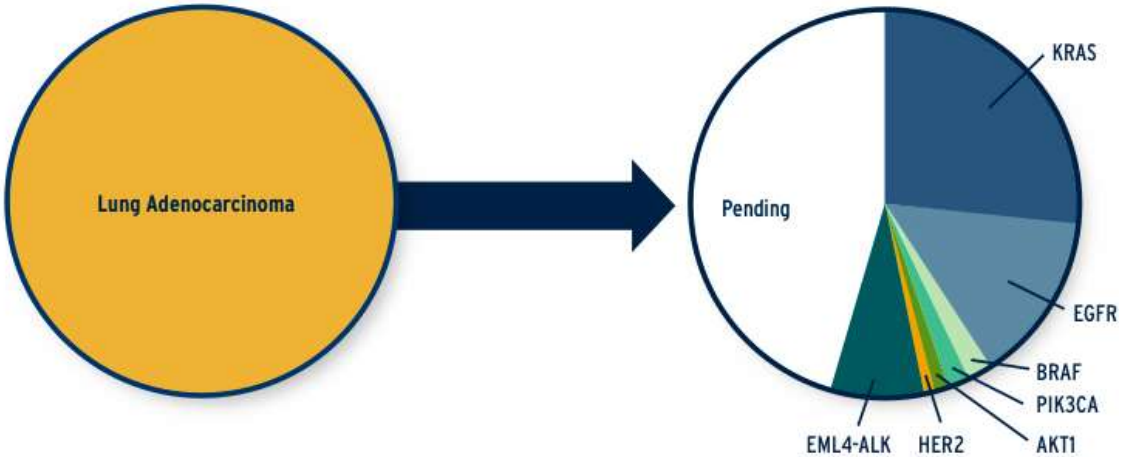
Molekyylidiagnostiikka keuhkosyövän hoidossa



Jussi Koivunen, el, dos.

Syöpätautien ja sädehoidon klinikka/OYS

Sidonnaisuudet

- Taloudelliset riippuvuudet:
  - Konsultointi: -
  - Tutkimusrahoitus: -
  - Honorariat: Rochy, Eli Lilly
  - Osakkeet: -
  - Luennointi: Eli Lilly, Roche
  - Kokousmatkat: AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Roche

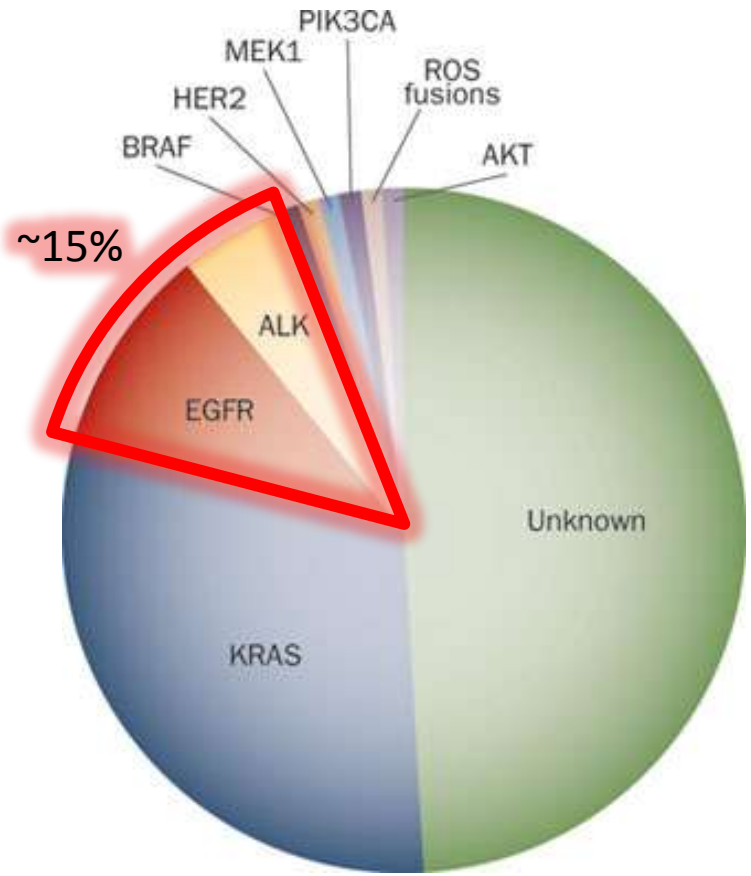
Jaottelu

- Keuhkosyövän kliininen molekyylibiologia
- EGFR
- ALK
- Tulevaisuutta
- Yhteenveto

Keuhkosyövän kliininen molekyylibiologia

- **Kliininen molekyylibiologia** = aktivoivan, **onkogeenisen** muutoksen olemassaolo kasvaimessa
- Pienisoluinen keuhkosyöpä
  - Molekyylibiologia **ei** ohjaa hoitopäätöksiä
- Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä
  - Molekyylibiologia **ohjaa** potilaiden hoitoa, **levinneen** taudin hoidossa

