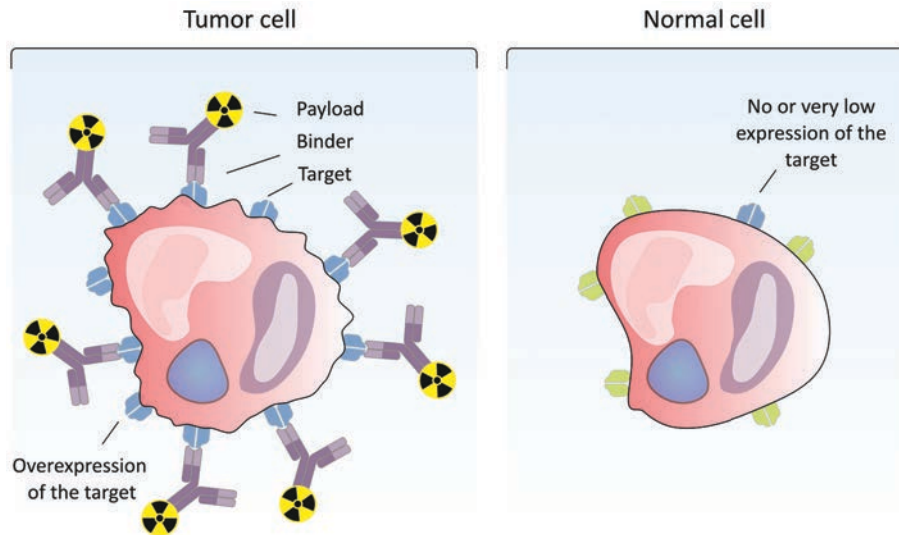
” De målsökande läkemedlen kan ha en cancerhämmande effekt i sig själva, genom att exempelvis blockera tillväxtreceptorer på cancercellernas yta eller genom att aktivera kroppens immunförsvar.

KAN FÖLJA LÄKEMEDLETS VÄG

En stor fördel med radioaktiva läkemedel är att man med hjälp av nuklearmedicinska undersökningar, där strålningen från läkemedlet registreras utifrån av en kamera, kan följa läkemedlets väg i kroppen. På så sätt kan man mäta när och hur mycket av radiofarmakan som ansamlas i tumören eller i känsliga organ. Det här kan användas för att visualisera tumörerna, hitta rätt patientgrupp för behandlingen, men även för att kunna skraddarsy behandlingen genom att anpassa dos och antal behandlingar för varje enskild patient. På exempelvis Akademiska sjukhuset i Uppsala har man använt individualiserad dosimetri för patienter som behandlas med Lutathera, och har därför kunnat ge enskilda patienter upp till tio doser av läkemedlet, till skillnad från standardbehandlingen på fyra.

Att hitta lämpliga måltavlor för målsökande strålterapi är avgörande för att få en effektiv behandling, men minst lika viktigt är valet av radionuklid som ska fästas till målsökarmolekylen. Flertalet radionuklider används idag för terapeutisk behandling. Betastrålare som ¹⁷⁷Lu och ¹³¹I används i många fall, med strålningsräckvidder på cirka 30–50 celldiametrar och halveringstider på runt en vecka. Strålningsräckvidden och halveringstiden för en radionuklid gör att man får ytterligare möjligheter att skraddarsy behandlingen, genom att matcha räckvidd med tumörstorlek, samt tiden som läkemedlet är radioaktivt med den behandlings-

••• radioaktiva läkemedel



Illustrationer: Diana Spiegelberg

tid man vill uppnå. Även alfastrålare som ^{225}Ac och ^{213}Bi har visat stor potential i flertalet studier. Alfastrålning levererar tio gånger mer energi än betastrålning, och med en kortare räckvidd (bara några få celldiameter) kan mycket små cancervolymer bestrålas utan att skada omgivande normalvävnad.

