

An aerial night photograph of a city, likely Oslo, Norway, showing a large bridge spanning a body of water. The city lights are reflected in the water, and the surrounding hills are visible in the background. The text is overlaid on the right side of the image.

Systemisk behandling av lungecancer

OnkoLis 2013

Disposisjon

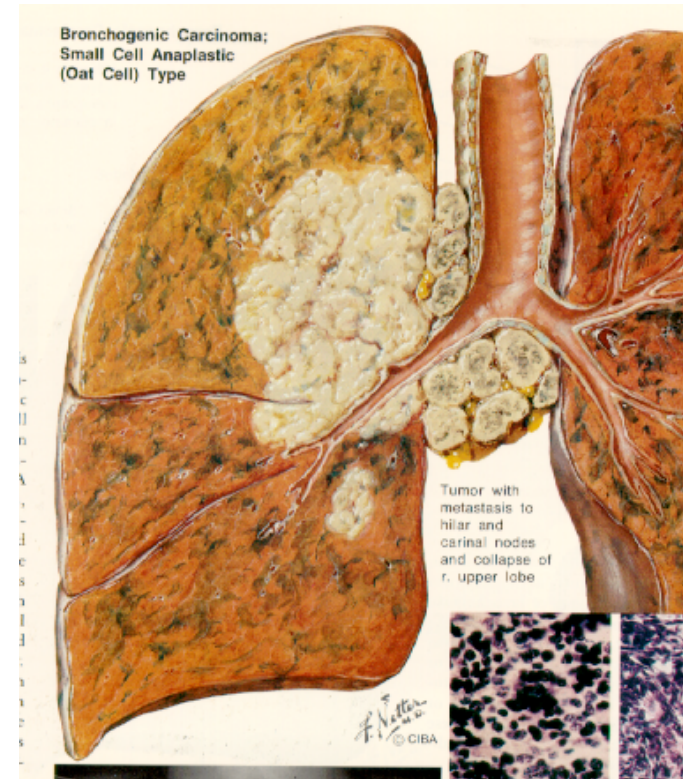
- SCLC 15-20%
 - Begrenset sykdom (SCLC-LD) 35%
 - Adjuvant kjemoterapi (perifere T1-2N0 svulster)
 - Øvrige multimodal behandling (kjemo/RT og PCI)
 - Utbredt sykdom (SCLC-ED) 65%
 - Palliativ kjemoterapi
- NSCLC 80-85%
 - Stad II-III A: Adjuvant kjemoterapi
 - Stad III A/B: Radiokjemoterapi
 - Stad III B/Stad IV: Palliativ kjemoterapi

Målstyrt behandling

EGFR mutasjon

ALK translokasjon

Småcellet lungekreft (SCLC)



SCLC-LD – hemithorax (T1-4N0-3M0)

SCLC-ED – M1

SCLC-LD

Perifere T1-2N0

- Hvem?
 - Utgjør ca 5% av SCLC-LD
 - Etter **grundig utredning** vurderes for kirurgi, med påfølgende **adjuvant kjemo** og PCI
 - 50-60% 5-års overlevelse

- Når?
 - Snarest mulig etter opr

- Hva?
 - 4 PV kurer
 - Evt carbo
 - PCI

PV-regime

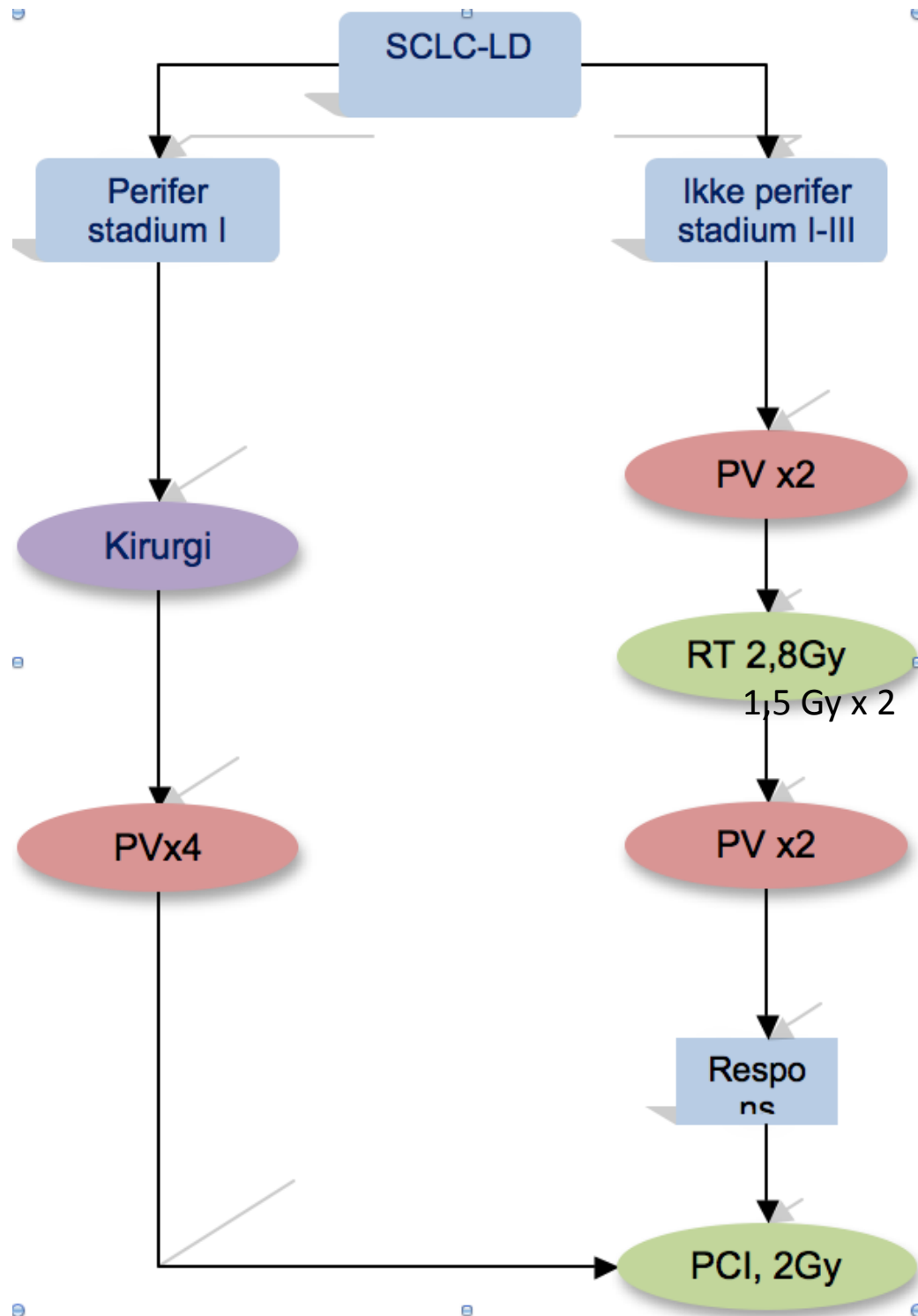
Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Cisplatin	75 mg/m ² i.v.
Dag 1-3	Etoposid	100 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

SCLC-LD

Øvrige T1-4N0-3M0

- Hvem?
 - SCLC-LD **untatt** perifere T1-2N0
 - 20-25% 5-års overlevelse
- Hva?
 - 4 kurer PV (CR 45-75%)
 - Cisplatin kan erstattes av carbo (bivirkn/nyrefunksj)
 - G-CSF ved nøytopeni/utsettelse
 - Etoposid mono: **>75 år og ECOG >2** (uavh av tumor)
 - 2. linje: reintro PV evt. ACO eller karbo-irinotecan
 - Torakal RT startes rett etter kur 2
 - 2,8 Gy x 15 **eller** 1,5 Gy x 2 x 15
 - PCI til pasienter i CR/PR innen 6 u etter kjemo

Algoritme for behandling av SCLC-LD



SCLC-ED

- Hvem?
 - Spredning utenom hemithorax, mal. pleuraeff, fjernmetastaser
 - Palliativ tumorrettet: Median 10-11 mnd overlevelse
- Hva
 - 4 kurer Carbo/etoposid
 - >75 år og ECOG>1 **uavh av tumorbyrde**: Utelat kjemo evt. etoposid monoterapi
 - 2. linje: ACO eller carbo/irinotecan
 - Forutsatt ECOG 0-1
 - PCI ved CR/PR

Carbo/etoposid

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	Etoposid	100 mg/m ² iv
Dag 2-4	Etoposid	200 mg/m ² po dgl
Ny kur gis dag 22		

