

Nové cíle v léčbě karcinomu žaludku

Marián Liberko^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, jednak co do frekvence výskytu v jednotlivých regionech, tak i s ohledem na frekvenci specifických molekulárních alterací, které jsou potenciálně targetabilní. Kromě standardně přijímaných, klasických prediktivních a prognostických biomarkerů (Her2, MMR, resp. MSI, PD-L1 CPS), které je nutno znát před zahájením terapie, se objevují nové, které mají potenciál významným způsobem ovlivnit naše léčebné algoritmy a v konečném důsledku i prognózu pacientů. Cílem tohoto článku je podat přehled nových možných terapeutických cílů (CLDN 18.2, FGFR2b) v léčbě tohoto onemocnění, které na základě pozitivních výsledků recentních studií mohou být v blízké budoucnosti uvedeny do běžné klinické praxe.

Klíčová slova: metastatický karcinom žaludku, FGFR2b, CLDN 18.2, imunoterapie.

New targets in gastric cancer

Gastric cancer is a heterogeneous disease, both in terms of the frequency of occurrence in individual regions and the frequency of specific molecular alterations that are potentially targetable. In addition to the standard accepted, classical predictive and prognostic biomarkers (Her2, MMR or MSI, PD-L1 CPS) that need to be known prior to therapy, new ones are emerging that have the potential to significantly impact our treatment algorithms and ultimately patient prognosis. The aim of this article is to provide an overview of new potential therapeutic targets (CLDN 18.2, FGFR2b) in the treatment of this disease that, based on the positive results of recent studies, may be introduced into routine clinical practice in the near future.

Key words: metastatic gastric cancer, FGFR2b, CLDN 18.2, immunotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Jedná se o onemocnění s rozdílnou incidencí v závislosti od regionu, kdy je nejvyšší incidence onemocnění pozorována ve východní Asii, východní Evropě a Jižní Americe. V západní Evropě a Severní Americe je patrný trend v poklesu incidence tohoto onemocnění. Nicméně v těchto regionech dochází k růstu incidence nádorů gastroesophageální junkce (GEJ) (2). Onemocnění je přibližně 2× častější u mužů. Významným rizikovým faktorem jsou dietní vlivy, nadměr-

ný příjem alkoholu, infekce *H. pylori*, případně gastroesophageální reflux v případě nádorů GEJ (3).

Karcinom žaludku je onemocnění, kde je vzhledem k nespecifickým projevům časných stadií převážná část nemocných diagnostikována v lokoregionálně pokročilém a/nebo metastatickém onemocnění. Možnosti léčby se odvíjí od řady vstupních proměnných. V případě časných stadií onemocnění jsou možnosti léčby i endoskopické výkony, zatímco v případě lokoregionálně pokročilých stadií je standardem onkologická terapie (neoadjuvantní, perioperační) s následným chirurgickým výkonem. Pacienti diagnostikováni v metastatickém stadiu jsou léčeni systé-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(4):254-258

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.052>

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2024

Článek přijat k tisku: 27. 7. 2024

MUDr. Marián Liberko

marian.liberko@fnkv.cz

movou terapií indikovanou na základě znalostí prognostických a prediktivních markerů (Her2, MMR, resp. MSI, PD-L1 CPS) (4).

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, které lze rozdělit do subtypů dle anatomické lokalizace, histologie, molekulárních charakteristik a genomiky (5). Z molekulárního hlediska lze nádory žaludku rozdělit do 4 podskupin: EBV pozitivní (5 %), mikrosatelitně instabilní (MSI-H) (5 %), genomicky stabilní (GS) (20 %) a chromozomálně instabilní (CIN) (70 %) (5).

Naše prohlubující se poznatky o biologii nádorových onemocnění vedly k identifikaci nových potenciálních cílů v léčbě tohoto onemocnění. Aktuálně máme nejrobustnější data k léčbě nádorů žaludku s pozitivitou CLDN 18.2 a FGFR2b. Současně se objevují i nové možnosti imunoterapie v populaci MSI-H nádorů, či nové kombinace imunoterapeutik.

FGFR2b pozitivní metastatický karcinom žaludku

FGFR amplifikace jsou přítomné u přibližně 5 % nádorů GEJ a žaludku a jejich výskyt je častěji pozorován u GS a CIN subtypu a jsou spojovány s horší prognózou (6). V současnosti je k dispozici několik specifických tyrozinkinázových inhibitorů FGFR (pemigatinib, futibatinib, infigratinib, RLY-4008), které jsou testovány v populaci pacientů s nádory s FGFR amplifikací, fúzí.

