

CLDN18.2在晚期胃癌治疗中的临床意义及应用的研究进展

陈晨宇¹, 陶克龙^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴文理学院附属第一医院(绍兴市人民医院)胃肠外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年7月22日; 录用日期: 2025年8月16日; 发布日期: 2025年8月26日

摘要

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 根据GLOBOCAN 2020年的估计, 胃癌造成约80万人死亡(占有癌症死亡的7.7%), 是男女癌症死亡的第四大原因。在晚期或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者中, 其中位总生存期仅8~12个月。尽管人类表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)靶向治疗为特定人群带来了福音, 但由于胃癌细胞具有高度的异质性, 曲妥珠单抗(HER2, 单克隆抗体)仅对15%~20%的HER2阳性晚期胃癌具有抗肿瘤活性。Claudin18.2是一类存在于上皮和内皮紧密连接中的整合素膜蛋白, 是紧密连接的重要组成部分。有研究表明, 其在肿瘤的发生发展中具有促进作用。因此, 本文就CLDN18.2的结构与功能、在胃癌患者中的分布情况及其在晚期胃癌治疗中的现状加以总结, 共同探讨未来发展的方向。

关键词

胃癌, CLDN18.2, Zolbetuximab, CAR-T, ADC

Research Progress on Clinical Significance and Application of CLDN18.2 in the Treatment of Advanced Gastric Cancer

Chenyu Chen¹, Kelong Tao^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University (Shaoxing People's Hospital), Shaoxing Zhejiang

Received: Jul. 22nd, 2025; accepted: Aug. 16th, 2025; published: Aug. 26th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 陈晨宇, 陶克龙. CLDN18.2 在晚期胃癌治疗中的临床意义及应用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1792-1799. DOI: 10.12677/acm.2025.1582427

Abstract

Gastric cancer is one of the most prevalent malignant tumors of the digestive tract. According to GLOBOCAN estimates from 2020, gastric cancer accounts for approximately 800,000 deaths (representing 7.7% of all cancer-related fatalities), and it ranks as the fourth leading cause of cancer death among both men and women. In patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, the median overall survival is limited to only 8 to 12 months. While human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) targeted therapy has provided promising outcomes for certain populations, the high heterogeneity of gastric cancer cells means that trastuzumab (HER2, monoclonal antibodies) exhibits antitumor activity in only 15%~20% of HER2-positive advanced gastric cancers. Claudin18.2, an integrin membrane protein found in epithelial and endothelial tight junctions, serves as a crucial component of these junctions. Several studies have demonstrated that it plays a significant role in the occurrence and progression of tumors. Consequently, this article summarizes the structure and function of CLDN18.2, its distribution in gastric cancer patients, and its current status in the treatment of advanced gastric cancer, and jointly discusses the direction of future development.

Keywords

Gastric Cancer, CLDN18.2, Zolbetuximab, CAR-T, ADC

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 根据 GLOBOCAN 2020 年的估计, 胃癌造成约 80 万人死亡(占所有癌症死亡的 7.7%), 是男女癌症死亡的第四大原因[1]。胃癌的临床症状并不具备特异性, 这导致患者在明确诊断为胃癌时往往已处于疾病的晚期阶段, 癌症的异位转移也加重了临床的不可治性。而在晚期或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者中, 其中位总生存期仅 8~12 个月[2]。尽管人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)靶向治疗为特定人群带来了福音, 但由于胃癌细胞具有高度的异质性, 曲妥珠单抗(HER2, 单克隆抗体)仅对 15%~20%的 HER2 阳性晚期胃癌具有抗肿瘤活性[3], 因此在晚期胃癌中寻找其他靶标仍是当务之急。