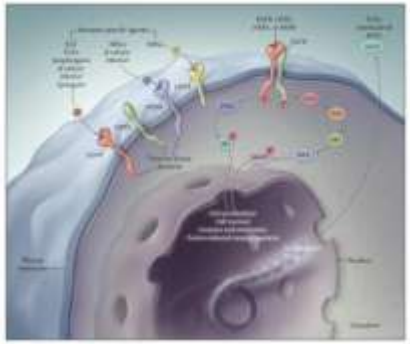
Ei-pienisoluisen keuhkosyövän molekyylibiologia



Jaottelu

- Keuhkosyövän kliininen molekyylibiologia
- EGFR
- ALK
- Tulevaisuutta
- Yhteenveto

EGFR

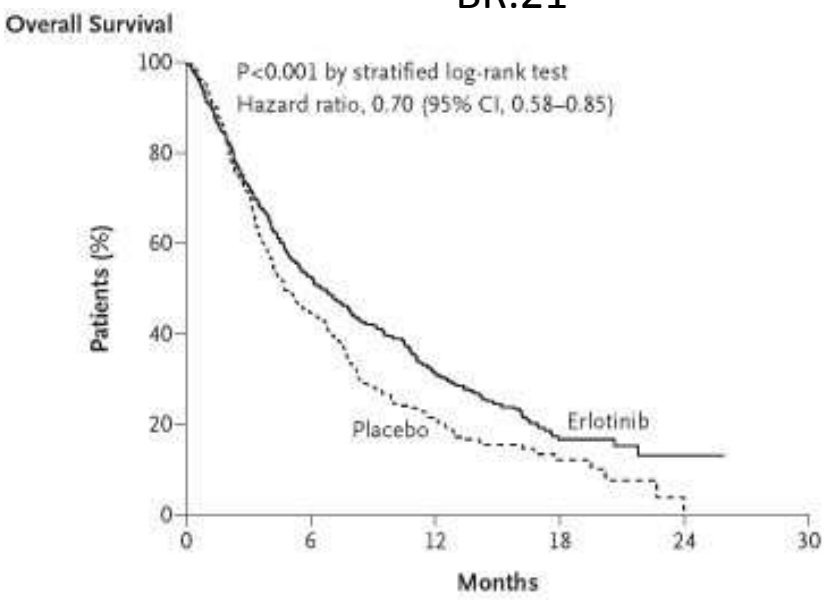


- Solukalvoreseptori joka säätelee mm. solujen jakautumista, migraatiota ja immunivastetta
- **Onkogeeni** ja jatkuva signalointi johtaa transformaatioon ja myöhemmin syöpään
- EGFR voi **yliaktivoitua**
  1. Ligandin yli-ilmentymän kautta
  2. Geenin monistuman tai yli-ilmentymän kautta
  3. Geenin mutaation kautta
- EGFR yliaktivaatiota todetaan n. **30%** syövissä
  - Houkutteleva syöpäterapioiden kohde
  - EGFR lääkeaineet:
    1. TKI:t: gefitinib, erlotinib, afatinib
    2. Vasta-aineet: setuksimabi, panitumabi

Erlotinib ja Gefitinib NSCLC:ssa

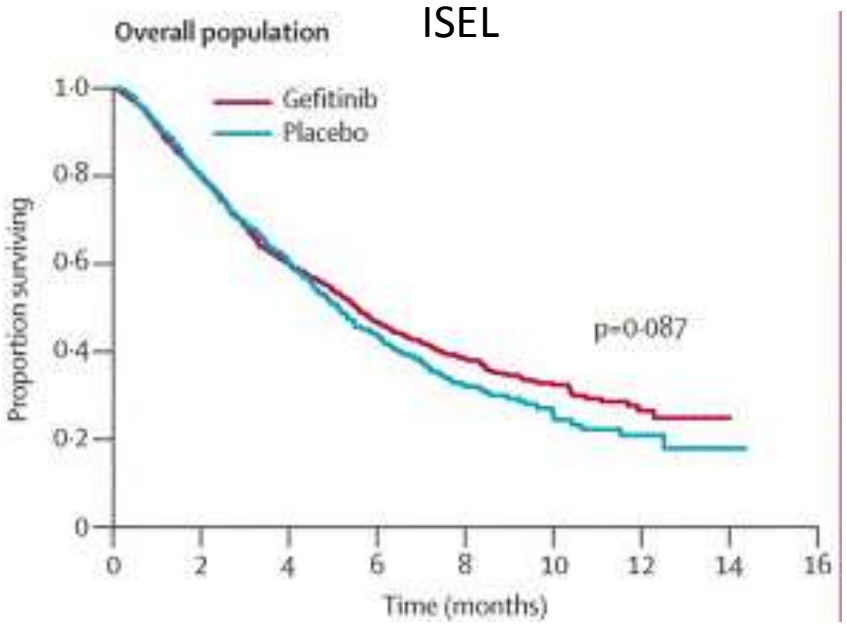
- Stage IIIB or IV, 2nd ≥ line, all comers

