

# Carbonic anhydrase IX (CAIX) gerichte oncologische beeldvorming en therapie: naar de nier en verder

D.N.J. Wyndaele, MD

*Onafhankelijk nucleair geneeskundige, Assen, Nederland*

## Samenvatting

Carbonic anhydrase IX (CAIX) wordt steeds meer erkend vanwege zijn cruciale rol in de pathofysiologie van kanker, met name vanwege expressie in hypoxische tumoromgevingen en de associatie met agressieve tumoren met een slechte prognose. CAIX kan worden ingezet voor kankerbeeldvorming en therapeutische strategieën, met name met het chimerische monoklonale antilichaam girentuximab dat CAIX met hoge specificiteit herkent en bindt. Hoewel de CAIX-targeting eigenschappen van girentuximab aangetoond zijn bij patiënten met niercelcarcinoom, bestuderen recente en lopende klinische onderzoeken de rol van CAIX bij niet-renale solide tumoren. Deze review biedt achtergrondinformatie over de CAIX-targeting eigenschappen van girentuximab, en over klinische onderzoeken die girentuximab gebruiken voor theranostiek bij niet-renale kankers.

## Inleiding

De zoektocht naar nieuwe kankerdoelwitten heeft een spannende wending genomen met de opkomst van carbonic anhydrase IX (CAIX)-targeting. CAIX is een membraanenzym behorend

tot de carbonic anhydrase-familie, dat de omkeerbare hydratatie van kooldioxide naar bicarbonaat en protonen katalyseert (1). Onder normale fysiologische omstandigheden wordt het op lage niveaus tot expressie gebracht in het maag-darmkanaal, met name in de maag en galwegen (2). CAIX heeft aandacht getrokken vanwege zijn overexpressie in een breed scala aan tumoren en de associatie met een slechte prognose, vooral bij heldercellig niercelcarcinoom (ccRCC), maar ook bij borst-, rectum-, blaas-, hoofd/hals- en baarmoederhalskanker (3-7). De overexpressie van CAIX in tumoren wordt grotendeels toegeschreven aan de hypoxische micro-omgeving (3) en mutatie van von Hippel-Lindau (VHL), die voorkomt bij ongeveer 90% van ccRCC (8). Girentuximab (ook bekend als cG250) is een chimerisch monoklonaal antilichaam dat CAIX met hoge affiniteit bindt (9). Gelabeld met verschillende radio-isotopen heeft het potentieel om te worden gebruikt als zowel een therapeutisch als een diagnostisch middel (theranostiek). Onlangs hebben de resultaten van de fase III ZIRCON-trial een hoge diagnostische prestatie aangetoond van  $^{89}\text{Zr}$ -girentuximab PET/CT-beeldvorming voor detectie, karakterisering en differentiatie van ccRCC en extrarenale laesies (10). Deze trial, samen met groeiend onderzoek, onderstreept het potentieel van CAIX-targeting om de

klinische behandeling voor patiënten met primaire en gemetastaseerde ccRCC en andere kankertypes te hervormen. Deze review biedt achtergrondinformatie over de CAIX-targeting eigenschappen van girentuximab en bespreekt het huidige klinische trial landschap in niet-renale kankers.

## Mechanisme van actie van girentuximab en studies bij nierkanker

Girentuximab is uitgebreid bestudeerd sinds de jaren 1980 (11) en is geëvalueerd met verschillende gebonden radioactieve tracers. De fase III REDECT-trial evalueerde radioactief gelabeld girentuximab met jodium-124 ( $^{124}\text{I}$ )-girentuximab PET/CT voor karakterisering van niermassa's en vond een hogere gevoeligheid en specificiteit met  $^{124}\text{I}$ -girentuximab PET/CT dan met contrast-verbeterde CT (12). Daaropvolgende trials maakten gebruik van  $^{89}\text{Zr}$ -gelabeld girentuximab.  $^{124}\text{I}$ - en  $^{89}\text{Zr}$ -gelabeld girentuximab vertonen vrijwel identieke binding (13) en na initiële opname worden beide complexen geïnternaliseerd door endocytose (14). Na intracellulaire katabolisme van het radioconjugaat blijft  $^{89}\text{Zr}$  in doelcellen (15), terwijl na internalisatie van het  $^{124}\text{I}$ -girentuximab/CAIX-complex  $^{124}\text{I}$  snel uit de cel wordt geëlimineerd na lysosomale afbraak (16). Onlangs werd in de fase III ZIRCON-trial aangetoond dat

