

FGFR2 fúze jako klíč k cílené terapii – kazuistika s diagnostickým obrátem

FGFR2 fusion as the key to targeted therapy – a case report with a diagnostic turning point

Pešek M.¹, Drösslerová M.², Vaněček T.³, Bocko J.⁴

¹ Klinika pneumologie a ftizeologie LF UK a FN Plzeň

² Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

³ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

⁴ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Nemalobuněčné karcinomy plic se v současnosti, kdy máme k dispozici vyšetření nádorové tkáně metodou sekvenování nové generace (NGS), stávají z léčebného pohledu velmi heterogenní skupinou onemocnění. Pozitivním důsledkem tohoto vývoje je diferenciací léčebných postupů v závislosti na výsledcích vyšetřování prediktivních faktorů. Terčová léčba, která mění obrazy řady těchto onemocnění i osudy postižených, se stává nadějí pro bezmála polovinu nemocných s adenokarcinomy plic. Genetické změny genů *FGFR*, které regulují proliferaci, diferenciaci, angiogenezi a apoptózu, mohou aktivovat příslušné signální dráhy a vyvolat růst takto řízeného nádorového onemocnění. Tyto změny se nacházejí nejčastěji u cholangiokarcinomů, nicméně bývají zjišťovány i u malé podskupiny nemocných s adenokarcinomy plic. Cílená léčba inhibitory tyrozinkináz FGFR, zejména při fúzi genů *FGFR3-TACC 3*, je schopna vyvolat dlouhodobou remisi i pokročilého a řadou modalit již předléčeného onemocnění, jak o tom svědčí naše pozorování. Cílem našich kazuistik je ukázat, že v klinické praxi se mohou objevit případy, které se vymykají standardním postupům. Definitivní diagnóza se může v průběhu času měnit, a proto je nezbytné hodnotit všechny závěry kriticky. Dynamika klinického obrazu vyžaduje průběžné přehodnocování, opakované rebiopsie a využití moderních metod molekulárního profilování (NGS), aby byla zajištěna co nejpřesnější diagnostika a optimální léčebná strategie. Cesta k cílené terapii může být strastiplná a může jí předcházet i imunoterapie s příznivou klinickou odpovědí.

Klíčová slova

nemalobuněčný plicní karcinom – sekvenování nové generace – *FGFR2* fúze – pemigatinib – adenokarcinom pankreatobiliární oblasti

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.



prof. MUDr. Miloš Pešek, CSc.
Klinika pneumologie a ftizeologie
LF UK a FN Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13
301 00 Plzeň
e-mail: pesek@fnplzen.cz

Doručeno: 4. 5. 2026

Přijato: 23. 7. 2026

doi: 10.48095/ccko2026287

Summary

Non-small cell lung cancer is currently becoming a highly heterogeneous group of diseases from a therapeutic perspective, thanks to the availability of tumor tissue examination using next-generation sequencing (NGS). A positive consequence of this development is the differentiation of treatment protocols based on the results of predictive factor testing. Targeted therapy, which is changing the clinical landscape of many of these diseases as well as the fates of those affected, is becoming a beacon of hope for nearly half of patients with lung adenocarcinomas. Genetic alterations in *FGFR* genes, which regulate proliferation, differentiation, angiogenesis, and apoptosis, can activate relevant signaling pathways and trigger the growth of tumors driven by these mechanisms. While these alterations are most commonly found in cholangiocarcinomas, they are also identified in a small subgroup of patients with lung adenocarcinomas. Targeted therapy with FGFR tyrosine kinase inhibitors, particularly in the presence of the *FGFR3-TACC3* gene fusion, is capable of inducing long-term remission even in advanced disease previously treated with multiple modalities, as evidenced by our observations. The aim of our case reports is to demonstrate that cases defying standard procedures can emerge in clinical practice. Definitive diagnosis may evolve over time; therefore, it is essential to evaluate all findings critically. The dynamics of the clinical picture require continuous reassessment, repeated biopsies, and the utilization of modern molecular profiling methods (NGS) to ensure the most accurate diagnosis and optimal treatment strategy. The journey toward targeted therapy can be arduous and may be preceded by immunotherapy with a favorable clinical response.

Key words

non-small-cell lung carcinoma – next-generation sequencing – *FGFR2* fusion – pemigatinib – pancreatobiliary adenocarcinoma

Kazuistika 1

Náš pacient, navštěvující zároveň onkologickou kliniku, je dnes 50letý muž bez komorbidit v osobní anamnéze. Jedná se o celoživotního nekuřáka, bez abúzu alkoholu, s negativní rodinnou anamnézou na malignity.