BR.21



Shephard NEJM 2005

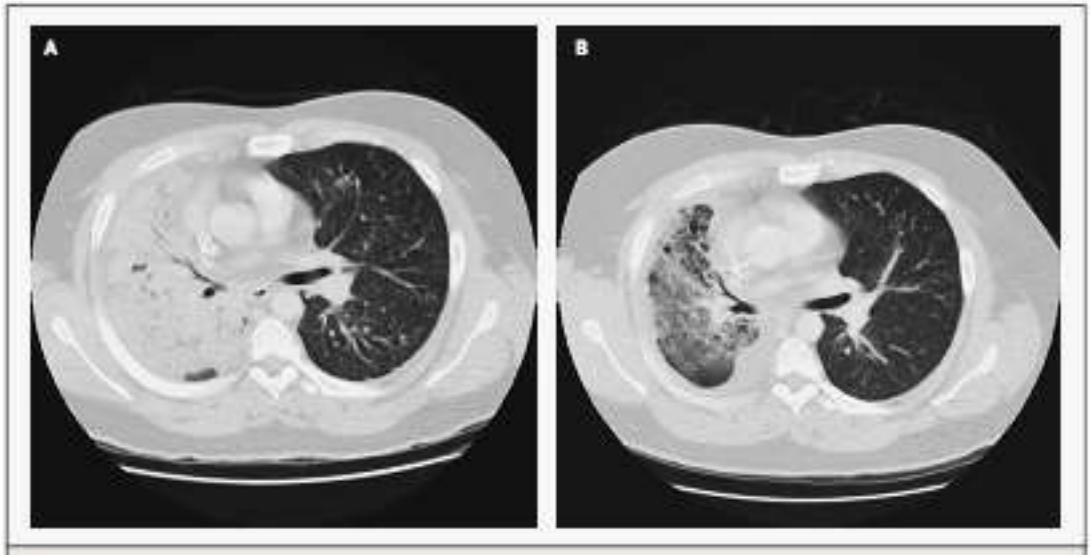
ISEL



Thatcher Lancet 2005

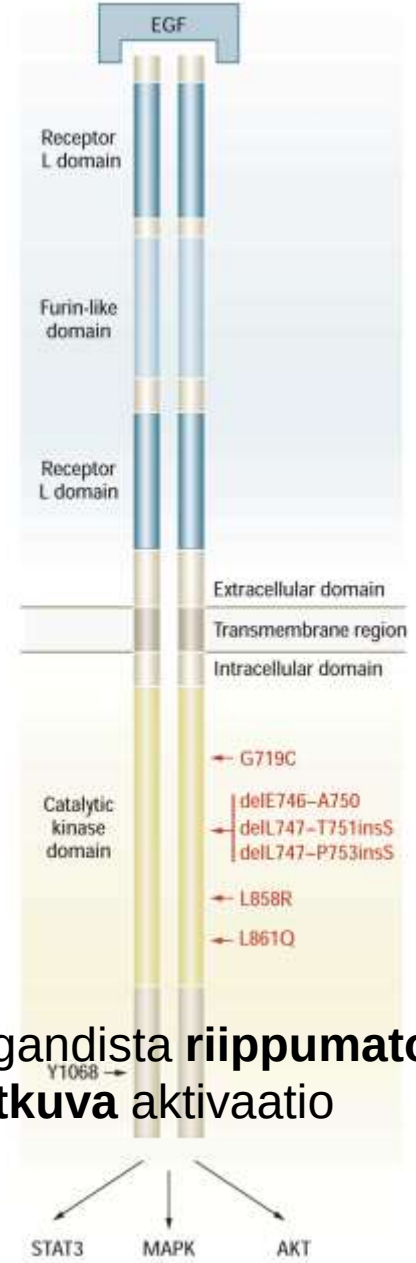
EGFR mutaatiot prediktiivisinä tekijöinä

Gefitinibi 6vko



Lynch NEJM 2004

- ei-levyepiteeli histologia
- vähäinen tupakointitausta (<10av)
- aasialainen etnisiteetti



Ligandista **riippumaton**, **jatkuva** aktivaatio

Miksi EGFR mutaatio on prediktiivinen EGFR TKI lääkkeille?