近年来, 有研究表明, Claudin18.2 (CLDN18.2)在消化道肿瘤细胞(如胃癌、胰腺癌、食管癌等)表面存在高表达, 因此其作为胃癌治疗的有效靶点备受医学研究者的关注[4]。同时, 针对 CLDN18.2 肿瘤抗原的诸多特异性治疗也在前期试验中发挥了极佳的疗效。然而, 如何实现“精准治疗”, 仍然需要更多的探索。随着放射免疫学的高速发展, 以镥 177 为主的 β -射线核素在治疗表达生长抑素受体的胃肠道及胰腺神经内分泌肿瘤中展现出了显著的疗效[5]-[8], 似乎为实现靶向 CLDN18.2 的精准治疗提供了更多的可能。本综述将对有关胃癌与 CLDN18.2 的文献资料进行整合分析, 以阐明两者间存在的联系。同时, 对国内外基于 CLDN18.2 的靶向治疗现状加以概述, 为研究者提供一些该靶点的临床应用案例及研究价值。

2. CLDN18.2 的结构、功能及临床意义

Claudins 是一类存在于上皮和内皮紧密连接中的整合素膜蛋白, 是紧密连接的重要组成部分, 与肿

瘤细胞的远处转移密切相关。它具有 4 个跨膜结构域, 参与调控细胞的通透性和电导[9]。此外, CLDNs 与多分子复合物和细胞信号通路的转导有关, 还可以通过与信号蛋白的相互作用参与细胞增殖和分化的调节。几乎所有的脊椎动物都有 Claudin 蛋白。Claudin-18 (CLDN18)是 Claudin (CLDN)蛋白家族中的重要成员, 是肺和胃上皮细胞紧密连接的一个主要成分[10]。

目前, CLDN18.2 是研究得最为清楚的 CLDN 家族蛋白。CLDN18.2 的表达具有高度选择性, 除成熟的胃粘膜上皮外, Claudin18.2 在任何正常组织中均不表达, 并且在正常组织中基本上无法通过特异性单克隆抗体检测到 CLDN18.2 [11]。但是, 细胞癌变的过程会逐步破坏紧密连接的结构, 使肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 表位暴露出来, 从而能被特异性靶向[11] [12]。因此, 理论上, 在胃癌领域, 针对 CLDN18.2 的治疗性抗体具有更大的抗癌潜力和更低的毒性。目前在胃癌细胞系中, Claudin18.2 已被证明参与了肿瘤细胞的增殖和趋化。此外, 在胰腺癌(50%)、食道癌(30%)和非小细胞肺癌(25%)中也经常观察到异常激活的 CLDN18.2 [13] [14]。上述情况提示 CLDN18.2 可作为早期诊断消化道肿瘤的潜在指标, 需要更多深入的研究来验证。

3. CLDN18.2 在胃癌患者中的表达分布特点

CLDN18.2 在胃癌患者治疗过程中的临床和治疗性特征引发了众多研究者的关注。Dottermusch 等[15] 对高加索人进行了一项队列研究。他们研究了 CLDN18.2 表达与胃癌患者临床病理特征(包括生存时间)之间的关系。在 42.2% 的患者($n = 203/481$)中观察到 CLDN18.2 表达, 14.8% ($n = 71/481$)显示弱免疫染色 (ICH 1+)。研究还指出, CLDN18.2 的表达与粘蛋白表型、EBV 状态、整合素 $\alpha v \beta 5$ 、EpCAM 胞外结构域 EPEX 和溶菌酶有关。

胃癌在亚洲人群中更常见。日本[16]最近的一项研究比较了 CLDN18.2 在原发性胃癌患者和淋巴结转移患者中的表达。研究表明, 52% 的原发性肿瘤($n = 135/262$)和 45% 的伴 LN 转移的癌症($n = 61/135$)具有中度至高度的 CLDN18.2 膜染色($\geq 40\%$ 的肿瘤细胞具有 CLDN18.2 表达 $\geq 2+$)。他们还发现 CLDN18.2 在弥漫性胃癌和高级别(G3)肿瘤中表达较高, 这与 Dottermusch 等的结果不一致, 此外, 日本胃癌患者 CLDN18.2 的阳性率(87%, $n = 228/262$)高于欧洲(77%, $n = 51/66$)。

总而言之, 不同种族的患者可能会影响 CLDN18.2 的阳性率。世界范围内正在进行的涉及多种族的临床试验可能会揭示差异的原因。

4. 基于 CLDN18.2 的靶向治疗

目前, 针对 CLDN18.2 的靶向治疗主要包括: 单克隆抗体、嵌合抗原受体 T 细胞疗法和抗体偶联药物。在 Clinical Trial 注册的靶向 CLDN18.2 的用于治疗晚期胃癌的药物临床试验已有多项, 许多药物处于临床研发阶段, 见表 1。