ACO

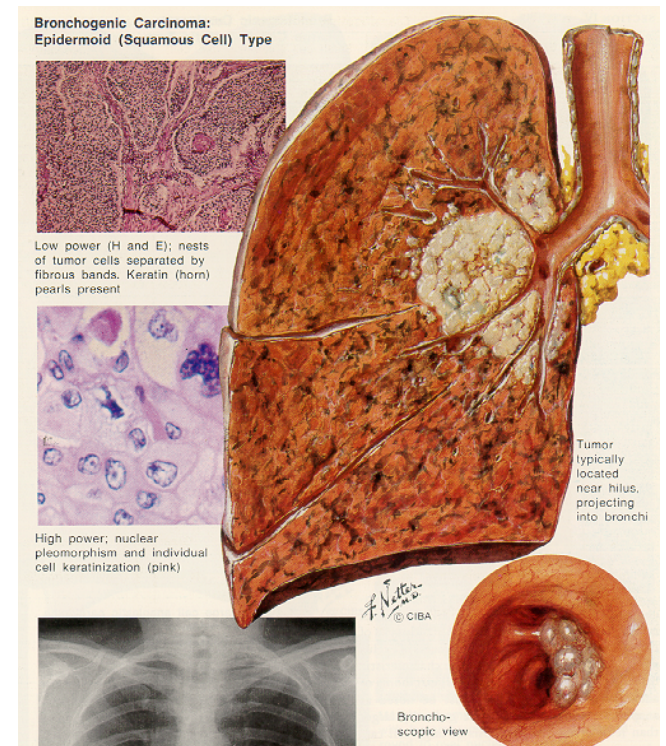
Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Adriamycin	50 mg/m ² i.v.
	Cyclofosfamid	1000 mg/m ² i.v.
	Oncovin	2 mg i.v.
Ny kur gis dag 22		

Carbo/irinotecan

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1	Irinotecan	175 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Utgjør 80-85%



Stad II-III A

Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi

- IALT studien, publisert 2004
 - Platinbasert kjemo 3-4 kurer – 5-års overl økt med 4% til 44%
- Intergroup JBR 10 2005
 - 4 kurer cisplatin-vinorelbin øker 5-års overlevelsen fra 54% til 69% (Stad IB-III A)
 - Senere subgruppeanalyse viser **ikke effekt** i Stad IB
- Få eldre i studien – vanskelig å si noe sikkert om pasienter >70 år

Stad II-III A

Adjuvant kjemoterapi etter radikal kirurgi

- Hvem?
 - Stadium II og IIIA
 - Alder ≤ 70 år **og** PS 0-1
 - “Biologisk unge” >70 år også vurderes for adj. beh
- Når?
 - Innen 8 uker etter kirurgi
- Hva
 - 4 kurer **cisplatin**/vinorelbin
 - G-CSF ved behov for å opprettholde behandlingsintensitet
- Evidensnivå A

Adjuvant cisplatin/vinorelbin

Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	Cisplatin	75 mg/m ² i.v.
Dag 1 + dag 8	Vinorelbine	30 mg/m ² i.v.
Ny kur gis dag 22		

Stad IIIA **pN2** radikalt operert

Adjuvant kjemo **før** postopr RT

- Hvem
 - Peropr påvist N2 **og** fullført inngrep
- Når
 - Oppstart kjemo innen 8 uker
- Hva
 - Adjuvant: 4 kurer cisplatin og vinorelbin
 - Ved behov, G-CSF for å opprettholde intensitet
 - Deretter TRT

Stad IIIA **cN2** (ikke resesert)

Konkomitant eller sekvensiell kjemoradioterapi

- Hvem?
 - N2 påvist preoperativt **og** gode prognostiske markører
 - NB! **Mange uaktuelle pga toksisitet. Nøye seleksjon**
- Når?
 - KjemorT bedre enn RT alene. Konkomit. >> sekv.
 - Konkomitant: Første kur ved oppstart stråling
 - Sekvensielt: Begge kurene før oppstart stråling
 - Sistnevnte minst toksisk. Usikker, velg sekvensiell
- Hva?
 - 2 kurer vinorelbin/cisplatin eller PV, 3 ukers intervall

Stad IIIB (T1-4**N3**, **T4**N2)

Konkomitant eller sekvensiell kjemoradioterapi

- Hvem?
 - Stad IIIB **med gode prognostiske faktorer**
 - Teknisk inoperable
 - Nøye seleksjon pga toksisitet
- Når? Hva?
 - Pasienter med gode prognostiske faktorer behandles som ved stad IIIA N2 ikke opr
 - ECOG <2
 - Vekttap <10% siste 6 mnd
 - Tumor <8 cm

Stad IV

Palliativ kjemoterapi

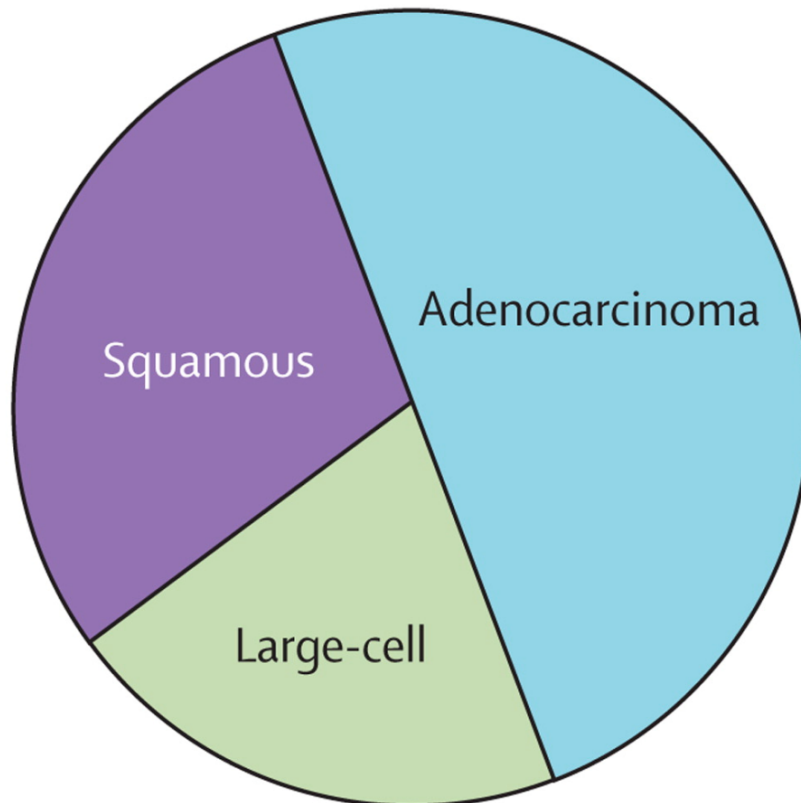
- Meta-analyse 2008
 - Kjemoterapi og lindrende behandling øker overlevelsen vs lindrende behandling alene
 - 1-års overl øker 6-8%
- Kjemoterapi (“induksjon”)
 - Karboplatin + **vinorelbin**/gemcitabin/paclitaxel/pemetrexed
 - Ingen aldersbegrensning
 - Forventet overlevelse: Median 7-9 mnd, 1-års 30%
- Vedlikehold pemetrexed (ved PR/SD, ikke-plate)
 - To studier har vist 3-5 mnd forlenget overlevelse
 - Bekymring: inadekvat behandling i ktr arm

Stad IV

Palliativ kjemoterapi (“induksjon”)

- Hvem?
 - ECOG 0-2
 - Truede luftveier/smerter >> vurder RT primært
- Hva?
 - Carboplatin/Vinorelbin (**førstevalg**, mindre tox)
 - Carboplatin dose beregnes ut fra kroppsoverflate (AUC=5)
 - Carboplatin/Pemetrexed
 - Kun til ikke-plate gruppen
- Antall kurer
 - 3-4 kurer

- Traditionally, therapy decisions in lung cancer have been based on NSCLC vs SCLC
 - Today we have to take into account squamous vs non-squamous
 - Pemetrexed better effect in non-squamous
 - Gemcitabine better effect in squamous



Stad IV

Palliativ kjemoterapi (**vedlikehold**)

- Hvem? Følgende **kan** vurderes
 - Ikke plateepitel carc
 - ECOG 0-1
 - I PR eller SD etter initial terapi
- Hva?
 - Pemetrexed monoterapi inntil billeddiagn progress eller bivirkninger

Karboplatin-vinorelbin regime

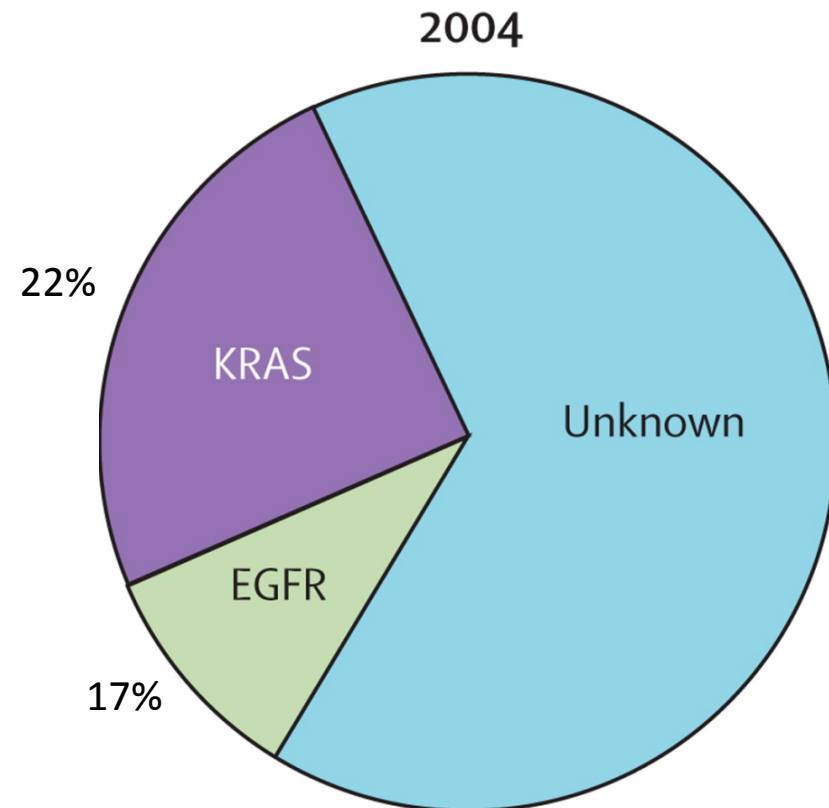
Beh. dag	Stoff	Dose
Dag 1	karboplatin	AUC = 5 (Calvert)
Dag 1 + 8	vinorelbin	25 mg/m ² iv
Ny kur gis dag 22		

