

Od progresu ke kompletní remisi – kazuistika úspěšné léčby pemigatinibem u pacienta s metastazujícím FGFR2⁺ cholangiokarcinomem

From progression to complete remission – a case study of successful pemigatinib treatment in a patient with metastatic FGFR2⁺ cholangiocarcinoma

Bohuňovská K.

Ústav radiační onkologie, FN Bulovka, Praha

Souhrn

Východiska: Cholangiokarcinom je vzácný nádor žlučových cest, který má obecně nepříznivou prognózu s 5letým přežitím < 10 %. V případě pokročilého nebo metastatického onemocnění je prognóza ještě horší, s mediánem přežití kolem 11,6 měsíce při standardní chemoterapii. Možnosti účinné léčby byly doposud omezené, zejména po selhání 1. linie léčby. Pemigatinib je selektivní inhibitor FGFR1, 2 a 3, který jako první cílená terapie prokázal významnou účinnost u pacientů s cholangiokarcinomem s fúzí nebo přeskupením genu *FGFR2*. **Případ:** Pacient byl diagnostikován s metastatickým cholangiokarcinomem ve věku 45 let. Primárně byl léčen dvěma liniemi systémové chemoterapie s přechodnou stabilizací onemocnění. Následně však došlo k progresi do mnohočetného metastatického procesu v játrech. NGS (next generation sequencing) vyšetření prokázalo fúzi genů *FGFR: BICC*. Po schválení úhrady léku na základě žádosti dle § 16 byla zahájena léčba pemigatinibem. První tři cykly byly podány od ledna do dubna 2024. První restaging PET/CT prokázal kompletní regresí onemocnění. Léčba byla pacientem dobře tolerována bez významných nežádoucích účinků. Kontrolní PET/CT v červenci 2024 potvrdilo trvající kompletní remisi. Pacient pokračuje v léčbě pemigatinibem s pravidelným schvalováním úhrady na 3 měsíce. Poslední restaging CT v únoru 2025 prokázal přetrvávající kompletní remisi. Pacient je ve výborném klinickém stavu (PS 0 dle WHO), pracuje a je bez subjektivních obtíží či laboratorních odchylek. **Závěr:** Tento případ demonstruje významný terapeutický potenciál pemigatinibu u pacienta s metastazujícím cholangiokarcinomem s fúzí FGFR2, kde bylo dosaženo kompletní remise po předchozí progresi na standardní léčbě.

Klíčová slova

cholangiokarcinom – cílená terapie – pemigatinib – tyrozinkinázový inhibitor FGFR

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Kateřina Bohuňovská
Ústav radiační onkologie
FN Bulovka
Budínova 67/2
180 81 Praha 8
katerina.bohunovska@bulovka.cz

Obdrženo/Submitted: 24. 3. 2025

Přijato/Accepted: 18. 3. 2026

doi: 10.48095/cccko2026195

Summary

Background: Cholangiocarcinoma is a rare biliary tract cancer with a generally poor prognosis, and a 5-year survival rate of < 10%. In advanced or metastatic disease, the prognosis is even worse, with a median survival of around 11.7 months with standard chemotherapy. Effective treatment options have been limited, especially after first-line treatment failure. Pemigatinib is a selective inhibitor of FGFR1, 2, and 3, which has demonstrated significant efficacy as the first targeted therapy in patients with cholangiocarcinoma with *FGFR2* gene fusions or rearrangements. **Case:** A patient was diagnosed with metastatic cholangiocarcinoma at the age of 45 years. Initially, he was treated with two lines of systemic chemotherapy, achieving temporary disease stabilization. Subsequently, however, the disease progressed to multiple metastatic processes in the liver. NGS testing revealed an *FGFR: BICC* gene fusion. After approval of drug reimbursement based on a request under § 16, treatment with pemigatinib was initiated. The first three cycles were administered from January to April 2024. The first restaging PET/CT showed complete disease regression. Treatment was well tolerated by the patient without significant adverse effects. Follow-up PET/CT in July 2024 confirmed ongoing complete remission. The patient continued pemigatinib treatment with regular approval of reimbursement for 3-month periods. The latest restaging CT in February 2025 showed persistent complete remission. The patient is in excellent clinical condition (PS 0 according to WHO), is working, and has no subjective complaints or laboratory abnormalities. **Conclusion:** This case demonstrates the significant therapeutic potential of pemigatinib in a patient with metastatic cholangiocarcinoma with *FGFR2* fusion, where complete disease remission was achieved after previous progression on standard treatment.