Specificky u pacientů s nádory žaludku byl testován AZD4547, selektivní FGFR-1, 2, 3 inhibitor, který vykazoval slibnou aktivitu v preklinických studiích. V rámci studie SHINE, byl tento preparát testován ve 2. linii léčby v populaci pacientů s FGFR2 amplifikací detekovanou pomocí FISH. Pacienti byli léčeni AZD4547 v dávce 80 mg 2× denně per os (režim 2 týdny léčba/1 týden volno) vs. paclitaxel 80 mg i.v. D1, D8, D15, každé 4 týdny. Primárním cílem studie byl mPFS. Celkem bylo randomizováno 71 pacientů. Pozitivní signály z preklinických studií nebyly v této studii pozorovány, pacienti v experimentálním rameni měli mPFS 1,8 měsíce vs. 3,5 měsíce u pacientů v kontrolním rameni. Jedním z důvodů negativních výsledků této studie byla vysoká míra heterogenity FGFR2 amplifikace v rámci nádoru a současně nízká konkordance mezi FGFR2 amplifikací a FGFR2 expresí (7).

Selhání tohoto přístupu vedlo ke snahám hledat jiné cesty k cílení na tuto klinicky významnou alteraci. Předmětem zájmu se stala FGFR2b sestřihová varianta, která je často nadměrně exprimována u pacientů s FGFR2 amplifikovaným karcinomem GEJ a žaludku. První signál o efektivitě blokady nadměrně exprimovaného FGFR2b bemarituzumabem je ze studie fáze I, kde byla i identifikována doporučená dávka bemarituzumabu (15 mg/kg každé 2 týdny) (8). Bemarituzumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se váže na extracelulární doménu FGFR2b, inhibuje aktivaci FGFR2b, a současně vykazuje přítomnost na protilátce závislé buněčné cytotoxicity (ADCC) (9). Tato studie ukázala zajímavou klinickou aktivitu u pacientů s nádory žaludku a vyčerpanými léčebnými možnostmi, kdy u 28 pacientů s vysokou FGFR2b expresí (všichni měli současně přítomnou FGFR2 amplifikaci pomocí FISH) byl ORR 17,9 % a DCR 64,3 % (8).

FIGHT

Tyto pozitivní signály vedly k iniciaci studie fáze II, FIGHT, kde byl bemarituzumab testován v kombinaci s mFOLFOX6 vs. chemoterapii samotné v populaci pacientů s FGFR2b pozitivním pokročilým, metastatickým karcinomem GEJ a žaludku (10). Do studie FIGHT byli zařazováni pacienti s FGFR2b nadměrnou expresí, dle IHC 2+ a 3+ bez ohledu na počet pozitivních buněk. Vzhledem k tomu, že v rámci prescreeningu byla hodnocena exprese FGFR2b na nádorových buňkách, víme, že přibližně až 30 % Her2 negativních pacientů má overexpresi FGFR2b proteinu. Jedná se tak o poměrně velkou populaci pacientů, která může mít potenciální benefit z bemarituzumabu. V rámci studie FIGHT bylo celkem 910 pacientů zařazeno do prescreeningu a 155 bylo randomizováno v poměru 1:1 k mFOLFOX6 + bemarituzumab vs. mFOLFOX6 samotný. V době primární analýzy, při mediánu sledování 10,9 měsíce, byl mPFS 9,5 měsíce v rameni s bemarituzumabem a 7,4 měsíce v rameni s placebem (HR 0,68, $p = 0,073$). V době primární analýzy mOS v experimentálním rameni nebyl dosažen a byl 12,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,58, $p = 0,027$). Při delším sledování (medián 12,5 měsíce)