Iv vinorelbin kan byttes ut med po 60 mg/m²

Stad IV

Målstyrt behandling (EGFR)

- Gefitinib (Iressa[®])
- Erlotinib (Tarceva[®])



Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)

Nick Thatcher, Alex Chang, Purvish Parikh, José Rodrigues Pereira, Tudor Ciuleanu, Joachim von Pawel, Sumitra Thongprasert, Eng Huat Tan, Kristine Pemberton, Venice Archer, Kevin Carroll*

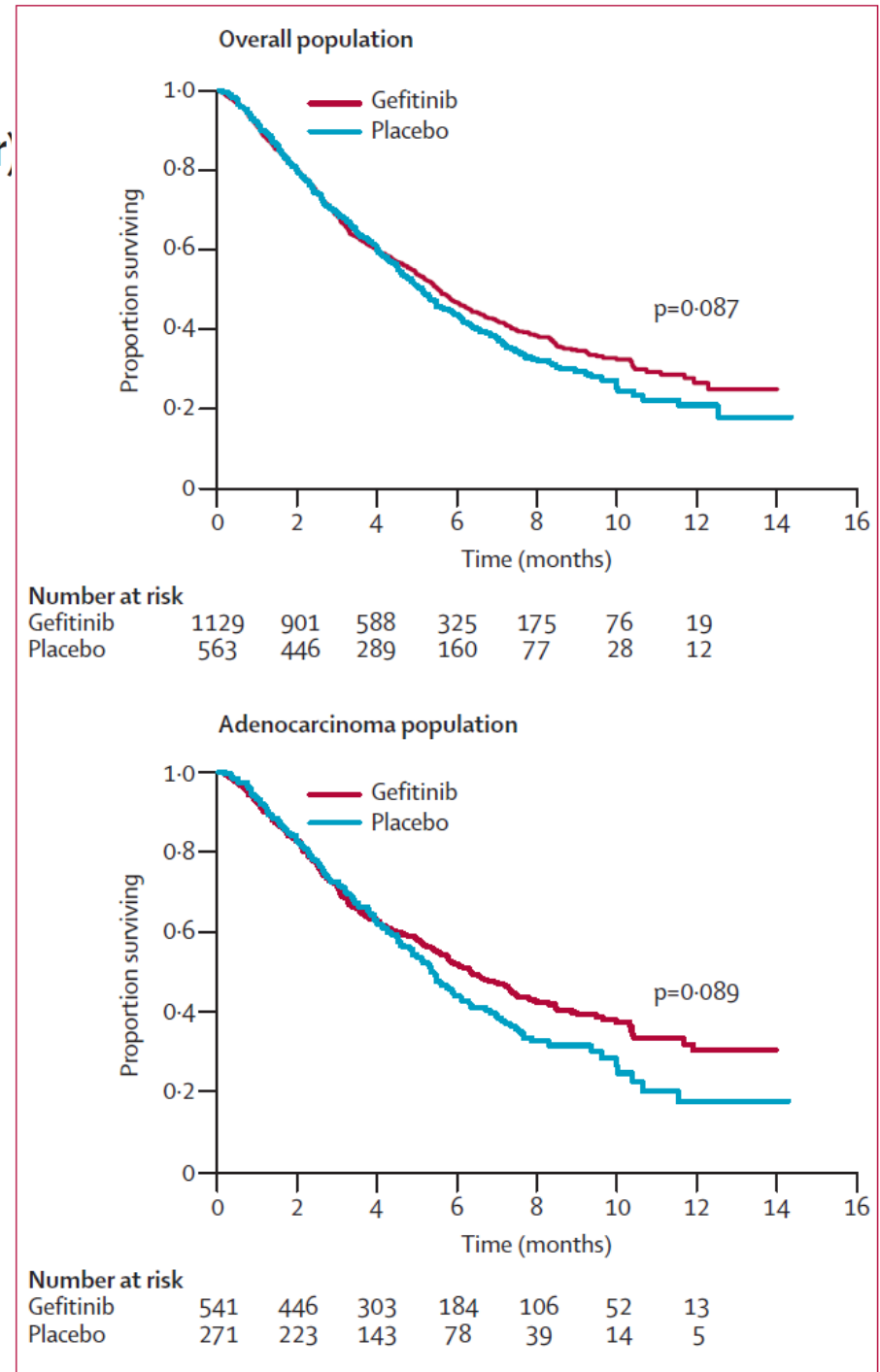
Lancet 2005; 366: 1527-37

Phase III (gefitinib vs placebo)

-randomisation 2:1

-N=1692

812 adenocarc)



Erlotinib vs. placebo Phase III

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 14, 2005

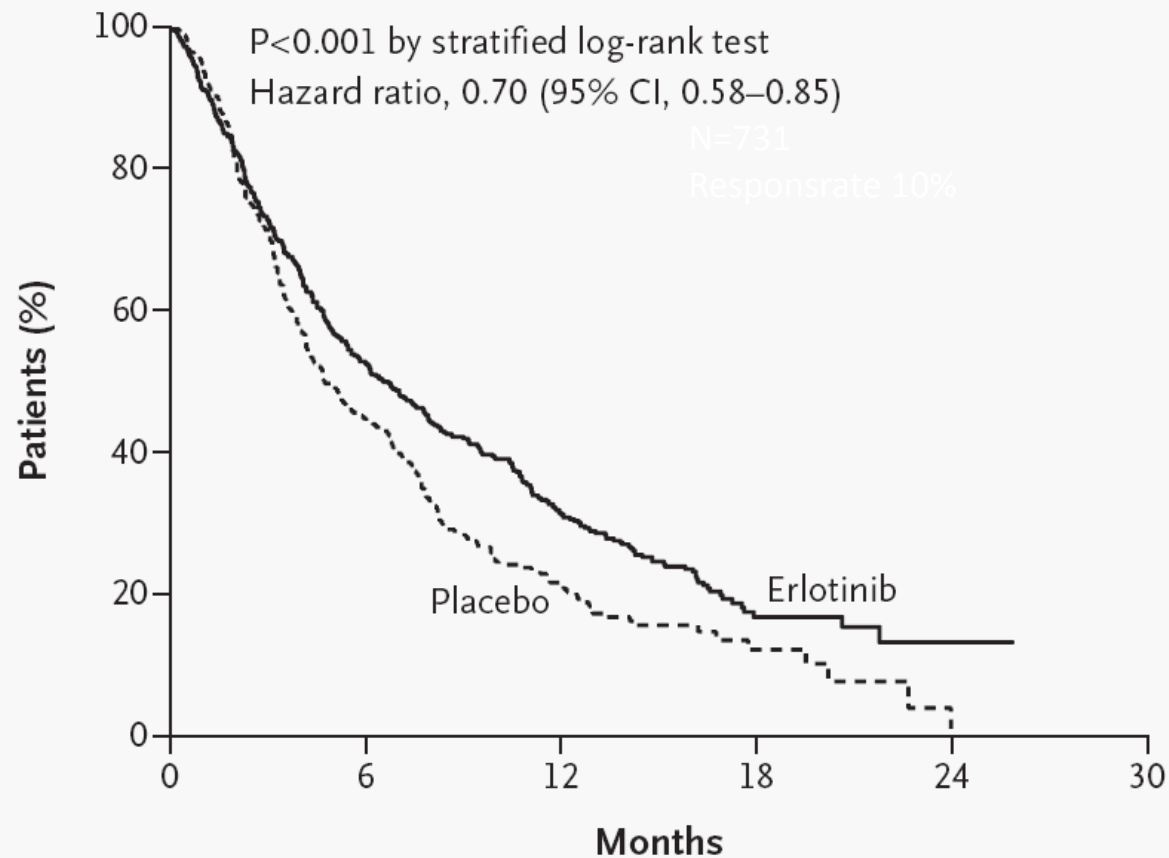
VOL. 353 NO. 2

New EGFR TK inhibitor
Positive study

Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer

Frances A. Shepherd, M.D., José Rodrigues Pereira, M.D., Tudor Ciuleanu, M.D., Eng Huat Tan, M.D., Vera Hirsh, M.D., Sumitra Thongprasert, M.D., Daniel Campos, M.D., Savitree Maoleekoonpiroj, M.D., Michael Smylie, M.B., Ch.B., Renato Martins, M.D., Maximiliano van Kooten, M.D., Mircea Dediu, M.D., Brian Findlay, M.D., Dongsheng Tu, Ph.D., Dianne Johnston, Andrea Bezjak, M.D., Gary Clark, Ph.D., Pedro Santabárbara, M.D., Ph.D., and Lesley Seymour, M.D., Ph.D.,