Key words

cholangiocarcinoma – targeted therapy – pemigatinib – FGFR tyrosine kinase inhibitor

Úvod

Cholangiogenní karcinom (Cholangiocarcinoma – CCA) je vzácné maligní nádorové onemocnění žlučových cest, často je diagnostikováno v pokročilém stadiu. Prognóza onemocnění je obecně velmi nepříznivá [1,2]. Nádory žlučových cest lze z anatomického hlediska rozdělit na tři subtypy: 1. intrahepatální (iCCA), 2. perihilární (pCCA) a 3. distální cholangiokarcinom (dCCA) [1]. Každý z těchto subtypů se vyznačuje specifickými genetickými aberacemi, klinickými projevy a terapeutickými přístupy.

Určité procento cholangiogenních karcinomů vykazuje mutaci nebo fúzi genu receptoru fibroblastového růstového faktoru (fibroblast growth factor receptor – FGFR), což představuje potenciální cíl pro cílenou terapii inhibitory FGFR.

Pemigatinib je selektivní perorální inhibitor tyrozinkináz FGFR 1, 2 a 3 [3]. Inhibuje fosforylaci a signalizaci FGFR a snižuje životaschopnost buněk exprimujících genetické změny FGFR, vč. bodových mutací, amplifikací a fúzí nebo přeskupení. Fúze nebo přeskupení *FGFR2* (nejčastější změny *FGFR*) jsou silné onkogenní faktory vyskytující se v 10–16 % případů, téměř výhradně u intrahepatálního cholangiokarcinomu [3].

V klinické studii FIGHT-202, multicentrické jednoramenné nezaslepené studii fáze 2 jsme hodnotili účinnost a bezpeč-

nost pemigatinibu u pacientů s klonálně pokročilým inoperabilním či metastatickým CCA [3]. Pacienti byli předléčeni chemoterapií (CHT). Randomizováno bylo celkem 107 pacientů, kteří měli detekovanou fúzi nebo přeskupení *FGFR2*.

Primárním cílem byla celková míra odpovědi, která dosáhla 35,5 % (37 pacientů s potvrzenou parciální odpovědí a 3 pacienti dosáhli kompletní odpovědi). Medián doby do dosažení odpovědi byl 2,7 měsíce. Celkem 82,0 % pacientů dosáhlo kontroly onemocnění [3].

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla hyperfosfatemie (60,5 %), alopecie (49,7 %), průjem (47,6 %), únava (43,5 %). Dále byla pozorována nauzea, stomatitida, zácpa, dysgeuzie, sucho v ústech, suché oko, artralgie, hypofosfatemie, palmoplantární syndrom a erytrodysestezie [3].

Popis případu

Kazuistika popisuje průběh onemocnění mladého pacienta s generalizovaným CCA s fúzí genů *FGFR*.

Nyní je 50letý pacient, kterému byl diagnostikován metastatický CCA ve věku 45 let, léčen v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka (od ledna 2022). Po přechodné stabilizaci onemocnění na dvou liniích systémové CHT bylo zjištěno, že onemocnění zprogredovalo v mnohočetný metastatický proces v játrech. Bylo doplněno NGS (next generation sequen-

cing) s průkazem fúze genů *FGFR: BICC*. Od dubna 2024 je pacient v kompletní remisi na léčbě pemigatinibem.

V listopadu 2019 byl pacient vyšetřován pro náhle vzniklý ikterus, kdy bylo manželkou zaznamenáno žluté zabarvení sklér. Pacient navštívil praktického lékaře a bez provedení jakéhokoliv vyšetření byl odeslán na infekтологию, k vyloučení infekční hepatitidy jako možné příčiny ikteru. Po odběrech krve, které byly provedeny ve FN Bulovka, byla laboratorně zjištěna významná elevace ve všech parametrech jaterních testů. Bilirubin 380 $\mu\text{mol/l}$, konjugovaný bilirubin 278 $\mu\text{mol/l}$. Infekční příčina ikteru byla vyhodnocena jako nepravděpodobná, sérologicky byla vyloučena virová hepatitida A, B i C, taktéž byla vyloučena virová hepatitida E a pacient byl přeložen k dovyšetření na interní oddělení FN Bulovka.

