

Onkologisk behandling av lever-, gallegang- og pancreas cancer

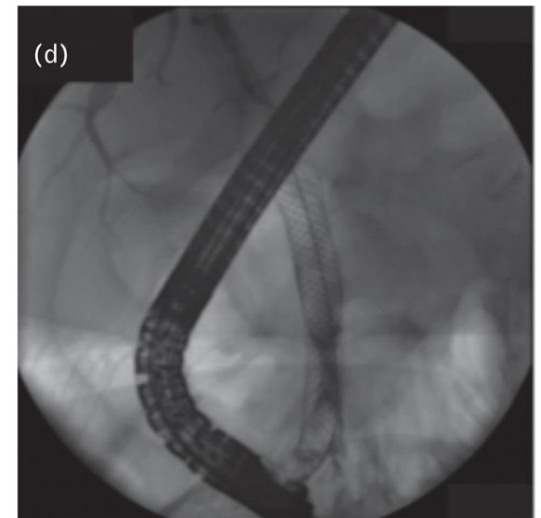
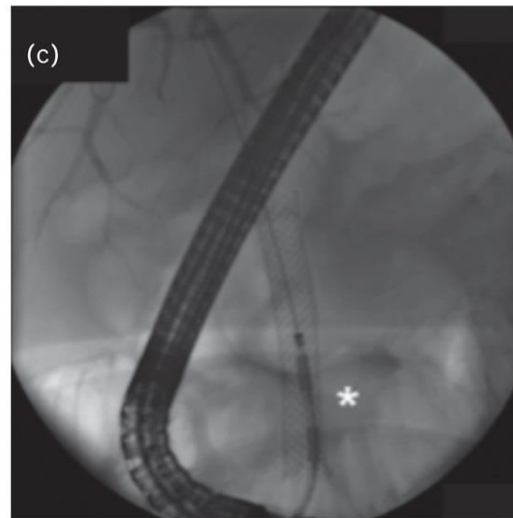
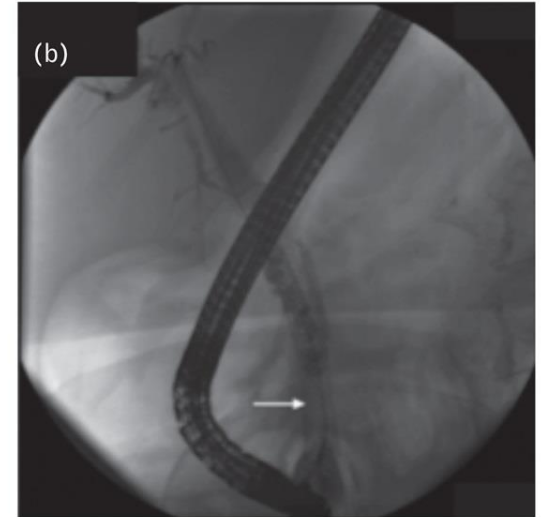
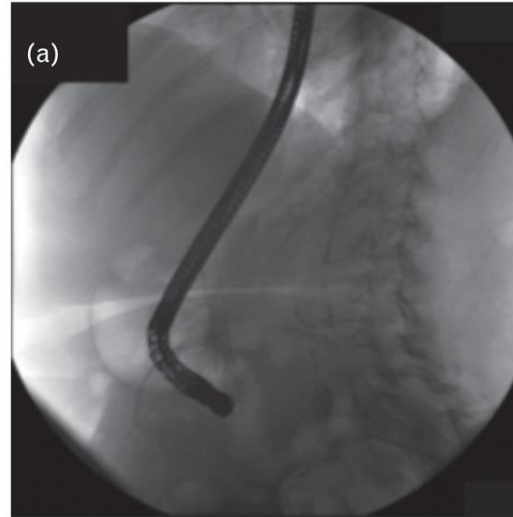
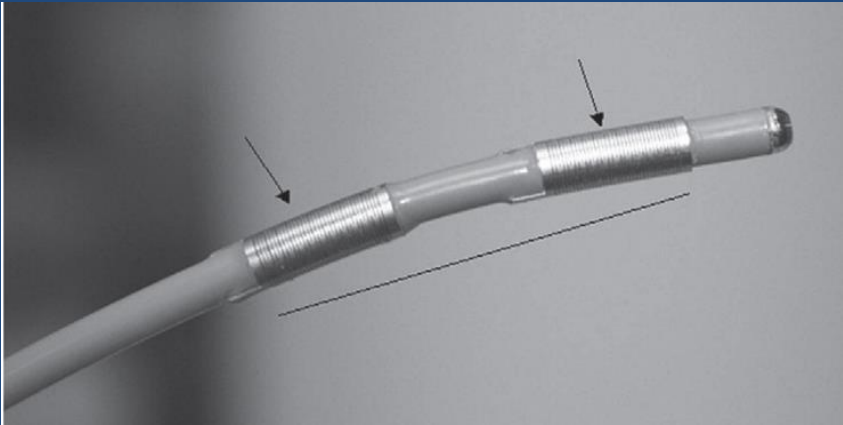
Halfdan Sørbye
Professor, Kreftavd
Haukeland Sykehus

Cholangiocarcinom

Cancer i galleblære og intra hepatisk samt ekstra hepatisk gallegangscancer

- Ikke adjuvant behandling, 3 randomiserte studier negative.
- Metastatisk situasjon: Stadig problemer med tette galleveier/stenter og infeksjoner. Rekker lite kjemo.

Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma

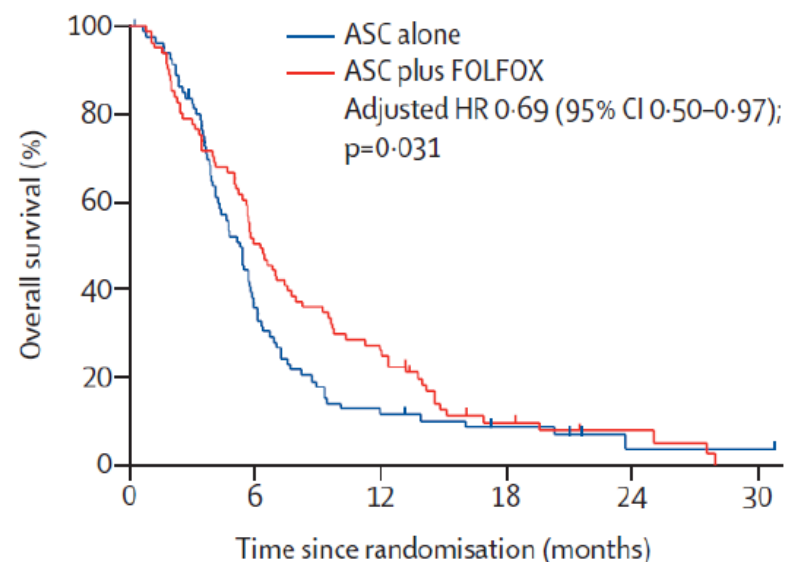


Metastatisk/inopr sykdom

- Internasjonalt: gemcitabine + cisplatin a standard of care
- Nasjonal handlingsplan (utkast): GemCis, GemOx eller GemCap anbefales i 1. linje for pasienter i god allmenntilstand
- Det er ingen etablert 2. linjes behandling.
- Behandlingsmotiverte pasienter i god PS kan 2. linjes behandling med FLIRI/FOLFIRI vurderes.
- GemOx eller GemCis kan også være aktuelt i 2. linje hvis ikke oxaliplatin eller cisplatin er gitt i 1. linje.

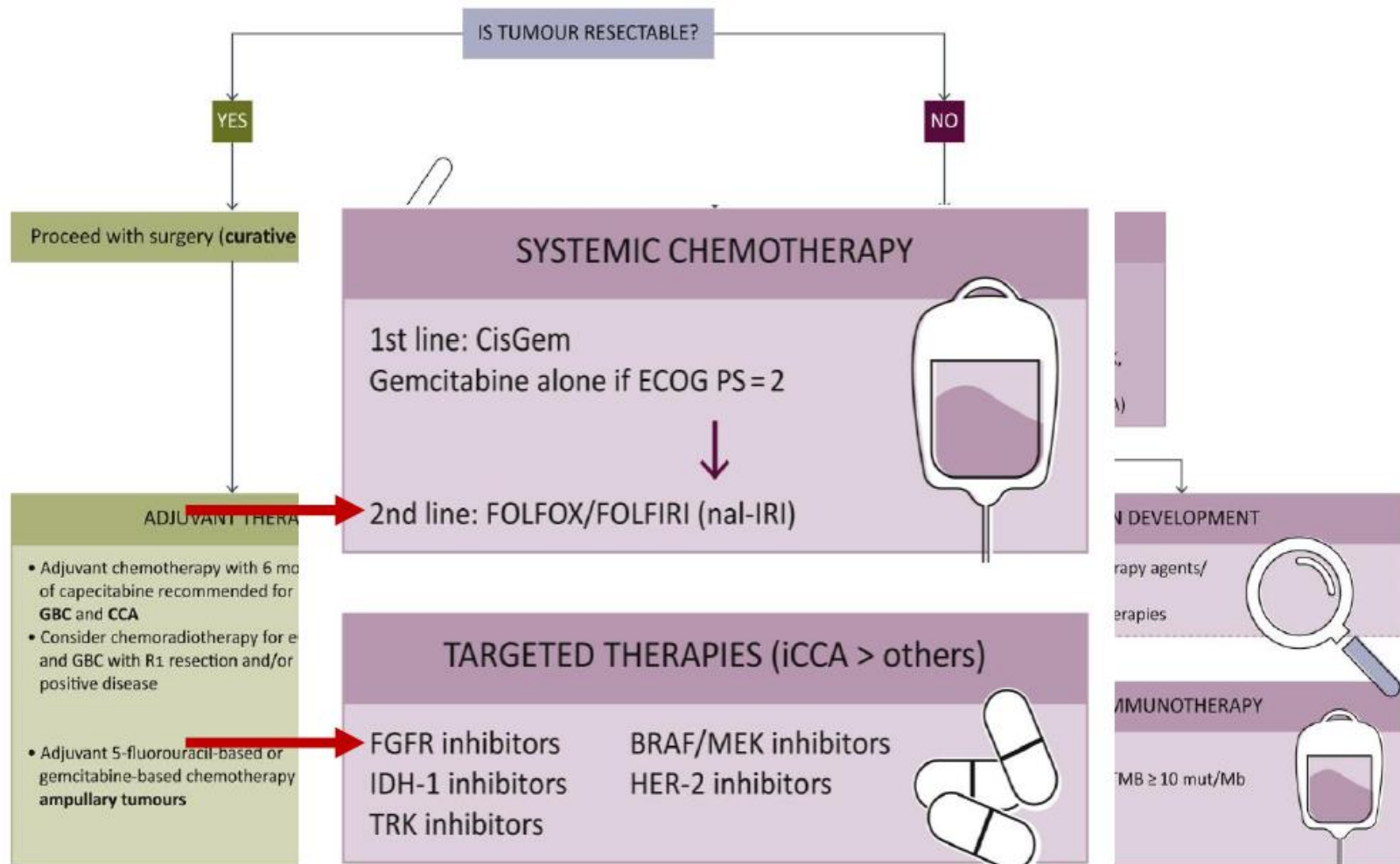
ABC-06: FOLFOX improved OS after progression to CisGem

- A clinically meaningful reduction in risk of death (HR, 0.69 [95% CI, 0.50-0.97; $P=0.031$]) (5.3 vs 6.2 months)
- Survival with active symptom control was greater than anticipated (5.3 vs 4 months) A clinically meaningful increase in OS rate:
 - at 6 months (35.5% vs 50.6%; +15%)
 - at 12 months (11.4% vs 25.9%; +15%)
- mPFS: 4 months; PR: 5%

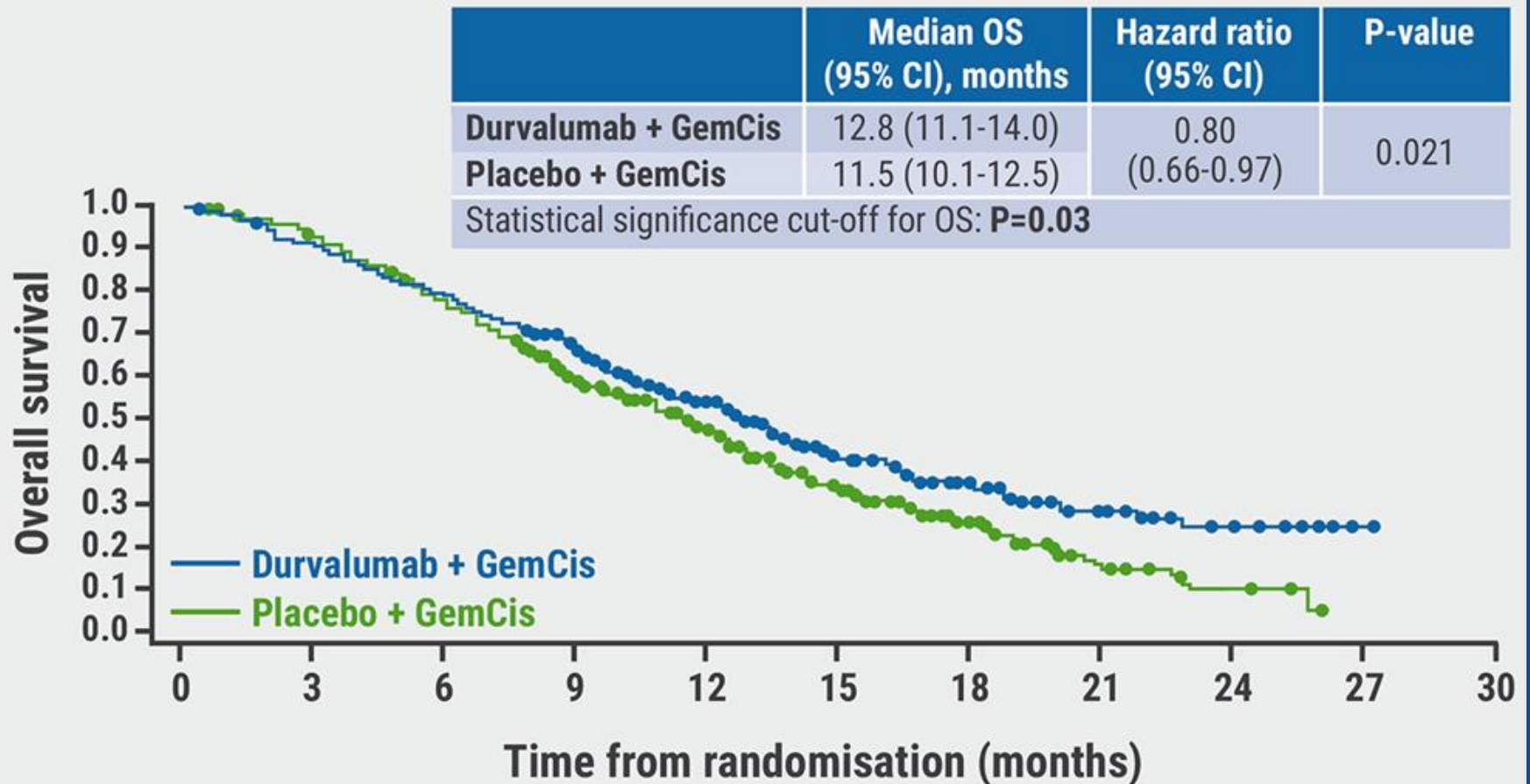


Number at risk (number censored*)						
ASC alone	81 (0)	28 (2)	9 (2)	5 (4)	1 (6)	1 (6)
ASC plus FOLFOX	81 (0)	41 (0)	21 (0)	6 (3)	3 (5)	0 (5)

Cholangiocarcinoma



ICI + GemCis hos Nye Metoder



Subjects at risk, (n)