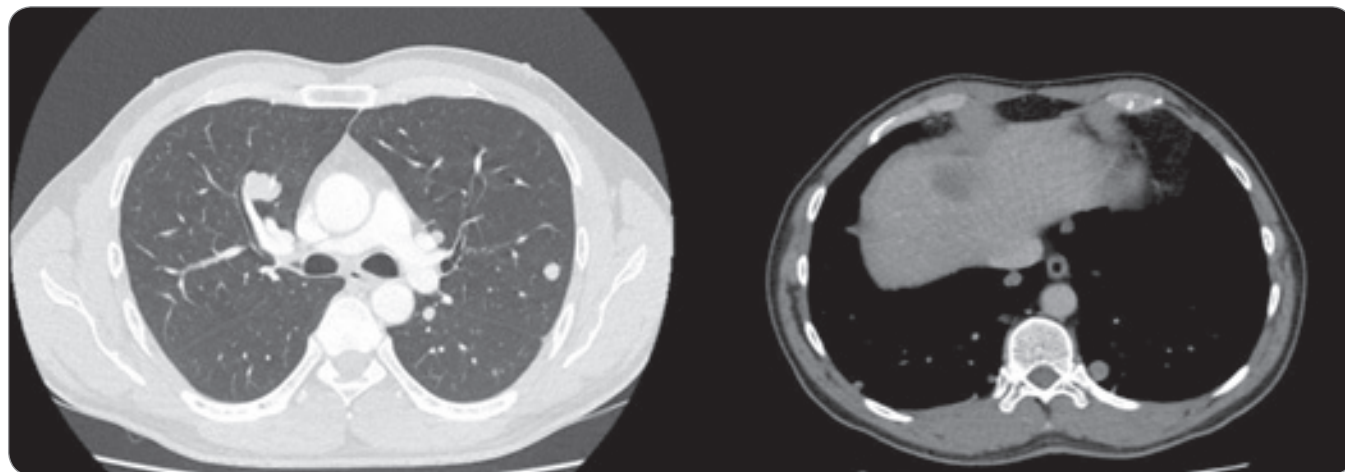
V roce 2020 mu byl v regionálním onkologickém centru diagnostikován metastatický plicní adenokarcinom s negativními prediktivními markery (EGFR, ALK, ROS1 negativní; exprese PD-L1 0 %). Protože radiologický obraz byl netypický – na CT hrudníku byla patrná okrouhlá ložiska, která imponovala spíše jako metastázy, a na CT břicha dominovaly velké jaterní léze – byla diagnóza stanovena na základě punkční biopsie ložisek z jater (obr. 1). Pro plicní

původ nádoru svědčil široký panel imunohistochemických (IHC) vyšetření i pozitivita TTF-1. Původ z pankreatobiliární oblasti byl hodnocen jako vysoce nepravděpodobný. Dokonce nádorové markery byly negativní. Diagnostický postup u tohoto pacienta byl konzultován a schválen na referenčním pracovišti vyššího typu. V regionálním centru byla zahájena 1. linie léčby kombinací cisplatinu s vinorelbinem. Po jejím ukončení byl pacient sledován.

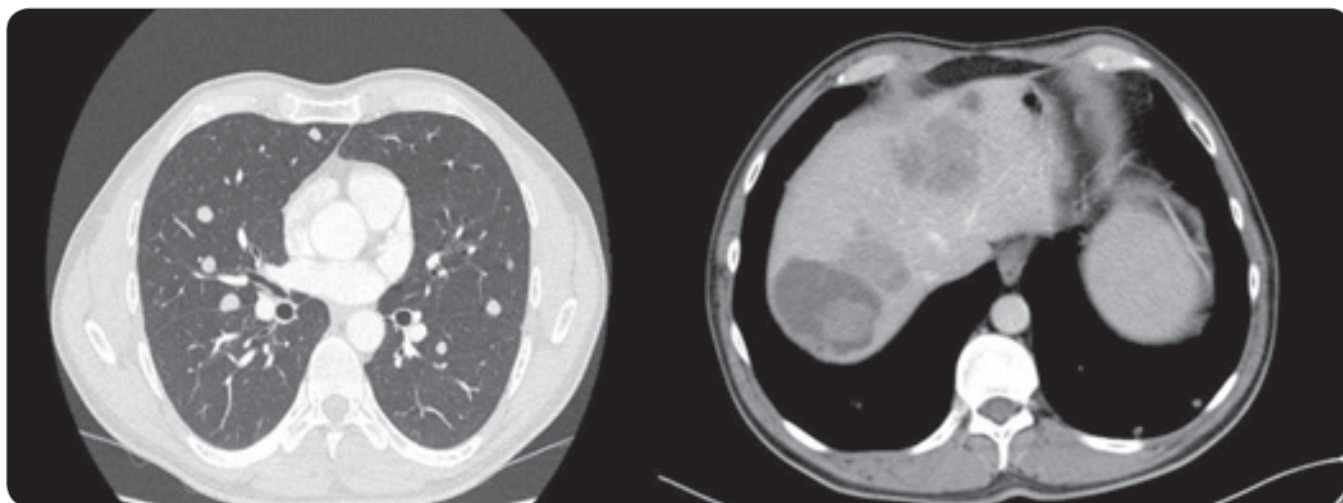
K progresi onemocnění došlo až v roce 2023, kdy byl nemocný referován do našeho centra k podání 2. linie léčby. V té době byla pro pacienty předléčené chemoterapií dostupná imunoterapie v monoterapii – konkrétně nivolumab. Ten byl podáván ve fixní dávce

240 mg intravenózně, celkem proběhlo 26 cyklů s dobrou tolerancí. Na začátku roku 2024 však došlo ke zhoršení nálezu.

