

ZAVIRALCI CLDN ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju

Povzetek

Adenokarcinomi požiralnika (EC), gastroezofagealnega prehoda (GEP) in želodca so agresivni tumorji z visoko stopnjo smrtnosti. Ker so simptomi nespecifični, so EC, GEP in GC ponavadi diagnosticirani v pozni fazi in je zato napoved preživetja slaba. Standardni način zdravljenja je kemoterapija, ki temelji na preparatih platine in fluoropirimidinov. Večinoma se uporabljajo režimi, ki temeljijo na kombinaciji fluoropirimidinov in platine. Klavdini so družina tesno spojenih molekul, ki uravnavajo prepustnost, pregradne funkcije in polarnost epitelijskih plasti. Zolbetuksimab je prvi v razredu himernih monoklonskih imunoglobulinskih protiteles G1, ki se veže na CLDN18.2. Pri bolnikih z napredovalim tumorjem želodca/gastroezofagealnega prehoda in adenokarcinomom požiralnika, ki izražajo CLDN18.2, je dodajanje zolbetuksimaba k EOX v prvi liniji zdravljenja zagotovilo daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celotno preživetje v primerjavi s samim EOX. Ključne besede:

Adenokarcinomi požiralnika, adenokarcinom gastroezofagealnega prehoda, adenokarcinom želodca, klavdin, zolbetuksimab

Adenokarcinomi požiralnika (EC), gastroezofagealnega prehoda (GEP) in želodca so agresivni tumorji z visoko stopnjo smrtnosti. Ker so simptomi nespecifični, so EC, GEP in GC ponavadi diagnosticirani v pozni fazi in je zato napoved preživetja slaba. Standardni način zdravljenja je kemoterapija, ki temelji na preparatih platine in fluoropirimidinov. Večinoma se uporabljajo režimi, ki temeljijo na kombinaciji fluoropirimidinov in platine. Nove različne tarčne terapije, imunoterapija in nove kemoterapije širijo možnosti zdravljenja, vendar pa sta prvi dve skupini uporabni le za določene podskupine bolnikov glede na molekularne označevalce. Novi načini zdravljenja širijo možnosti zdravljenja bolnikov s tumorji zgornjih prebavil. Kljub tem možnostim zdravljenja le malo bolnikov preživi dve leti po začetku prve linije zdravljenja. Izboljšanje preživetja bolnikov z napredovalim rakom

GC/GEJ in EC ostaja izziv za nove raziskave in kombiniranje različnih terapevtskih pristopov, s katerimi bi lahko dodatno izboljšali izid teh bolnikov.

Klavdini so družina tesno spojenih molekul, ki uravnavajo prepustnost, pregradne funkcije in polarnost epitelijskih plasti. V normalnem zdravem tkivu je klavdin 18.2 (CLDN18.2) prisoten izključno v tesnih stikih celic želodčne sluznice. Epitopi CLDN18.2 v tesnih stikih supramolekularnega kompleksa so večinoma nedostopni intravenskim (iv.) protitelesom. Kot posledica motene celične polarnosti, povezane z maligno transformacijo, epitopi CLDN18.2 postanejo izpostavljeni in na voljo za vezavo s ciljnim monoklonskimi protitelesi. Izražanje CLDN18.2 se vzdržuje pri želodčnih rakih in želodčnih metastazah.

Zolbetuksimab je prvi v razredu himernih monoklonskih imunoglobulinskih protiteles G1, ki se veže na CLDN18.2 in posreduje smrt tumorskih celic preko odvisnosti od protiteles celične citotoksičnosti (ADCC) in odvisna od komplementa citotoksičnosti (CDC). Zolbetuksimab se je izkazal kot učinkovito zdravilo v monoterapiji z obvladljivim varnostnim profilom v študijah, ki so vključevale predhodno zdravljene CLDN18.2-pozitivne bolnike z napredovalim G/GEJ. Predklinični podatki so pokazali močno terapevtsko sinergijo med zolbetuksimabom in citotoksičnim zdravilom 17. Nedavno objavljeni rezultati raziskave faze IIa-MONO so pokazali, da je monoterapija z zolbetuksimabom dobro prenosljiva in ima protitumorsko delovanje pri bolnikih, ki so CLDN18.2-pozitivni z napredovalim G/GEJ. Cilj raziskave FAST je bil ocena učinkovitosti in varnosti/prenašanja zolbetuksimaba v kombinaciji z epirubicinom + oksaliplatinom + kapecitabinom (EOX) v primerjavi z EOX kot zdravilom prve izbire za bolnike z napredovalim /GEJ ali EC s pozitivnim CLDN18.2.

Randomizirana raziskava faze II (NCT01630083; „FAST“) je potekala v 49 centrih v šestih državah. Bolniki so bili randomizirani 1:1 za prejemanje EOX ali zolbetuksimaba + EOX.