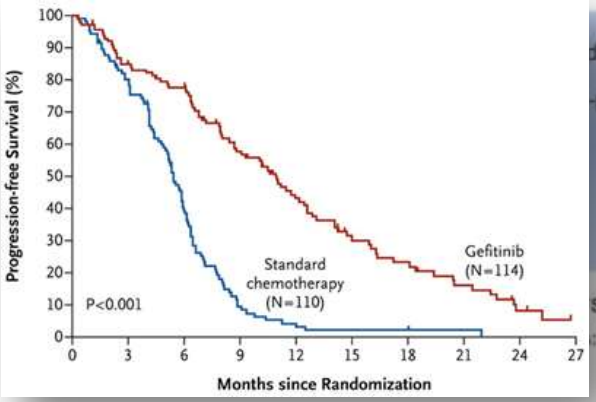
1. Syöpäsolut ovat **riippuvaisia** EGFR signaalista
2. Mutatoituneen EGFR **affiniteetti** EGFR TKI lääkkeille on suurempi kuin ATP:lle
   - Pienemmällä lääkeaineen konsentraatiolla merkittävä EGFR aktiivisuuden esto

EGFR mutaatiotestaus

- **Sanger-sekvensointi**
  - Herkkyys 20%
    - EGFR mutaation omaava geeni yleensä monistunut joten herkkyys voi olla suurempi
  - Tunnistaa kaikki mutaatiot
- **qPCR** (esim. Qiagen®, Cobas®, EntroGen®)
  - Herkkyys <1-5%
  - Tunnistanee kaikki merkittävät mutaatiot
- Mutaatio spesifiset **vasta-aineet**
  - Tunnistaa L858R ja ex19del mutaatiot
  - Spesifisyys hyvä, sensitiivisyys?

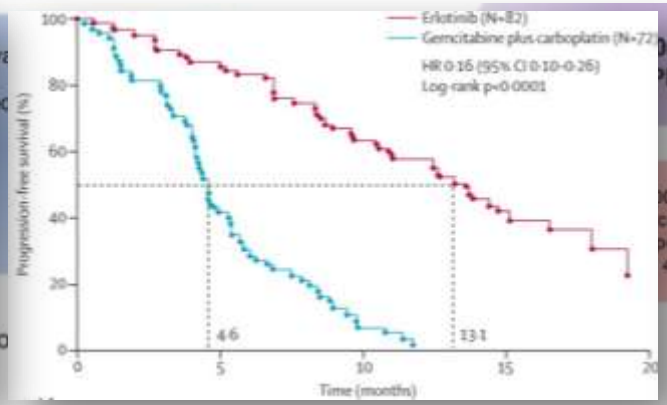
EGFR TKI:t ensilinjassa EGFR mut+ potilailla (stage IIIb-IV)

NEJSG002 (gefitinibi)



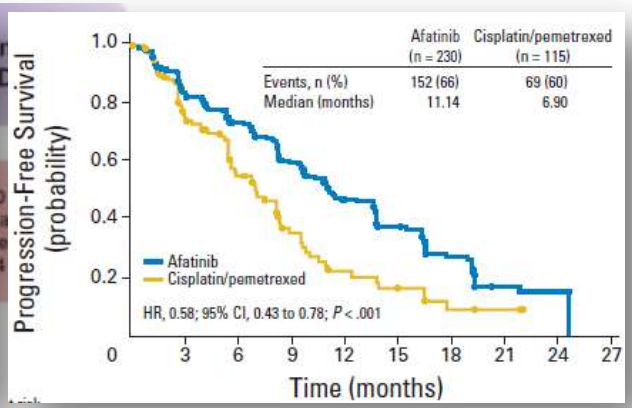
Maemondo NEJM 2010

OPTIMAL (erlotinibi)



Zhou Lancet Oncol 2011

LUX-Lung 3 (afatinibi)