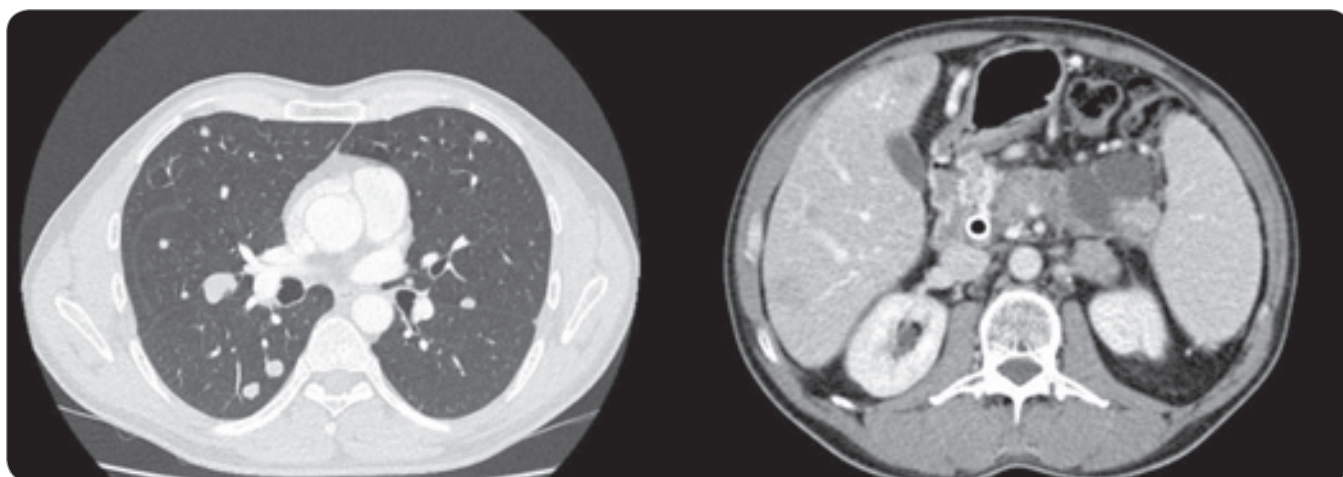
Následovala chemoterapie pemetrexedem, avšak po několika cyklech došlo k výrazné progresi metastáz a vzniku nových ložisek, převážně v dutině břišní (obr. 2). Do diagnózy bronchogenního karcinomu nám nezapadal radiologický obraz. Byla provedena rebiopsie jaterních metastáz. Histologicky se jednalo o adenokarcinom ne zcela jednoznačného původu; na základě rozsáhlého IHC vyšetření byl původ v pankreatobiliární oblasti hodnocen jako méně pravděpodobný. Zajímavé bylo, že tumor byl nyní TTF-1 negativní, přibarvovaly se pouze hepatocyty. Případ byl projednán na multidisciplinárním semináři, vzhledem



Obr. 1. Vstupní CT hrudníku a břicha – na CT hrudníku okrouhlá ložiska, na CT břicha velké jaterní ložisko.



Obr. 2. Kontrolní CT hrudníku a břicha při progresi po pemeredu – progresi počtu a velikosti ložisek v plicích a břiše.



Obr. 3. Kontrolní CT hrudníku a břicha při progresi po prvním ERCP – progresi počtu ložisek v plicích, postižení pankreatu. ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

k rychlé progresi bylo doporučeno pokračovat záchrannou chemoterapií a provést sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS) z čerstvých vzorků.

Další linie zahrnovala chemoterapii docetaxelem. NGS odhalilo relevantní fúzi genů *FGFR2-POC1B*. Na základě tohoto nálezu jsme požádali zdravotní pojišťovnu o schválení mimořádné úhrady dle §16 na léčbu pemigatinibem, avšak žádost i odvolání byly zamítnuty.

Nemoc opět rychle progredovala, proto byla nasazena kombinace platino-vého derivátu s gemcitabinem. Protože došlo ke zvýšení obstrukčních jaterních enzymů, byla provedena ERCP s papilofinkterotomií a zavedením stentu pro těsnou stenózu intrapancreatické části

hepatikocholedochu. CT popsalo četné metastázy v oblasti břicha, nyní vč. ložisek v pankreatu a jeho okolí (obr. 3). Chemoterapie byla ukončena pro hematologickou toxicitu.