4.1. 靶向 CLDN18.2 的单克隆抗体

Zolbetuximab (又称 IMAB362)是 CLDN18.2 的特异性人鼠嵌合型 Ig1 单克隆抗体, 可与 CLDN18.2 结合并通过抗体依赖性细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)介导肿瘤细胞杀灭[17] [18]。此外, 它还可以干扰 CLDN18.2 在癌细胞中的生物学功能, 从而产生抗增殖和促凋亡作用[19]。但对其机制的进一步探索仍有必要。

在一项 I 期临床研究(PILOT, NCT01671774) [20]中, 研究了 Zolbetuximab 联合唑来膦酸(ZA)和白介素-2 (IL-2)治疗食管腺癌和胃腺癌的安全性和疗效。本研究纳入了 28 例患者, 20 例可评价患者中有 11 例实现了疾病控制。1 例患者显示部分缓解, 其他 10 例患者病情稳定。OS 和 PFS 分别为 40 周和 12.7 周, 表明 Zolbetuximab 单药治疗具有抗肿瘤作用, 可与 ZA 联合用于肿瘤治疗。

在一项 II 期的临床研究中[21], 研究人员纳入 $\geq 40\%$ 肿瘤细胞中 CLDN18.2 表达(免疫组化评分 $\geq 2+$)的患者, 并随机分配至一线标准 EOX (表阿霉素、奥沙利铂和卡培他滨)组; 每 3 周化疗 1 次, 联合或不联合 IMAB362 (负荷剂量为 800 mg/m^2 , 第 1 天为 600 mg/m^2)。与单独化疗相比, Zolbetuximab 联合化疗的治疗策略明显延长了 CLDN18.2 阳性晚期胃癌患者的生存期, 他们评价 IMAB362 可作为晚期复发性胃癌和胃食管交界腺癌的一线治疗。这进一步证明 CLDN18.2 是进展期胃癌或胃食管结合部癌和 CLDN18.2 过表达患者的理想治疗靶标。

Table 1. Clinical trial of Anti-CLDN18.2 in advanced gastric cancer

表 1. 抗 CLDN18.2 在晚期胃癌中的临床试验

Trial ID	Phase	Eligibility	Clinical trial	Intervention
NCT01671774	I	Solid tumor	IMAB362 + ZA + IL-2	Monoclonal Antibody
NCT03504397	III	Late stage unresectable and metastatic gastric cancer/gastroesophageal junction carcinoma	IMAB362 + mFOLFOX6	
NCT04735796	I	Solid tumor	LM-102	
NCT05231733	I	Solid tumor	SPX-101	
NCT06206733	III	Gastric cancer, gastroesophageal junction carcinoma	ASKB589 + CAPOX + PD-1	
NCT04400383	I	Solid tumor	AB011	
NCT05159440	I	Solid tumor	TORL-2-307-MAB	
NCT05946226	I	Advanced digestive system tumor	IMC002	
NCT05367635	I	Advanced solid tumors with CLDN18.2 expression	SKB315	
NCT06027346	I	Solid tumor	Bio-008	
NCT05639153	I	Digestive system malignant tumors	DR30303	
NCT05065710	I	Solid tumor	ZL-1211	
NCT04581473	I/II	Gastric, pancreatic, gastroesophageal junction adenocarcinoma	CT041 CAR T-cell	CAR T-cell Therapy
NCT05472857	I	Advanced solid tumors with CLDN18.2 expression	CLDN18.2 CAR T-cell	
NCT05911217	Ib	Pancreatic cancer	CT041 CAR T-cell	
NCT05393986	I	Gastric cancer, gastroesophageal junction adenocarcinoma, pancreatic cancer	CT048	
NCT05284968	I	Solid tumor	RD07	
NCT04900818	I	Solid tumor	TJ-CD48	
NCT04467853	I	Solid tumor	LCAR-C18S	
NCT05277987	I	Gastric cancer, gastroesophageal junction adenocarcinoma, pancreatic cancer	HEC-016	
NCT05156866	I	Advanced cancer	TORL-2-307-ADC	Antibody-Drug Conjugate