A Overall Survival



TRIBUTE: A Phase III Trial of Erlotinib Hydrochloride (OSI-774) Combined With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Roy S. Herbst, Diane Prager, Robert Hermann, Lou Fehrenbacher, Bruce E. Johnson, Alan Sandler, Mark G. Kris, Hai T. Tran, Pam Klein, Xin Li, David Ramies, David H. Johnson, and Vincent A. Miller

JCO, 2005

- No difference in survival
- No difference in time to progression

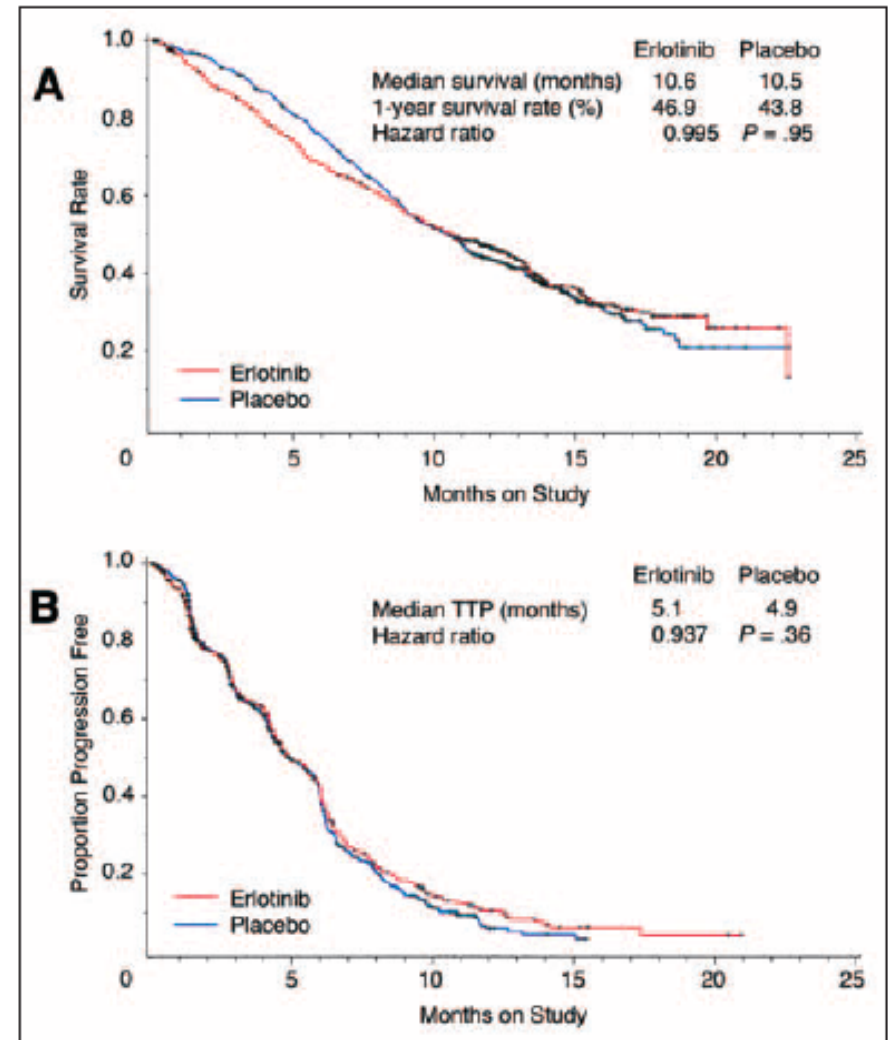


Fig 2. Survival (A) and time to progression (B) intent-to-treat population. TTP, time to progression.

In 2004, what did we know?

- Europe/US approx. 10%
- In Asia about 20%
- Best effect
 - Non-smokers
 - Females
 - Asians
 - Adenocarcinomas
- Or are there causal genetic mechanisms?

Identification of mutations

- Mutations at ATP binding seat of the TK-domain
- Similar mutations found in approx. 10% of untreated patients
- Identical mutations seen in several patients
- In vitro: mutations give increased TK activity at EGF binding

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

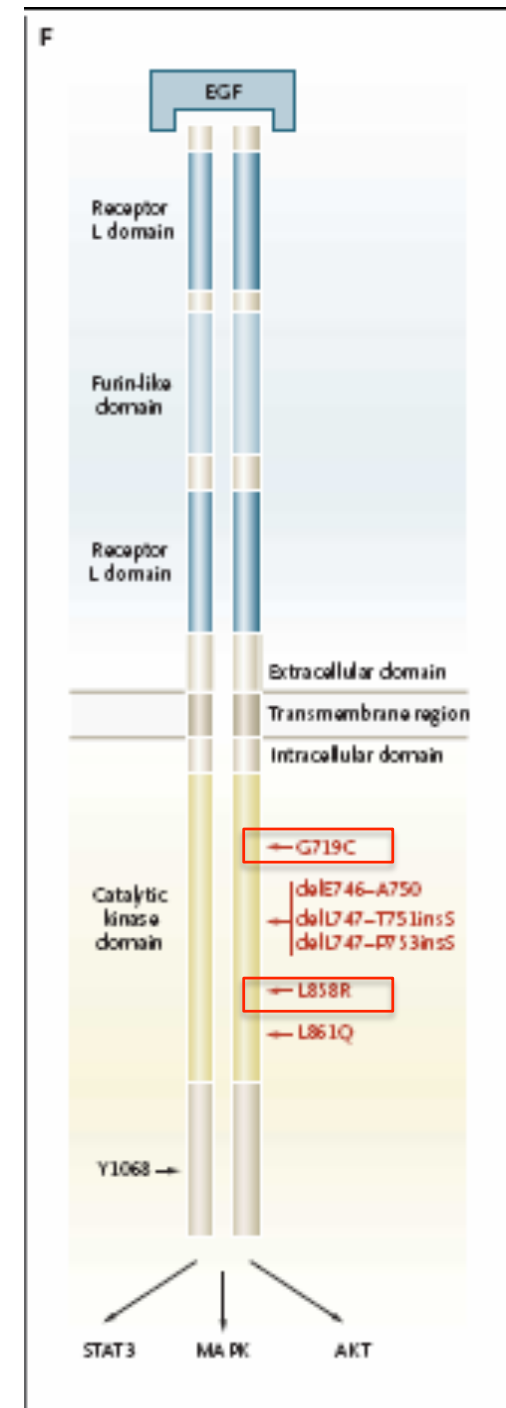
ESTABLISHED IN 1812

MAY 20, 2004

VOL. 350 NO. 21

Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor
Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell
Lung Cancer to Gefitinib

Thomas J. Lynch, M.D., Daphne W. Bell, Ph.D., Raffaella Sordella, Ph.D., Sarada Gurubhagavatula, M.D.,
Ross A. Okimoto, B.S., Brian W. Brannigan, B.A., Patricia L. Harris, M.S., Sara M. Haserlat, B.A.,
Jeffrey G. Supko, Ph.D., Frank G. Haluska, M.D., Ph.D., David N. Louis, M.D., David C. Christiani, M.D.,
Jeff Settleman, Ph.D., and Daniel A. Haber, M.D., Ph.D.



Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study



Caicun Zhou*, Yi-Long Wu*, Gongyan Chen, Jifeng Feng, Xiao-Qing Liu, Changli Wang, Shucan Zhang, Jie Wang, Songwen Zhou, Shengxiang Ren, Shun Lu, Li Zhang†, Chengping Hu, Chunhong Hu, Yi Luo, Lei Chen, Ming Ye, Jianan Huang, Xiuyi Zhi, Yiping Zhang, Qingyu Xiu, Jun Ma, Li Zhang‡, Changxuan You

