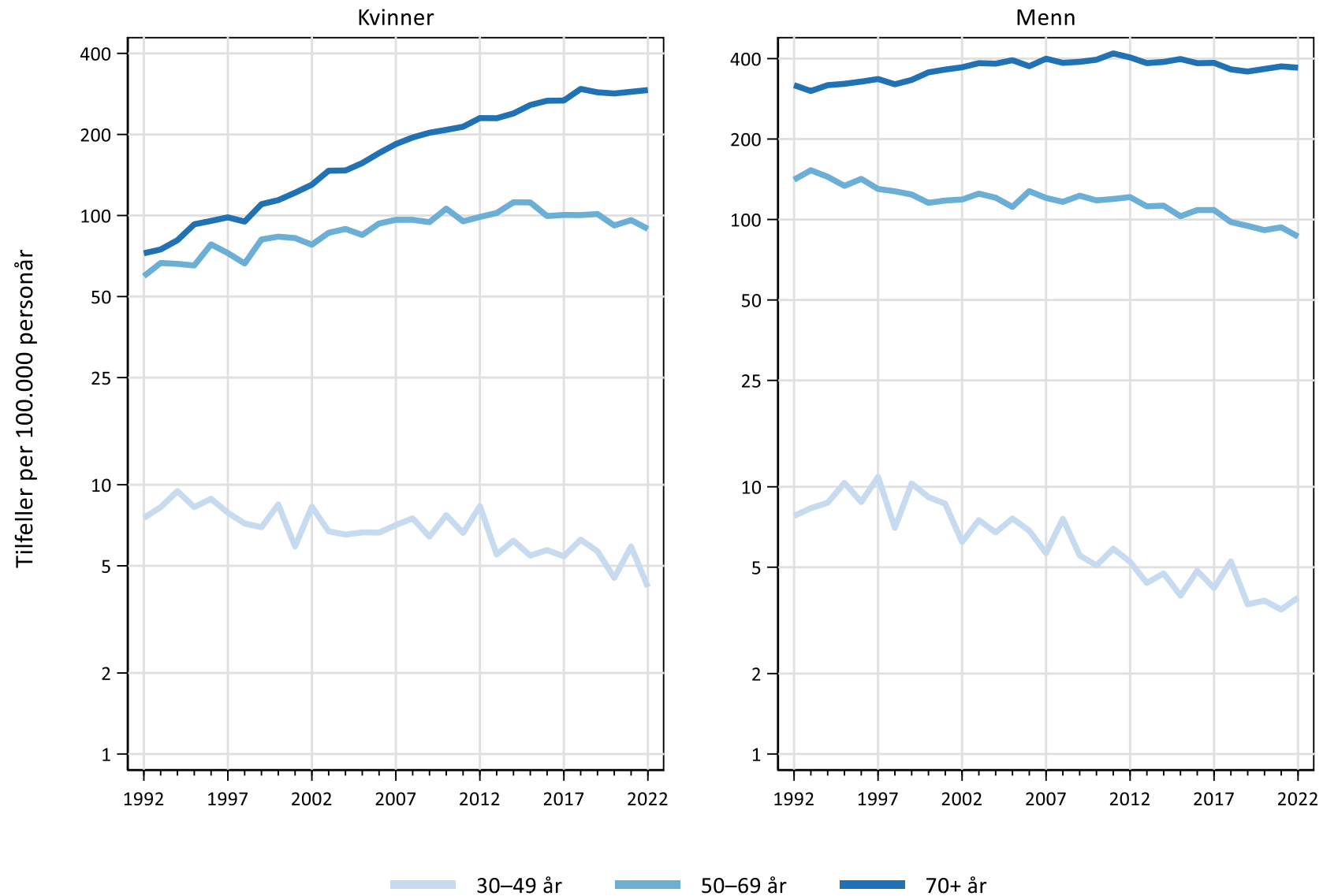
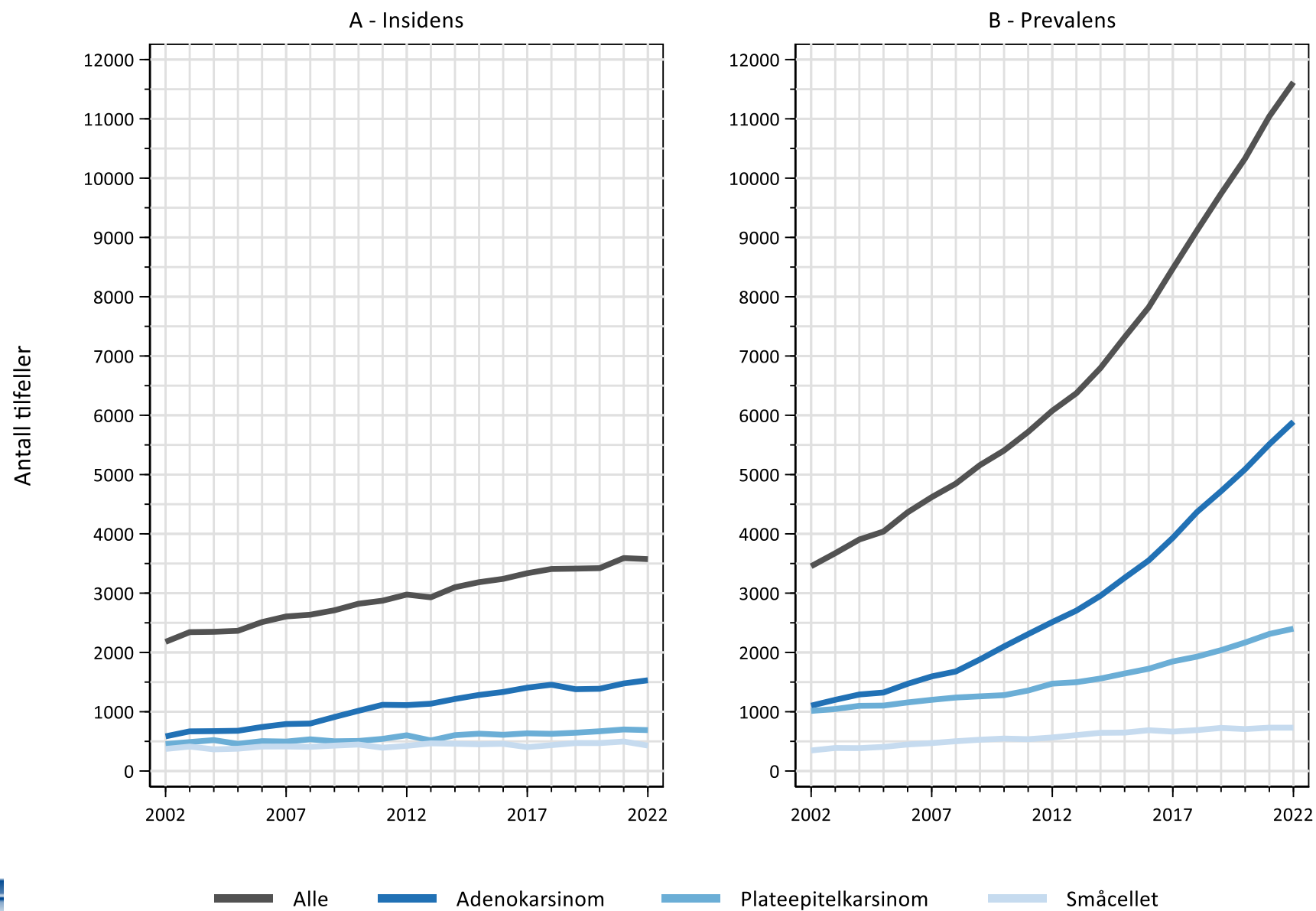
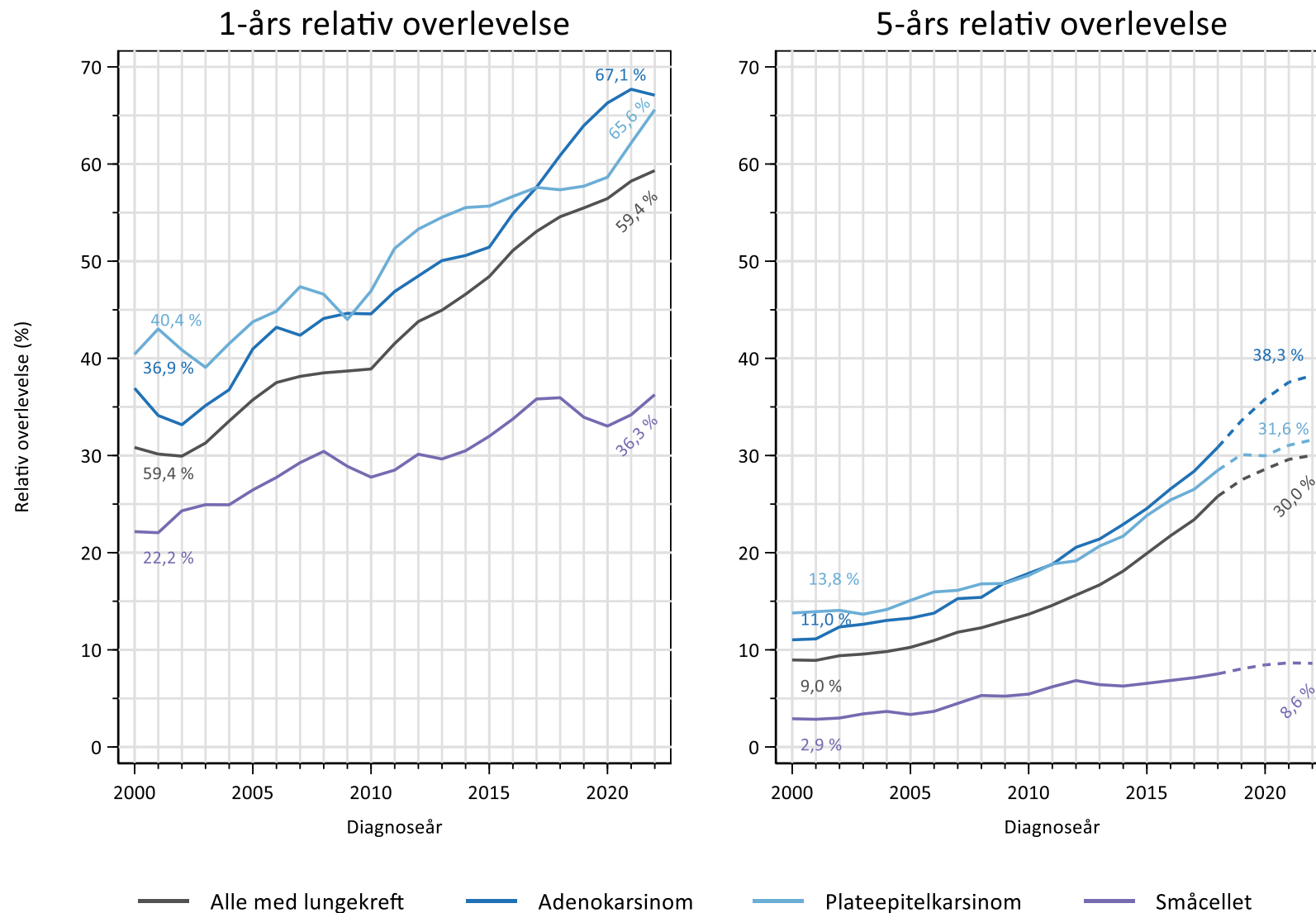