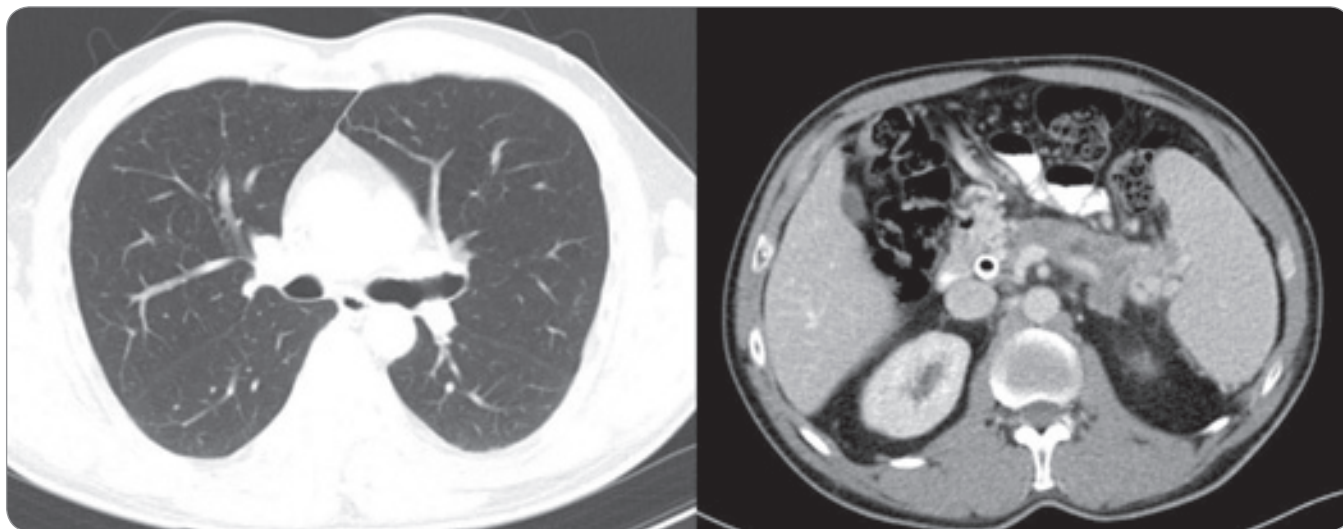
Další progresi jsme řešili podáním monoterapie vinorelbinem, která byla zcela neúčinná. Nález v oblasti pankreatu a žlučových cest se dále zhoršoval. Pacient byl odeslán ke zvážení zařazení do studie FORTITUDE-301 (NCT05325866) v jiném centru. Jednalo se o otevřenou studii fáze Ib/II s basket designem, hodnotící bezpečnost a účinnost monoterapie beparituzumabem u solidních nádorů s nadměrnou expresí *FGFR2b*. Tento krok jsme učinili jako ultimum refugium, přestože v té době nebyla over-exprese potvrzena. Byla provedena další

rebiopsie s odběrem většího množství vzorků. Výsledek byl zajímavý – jednalo se o adenokarcinom pankreatobiliární oblasti. Diagnóza byla kompletně revidována.

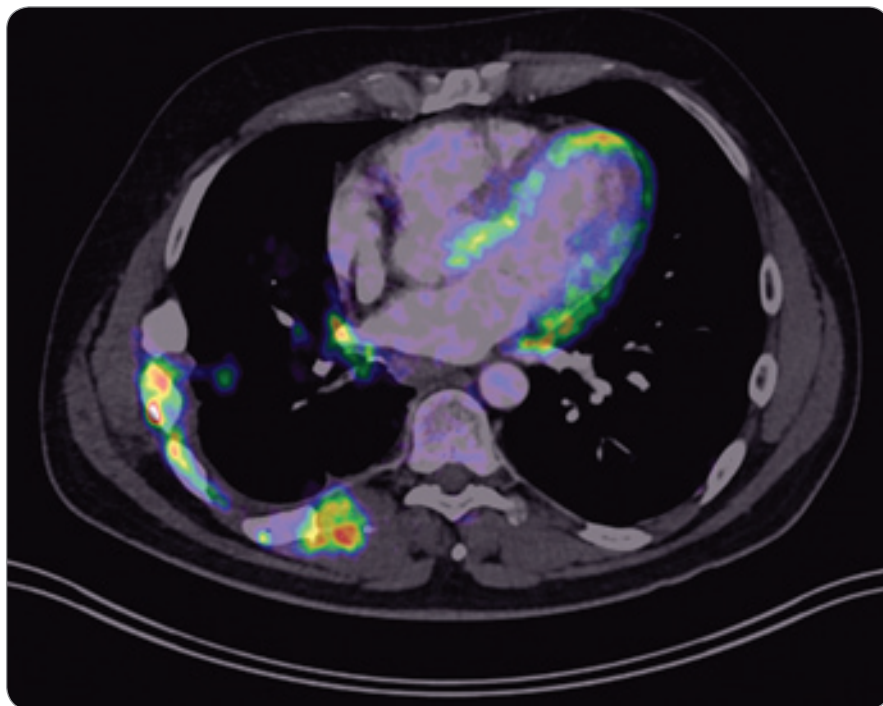
Pacient byl následně předán na naši onkologii. V 1. linii léčby dostal režim FOLFOX, poté mu byl podán pemigatinib, který získal pro tuto indikaci úhradu. Na CT hrudníku a břicha došlo k výrazné parciální remisi onemocnění, pemigatinibem je léčený dodnes, tedy 9. měsíc od zahájení (obr. 4).

