

Adenokarzinom des Magens/gastroösophagealen Übergangs

Claudin-18.2-Testung – wichtige Aspekte in der Praxis

In den Leitlinien wird empfohlen, alle Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (AEG) im Rahmen der Standard-Biomarkerdiagnostik auf Claudin 18.2 zu testen [1, 2]. Eine positive Testung auf Claudin 18.2 (Definition $\geq 75\%$ der Tumorzellen mit moderater bis starker membranöser immunhistochemischer Färbung) ist Voraussetzung für den Einsatz des seit letztem Jahr zugelassenen Antikörpers Zolbetuximab [3].

Prädiktive Biomarker haben für die Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens/AEG eine große strategische Bedeutung, da sie den Einsatz gezielter Therapien ermöglichen. Zolbetuximab (Vyloy™), der erste gegen Claudin-18.2-gerichtete Antikörper, wurde am 19.09.2024 von der Europäischen Kommission zugelassen. Der monoklonale Anti-Claudin-18.2-Antikörper ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens/AEG angezeigt, deren Tumore Clau-

din-18.2-positiv sind [3]. Claudin 18.2 wird in den Tight Junctions des Epithels der gesunden Magenschleimhaut exprimiert. Erst nach maligner Transformation werden Epitope von Claudin 18.2, bedingt durch Veränderungen der Zellpolarität, auf der Tumorzell-Oberfläche exponiert, sodass sie als Target für Antikörper erreichbar sind [4].

Zolbetuximab bei positivem Claudin-18.2-Status

In den Phase-III-Studien SPOTLIGHT und GLOW wurde Zolbetuximab plus Chemotherapie (mFOLFOX6 bzw. CAPOX) mit Placebo plus Chemotherapie verglichen. Der Claudin-18.2-Status ($\geq 75\%$ stark/moderat membranös gefärbte Tumorzellen) wurde

mit dem Antikörperklon 43-14A (RxDx-Assay)^a bestimmt. Zolbetuximab in Kombination mit Standard-Erstlinienchemotherapie zeigte gegenüber Placebo plus Chemotherapie eine statistisch und klinisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS; Hazard Ratio [HR] 0,71; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,61–0,83; $p<0,001$) und des Gesamtüberlebens (OS; HR 0,77; 95 %-KI 0,67–0,89 $p<0,001$) [5, 6].

Herausforderungen

Nach Einschätzung von Prof. Dr. Katharina Tiemann, Institut für Hämatopathologie, Hamburg, wird die Verfügbarkeit von Tumormaterial angesichts der steigenden Zahl prädiktiver Standard-Biomarker

Claudin-18.2-Testung beim Adenokarzinom des Magens/AEG (modifiziert nach [1, 9])

Testalgorithmus [1]

- Zur Standarddiagnostik beim Magenkarzinom (Stadium IV) gehört die Bestimmung von HER2-Status, PD-L1 Combined Positivity Score (CPS) und Tumor Area Positivity (TAP), der Mismatch-Repair-Enzyme (bzw. Mikrosatelliteninstabilität) und des Claudin-18.2-Status.

Probenanforderung [9]

- ≥ 6 Biopsien des Primärtumors untersuchen; wenn <6 Biopsien verfügbar sind: Evaluation aller verfügbaren Gewebeproben
- Hohe Übereinstimmung zwischen Primärtumor und Metastasen – die geeignete Probe wählen

Auswertung [9]

- Färbeintensität-Score: 0 = keine Färbung, 1+ = schwach, 2+ = mäßig, 3+ = stark
- Hohe intratumorale Heterogenität der Claudin-18.2-Färbung – Beurteilung bei geringerer Vergrößerung
- Falsch-negative Färbungen erwägen, wenn eine Probe keine Färbung zeigt und bei ungefärbten Adenokarzinomen ohne interne, nichtneoplastische Positivkontrollen – Wiederholungsfärbung oder Testung eines alternativen Gewebeblocks (sofern verfügbar)
- Bei wenig kohäsiven Karzinomen kombinierte Beurteilung der Claudin-18.2-Färbung und des korrespondierenden Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnitts empfohlen
- Uneindeutige Färbemuster gelten als nicht auswertbar im Rahmen der Claudin-18.2-Diagnostik – Wiederholung des Tests mit einer separaten Probe