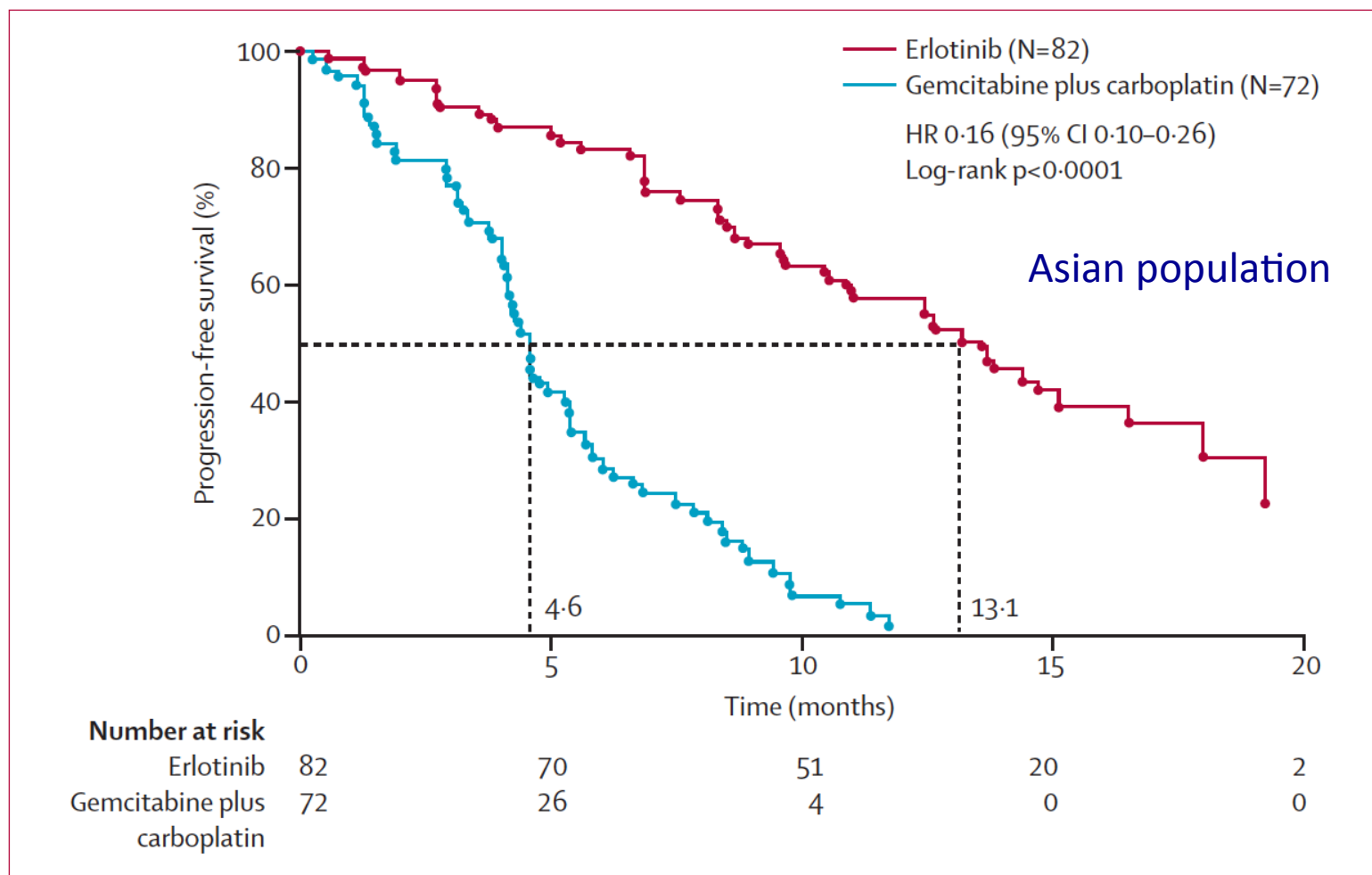


Figure 2: Progression-free survival in both treatment groups

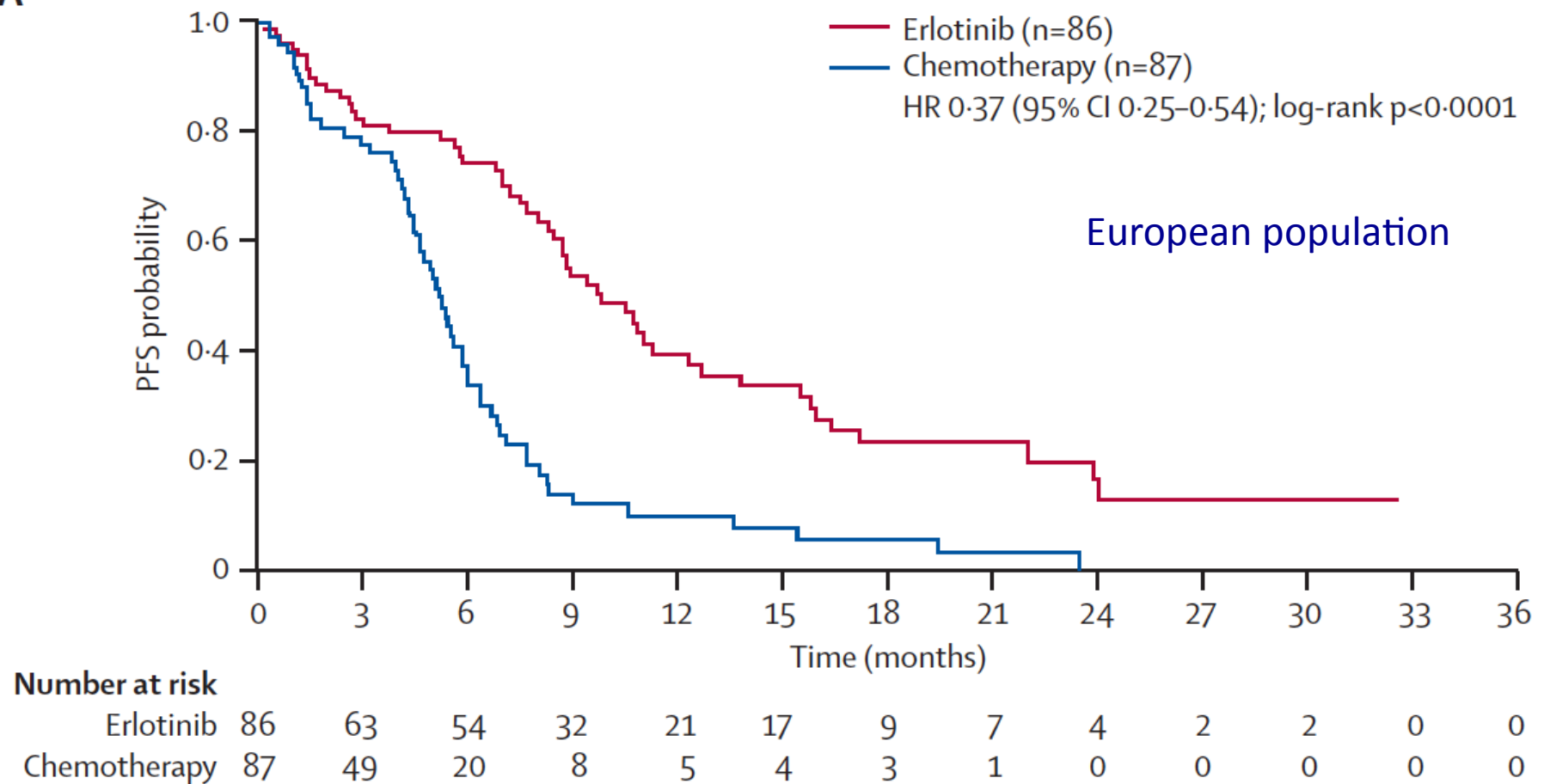
PFS=progression-free survival. HR=hazard ratio.

Lancet Oncol 2011; 12: 735–42

Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial

Rosell et al, Lancet 2012

A



Stad IV

Tyrosin kinase inhibitor (TKI)

- TKI
 - PFS og toleranse overlegen standard kjemoterapi
- Alle bør testes for EGFR mutasjon
 - Plateepitel carcinomer??
- EGFR-mutasjon positive **skal ha** TKI i 1. linje inntil progresjon
- TKI som monoterapi i første linje hos uselekterte pasienter har ingen plass!!

Stad IV

ALK rearrangement

EML4-ALK gene fusion

- Driver mutations
 - Encode signaling proteins crucial for proliferation/survival
 - Drive tumor formation, growth, metastases
 - Can be reversed by targeting agent crizotinib