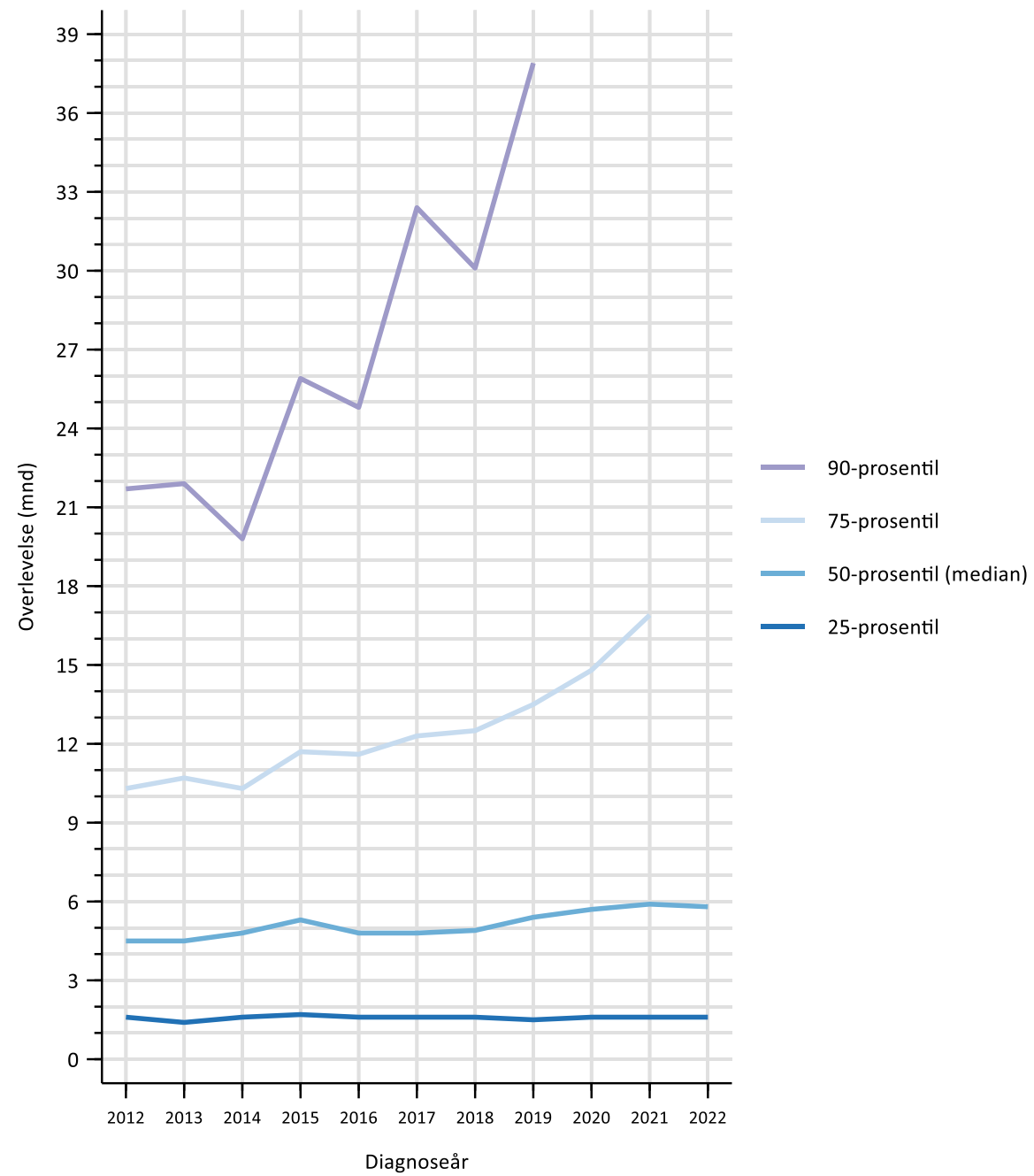
Epidemiologi, etiologi, patologi og molekylær patologi (EGFR, ALK, ROS, PD-L1) ved lungecancer, samt om lungecancer screening

*v/ professor og overlege Åslaug Helland,
Kreftklinikken, OUS*



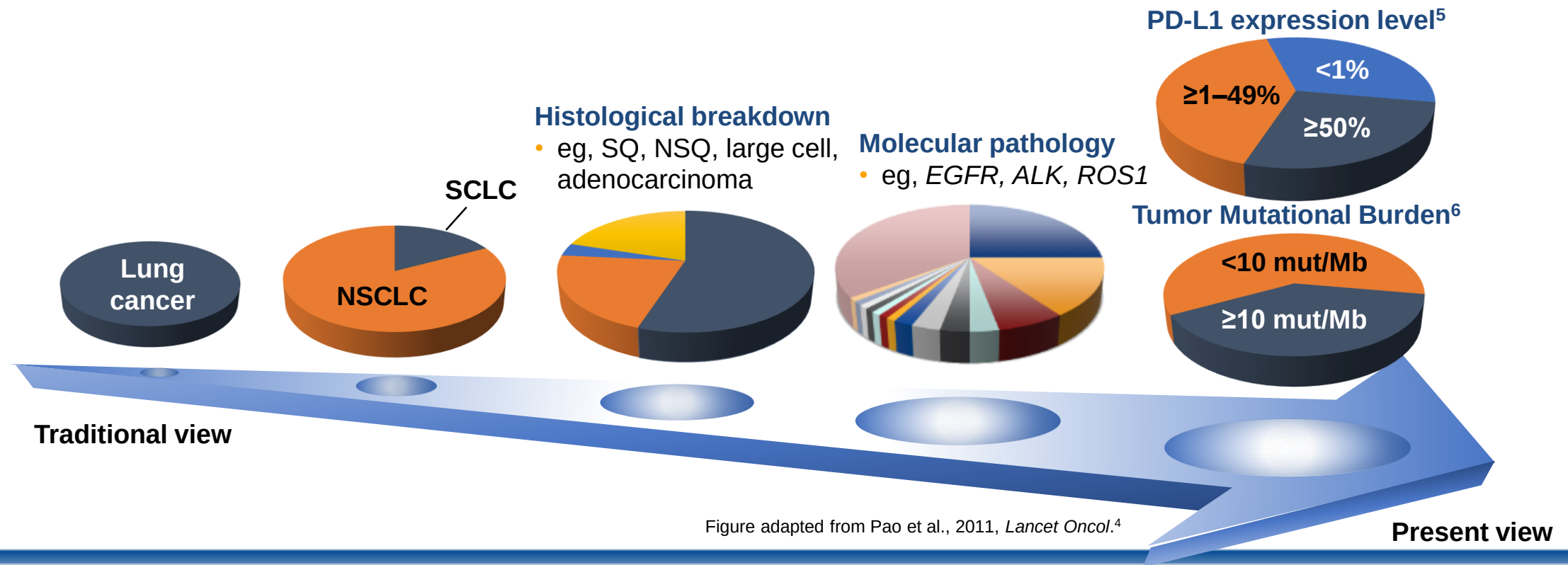






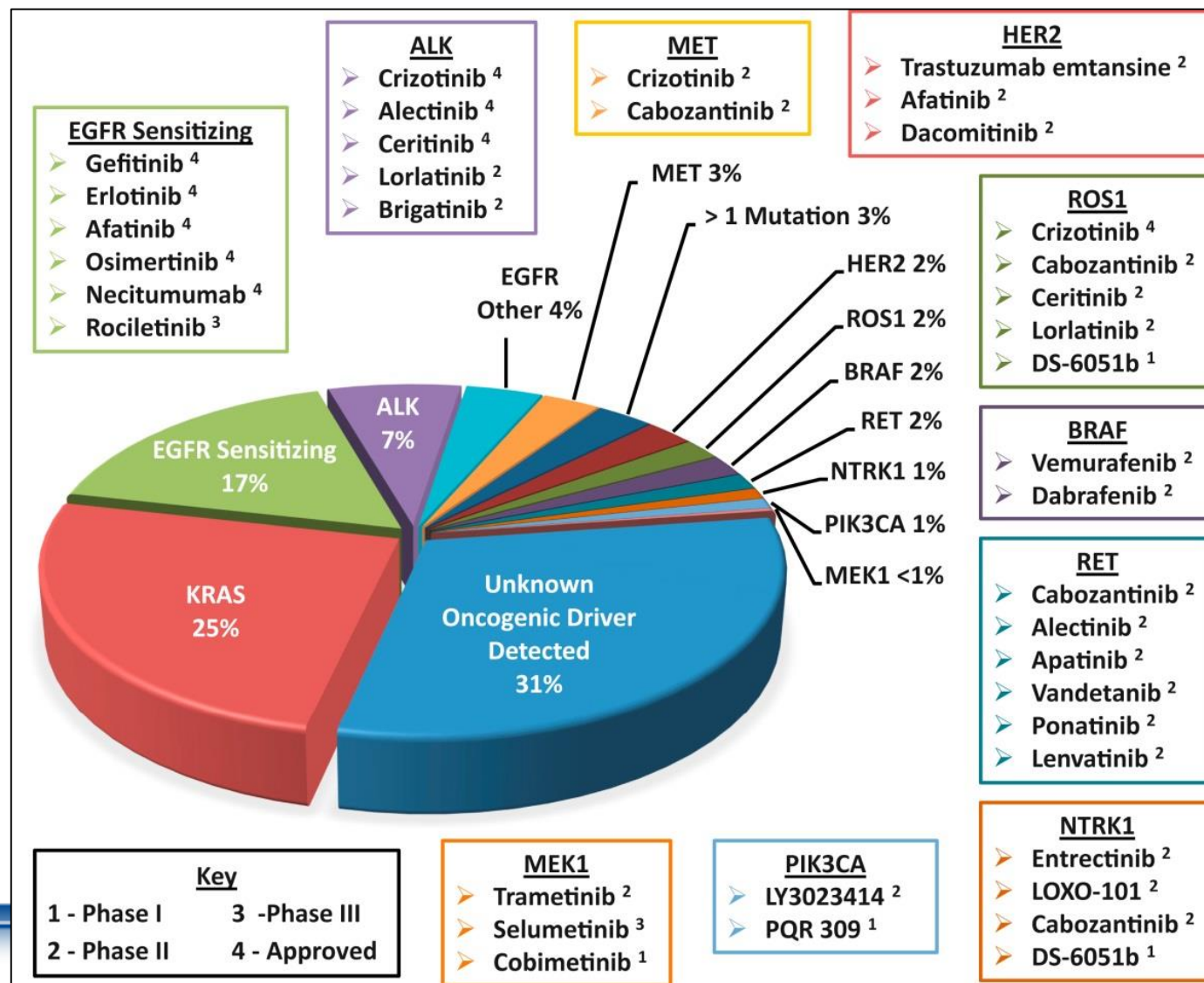
Figur 3.34: Totaloverlevelse for pasienter med lungekreft i stadium IV, 2012–2022

