

Pemigatinib v léčbě FGFR2+ cholangiokarcinomu – zázraky se dějí

Cholangiogenní karcinomy patří k nádorům se špatnou prognózou. Dosavadní léčba metastatického nebo neresekabilního nádoru v druhé linii prodlužuje přežití zhruba o jeden měsíc. Novou nadějí pro pacienty s fúzí či přestavbou genu FGFR2 je pemigatinib – při kompletní nebo částečné léčebné odpovědi dosahuje medián celkového přežití až 30 měsíců.

V rámci letošních Jihočeských onkologických dnů během satelitního symposia společnosti Swixx BioPharma prezentovala úvod k diagnóze cholangiokarcinomu a základní údaje o pemigatinibu doc. MUDr. Kateřina Kopečková, Ph.D., z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha.

Cholangiocelulární karcinom představuje heterogenní skupinu nádorů vycházejících z cholangiocytní biliárního traktu. Podle lokalizace se rozlišuje několik podtypů (intrahepatální a extrahepatální, jež se dále dělí na perihilární a distální), které se vyznačují různými klinickými projevy, patologickými charakteristikami a genomickými alteracemi. Ze všech cholangiocelulárních nádorů tvoří 50–60 % intrahepatálních cholangiogenní karcinomy. U intrahepatálních nádorů je pak nejčastěji (až u 20 % intracelulárních cholangiogenních karcinomů) diagnostikována fúze genu kódujícího receptor pro fibroblastový růstový faktor 2 (FGFR2).

Z hlediska incidence cholangiocelulárních karcinomů se ČR celosvětově řadí na přední místa, a to i když v průběhu posledních 30 let byl u nás zaznamenán jejich výrazný pokles.

Jedná se o nádory se špatnou prognózou, zásadní kurativní léčebnou modalitou je stále operace, která je ale možná jen u 30 % pacientů s onemocněním v limitovaném stadiu. Dalším specifickým je typický výskyt v 7. a 8. dekádě života, z čehož pro klinické lékaře, jak připomněla doc. Kopečková, vyplývá otázka, jak k intenzivní léčbě přistoupit.

V první linii léčby generalizovaného onemocnění má své místo imunoterapie pembrolizumabem nebo durvalumabem, které prokázaly zlepšení celkového přežití a doby do progresu.

Dosavadní možnosti druhé linie léčby doc. Kopečková označila za tristní: pa-

cienti jsou léčeni klasickou chemoterapií v režimu FOLFOX, přičemž dochází k prodloužení mediánu doby přežití o necelý 1 měsíc. Na základě doporučení ESMO Guidelines z roku 2023 je tedy při plánování systémové léčby doporučeno molekulární testování, jehož výsledky následně umožní cílenou léčbu.

Jednou z nových molekul tohoto typu léčby je inhibitor signální dráhy FGFR – pemigatinib. Transdukční signální dráha FGFR vede za fyziologických podmínek k aktivaci genů, které ovlivňují proliferaci, migraci a přežití buněk a také angiogenezi. Dysregulace této dráhy se podílí na karcinogenezi, za patologických podmínek dochází k aktivačním mutacím, přestavbě chromozomů nebo amplifikaci genů. K alteraci genů *FGFR* dochází také u jiných typů solidních nádorů (např. močových cest), u intrahepatálních cholangiokarcinomů je typická fúze nebo přestavba genu *FGFR2*.

Registrace pemigatinibu v EU i USA proběhla na základě studie fáze II FIGHT-202 (*Abou-Alfa et al., Lancet Oncology 2020*), ve které byli pacienti rozděleni do tří kohort – s fúzí nebo přestavbou *FGFR2*, jinými alteracemi genů *FGF/FGFR* a bez alterací genů *FGF/FGFR*. Prezentovány byly pouze výsledky první zmíněné kohorty. Většina pacientů (98 %) měla nádor lokalizovaný intrahepatálně, u 82 % se jednalo o onemocnění s metastázami.

Výsledky studie byly podle slov doc. Kopečkové povzbudivé: medián doby do progresu byl téměř 7 měsíců a medián celkového přežití 21 měsíců. Z hlediska změny velikosti nádoru od zahájení studie byla z celkového počtu 107 subjektů v dané kohortě dosažena kompletní odpověď u 3 pacientů, částečná odpověď u 35 pacientů a stabilizace onemocnění u 50 pacientů.

U 16 pacientů došlo k progresi onemocnění a u 3 pacientů nebyla odpověď hodnocena.

