Léčba 1. linie metastatického karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce podle prediktivních markerů – zolbetuximab u CLDN18.2 pozitivních nádorů

Lordick Obermannová R.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

doi: 10.48095/ccko2026221

Úvod

Prediktivní biomarkery se stávají klíčovým nástrojem personalizace léčby metastatického karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce (GEJ). Vedle HER2 exprese, MSI-H/dMMR statusu či PD-L1 skóre je významným biomarkerem také exprese claudinu 18.2 (CLDN18.2). Přibližně 30 % pacientů s adenokarcinomem žaludku a GEJ vykazuje pozitivitu CLDN18.2, a představuje tak potenciální kandidáty cílené léčby zolbetuximabem.

Zolbetuximab je chimérická monoklonální protilátka IgG1 cílená proti CLDN18.2. Indikací k léčbě je pokročilý nebo metastatický HER2-negativní adenokarcinom žaludku/GEJ s expresí CLDN18.2 definovanou jako IHC 2+ nebo 3+ alespoň u 75 % nádorových buněk.

Účinnost zolbetuximabu v kombinaci s chemoterapií byla prokázána ve studiích fáze III SPOTLIGHT a GLOW. Studie SPOTLIGHT hodnotící kombinaci zolbetuximabu s režimem FOLFOX prokázala významné prodloužení přežití bez progrese (progression free survival – PFS; hazard ratio – HR 0,75) i celkového přežití (overall survival – OS; HR 0,75) oproti samotné chemoterapii. Obdobně studie GLOW s kombinací zolbetuximabu a CAPOX potvrdila benefit léčby jak v PFS (HR 0,69), tak v OS (HR 0,77). Souhrnná analýza obou studií dále podpořila konzistentní benefit léčby zolbetuximabem z hlediska PFS i OS napříč podskupinami pacientů (tab. 1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou nauzea a zvracení, typicky během prvních cyklů léčby a zejména při prvních infuzích. Z tohoto důvodu je doporučena důsledná antiemetická profylaxe obdobná režimům používaným u vysoce emetogenní chemoterapie. Doporučuje se kombinace antagonisty 5-HT3 receptorů (ondansetron, palonosetron), dexametazonu a antagonisty NK1 receptorů (aprepitant, fosaprepitant), případně doplnění olanzapinu u rizikových pacientů nebo při nedostatečné kontrole symptomů. Důležité je rovněž zpomalení rychlosti infuze zolbetuximabu při výskytu gastrointestinální toxicity.

Testování CLDN18.2 by proto mělo být součástí vstupního molekulárně-patologického vyšetření pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a GEJ, obdobně jako HER2 a PD-L1, aby bylo možné identifikovat pacienty profitující z cílené léčby již v 1. linii.

Hlavní nežádoucí účinky (sdružená data SPOTLIGHT + GLOW)

Přidání zolbetuximabu k chemoterapii nemění zásadně hematologickou toxicitu, ale výrazně zvyšuje incidenci gastrointestinálních potíží na začátku léčby (tab. 2).

Tab. 1. Souhrnná analýza studií GLOW a SPOTLIGHT.

	Parametr	Zolbetuximab rameno (měsíce)	Placebo rameno (měsíce)	HR a statistická významnost
GLOW	PFS	8,21	6,80	HR = 0,687; p = 0,0007
(+ CAPOX)	OS	14,39	12,16	HR = 0,771; p = 0,0018
SPOTLIGHT	PFS	10,61	8,67	HR = 0,751; p = 0,0066
(+ mFOLFOX6)	OS	18,23	15,54	HR = 0,750; p = 0,0053

HR – poměr rizik, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progrese

Tab. 2. Souhrn nežádoucích účinků léčby.

Nežádoucí účinek (všechny stupně)	Zolbetuximab rameno	Placebo rameno	Specifika a časový průběh
nauzea (nevolnost)	69–82 %	50–61 %	nejhorší během 1. infuze (den 1), pak strmě klesá
vomitus (zvracení)	66–67 %	31– 36 %	medián nástupu je 50 min od zahájení 1. infuze
hypoalbuminemie	zvýšená incidence	běžná u chemoterapie	souvisí s mechanizmem účinku na těsná spojení buněk
reakce spojená s infuzí	do 10 %	minimální	projevuje se zimnicí, pyrexií či hypersenzitivitou

Seznam zkratek

CAPOX – capecitabin + oxaliplatina
CLDN18.2 – claudin 18.2
dMMR – deficient mismatch repair (defektní systém opravy chybného párování DNA)
FOLFOX – leukovorin (kyselina folinová), fluorouracil a oxaliplatina
GEJ – gastroezofageální junkce
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor)
HR – hazard ratio (poměr rizik)
IHC – imunohistochemie (immunohistochemistry)
IgG1 – imunoglobulin G1
MSI-H – microsatellite instability-high (vysoká mikrosatelitová nestabilita)
NK1 – neurokininový receptor 1
OS – overall survival (celkové přežití)
PD-L1 – programmed death-ligand 1
PFS – progression-free survival (přežití bez progrese)
5-HT3 – serotoninový receptor typu 3

Literatura

1. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha České onkologické společnosti. Doporučené diagnostické a léčebné postupy v onkologii. Brno: Masarykův onkologický ústav. 32. vyd.
2. 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.
3. Shah MA, Shitara K, Ajani JA et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive, HER2-negative, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GLOW): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Nat Med 2023; 29: 2133–2141. doi: 10.1038/s41591-023-02465-7.
4. Kang YK, Shah MA, Shitara K et al. 1438P First-line (1L) zolbetuximab + chemotherapy in patients (pts) with claudin 18.2 (CLDN18.2) +, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma: a pooled final analysis of SPOTLIGHT + GLOW. Ann Oncol 2024; 35: S895. doi: 10.1016/j.annonc.2024.08.1504.