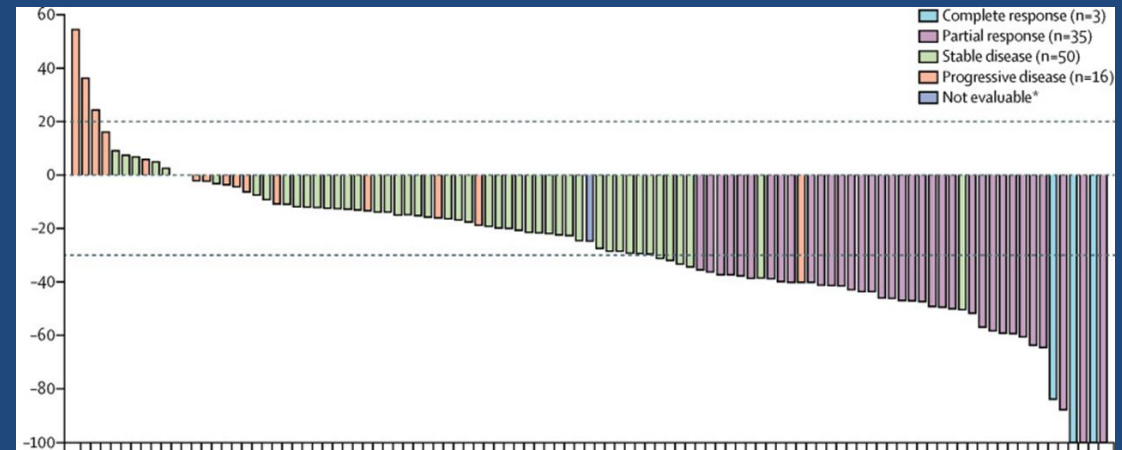
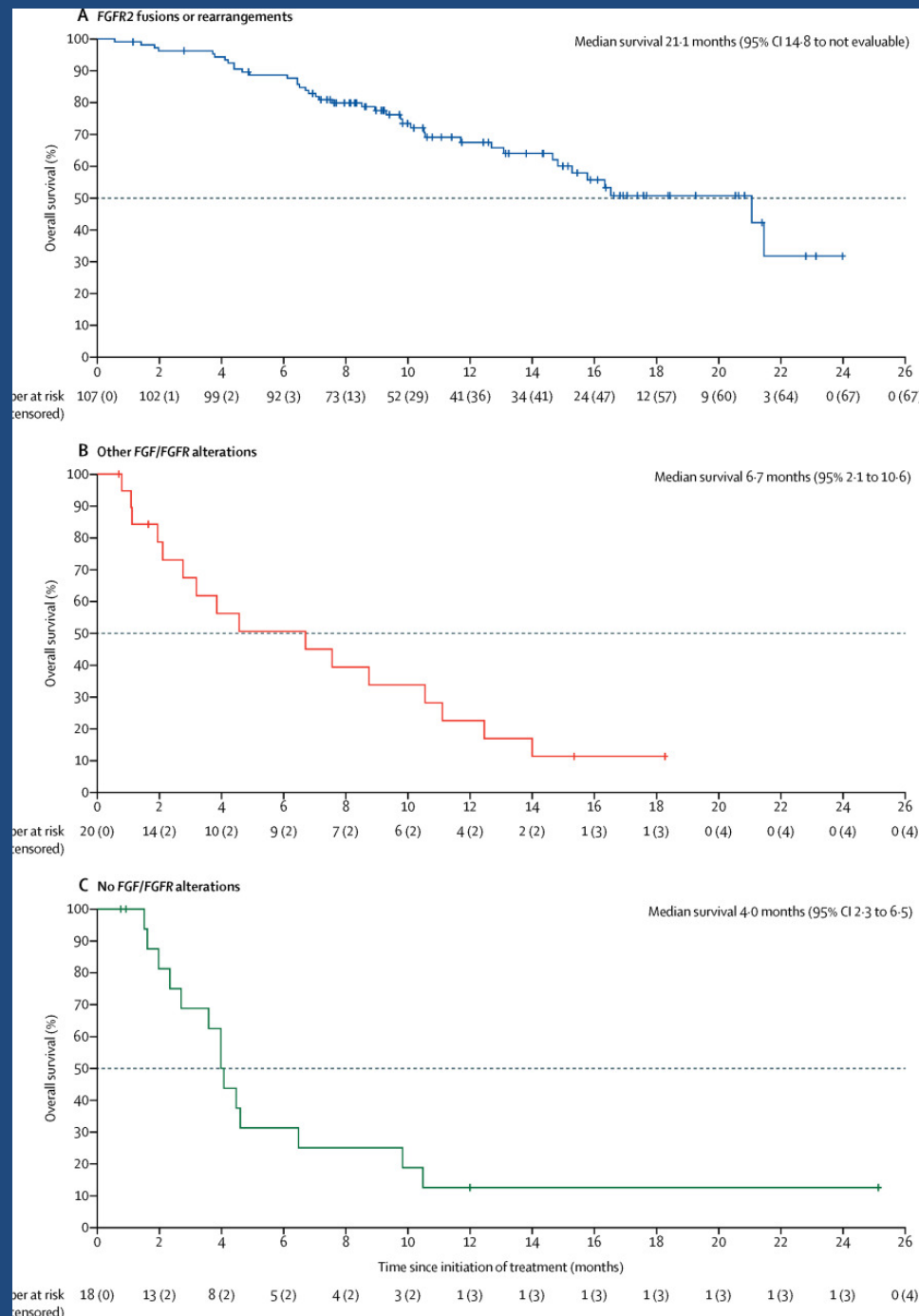
Durvalumab + GemCis	341	309	268	208	135	79	49	24	9	1
Placebo+GemCis	344	317	261	183	125	65	29	10	4	0

Molekylære endringer

Alterations	iCCA	eCCA
<i>FGFR</i> fusion	15-20%	< 5%
<i>IDH1/2</i> mutation	~20%	< 5%
<i>ERBB2</i> (<i>HER-2</i>) amplification	< 5%	10-15%
<i>BRAF</i> mutation	~5%	< 5%
DNA damage response gene mutation (<i>ARID1A</i> , <i>BRCA1/2</i>)	~25%	10-15%

MSI ca 2%. KRAS G12C

Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) fusjoner



Pasienter med intra-hepatisk
cholangiocarcinom
Abou-Alfa Lancet Oncology 2020

ASCO GI 24 Jan 2023

35 pts med cholangioacarcinom FGFR fusjoner/endringer
gitt erdafatenib som 3-4 linjes behandling !!

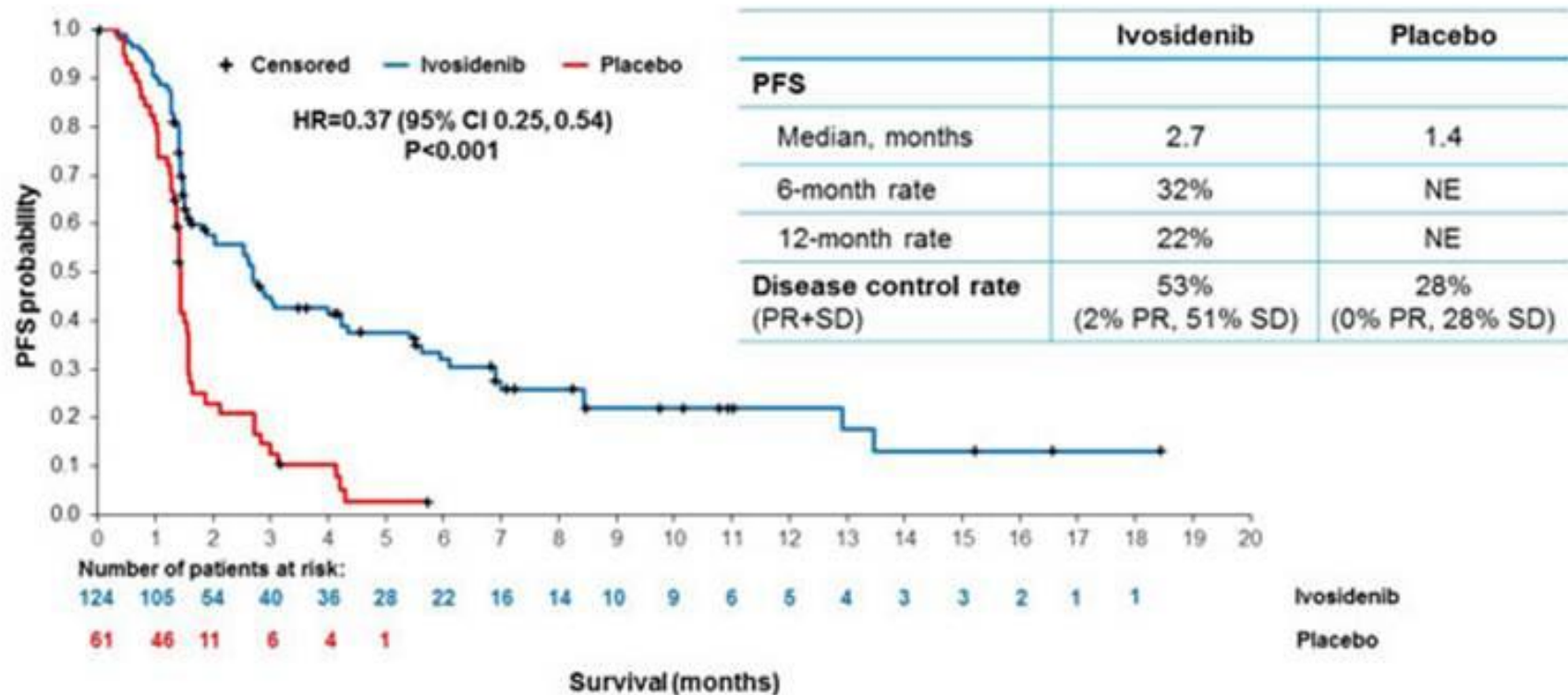
RR 60%, median DOR 5.6 m. DCR 100%

PFS 8.4 m

OS 18.7 m

Isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutasjon

ClarIDHy: PFS by IRC



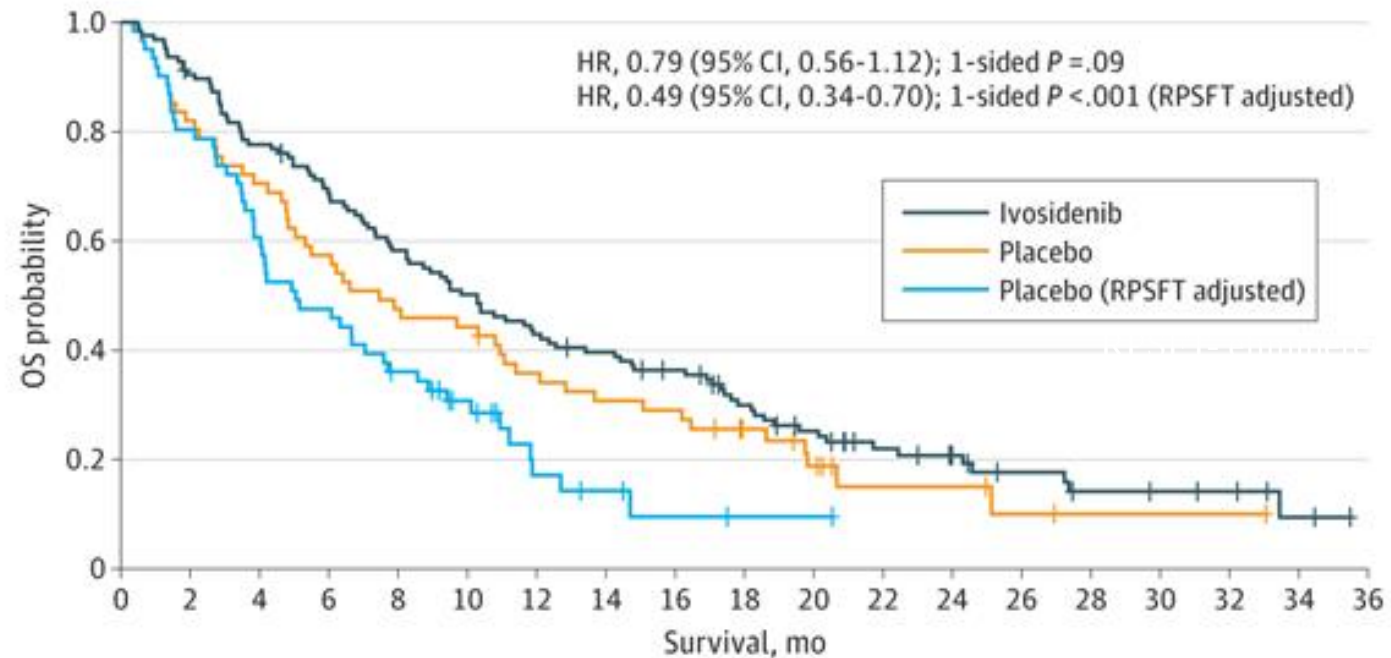
NE=not estimable; PR=partial response; SD=stable disease.

1

Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial

JAMA Oncol. Published online September 23, 2021.

A Overall survival



No. at risk

Ivosidenib	126	113	97	85	72	62	53	48	42	32	25	18	14	10	7	6	5	2
Placebo	61	50	43	35	29	27	21	18	17	12	8	4	4	2	1	1	1	
Placebo (RPSFT adjusted)	61	49	37	29	21	14	6	4	2	1	1							

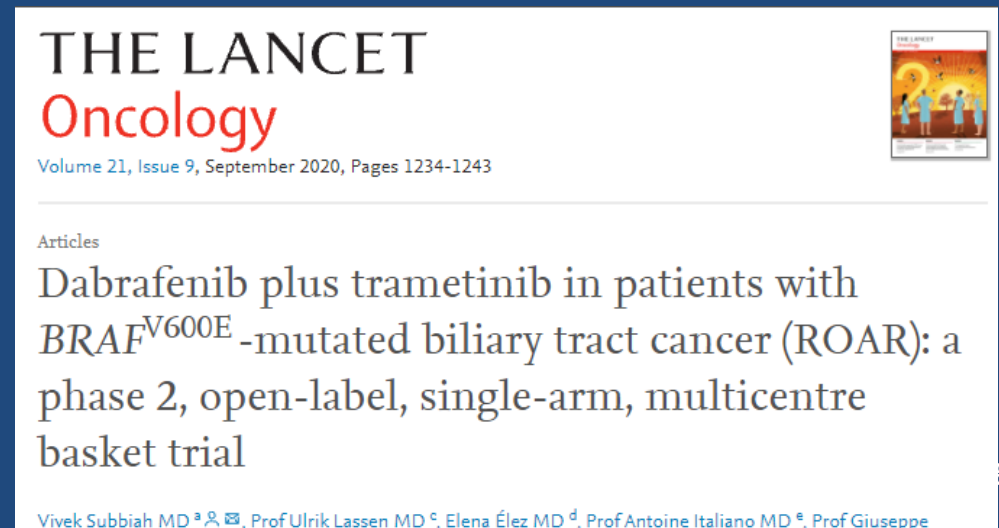
Treatment group	Events/patients, No.	OS, median (95% CI), mo
Ivosidenib	100/126	10.3 (7.8-12.4)
Placebo	50/61	7.5 (4.8-11.1)
Placebo adjusted by RPSFT	49/61	5.1 (3.8-7.6)

BRAF mutasjon og cholangiocarcinom

BRAF V600E mut tumor:

Tumor agnostisk godkjenning 2022 av FDA for BRAF/MEK hemmer.

Phase 43 patients with BRAF V600E–mutated cholangiocarcinoma
- 51% response rate to BRAF and MEK inhibition



HER2 og cholangiocarcinom

Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study

Milind Javle, Mitesh J Borad, Nilofer S Azad, Razelle Kurzrock, Ghassan K Abou-Alfa, Ben George, John Hainsworth, Funda Meric-Bernstam, Charles Swanton, Christopher J Sweeney, Claire F Friedman, Ron Bose, David R Spigel, Yong Wang, Jonathan Levy, Katja Schulze, Vaikunth Cuchelkar, Arisha Patel, Howard Burris

Lancet Oncol 2021; 22: 1290–300

39 patients with HER2 amplification/overexpression given pertuzumab plus trastuzumab.

PR in 9 patients (23%), PFS 4m, OS 10.9, estimated 1-year rate of 50% .

The response rate is promising.....

Molekylært basert behandling cholangiocarcinom

- Bør alltid gentestes- 30-40% molekulære targets
- IMPRESS-Norway åpent for molekylær profilering med sirkulerende tumor DNA der det ikke tilgjengelig vevsmateriale.

FGFR genfusjon – FGFR2 mest nytte, 50% av genfusjonene

– Erdafitinib har compassionate use program

- Pemigatinib (avslått Nye Metoder pris/lite dokumentasjon)

BRAF V600E mutasjon: BRAF/MEK hemmer i IMPRESS.