续表

NCT06038396	I/IIa	Solid tumor	RC118 + JS001
NCT05001516	I	Solid tumor	LM-302
NCT05934331	II	Gastric cancer, pancreatic cancer	LM302 + JS001
NCT05043987	I	Gastric cancer, pancreatic cancer	CPO102
NCT05367635	I	Solid tumor	SKB315
NCT05867563	I	Solid tumor	TQB2103

数据来源: <https://clinicaltrials.gov/>。

4.2. CLDN18.2 特异性嵌合抗原受体 T (Chimeric Antigen Receptor T Cell, CAR-T)细胞治疗

CAR-T 细胞疗法通常通过引入针对肿瘤相关抗原的单链可变片段(scFv)作为细胞外结构域, 并与编码信号的信号结构域结合, 从而形成 T 细胞受体转导模块[22]。然而, 靶点选择的挑战、实体瘤的显著异质性以及免疫抑制的微环境等因素, 仍然是限制 CAR-T 细胞治疗在实体瘤中取得成功的关键障碍[23]。经过基因工程改造的 T 细胞表面会表达专门识别 CLDN18.2 抗原的 CAR, 使得 T 细胞能够特异性地识别并结合肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 分子。一旦 CAR-T 细胞识别到携带 CLDN18.2 的肿瘤细胞, 便会激活免疫反应, 直接对肿瘤细胞进行杀伤。

国内有研究团队[24]致力于研究 CLDN18.2 特异性 CAR T 细胞用于胃癌治疗的用途, 并于 2018 年在美国国立癌症研究所杂志上发表了他们的研究成果。在他们的研究中, 他们使用杂交瘤和人源化技术开发了特异性人源化抗体 hu8E5 (hu8E5) scFv, 并使用慢病毒载体转导方法制备了 CLDN18.2 特异性 CAR-T 细胞——CAR (hu8E5-28Z、hu8E5-BBZ 和 hu8E5-2I-28Z) T。采用细胞毒性试验和酶联免疫吸附试验检测 CAR-T 细胞对胃癌细胞的体外抗肿瘤活性和细胞因子产生能力。使用小鼠胃癌细胞系和人移植肿瘤(PDX)模型评价 CAR (hu8E5-2I-28Z) T 细胞的体内抗肿瘤活性。CAR (hu8E5-2I-28Z) T 细胞在体外可裂解 CLDN18.2 阳性细胞, 但不能裂解 CLDN18.2 阴性细胞。在胃癌的 PDX 模型(GA0006)中, 将 hu8E5-2I-28Z 组与未转导的 T (UTD)组进行比较。在肿瘤接种后第 29 天, 与 UTD 组相比, hu8E5-2I-28Z 组的平均肿瘤体积(hu8E5-2I-28Z 组: 75.5 [118.7] mm³ vs. UTD 组: 731.8 [206.3] mm³, P < 0.001)和体重(P < 0.007)均显著低于 UTD 组。结果表明, CAR (hu8E5-2I-28Z) T 细胞治疗 CLDN18.2 阳性胃癌是一种有效的治疗方法。此外, 在用 CAR (hu8E5-2I-28Z) T 细胞处理后, 在小鼠的胃组织或其他器官中没有观察到明显的损伤。

4.3. 靶向 CLDN18.2 的抗体药物偶联物及其 CD3 双特异性形式

靶向 CLDN18.2 的抗体药物偶联物(antibody-coupled drugs, ADC)利用单克隆抗体精确识别并结合肿瘤细胞表面的 CLDN18.2, 从而在癌细胞表面局部释放细胞毒性药物。该抗体能够特异性地识别并结合表达 CLDN18.2 的肿瘤细胞, 当抗体与肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 结合后, 形成抗原 - 抗体复合物, 并通过内吞作用被肿瘤细胞摄取。进入细胞后, 药物通过连接器被释放, 发挥细胞毒性作用, 抑制肿瘤细胞的增殖, 甚至诱导肿瘤细胞死亡。