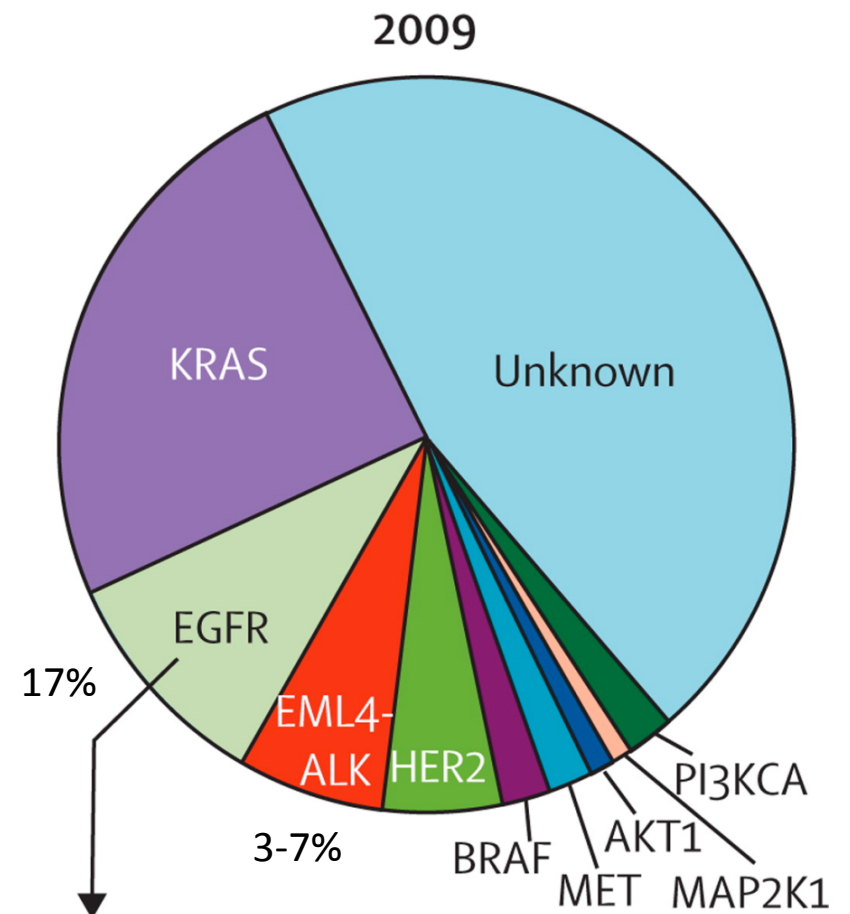


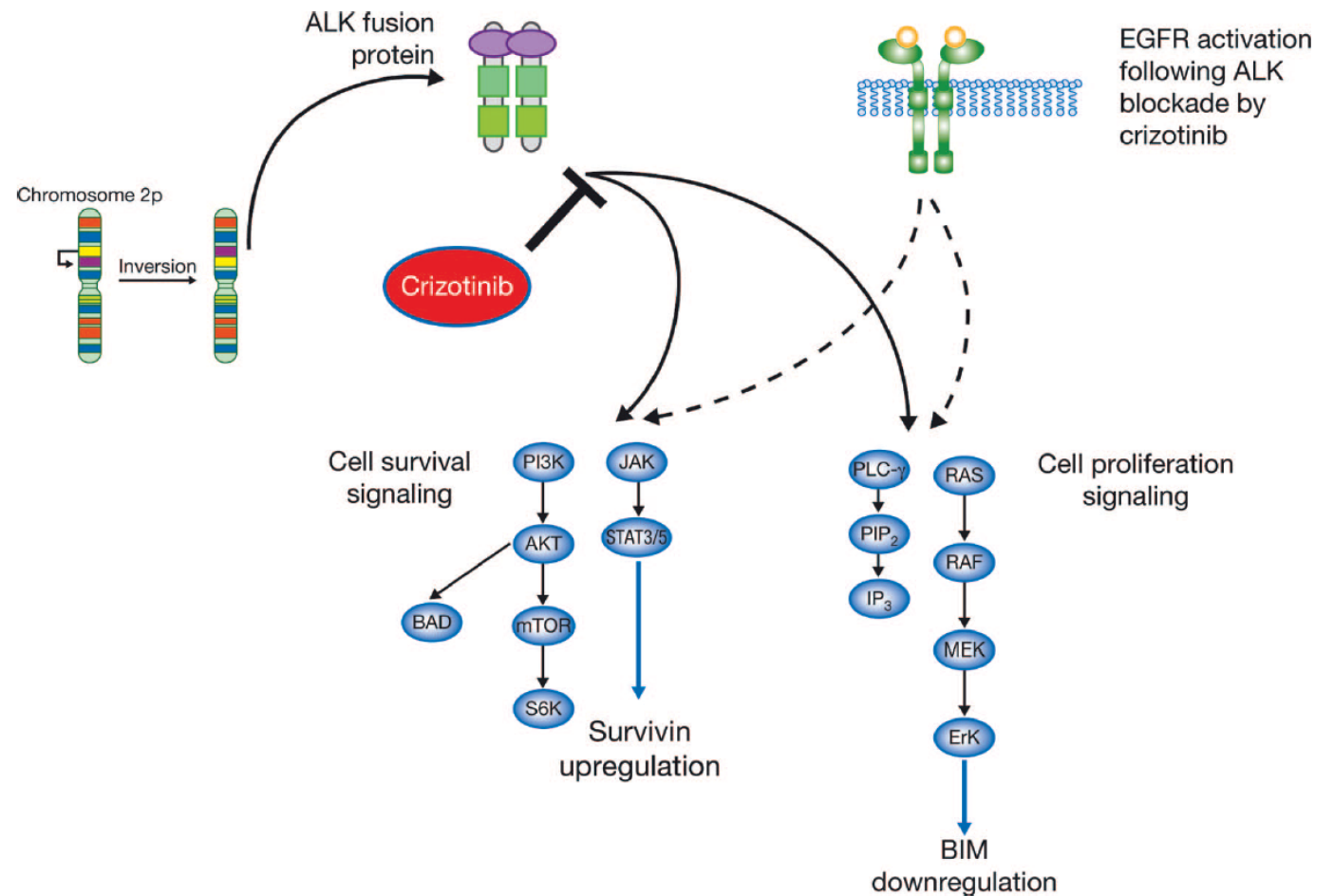
Table 1. Summary of Molecular Abnormalities Associated with the Lung Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Histologies

Gene	Molecular Change	Adenocarcinoma	Squamous cell Carcinoma
<i>EGFR</i>	Mutation	10–40%	Very rare
	Amplification/CNG	15%	30%
	IHC overexpression	15–40%	60%
<i>HER2</i>	Mutation	2%	Very rare
	Amplification	4%	2%
<i>EML4-ALK</i>	Translocation	7%	Very rare
<i>KIF5B-RET</i>	Translocation	2%	Not reported
<i>KRAS</i>	Mutation	10–30%	Very rare
<i>BRAF</i>	Mutation	1–3%	Very rare
<i>FGFR1</i>	Amplification	Not reported	20%
<i>DDR2</i>	Mutation	Not reported	4%
<i>PIK3CA</i>	Amplification/CNG	2–6%	30%
	Mutation	2%	2%

ALK

Brief history

- ALK = Anaplastic lymphoma kinase
- Oncogenic nature of ALK translocations in lung cancer **reported in 2006**



Characteristics

- Characteristics associated with EML4-ALK gene fusion
 - Adenocarcinomas
 - Never or light smokers
 - Younger age (median 50 yrs)
- Characteristics inadequate
- Patients must be tested!

Clinical trials

- The first crizotinib trial was activated in 2006
- ALK specific inhibitory activity by crizotinib was proven in 2007
- A new **phase I** study started 2008
 - Update 2012
- **Phase III** reported in Sept 2012 (ESMO)

Phase I

Update in 2012

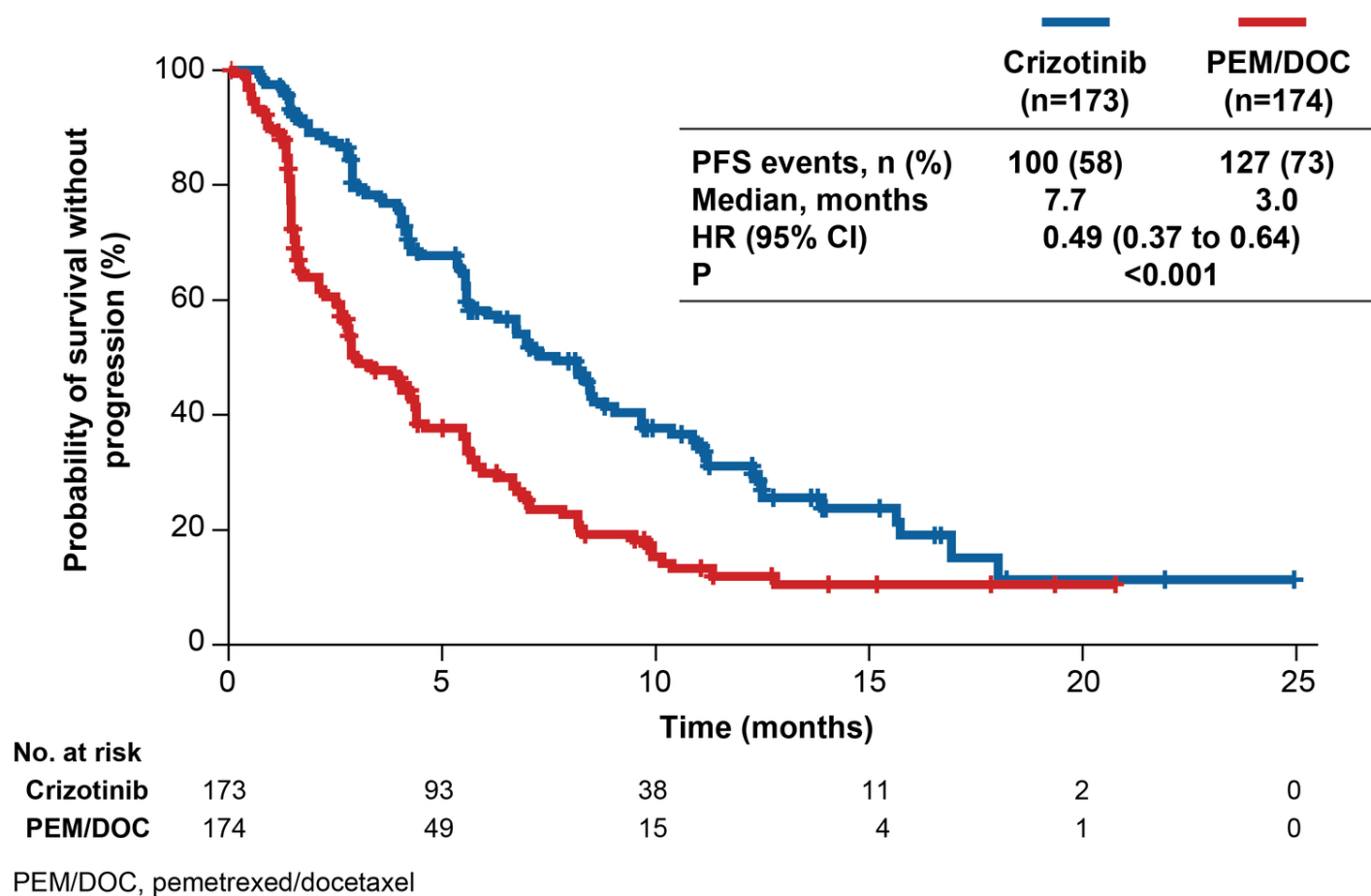
- Patients previously treated with 1st and/or 2nd line chemotherapy
- N=149
- Response rate 61%
- Median PFS 9.7 months
- Estimated 1-year overall survival 75%