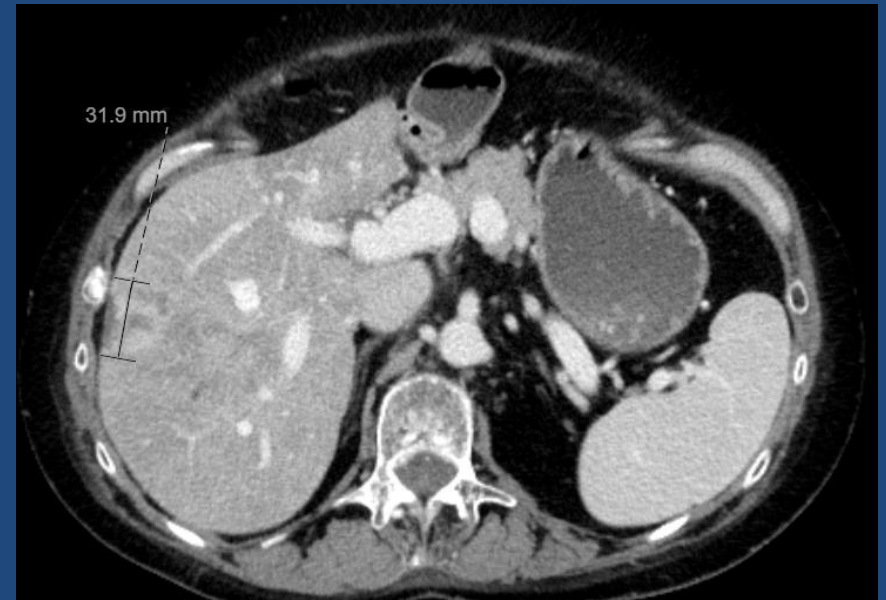
HER 2 amplikasjon/overuttrykk: HER2 hemmer i IMPRESS.

IDH-1 mutasjon: Ivosidenib (under vurdering Nye Metoder)

Servier avslått compassionate use program.

Case cholangiocarcinom -erdafitinib

- 43 år gammel kvinne
- Levermetastaser etter operasjon intrahepatisk cholangiocarcinom
- Direkte progress på GemCis, FLOX, FLIRI og SIRT
- FGFR-4 mutasjon
- Startet 5-linje med Erdafitinib
- CT respons etter 4 uker - redusert antall og størrelse
 - 37 mm mot 51 mm
 - 44 mm mot 66 mm
 - 32 mm mot 52 mm
- CT august: progress- etter 5 m stabilisering



Lever cancer

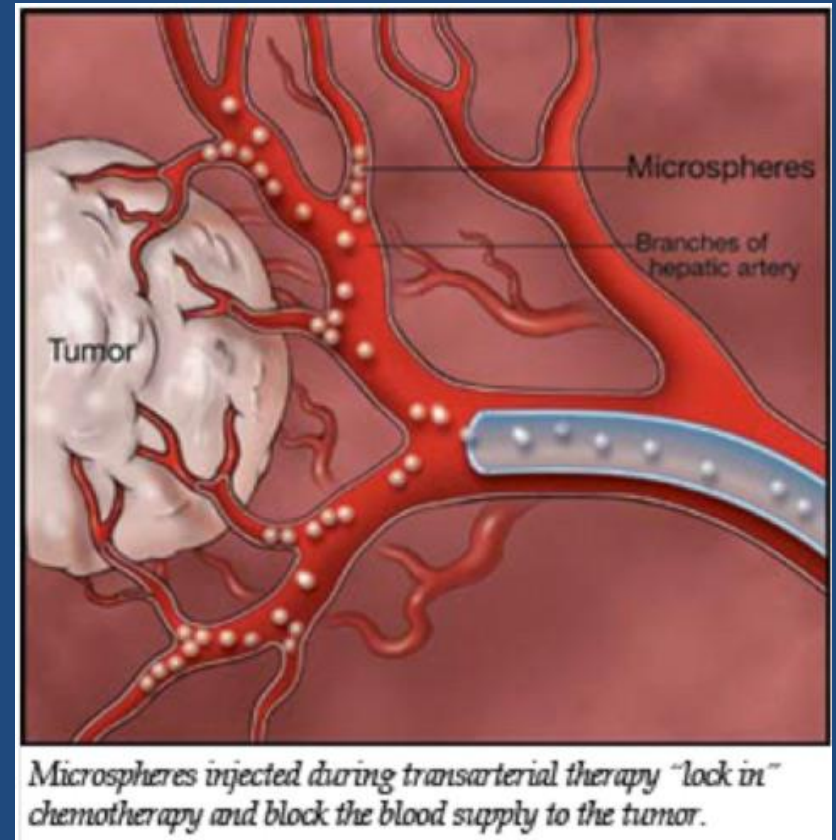
- Leveren har en dobbel blodforsyning, kan fint klare seg på den venøse.
- Hepatocellulære karsinomer er hypervaskulære og avhengig av arteriell blodforsyning: gir mulighet til å indusere iskemi og nekrose i tumoren ved å blokkere arterie.

HCC

- Pasienter utenfor operasjonskriteriene kan forsøkes gjennomgå downstaging.
- Embolisering + kjemo eller radioterapi effekt

Kjemoembolisering (TACE) med doxorubicin)

Radioembolisering (SIRT) med $^{90}\text{Yttrium}$



Nasjonal handlingsplan utkast 2023

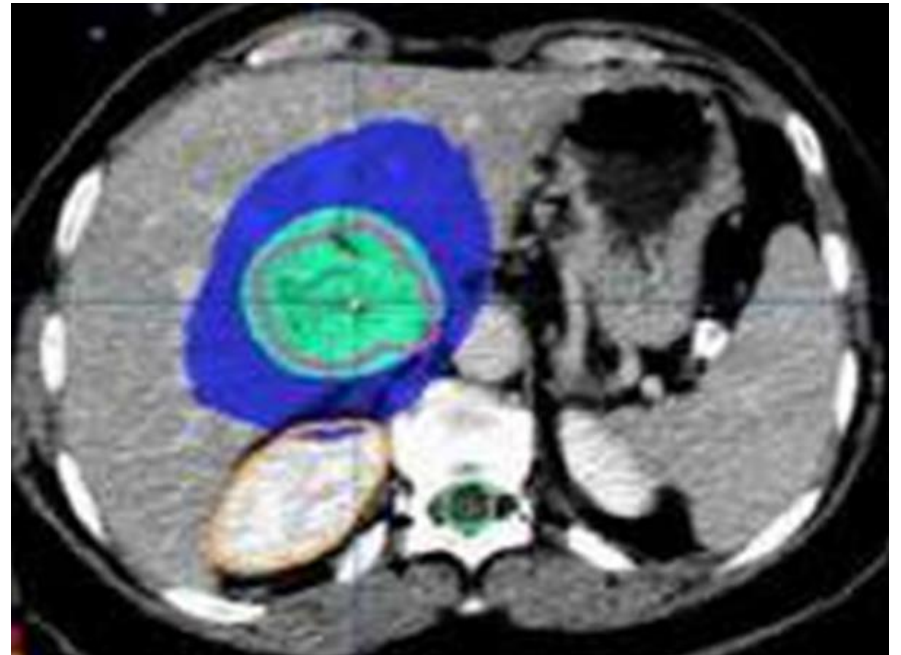
- TACE førstelinjehandling for ikke-resektable pasienter med veldefinert tumorbyrde, bevart leverfunksjon (Child Pugh < B), ECOG 0-1, uten ekstrahepatiske metastaser
- SIRT kan overveies som alternativ til TACE.

Stereotaktisk strålebehandling

SBRT gir beskjeden toksisitet og god lokal tumorkontroll.

Begrenset sykdom og velbevart leverfunksjon som ikke er kandidater for andre lokale modaliteter.

Opplagte kandidater for Proton terapi



Adjuvant behandling?

Adjuvant: Gis ikke - Sorafenib neg studie

Pågår immunterapi studie

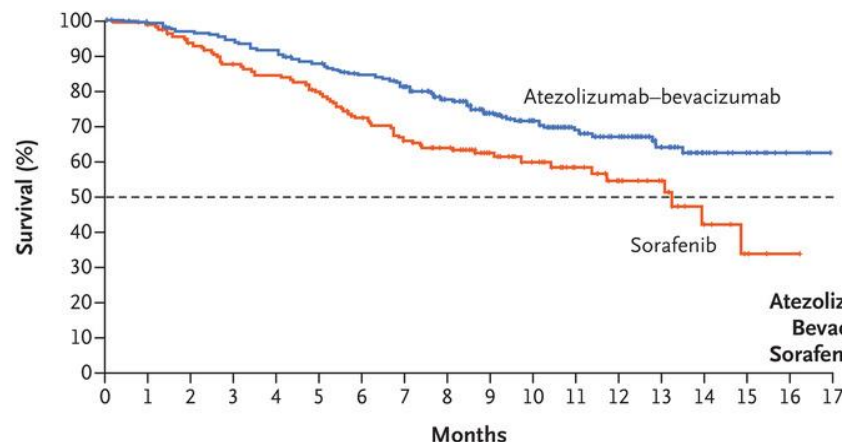
Nasjonal handlingsplan utkast

- Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab anbefales i førstelinje til behandling av inoperabel HCC.
- Lenvatinib og sorafenib andre godkjente alternativer i førstelinje.
- Regorafenib er godkjent som andrelinjes behandling ved progresjon på sorafenib.
- Ramucirumab og cabozantinib mulige kommende behandlingsalternativer i andre-/tredjelinje.
- Duo ICI mulig kommende alternativ 1-linje

Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma

RS Finn et al. N Engl J Med 2020;382:1894-1905.

A Overall Survival



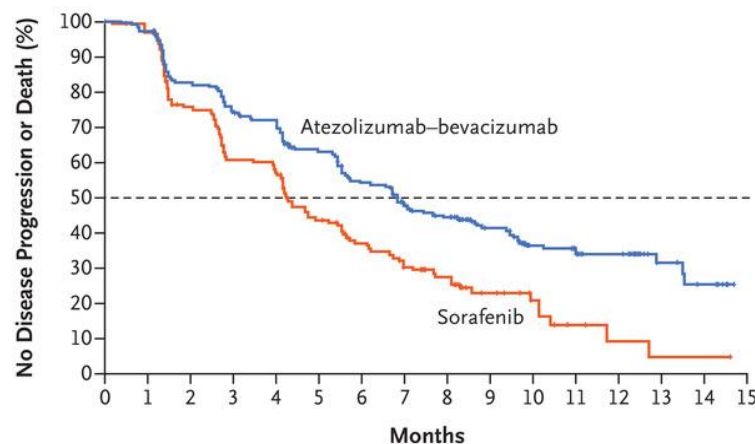
No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Overall Survival (95% CI)	Overall Survival at 6 Mo
Atezolizumab– Bevacizumab	NE	84.8
Sorafenib	13.2 (10.4–NE)	72.2

Stratified hazard ratio for death, 0.58
(95% CI, 0.42–0.79)
P<0.001

No. at Risk

Atezolizumab– bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

B Survival without Disease Progression

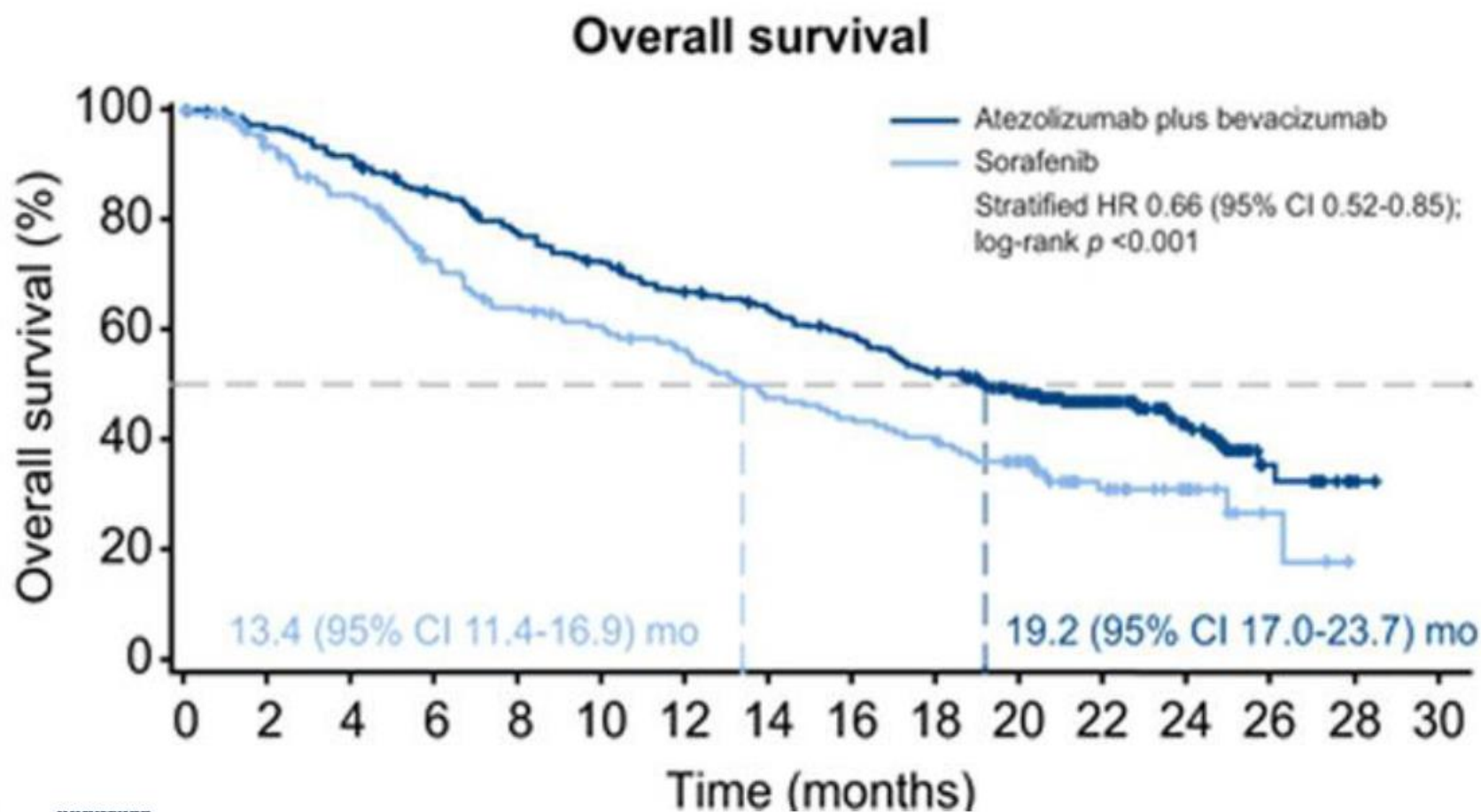


No. of Events/ No. of Patients (%)	Median Progression- free Survival (95% CI)	Progression- free Survival at 6 Mo
Atezolizumab– Bevacizumab	6.8 (5.7–8.3)	54.5
Sorafenib	4.3 (4.0–5.6)	37.2

Stratified hazard ratio for progression or death,
0.59 (95% CI, 0.47–0.76)
P<0.001

No. at Risk

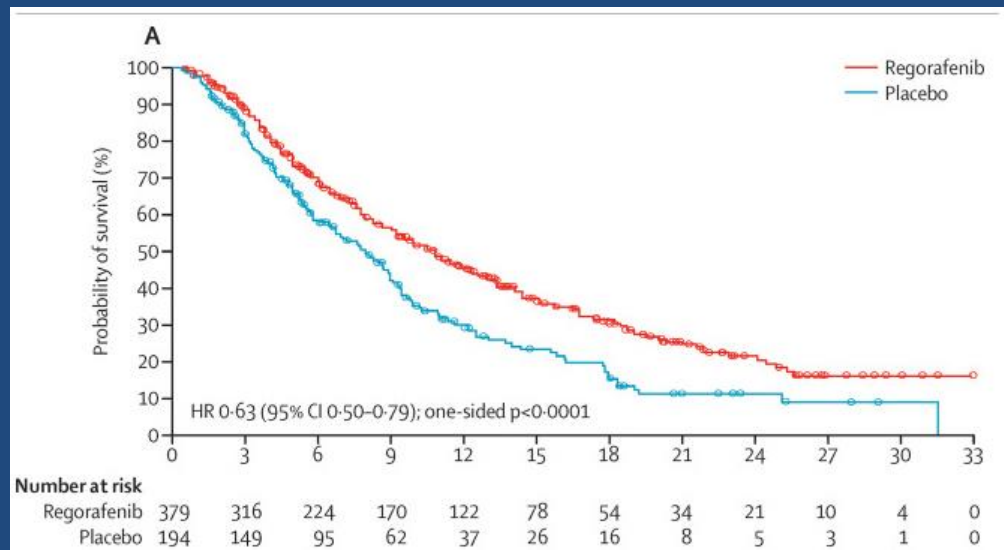
Imbrave 150: updated results



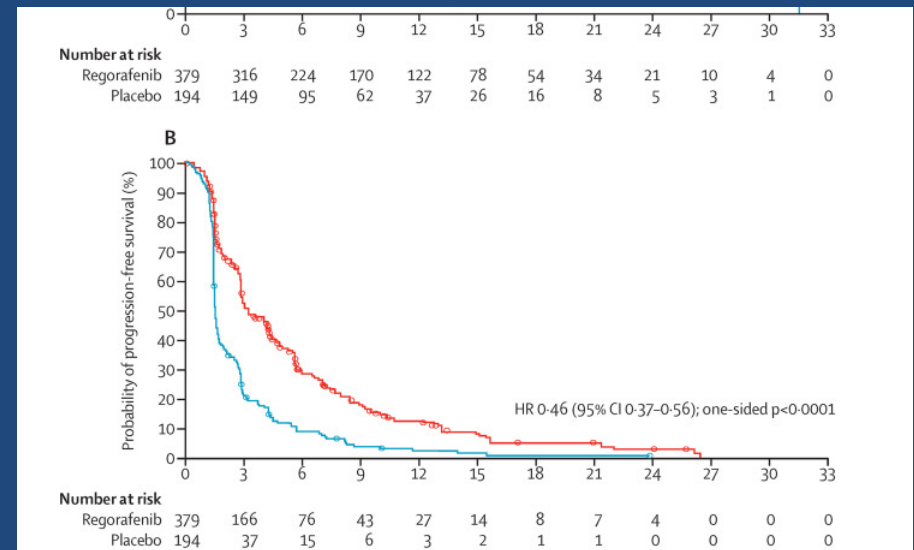
Lenvatinib, en multikinasehemmer, viste ikke-underlegenhet (OS 13,6 m vs. 12,3 m) og noe bedre bivirkningsprofil, sammenlignet med sorafenib.

