

# The clinical translation of targeted radionuclide therapy with Lu-177 and Ac-225: from radionuclide to standard of care



**E.L. Hooijman**

26 november 2025

Erasmus Universiteit, Rotterdam

*Promotores:*

Prof. F.A. Verburg, MD, PhD

Prof. P.H.M. van der Kuy, PhD

*Co-promotores:*

R.H. de Blois, PhD

S.L.W. Koolen, PhD

De behandeling van prostaatkanker blijft een van de uitdagingen binnen de moderne oncologie. Dit geldt in het bijzonder voor het gemetastaseerde castratieresistente stadium (mCRPC), waarin de therapeutische mogelijkheden beperkt zijn en de prognose vaak ongunstig is. In de afgelopen jaren is radionuclide therapie naar voren gekomen als veelbelovende, doelgerichte behandeloptie. Onder deze therapieën heeft [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA veel aandacht gekregen

vanwege het vermogen om selectief met het prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) te binden, een eiwit dat sterk tot expressie komt in prostaatkankercellen. In dit proefschrift is er onderzoek gedaan naar de ontwikkeling, optimalisatie en klinische implementatie van radionuclide therapie, met een focus op zowel [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA als [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA, en worden de uitdagingen besproken rond radiolabeling, kwaliteitscontrole en de impact van radiolyse op de therapeutische effectiviteit. Daarnaast wordt [<sup>225</sup>Ac]Ac-DOTA-TATE, een DOTA-gebaseerd radiofarmacon gericht op neuro-endocriene tumoren, gebruikt als model en referentiepunt voor de bredere toepassing van alfa therapie.

Radiofarmaca vallen onder dezelfde regelgeving als conventionele geneesmiddelen, maar hun unieke radiochemische eigenschappen vereisen specifieke aandacht. Na synthese van radiofarmaca wordt vaak gebruik gemaakt van radio-TLC om de radiochemische opbrengst (RCY) te bepalen. Hoewel nuttig, heeft deze methode duidelijke beperkingen bij het opsporen van afbraakproducten door radiolyse. Radiolyse, het uiteenvallen van moleculen door blootstelling aan straling, kan de stabiliteit en effectiviteit van radiofarmaca ernstig beïnvloeden. In mijn proefschrift tonen wij aan dat high-performance liquid chromatography (HPLC) essentieel is voor nauwkeurige detectie daarvan, omdat deze techniek pieken van afbraakproducten door radiolyse kan identificeren en de radiochemische

zuiverheid (RCP) kan bepalen. Er is aangetoond dat afname van RCP correleert met verminderde celbinding, wat kan resulteren in verminderde effectiviteit van de therapeutische uitkomst. Het opnemen van HPLC analyse in de validatiefase van klinische implementatie van een niet geregistreerd radiofarmacon is daarom cruciaal om productzuiverheid te waarborgen en daarmee de effectiviteit van behandelingen.

Afbraakproducten door radiolyse zijn dus moeilijk te detecteren, maar kunnen grote klinische consequenties hebben. Het kan de zuiverheid van het radiofarmacon aanzienlijk veranderen, wat kan leiden tot toxiciteit of verminderde therapeutische werkzaamheid *in vivo*. In mijn proefschrift is de radiolabeling doelbewust aangepast zodat er verschillende hoeveelheden van radiochemische zuiverheid (50%, 70% en 97%) verkregen werden, en is dit *in vivo* onderzocht in muismodellen. SPECT/CT beelden toonden aan dat een lagere RCP resulteert in een duidelijke afname van de tumor-tot-nier ratio en verminderde tumorspecifieke binding. Deze resultaten benadrukken het belang van betrouwbare onzuiverheden-detectie. Er zijn verschillende analyses van HPLC methoden vergeleken en resultaten lieten zien dat analyse gebaseerd op gebufferde fosfaat eluensen geen significante voordelen bood ten opzichte van conventionele TFA-gebaseerde methoden. Een ringonderzoek bevestigde dat afbraakproducten door radiolyse consistent kunnen worden gemeten, mits er op de juiste

manier wordt gevalideerd. Om de radiochemische bevindingen in een bredere context te plaatsen, hebben wij een systematische review geschreven waarin [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA werd vergeleken met alternatieve behandelstrategieën voor mCRPC, deze klinische studies laten de effectiviteit van [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA bij mCRPC zien. Patiënten behandeld met deze therapie lieten verbeteringen zien in zowel algehele overleving (OS) als progressievrije overleving (PFS), naast significante dalingen in PSA-niveaus (biomarker). Specifieke kenmerken, zoals viscerale metastasen, jongere leeftijd en verhoogde LDH-waarden, werden daarbij geassocieerd met kortere OS en PFS. Daarentegen profiteerden patiënten met lymfekliermetastasen het meest van [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA. Ondanks de prestaties ten opzichte van andere behandelingen in termen van PFS en PSA-respons, ging [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T gepaard met verhoogde toxiciteit, waaronder graad 3/4 bijwerkingen.