作为全世界首款进入临床阶段的 CLDN18.2 ADC 药物——CMG901, 在治疗晚期 CLDN18.2 阳性胃癌的 I 期试验中取得令人惊喜的效果[25]。该研究共纳入 113 名已接受至少一线标准治疗的患者, 按剂量分为 2.2 mg/kg、2.6 mg/kg 和 3.0 mg/kg 三个组。结果显示, 三组的中位客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为 33%和 70%。其中, 2.2 mg/kg 剂量组的 ORR 达到 42%, 中位无进展生存期(PFS)为 4.8 个月。由此可见, CMG901 在晚期 CLDN18.2 阳性胃癌的后线治疗中展现出较大的治疗潜力。另一项开放

性、多中心的 I 期临床研究(NCT05009966)中,另一款 CLDN18.2 ADC 药物——SYSA1801 在初期治疗中展示出令人满意的效果[26],期待后续数据的更新会带来更欣喜的消息。

CD3 (cluster of differentiation 3)双特异性抗体是一类能够同时结合两个不同抗原的抗体分子,常用于增强 T 细胞介导的免疫反应。在这种形式下,一个抗体的结合位点是 CD3,这是 T 细胞受体复合物的组成部分,另一个结合位点则是肿瘤细胞表面特异性抗原(如 CLDN18.2)。CD3 双特异性抗体的一个结合位点与 T 细胞表面的 CD3 受体结合,激活 T 细胞,另一个结合位点则靶向肿瘤细胞表面的 CLDN18.2 抗原[27]。通过这种双重结合,CD3 双特异性抗体能够同时激活 T 细胞并靶向肿瘤细胞,从而在 T 细胞和肿瘤细胞之间架起桥梁,促进 T 细胞对肿瘤细胞的攻击。这一机制显著增强了免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤作用。通过调动患者自身的免疫系统,CD3 双特异性抗体能够在肿瘤微环境中增强 T 细胞效应,并有效克服肿瘤的免疫逃逸机制。与传统的 CAR-T 细胞疗法不同,CD3 双特异性抗体不依赖于特定的 T 细胞(如 CAR-T 细胞),而是直接引导现有的 T 细胞对肿瘤进行攻击,因此具有更广泛的适应性。

Zhu 等[27]证明,使用 ADC 和 CD3-双特异性模式靶向 CLDN18.2 可能是胃癌和胰腺癌的有效治疗策略。抗 CLDN18.2ADC 和 CD3 双特异性分子在体外抑制肿瘤细胞生长。此外,该策略的有效性和安全性已在体内胃癌和胰腺癌的 PDX 动物模型中得到证实。

5. 靶向 CLDN18.2 的放射治疗

尽管靶向 CLDN18.2 的单克隆抗体(Zolbetuximab)、ADC、双特异性抗体、CAR-T 等不同治疗手段展现出不错的抗肿瘤效果,但与“精准治疗”差距仍较大。放射免疫治疗在近 20 年中高速发展,以镥 177 为主的 β -射线核素标记的十二烷四乙酸酪氨酸-3-辛酸酯(dodecanetetraacetic acid tyrosine-3-octreotate, DOTA-TATE)在治疗生长抑素受体表达阳性的胃肠道及胰腺的神经内分泌肿瘤的过程中大放异彩[8]-[11],似乎为实现 CLDN18.2 阳性胃癌患者的精准治疗提供可能。

通过杂交瘤、羊驼免疫、噬菌体展示技术等不同方法制备多种对 CLDN18.2 具有高亲和力、高特异性的靶向抗体[28]-[31],并通过显像用同位素(^{124}I 、 ^{89}Zr 等)和荧光素标记单抗开发了一系列用于体内无创、实时、特异性靶向 CLDN18.2 阳性肿瘤的显像剂,为临床诊断 CLDN18.2 阳性肿瘤和手术指导提供了极大的帮助。遗憾的是,现阶段针对治疗性核素标记 CLDN18.2 单抗用于 CLDN18.2 阳性肿瘤治疗领域仍未有文献报道。