Regorafenib 160 mg vs placebo etter progress på sorafenib (fase III)

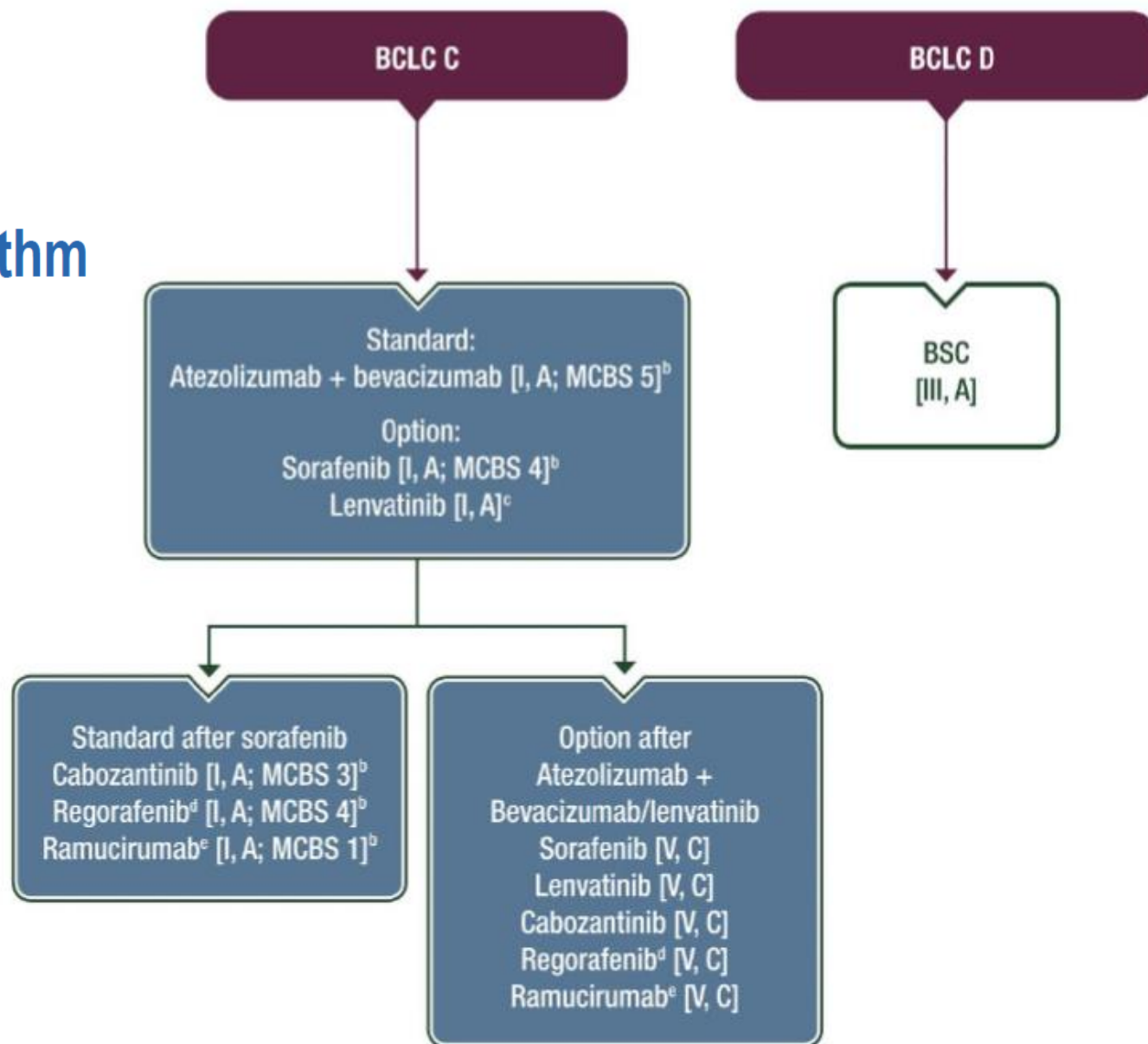
OS 10.6 vs 7.8 place



PFS 3.1 vs 1,5 m



ESMO treatment algorithm HCC



Metastatisk praksis

1-linje: Atezolizumab (ICI) /bevacizumab

- 2-linje ved HCC er et rot, umulig å gjøre noe lovlig..

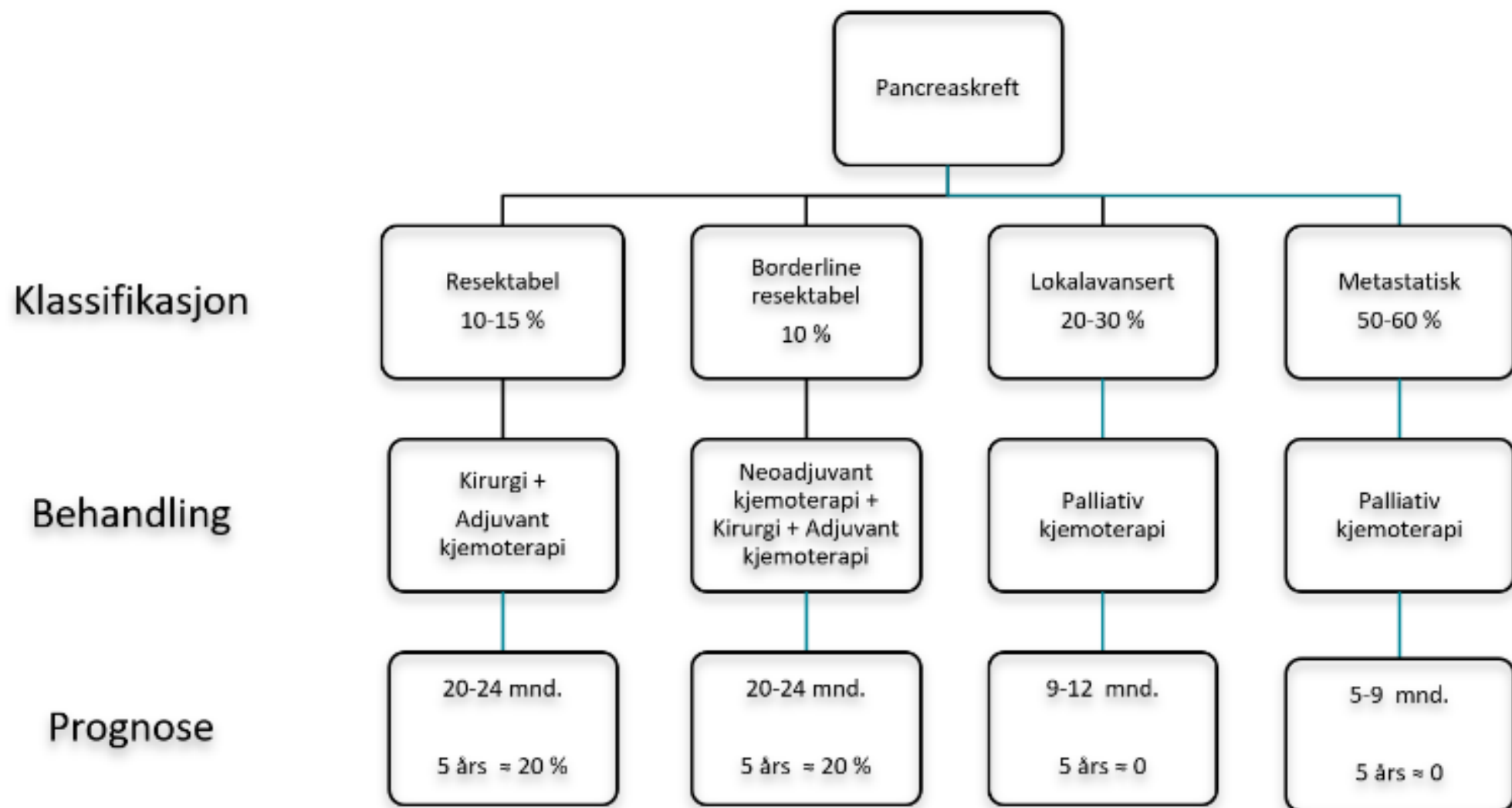
Uavklart hva som er beste 2-linje etter atezo/bev aktuelle regimer å vurdere er regorafenib, sorafenib og lenvatinib.....

Mange gir levatinib mtp bivirkningsprofil....

Navn og sykdom til denne filmstjerne?



- 80% med smerter, vanskelig å lindre helt
- Anoreksi: betydelig vekttap, redusert appetitt og slapphet
- Eneste måte å snu dette på er kjemoterapi
 - Om ikke overlevelsesgevinst, så mere viktig med livskvalitets forbedring

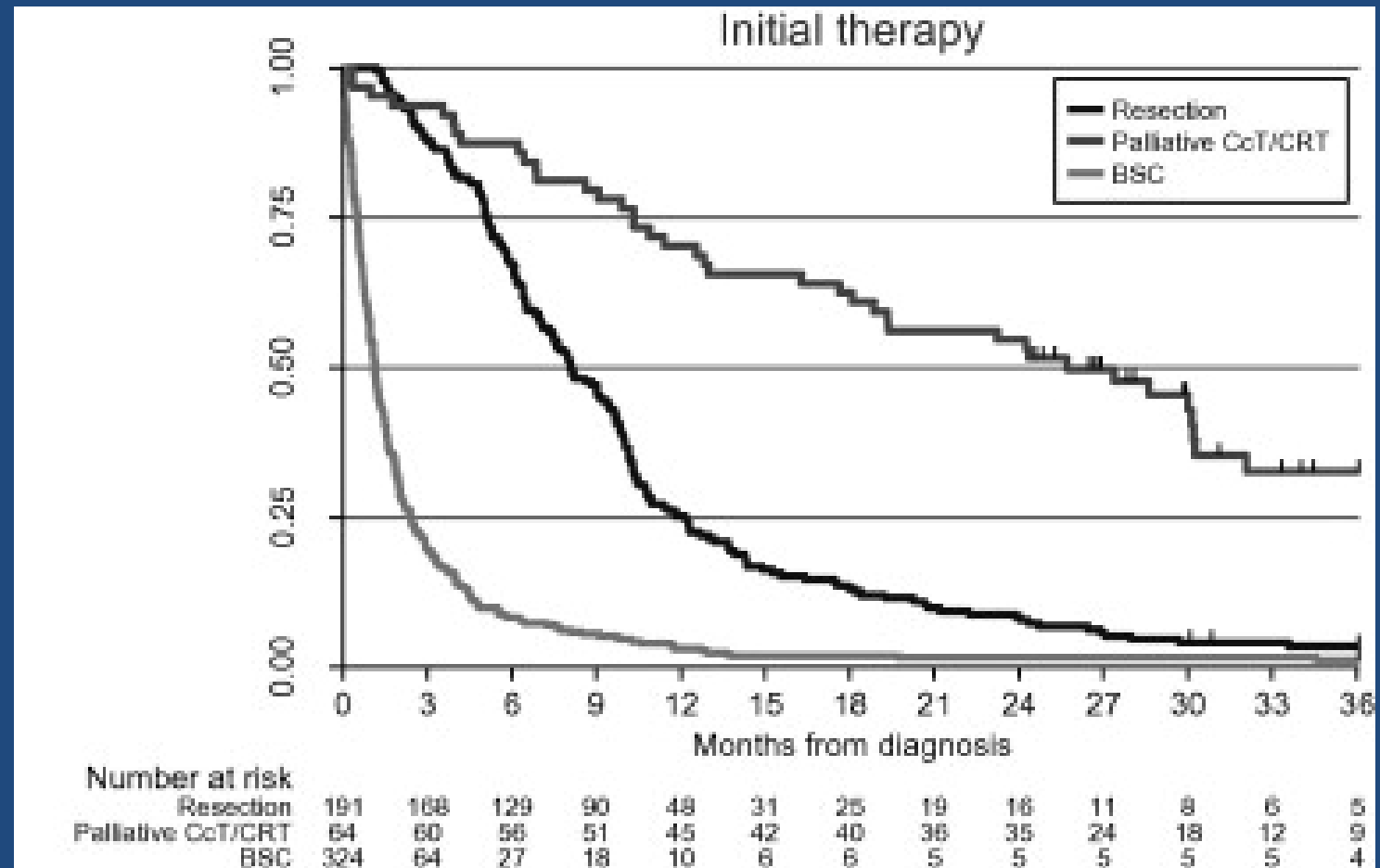


Figur 10: Klassifikasjon (i henhold til NCCN), behandling og prognose ved pancreaskreft (Network, 2020).

Pancreas cancer in real life (EJC 2013)

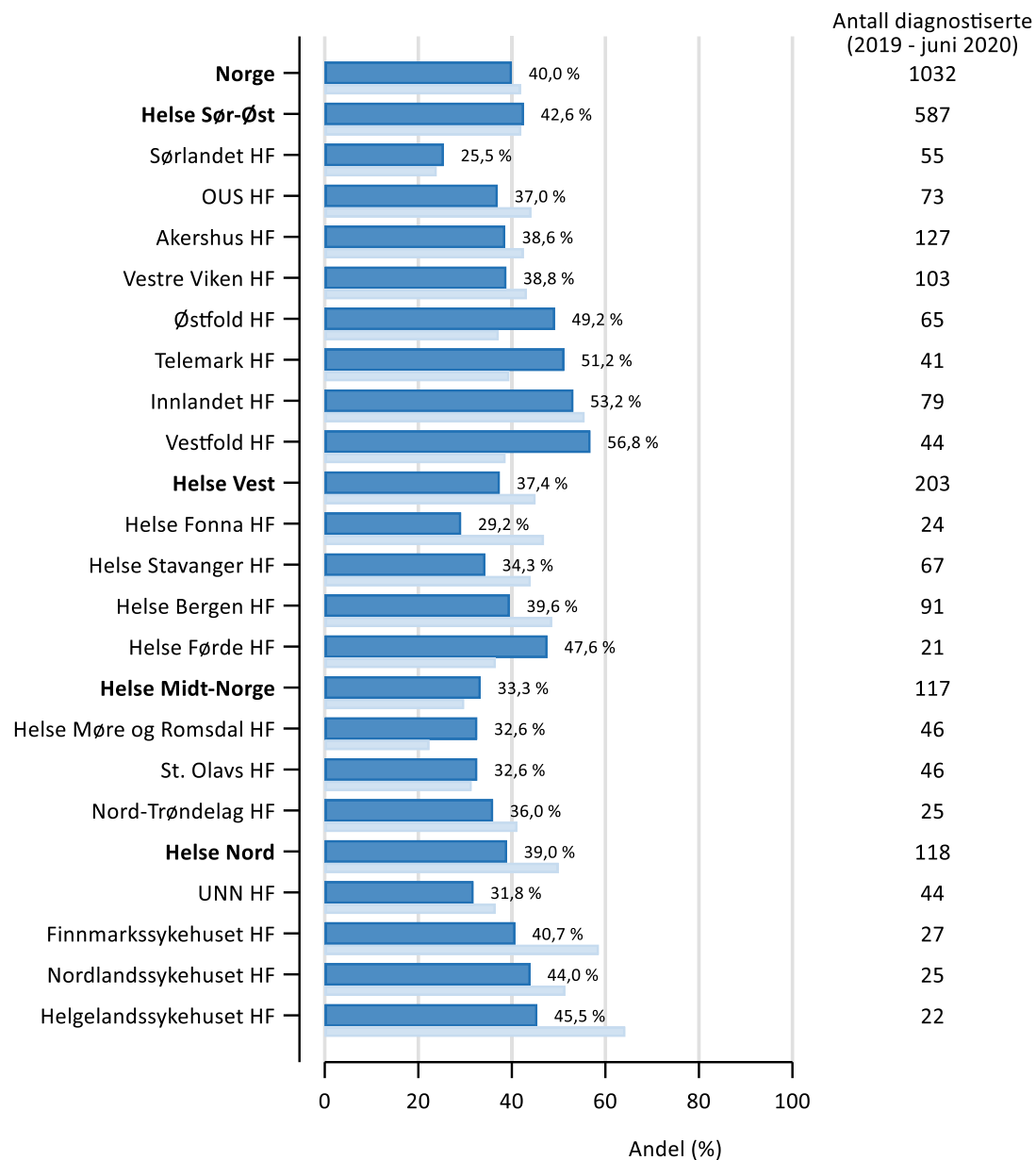
Danish cohort
650 patients.