Kazuistika 2

Pacient, v době diagnostiky 39letý právník, nekuřák s nevýznamnou anamnézou, byl na naší klinice vyšetřován pro hemoptýzu a infiltraci v pravém dolním



Obr. 4. Kontrolní CT hrudníku a břicha při léčbě pemigatinibem – výrazná parciální remise onemocnění.



Obr. 5. PET CT – nález rozsáhlé infiltrace hrudní stěny vpravo.
PET – pozitronová emisní tomografie

plicním poli. Bronchoskopií se nález nepodařilo ověřit, biopsie CORE jehlou prokázala adenokarcinom s fúzí genů *FGFR-2-TACC2* a s mutací *TP53*, podrobné vyšetření prokázalo onemocnění v rozsahu T3 N2 M0, stadium IIIB. Po chemimunoterapii v kombinaci paklitaxel, karboplatina, nivolumab došlo k závažné alergické reakci, která si vyžádala podání vysokých dávek kortikoidů, léčbu jsme proto změnili na

kombinaci vinorelbin a karboplatina. Při stabilizaci nálezu byla provedena dne 29. 2. 2022 resekce R2 – debulking, kdy nebylo možné odstranit infiltraci v oblasti ligamentum pulmonale a na bránici.

V říjnu 2022 byla pro progresi nálezu indikována radikální radioterapie dávkou 60 Gy, v období listopad–prosinec 2022. K další progresi nemoci došlo dle CT v září 2023, objevily se metastázy do

hrudní stěny vpravo levé nadledviny, oboustranně do žeber, objevil se pohrudniční výpotek. V další linii jsme podali pemetrexed (září–prosinec 2023), další progresie byla prokázána v lednu 2024 (obr. 5).

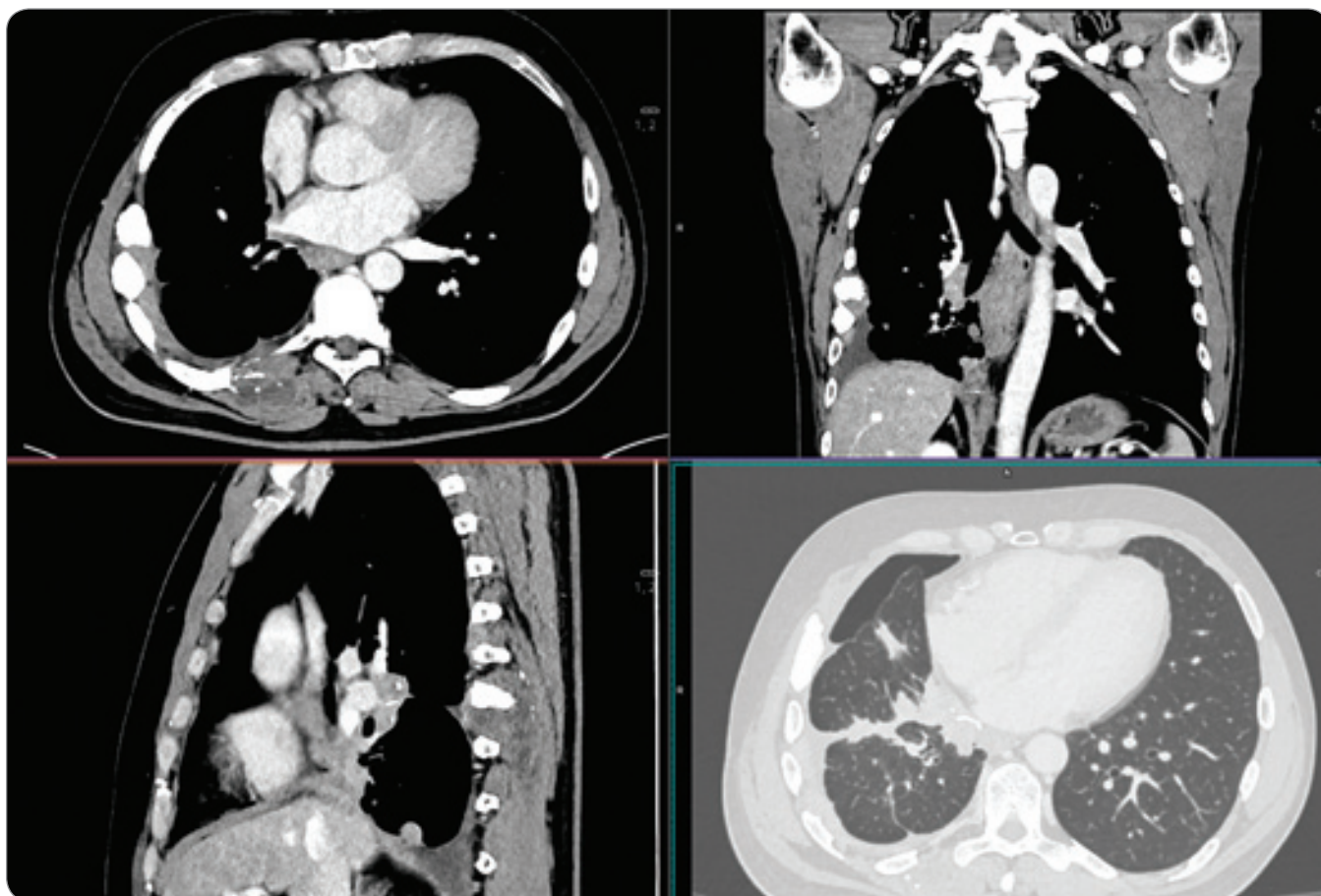
Během léčení jsme opakovaně usilovali o možnost zařazení pacienta do klinických studií s různými preparáty, bohužel bez úspěchu.