有学者[32]开发了靶向 CLDN18.2 的人源化重组纳米融合蛋白 hu7v3-Fc,由纳米单抗 CLDN18.2 结合区 VHH 和 Ig1 的 Fc 段重组而成。相较 Zolbetuximab (约 150 kD)较大的分子量,hu7v3-Fc 的小分子量(约 75 kD)赋予其更加快速的肿瘤摄取率以及更好的肿瘤穿透力,并且在体外试验中引发出强于 Zolbetuximab 约 12 倍的 ADCC 作用,表现出更加有效的抗肿瘤能力。基于 hu7v3-Fc 能与肿瘤细胞中高表达的 CLDN18.2 靶向性结合并具有更为强效的肿瘤穿透力,是否能够实现放射性核素标记 hu7v3-Fc 用于治疗 CLDN18.2 阳性胃癌,从而在靶向的基础上,提高“治疗精准度”,开发出能更加有效杀伤肿瘤细胞的同时,最大程度上避免对正常组织产生损伤的放射性药物,实现肿瘤体内的靶向放射治疗。

6. 结论与展望

目前针对晚期胃癌的治疗仍具有极大的挑战性,化疗仍然是其主要的治疗手段。随着手术方式的革新和新的化疗方案的出现,进展期胃癌患者的 5 年生存率有所提高,但仍较低,约为 5%~20%,中位 OS 约为 10 个月[2]。靶向治疗是一种有效的治疗手段,已成为肿瘤学中最有前途的治疗方法。尤其是在胃癌中,靶向药物的种类日益丰富。目前,曲妥珠单抗用于治疗 HER2 阳性肿瘤细胞已取得一些进展[3]。我们期望 CLDN18.2 将在胃癌和其他 CLDN18.2 阳性肿瘤靶向治疗的开发中得到探索,并针对 CLDN18.2

在肿瘤发生发展中所发挥的作用和机制加以详细探索。

此外, 在一些研究[11]中提到了 CLDN18.2 和 HER2 共表达胃癌, 而双靶点治疗(抗 HER2 和抗 CLDN18.2 单克隆抗体)为胃癌患者创造了一种联合治疗模式, 可为特定患者提供额外的生存获益。

目前, 对晚期胃癌的很多治疗收效甚微。CLDN18.2 在肿瘤中的表达为治疗带来了更多的选择。然而, 仍需要进一步探索 CLDN18.2 能为胃癌提供多少生存获益。此外, CLDN18.2 在肿瘤进展中的作用也值得研究。而且, 靶向治疗与放疗的联合应用尚未得到深入研究。我们希望发挥该策略在肿瘤治疗中的更多临床应用。