Při stanovení bezpečnosti pemigatinibu nebyla zjištěna žádná zvláštní rizika. Z nežádoucích účinků (NÚ) stupně 1–2 se v největší míře vyskytovala hyperfosfatemie (55 %), ostatní NÚ byly podobné jako při léčbě inhibitory tyrosinkinázy, rovněž se stupněm závažnosti 1–2. Medián doby do vzniku těchto NÚ byl 15 dní. Nejčastějším závažným NÚ (stupně 3–4) byla hypofosfatemie (7 % pacientů), která je však dobře zvládnutelná. Při léčbě je tedy třeba sledovat hladinu fosfátu v krvi.

Přerušení léčby pro NÚ bylo třeba u 42 % pacientů (nejčastěji kvůli stomatitidě, syndromu palmoplantární dysestetie, artralgií, únavě a bolestem břicha). Redukce dávky proběhla u 14 % pacientů (pro výskyt stomatitidy, syndromu palmoplantární dysestetie, artralgie, astenie a onychodystrofie) a u 9 % pacientů byla léčba ukončena pro střevní obstrukci nebo onychodystrofii.

Účinnost pemigatinibu shrnula následná analýza dat pacientů s fúzí či přestavbou genu *FGFR2*, u kterých byla zaznamenána kompletní nebo částečná léčebná odpověď. U této skupiny bylo dosaženo mediánu celkového přežití 30,1 měsíce, což je podle slov doc. Kopečkové u nádorů žlučových cest dosud nevídaný výsledek.

Výsledky registrační studie FIGHT-202 byly ověřeny prostřednictvím dvou studií z reálné praxe, z nichž jedna byla provedena v Itálii a Francii a druhá v USA. Kompletní nebo částečné odpovědi bylo dosaženo u 46 a 59 % pacientů a doba do progresu byla 8,7 a 7,4 měsíce. Profil NÚ byl obdobný jako ve studii FIGHT-202, většina z nich byla stupně 1–2, bez výskytu NÚ stupně 4.

V současnosti probíhá otevřená, aktivně kontrovaná studie fáze III FIGHT-302 pro první linii léčby pacientů s neresekabilním nebo metastatickým cholangiokarcinomem a výskytem genomických alterací *FGFR2*, ve které jsou pacienti randomizováni k léčbě pemigatinibem nebo kombinací gemcitabinu a cisplatiny.

V souvislosti s genomickým testováním v onkologii doc. Kopečková upozornila na článek publikovaný v *Annals of Oncology* (Mosele *et al.*, 2024), který shrnuje praktická doporučení ESMO týkající se sekvenování nové generace (NGS) u pacientů s pokročilými nádory, včetně cholangiogenního karcinomu. Výsledky tohoto testování pak mohou sloužit jako průkaz účinnosti pemigatinibu pro plátce zdravotní péče, jelikož tento léčivý přípravek je v současnosti v ČR dostupný pouze prostřednictvím žádosti podle paragrafu 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Léčivý přípravek dostal pozitivní stanovisko Ministerstva zdravotnictví a bude hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od srpna letošního roku.

První klinické zkušenosti s pemigatinibem v ČR

Dvě kazuistiky prezentoval MUDr. Marián Liberko, Ph.D., z Onkologické kliniky 3. LF UK a FN Královské Vinohrady v Praze.

KAZUISTIKA 1

V prvním případě se jednalo o ženu ve věku 58 let, bez vážnějších obtíží, které byl diagnostikován intrahepatální cholangiogenní karcinom se satelitními metastatickými ložisky a infiltrací intrahepatálních žlučovodů. Kromě elevace Ca19-9 laboratorní vyšetření neukázala zásadnější patologický nálezy. Pacientka absolvovala operaci, poté byla zvažována adjuvantní léčba a v rámci jejího plánování proběhlo testování NGS. Mezi četnými mutacemi byla zjištěna také fúze *FGFR2/DNAJC12*, která otevírala možnost další léčby v případě progresi onemocnění, z hlediska mikrosatelitové nestability byl nádor vyhodnocen jako stabilní.

V rámci adjuvantní terapie byl nasazen kapecitabin, v průběhu léčby bylo nutno snížit dávku na 75 % kvůli NÚ. Průběžně byl také proveden kontrolní ultrazvuk a následně magnetická rezonance po-

tvrzením plicních metastáz. Později byla zjištěna menší ložiska v játrech a patologická uzlina v oblasti bránice.