Pacientem samotným nebylo zaznamenáno zežloutnutí sklér a kůže, ale na cílený dotaz pacient připustil výskyt světlejší stolice a tmavší moči po dobu několika dní. Jinak byl zcela bez obtíží, nebyly udávány bolesti na hrudi, bolesti břicha či jinde. Byla negována i nauzea, zvracení, průjem, nechutenství či pruritus. Zvýšená teplota nebo horečka nebyla zaznamenána. Krev v moči, ve stolici nebo krvácivé projevy na kůži nebyly pozorovány. Váhový úbytek byl negován. Dietní chyby si pacient nebyl vědom.

Dne 12. 11. 2019 bylo doplněno SONO břicha, kde byl zjištěn nález dilatace intrahepatálních i extrahepatálních žlučodů, distální úsek d. choledochus byl nepřehledný. Cholecystolitiáza nebyla patrná. Byly zjištěny difuzní jaterní léze charakteru steatózy. Nebylo možné vyloučit izoechogenní ložisko s hypoechogenním lemem v levého laloku jater. Nad hlavou pankreatu byla zvětšená jedna lymfatická uzlina.

V rodinné anamnéze pacienta nebyla zaznamenána onkologická zátěž. Vyšetřovaný se v čase diagnózy s ničím neléčil a nikdy vážněji nestonal. Pacient udával, že je nekuřák, že konzumuje 2–3 piva denně, a taky negoval abúzus jiných návykových látek. Zmínil, že pracuje jako malíř pokojů, že žije s manželkou a má jednoho syna, který je zdravý. Alergie nebyly udávány.

Dne 14. 11. 2019 byla provedena endoskopická retrográdní cholangiopancreatografie se závěrem dilatace intrahepatických žlučodů. Nález svědčil pro krátkou těsnou stenózu v oblasti společného hepatiku s normálním nálezem na d. pancreaticus. Byla provedena papilotomie se zavedením duodenobiliárního stentu nad stenózu.

Dne 21. 11. 2019 byla provedena biopsie pravého jaterního laloku při lůžku žlučníku s průkazem adenokarcinomu, ale nebylo možné bezpečně odlišit primární cholangiogenní karcinom od metastázy (např. pankreas). Imunochemie byla následná: CK 7 – pozitivní, CK 20, glypican, SATB2, TTF1 – negativní.

Dne 13. 12. 2019 byl doplněn staging onemocnění – CT hrudníku, břicha a malé pánve s nálezem metastatického ložiska v S4 jater a lehké dilatace intrahepatických žlučových cest s dobře zavedenou stentáží žlučových cest.

V pankreatu ani v průběhu žlučových cest nebyly zjištěny ložiskové změny. Byla zjištěna retroperitoneální lymfadenopatie. Nádorové markery CEA i CA 19-9 byly v normě.

K objasnění primarity tumorózního procesu bylo doplněno endoskopické ultrazvukové vyšetření se závěrem cholangiogenní karcinom lokalizovaný v hilu nad odstupem cystiku, výrazná lymfadenopatie epigastria (jedna uz-

lina kolem pankreatu až 3 cm, imitující ložisko pankreatu) a mírné změny pankreatu – bez ložiskového procesu.

Léčba pacienta byla dne 3. 1. 2020 stanovena multidisciplinárním týmem (MDT) a pacient byl indikován k paliativnímu CHT režimu cisplatina (cDDP)/gemcitabin.

Od ledna 2022 bylo podáno celkem 22 cyklů, poslední v říjnu 2022, kdy byla léčba pro progresi retroperitoneální lymfadenopatie (potvrzeno dle CT) ukončena.

Tolerance léčby byla pro hematologickou toxicitu hraniční (leukopenie a neutropenie 3. stupně) s nutností opakovaných odkladů léčby. A proto bylo přistoupeno k profylaktické aplikaci G-CSF (granulocyty stimulujícího faktoru) a režimu s delšími pauzami mezi dnem 1 a 8 v rámci jednoho cyklu. Občas se v léčbě vyskytly pauzy i na přání pacienta.

Vzhledem k progresi na 1. linii CHT byla po opětovné prezentaci na MDT zahájena 2. linie paliativním CHT režimem FOLFOX, s primární profylaxí G-CSF. Bylo podáno celkem 12 cyklů (od listopadu 2022 do května 2023). Jako restaging bylo provedeno PET/CT vyšetření s cisplatina i.v. glukózou s nálezem progresivního ložiska v S4 jater.

Systémovou CHT byl pacient značně vyčerpáván a pro hematologickou toxicitu (i přes preventivní aplikaci růstových faktorů) byly nutné časté odklady v terapii. Léčebné intervaly byly 3týdenní.