byl mOS 19,2 měsíce vs. 13,5 měsíce ve prospěch ramene s bemarituzumabem (HR 0,60). Pacienti v experimentálním rameni měli vyšší ORR 47 % vs. 33 %. S ohledem na toxicitu byla v experimentálním rameni častější oční toxicita (poškození rohovky: 24 % vs. 0 %) a stomatitida (9 % vs. 1 %). Ukazuje se, že oční toxicita je typickým nežádoucím projevem léčby bemarituzumabem, kdy jakákoliv oční, rohovková toxicita byla pozorována u 67 % pacientů s bemarituzumabem vs. 10 % pacientů v rameni s placebem. Grade 3 oční, rohovková toxicita byla pozorována u 24 % pacientů. I když bemarituzumab neprokázal statisticky signifikantní prodloužení v parametru mPFS, předem plánovaná explorativní analýza dle míry nadměrné exprese FGFR2b ukázala slibné výsledky. Konkrétně pacienti s pozitivitou FGFR2b 2+ a 3+ dle IHC u > 10 % buněk měli významně vyšší benefit z bemarituzumabu v parametru mPFS (14,1 měsíce vs. 7,3 měsíce, HR 0,44) i mOS (nedosaženo vs. 11,1 měsíce, HR 0,41) (10). Pro další studie s bemarituzumabem je důležité i zjištění, že efekt bemarituzumabu závisí na přítomnosti nadměrné exprese FGFR2b, a ne na FGFR2 amplifikaci, a tak selekce vhodných pacientů může probíhat dle IHC stanovení nadměrné exprese.

Na WCGIC 2023 byly prezentovány aktualizované výsledky studie FIGHT s minimální dobou sledování 24 měsíců. I při delší době sledování se potvrdila významná aktivita kombinace mFOLFOX6 + bemarituzumab v selektované populaci FGFR2b 2+, 3+ > 10 % buněk, kde mPFS byl 14,0 vs. 7,3 měsíce, HR 0,43. V identické populaci byl pozorován i benefit v parametru mOS ve prospěch experimentálního ramene (24,7 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,52). Profil nežádoucích účinků byl ve shodě s daty prezentovanými v primární analýze studie a ukazuje na nutnost řádné profylaxe potenciální oční toxicity bemarituzumabu (11).

Výsledky studie FIGHT vedly k iniciaci studií fáze III, FORTITUDE-101 (mFOLFOX6 + bemarituzumab vs. mFOLFOX6 + placebo) (12) a FORTITUDE-102 (mFOLFOX6 + bemarituzumab + nivolumab vs. mFOLFOX6 + placebo + nivolumab) (13) již pouze pro selektovanou populaci pacientů s expresí FGFR2b 2+, 3+ > 10 % buněk.

CLDN 18.2 pozitivní metastatický karcinom žaludku

Claudin 18.2 (CLDN 18.2) je součástí intracelulárních spojů (tzv. tight junctions), který je u nemaligních tkání výhradně exprimován v buňkách žaludeční sliznice. Jeho exprese se ale zvyšuje i řady malignit, typicky u malignit vycházejících z oblasti GEJ a žaludku, kde je to zejména v případě difuzního adenokarcinomu žaludku (14, 15). Během maligní transformace buňky dochází ke ztrátě buněčné polaritě a CLDN 18.2 tak může být exponován i na povrchu nádorových buněk GEJ a žaludku. Tato změna polaritě a „obnažení“ CLDN 18.2 na povrchu buněk, tak z CLDN 18.2 činí slibný cíl pro monoklonální protilátky. Vůbec první monoklonální protilátkou proti CLDN 18.2 je zolbetuximab, IgG1 protilátka, která vazbou na CLDN 18.2 indikuje apoptózu nádorových buněk prostřednictvím ADCC a na komplexu závislé cytotoxicity (CDC).

MONO

První studií, která hodnotila zolbetuximab v populaci pacientů s metastatickými nádory GEJ a žaludku, byla studie MONO (16). V rámci této studie fáze II, byli pacienti s refrakterním onemocněním léčení monoterapií zolbetuximabem. Do studie byli zařazováni pacienti s expresí CLDN 18.2 2+, 3+ dle IHC > 50 % buněk. Zolbetuximab byl podáván v 3 různých dávkách (1 300 mg/m², 2 600 mg/m² a 3 600 mg/m² každých 14 dní. Bylo zařazeno celkem 54 pacientů a výsledky protinádorové odpovědi jsou k dispozici pro 43 pacientů, u kterých byla pozorována parciální odpověď v 9 % a stabilizace onemocnění u 14 %. V selektované podskupině pacientů s expresí CLDN 18.2 2+, 3+ > 75 % buněk dle IHC byl benefit zolbetuximabu větší, kdy ORR byl 14 %. Z nežádoucích účinků dominovala nauzea a zvracení jako typický nežádoucí účinek zolbetuximabu (16).