11% resection
4% CRT
29% Chemo
56% BSC

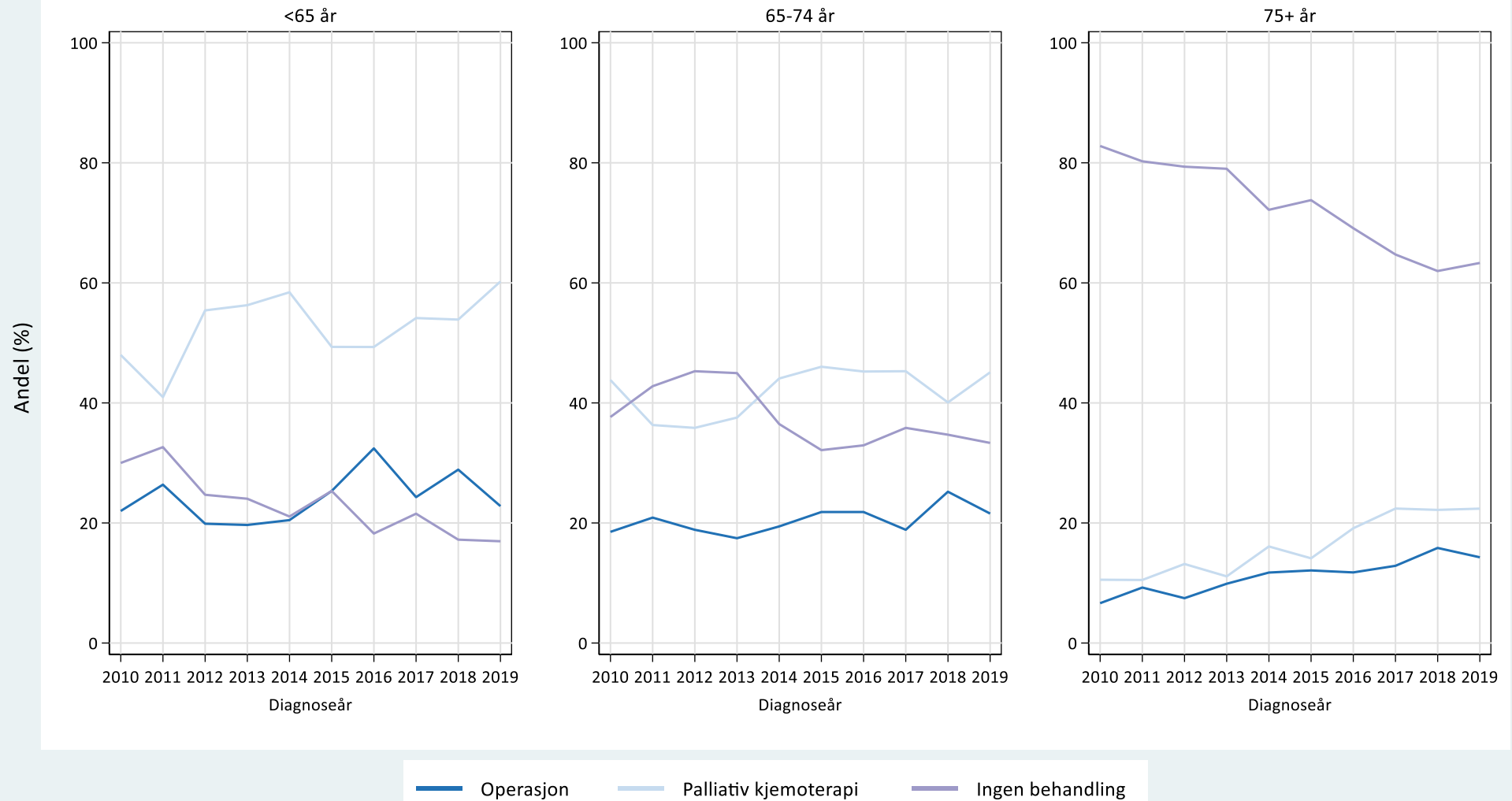


Andel ingen
behandling: 40%.

Median OS 1.7 m



Behandlingsgrupper trend



Preoperative behandling resektabel?

- Ingen randomiserte studier som avklarer om neoadjuvant kjemoterapi og/eller strålebehandling bedrer OS vs direkte operasjon + adjuvant kjemoterapi.
- Internasjonalt økende bruk av neoadjuvant kjemoterapi også hos primært operable pasienter
- NORPAC lukket okt 2022.

Borderline resectable

- Preoperativ behandling som mål å øke andelen med frie reseksjonsrender hos de som blir operert og redusere risikoen for lokalt residiv.
- Vanlig å gi mFOLFIRINOX.
- Bruk av neoadjuvant kjemoradioterapi ?

JAMA Oncology | Original Investigation

Efficacy of Preoperative mFOLFIRINOX vs mFOLFIRINOX
Plus Hypofractionated Radiotherapy for Borderline Resectable
Adenocarcinoma of the Pancreas
The A021501 Phase 2 Randomized Clinical Trial

Matthew H. G. Katz, MD; Qian Shi, PhD; Jeff Meyers, BS; Joseph M. Herman, MD; Michael Chuong, MD; Brian M. Wolpin, MD, MPH; Syed Ahmad, MD

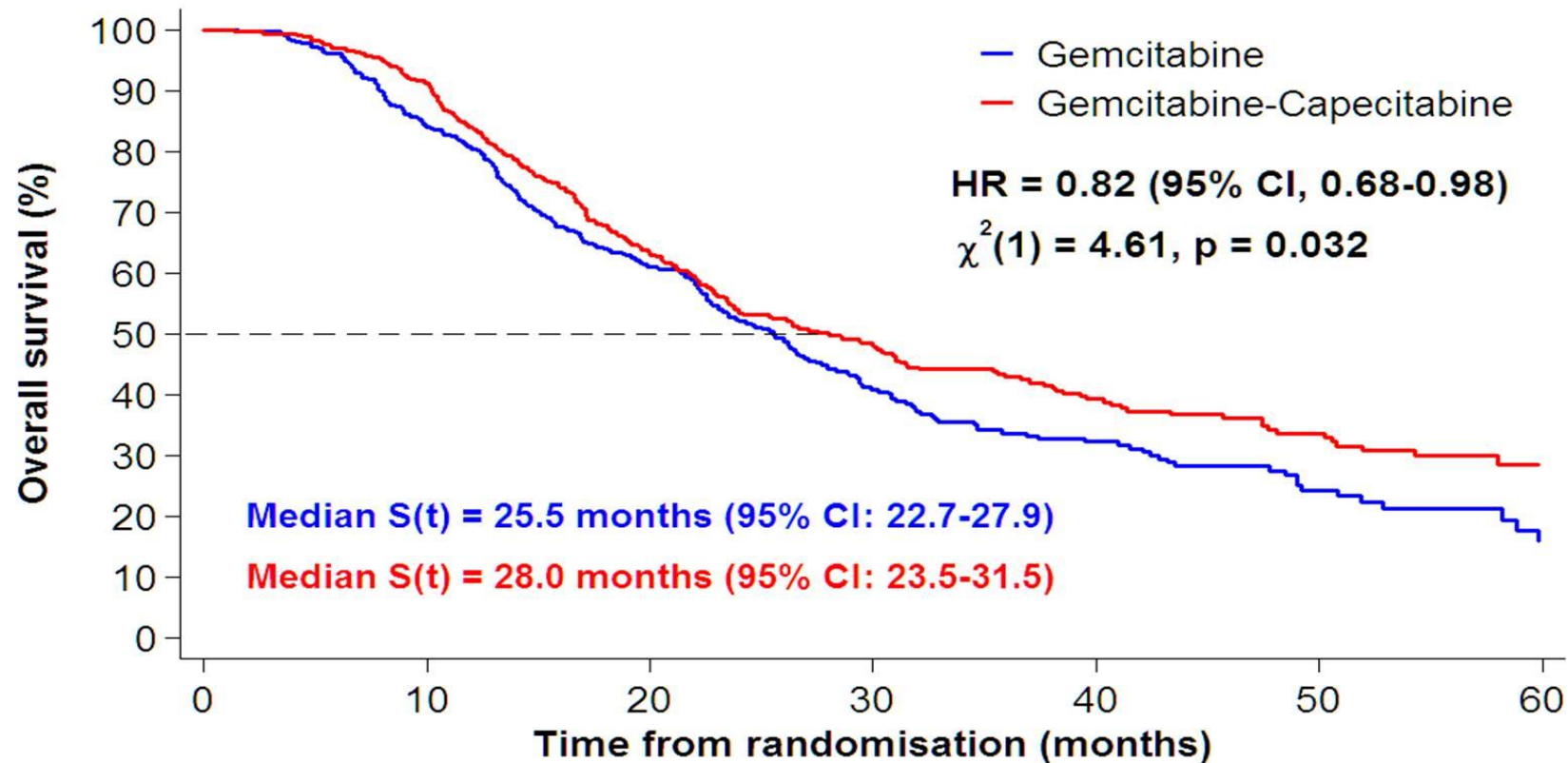
JAMA Oncol. 2022;8(9):1263-1270.
Published online July 14, 2022.

Adjuvant behandling

- Adjuvant behandling (R0-R1, N 0-1)
- Under 75 år, PS 0-1.
- Ta ny CT ved oppstart av adjuvant behandling; mange har allerede metastaser
- mFOLFIRINOX, hos pasienter i god allmenntilstand og fullt restituert etter operasjonen dersom alder og/eller komorbiditet ikke taler i mot dette.
- Eventuelt vurderes GemCap



Survival by Treatment



No. at Risk

5 Year Overall Survival

ESPAC-4	GEM	366	16.3 (10.2 – 23.7) %	4.61	0.032†
	GEMCAP	364	28.8 (22.9 – 35.2) %		

FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer

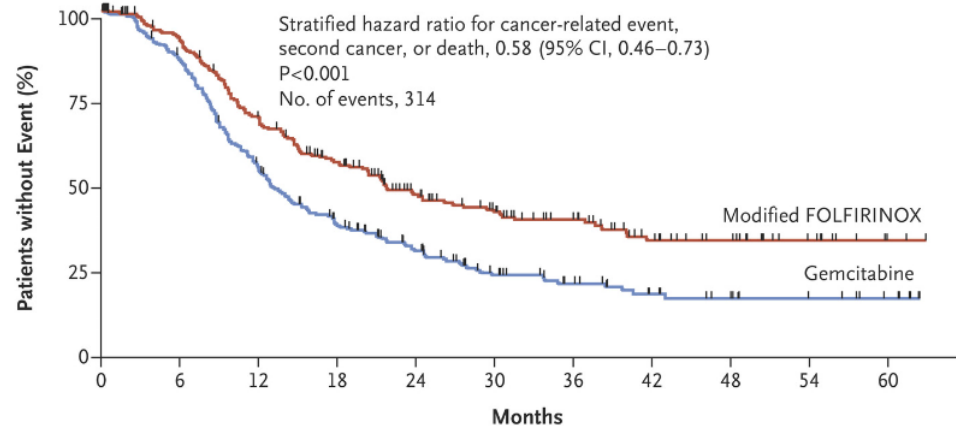
Thierry Conroy, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Mohamed Hebbar, M.D., Ph.D., Meher Ben Abdelghani, M.D., Alice C. Wei, M.D., C.M., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Laurence Choné, M.D., Eric Francois, M.D., Pascal Artru, M.D., James J. Biagi, M.D., Thierry Lecomte, M.D., Ph.D., Eric Assenat, M.D., Ph.D., *et al.*, for the Canadian

December 20, 2018

N Engl J Med 2018; 379:2395-2406

DOI: 10.1056/NEJMoa1809775

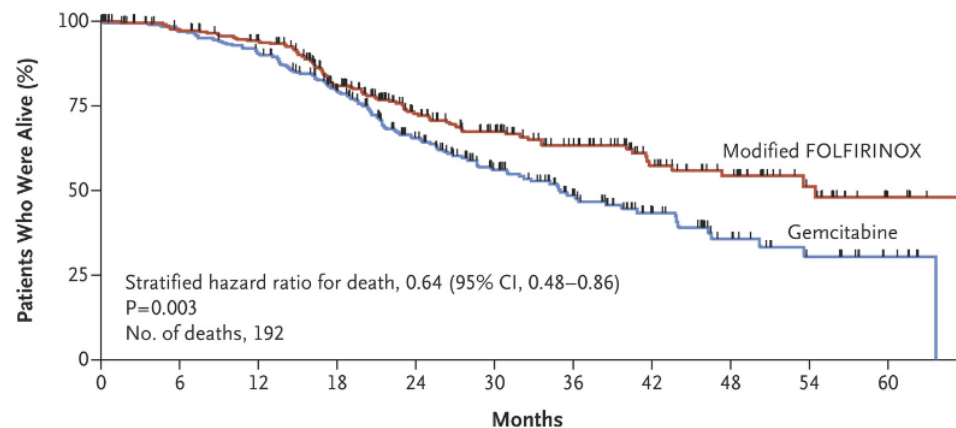
A Disease-free Survival



No. at Risk
Modified FOLFIRINOX
Gemcitabine

247	210	156	118	80	60	46	29	21	11	2
246	205	127	85	59	34	24	15	10	7	3

B Overall Survival



No. at Risk
Modified FOLFIRINOX
Gemcitabine

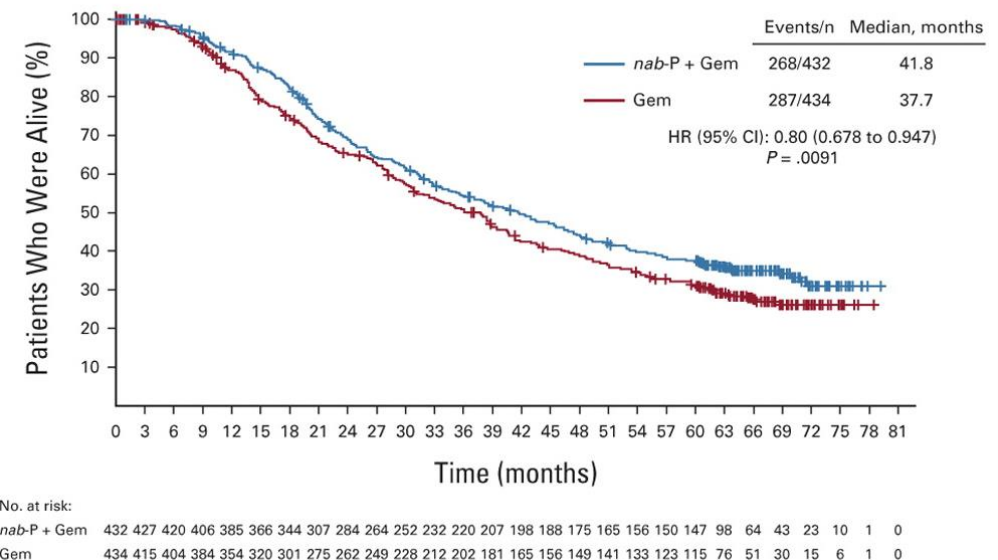
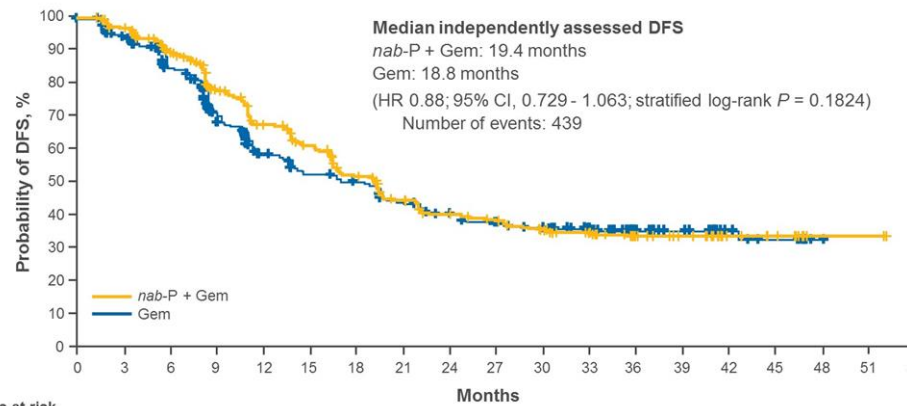
247	223	210	165	119	91	68	46	32	16	4
246	233	215	171	120	81	55	33	18	9	4