Stav pacienta byl znovu konzultován na MDT, kde byla doporučena paliativní radioterapie. Ve dnech 17. 7. 2023 až 8. 8. 2023 byla tedy provedena paliativní zevní radioterapie metastatického ložiska v S4 jater. Celková dávka záření 40 Gy byla rozdělena do 16 frakcí.

Vzhledem k dobrému klinickému stavu pacienta a vyčerpaným možnostem systémové terapie bylo indikováno doplnění genetického vyšetření NGS. Vyšetřením NGS se detekovala fúze genů *FGFR: BICC1 (e3);2922x*.

Po ukončení radioterapie a po pauze v systémové léčbě bylo v říjnu 2023 provedeno PET/CT vyšetření s nálezem mírné parciální regrese v ozařované oblasti, jinak nastala stabilizace onemocnění.

Další restaging, za 3 měsíce, tj. v lednu 2024, byl proveden pomocí PET/CT a byla zjištěna jasná rozsáhlá progresivní onemocnění – nová mnohočetná ložiska charakteru metastáz v játrech.

Stav pacienta byl znovu konzultován na MDT a na základě § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění byla odeslána žádost o schválení mimořádné úhrady pro námi zvolený lék s účinnou látkou pemigatinib.

Žádost byla vyřízena kladně v poměrně krátkém termínu a pojišťovna schválila úhradu pěti balení léku 13,5 mg/tbl., tj. na 3 měsíce terapie. Pacient zahájil 1. cyklus léčby pemigatinibem (1 tbl. à 24 hod *per os* celkem 14 dní, poté týden pauza). Vzhledem k předpokládaným možným nežádoucím účinkům terapie v průběhu 1. cyklu byly kontroly stavu a kompletní laboratorní odběry, vč. rozšířeného mineralogramu, prováděny každý týden. Léčba byla pacientem tolerována velmi dobře, prakticky bez subjektivních nežádoucích účinků a bez žádných laboratorních odchylek. Pacient udával, že se cítí velmi dobře.

První tři cykly pemigatinibu byly podány v období od ledna do dubna 2024.

Při prvním restagingu bylo dosaženo kompletní regrese onemocnění, které bylo v dubnu 2024 verifikováno vyšetřením PET/CT s i.v. glukózou.

Pacient nadále pokračuje v léčbě. Pojišťovnou byla schválena úhrada pemigatinibu na další 3 měsíce (§16), dávkování zůstává stejné. Šestý cyklus byl užíván od 27. 6. 2024 do 11. 7. 2024.

Na PET/CT ze dne 22. 7. 2024 trvá kompletní remise. Pojišťovnou je opět schválena úhrada na 3 měsíce a pacientem zahájen užívání až po dovolené v srpnu 2024.

Pacient je i nadále ve výkonnostním stavu PS 0 dle WHO – pracující, plně soběstačný, bez subjektivních obtíží či laboratorních odchylek. Nyní již jsou prováděny kontroly stavu a laboratorních parametrů každé 3 týdny, vždy před zahájením dalšího cyklu. Nadále je pokračováno dávkou 13,5 mg/den bez nutnosti jakékoliv redukce v dávkování či pauzy v léčbě kvůli toxicitě léku.

Po posledním kontrolním restagingu (dle CT hrudníku, břicha a pánve ze dne

10. února 2025) pacient zůstává nadále v kompletní remisi. Pravidelně monitorovaná hladina fosforu v krvi zůstává v normě.

Diskuze

Tento případ ilustruje několik klíčových aspektů v diagnostice a léčbě cholangiokarcinomu, zejména s ohledem na využití cílené terapie pemigatinibem u pacientů s FGFR2 fúzí.

Diagnostický proces u našeho pacienta zdůrazňuje důležitost komplexního přístupu k obstrukčnímu ikteru. Přestože iniciační podezření směřovalo k infekční etiologii, rychlé vyloučení virových hepatitid a následné zobrazovací metody vedly k odhalení maligní obstrukce žlučových cest. Tento postup je v souladu s doporučenými postupy pro diagnostiku cholangiokarcinomu.

Imunohistochemický profil tumoru (CK7⁺, CK20⁻) odpovídal cholangiokarcinomu, ale nemohl definitivně vyloučit metastázu adenokarcinomu pankreatu. Toto zdůrazňuje potřebu dalších diagnostických metod, vč. endoskopického ultrazvuku, pro přesnou lokalizaci a charakterizaci nádoru.