FAST

Vzhledem k slibným signálům efektivity monoterapie zolbetuximabem byly následně iniciovány další studie, mající za cíl testovat tuto molekulu v kombinaci s chemoterapií. Studie fáze II, FAST, randomizovala nepředléčené pacienty s metastatickým karcinomem GEJ a žaludku k chemoterapii samotné (EOX) vs. chemoterapie plus zolbetuximab

(800 mg/m² nasycovací dávka, 600 mg/m² udržovací dávka každé 3 týdny (17). Podmínkou zařazení do studie byla exprese CLDN 18.2 2+, 3+ > 40 % buněk. V celkové populaci byl prokázán statisticky signifikantní benefit kombinace jak v parametru mPFS (7,5 měsíce vs. 5,3 měsíce, HR 0,44, p < 0,0005), tak i mOS (13,0 měsíce vs. 8,3 měsíce, HR 0,55, p < 0,0005). Benefit kombinace byl ještě výraznější v populaci CLDN 18.2 2+, 3+ > 70 % buněk, kde bylo HR 0,38, p < 0,0005 pro mPFS. Kombinace byla spojena i s lepším ORR (39 % vs. 25 %). I zde byla nejčastějším nežádoucím účinkem kombinace nauzea a zvracení (17).

Na základě výsledků studií MONO a FAST, které prokázaly větší benefit přidání zolbetuximabu v populaci pacientů s CLDN 18.2 2+, 3+ > 75 % buněk, byli do dalších studií zařazováni pouze tito pacienti. Definitivní potvrzení CLDN 18.2 jako nového prediktivního markeru u nádorů žaludku přinesly studie fáze III, SPOTLIGHT (18) a GLOW (19), jejichž výsledky byly paralelně publikovány v roce 2023.

SPOTLIGHT

Studie SPOTLIGHT randomizovala 565 nepředléčených pacientů s nádory GEJ a žaludku s expresí CLDN 18.2 2+, 3+ > 75 % buněk v poměru 1 : 1 k mFOLFOX6 plus zolbetuximab vs. mFOLFOX6 plus placebo. Studie splnila primární cíl, kdy došlo k prodloužení mPFS ve prospěch experimentálního ramene (10,61 měsíce vs. 8,67 měsíce, HR 0,75, p = 0,0066). 24měsíční PFS byl 24 % vs. 15 % ve prospěch experimentálního ramene. Současně experimentální rameno bylo spojeno se zlepšením i v parametru mOS (18,23 měsíce vs. 15,54 měsíce, HR 0,75, p = 0,0053). Navíc více pacientů v experimentálním rameni přežilo 24 měsíců (39 % vs. 28 %) a 36 měsíců (21 % vs. 9 %) od zařazení do studie. Zajímavým zjištěním je, že nebyl pozorován rozdíl v ORR mezi rameny (48 % vs. 48 %). Výskyt nežádoucích účinků (nauzea, zvracení) odpovídal předchozím studiím, nicméně dominoval v prvních dvou cyklech a následně byl patrný trend ke ústupu symptomů.

GLOW

Studie GLOW (19) je analogická studii SPOTLIGHT. I v této studii byl zolbetuximab v populaci nepředléčených pacientů s me-

tastatickým karcinomem GEJ a žaludku s expresí CLDN 18.2. 2+, 3+ > 75 % testován v kombinaci s chemoterapií (XELOX) vs. chemoterapií samotnou. Celkem bylo randomizováno 505 pacientů v poměru 1 : 1. Ve shodě s výsledky studie SPOTLIGHT byl i zde reportován splněný primární cíl studie mPFS ve prospěch experimentálního ramene (8,21 měsíce vs. 6,80 měsíce, HR 0,687, p = 0,0007). 24měsíční PFS byl 14 % vs. 7 %. Studie GLOW splnila i sekundární cíl, mOS (14,39 měsíce vs. 12,16 měsíce, HR 0,771, p = 0,0118) a 24měsíční OS byl 29 % vs. 17 %. I ve studii GLOW nebyl pozorován rozdíl mezi rameny v parametru ORR (42,5 % vs. 40,3 %). Profil toxicity odpovídal již známým charakteristikám zolbetuximabu.