Evolution of Patient Segmentation in Lung Cancers (NSCLC)



1. Cooper WA et al. *Pathology*. 2011;43(2):103-115. 2. Langer CJ et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5311-5320. 3. Galon J et al. *Immunity*. 2013;39(1):11-26. 4. Pao W Girard N. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):175-180. 5. Krigsfeld G et al. Poster presentation at AACR 2017. Abstract CT143. 6. Hellmann MD et al. *N Engl J Med*. 2018; 378(22):2093-2104.

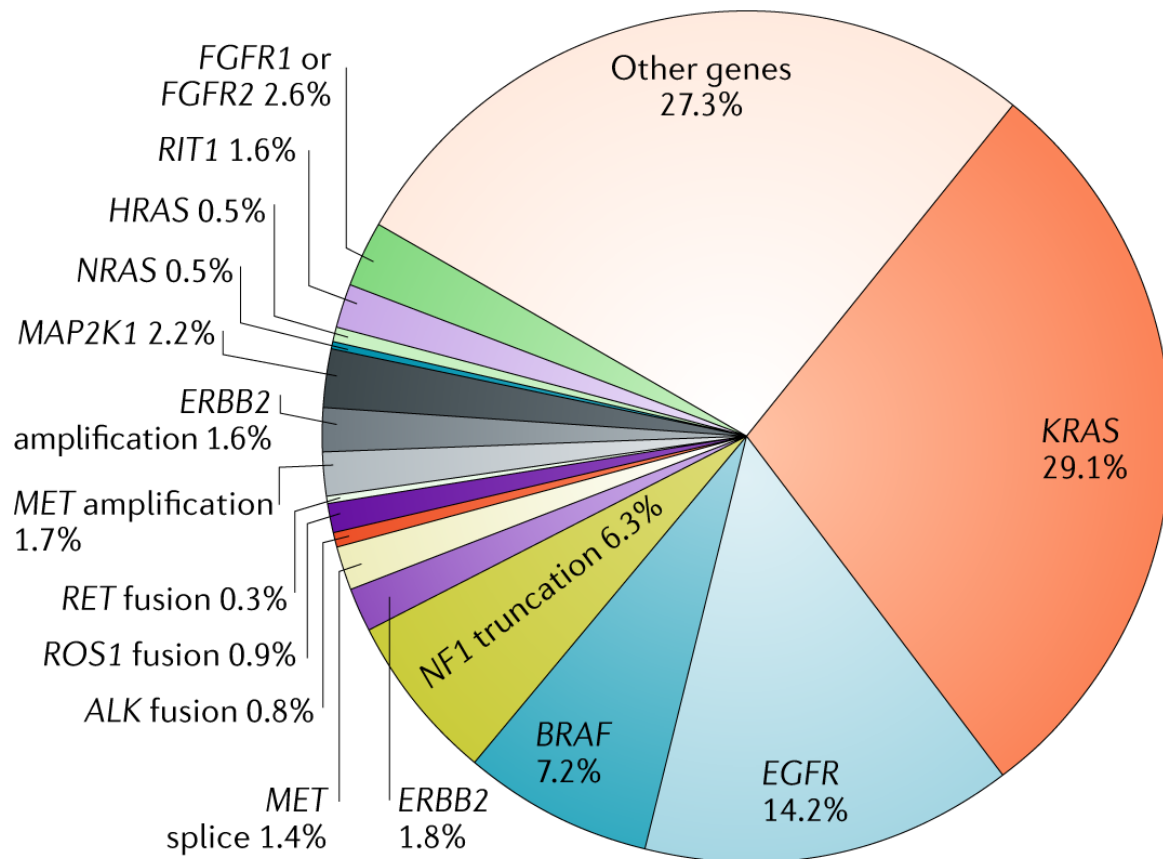
Mange nye mål er identifisert



Tsao *et al.*, J Thorac Oncol 2015

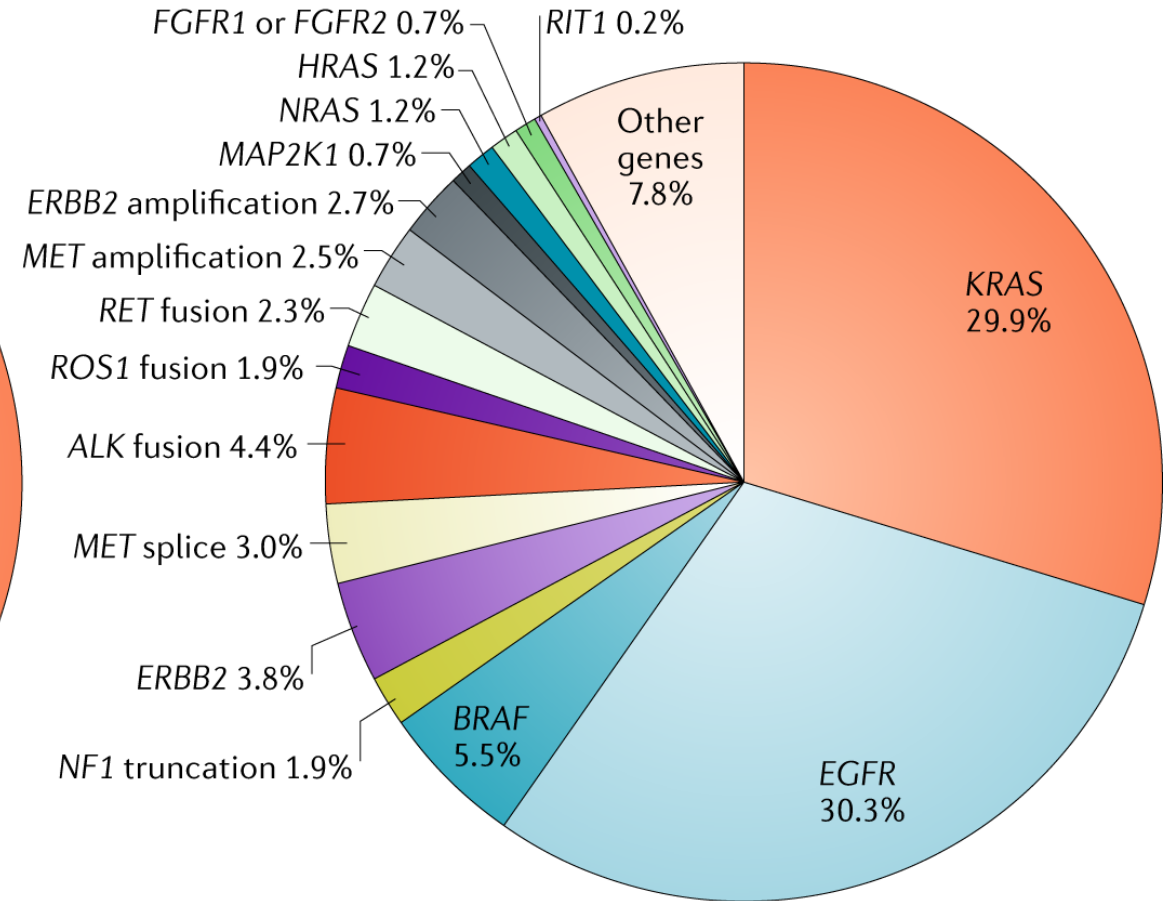
Ikke småcellet lungekreft

a Early stage

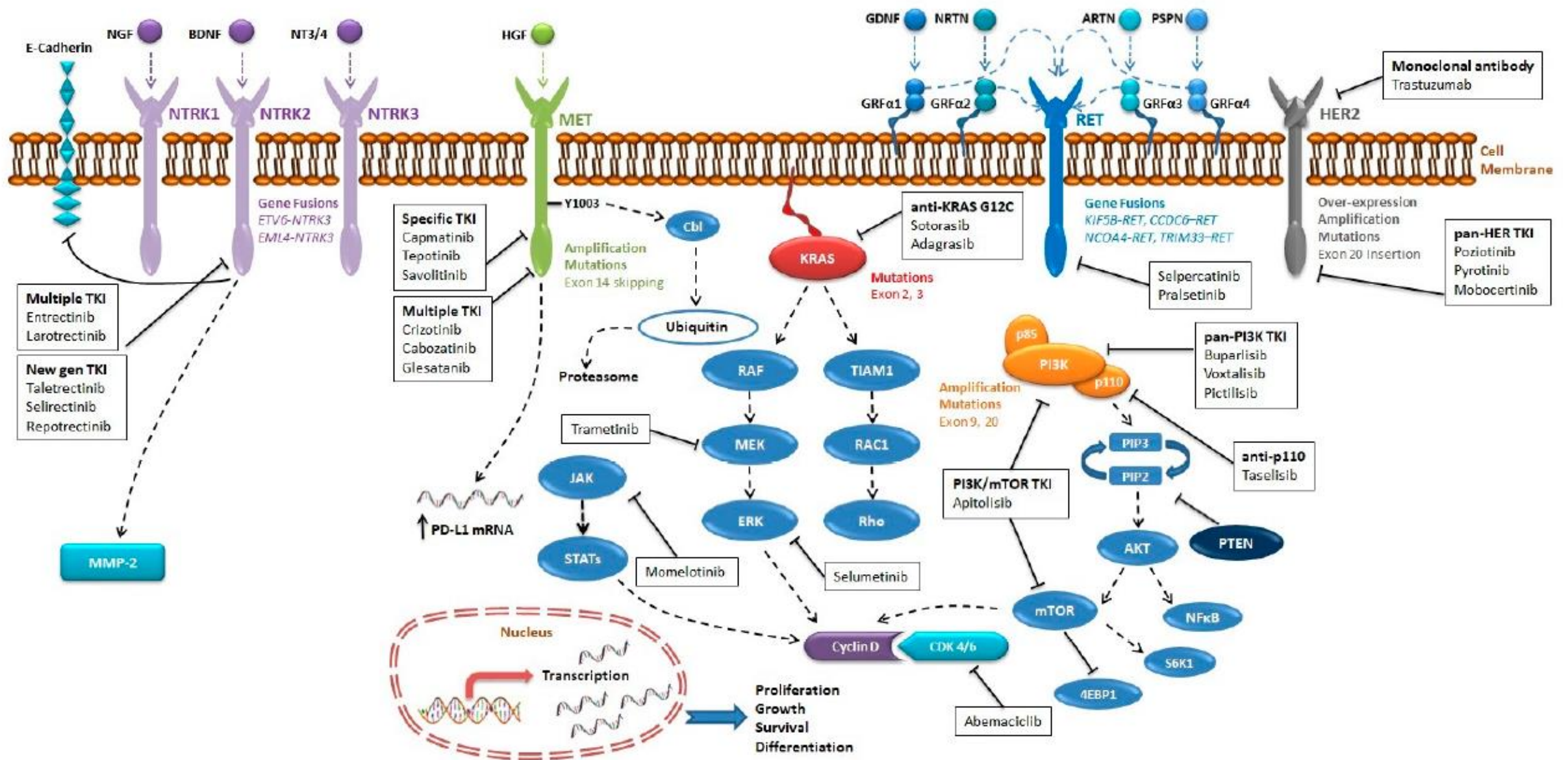


Data from TCGA (Sanchez-Vega et al.¹⁷⁸, Ellrott et al.¹⁷⁹ and Hoadley et al.¹⁸⁰), Imielinski et al.⁶² and Kadara et al.¹³³ (n = 741)

b Metastatic



Data from MSK-IMPACT (Jordan et al.⁵⁹) and FoundationOne (Frampton et al.¹⁵) panels (n = 5262)



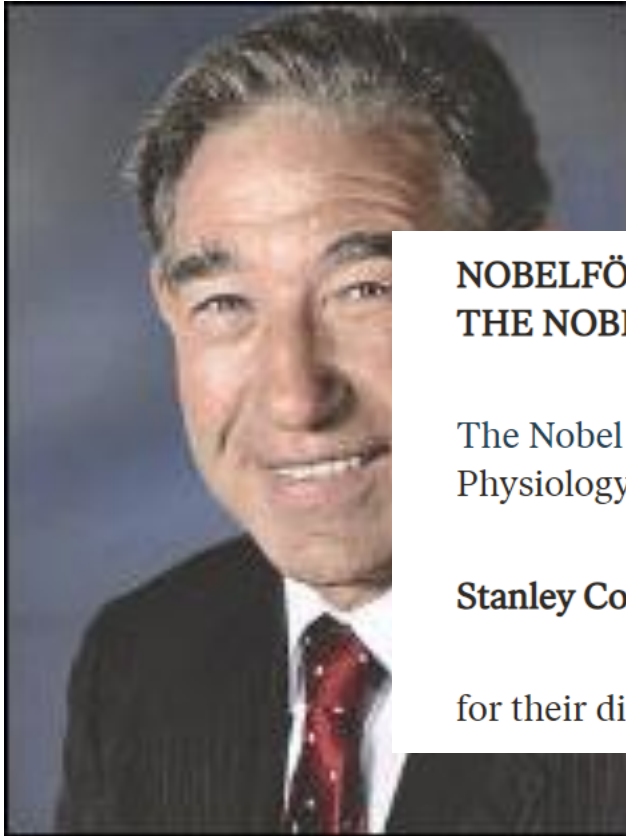
Rebuzzi et al, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(5),2625; <https://doi.org/10.3390/iims22052625>