Léčebná strategie zahrnovala standardní přístup s použitím CHT 1. (cisplatina/gemcitabin) a 2. linie (FOLFOX), což odpovídá současným léčebným doporučením pro pokročilý cholangiokarcinom. Nicméně progresse onemocnění navzdory těmto terapiím podtrhuje limitovanou účinnost konvenční CHT u této diagnózy [1,3].

Klíčovým momentem v managementu pacienta bylo provedení NGS testování, které odhalilo fúzi *FGFR: BICC*. Tento náález otevřel možnost cílené terapie pemigatinibem, selektivním inhibi-

torem FGFR1-3. Rychlá a hluboká odpověď na léčbu pemigatinibem, tj. dosažení kompletní remise, je pozoruhodná a koresponduje s výsledky studie FIGHT-202, kde byla pozorována celková míra odpovědi 35,5 % u pacientů s fúzemi nebo přeskupenými genu *FGFR2* [3].

Tolerance léčby pemigatinibem byla u našeho pacienta vynikající, bez nutnosti redukce dávky nebo přerušování léčby. To kontrastuje s častými hematologickými toxicitami pozorovanými během předchozí CHT. Tento příznivý bezpečnostní profil je konzistentní s publikovanými daty o pemigatinibu, přičemž údaje z reálné klinické praxe naznačují, že při běžném klinickém použití je tento profil nejen konzistentní, ale potenciálně i příznivější ve srovnání se studií FIGHT-202 [3,4].

Trvajícím kompletní remisi po více než roce léčby pemigatinibem je mimořádně povzbudivá, zvláště vzhledem k obvykle nepříznivé prognóze pokročilého cholangiokarcinomu. Tento případ podtrhuje význam molekulárního profilování a personalizované medicíny v onkologii.

Závěrem lze říci, že naše zkušenost podporuje roli pemigatinibu jako účinné a dobře tolerované léčebné možnosti pro pacienty s cholangiokarcinodem s FGFR2 fúzemi. Zdůrazňuje také důležitost rutinního molekulárního testování u pacientů s pokročilým cholangiokarcinodem pro identifikaci potenciálních cílů pro personalizovanou terapii.

Závěr

Tato kazuistika demonstruje významný terapeutický potenciál pemigatinibu u pacienta s generalizovaným cholangiokarcinodem s fúzí genu *FGFR2*. Od

zahájení léčby v lednu 2024 na Ústavu radiční onkologie FN Bulovka pacient dosáhl klinické kompletní remise, potvrzené PET/CT vyšetřením v dubnu 2024, a to při minimální toxicitě. Dlouhodobá účinnost léčby je doložena přetrvávající kompletní remisí při posledním restagingu v únoru 2025, přičemž pacient si udržuje výborný klinický stav (PS 0 dle WHO) při kontinuální dávce 13,5 mg denně.

Naše zkušenost potvrzuje roli pemigatinibu jako účinné a dobře tolerované léčebné možnosti pro pacienty s cholangiokarcinodem s FGFR2 fúzemi. Perorální forma preparátu navíc přispívá k lepší compliance a kvalitě života pacientů. Tento případ zdůrazňuje klíčovou úlohu rutinního molekulárního testování u pacientů s pokročilým cholangiokarcinodem pro identifikaci vhodných kandidátů pro cílenou terapii, což může vést k výraznému zlepšení prognózy u této obtížně léčitelné malignity.

Poděkování

Děkuji kolektivu lékařů a lékární ÚRO FN Bulovka.

Literatura

1. Saverno K, Zimmerman Savill KM, Brown-Bickerstaff C et al. Real-world use of pemigatinib for the treatment of cholangiocarcinoma in the US. *Oncologist* 2025; 30(1): oyae204. doi: 10.1093/oncolo/oyae204.2.
2. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(5): 671–684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
3. Nghiem V, Wood S, Ramachandran R et al. Short- and long-term survival of metastatic biliary tract cancer in the United States from 2000 to 2018. *Cancer Control* 2023; 30: 10732748231211764. doi: 10.1177/10732748231211764.
4. Lindley A, Prager G, Bitzer M et al. Global expanded access program for Pemigatinib in patients with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma and fibroblast growth factor receptor gene alterations. *Cancer Res Treat* 2024; 56(3): 847–855. doi: 10.4143/crt.2023.1197.