

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-

tastickým 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.