V lednu až v dubnu 2024 dostával nemocný atezolizumab, který vcelku dobře toleroval, opět však došlo k progresi onemocnění, k jejímž příznakům patřilo i bolestivé vyklenutí hrudní stěny vpravo. Pro bolesti byla provedena aktinoterapie hrudní stěny a podán denosumab.

Následně se podařilo (dne 4. 6. 2024) získat přístup k preparátu s účinnou látkou pemigatinib, selektivnímu *FGFR-2* inhibitoru, čtyři léčebné cykly byly hrazeny sponzorem.

U nemocného došlo k výraznému zlepšení stavu, rezistence na hrudníku vymizela, bolesti výrazně ustoupily a bylo možno značně redukovat původně intenzivní analgetickou terapii, hodnoty nádorových markerů se normalizovaly a na kontrolním CT hrudníku a průběžně pořizovaných skiagramech je patrna parciální regrese nádorové nemoci (obr. 6).

Nemocný pokračoval v uvedené léčbě i v prosinci 2025, v dobrém výkonnostním stavu, při práci na částečný úvazek ve své původní profesi. V současnosti je jeho stav stabilizován a léčba



Obr. 6. První série snímků PET/CT vyšetření – obraz po 4 měsících léčby pemigatinibem, je patrná vysoká metabolická aktivita nádorových infiltrátů na pleuru a částečná regrese a sklerotizace kostních metastáz.

PET – pozitronová emisní tomografie

pemigatinibem trvá zatím 23. měsíc. Úhrada preparátu je jeho zdravotní pojišťovnou opakovaně prolongována.

Na snímkové dokumentaci jsou patrné rozsáhlé kalcifikace v nádorem postižených částech skeletu pacienta (obr. 7).

Diskuze ke kazuistice 1

Předložená kazuistika demonstruje diagnostické úskalí u pacienta s metastatickým adenokarcinomem, u kterého klinický průběh a radiologický obraz v čase vyvrátily původně stanovenou diagnózu. Případ otevírá debatu nad dvěma klíčovými aspekty – interpretací IHC markerů a rolí včasného molekulárního profilování u atypicky se chovajících tumorů.

Primární diagnóza bronchogenního adenokarcinomu byla v roce 2020 opřena o pozitivitu TTF-1. Ačkoliv je tento marker považován za vysoce

specifický (> 90 % u plicních adenokarcinomů), literární údaje potvrzují jeho aberantní expresi i u extrapulmonálních malignit. V našem případě se rebiopsie z roku 2024 ukázala jako TTF-1 negativní, což naznačuje buď výraznou dediferenciaci nádorové populace, nebo potvrzuje, že iniciální IHC nález mohl být zavádějící v kontextu tzv. CUP (cancer of unknown primary) syndromu.

Včasné molekulární profilování u atypicky se chovajících tumorů je dnes nezbytnou nutností. Identifikace raritních alterací může zásadně změnit léčebný algoritmus.