Léčba metastatického onemocnění byla zahájena podáváním pemigatinibu. Po čtyřech cyklech bylo zaznamenáno výrazné zlepšení – jaterní metastáza vymizela a došlo k regresi plicních nodulů i patologické uzliny v okolí bránice. Léčbu pacientka tolerovala s výskytem NÚ stupně 1 a 2 (včetně hyperfosfatemie), které nevyžadovaly úpravu dávky. Druhý restaging (po osmi cyklech) nicméně potvrdil progresi onemocnění. Doba do progresi na pemigatinibu trvala 5,5 měsíce, což zhruba odpovídá výsledkům registrační studie (viz výše).

Ve druhé linii byla podávána kombinace gemcitabin + durvalumab, po 3 měsících (čtyřech cyklech) došlo k primární progresi se zvýšením Ca19-9. Přesto byla pacientka v době prezentace kazuistiky asymptomatická.

KAZUISTIKA 2

Druhá kazuistika přednesená MUDr. Liberkem popisovala případ nyní 59leté ženy, která se v roce 2011 léčila na Ukrajině s karcinomem prsu. O 2 roky později jí byla nasazena karboplatina s gemcitabinem pro nálezy, který byl považován za jaterní metastázu karcinomu prsu. Léčba byla bez efektu a při následné metastazektomii byla zjištěna přítomnost duplicitního nádoru – intrahepatálního cholangiogenního karcinomu.

Do ČR žena přicestovala v roce 2022, zde u ní byla diagnostikována recidiva cholangiogenního karcinomu. Následná léčba kapecitabinem a oxaliplatinou byla ukončena po 10 měsících pro toxicitu, a to ve fázi stabilního onemocnění s negativními onkomarkery. Po 3 měsících byla zaznamenána progresi v uzlinách, plicích a játrech. Na podkladě přítomnosti fúze *FGFR2* byla podána žádost o léčbu pemigatinibem, která nebyla zdravotní pojišťovnou schválena. Jako alternativa byla pacientce nabídnuta léčba v režimu FOLFIRI, kterou odmítla. Nakonec se pacientka rozhodla pro léčbu pemigatinibem v režimu samoplátce. Po čtyřech cyklech bylo dosaženo parciální regrese a po osmi cyklech stabilizace onemocnění. V době konání sympozia byla pacientka na léčbě 9 měsíců.

KAZUISTIKA 3

Případ ze své praxe popsala také MUDr. Kateřina Bohuňovská z Ústavu radiční onkologie 1. LF UK a FN Bulovka, Praha. Muži ve věku 45 let, který nikdy nekouřil, vážněji nestonal a před diagnózou byl bez trvalé medikace, byl diagnostikován metastatický cholangiogenní karcinom. Vyšetření bylo zahájeno na základě náhlého bezbolestného ikteru, kromě toho byl pacient zcela asymptomatický. Na základě diferenciální diagnostiky byl zjištěn cholangiogenní karcinom s generalizací do retroperitonea a mnohočetně do uzlin, s ložiskem v segmentu S4 jater.

V první linii léčby, která probíhala v období, kdy v této indikaci ještě nebyla schválena imunoterapie, byla pacientovi podávána kombinace cisplatiny a gemcitabinu. Nejlepší dosaženou odpovědí byla v průběhu 22 cyklů stabilizace nemoci. Po progresi onemocnění byla zahájena druhá linie léčby v režimu FOLFOX. Po 6 cyklech bylo dosaženo stabilizace nemoci, nicméně po 12. cyklu došlo k progresi v S4 jater. Kvůli špatné snášenlivosti systémové léčby bylo ložisko v játrech ozářeno, čímž bylo dosaženo stabilizace až mírné regrese tohoto ložiska. Po několika měsících byla však při restagingu odhalena mnohočetná generalizace s největším ložiskem právě v S4.

Na základě posouzení multidisciplinárním týmem bylo provedeno NGS, kterým byla zjištěna fúze *FGFR*. Třetí linii léčby pacient zahájil v lednu 2024, kdy začal dostávat pemigatinib v dávce 13,5 mg *per os* 1× denně po dobu 14 dní s následnou týdenní pauzou. V průběhu léčby nebyla zaznamenána toxicita – subjektivní ani laboratorní. Po 3 měsících léčby na PET/CT nebyla zjištěna žádná viabilní neoplazie, u pacienta tedy došlo ke kompletní remisi.

V současnosti je pacient stále na léčbě pemigatinibem s nezměněným dávkováním, kterou výborně toleruje. Poslední restaging proběhl v únoru letošního roku a kompletní remise nadále trvá. Svůj příspěvek MUDr. Bohuňovská zakončila konstatováním, že... "i v onkologii se dějí zázraky".

Redakce kongresového zpravodajství