基金项目

绍兴市基础公益类计划项目(2023A14006)。

参考文献

- [1] Ilic, M. and Ilic, I. (2022) Epidemiology of Stomach Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 1187-1203. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i12.1187>
- [2] Zaanani, A. (2022) Immunothérapie dans le traitement du cancer gastrique métastatique. *Bulletin du Cancer*, **109**, 1066-1072. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.07.002>
- [3] Nie, S., Yang, G. and Lu, H. (2020) Current Molecular Targeted Agents for Advanced Gastric Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 4075-4088. <https://doi.org/10.2147/ott.s246412>
- [4] Kubota, Y., Kawazoe, A., Mishima, S., Nakamura, Y., Kotani, D., Kuboki, Y., *et al.* (2023) Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of Claudin 18.2 Expression in Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *ESMO Open*, **8**, Article 100762. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100762>
- [5] Breeman, W.A.P., Sze Chan, H., M.S. de Zanger, R., Konijnenberg, M.K. and de Blois, E. (2015) Overview of Development and Formulation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE for PRRT. *Current Radiopharmaceuticals*, **9**, 8-18. <https://doi.org/10.2174/1874471008666150313111131>
- [6] Seregini, E., Maccauro, M., Chiesa, C., Mariani, L., Pascali, C., Mazzaferro, V., *et al.* (2014) Treatment with Tandem [⁹⁰Y]DOTA-TATE and [¹⁷⁷Lu]DOTA-TATE of Neuroendocrine Tumours Refractory to Conventional Therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **41**, 223-230. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2578-5>
- [7] Sampaio, I.L., Luiz, H.V., Violante, L.S., Santos, A.P., Antunes, L., Torres, I., *et al.* (2020) Errata ao artigo “tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos com ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE: Experiência do instituto português de Oncologia do Porto”, por Inês Lucena Sampaio, Henrique Vara Luiz, Liliana Sobral Violante, Ana Paula Santos, Luís Antunes, Isabel Torres, Cristina Sanches, Isabel Azevedo, Hugo Duarte publicado em acta med port 2016 Nov;29(11):726-733. *Acta Médica Portuguesa*, **33**, 81-82. <https://doi.org/10.20344/amp.12994>
- [8] Limouris, G.S., Karfis, I., Chatzioannou, A., *et al.* (2012) Super-Selective Hepatic Arterial Infusions as Established Technique (‘ARE-TAIEION’ Protocol) of [¹⁷⁷Lu] DOTA-TATE in Inoperable Neuroendocrine Liver Metastases of Gastro-Enteropancratic (GEP) Tumors. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **56**, 551-558.
- [9] Schlingmann, B., Molina, S.A. and Koval, M. (2015) Claudins: Gatekeepers of Lung Epithelial Function. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **42**, 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.04.009>
- [10] Niimi, T., Nagashima, K., Ward, J.M., Minoo, P., Zimonjic, D.B., Popescu, N.C., *et al.* (2001) Claudin-18, a Novel Downstream Target Gene for the T/EBP/NKX2.1 Homeodomain Transcription Factor, Encodes Lung- and Stomach-Specific Isoforms through Alternative Splicing. *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 7380-7390. <https://doi.org/10.1128/mcb.21.21.7380-7390.2001>
- [11] Baek, J.H., Park, D.J., Kim, G.Y., Cheon, J., Kang, B.W., Cha, H.J., *et al.* (2019) Clinical Implications of Claudin18.2 Expression in Patients with Gastric Cancer. *Anticancer Research*, **39**, 6973-6979. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13919>
- [12] Kyuno, D., Takasawa, A., Takasawa, K., Ono, Y., Aoyama, T., Magara, K., *et al.* (2021) Claudin-18.2 as a Therapeutic Target in Cancers: Cumulative Findings from Basic Research and Clinical Trials. *Tissue Barriers*, **10**, Article ID: 1967080. <https://doi.org/10.1080/21688370.2021.1967080>
- [13] Cao, W., Xing, H., Li, Y., Tian, W., Song, Y., Jiang, Z., *et al.* (2022) Claudin18.2 Is a Novel Molecular Biomarker for Tumor-Targeted Immunotherapy. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s40364-022-00385-1>
- [14] Sahin, U., Koslowski, M., Dhaene, K., Usener, D., Brandenburg, G., Seitz, G., *et al.* (2008) Claudin-18 Splice Variant 2 Is a Pan-Cancer Target Suitable for Therapeutic Antibody Development. *Clinical Cancer Research*, **14**, 7624-7634. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-1547>