[<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT een hoge diagnostische prestatie had voor de detectie van ccRCC bij patiënten met niet-gedetermineerde niermassa's, met een algehele gevoeligheid van 85,5% en een specificiteit van 87,0%. In kleine laesies ≥2 cm nam de gevoeligheid en specificiteit toe tot respectievelijk 96,7% en 96,7% (10). De ZIRCON-trial toonde ook de mogelijkheid van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab om extrarenale laesies vaker te detecteren dan conventionele CT, met name voor bot- en levermetastatische laesies (17). Resultaten zijn in lijn met resultaten uit de IMPACT-trial; auteurs meldden dat [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab-beeldvorming een detectiepercentage van 70% had, dat toenam tot 91% bij gebruik in combinatie met CT-beeldvorming voor de detectie van laesies bij nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerde ccRCC (18). Zo is [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab-beeldvorming een veelbelovend instrument voor de detectie, differentiatie en karakterisering van renale en extrarenale laesies. De theranostische potentie van radioactief gelabeld girentuximab voor patiënten met ccRCC wordt ook onderzocht. Een fase II-trial gebruikte indium-111 (<sup>111</sup>In) gelabeld girentuximab om patiënten met gemetastaseerd ccRCC

te selecteren voor een eenmalige intraveneuze dosis (2405 MBq/m<sup>2</sup>) lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu) gelabeld girentuximab ([<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab) therapie. Negen van de veertien patiënten vertoonden ziektestabilisatie, die niet dosisafhankelijk was, en de behandeling werd over het algemeen goed verdragen. Myelotoxiciteit verhinderde herbehandeling bij sommige patiënten, maar was tijdelijk en omkeerbaar (19). De auteurs suggereren dat gepersonaliseerde doseringen en combinatietherapieën kunnen helpen bij het optimaliseren van [<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab-therapie. Huidige studies die gebruik maken van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab om patiënten te selecteren en gerichte stralingstherapie te leveren met [<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab bij ccRCC, zijn STARLITE-2 (NCT05239533), dat [<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab in combinatie met het antilichaam nivolumab onderzoekt, en STARLITE-1 (NCT05663710), dat [<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab in combinatie met nivolumab en de remmer cabozantinib onderzoekt (20,21).

**Huidige klinische onderzoeken gericht op CAIX bij niet-renale kanker**

Het doel van de lopende prospectieve, open-label fase II

STARBURST (NCT05563272) klinische trial is onderzoek naar het gebruik van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT-beeldvorming voor niet-invasieve evaluatie van de tumorexpressie van CAIX bij solide tumoren, waaronder (maar niet beperkt tot) cervicale, colorectale, slokdarm-, niet-kleincellige long-, kleincellige long-, ovarium-, pancreas- en maagkankers; galwegkanker, levercel-, hoofd/hals-squameuze cellen en nasofaryngeale carcinomen; en glioblastoom (22). Patiënten zullen een enkele toediening van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab ontvangen en vijf dagen later een PET/CT-beeldvorming ondergaan. Representatieve patiëntbeelden worden getoond in figuur 1. De resultaten van de trial zullen een grotere trial informeren om het theranostische potentieel te onderzoeken voor patiënten met tumortypes die de grootste affiniteit hebben voor [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab. Een lopende open-label, single-arm, multicentrische dosisescalatietriale STARSTRUCK (NCT05868174) maakt gebruik van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab om patiënten met CAIX-expresserende solide tumoren te selecteren. Patiënten moeten progressie hebben vertoond op of na erkende standaardbehandelingen