EGFR

Epidermal Growth Factor-Receptor-Protein Kinase Interactions

CO-PURIFICATION OF RECEPTOR AND EPIDERMAL GROWTH FACTOR-ENHANCED PHOSPHORYLATION ACTIVITY*

(Received for publication, December 11, 1979)



NOBELFÖRSAMLINGEN KAROLINSKA INSTITUTET
THE NOBEL ASSEMBLY AT THE KAROLINSKA INSTITUTE

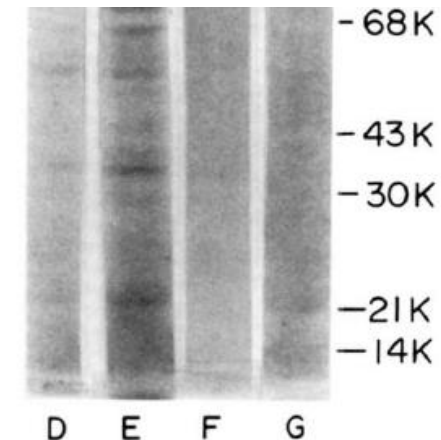
The Nobel Assembly at the Karolinska Institute has today decided to award the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 1986 jointly to

Stanley Cohen and Rita Levi-Montalcini

for their discoveries of “growth factors”.

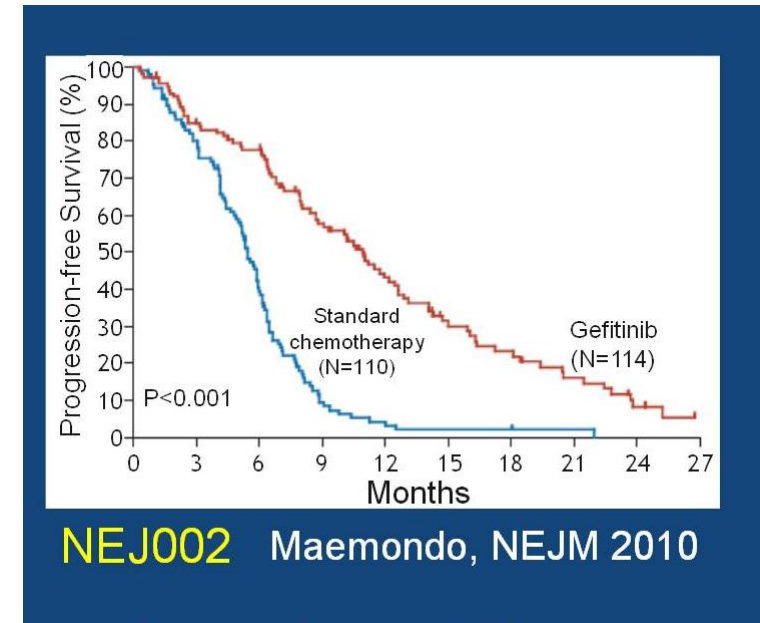
sity School of Medicine, and

Stanley Cohen
1922 - 2020



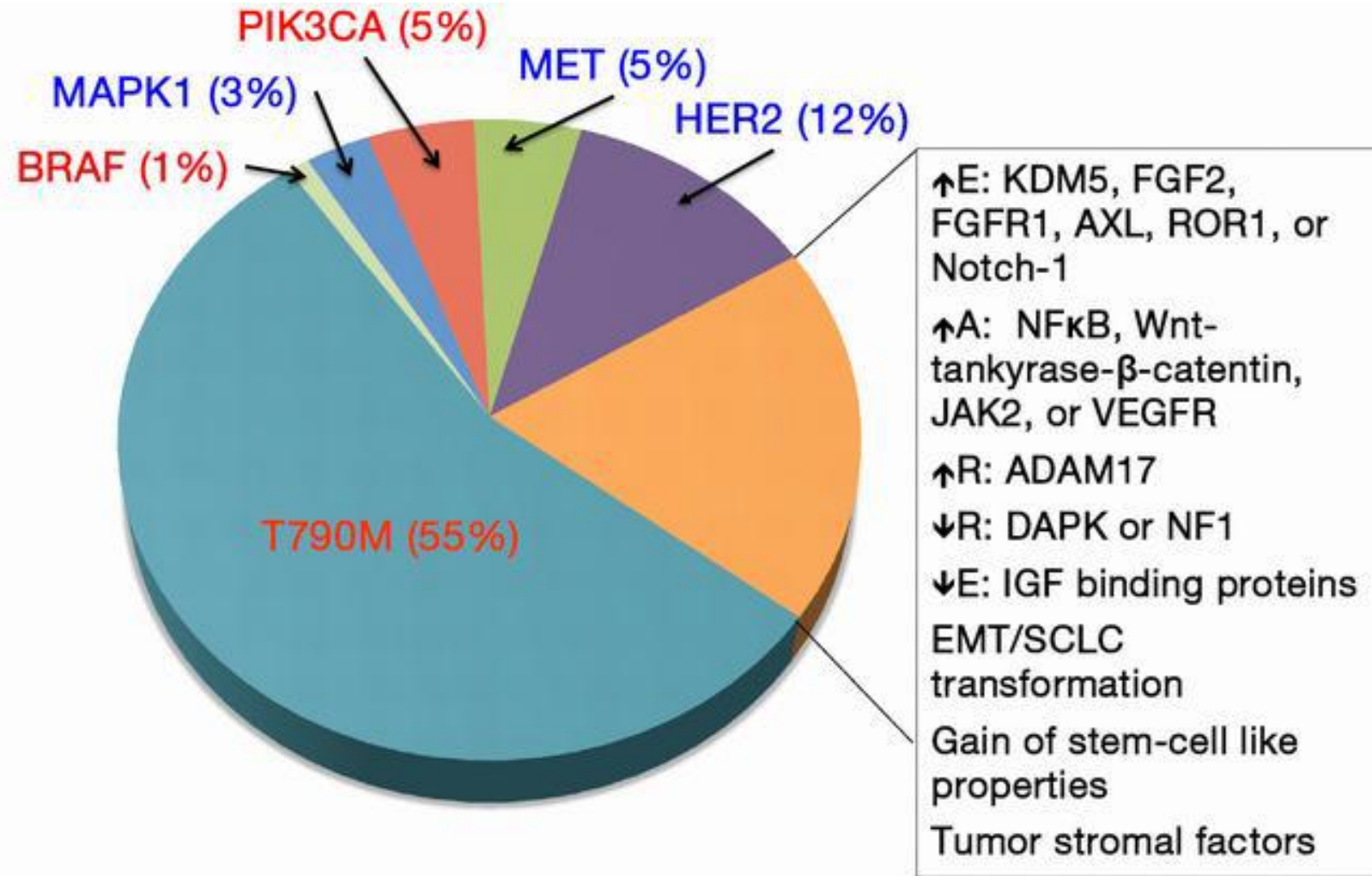
EGFR Klinisk bruk

- Kjemoterapi: responsrater på 20 to 35% og median overlevelse på 10-12 måneder for pasienter med avansert NSCLC.
- Gefitinib (Iressa) viste bedre overlevelse i studier
- Senere utviklet mange ulike TKler som retter seg mot kreftceller med aktivierende EGFR-mutasjon
- Brukes i dag også som adjuvant behandling