Befundbericht [9]

- Ergebnisse als Prozentsatz der Tumorzellen mit moderater bis starker (d.h. 2+/3+) membranöser Färbung mit einem Cut-off von $\geq 75\%$ der Tumorzellen
- Probenart (Biopsie/OP-Präparat) und Entnahmehort (Primärtumor/Metastase + Lokalisation)
- Laborentwickelter Test vs. Begleitdiagnostika (inkl. Antikörperklon und IHC-Färbesystem)

Tab. 1: Im Rahmen des Ringversuchs eingesetzte Anti-Claudin-18.2-Antikörperklone: Erfolgsraten und Problemanalyse. Berücksichtigt wurden Antikörper, die in ≥ 2 Laboren verwendet wurden (modifiziert nach [8])

Antikörper	Verwendet in n Laboren	Mit Erfolg (n [%])	Problemanalyse		
			Färbung (n)	Interpretation (n)	Färbung und Interpretation (n)
43-14A (lab-developed test [LDT]) ^a	2	2 (100)	-	-	-
43-14A (RxDx-Assay) ^a	28	27 (96)	1	2	-
polyclonal rabbit	2	2 (100)	-	-	-
LS-B16145	3	2 (67)	-	1	-
EPR19202	5	0 (0)	5	-	-
ZR451	9	5 (56)	7	-	1

zunehmend zu einer Herausforderung. Laut Onkopedia-Leitlinie soll bei allen Magenkarzinomen – zumindest im Stadium IV – der HER2-Status, der Combined Positivity Score von PD-L1 und die Tumor Area Positivity, die Mismatch-Repair-Enzyme (bzw. Mikrosatelliteninstabilität) sowie der Claudin-18.2-Status bestimmt werden [1].

Erschwerend kommt hinzu, so Tiemann, dass viele Biopsate einen niedrigen Tumoranteil enthalten und die intratumorale Heterogenität die molekulare Diagnostik – insbesondere der Claudin-18.2-Expression – beeinträchtigen kann.

Biopsieanzahl ist entscheidend
Die Onkopedia- sowie die S3-Leitlinie empfehlen, im Rahmen der immunhistochemischen Biomarker-Diagnostik mindestens 5 bzw. 4–5 Tumor-tragende Biopsien zu evaluieren [1, 2]. Für die Claudin-18.2-Testung sind nach Einschätzung Tiemanns 6 Biopsien optimal: Die Sensitivität nimmt mit der Zahl der Biopsien zu, aber nach der 6. Biopsie ist der Zugewinn gering [7]. Tiemann empfahl Therapeutinnen und Therapeuten sowie Pathologinnen und Pathologen, sich auf eine Upfront-Testung aller molekularen Standardmarker (Reflextestung) zu verständigen, um

Material zu sparen. Oft würden aussagekräftige klinische Angaben fehlen, erklärte Tiemann, z. B. über die Vortherapien oder Therapien, die noch in Frage kommen; bei entsprechender Information wären bestimmte Testungen potentiell verzichtbar. Umgekehrt könnte eine Rückmeldung der Pathologin bzw. des Pathologen über die Qualität der Biopsate der Endoskopikerin bzw. dem Endoskopiker helfen, ihre bzw. seine Biopsie-Methodik zu optimieren, sagte Dr. Christoph Treese, Medizinische Klinik I, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Ergebnisse des Ringversuchs 2024

Prof. Dr. Christoph Röcken, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, berichtete über den Ringversuch, durchgeführt von der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie GmbH (QuiP), zur Claudin-18.2-Bestimmung beim Adenokarzinom des Magens/AEG. Im offenen Ringversuch im April 2024 wurden unter der Leitung von Röcken 10 ausgewählte Magenkarzinom-Fälle auf ihre Claudin-18.2-Expression getestet, wobei die Institute die Protokolle für die Immunhistochemie-Färbung frei wählen konnten (Tab. 1) [8].