Phase III study

- N=347 patients
 - Previous 1st line platinum-based chemotherapy
 - ALK-positive stage IIIB/IV NSCLC
 - Mostly adenocarcinomas
- Crizotinib vs. Pemetrexed/Docetaxel
- Response rate 65% vs 20%
- Overall survival (immature)
- Median progression free survival.....

Median progression-free survival 7.7 vs 3.0 months

PROFILE 1007 Primary Endpoint: PFS by Independent Radiologic Review



Stad IV

EML4-ALK positive

- Hvem?
 - EML4-ALK positive
- Hva?
 - Crizotinib (Xalkori[®]) 250 mg x 2 po
 - 1. linjebehandling?

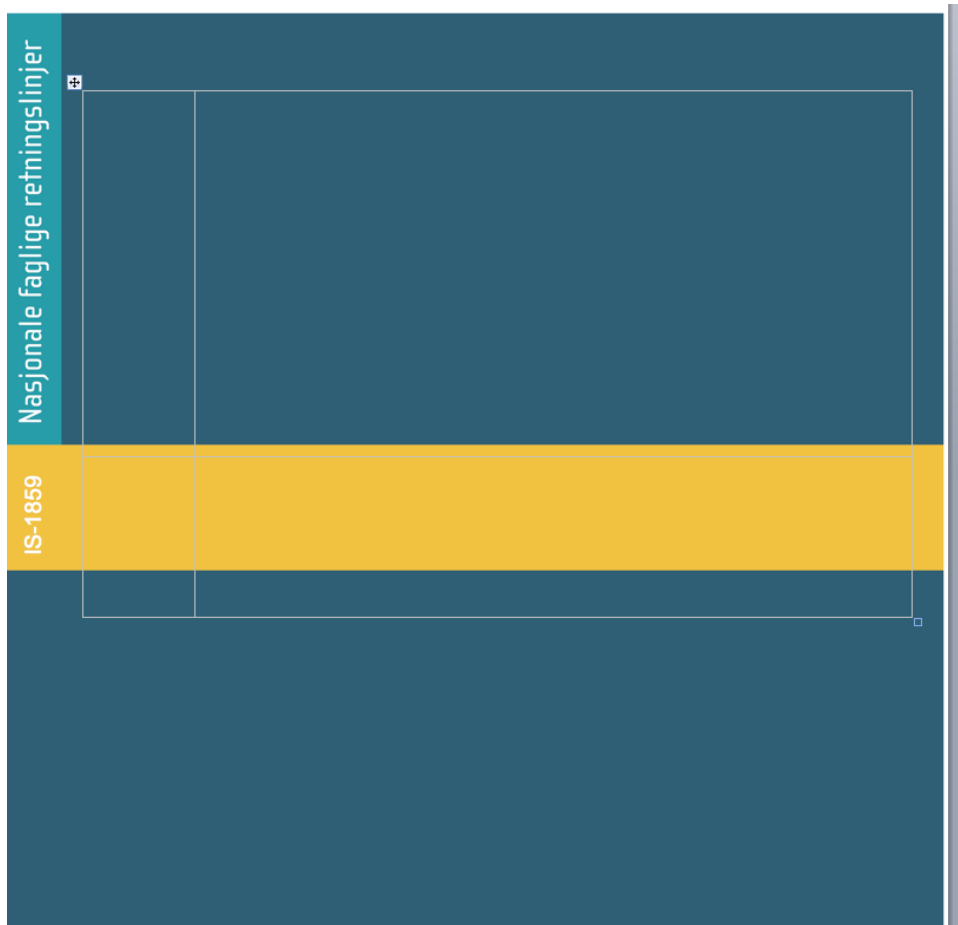
Stad IV

Recidiv behandling

- Hvem?
 - ECOG 0-1
- Hva?
 - Reinduksj/docetaxel/pemetrexed (ikke plate)
 - 1. valg hos mut- pas
 - TKI?
 - EGFR mut+ pas som ikke har mottat TKI i 1. linje
 - Erlotinib hos mut? pasienter som ikke vil tåle kjemo
 - NB! Dårligere enn kjemo i mut- pas
 - ECOG $\geq$ 2 pasienter bør ha påvist mut+ før TKI
 - Crizotinib?
 - EML4-ALK positive

Nasjonale retningslinjer lungekreft

Kommer!!!.....



Hefets tittel:	Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft
Utgitt:	XX/2012
IS-nummer:	IS-1859
ISBN	978-82-8081-210-0
Utgitt av:	Helsedirektoratet
Kontakt:	Avdeling sykehustjenester
Postadresse:	Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse:	Universitetsgata 2, Oslo
	Tlf.: 810 20 050 Faks: 24 16 30 01 www.helsedirektoratet.no
Nettadresse:	http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/

www.nlcg.no

Browser interface showing the website <http://www.nlcg.no/>. The page features a blue header with the text "NORSK LUNGE CANCER GRUPPE" and an illustration of lungs. Below the header is a login section with fields for "Brukernavn:" and "Passord:", a "Logg på" button, and links for "Opprett ny konto" and "Bestill nytt passord". A "Velkommen!" message is displayed below the login section. On the right side, there is a search bar and a list of links including "Forsiden", "Retningslinjer for utredning og behandling av lungekreft", "Retningslinjer for stråleterapi", "Om NLCG", "Organisasjon og kontaktinformasjon", "Aktiviteter og referater", "Publikasjoner", "Studier ved enkelt-sykehus", "Nyhetsbrev etc", and "Linker". Below the links is a "Nyheter" section with a list of news items.

Browser address bar: <http://www.nlcg.no/>

Search bar: Søk

NORSK LUNGE CANCER GRUPPE

Brukernavn:

Passord:

• Opprett ny konto

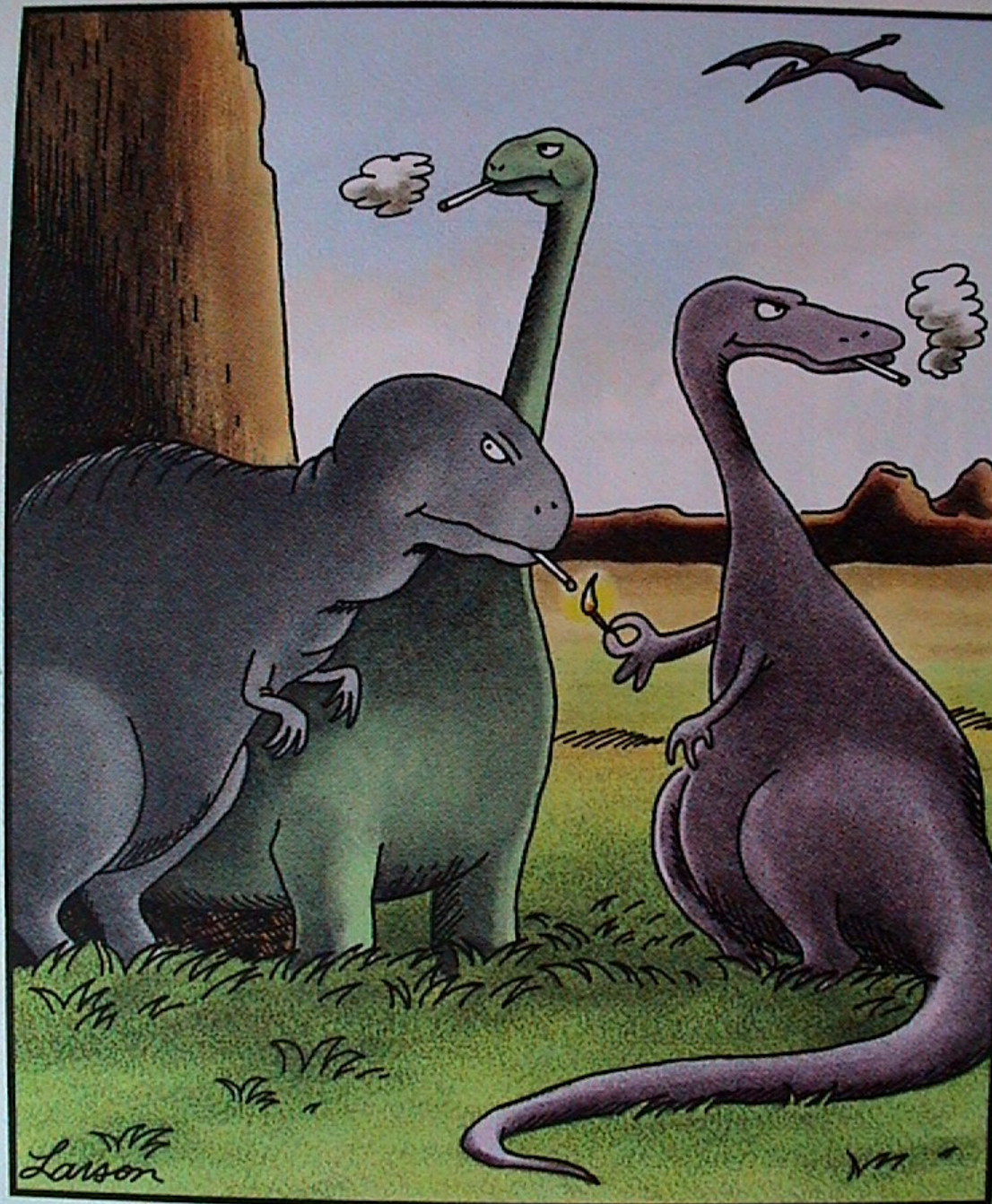
• Bestill nytt passord

Logg på

Velkommen!

Nyheter

- CREST-studien for småcellet lungekreft, utbredt sykdom, er nå **lukket** for inklusjon pga fulltallighet (28.11.12)
- Overlege Hans Henrik Strøm mottok "BI Cancer Research Award" under Onkologisk forum. Les mer [her](#). (23.11.12)
- Programmet til årets **onkologisk forum** er lagt ut (16.10.12, oppdatert 24.10: Inkludert styringsgruppemøtet onsdag kveld)
- Ny versjon av **Handlingsprogram for utredning og behandling av lungekreft** er nå lagt ut (3.10.12)
- Brukere oppfordres til å **registrere seg med epostadresser**. Leger blir ved registrering antatt som "medlemmer" av NLCG, og får i henhold til styrevedtak møterett i styringsgruppemøter til NLCG (3.9.12).
- Automatisk generering av lister med pubmed-Indekserte norske lungekreftpublikasjoner skal nå fungere (3.9.12)
- Vedlikeholdsbehandlings-konseptet er for tiden til vurdering i HDir, og NLCG avventer uttalelse derfra før endelig konklusjon trekkes (29.8.12)
- NLCG er nå medlem i **European Thoracic Oncology Platform, ETOP** an

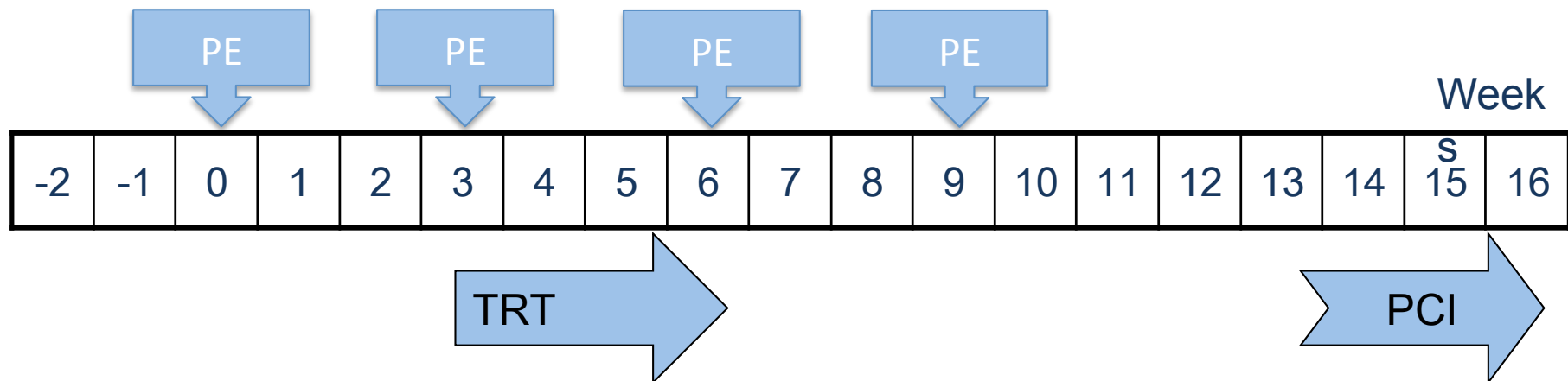


The real reason dinosaurs became extinct

Takk!

HAST - Study treatment

PE: Cisplatin 75 mg/m² IV day 1 + Etoposide 100 mg/m² IV day 1-3



Arm A: 42 Gy/15 fractions - 1 fraction per day

Arm B: 45 Gy/30 fractions – 2 fractions per day
(≥ 6 hours between fractions)

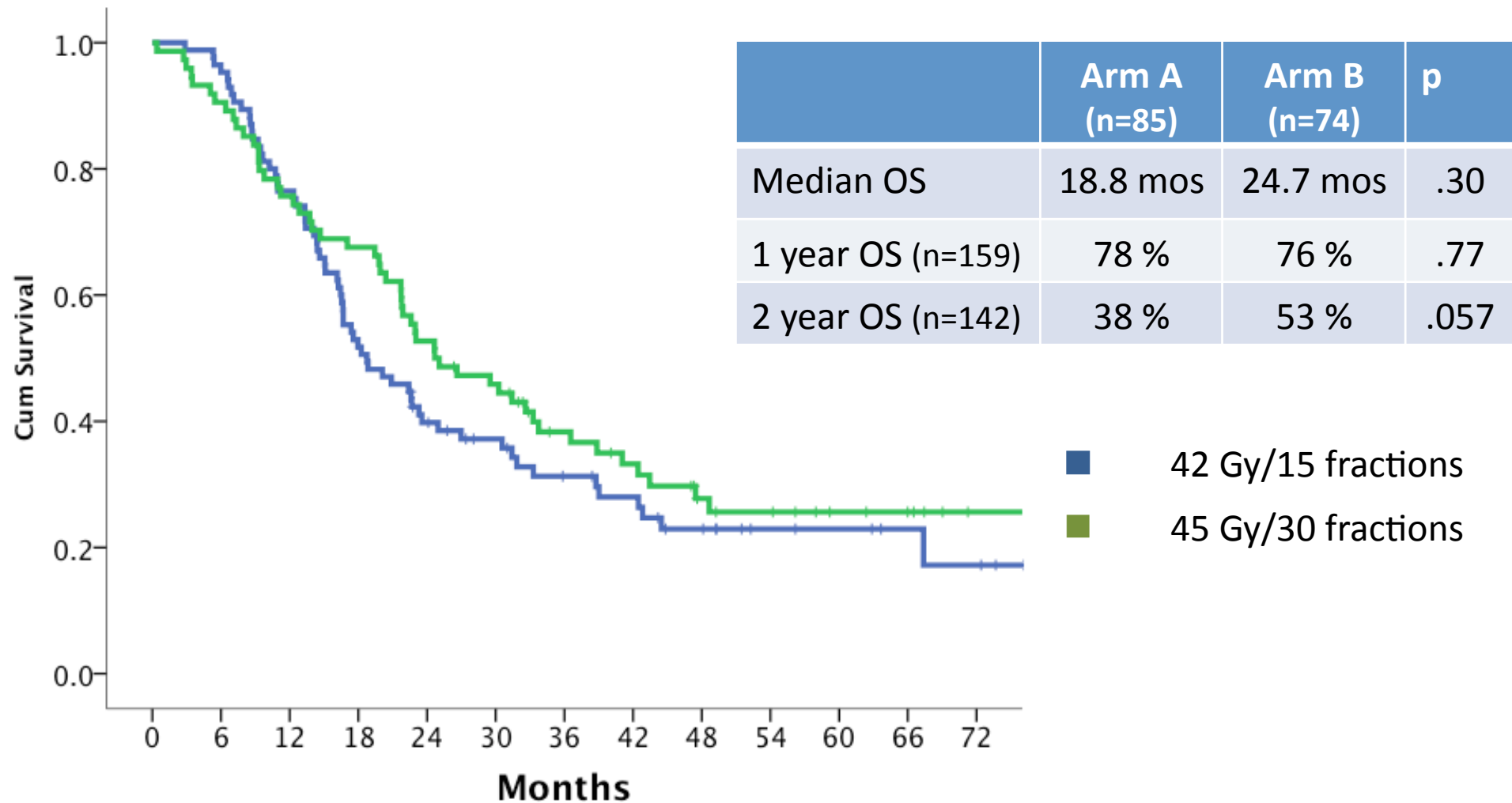
All patients were treated 5/7 days a

week

**Prophylactic
cranial
irradiation:**

30 Gy/15 fractions

Survival



CONRAD