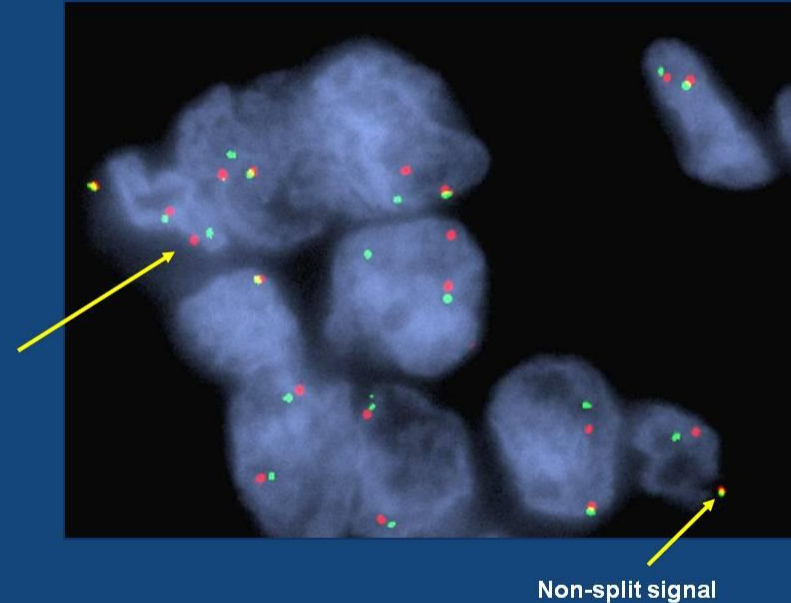
PFS 5.4 mnd mot 10.8 mnd

Resistens EGFR



Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Fusions

- Described in 2007 in ~4% of lung adenocarcinomas*
- FDA-approved therapies (crizotinib) available since 2011 with ORR ~60%
- Break-apart fluorescence *in situ* hybridization (FISH) is the gold standard
- IHC is acceptable for testing



Non-split signal

*Soda et al., Nature 448: 561-566, 2007

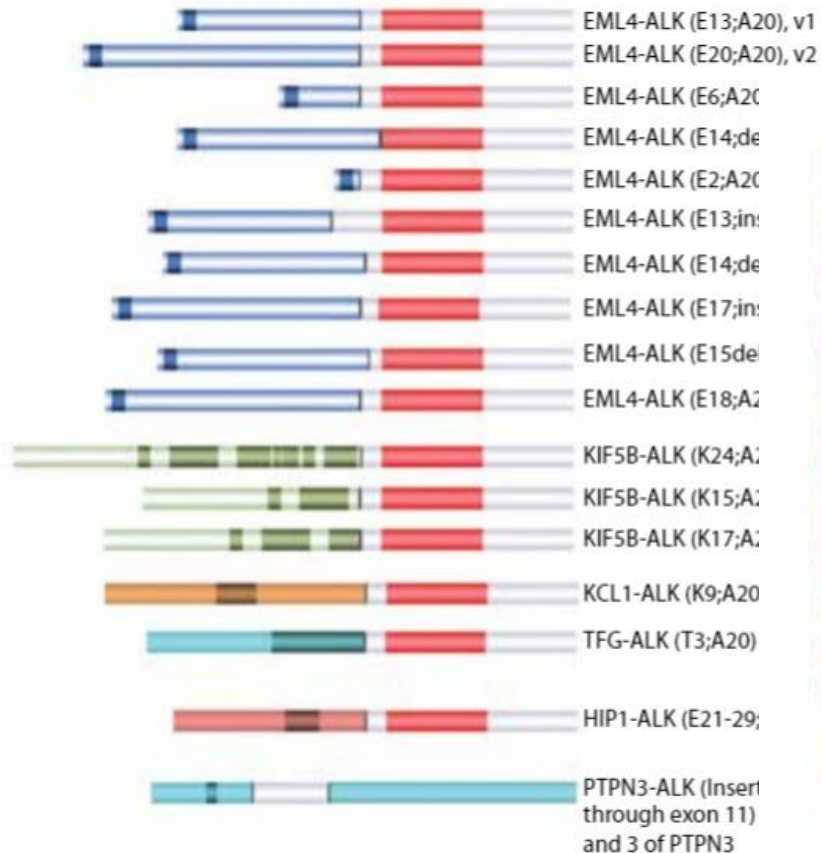
PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Nathan A. Pennell  Cleveland Clinic

@n8pennell

ALK-inversjon / translokasjon



Reported
resistance

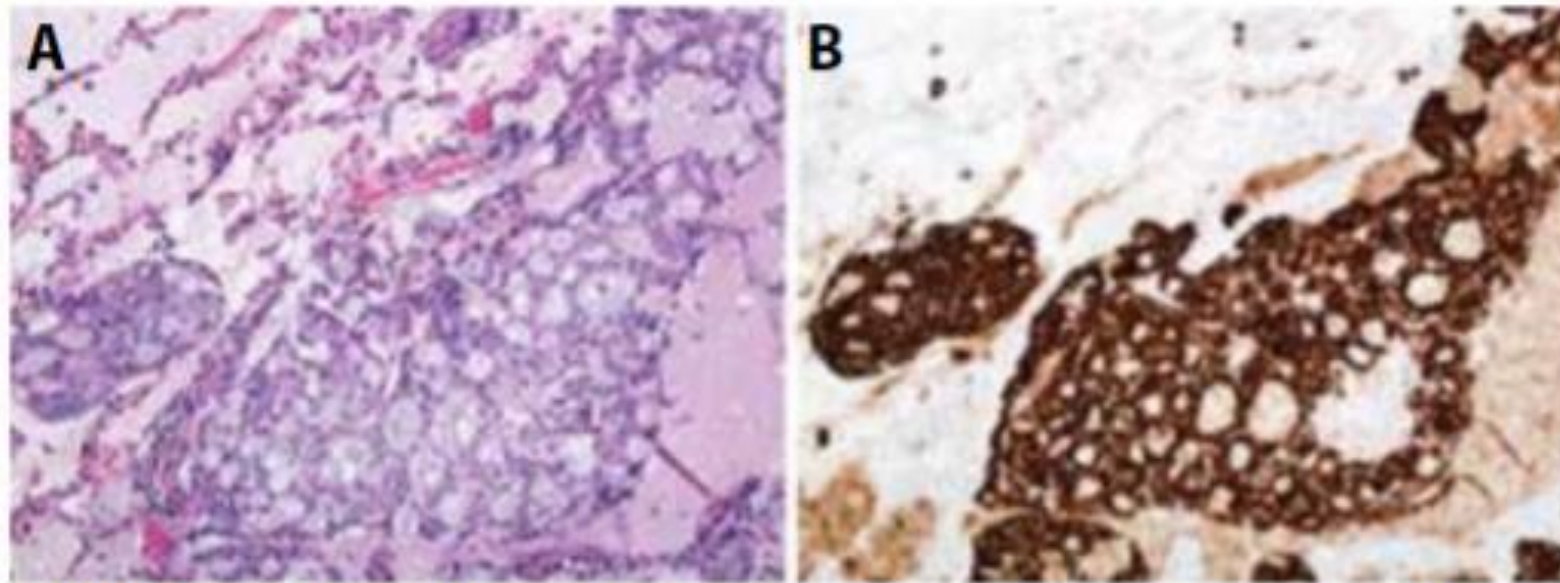
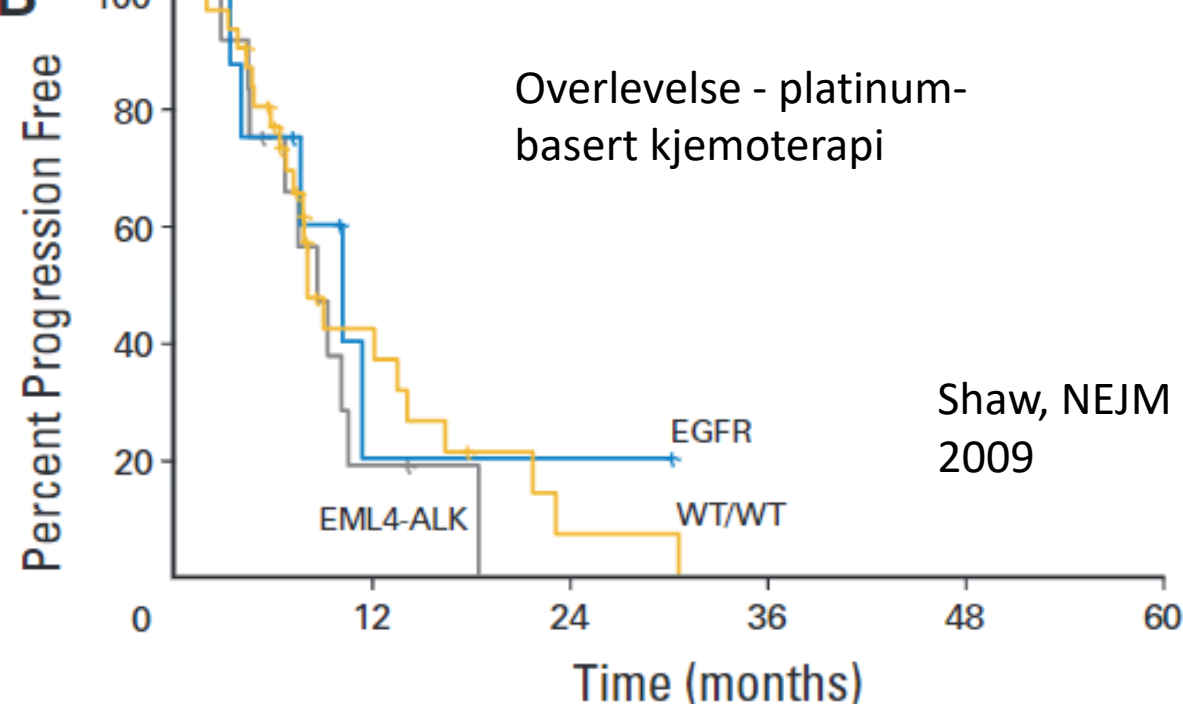


Figure 2. An adenocarcinoma that is strongly ALK positive. A: H & E-stained slide. B: ALK IHC with the D5F3 antibody and tyramide amplification shows intense cytoplasmic staining of ALK gene product (magnification, x40).