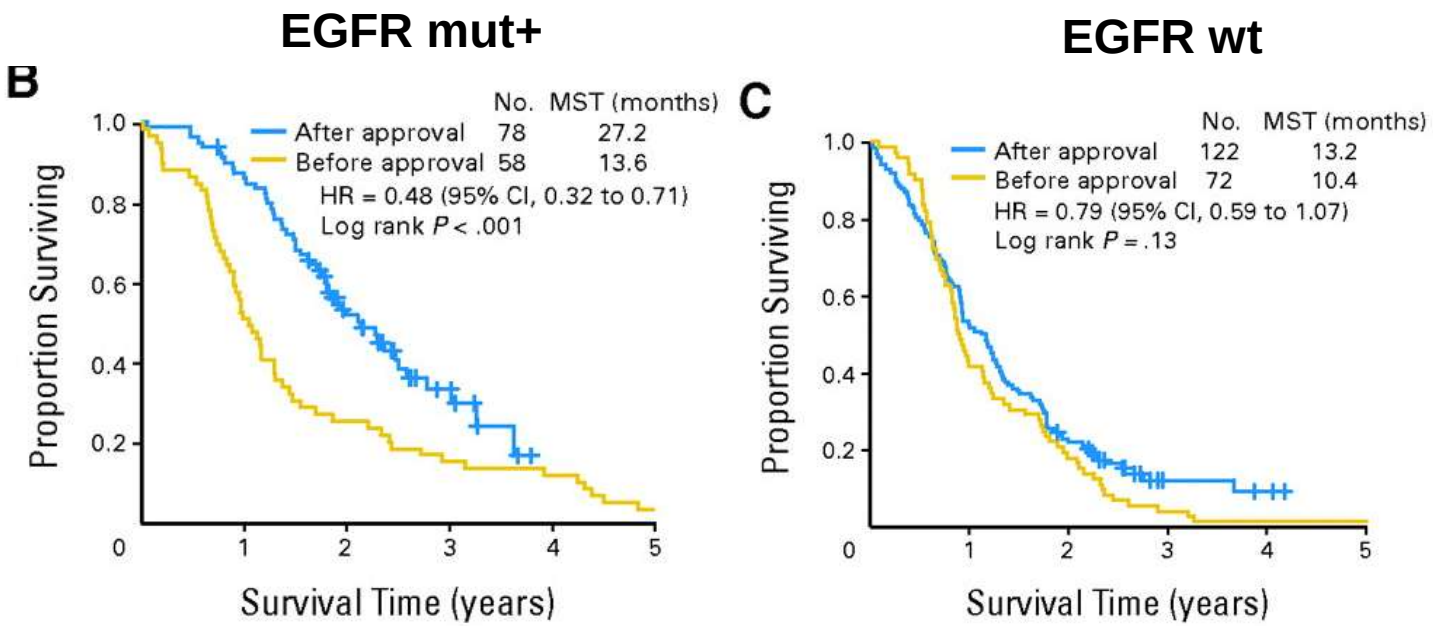


Sequist JCO 2013

Yhdessäkään tutkimuksessa **ei** OS etua

EGFR TKI-lääkkeiden vaikutus OS:ään

- Stage IIIB/IV potilaat **ennen** (99-01) ja **jälkeen** (02-04) **gefitinibin** hyväksynnän Japanissa
- Retrospektiivinen EGFR mut ja OS analyysi



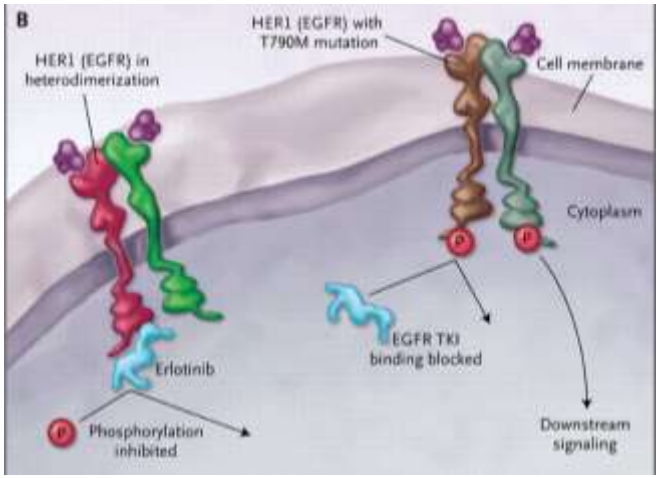
OS:n kannalta **ei** väliä onko TKI 1L vai 2L hoito

Takano et. al. JCO 2008

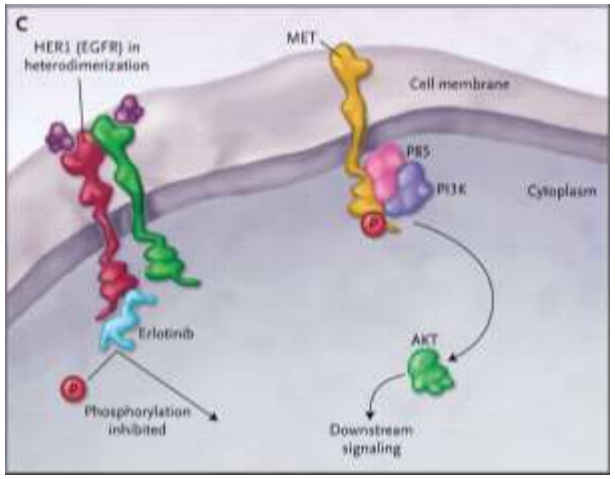
EGFR TKI hankitturesistenssi

- Hyvän EGFR TKI vasteen jälkeen tauti etenee 9-13kk kuluttua

T790M (50%)



c-MET monistuma (5-20%)



Muita:
- Onkogeenien mut
- EMT
- SCLC

Uudet EGFR estäjät/kombinaatiot?

EGFR+MET estäjä?

Useita, samanaikaisia resistenssin mekanismejä

EGFR TKI hoidon jälkeen?