Pri analizi je imelo 42 od 77 (55 %) bolnikov z zolbetuksimab + EOX in 62 od 84 (74 %) bolnikov z EOX dogodka za izračun časa do napredovanja bolezni (PFS). V splošni populaciji (popolna analiza nabora populacije) je prišlo do statistično znatnega zmanjšanja tveganja za bolnika po zdravljenju z zolbetuksimabom + EOX v primerjavi z EOX (HR, 0,44; 95 % IZ, 0,29-0,67; P <0,0005) (slika 2A). Mediana PFS je

bila 7,5 mesecev (95 % IZ, 5,6–11,3) za zolbetuksimab + EOX in 5,3 mesecev (95 % IZ, 4,1–7,1) z EOX. Zdravljenje z zolbetuksimabom + EOX je bilo povezano tudi z daljšo mediano celotnega preživetja (OS) in statistično značilno zmanjšanje tveganja za smrt v primerjavi z EOX 13,0 (95 % IZ, 9,7–18,7) v primerjavi z 8,3 (95 % IZ, 6,9–10,2) meseca; HR, 0,55; 95 % IZ, 0,39–0,77; $p < 0,0005$. PFS in OS pri 12, 18 in 24 mesecih sta bila številčno višja pri zolbetuksimabu + EOX kot z EOX.

V celotni populaciji sta se tako PFS [razmerje ogroženosti (HR) = 0,44; 95-% interval zaupanja (CI), 0,29–0,67; $p < 0,0005$] in OS (HR $\frac{1}{4}$ 0,55; 95 % IZ, 0,39–0,77; $p < 0,0005$) pomembno izboljšala z zolbetuksimabom + EOX v primerjavi s samim EOX. Ta pomembna korist PFS se je ohranila pri bolnikih z zmerno do močno izraženim CLDN18.2 v 70 % tumorskih celic (HR = 0,38; 95 % IZ, 0,23–0,62; $p < 0,0005$). Večina neželenih učinkov (AE), povezanih z zolbetuksimabom + EOX (slabost, bruhanje, nevtropenija, anemija) je bila stopnje 1-2. Neželeni učinki stopnje 3 na splošno niso bili bistveno povečani pri zolbetuksimab + EOX v primerjavi z EOX.

Pri bolnikih z napredujočim tumorjem želodca/gastroezofagealnega prehoda in adenokarcinomom požiralnika, ki izražajo CLDN18.2, je dodajanje zolbetuksimaba k EOX v prvi liniji zdravljenja zagotovilo daljše preživetje brez napredovanja bolezni in celotno preživetje v primerjavi s samim EOX. Zolbetuksimab + EOX so bolniki na splošno dobro prenašali, neželeni učinki so bili obvladljivi. Klinična raziskava faze III za oceno klinične koristi zolbetuksimaba pri bolnikih z zmerno do močno ekspresijo CLDN18.2 v 70 % tumorskih celic.

Literatura

1. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.
2. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-4997.
3. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biol*. 2017;39(7), 1010428317714626.
4. Smyth EC, Moehler M. Late-line treatment in metastatic gastric cancer: today and tomorrow. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11, 1758835919867522.
6. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697.
7. Ding L, Lu Z, Lu Q, Chen YH. The claudin family of proteins in human malignancy: a clinical perspective. *Cancer Manag Res*. 2013;5:367-375.
8. Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, Yang WX. Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms. *Mol Biol Rep*. 2013;40(11):6123-6142.
9. Turner JR, Buschmann MM, Romero-Calvo I, Sailer A, Shen L. The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;36:204-212.
10. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. claudin-18, a novel downstream target gene for the TEBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol*. 2001;21(21):7380-7390.
11. Türeci O, Koslowski M, Helftenbein G, et al. Claudin-18 gene structure, regulation, and expression is evolutionarily conserved in mammals. *Gene*. 2011;481(2):83-92.
12. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res*. 2008;14(23):7624-7634.
13. Sentani K, Oue N, Tashiro T, et al. Immunohistochemical staining of Reg IV and claudin-18 is useful in the diagnosis of gastrointestinal signet ring cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(8):1182-1189.
14. Jun KH, Kim JH, Jung JH, Choi HJ, Chin HM. Expression of claudin-7 and loss of claudin-18 correlate with poor prognosis in gastric cancer. *Int J Surg*. 2014;12(2):156-162.
15. Sahin U, Schuler M, Richly H, et al. A phase I dose-escalation study of IMAB362 (Zolbetuximab) in patients with advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *Eur J Cancer*. 2018;100:17-26.
16. Türeci Ö, Mitnacht-Kraus R, Wöll S, Yamada T, Sahin U. Characterization of zolbetuximab in pancreatic cancer models. *Oncoimmunology*. 2018;8(1):e1523096.
17. Türeci O, Sahin U, Schulze-Bergkamen H, et al. A multicentre, phase IIa study of zolbetuximab as a single agent in patients with recurrent or refractory advanced adenocarcinoma of the stomach or lower oesophagus: the MONO study. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1487-1495.
18. U, Türeci O, Manikhas G, Lordick F, A Rusyn A et al. FAST: a randomised phase II study of zolbetuximab (IMAB362) plus EOX versus EOX alone for first-line treatment of advanced CLDN18.2-positive gastric and gastro-oesophageal adenocarcinoma, *Ann Oncol*; 2021 May;32(5):609-619