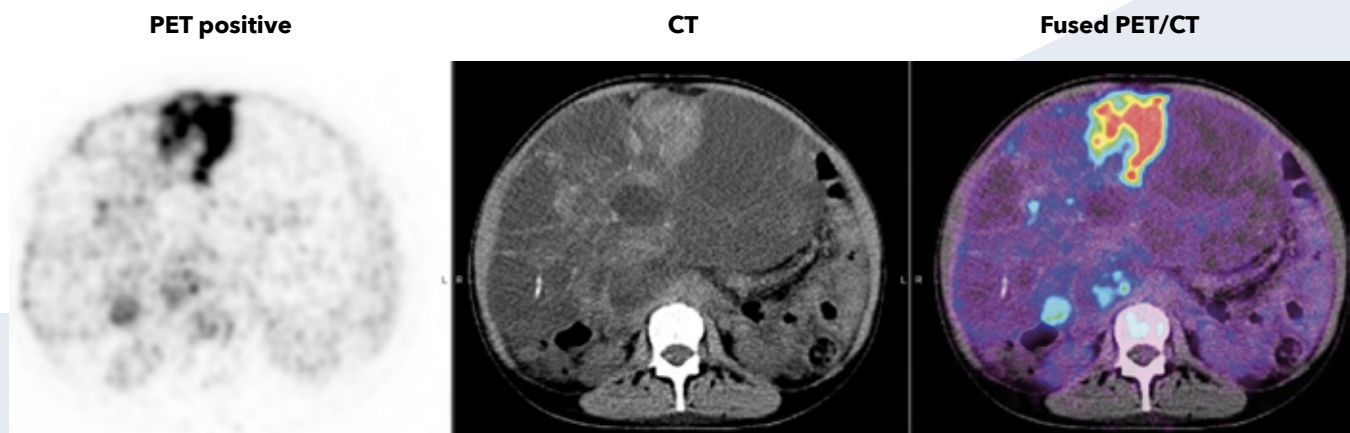


Figure 1. Representative patient images from STARBURST trial. 47-year old female patient with colorectal cancer. Left, [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET-positive abdominal masses. Middle, axial CT with arrow pointing to abdominal mass. Right, fused axial PET/CT. Images courtesy of STARBURST trial sponsor.

en niet in aanmerking komen voor resectie met curatieve intentie, of niet in aanmerking komen of niet instemmen met erkende standaardbehandelingen. Het primaire doel is om de veiligheid en verdraagbaarheid van [<sup>177</sup>Lu] Lu-girentuximab in combinatie met peposertib te beoordelen en om de maximale getolereerde combinatie van [<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab met de DNA-dubbelstrengsbreukremmer peposertib te bepalen. Een combinatie van drie verschillende activiteiten van [<sup>177</sup>Lu]Lu-girentuximab en drie verschillende dosisniveaus van peposertib zal worden geëvalueerd. De lopende fase II OPALESCENCE (NCT04758780) klinische trial onderzoekt [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT bij patiënten met gemetastaseerd triple-negatief borstkanker (TNBC). Het primaire doel is om te evalueren hoe CAIX-gerichte beeldvorming met PET kan worden gebruikt voor de diagnose en stadiëring van TNBC. Voorlopige gegevens tonen een algehele gevoeligheid van [<sup>89</sup>Zr] Zr-girentuximab PET/CT van 87,5%, met een gevoeligheid van 100% voor laesies in de borst, huid, bijnier en hersenen, en een gevoeligheid van respectievelijk 88,0% en 91,9% voor lymfeklieren en bot. [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT detecteerde bijna alle gemetastaseerde laesies bij 67% van de patiënten, en twee patiënten vertoonden geen CAIX-expressie op tumorlaesies (23). [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT bij patiënten met TNBC kan minimale invasieve, volledige lichaamskennis bieden over de expressie van CAIX in laesies, in tegenstelling tot de informatie die wordt verkregen door biopsieën, die overeenkomen met slechts een of twee laesies. Bovendien illustreren de resultaten de interesse in [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT als een targetingmiddel voor TNBC-patiënten, wat kan leiden tot een mogelijke theranostische benadering (23). De fase I PERTINENCE

