

ZAVIRALCI FGFR2 ZA ZDRAVLJENJE TUMORJEV PREBAVIL

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem

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. Aberantni receptor 2 za fibroblastni rastni faktor (FGFR2) je obetavna terapevtska tarča za gastroezofagealne rake. Pomnoževanje gena *FGFR2* in čezmerno izražanje FGFR2b, spojene variante FGFR2, se pojavlja pri raku želodca in požiralnika. Bemarituzumab je prvo specifično ciljno zdravilo na prekomerno ekspresijo proteina FGFR2b pri raku želodca. Čeprav zdravljenje z bemarituzumabom ni pomembno vplivalo na izboljšano preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi s placebom v celotni populaciji, lahko zdravljenje izboljša rezultate za bolnike s HER2-negativnim in prekomerno izraženim FGFR2b z adenokarcinomom želodca. Bemarituzumab v kombinaciji s kemoterapijo po shemi mFOLFOX6 se nadalje raziskuje pri bolnikih s prekomernim izražanjem FGFR2b pri predhodno nezdavljanih napredovalih adenokarcinomih želodca ali gastroezofagealnega prehoda v fazi 3 preskušanj.

Ključne besede: adenokarcinom želodca, FGFR2, bemartizumab

Uvod

Rak želodca je peti najpogostejše diagnosticiran rak in četrti vodilni vzrok smrti zaradi raka globalno. Kemoterapija z nivolumabom ali brez njega je priporočljivo zdravljenje za ljudi s HER2-negativnim rakom. Mediana celotnega preživetja za 80–85 % bolnikov, ki imajo napredovali HER2-negativni gastroezofagealni rak, je približno 12–14 mesecev, zato potrebujemo nova in učinkovita zdravila z novimi molekularnimi tarčami. Aberantni receptor 2 za fibroblastni rastni faktor (FGFR2) je obetavna terapevtska tarča za gastroezofagealne rake. Pomnoževanje gena

FGFR2 in čezmerno izražanje *FGFR2b*, spojene variante *FGFR2*, se večkrat pojavi pri raku želodca in požiralnika. V nekaj raziskavah so ugotovili, da sta obe spremembi povezani s slabo bolnikovo prognozo. Bemarituzumab (prej znan kot FPA144) je rekombinantno, afukozilirano, humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 kapa, ki se veže na zunajcelično domeno *FGFR2b*, zavira aktivacijo *FGFR2b* in ima okrepljeno od protiteles odvisno celično citotoksičnost proti tumorskim celicam, ki izražajo *FGFR2b*(18–21). Bemarituzumab je bil posebej zasnovan tako, da povzroči aktivacijo *FcγRIIIa* (znan tudi kot CD16a), kar povečana vezavno afiniteta bemarituzumaba za naravne celice ubijalke z okrepljeno od protiteles odvisnostjo celično posredovana citotoksičnost v, dokazano v predkliničnih študijah. V klinični raziskavi faze I z monoterapijo z bemarituzumabom je le-ta privedel do objektivnih odzivov pri petih (18 %) od 28 bolnikov, ki so imeli adenokarcinom želodca, odporen na kemoterapijo in visoko prekomerno ekspresijo *FGFR2b*. Glede na slabe rezultate pri bolnikih s HER2-negativnim, napredovalim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, so zasnovali randomizirano preskušanje faze II. Raziskava FIGHT je bila zasnovana za raziskovanje učinkovitosti in varnosti bemarituzumaba v kombinaciji z modificirano kemoterapijo s 5-fluorouracilom, levkovorinom in oksaliplatinom (mFOLFOX6) za prvo linijo zdravljenja odraslih s *FGFR2b*-izraženim napredovalim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda.

V randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano raziskavo faze II (FIGHT) so vključili bolnike, stare nad 18 let s HER2-negativnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, določenim *FGFR2b* in stanjem zmogljivosti 0–1 po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Vključenih je bilo 144 kliničnih mest po vsem svetu iz 17 držav. Bolniki s predhodnim zdravljenjem s katerim koli selektivnim zaviralcem poti FGF–FGFR so bili izključeni. Primerni bolniki so bili naključno dodeljeni (1:1) z uporabo randomizacije, stratificirani glede na geografsko regijo, predhodno zdravljenje s kurativnim namenom in dajanje mFOLFOX6 ob pregledu statusa *FGFR2b* bodisi bemarituzumab (15 mg/kg telesne mase) ali ustrezni placebo intravensko vsaka 2 tedna. Vsi bolniki so prejeli mFOLFOX6 (oksaliplatin 85 mg/m², levkovorin 400 mg/m² in 5-fluorouracil kot 400 mg/m² bolus, čemur sledi 2400 mg/m² v približno 46 h) intravensko vsaka 2 tedna. Bolniki so prejeli zdravljenje do napredovanja bolezni (opredeljeno z merili za oceno odziva pri solidnih tumorjih [RECIST] različica 1.1), nesprejemljive toksičnosti, preklica privolitve ali smrti. Primarni končni cilj je bilo

preživetje brez napredovanja bolezni pri populaciji, ki se je nameravala zdraviti (opredeljena kot vsi bolniki, naključno dodeljeni zdravljenju). Varnost je bila ocenjena pri vseh bolnikih, ki so prejeli vsaj en odmerek predpisanega zdravljenja.