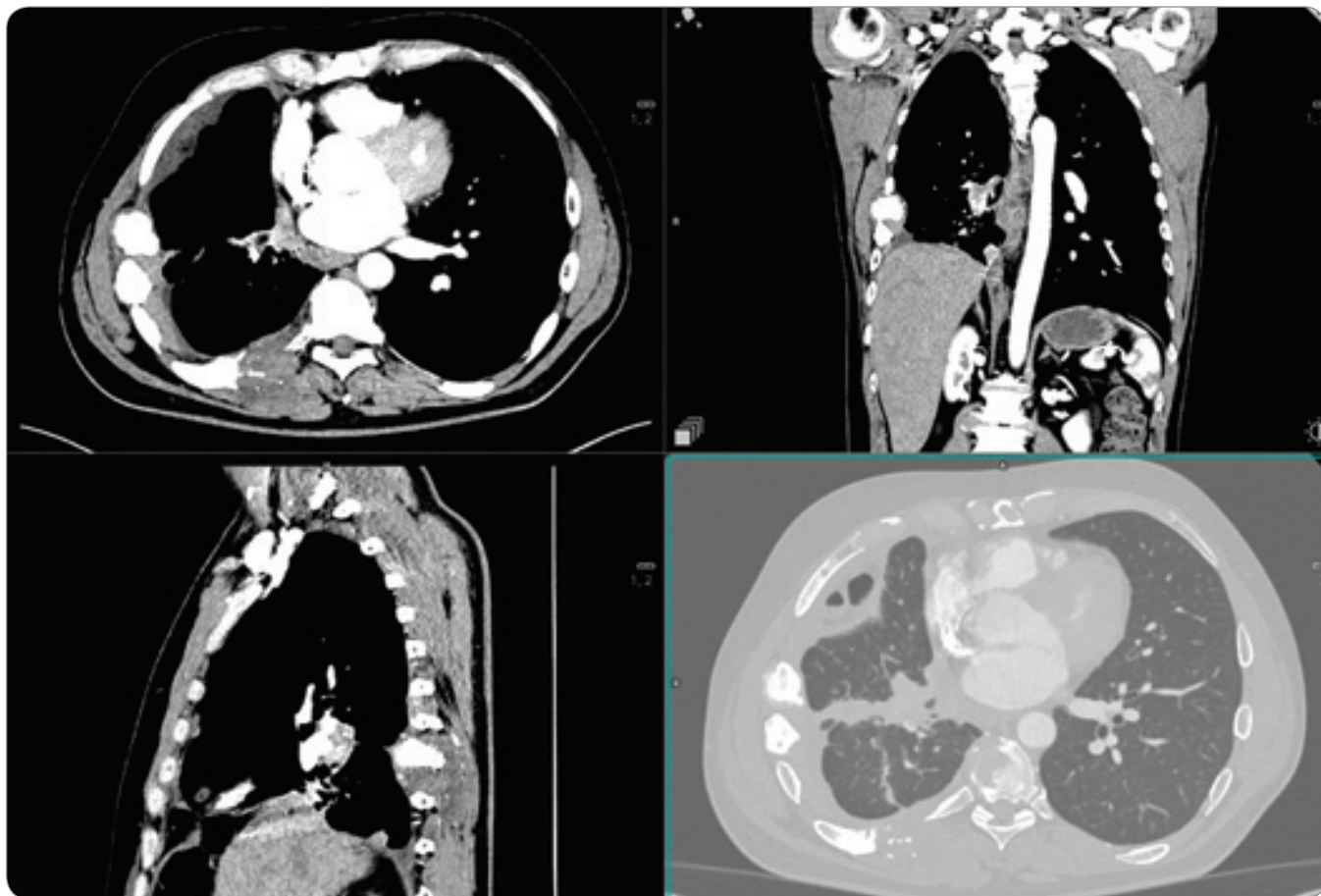
Celkově nelze hovořit o léčebném neúspěchu – naopak, i přes vstupní chybnou diagnózu se podařilo dosáhnout významného úspěchu. Pacient profitoval z imunoterapie a nakonec se dostal i k cílené léčbě, která mu funguje dodnes. Tento případ zdůrazňuje, jak zásadní je

v průběhu léčby kriticky vyhodnocovat průběžné výsledky, zohledňovat zobrazovací metody, dynamiku onemocnění, provádět rebiopsie a nebát se přehodnotit původní diagnózu. Flexibilní přístup a ochota měnit strategii jsou klíčem k úspěchu i v komplikovaných situacích.

Diskuze ke kazuistice 2

Dlouhodobé stabilizace onemocnění se podařilo dosáhnout i při skutečnosti, že se v nádorovém genomu nemocného prokázala i mutace genu *TP53*, která je prognosticky nepříznivým faktorem.

Genetické změny receptoru pro geny *FGFR* lze rozdělit do několika podskupin s rozdílnými četnostmi a s rozdílnou citlivostí k léčbě. Patří sem nejčastěji *FGFR* amplifikace, zjišťovaná častěji u skvamózních karcinomů plic, tato změna není spolehlivým prediktorem účinnosti *FGFR* inhibice.



Obr. 7. Druhá série snímků – stabilizace onemocnění, pokračuje vývoj periostálních kalcifikací v okolí metastatického postižení 5., 6. a 8. žebra vpravo.

Velmi vzácné jsou fúze zejména genů *FGFR2* a *FGFR3*, vyskytují se u < 0,2 % nemocných s karcinomy plic, jsou však biologicky významné zejména u fúzí genů *FGFR3-TACC3*, kde představují významný terapeutický cíl. Dále byly zjištěny i bodové mutace genů *FGFR2/3*, které vedou ke kontinuální aktivaci příslušných receptorů.

Změny v genech *FGFR* aktivují signální dráhy RAS-MAPK, PI3K-Akt, STAT, PL Cy. Dochází ke zvýšené proliferaci, angiogenezi indukci přechodu epiteliálně-mezenchymální tranzice, nádory s těmito změnami jsou zpravidla rezistentní k jiné terapii, vč. léčby imuno-onkologické.

Diagnostika fúzí a mutací uvedených genů se provádí metodou NGS, fúze s použitím RNA NGS. K selektivním inhibitorům aktivovaných signálních drah patří erdatinib, futibatinib, pemigatinib a infigatinib. Tyto léky mohou být v současnosti zvažovány u pokročilých či metastazujících karcinomů plic po selhání chemoterapie i imuno-onkologické léčby.