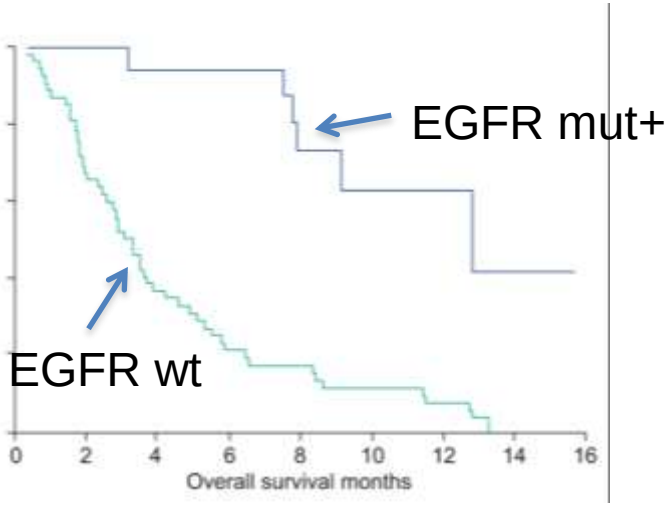
- Näyttöön perustuvaa:
  - Platina dupletti
    - Jos TKI ensilinjan hoitona
  - Toisen linjan kemoterapia (doketakseli, pemetrexedi)
- Harkittavia vaihtoehtoja:
  - TKI hoidon jatkaminen
    - Hidas progressio
  - SBRT/EBRT
    - Oligoprogressio
  - Sytostaatti+TKI

Toimivatko TKI-lääkkeet aivometastasoinnissa?

- Aivometastasointi on **tavallista** EGFR mut+ syövissä
- **EGFR TKI** lääkkeet **läpäisevät veri-aivoesteen** kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina

TABLE 2 Response of brain metastases in patients treated with erlotinib

	All patients	Cases with *EGFR* mutations	Control cases
Patients n	53	17	36
CR	8 (15.1)	8 (47.1)	0
PR	6 (11.3)	6 (35.3)	0
CR+PR	14 (26.4)	14 (82.4)	0
SD	31 (58.5)	3 (7.6)	28 (77.8)
PD	8 (15.3)	0	8 (22.2)



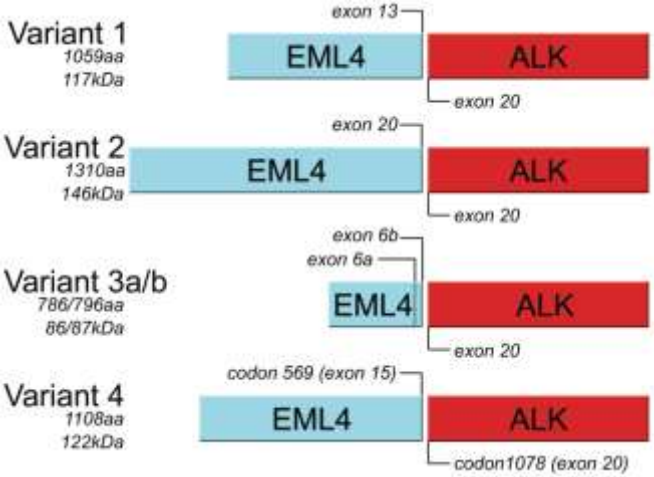
Porta Eur Respir J 2011

Jaottelu

- Keuhkosyövän kliininen molekyylibiologia
- EGFR
- ALK
- Tulevaisuutta
- Yhteenveto

ALK translokaatiot

- ALK translokaatiot löydettiin ensiksi anaplastisista **lymfoomista**
  - ALK kinaasin aktiivisuus “Akileen kantapää” josta syöpäsolut ovat riippuvaisia
- 2007 NSCLC:stä löydettiin ALK fuusioita joissa se liittyi aiemmin tuntemattomaan kumppaniin EML4
  - Prevalenssi **3-8%**
  - Syöpäsolut riippuvaisia ALK signaalista



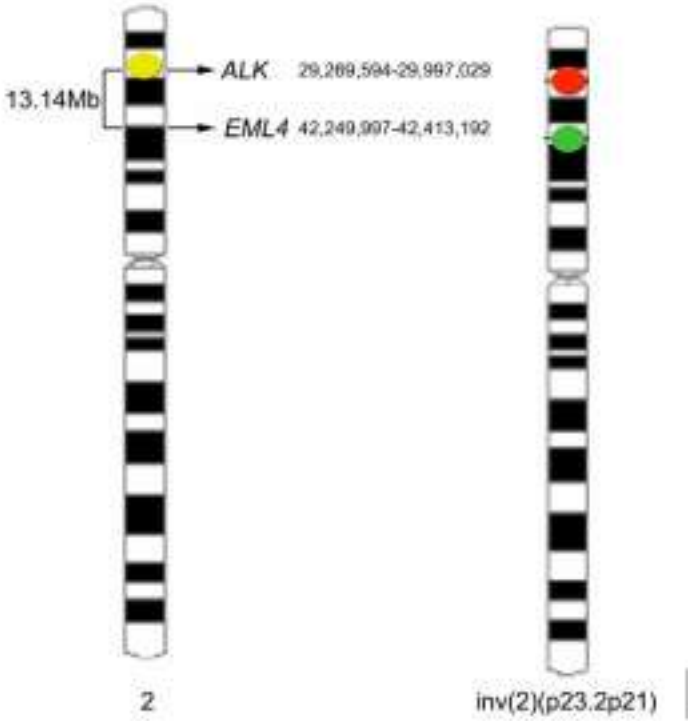
ALK translokaatioiden demografia

	ALK +	wt	p
Adenoca Histology (%)	84	54	NS
Age (years)*	51	66	0.0002
Never Smoker (%)*	70	21	<0.0001
Stage IV (%)*	85	23	0.0001