Med 14. novembrom 2017 in 8. majem 2020 je bilo pregledanih 910 bolnikov, 155 pa jih je bilo naključno razporejenih v bemarituzumab (n=77) ali placebo (n=78). Mediana starosti je bila 60,0 let (IQR 51,0–67,0), 44 (28 %) udeleženi je bilo žensk, (72 %) in 111 moških, 89 (57 %) Azijcev in 61 (39 %) belcev. V času primarne analize in pri medianem spremljanju 10,9 mesecev (IQR 6,3–14,2) je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni 9,5 mesecev (95 % IZ 7,3–12,9) v skupini z bemarituzumabom in 7,4 mesecev (5,8–8,4) v skupini s placebo (razmerje ogroženosti [HR] 0,68 [95 % IZ 0,44–1,04; p=0,073]. Pogosti neželeni učinki stopnje 3 ali hujši so bili zmanjšano število nevtrofilcev (23 [30 %] od 76 v skupini z bemarituzumabom proti 27 [35 %] od 77 v skupini s placebo), spremembe na roženici (18 [24 %] proti nobeni), nevtropenija (deset [13 %] proti sedmim [9 %]), stomatitis (sedem [9 %] proti enemu [1 %]) in anemija (šest [8 %] proti desetim [13 %]). O resnih neželenih dogodkih, ki so nastali med zdravljenjem, so poročali pri 24 (32 %) bolnikih v skupini z bemarituzumabom in 28 (36 %) v skupini s placebo. Resni neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z mFOLFOX6, so se pojavili pri devetih (12 %) bolnikih v skupini z bemarituzumabom in pri 15 (19 %) bolnikih v skupini s placebo. Dogodki na roženici vseh stopenj (neželeni dogodki posebnega pomena) so se pojavili pri 51 (67 %) bolnikih v skupini z bemarituzumabom in osem (10 %) v skupini s placebo; o dogodkih na roženici stopnje 3 so poročali le pri 18 (24 %) bolnikih v skupini z bemarituzumab. Z zdravljenjem povezane smrti so se pojavile pri treh bolnikih v skupini z bemarituzumabom (dva zaradi zaradi sepse, eden zaradi pljučnice) in nobenem v skupini, ki je prejela placebo. V tej raziskavi faz 2 je kljub statistično pomembnem izboljšanju preživetja brez napredovanja bolezni je zdravljenje z bemarituzumabom pokazalo obetavno klinično učinkovitost. V raziskavi faze 3 preiskujejo bemarituzumab in mFOLFOX6 za dokaz statistične pomembnosti s predhodno nezdravljenimi, napredovalimi adenokarcinomi želodca ali gastroezofagealnega prehoda s prekomerno ekspresijo FGFR2b.

Bemarituzumab je prvo specifično tarčno zdravilo za prekomerno izražanje proteina FGFR2b pri raku želodca. Čeprav zdravljenje z bemarituzumabom ni pomembno vplivalo na izboljšano preživetje brez

napredovanja bolezni v primerjavi s placebom v celotni populaciji, lahko zdravljenje izboljša rezultate za bolnike s HER2-negativnim in prekomerno izraženim FGFR2b-adenokarcinomom želodca. Bemarituzumab plus mFOLFOX6 se nadalje raziskuje pri bolnikih s prekomernim izražanjem FGFR2b pri predhodno nezdravljenih napredovalih adenokarcinomih želodca ali gastroezofagealnega prehoda v fazi 3 preskušanja FORTITUDE-101 (NCT05052801) ter z mFOLFOX6 in nivolumabom v fazi 3 preskušanja FORTITUDE-102 (NCT05111626)

Literatura

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–49.
2. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30: 19–33.
3. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27–40.
4. Högnér A, Moehler M. Immunotherapy in gastric cancer. *Curr Oncol* 2022; 29: 1559–74.
5. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490–99.
6. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603: 942–48.
7. Zhang J, Tang PMK, Zhou Y, et al. Targeting the oncogenic FGF-FGFR axis in gastric carcinogenesis. *Cells* 2019; 8: 637.
8. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, et al. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2015; 18: 227–38.
9. Klempner SJ, Madison R, Pujara V, et al. FGFR2-altered gastroesophageal adenocarcinomas are an uncommon clinicopathologic entity with a distinct genomic landscape. *Oncologist* 2019; 24: 1462–68.
10. Su X, Zhan P, Gavine PR, et al. FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study. *Br J Cancer* 2014; 110: 967–75.
11. Matsumoto K, Arao T, Hamaguchi T, et al. FGFR2 gene amplification and clinicopathological features in gastric cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 727–32.
12. Pierce KL, Deshpande AM, Stohr BA, et al. FPA144, a humanized monoclonal antibody for both FGFR2-amplified and nonamplified, FGFR2b-overexpressing gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2014; 32 (suppl 15): e15074 (abstr).
13. Powers J, Palencia S, Foy S, et al. FPA144, a therapeutic monoclonal antibody targeting the FGFR2b receptor, promotes antibody dependent cell-mediated cytotoxicity and stimulates sensitivity to PD-1 in the 4T1 syngeneic tumor model. *Cancer Res* 2016; 76 (suppl 14): 1407 (abstr).
14. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Qin S, Yamaguchi K, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study; *Lancet Oncol* 2022; 23: 1430–40