Figure 1. Schematic diagram of ALK rearrangement. The genes and domains are listed. The blue and green bars represent coil-coil domains in the fusion partner genes (*EML4*, *KIF5B*, *KLC1*, *TFG*), and the red bar represents the ALK kinase domain.

ALK-positi

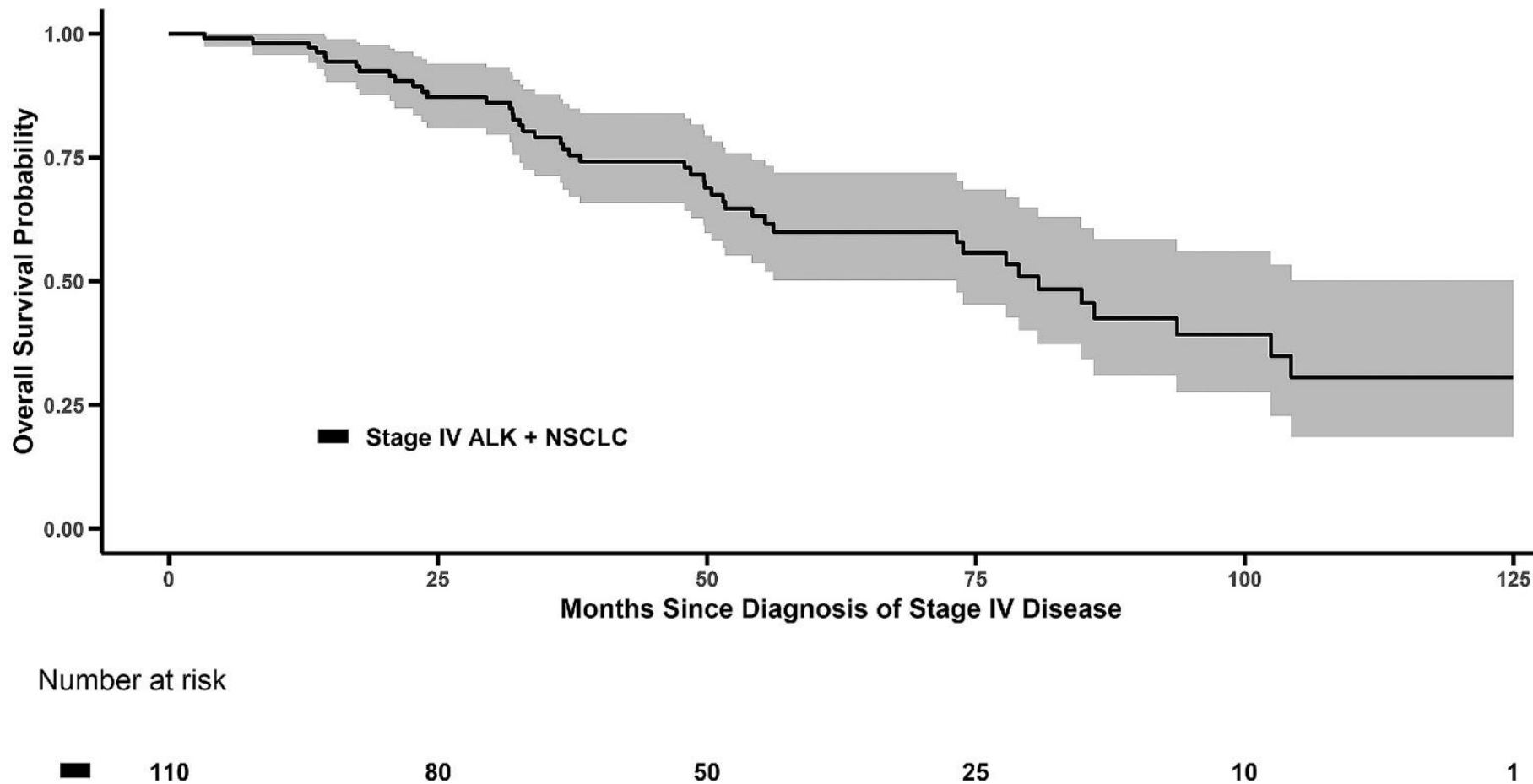
- 2-5% av pasientene med NSCLC



Cancer in Norway 2016

Table 8.1: Five-year relative survival by primary site, stage and period of diagnosis, 1977-2016, **males**

ICD-10	Site	Stage	Relative survival (%)						
			1977-81	1982-86	1987-91	1992-96	1997-01	2002-06	2007-11 2012-16*
C33-34	Lung, trachea	Total	6.1	7.5	7.3	8.1	8.9	10.3	13.0 16.0
		Localised	13.8	17.4	16.1	22.5	33.7	41.1	44.6 53.3
		Regional	5.9	8.0	9.4	8.4	9.3	11.8	15.4 19.4
		Distant	0.7	0.5	0.8	0.5	0.7	1.1	1.9 1.8



Overlevelse stadium IV
ALK-positiv lungekreft:
**Median Overlevelse
(OS) 81 måneder (6.8 år)**

Hjernemetastaser på
diagnosetidspunkt
påvirket ikke
overlevelsen signifikant



Pacheco et al, Journal of Thoracic Oncology 2019 14, 691-700 DOI: (10.1016/j.jtho.2018.12.014)

Copyright © 2018 International Association for the Study of Lung Cancer

Ros1

- ~1% av
- Yngre e
røykere
- Behand
- Crizotir

FDA approves repotrectinib for ROS1-positive non-small cell lung cancer

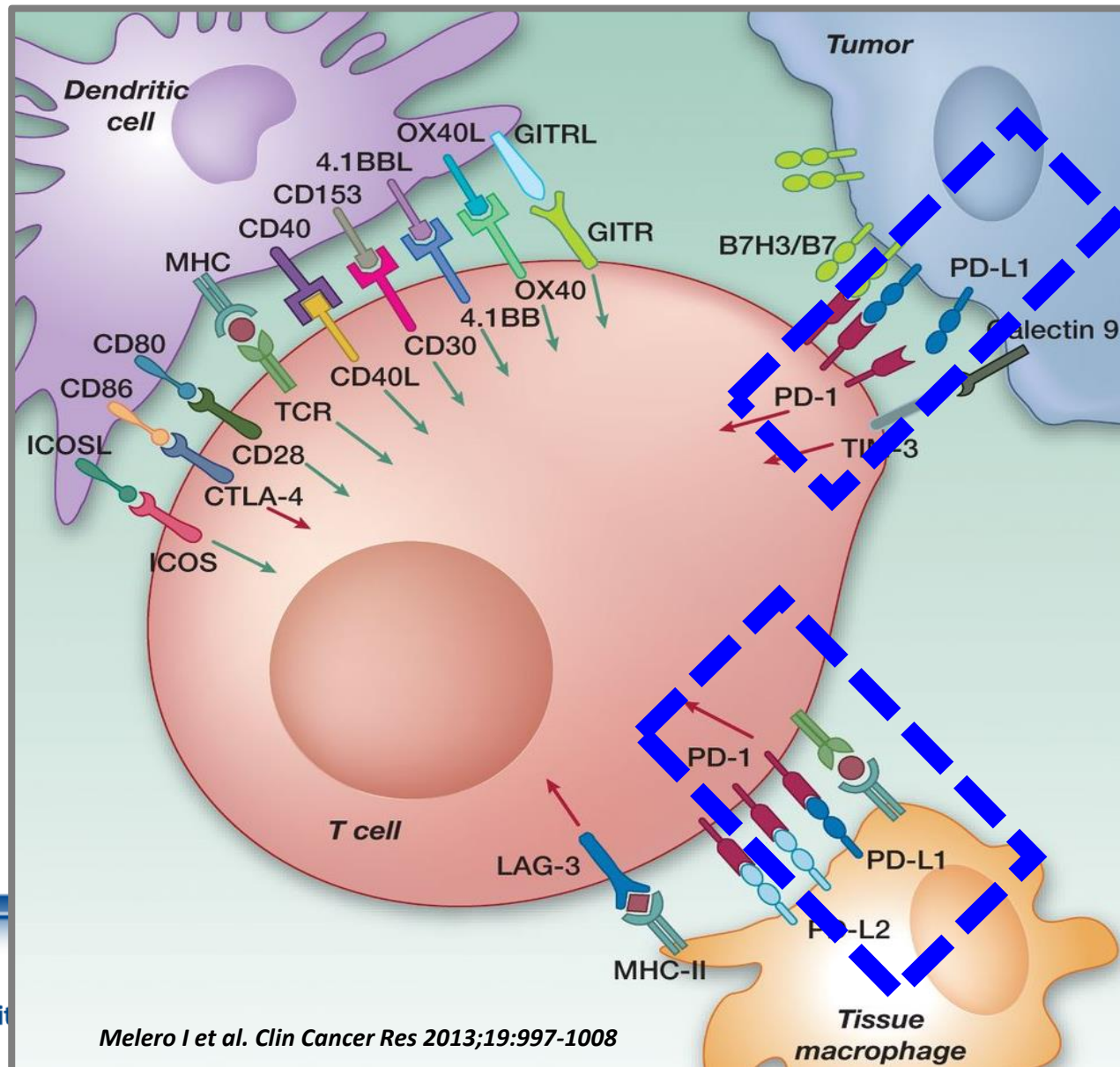


On November 15, 2023, the Food and Drug Administration approved repotrectinib (Augtyro, Bristol-Myers Squibb Company) for locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).