DFS 3 år: 63% vs 49%

APACT: Phase III, Multicenter, International, Open-Label, Randomized Trial of Adjuvant *nab*[®]-Paclitaxel Plus Gemcitabine vs Gemcitabine for Surgically Resected Pancreatic Adenocarcinoma

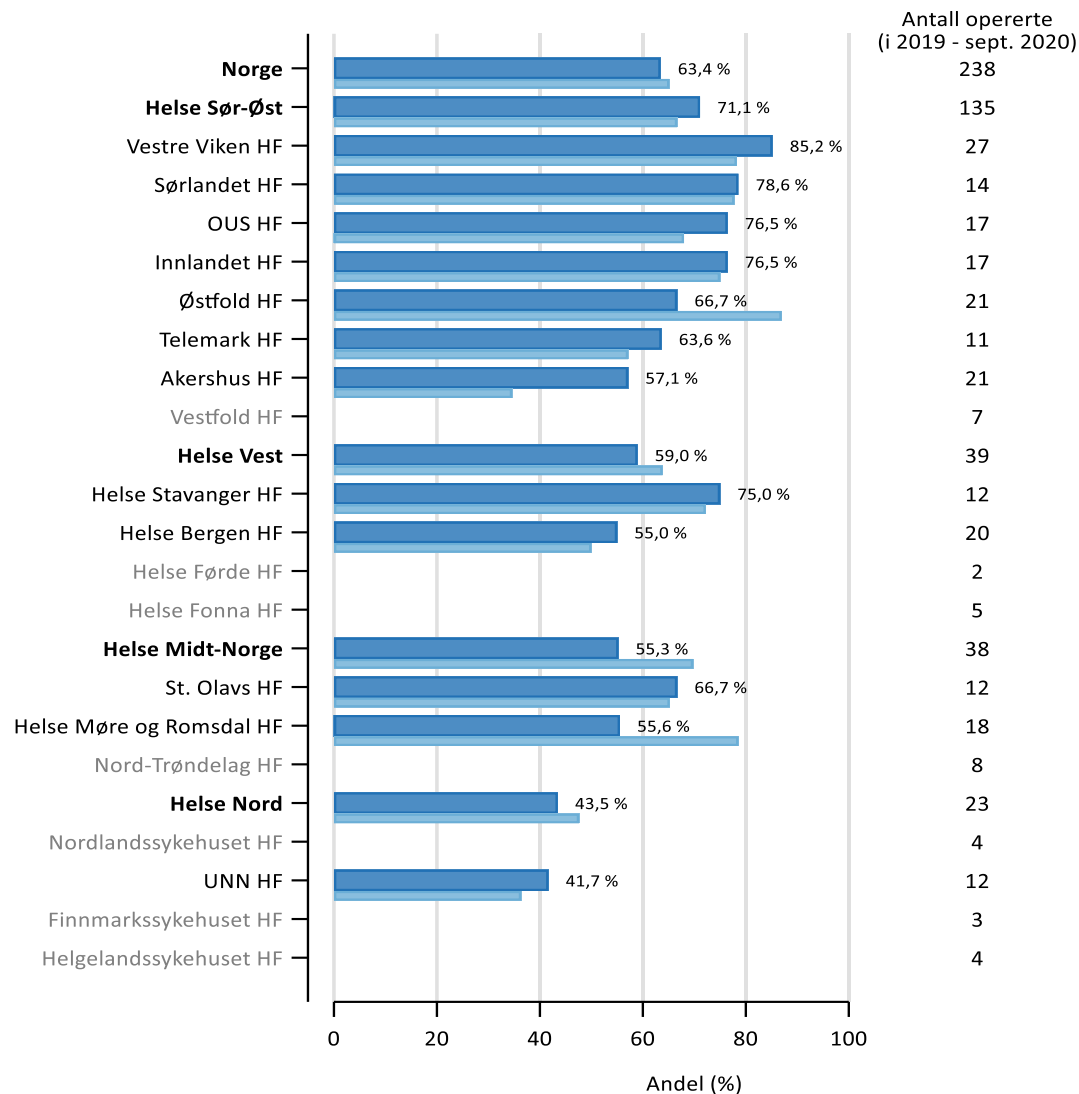
Margaret A. Tempero,¹ Michele Reni,² Hanno Riess,³ Uwe Pelzer,³ Eileen M. O'Reilly,⁴ Jordan Winter,⁵

PRIMARY ENDPOINT: INDEPENDENTLY ASSESSED DFS (ITT POPULATION)



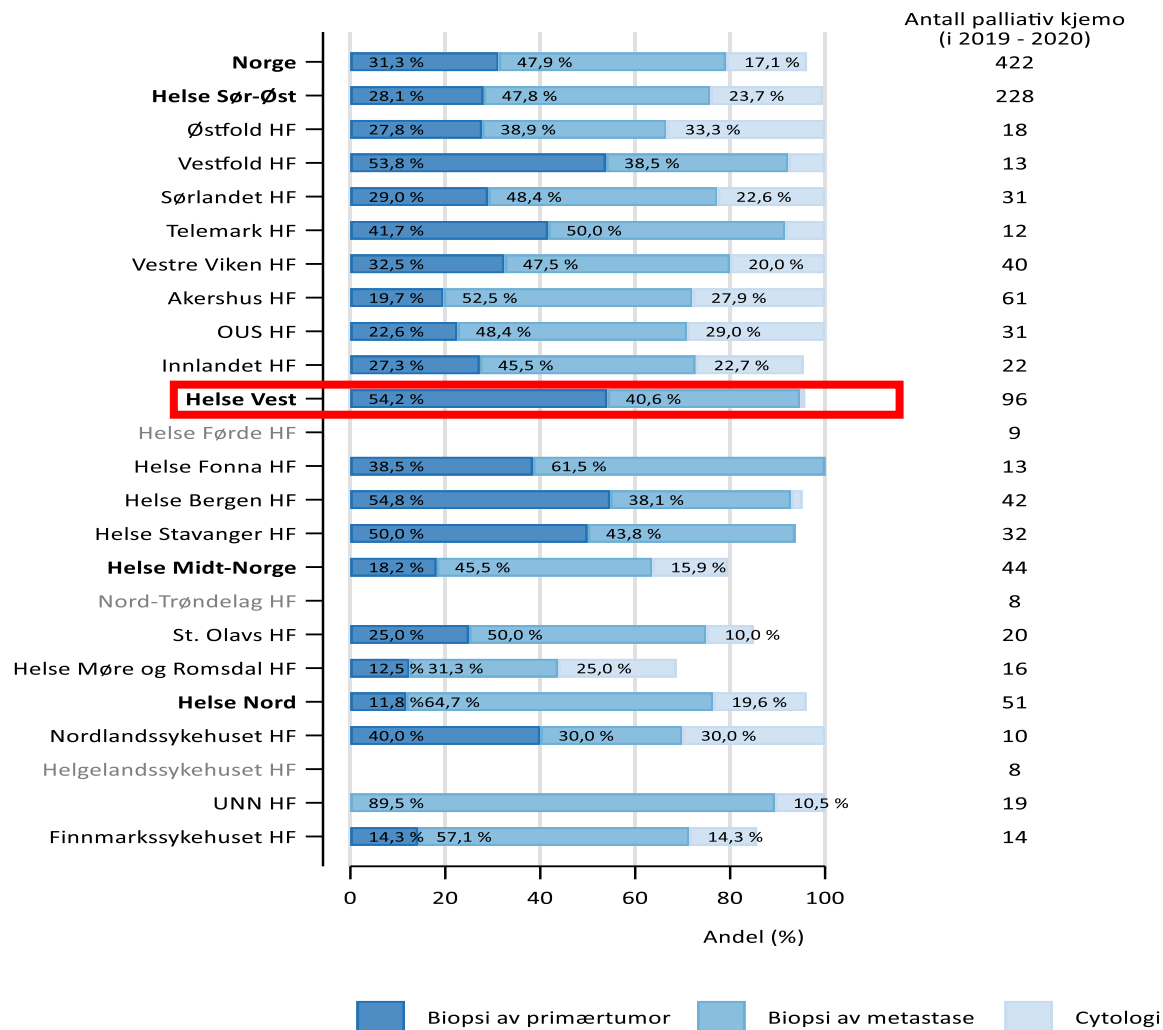
OS rates for ≥ 5 years were 38% with *nab*-paclitaxel + Gem and 31% with Gem.
 JCO Published online December 15, 2022

Andel opererte som fikk adjuvant kjemoterapi



- Stor variasjon:
 - Helse Sør-Øst: 71%
 - Helse Vest 59%
 - Helse Midt 55%
 - Helse Nord 43%
- Nb hvilke regimer?

Andel biopserte før kjemoterapi



- Høy andel biopsert før oppstart kjemoterapi
- Lavere Helse Midt EUS-beredskap?
- Mål:
 - Øke andelen
 - Øke biopsi vs cytologi
- Sikker cancer
- Kunne skille ut NET

Nasjonal handlingsplan 7/2021

Metastatisk sykdom

Gemcitabine (1000mg/m² gis i.v. som monoterapi) har gitt økt overlevelse sammenlignet med 5-FU hos pasienter ved avansert sykdom.

A

FOLFIRINOX som 1. linje gir økt overlevelse hos pasienter i god funksjonsstatus (ECOG 0-1) sammenlignet med gemcitabine monoterapi. Behandlingen forutsetter nøye oppfølging av bivirkninger og eventuelle dosejusteringer. Disse pasientene vil vanligvis trenge G-CSF støtte og 1. kur bør vurderes gitt i 80 % dose.

A

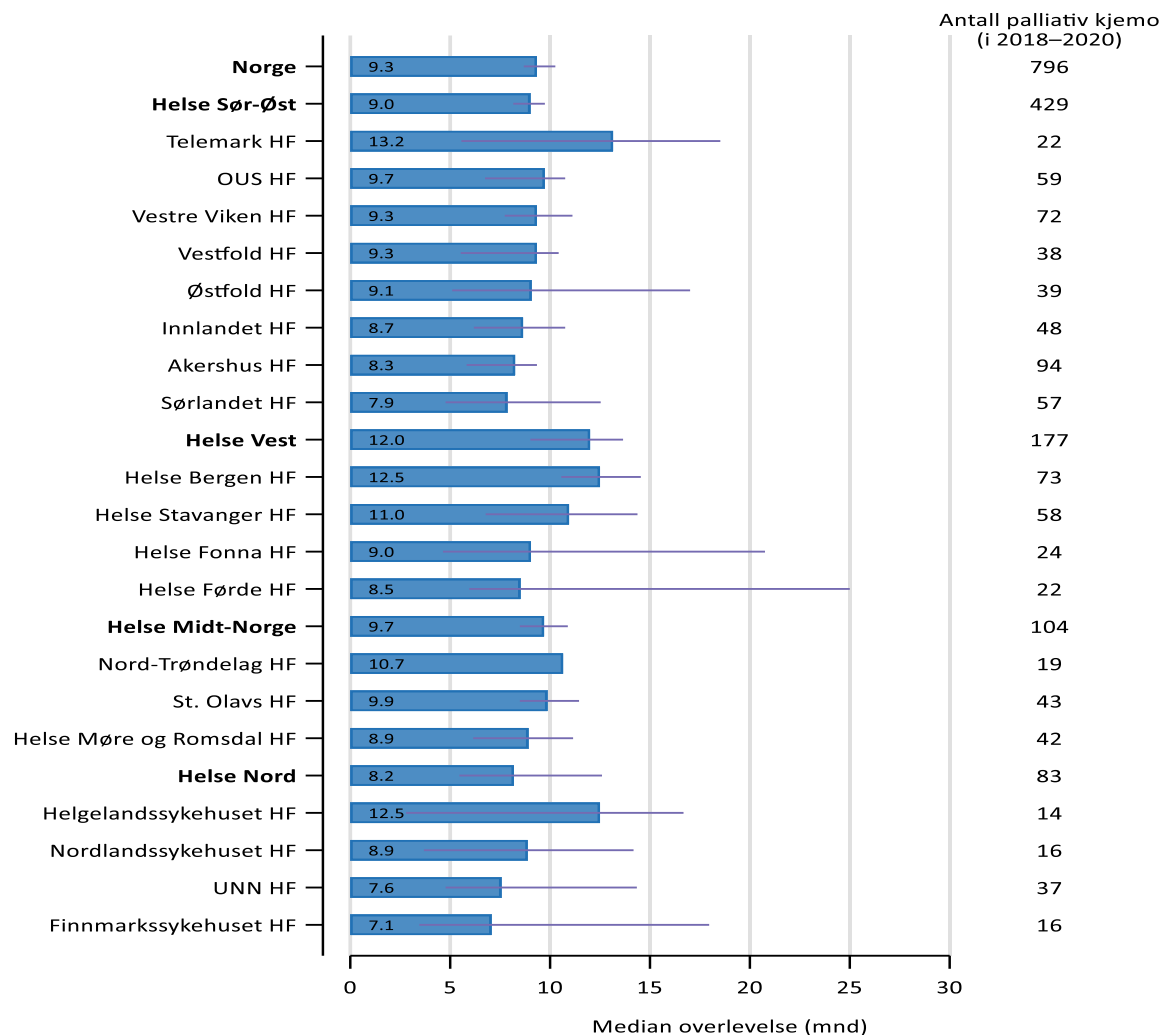
Kombinasjonen nab-paclitaxel/gemcitabine som 1. linje gir økt overlevelse sammenliknet med gemcitabine monoterapi og er et alternativt valg for 1. linje behandling.

A

2. linjebehandling kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand (funksjonsstatus ECOG 0-1). Både gemcitabine monoterapi og kombinasjonen nab-paclitaxel/gemcitabine kan være aktuelt som 2. linjebehandling etter FOLFIRINOX/FLOX-kurer gitt i 1. linje. Hos pasienter som har fått et gemcitabineholdig regime som 1. linjebehandling kan oxaliplatinholdig kjemoterapi (FOLFIRINOX/FLOX-kurer) være et alternativ som 2. linjebehandling. Behandlingen kan eventuelt startes med dosereduksjon for å vurdere toleransen.