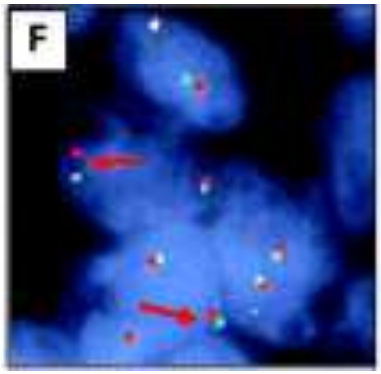
* Only in Adenocarcinomas

Modified from Shaw JCO 2009, Rodig JCO 2009

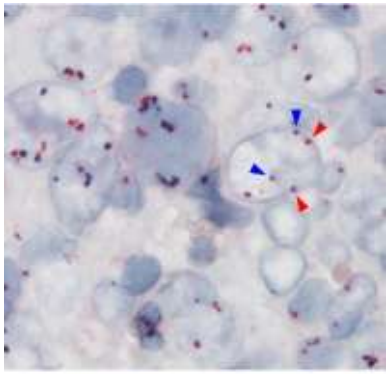
ALK translokaatioiden diagnostiikka



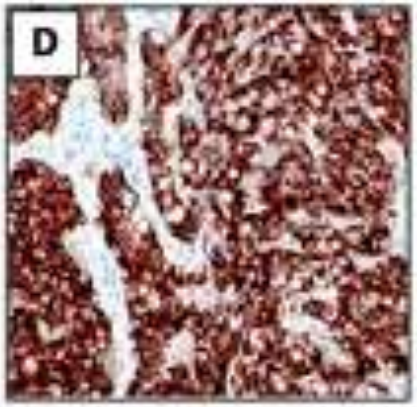
FISH

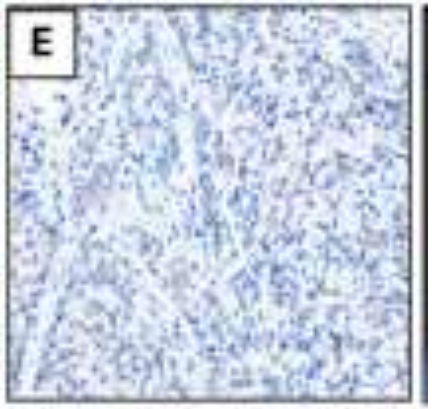


CISH



IHC

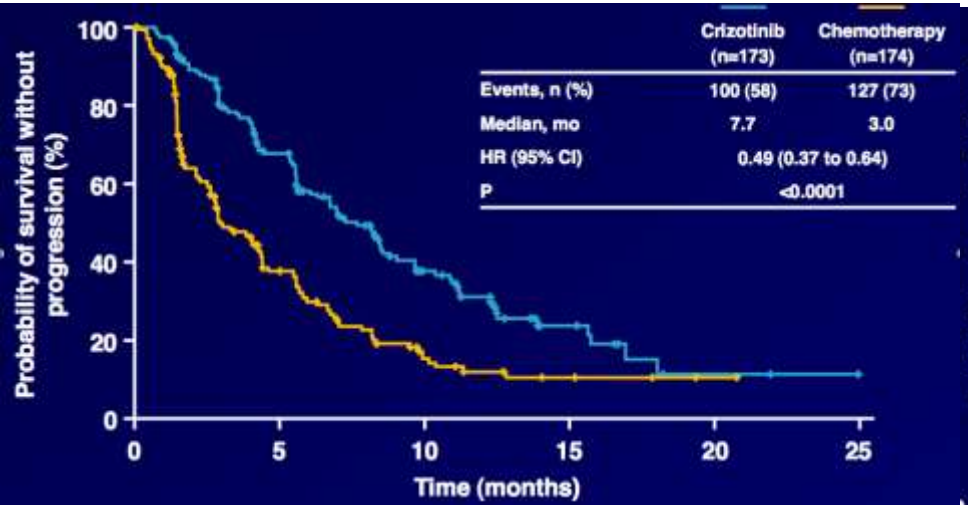