BRAF

- Ca 2% av pasientene
- Røykere og ikke-røykere
- BRAF-hemmeren dabrafenib og MEK-hemmeren trametinib har nå markedsføringstillatelse ved BRAFV600-positiv lungekreft uansett linje

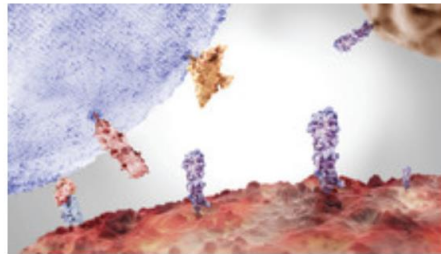
Kontrollpunktshemmere (PD1/PDL1)



Melero I et al. Clin Cancer Res 2013;19:997-1008

- Expression of PD-L1 on
a) tumor cells &
b) macrophages
can suppress immune surveillance.
- In mouse models antibodies **blocking PD-1 / PD-L1 interaction** lead to **tumor rejection**
- **Clinical prognosis** correlates with presence of **TILs** and **PD-L1** expression in multiple cancers.

Framskritt i behandlingen - store overskrifter



Roches immunterapi Tecentriq® ▼ godkjent av Beslutningsforum til behandling av lungekreft

Pressemeldinger • feb 02, 2018 13:02 CET

Oslo, 2. februar 2018: Roches immunterapi Tecentriq (atezo) er nå godkjent av Beslutningsforum som behandlingsalternativ for PD-L1-positiv, ikke-småcellet lungekreft med spredning, etter tidligere behandling med kjemoterapi. Tecentriq er den første PD-L1-hemmeren som er tilgjengelig for norske lungekreftpasienter.

SPECIALTY TOPICS
CURRENTLY VIEWING
All Specialties
Breast Cancer
Multiple Myeloma
Lung Cancer
Immunology
Gynecologic Oncology
Gastrointestinal Cancer
Colorectal Cancer
Ovarian Cancer
Prostate Cancer
Neoadjuvant HER2+
More >>

View Conference Coverage
2018 Gastrointestinal Cancers Symposium
The OncoLive® network of partners helps bring oncologists the latest in cancer research.
Online CME Activities
Title: Oncology Best Practice™: Choosing Therapies for Patients
Expiration Date: Feb 28, 2018
CME Credits: 2.0

Durvalumab "Game-Changer" for Locally Advanced Lung Cancer
Silas Inman @silasinman
Published: Saturday, Sep 09, 2017
The PD-L1 inhibitor durvalumab (Imfinzi) improved median progression-free survival (PFS) by 11.2 months compared with placebo for patients with locally advanced, unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) who had not progressed following chemoradiotherapy, according to phase III results from the PACIFIC

Related Articles

PHASE III POLARIX Clinical Trial

Conference Coverage > IASLC 18th World Conference on Lung Cancer >

Frontline Pembrolizumab More Than Doubles OS in PD-L1+ NSCLC
Jason Harris
Published: Wednesday, Oct 18, 2017
Two-year results from the phase III KEYNOTE-024 trial showed that frontline pembrolizumab (Keytruda) more than doubled median overall survival (OS) compared with standard chemotherapy in patients with high PD-L1 expressing non-small cell lung cancer (NSCLC).

View Conference Coverage
2018 Gastrointestinal Cancers Symposium
The OncoLive® network of partners helps bring oncologists the latest in cancer research.
Online CME Activities
Title: Oncology Best Practice™: Choosing
Expiration Date: Feb 28, 2018
CME Credits: 2.0

Medscape Coverage from the
[American Association for Cancer Research \(AACR\) 2017 Annual Meeting](#)

News > Conference News

Nivolumab Quadruples 5-Year Survival in NSC

Kate Johnson
April 03, 2017

1 Read Comment [f](#) [t](#) [in](#) [g+](#) [✉](#) [📄](#) [+ Add to Email Alerts](#)

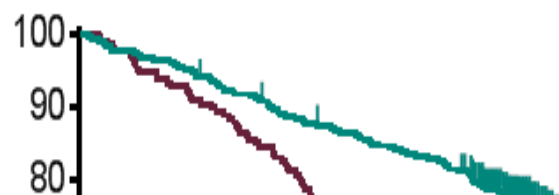
WASHINGTON – The longest follow-up to date on patients treated with nivolumab (*Opdivo*, Bristol-Myers Squibb) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) shows a 16% 5-year overall survival (OS) rate, according to new results presented here at the American Association for Cancer Research annual meeting.

Before immunotherapy, 5-year survival in this setting was approximately 4%, said investigator Julie Brahmer, MD, from Johns Hopkins University School of

Kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi

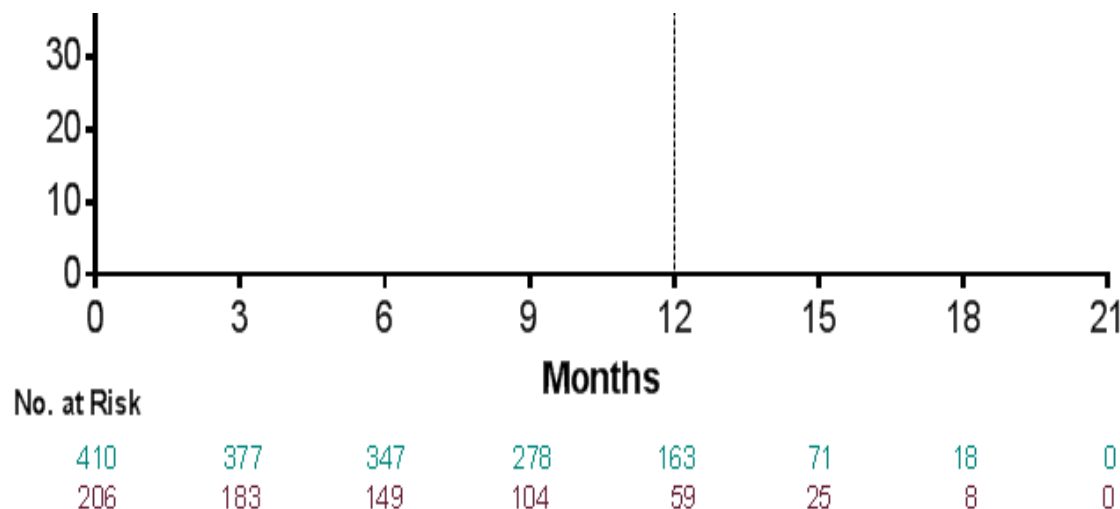
Overall Survival, ITT

Gandhi KN189
AACR 2018

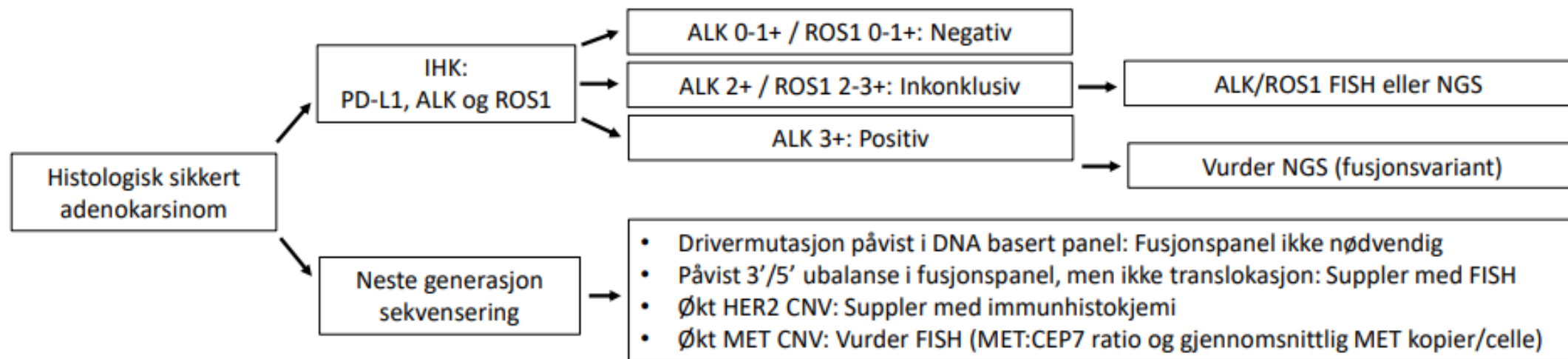


	Events	HR (95% CI)	P
Pembro/Pem/Plat	31.0%	0.49 (0.38-0.64)	<0.00001
Placebo/Pem/Plat	52.4%		

I dag er immunkjemo eller immune alene standard behandling



Data cutoff date: Nov 8, 2017.



NLCG.no

Sekvensering: å lese DNA koden

Tradisjonell
Sekvensering, en bit
leses av gangen:

... A T C A T T G ...



- Bare mindre områder av gangen
- Visuell avlesning
- Små datafiler. Informasjon om biter av et gen

ETTER 2000: NGS sekvensering:

Massiv parallell
sekvensering,
millioner av biter
leses samtidig:

... A T C A T T G ...