ÖKA EFFEKTEN YTTRELIGARE

Det pågår även mycket forskning för att öka effekten av den levererade stråldosen. Exempelvis genom att fraktionera behandlingen, individualisera dosimetrin, och kombinera olika målsökare eller radionuklider. På så vis kan högre doser levereras till tumören, utan att överskrida dosgränsen i normala organ. Man kan även kombinera strålterapi med andra typer av icke-radioaktiva behandlingar för att på så sätt få en additiv ("1+1=2") behandlingseffekt i tumören. Ett

relativt nytt fält är att kombinera extern eller målsökande strålterapi med läkemedel som gör cancercellerna extra känsliga för strålning, och på så sätt uppnå en synergistisk ("1+1=3") behandlingseffekt. Det finns idag flertalet målsökande läkemedel, godkända eller i kliniska prövningar, där den cancerhämmande effekten skulle kunna samverka med strålterapi. Ett exempel på det är våra studier där vi kombinerat p53-skyddande behandling med strålterapi.

p53 är ett protein i cellen som brukar kallas för "genomets väktare". Om cellen utsätts för stress, som exempelvis strålning, så uppregleras p53 i cellen, vilket leder till att den skadade cellen går i apoptos. Cancerceller behöver sätta p53 ur funktion för att kunna växa och dela sig obegränsat. I hälften av fallen innebär det att p53 är muterat och inte längre funktionellt. I den andra halvan med funktionellt p53 (wt p53) har cancercellerna ofta löst det genom att istället

••• radioaktiva läkemedel

se till att det finns stora mängder av MDM2, vars roll är att binda och inaktivera p53. Det innebär att i de fall där cancercellerna har funktionellt p53 skulle man kunna skydda p53 genom att inaktivera MDM2. Eftersom strålterapi innebär att mängden p53 uppreglas, skulle därför en kombination av strålterapi och p53-skyddande behandling kunna öka chanserna att den bestrålade cancercellen går i apoptos.

SYNERGISTISK TERAPIEFFEKT

I ett samarbetsprojekt med Sir David Lane, som var en av de forskare som upptäckte p53, har vi kunnat undersöka om hypotesen stämmer. Lanes labb har utvecklat peptider som binder till och inaktiverar MDM2. Vi kunde visa att strålning uppreglade p53 i våra wt p53 cancerceller, och att peptiderna stabiliserade p53-nivåerna i upp till 48h i både odlade och experimentella kolorektalcancermodeller. När vi kombinerade strålterapi och p53-skyddande behandling kunde vi se en synergistisk terapieffekt, där antalet celler som gick i apoptos ökade, och där medianöverlevnaden i tumörbärande möss förlängdes med 50 procent jämfört med gruppen som fick enbart strålterapi. I tumörer utan funktionellt p53 gav kombinationsbehandlingen som väntat ingen förbättrad effekt. I pågående studier har vi sedan kunnat verifiera den strålsensitiverande effekten av p53-skyddande behandling i skivepitelcancer, både i kombination med extern eller målsökande radioterapi, samt i neuroblastom. Just neuroblastom är en särskilt relevant cancerform för dessa försök, då en stor andel av neuroblastomcellerna har funktionellt p53. Dessutom har flertalet av dessa cancerceller somatostatinreceptorer på ytan, vilket innebär att det skulle kunna vara möjligt att behandla dessa cancerformer med Lutathera. Eftersom neuroblastom är en vanlig cancerform hos barn är det dock extra viktigt att reducera stråldosen för att undvika långsiktiga effekter av strålterapi. I preliminära försök har vi kombinerat p53-skyddande peptider med Lutathera i tumörsfäroider från neuroblastom. Med kombinationsbehandlingen kunde vi uppnå samma effekt som med enbart Lutathera, men med en tredjedel av Lutatheradosen. Det skulle kunna innebära att patienterna i framtiden kan behandlas med en lägre stråldos, men med bättre terapieffekt.