Robustní výsledky studií SPOTLIGHT a GLOW jsou signálem, že máme k dispozici novou, účinnou léčbu pro selektovanou populaci pacientů. Částečně rozdílné výsledky těchto dvou studií nelze přímo srovnávat vzhledem k odlišnostem v zařazených pacientech zejména s ohledem na region původu, čímž je vysvětlováno i lepší než očekávané přežívání pacientů v rameni s placebem ve studii SPOTLIGHT (zařazeno více pacientů z Japonska). Na druhou stranu prakticky identické výsledky stran ORR ve studiích SPOTLIGHT a GLOW mezi rameny svědčí pro skutečnost, že přidání zolbetuximabu vede spíše než k větší redukci nádorové hmoty k stabilizaci onemocnění. Na druhou stranu, zajímavá část pacientů se může dočkat i déletrvajícího přežití. Jedním z důvodů, proč přidání zolbetuximabu nevede ke zvýšení ORR může být i skutečnost, že CLDN 18.2 nemá kinázovou aktivitu, neovlivňuje přežívání, proliferaci, migraci, angiogenezi nádorových buněk a slouží spíše jako „molekulární značka“ pro zolbetuximab, který po navázání aktivuje ADCC a CDC, které jako efektorové mechanismy imunitního systému vedou k déletrvající kontrole onemocnění.

MSI-H metastatický karcinom žaludku

Dle TCGA představuje MSI-H karcinom žaludku přibližně 5 % všech nádorů (5). Vzhledem k relativní vzácnosti výskytu MSI-H metastatického karcinomu žaludku máme informace o benefitu imunoterapie v této populaci spíše z podskupinových analýz řady studií, kde se jedná zpravidla o malé počty pacientů a výsledky jsou tak spíše informativní.

KEYNOTE-062

Konkrétně studie KEYNOTE-062 randomizovala 763 pacientů s nádory GEJ a žaludku a PD-L1 CPS > 1 v poměru 1:1:1 k pembrolizumabu, pembrolizumabu + chemoterapii (cisplatina + 5-fluorouracil nebo capecitabine) a placebu + chemoterapii. Studie prokázala, že pembrolizumab samotný byl non-inferiorní k chemoterapii, současně ale nebyl superiorní a v podskupině s PD-L1 CPS > 10 vedl k numericky delšímu přežívání (tento rozdíl ale nebyl statisticky testován). Kde ale byl jednoznačný benefit pembrolizumabu prokázán, byla explorativní analýza populace MSI-H pacientů (HR 0,29 pro OS), jednalo se ale o populaci pouze 14 pacientů. Podobný benefit v populaci MSI-H na malém počtu pacientů (n = 17) byl pozorován i v případě kombinace pembrolizumab + chemoterapie (HR 0,37 pro OS) (20, 21).

Checkmate 649

Podobně, největší benefit z kombinace chemoterapie s nivolumabem v rámci studie CheckMate 649 měli pacienti s MSI-H nádory (n = 23), kdy mOS byl 38,7 měsíce vs. 12,3 měsíce, HR 0,34 ve prospěch kombinace chemoterapie s imunoterapií (22). Benefit v MSI-H populaci (n = 11) byl ještě větší v rameni nivolumab plus ipilimumab studie, kde bylo HR 0,28 pro mOS a současně vyšší ORR (70 % vs. 57 %) (23).

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0. Epub 2019 Oct 21. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):e2. PMID: 31648970; PMCID: PMC7033564.
3. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881–1888. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308915. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748648.
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–209. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.
6. Jung EJ, Jung EJ, Min SY, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 gene amplification status and its clinicopatho-

KEYNOTE-061

Studie KEYNOTE-061 neprokázala benefit pembrolizumabu vs. paclitaxelu v rámci 2. linie léčby metastatického onemocnění v celkové populaci. Nicméně i zde byl signál benefitu pro malou podskupinu MSI-H pacientů (HR 0,42 pro OS) (24).

Benefit pembrolizumabu v populaci MSI-H nádorů žaludku byl prokázán i post hoc analýze studií KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 a KEYNOTE-062 (25). Tyto výsledky, společně s daty ze studie KEYNOTE-158 (ORR 45,8 %, mPFS 11 měsíců, mOS a medián doby trvání odpovědi nedosažen) potvrzují benefit pembrolizumabu v této populaci (26) a jsou reflektovány v současných ESMO guidelines (27).

NO LIMIT

V rámci ESMO 2023 byly prezentovány první výsledky studie fáze II, NO LIMIT. Jedná se o první prospektivní studii, která byla zaměřena výhradně na populaci MSI-H nádorů GEJ a žaludku. Studie hodnotila efekt kombinace nivolumabu (240 mg každé 2 týdny) a ipilimumabu (1 mg/kg každých 6 týdnů) v první linii léčby v MSI-H onemocnění. Screenováno bylo celkem 935 pacientů a zařazeno do studie jich bylo 29, dominovali pacienti s nádory žaludku (96,6 %). Primární cíl studie, ORR, byl splněn, když kombinace vedla k ORR 62,1 % včetně

10,3 % kompletních remisí. Reportovaný mPFS byl 13,8 měsíce (12měsíční PFS byl 73 %) a mOS nebyl dosažen (12měsíční OS byl 80 %) (28).