Voor patiënten die niet of slechts gedeeltelijk reageren op [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA, biedt [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA een veelbelovend alternatief. Met hogere responspercentages en substantiële PSA-dalingen opent deze therapie nieuwe perspectieven. Tandemtherapie, waarbij beide radionucliden gecombineerd worden, heeft geleid tot significante PSA-afnames en ziektestabilisatie, maar toxiciteitsproblemen zoals xerostomie en niercomplicaties blijven aandacht vragen. Het optimaliseren van behandelingscycli, patiëntselectie en therapeutische strategieën is noodzakelijk om bijwerkingen te minimaliseren.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat in op het werken met Ac-225 gelabelde radiofarmaca, met nadruk op productie, kwaliteitscontrole en de

veilige toepassing. De belangstelling voor gerichte alfatherapie met Ac-225 is snel toegenomen, gedreven door de veelbelovende klinische effecten. Ac-225 kan worden gekoppeld aan verschillende biologische vectoren, waardoor tumoren heel precies kunnen worden behandeld terwijl het off-target effect wordt beperkt. Radiolabeling met Ac-225 vereist zorgvuldige optimalisatie van labelingcondities zoals pH, temperatuur en het gebruik van quenchers om radiolyse te verminderen. Voor klinische implementatie is cross-validatie van meerdere technieken noodzakelijk, waaronder radio-TLC, HPLC, high-purity germanium (HP-Ge) detectors en gammatellermetingen. De productie van GMP-kwaliteit Ac-225 gelabelde radiofarmaca is complex vanwege de specifieke vervalreeks en introductie van verschillende radioactieve dochters en is daarom tijdrovend en vereist hooggekwalificeerd personeel. De combinatie van lastige alfadetectie en de hoge toxiciteit van Ac-225 zorgt ervoor dat er maar een beperkte activiteit nodig is voor therapie maar bemoeilijkt de kwaliteitscontrole.

Ons onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift richtte zich op het verbeteren van de labelingefficiëntie voor DOTA-gerelateerde radiofarmaca, waarbij DOTA-TATE als model is gebruikt. Er is aangetoond dat een hogere pH tijdens radiolabeling de oplosbaarheid van storende metaalionen zoals ijzer, zink en koper verminderen, waardoor hun interferentie in het labelingsproces afneemt. Tegelijkertijd blijft Ac-225 onder deze omstandigheden in ionische vorm aanwezig, wat de binding aan de DOTA chelator versterkt en de labelingefficiëntie verbetert. Deze inzichten zijn van groot belang voor de optimalisatie

van radiolabeling voor DOTA-geconjugeerde farmaca en gelieerde therapieën.

Deze radiochemische inzichten vormen de basis voor de verdere klinische toepassing van Ac-225 gelabelde radiofarmaca. In de context van prostaatkanker blijkt [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-I&T een veelbelovende optie, vooral voor patiënten met progressieve ziekte na behandeling met [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T. De eerste fase I dosis escalatiestudies hebben al bemoedigende resultaten laten zien, en uitbreiding naar fase II en III onderzoeken wordt binnenkort verwacht. Daarmee zal [<sup>225</sup>Ac]Ac-PSMA-I&T naar alle waarschijnlijkheid een steeds belangrijkere rol spelen in de behandeling van mCRPC. Parallel hieraan biedt [<sup>225</sup>Ac]Ac-DOTA-TATE gericht op neuro-endocriene tumoren een mogelijkheid voor een bredere toepassing van gerichte alfatherapie. De hier opgedane basale kennis van radiochemie in combinatie met kwaliteitscontrole draagt direct bij aan de betrouwbaarheid en toepasbaarheid van Ac-225 therapieën in verschillende klinische settings.

Voor de patiënt betekent dit onderzoek dat nieuwe, nauwkeuriger en beter gecontroleerde radionuclidetherapieën niet alleen de kans op een effectieve behandeling vergroten, maar ook de veiligheid verbeteren. Door optimalisatie van radiolabeling en kwaliteitscontrole kunnen mogelijke onbedoelde bijwerkingen worden beperkt, terwijl de kans op tumorrespons toeneemt. Uiteindelijk biedt dit perspectief op een langere overleving en een hogere kwaliteit van leven voor mensen met gemetastaseerde prostaatkanker of neuro-endocriene tumoren. ♦