klinische trialanalyse is gaande om de werkzaamheid van [<sup>89</sup>Zr] Zr-girentuximab-beeldvorming bij patiënten met niet-spieerinvasieve blaaskanker (NMIBC) te onderzoeken (24). De primaire en secundaire doelstellingen zijn respectievelijk de biodistributie en de veiligheid en verdraagbaarheid van [<sup>89</sup>Zr] Zr-girentuximab toegediend via intravesicale instillatie te beoordelen. Voorlopige resultaten tonen geen extravasculaire lekkage, en bij 50% van de patiënten met positieve immunohistochemie (IHC) werden opnames op de blaaswand bevestigd door transurethrale blaasresectie voor een patiënt met overeenkomstige recidiefhaarden en door inflammatoire littekenreactie voor de tweede patiënt. Voor de twee andere ingeschreven patiënten werd geen opname waargenomen in overeenstemming met negatieve IHC (25). De fase I ZiPUP (<sup>89</sup>Zirconium-gelabeld girentuximab PET bij urotheelkankerpatiënten) trial (NCT05046665) is gaande om de haalbaarheid te onderzoeken van het gebruik van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab PET/CT als een stadiëringsmodaliteit voor urotheel- en blaaskanker door de opname van het isotoop door de kanker te onderzoeken. Deze trial omvat twee cohorten van volwassen patiënten: degenen met bekende gemetastaseerde urotheelcarcinoom en blaaskanker, en degenen die een primaire stadiëring ondergaan voor recent gediagnosticeerde urotheelcarcinoom of blaaskanker (26,27). Voor patiënten die een radicale cystectomie ondergaan, zullen daaropvolgende histologische bevestigingen van gebieden met verhoogde opname retrospectief worden gecorreleerd met PET-scans (28).

### Conclusie

De expressie van CAIX bij ccRCC heeft veelbelovende resultaten opgeleverd met behulp van [<sup>89</sup>Zr]Zr-girentuximab

PET/CT-beeldvorming om niet-invasief ccRCC, de meest voorkomende en agressieve nierkanker, te detecteren en karakteriseren. De betrokkenheid van CAIX bij een grote verscheidenheid aan kankertypes maakt het een levensvatbaar doelwit voor theranostische ontwikkeling met girentuximab, en huidige klinische studies onderzoeken de expressie van CAIX bij TNBC, NMIBC en urotheelkanker. Toekomstige trials in zowel ccRCC als daarbuiten streven ernaar het therapeutisch en theranostisch potentieel van girentuximab te onderzoeken, bijvoorbeeld met een gerichte alfa-therapie met astatine-211 (29). Het CAIX-bindende cyclische peptide DPI-4452, gelabeld met diagnostische (<sup>68</sup>Ga) of therapeutische (<sup>177</sup>Lu) radio-isotopen, biedt een nieuw theranostisch koppel om CAIX-expresserende tumoren te targeten.

### Openbaarmaking

Medische schrijf- en redactieondersteuning werden verstrekt door Jess Roetman en Stefanie D. Martina (Telix Pharmaceuticals). De auteur heeft de inhoud en opzet bedacht en kritisch beoordeeld en goedgekeurd in alle versies. ♦

### References

1. Occhipinti R, Boron WF. Role of carbonic anhydrases and inhibitors in acid-base physiology: insights from mathematical modeling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15)
2. Nocentini A, Donald WA, Supuran CT. Human carbonic anhydrases. *Carbonic Anhydrases.* 2019. p. 151-85
3. Ward C, Meehan J, Gray M, et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX), cancer, and radiation responsiveness. *Metabolites.* 2018;8(1)
4. van Kuijk SJ, Yaromina A, Houben R, et al. Prognostic significance of