K nežádoucím účinkům uvedené léčby patří zvýšené hodnoty fosfátů, kožní a oční toxicita – retinopatie a průjmy. Frekvence léčebných odpovědí je udávána v rozmezí 20 a 41 % u genových fúzí, v případě získané rezistence jsou zprávy o účinnosti kombinací *FGFR* a MEK inhibitory či *FGFR* MET inhibice.

K prognosticky negativním faktorům, které významně snižují profit cílené léčby, patří souběžné mutace genů *TP53* a *PI3KCA*.

Náš pacient se léčil 21 měsíců za stabilizace onemocnění a při mírných nežádoucích účincích cílené léčby, která však selhala 25 měsíců od zahájení.

Biologický význam FGFR2 fúzí a jejich výskytu u různých nádorových diagnóz, stručný přehled FGFR2 inhibitorů

Gen *FGFR2* kóduje receptor pro fibroblastový růstový faktor 2 (fibroblast

growth factor receptor 2) [1,2]. Tento receptor normálně prochází buněčnou membránou a reguluje klíčové procesy, jako jsou buněčný růst, přežití a migrace. Když dojde k fúzi genů, část genu *FGFR2* se spojí s jiným genem (tzv. fúzní partner, např. *BICC1*). To v konečném důsledku vede k několika krucialním patologickým procesům [3].

Dochází ke konstitutivní aktivaci, čímž výsledný fúzní protein ztrácí schopnost regulace. K jeho aktivaci již není potřeba vazba růstového faktoru (ligandu) a receptor neustále vysílá signály do vnitřku buňky. Typická je rovněž hyperaktivace signálních drah, kdy se nekontrolovaně spouštějí vnitrobuněčné kaskády, jako jsou MAPK/ERK a PI3K/AKT/mTOR. Tyto dráhy přímo podporují buněčné dělení a blokují apoptózu (řízenou buněčnou smrt). Nastává onkogenní transformace – neustálý tlak na růst a přežití transformuje zdravou buňku v buňku nádorovou, což vede k progresi

onemocnění a angiogenezi (novotvorbě cév vyživujících tumor).

V klinické praxi se *FGFR2* fúze nejčastěji vyskytují u intrahepatálního cholangiokarcinomu, kde je nalézáme u 10–15 % pacientů s tímto subtypem. Přibližně v 1 % případů je lze detekovat u nemocných s karcinomem žaludku. U jiných nádorových onemocnění je tato fúze méně častá. Například u karcinomu endometria se výrazně častěji vyskytují bodové mutace než samotné fúze. *FGFR2* fúze byly v jednotkách případů popsány také u nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu nebo karcinomu štítné žlázy [3].

Pro léčbu pacientů s prokázanými *FGFR2* fúzemi se využívají tyrozinkinázové inhibitory. Níže uvádíme čtyři hlavní zástupce. Pemigatinib je indikován k léčbě pokročilého či metastatického intrahepatálního cholangiokarcinomu s fúzí *FGFR2* [1]. Futibatinib lze u pokročilého či metastatického intrahepatálního

cholangiokarcinomu při prokázané fúzi indikovat po selhání předchozí systémové léčby [4]. Erdaftinib představuje zásadního zástupce v rodině cílených léků přímo souvisejících s *FGFR* alteracemi. Jedná se o širokospektrý (pan-FGFR) inhibitor blokující aktivitu receptorů FGFR1, FGFR2, FGFR3 i FGFR4. Své hlavní uplatnění našel v léčbě pokročilého uroteliálního karcinomu, kde cílí primárně na mutace a fúze genu *FGFR3* [5]. Infigratinib je rovněž pan-FGFR inhibitorem, který cílí na tyrozinkinázy FGFR1, FGFR2 a FGFR3. V klinických studiích prokázal schopnost zmenšit nádor a stabilizovat onemocnění u předléčených pacientů s intrahepatálním cholangiokarcinomem [6].

Závěr

Autoři dokládají dvě pozorování pacientů s fúzemi genů *FGFR*. První pacient měl sekundární postižení plic při primárním cholangiokarcinomem, druhý primárně plicní adenokarcinom právě

plíce. Oba po selhání předchozích léčebných modalit profitují z dlouhodobé léčby pemigatinibem.

Literatura

1. 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.
2. Rodón J, Damian S, Furqat M et al. Pemigatinib in previously treated solid tumors with activating FGFR1–FGFR3 alterations: phase 2 FIGHT-207 basket trial. *Nat Med* 2024; 30(6): 1645–1654. doi: 10.1038/s41591-024-02934-7.
3. Chae YK, Ranganath K, Hammerman PS et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. *Oncotarget* 2017; 8(9): 16052–16074. doi: 10.18632/oncotarget.14109.
4. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *New Engl J Med* 2023; 388(3): 228–239. doi: 10.1056/NEJMoa2206834.
5. Pant S, Schuler M, Iyer G et al. Erdaftinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023; 24(8): 925–935. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00275-9.
6. White K, Anwar AI, Jin K et al. Infigratinib for the treatment of metastatic or locally advanced cholangiocarcinoma with known FGFR2 gene fusions or rearrangements. *Cureus* 2023; 15(10): e46792. doi: 10.7759/cureus.46792.