Erfolgsquote von fast 80 %

Die Erfolgsquote sei gut gewesen, resümierte Röcken. 42 der 53 Labore (79,2%) erfüllten das Erfolgskriterium ($\geq 90\%$ der Gesamtpunktzahl). Für Nichtbestehen waren in den meisten Fällen falsch-negative Ergebnisse verantwortlich, meistens bedingt durch eine inadäquate Färbung und nur im Einzelfall durch eine fehlerhafte Interpretation des Befunds (Tab. 1).

Als Hauptproblem bezeichnete Röcken die Häufung falsch-negativer Ergebnisse bei Verwendung der Antikörperklone EPR19202 bzw. ZR451. Nur 5 der 9 Labore (56%), die ZR451 einsetzen, schlossen den Ringversuch erfolgreich ab. Kritisch war die geringe Spezifität: ZR451 ist nicht nur mit der (charakteristischen) starken Färbung der Tumorzell-Membranen assoziiert, sondern auch mit der Färbung der glatten Muskulatur, z. T. auch des Zytoplasmas.

Noch niedriger war die Erfolgsrate bei Verwendung des EPR19202-Klons (0 von 5 Labore), der eine teils starke Färbung des Zytoplasmas bei schwacher oder fehlender Membranfärbung verursacht. Eine hohe Übereinstimmung mit den Referenz-Ergebnissen wurde laut Röcken dagegen mit den

Antikörperklonen 43-14A LDT^a (lab-developed test; 100%) bzw. 43-14A (RxDx-Assay)^a (96%) oder polyclonal rabbit (100%) erzielt [8].

Fazit

- Alle Betroffenen mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens bzw. AEG sollten auf Claudin 18.2 getestet werden.
- Die immunhistochemische Bestimmung des Claudin-18.2-Status ist ein etabliertes Routineverfahren.
- Dafür stehen optimierte Färbeprotokolle und Antikörperklone mit hoher analytischer Leistung zur Verfügung.
- Die Teilnahme an Ringversuchen ist essentiell, um die Claudin-18.2-Immunhistochemie bzgl. der Validität zu überwachen.

^a Hersteller siehe Originalpublikation

Literatur

1. Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom, Stand: Februar 2025
2. S3-Leitlinie Magenkarzinom, AWMF-Registernummer: 032-009OL, Stand: Mai 2025
3. Fachinformation Vyloy™; Stand: Juni 2025
4. Sahin U et al., Eur J Cancer 2018, 100:17–26
5. Shitara K et al., N Engl J Med 2024, 391:1159–1162
6. Kang YK et al., ESMO 2024, Poster 1438P
7. Pellino A et al., J Pers Med 2021, 11:1095
8. Röcken C et al., Virchows Arch 2025, im Druck
9. Fassan M et al., Mod Pathol 2024, 37:100589

Mehr zu Claudin 18.2



Vyloy™ 100 mg / 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Zolbetuximab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: **Wirkstoff:** 100 mg / 300 mg Zolbetuximab. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 20 mg Zolbetuximab. **Sonstige Bestandteile:** Arginin, Phosphorsäure (E 338), Saccharose, Polysorbit 80 (E 433). **Anwendungsgebiete:** Vyloy ist in Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-haltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (*gastric-oesophageal junction*, GEJ) angezeigt, deren Tumore Claudin (CLDN) 18.2 positiv sind (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ in der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig ($\geq 1/10$): Neutropenie, erniedrigte Neutrophilenzahl; Hypoalbuminämie, verminderter Appetit; Erbrechen, Übelkeit; Fieber, periphere Ödeme; erniedrigtes Gewicht. Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Arzneimittelüberempfindlichkeit; Hypertonie; Dyspepsie, Hypersalivation; Schüttelfrost; Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Anaphylaktische Reaktion. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufzubewahren. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande; Deutsche Vertretung des pharmazeutischen Unternehmers: Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Juni 2025.