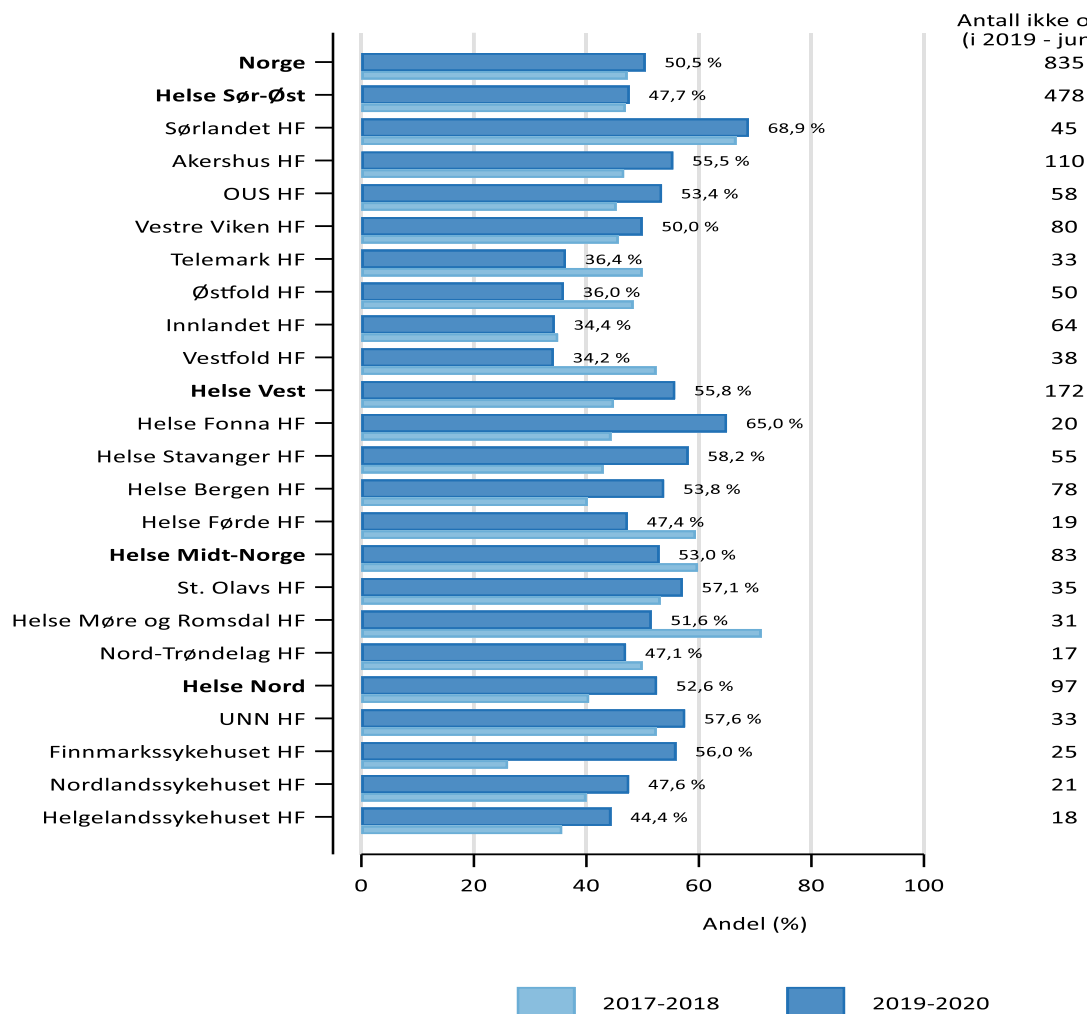
D

Median overlevelse palliativ kjemo

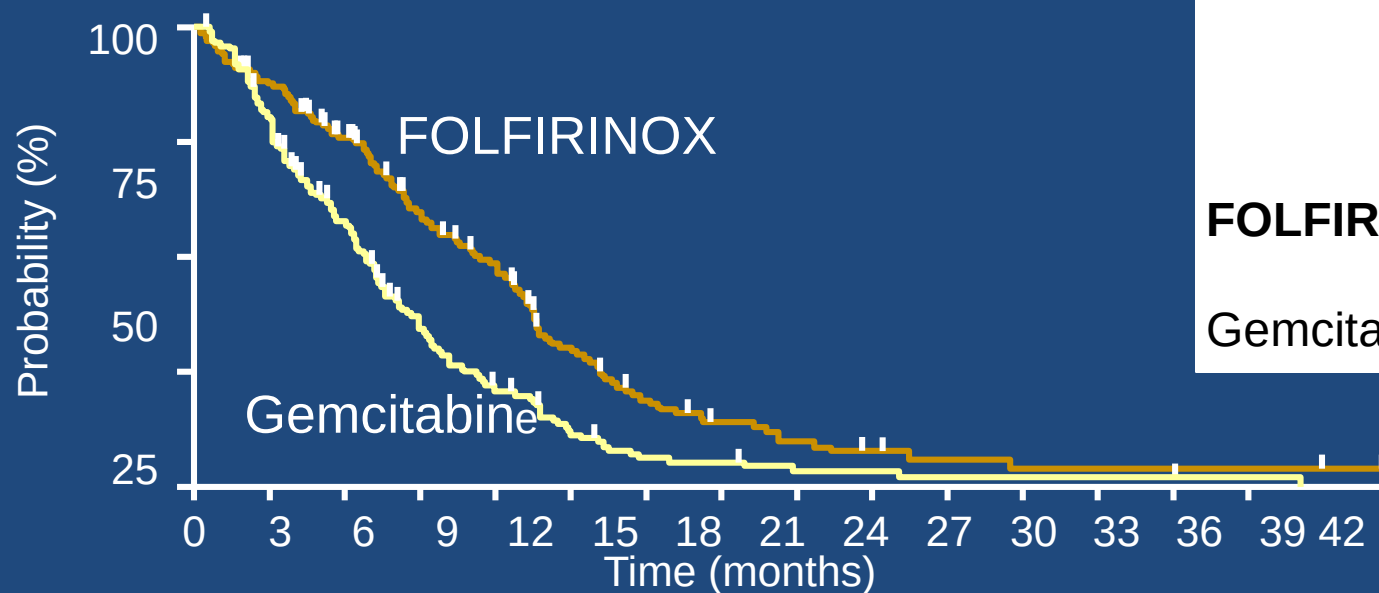


- Nasjonalt: 9.3 måneder
- Ingen signifikante forskjeller

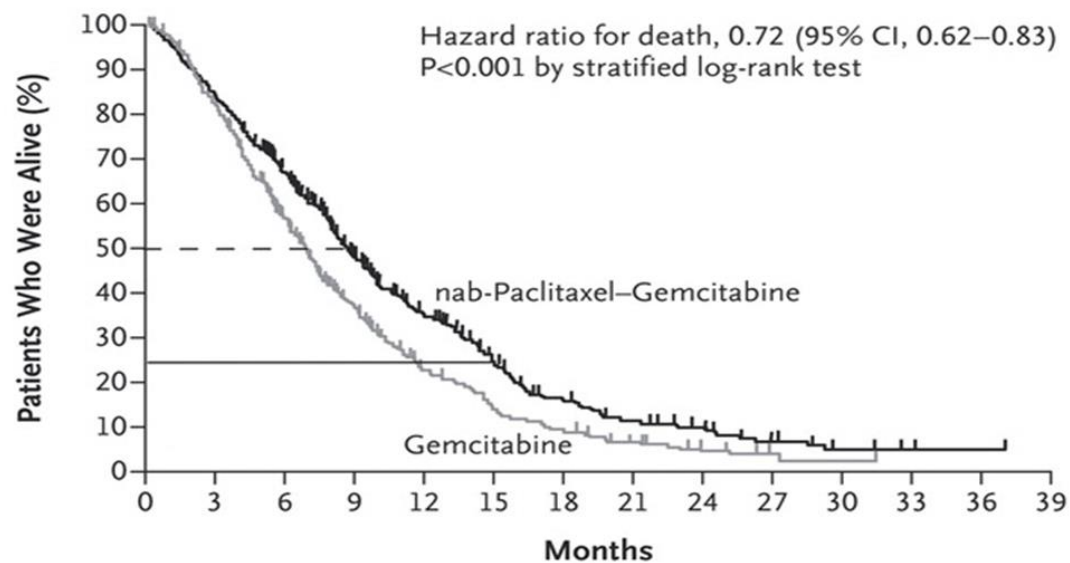
Andel inoperable som fikk palliativ kjemoterapi



- Ligger på rundt 50% i alle regioner



	Median OS,	OS rates,
FOLFIRINOX	11.1m	18.6%
Gemcitabine	6.8 m	6.0%

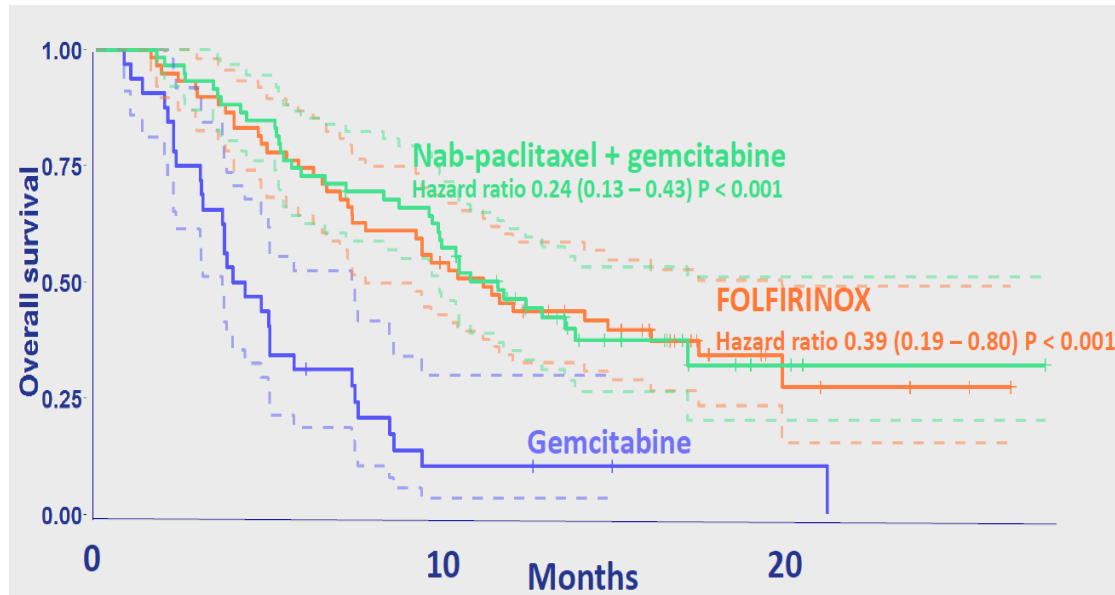


	Median OS,
Nab-Paclitaxel	8.5 m
Gemcitabine	6.7 m

Clinical Effectiveness of nab-Paclitaxel plus Gemcitabine, FOLFIRINOX, or Gemcitabine alone in Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer

Winson Y. Cheung

- FOLFIRINOX or Nab-paclitaxel treatment: significantly longer OS vs gem (11.2 vs. 11.6 vs. 4.1 m)
- This observation persisted after adjusting for confounders such as age and ECOG



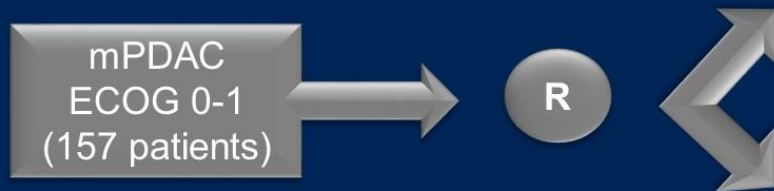
	N	Median Age	Median OS	HR OS	P-value
Gem	32	74	4.1 months	Ref	
NG	59	70	11.6 months	0.24 (0.13-0.43)	<0.001
FFN	59	61	11.2 months	0.39 (0.19-0.80)	<0.001

ASCO GI 24 Jan 2023

- 770 untreated patients with metastatic pancreatic cancer
- NALIRIFOX (liposomal irinotecan, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) vs Gem+Nab-Paclitaxel
- OS 11.1 vs 9.2 months ($p=0.04$).
- PFS 7.4 vs 5.6 months; ($p=0.0001$).
- Grade 3/4 treatment adverse effects- NALIRIFOX versus Gem+NabP: diarrhea (20.3% vs 4.5%), nausea (11.9% vs 2.6%), hypokalemia (15.1% vs 4.0%), and neutropenia (14.1% vs 24.5%)

SEQUENCE trial: Study Design

Open label, randomized, phase II
investigator-initiated trial in 1st-line
mPDAC patients.



Primary endpoint:

- Increased efficacy in terms of 12-month OS rate

Secondary endpoints:

- ORR, TTP, PFS, mOS; quality of life and safety

ClinicalTrial.gov id. NCT02504333

Accrual: 30 months (July 27, 2017-April 16, 2019)

Tumor evaluations every 12 weeks

nab-P/Gem

nab-paclitaxel 125 mg/m² d1,8,15
gemcitabine 1000 mg/m² d1,8,15

Every 4 w until PD, unacceptable toxicity or withdrawal of IC

nab-P/Gem-mFOLFOX

nab-paclitaxel 125 mg/m² d1,8,15
gemcitabine 1000 mg/m² d1,8,15
mFOLFOX-6 d29
oxaliplatin 85 mg/m², d29
LV* 400 mg/m², d29
5-FU 400 mg/m² bolus, d29
5-FU 2400 mg/m² 46h CI, d29-30

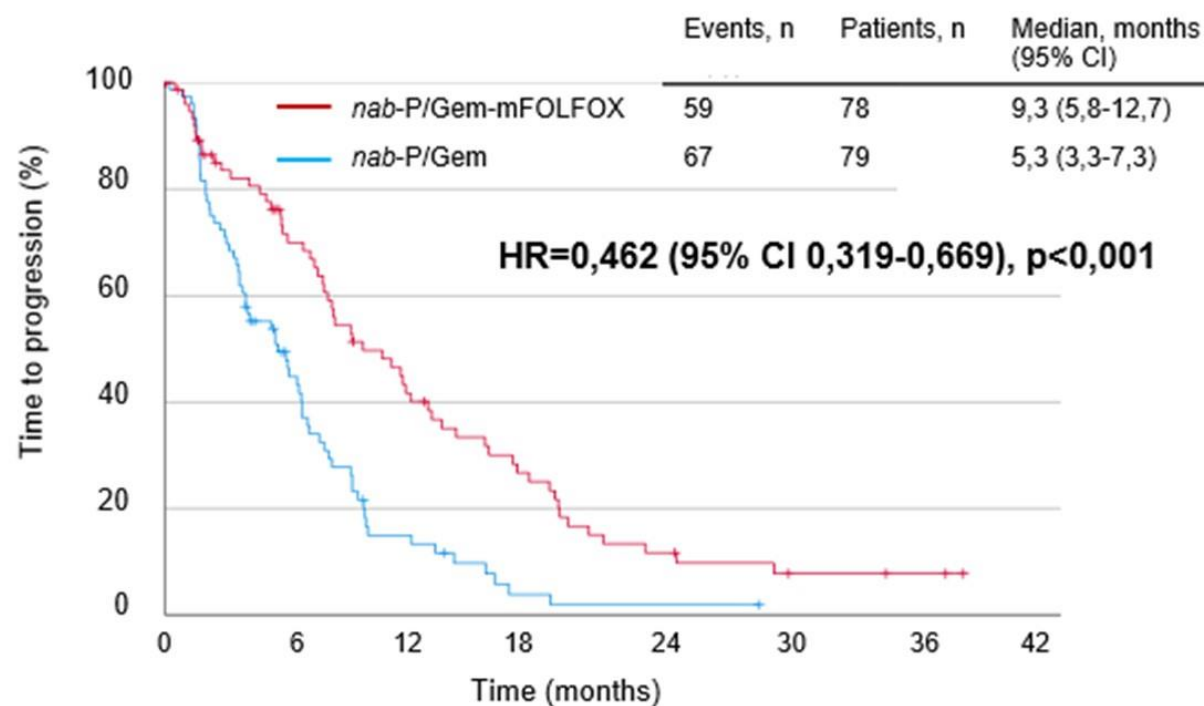
Every 6 w until PD, unacceptable toxicity or withdrawal of IC

(*) *L-leucovorin 200 mg/m² or racemic leucovorin 400 mg/m²*

Time to progression by treatment arm



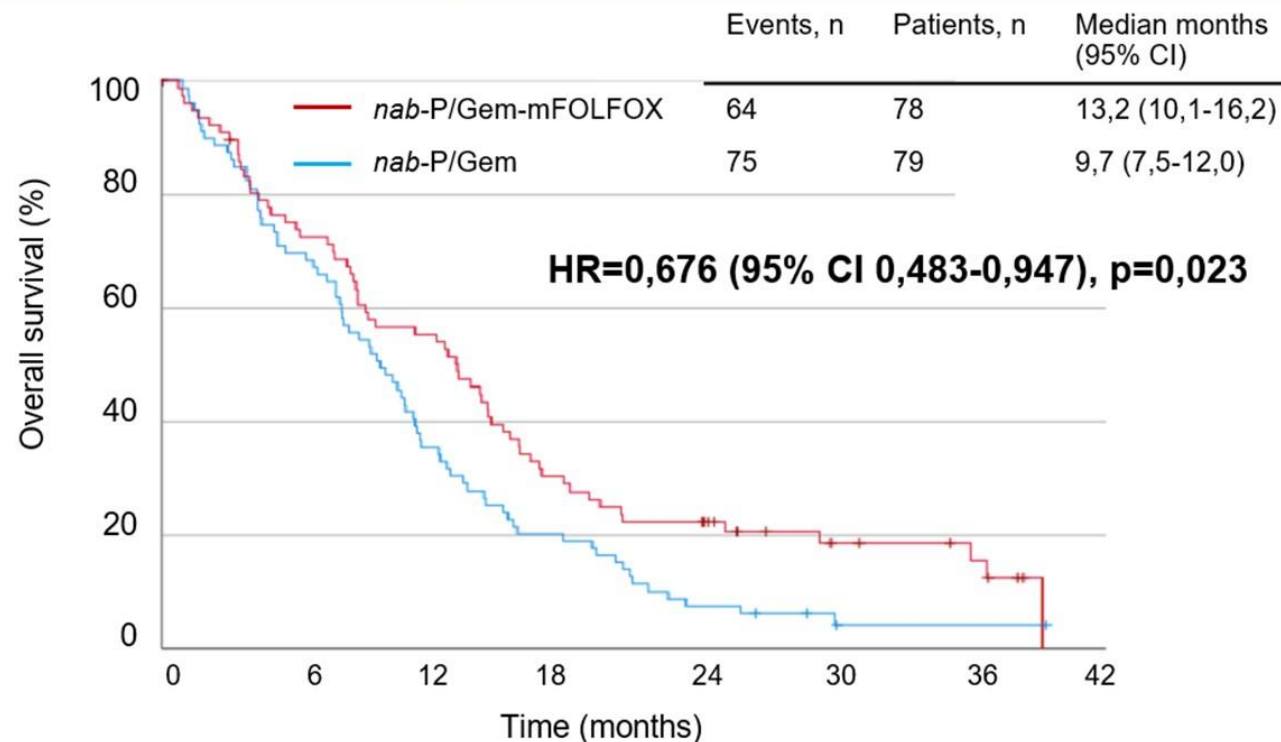
SPANISH COOPERATIVE GROUP FOR THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMORS



Number at risk

<i>nab</i> -P/Gem-mFOLFOX	78	45	25	15	5	3	2
<i>nab</i> -P/Gem	79	29	8	2	1	0	0

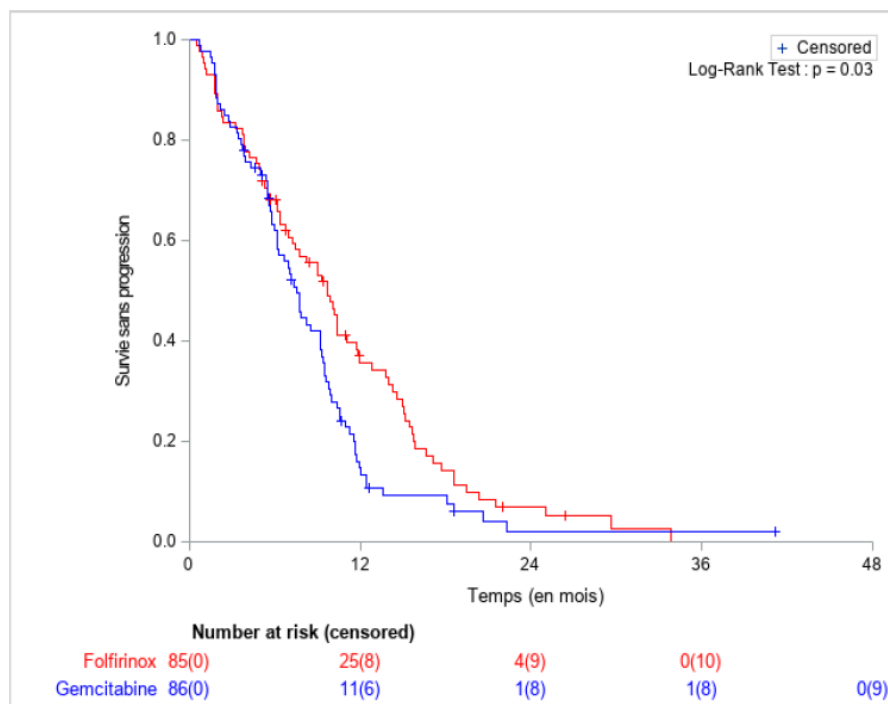
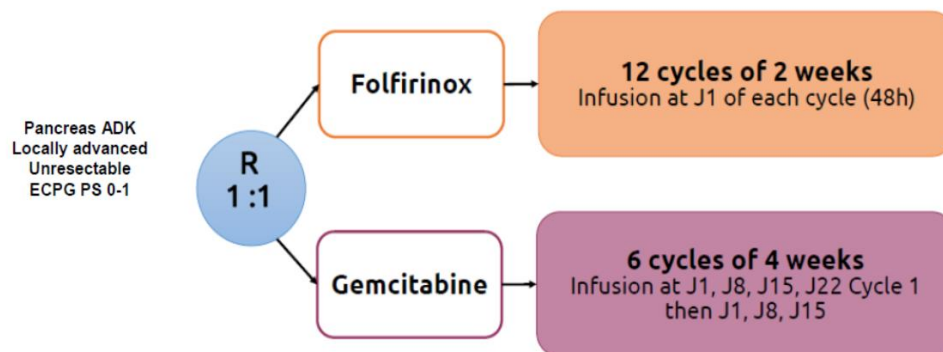
Overall survival by treatment arm



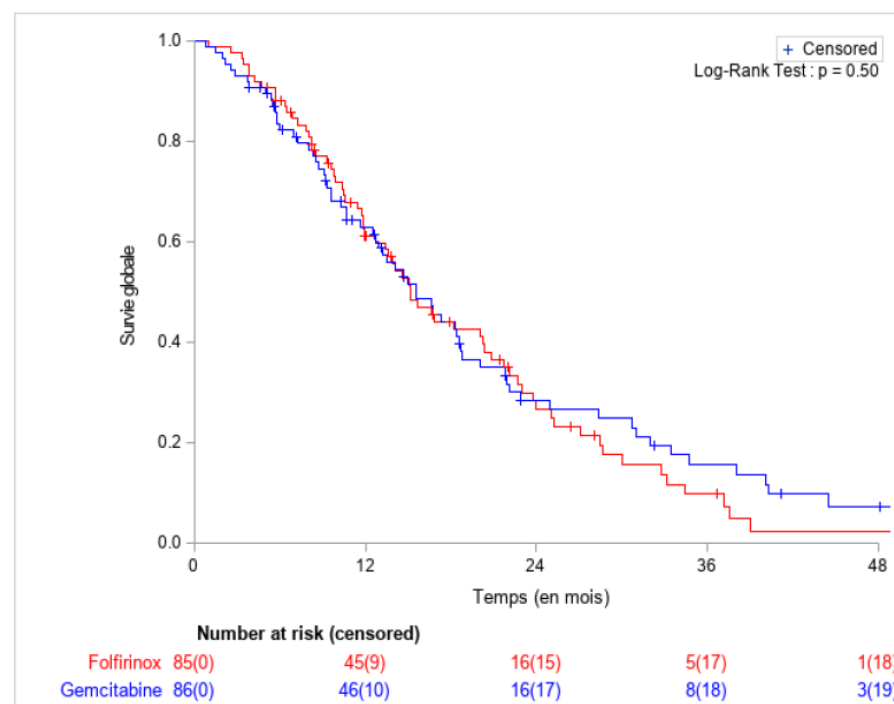
Number at risk

<i>nab</i> -P/Gem-mFOLFOX	78	56	42	22	17	8	5
<i>nab</i> -P/Gem	79	55	28	15	6	2	1

PRODIGE 29-UCGI 26(NEOPAN): study design



PFS 9,7 m vs 7,5 m



OS 15,6 m vs 15,1 m

Smerte plaget pasient

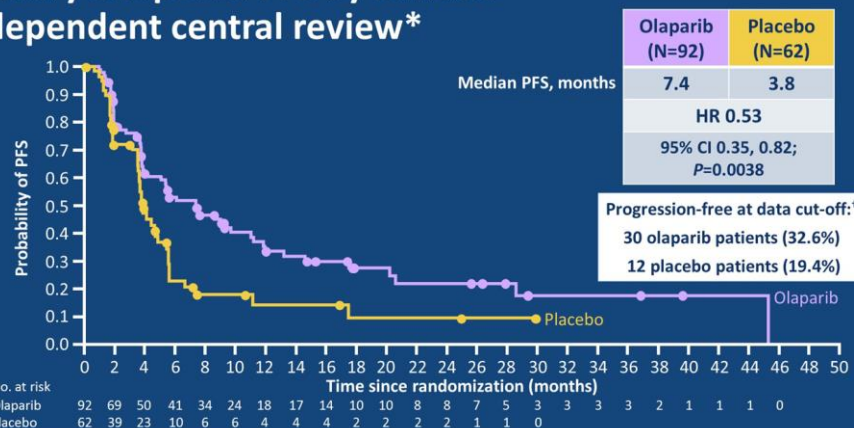
- >80% av pasienter
- Smerter: nærhet til nerveplexus; vanskelig å smertelindre.
- Primærsvulsten gir ofte belteformete smerter
 - Strålebehandling: 3 Gy x 10.
 - Cøliacus blokade

Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer

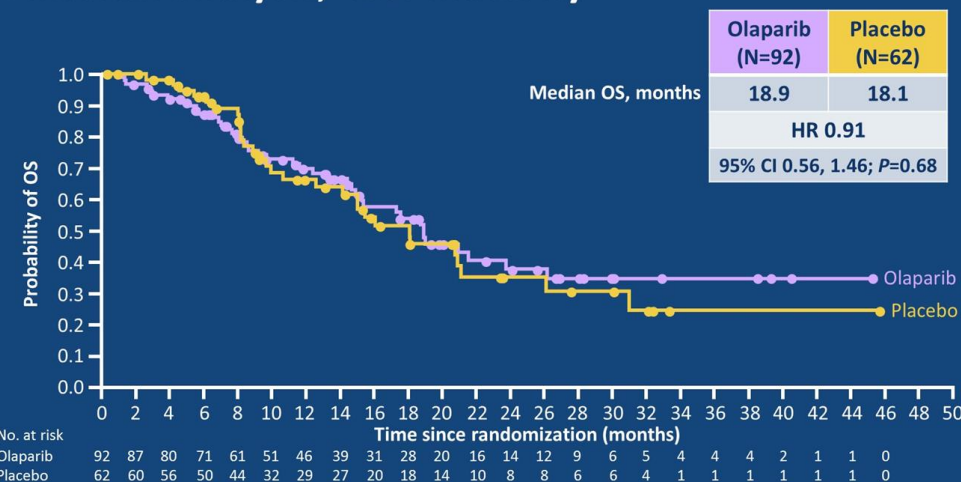
Talia Golan, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Michele Reni, M.D.,

5% BRCA muterte

Primary endpoint: PFS by blinded independent central review*



OS: interim analysis, 46% maturity*



Oppdatert OS JCO 2022: OS ns, men 3y OS 34% vs 18%

Under hurtig vurdering Nye Metoder siden sept 2019.....

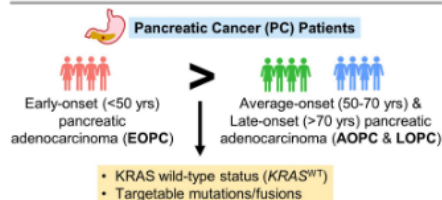
KRAS mutasjon

- 90% pancreas cancer har KRAS mutasjon
- Med unntak av KRAS G12C ingen studier
- KRAS-mutasjon utelukke tilstedeværelse av andre mutasjoner som medfører økt aktivitet til tyrosin-kinase-aktivererte signalveier (BRAFmut, HER2 overuttrykk, NTRK).

KRAS wt pancreas cancer (10%)- annen sykdom ! Til NGS!

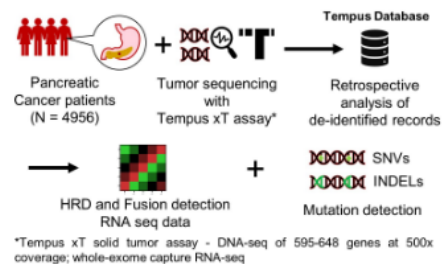
Comparative analysis of the targetable landscape in *KRAS*-mutant and wild-type pancreatic adenocarcinoma.

INTRODUCTION



- We investigated the prevalence of fusions, mutations, and homologous recombination deficiency (HRD) in *KRAS*^{WT} vs *KRAS*^{mut} PC to identify potential therapeutic targets
- We compare EOPC to non-EOPC to better characterize molecular differences in targetable alterations.

METHODS



Cohort Overview

Characteristic	Overall, N=4956	EOPC, N=382	AOPC, N=2703	LOPC, N=1871
Gender, n (%)				

SUMMARY

- Oncogenic rearrangements, HRD, and TMB-H/MSI-H are more prevalent in *KRAS*^{WT} Pancreatic Cancer as compared to *KRAS*^{mut}.
- EOPCs are more likely to be *KRAS*^{WT}, exhibit HRD phenotype and are more likely to have germline alterations in BRCA1/2
- These molecular analyses may provide additional therapeutic options for PC patients, warranting increased comprehensive genomic and transcriptomic profiling for this population.

RESULTS

Molecular Characteristics by Pancreatic Cancer Age of Onset & *KRAS* Mutation status

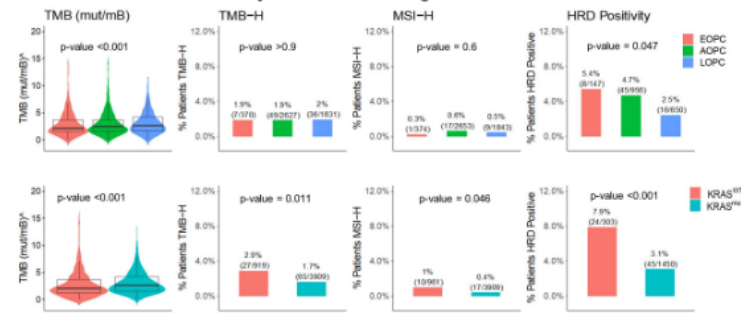
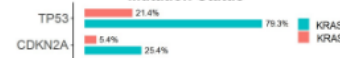


Figure 1. Across onset groups, median TMB (mut/mB) increased with increasing age at onset (median 2.31 vs. 2.50 vs. 2.63) while the prevalence of HRD positivity decreased. Amongst onset groups combined, median TMB was higher in *KRAS*^{mut} vs. *KRAS*^{WT} (median 2.63 vs. 2.08); however, the prevalence of TMB-H was lower in *KRAS*^{mut}. *KRAS*^{mut} also demonstrated lower prevalence of MSI-H and HRD positivity compared to *KRAS*^{WT}.

Somatic Mutational Landscape by *KRAS* Mutation Status



Actionable Fusions by PC Onset & *KRAS* status



Germline Mutational Landscape by PC Onset

Characteristic	EOPC N = 245 [†]	AOPC N = 1,757 [†]	LOPC N = 1,195 [†]
BRCA2	11 (4.5%)	29 (1.7%)	10 (0.8%)
BRCA1	5 (2.0%)	7 (0.4%)	5 (0.4%)
MUTYH	4 (1.6%)	27 (1.5%)	24 (2.0%)
ATM	4 (1.6%)	24 (1.4%)	18 (1.5%)
PALB2	3 (1.2%)	6 (0.3%)	3 (0.3%)

Table 2. Amongst a subset of the cohort whose samples underwent tumor/normal (T/N) matched sequencing (N=3197), differences across groups were observed in incidental germline findings. Notably, prevalence of BRCA1 and BRCA2 alterations decreased with increasing age at onset. Note: no formal comparisons were made due to small numbers.

Prevalence of Actionable Fusion Genes

	Overall N = 4956 [†]	<i>KRAS</i> ^{WT} N = 1042 [†]	<i>KRAS</i> ^{mut} N = 3914 [†]
NRG1	91 (1.8%)	31 (3%)	60 (1.5%)
BRAF	21 (0.4%)	21 (2%)	0 (0%)
FGFR2	12 (0.2%)	10 (1%)	2 (<0.1%)
NTRK3	10 (0.2%)	6 (0.6%)	4 (0.1%)
RAF1	7 (0.1%)	4 (0.4%)	3 (<0.1%)
FGFR1	6 (0.1%)	4 (0.4%)	2 (<0.1%)
RET	6 (0.1%)	6 (0.6%)	0 (0%)
NTRK1	5 (0.1%)	5 (0.5%)	0 (0%)
FGFR3	3 (<0.1%)	1 (<0.1%)	2 (<0.1%)
MET	2 (<0.1%)	2 (0.2%)	0 (0%)
NTRK2	2 (<0.1%)	0 (0%)	2 (<0.1%)
ALK	1 (<0.1%)	0 (0%)	1 (<0.1%)
FGFR4	1 (<0.1%)	0 (0%)	1 (<0.1%)

NRG1 fusjon : eNRGy studien ved Utprøvningsenheten DNR

50 år gammel kvinne fød

- Tidligere frisk
- Relativt kort sykehistorie med icterus: bili 78, ALAT 842,
- CT abdomen: Tumor i caput pankreas, okklusjon av intrahepatisk gallegang, 2 grensestore lymfeknuter i leverhilus, tumor omslutter VMS <50%, arterier ikke affisert

CT abdomen



Pasienten opereres

- Vurderes som resektabel med reseksjon av portvene
- Operasjon:
 - Det ses gjennombrudd av kapsel
 - Det ses en levermetastase
 - Whipples operasjon ble avbrutt, utført palliativ avlastning av galleveier

- Totalt 12 kurer folfirinox 1. runde
- God toleranse, ECOG 0
- Regress av tumor i pankreas og sacrum
- Behandlingspause før ny progress etter 3 m
- Totalt 3 runder Folfirinox,
- Lite bivirkninger, polynevropati grad 1
- Endret deretter regime til Nab-paclitaxel/gemcitabine.
- Sykdomskontroll med kjemoterapi og pauser i nesten 3 år

- Innlegges ØH grunnet ødem i begge u.ex
- CT : moderat mengde ascites. IVC avsmålet i nivå med leverhilus,

Etter hvert økende ascites, stentsvikt, redusert AT.

Avsluttes videre tumorrettet behandling.

Levde 3 år med metastatisk sykdom