Z výše uvedeného je zjevné, že i v populaci MSI-H nádorů GEJ a žaludku má imunoterapie robustní data a měla by být léčbou volby u těchto pacientů v případě nepřítomnosti kontraindikací.

Závěr

Karcinom žaludku je další onkologickou diagnózou, kde přístup one-size-fits-all je již delší dobu minulostí. Naším již dlouhodobým standardem při rozhodování o léčbě metastatického onemocnění je stanovení exprese/amplifikace Her2. S rozvojem imunoterapie a jejím průnikem do léčby prakticky všech malignit jsou dalšími prediktivními markery, které je potřeba stanovit před zahájením terapie, exprese MMR, resp. MSI, exprese PD-L1 CPS. Díky pokrokům v chápání nádorové biologie a identifikaci nových potenciálních targetabilních cílů se počet prediktivních markerů pro léčbu nádorů žaludku rozrůstá. Vzhledem k jednoznačným výsledkům velkých randomizovaných studií, které vedly ke zlepšení onkologických výsledků v této populaci nemocných, bychom tak měli v blízké budoucnosti kromě dnes již klasických prediktorů začít vyžadovat i vyšetření exprese FGFR2b a CLDN 18.2

9. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244398.
11. Wainberg Z, Kang Y, Lee K, et al. Bemarituzumab for treatment of previously untreated advanced and/or metastatic gastric and gastroesophageal cancer: Final analysis of a randomized phase 2 trial (FIGHT). *Ann Oncol* 2023;34(Suppl1):S166. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.483.
12. Smyth EC, Chao J, Muro K, et al. Trial in progress: Phase 3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 versus placebo + mFOLFOX6 in previously untreated advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-101). *JCO*. 2022;40:TPS4164-TPS4164. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4164.
13. Wainberg ZA, Van Cutsem E, Moehler MH, et al. Trial in progress: Phase 1b/3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 + nivolumab versus mFOLFOX6 + nivolumab in previously untreated advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-102). *JCO*. 2022;40:TPS4165-TPS4165. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4165.
14. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. 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. *Mol Cell Biol*. 2001;21(21):7380–7390. doi: 10.1128/MCB.21.21.7380-7390.2001. PMID: 11585919; PMCID: PMC99911.
- logic significance in gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 2012;43(10):1559–1566. doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.002. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22440694.
7. Van Cutsem E, Bang YJ, Mansoor W, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1316–1324. doi: 10.1093/annonc/mdx107. PMID: 29177434.
8. Catenacci DVT, Rasco D, Lee J, et al. Phase I Escalation and Expansion Study of Bemarituzumab (FPA144) in Patients With Advanced Solid Tumors and FGFR2b-Selected Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2418–2426. doi: 10.1200/JCO.19.01834. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167861; PMCID: PMC7367551.
9. Xiang H, Chan AG, Ahene A, et al. Preclinical characterization of bemarituzumab, an anti-FGFR2b antibody for the treatment of cancer. *MAbs*. 2021;13(1):1981202. doi: 10.1080/19420862.2021.1981202. PMID: 34719330; PMCID: PMC8565817.
10. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1430–1440. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00603-

15. 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. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1547. PMID: 19047087.
16. 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. doi: 10.1093/annonc/mdz199. PMID: 31240302; PMCID: PMC6771222.
17. Sahin U, Türeci Ö, Manikhas G, 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;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.005. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610734.
18. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10389):1655-1668. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00620-7. Epub 2023 Apr 15. Erratum in: *Lancet.* 2023;402(10398):290. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01481-2. Erratum in: *Lancet.* 2024;403(10421):30. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02762-9. PMID: 37068504.
19. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37524953; PMCID: PMC10427418.
20. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.
21. Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. *JCO.* 2022;40:243-243. doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243.
22. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Feb 21;JCO2301601. doi: 10.1200/JCO.23.01601. Epub ahead of print. PMID: 38382001.
23. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature.* 2022;603(7903):942-948. doi: 10.1038/s41586-022-04508-4. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322232; PMCID: PMC8967713.
24. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29880231.
25. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275. PMID: 33792646; PMCID: PMC8017478.
26. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
27. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
28. Muro K, Kawakami H, Kadowaki S. NO LIMIT study. *Ann Oncol.* 2023;43(Supplement 2):S852-S853. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1426>.