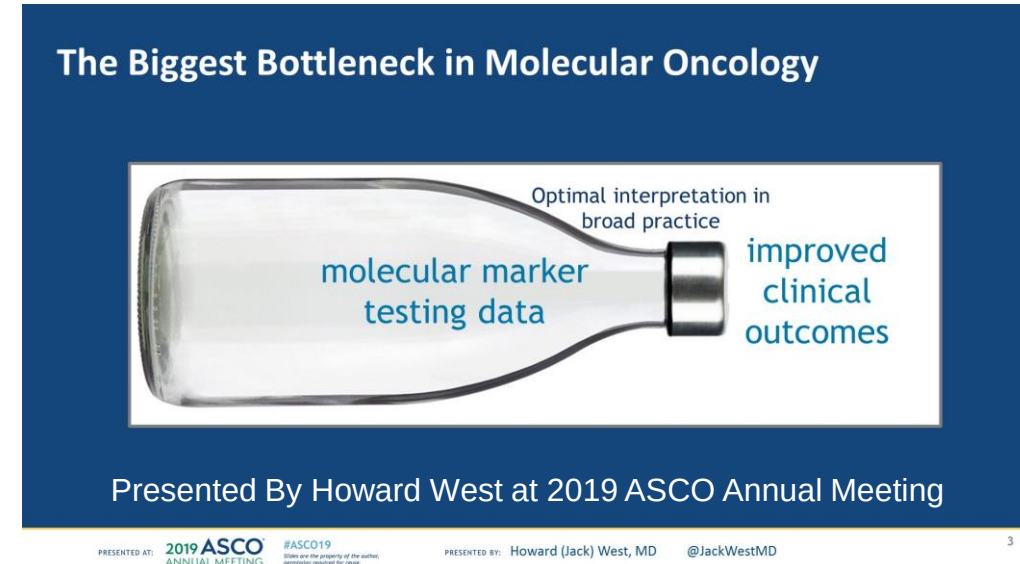
- Kan tilpasses; analysere hele genomet eller mindre områder av gangen
- Avhengig av automatisert avlesning
- STORE datafiler. Mye informasjon om mange gener

... C A T T G A C C G ...

... G A C C G C A G T ...

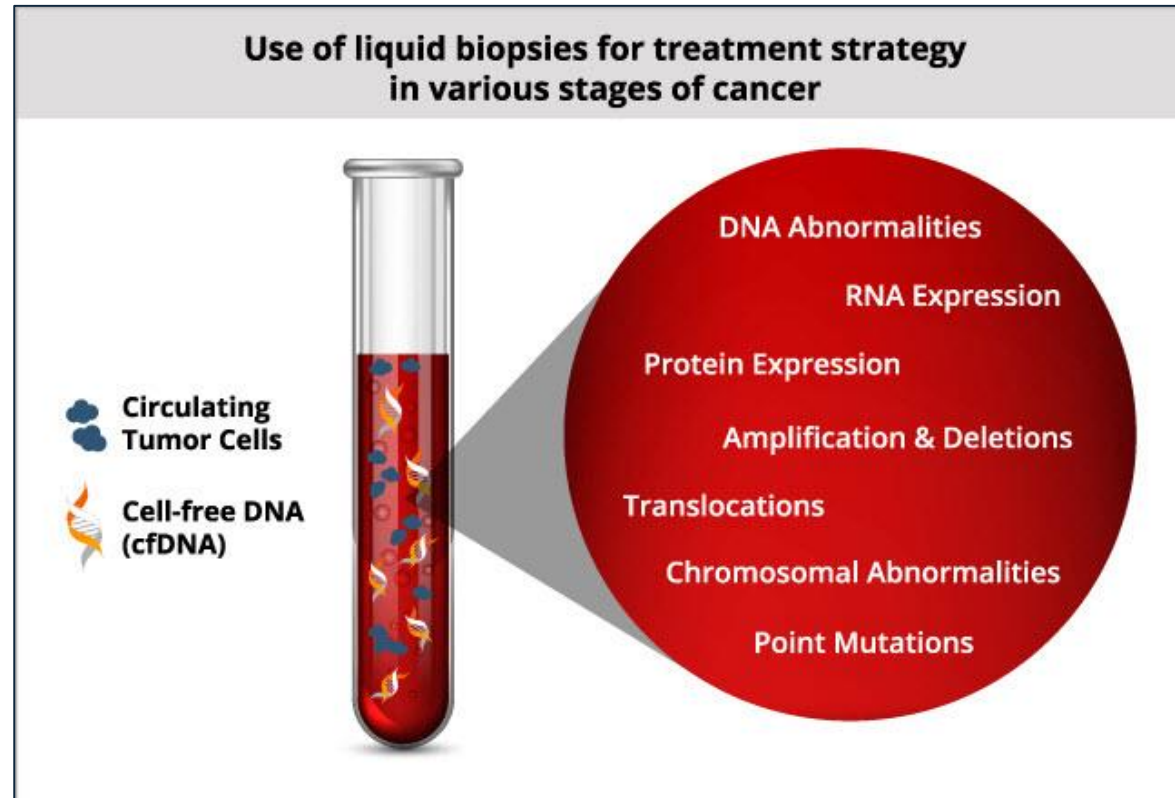
Kreftceller

- Manglende tilstrekkelig biopsimateriale i 25% av lungekrefttilfeller ^{1,2}
- Økende behov for analyse av kreftceller
- Bruk av blodprøver



^{1,2} Chouaid, et al. Lung Cancer 2014, Lim, et al. Ann Oncol 2015

«Flytende biopsier»



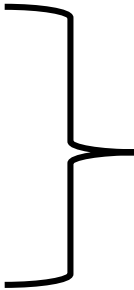
Diagnose

Behandlingsvalg

Resistens-mekanisme

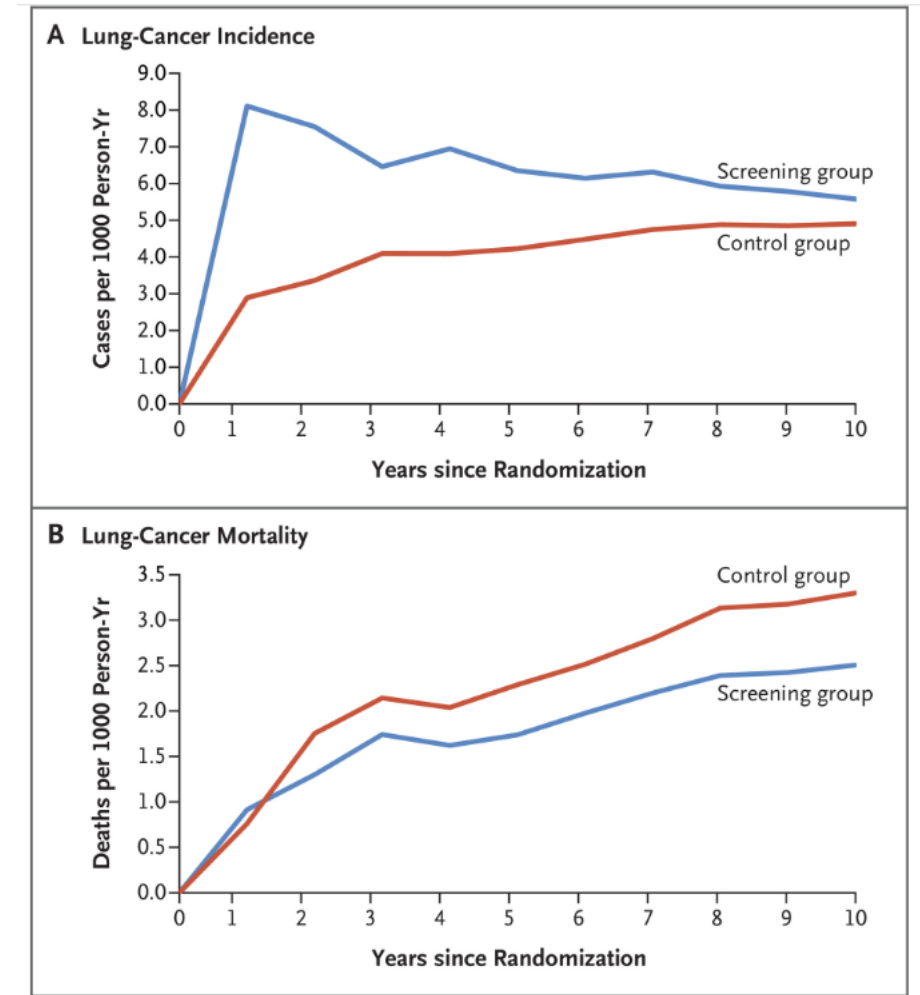
Risiko

Hvorfor får noen (lunge)kreft?

- Røyk
 - Røyk
 - Røyk
- 
- Mange mutasjoner, bedre effekt av immunterapi
- Forurensing
 - Wok-matlagings?? (Lungekreft hos aldri-røykere vanligere i Asia)
 - Radon
 - Svevestøv

Lungekreftscreening

- Nelsonstudien: 13000 men og 2600 kvinner i alderen 50-74 år (røykere)
 - Randomisert til 4 lavdose-CT'er over 5 år eller ingen screening
 - Etter 10 år: reduksjon i lungekreftdødsfall på 24% hos de som fikk CT
 - Større forskjell hos kvinner, men ikke significant pga lavt antall
- Tilsvarende studie i USA



- Blant 1000 screenede – over tre år – vil lungekreft påvises hos 41.
- Av dem vil tre unngå lungekreftdød, mens fire representerer overdiagnose – altså at man påviser lungekreft som ikke ville ha ført til symptomer eller død dersom den hadde forblitt uoppdaget.
- De øvrige 34 får stilt sin diagnose på et tidligere stadium hvor det er flere alternativer for livsforlengende behandling. Til sammen 13 av vil ha behov for en prosedyre for å avkrefte diagnosen – såkalt falskt positive funn.

Den internasjonale
lungekreftorganisasjonen

I Norge

- Den norske [pilotstudien](#) «Tidlig diagnostikk av lungekreft» ([TIDL](#)) pågår i Akershus fylke (Ahus).
- Totalt 125.094 i aldersgruppen 60–79 år ble invitert til screening
- 13.256 (10,6 prosent) av befolkningen ønsket en slik undersøkelse.
- 3147 (2,5 prosent av alle inviterte) oppfylte kravet om 30 pakkeår eller risikoskår på 2,6 prosent for utvikling av kreft i løpet av den neste seks-årsperioden.

Ahus nettside

Totalt 125.000 innbyggere ble invitert til å bli med i pilotstudien.

14.000 takket ja til å være med. Disse fylte så ut et spørreskjema med informasjon om blant annet hvor lenge og hvor mye de har røkt, og 1000 av disse ble valgt ut som deltakere.



72-åringen er blant de heldige. Han ble valgt ut til screening og fikk avdekket lungekreft - i tide.

Blant 1000 utvalgte personer har 16 fått påvist lungekreft i en pilotstudie ved Ahus. Men 1500 andre, som også er i høyrisikogruppe, fikk ikke være med i studien.



Aftenposten, mai 2023

Spørsmål?