- [15] Dottermusch, M., Krüger, S., Behrens, H., Halske, C. and Röcken, C. (2019) Expression of the Potential Therapeutic Target Claudin-18.2 Is Frequently Decreased in Gastric Cancer: Results from a Large Caucasian Cohort Study. *Virchows Archiv*, **475**, 563-571. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02624-7>
- [16] Rohde, C., Yamaguchi, R., Mukhina, S., Sahin, U., Itoh, K. and Türeci, Ö. (2019) Comparison of Claudin18.2 Expression in Primary Tumors and Lymph Node Metastases in Japanese Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **49**, 870-876. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz068>
- [17] Türeci, O., Sahin, U., Schulze-Bergkamen, H., Zvirbulė, Z., Lordick, F., Koeberle, D., *et al.* (2019) 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. *Annals of Oncology*, **30**, 1487-1495. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz199>
- [18] Akizuki, R., Eguchi, H., Endo, S., Matsunaga, T. and Ikari, A. (2019) ZO-2 Suppresses Cell Migration Mediated by a Reduction in Matrix Metalloproteinase 2 in Claudin-18-Expressing Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **42**, 247-254. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00670>
- [19] Zhang, J., Dong, R. and Shen, L. (2020) Evaluation and Reflection on Claudin 18.2 Targeting Therapy in Advanced Gastric Cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 263-270. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.13>
- [20] Lordick, F., Thuss-Patience, P., Bitzer, M., Maurus, D., Sahin, U. and Türeci, Ö. (2023) Immunological Effects and Activity of Multiple Doses of Zolbetuximab in Combination with Zoledronic Acid and Interleukin-2 in a Phase 1 Study in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 5937-5950. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04459-3>
- [21] Sahin, U., Türeci, Ö., Manikhas, G., Lordick, F., Rusyn, A., Vynnychenko, I., *et al.* (2021) 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. *Annals of Oncology*, **32**, 609-619. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.005>
- [22] Couzin-Frankel, J. (2013) Breakthrough of the Year 2013. Cancer Immunotherapy. *Science*, **342**, 1432-1433. <https://doi.org/10.1126/science.342.6165.1432>
- [23] Baker, D.J., Arany, Z., Baur, J.A., Epstein, J.A. and June, C.H. (2023) CAR T Therapy Beyond Cancer: The Evolution of a Living Drug. *Nature*, **619**, 707-715. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06243-w>
- [24] Jiang, H., Shi, Z., Wang, P., Wang, C., Yang, L., Du, G., *et al.* (2018) Claudin18.2-Specific Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cells for the Treatment of Gastric Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **111**, 409-418. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy134>
- [25] Xu, R., Ruan, D., Zhang, D., Liu, F., Luo, S., Zhuang, Z., *et al.* (2023) A Phase 1 Trial of Claudin 18.2-Specific Antibody-Drug Conjugate CMG901 in Patients with Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 434420-434420. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.36_suppl.434420
- [26] Wang, Y., Gong, J., Lin, R., Zhao, S., Wang, J., Wang, Q., *et al.* (2023) First-in-Human Dose Escalation and Expansion Study of SYSA1801, an Antibody-Drug Conjugate Targeting Claudin 18.2 in Patients with Resistant/Refractory Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 3016-3016. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.3016
- [27] Zhu, G., Foletti, D., Liu, X., Ding, S., Melton Witt, J., Hasa-Moreno, A., *et al.* (2019) Targeting CLDN18.2 by CD3 Bispecific and ADC Modalities for the Treatments of Gastric and Pancreatic Cancer. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8420. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44874-0>
- [28] Wang, S., Qi, C., Ding, J., Li, D., Zhang, M., Ji, C., *et al.* (2023) First-in-Human CLDN18.2 Functional Diagnostic Pet Imaging of Digestive System Neoplasms Enables Whole-Body Target Mapping and Lesion Detection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **50**, 2802-2817. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06234-z>
- [29] Hu, G., Zhu, W., Liu, Y., Wang, Y., Zhang, Z., Zhu, S., *et al.* (2022) Development and Comparison of Three ⁸⁹Zr-Labeled Anti-CLDN18.2 Antibodies to Noninvasively Evaluate CLDN18.2 Expression in Gastric Cancer: A Preclinical Study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **49**, 2634-2644. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05739-3>
- [30] Chen, Y., Hou, X., Li, D., Ding, J., Liu, J., Wang, Z., *et al.* (2023) Development of a CLDN18.2-Targeting Immuno-Pet Probe for Non-Invasive Imaging in Gastrointestinal Tumors. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **13**, 367-375. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.02.011>
- [31] Qi, C., Guo, R., Chen, Y., Li, C., Liu, C., Zhang, M., *et al.* (2024) ⁶⁸Ga-NC-BCH Whole-Body PET Imaging Rapidly Targets Claudin18.2 in Lesions in Gastrointestinal Cancer Patients. *Journal of Nuclear Medicine*, **65**, 856-863. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.267110>
- [32] Zhong, W., Lu, Y., Ma, Z., He, Y., Ding, Y., Yao, G., *et al.* (2022) Development of a Humanized VHH Based Recombinant Antibody Targeting Claudin 18.2 Positive Cancers. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 885424. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885424>