Framtidens cancerbehandlingar utvecklas alltmer mot att bli mer och mer skräddarsydda för den enskilde patienten, med otaliga möjligheter till olika kombinationsbehandlingar utifrån tumörens egenskaper. Antalet målsökande läkemedel ökar lavinartat, och med dem följer även ett ansvar att hitta rätt behandling till rätt patient i rätt tid. Det är vår förvisning att målsökande radioaktiva läkemedel kan komma att spela en stor roll i denna utveckling, och att dessa tillsammans med nya strålsensitiverings-strategier kan ligga till grund för en framtida mer effektiv cancerbehandling med ökad överlevnad och färre biverkningar.

REFERENSER:

- Conventional Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):181-197. doi: 10.1016/j.ecl.2018.11.005. Ylli D¹, Van Nostrand D², Wartofsky L³.
- Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. Strosberg J¹, El-Haddad G¹, Wolin E¹, Hendifar A¹, Yao J¹, Chasen B¹, Mittra E¹, Kunz PL¹, Kulke MH¹, Jacene H¹, Bushnell D¹, O'Dorisio TM¹, Baum RP¹, Kulkarni HR¹, Caplin M¹, Lebtahi R¹, Hobday T¹, Delpassand E¹, Van Cutsem E¹, Benson A¹, Srirajaskanthan R¹, Pavel M¹, Mora J¹, Berlin J¹, Grande E¹, Reed N¹, Seregni E¹, Öberg K¹, Lopera Sierra M¹, Santoro P¹, Thevenet T¹, Erion JL¹, Ruzniewski P¹, Kwekkeboom D¹, Krenning E¹; NETTER-1 Trial Investigators.
- PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals for Imaging and Therapy. *Semin Nucl Med*. 2019 Jul;49(4):302-312. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008. Epub 2019 Apr 30. Wester HJ¹, Schottelius M².
- Radioactive drugs emerge from the shadows to storm the market
Elie Dolgin *Nature Biotechnology* volume36, pages1125–1127 (2018)
- 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Cameron D¹, Piccart-Gebhart MJ², Gelber RD³, Procter M⁴, Goldhirsch A⁵, de Azambuja E⁶, Castro G Jr⁷, Untch M⁸, Smith I⁹, Gianni L¹⁰, Baselga J¹¹, Al-Sakaff N¹², Lauer S¹², McFadden E⁴, Leyland-Jones B¹³, Bell R¹⁴, Dowsett M⁹, Jackisch C¹⁵; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.
- HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *Breast*. 2018 Jun;39:80-88. doi: 10.1016/j.breast.2018.03.006. Epub 2018 Apr 6. Escrivá-de-Romaní S¹, Arumí M², Bellet M³, Saura C⁴.
- Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jun;45(6):970-988. doi: 10.1007/s00259-018-3945-z. Epub 2018 Mar 1. Garske-Román U^{1,2}, Sandström M³, Fröss Baron K⁴, Lundin L⁵, Hellman P⁵, Welin S⁴, Johansson S⁴, Khan T⁴, Lundqvist H³, Eriksson B⁴, Sundin A⁵, Granberg D⁴.
- Avoiding drug resistance through extended drug target interfaces: a case for stapled peptides. *Wei SJ, Chee S, Yurlova L, Lane D, Verma C, Brown C, Ghadessy F. Oncotarget*. 2016 May 31;7(22):32232-46. doi: 10.18632/oncotarget.8572.
- Stapled peptides with improved potency and specificity that activate p53. *Brown CJ, Quah ST, Jong J, Goh AM, Chiam PC, Khoo KH, Choong ML, Lee MA, Yurlova L, Zolghadr K, Joseph TL, Verma CS, Lane DP. ACS Chem Biol*. 2013 Mar 15;8(3):506-12. doi: 10.1021/cb3005148. Epub 2012 Dec 18.
- The MDM2/MDMX-p53 Antagonist PM2 Radiosensitizes Wild-Type p53 Tumors. *Spiegelberg D, Mortensen AC, Lundsten S, Brown CJ, Lane DP, Nestor M. Cancer Res*. 2018 Sep 1;78(17):5084-5093. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0440. Epub 2018 Jul 19.

MARIKA NESTOR, DOCENT OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR IMMUNOLOGI, GENETIK OCH PATOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET, MARIKA.NESTOR@IGP.UU.SE