- carbonic anhydrase IX expression in cancer patients: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2016;6:69
5. Korkeila E, Talvinen K, Jaakkola PM, et al. Expression of carbonic anhydrase IX suggests poor outcome in rectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(6):874-80
  6. Koukourakis MI, Bentzen SM, Giatromanolaki A, et al. Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 alpha and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(5):727-35
  7. Liao SY, Darcy KM, Randall LM, et al. Prognostic relevance of carbonic anhydrase-IX in high-risk, early-stage cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):452-8
  8. Young AC, Craven RA, Cohen D, et al. Analysis of VHL Gene Alterations and their Relationship to Clinical Parameters in Sporadic Conventional Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(24):7582-92
  9. Stillebroer AB, Mulders PF, Boerman OC, Oyen WJ, Oosterwijk E. Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy. *Eur Urol.* 2010;58(1):75-83
  10. Shuch BM, Pantuck AJ, Bernhard J-C, et al. Results from phase 3 study of 89Zr-DFO-girentuximab for PET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma (ZIRCON). *J Clin Oncol.* 2023;41(6)
  11. Oosterwijk E, Ruiter DJ, Hoedemaeker PJ, et al. Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. *Int J Cancer.* 1986;38(4):489-94
  12. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):187-94
  13. Cheal SM, Punzalan B, Doran MG, et al. Pairwise comparison of 89Zr- and 124I-labeled cG250 based on positron emission tomography imaging and nonlinear immunokinetic modeling: in vivo carbonic anhydrase IX receptor binding and internalization in mouse xenografts of clear-cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(5):985-94
  14. Steffens MG, Boerman OC, Oosterwijk-Wakka JC, et al. Targeting of renal cell carcinoma with iodine-131-labeled chimeric monoclonal antibody G250. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1529-37
  15. Stillebroer AB, Franssen GM, Mulders PF, et al. ImmunoPET imaging of renal cell carcinoma with (124)I- and (89)Zr-labeled anti-CAIX monoclonal antibody cG250 in mice. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013;28(7):510-5
  16. Press OW, DeSantes K, Anderson SK, Geissler F. Inhibition of catabolism of radiolabeled antibodies by tumor cells using lysosomotropic amines and carboxylic ionophores. *Cancer Res.* 1990;50(4):1243-50
  17. Shuch BM, Pantuck AJ, Bernhard J-C, et al. 89Zr-DFO-girentuximab PET/CT imaging can accurately detect clear cell renal cell carcinoma primary and secondary lesions in patients with renal masses at conventional imaging, results from ZIRCON phase 3 study. *J Nucl Med.* 2023;64
  18. Verhoeff SR, Van Es SC, Boon E, et al. Lesion detection by [(89)Zr] Zr-DFO-girentuximab and [(18)F]FDG-PET/CT in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(9):1931-9
  19. Muselaers CH, Boers-Sonderen MJ, van Oostenbrugge TJ, et al. Phase 2 Study of Lutetium 177-Labeled Anti-Carbonic Anhydrase IX Monoclonal Antibody Girentuximab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69(5):767-70
  20. NCT05239533: Study of nivolumab in combination With 177Lu-girentuximab for kidney cancer 2022 [updated 05 December 2023.]
  21. NCT05663710: Phase 1b/2 Study of combination 177Lu girentuximab plus cabozantinib and nivolumab in treatment naïve patients with advanced clear cell RCC 2022 [updated 15 February 2024.]
  22. NCT05563272: 89Zr-girentuximab for PET Imaging of CAIX Positive Solid Tumors: ClinicalTrials.gov; 2021 [updated 21 February 2023.]
  23. Rousseau C, Heymann MF, Frenel JS, et al. Promising clinical performance of 89Zirconium-labelled girentuximab PET-CT for imaging metastatic triple negative breast cancer patients (OPALESCENCE). *San Antonio Breast Cancer Symposium; 2023; San Antonio, TX*
  24. NCT04897763: Assessment of safety, tolerability, radiation dosimetry, and imaging Properties of 89Zr-labeled girenTuximab (89Zr-girentuximab) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) (PERTINENCE): ClinicalTrials.gov; 2021 [updated 21 February 2023.]
  25. Rousseau C, Tousseau, Heymann T, et al. Preliminary results of a clinical feasibility study with intravesically instilled 89Zr-labeled Girentuximab in patients with non-muscle-invasive bladder cancer for future alpha-immunotherapy. *EJNMMI.* 2022

26. Al-Zubaidi M, Viswambaram P, McCombie S, et al. (89)Zirconium-labelled girentuximab ((89)Zr-TLX250) PET in Urothelial Cancer Patients (ZiPUP): protocol for a phase I trial of a novel staging modality for urothelial carcinoma. *BMJ Open*. 2022;12(4):e060478
27. Hayne D, Gauci R, Al-Zubaidi M, et al. 89Zirconium-labelled girentuximab (89Zr-TLX250) PET in patients with urothelial cancer (ZiPUP): A phase I trial of a novel staging modality for urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(16)
28. NCT05046665: Phase I Study to Evaluate the Diagnostic Performance of 89Zirconium Girentuximab PET in Urothelial Cancer Patients (ZiPUP): *ClinicalTrials.gov*; 2021
29. Targeted alpha therapy candidate: bladder cancer study completes enrolment: Telix Pharmaceuticals; 2022 [updated 24 August 2022. Available from: [https://telixpharma.com/news-views/targeted-alpha-therapy-candidate-bladder-cancer-study-completes-enrolment/.](https://telixpharma.com/news-views/targeted-alpha-therapy-candidate-bladder-cancer-study-completes-enrolment/)]

Voor u als  
NVNG-lid  
vrije toegang  
tot alle uitgaven!

[www.tijdschriftvoornucleairegeneskunde.nl](http://www.tijdschriftvoornucleairegeneskunde.nl)