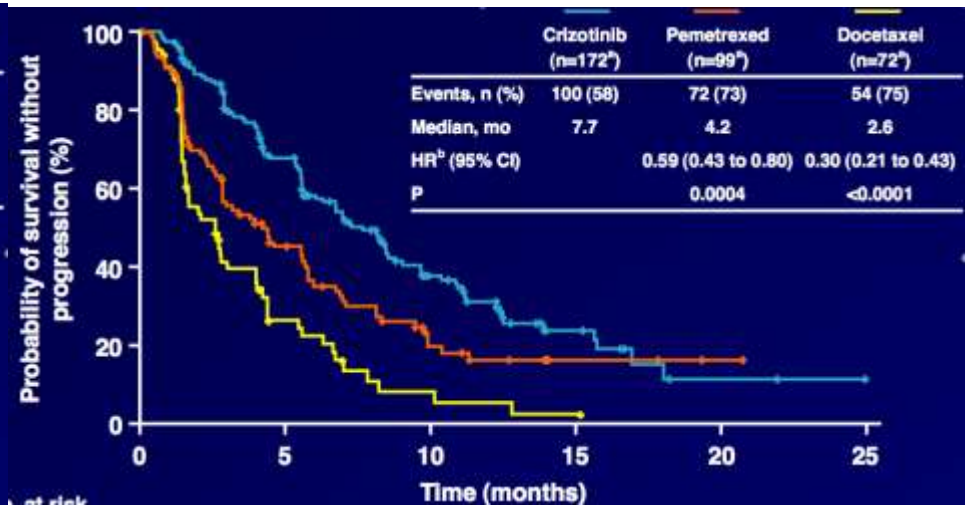


Mino-Kenudson CCR 2010
Kim J Thoracic Oncol 2011

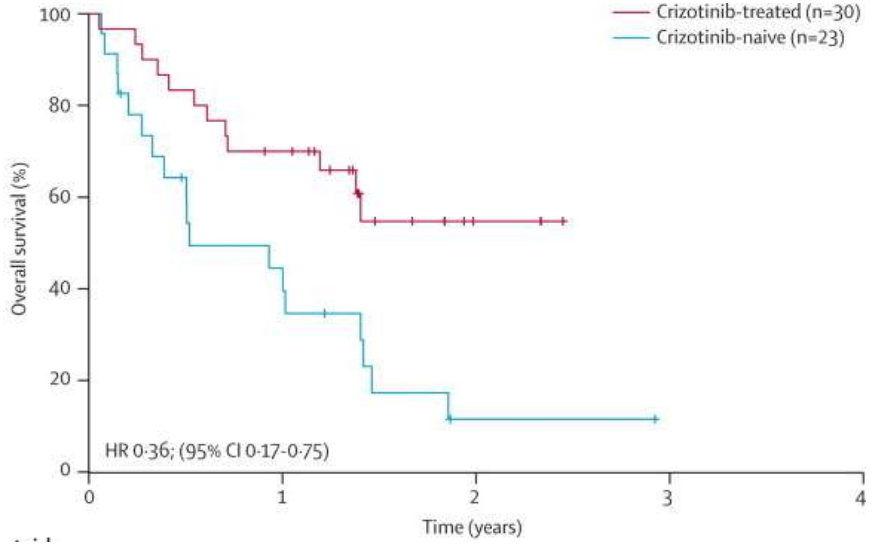
ALK estäjä kritsotinibi NSCLC potilailla

- ALK+ stage IIIB&IV, 2L hoito kriso vs. doke/pem



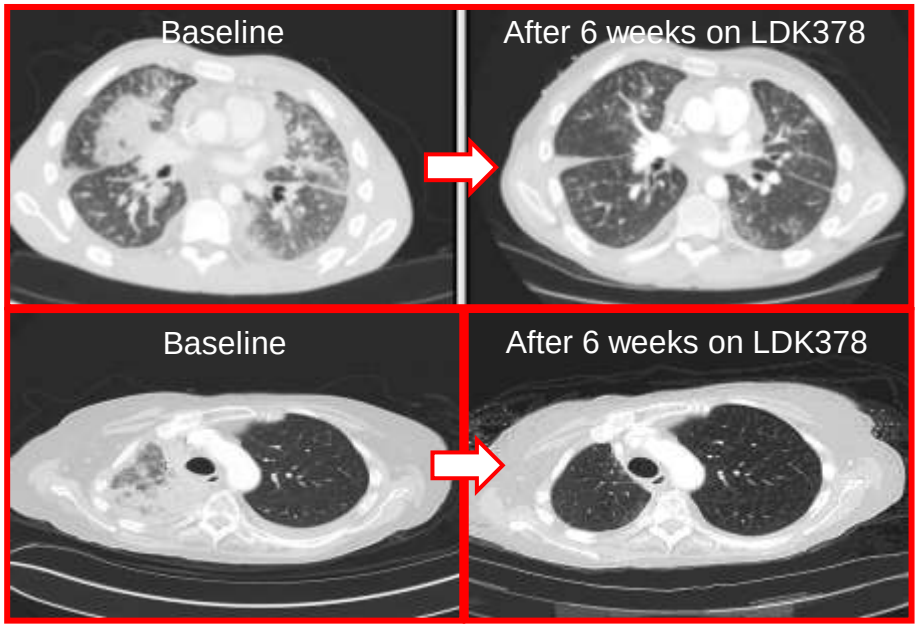


Shaw ESMO 2012



Shaw Lancet Oncol 2011

Mitä kritsotinibin jälkeen?



Shaw ASCO 2013

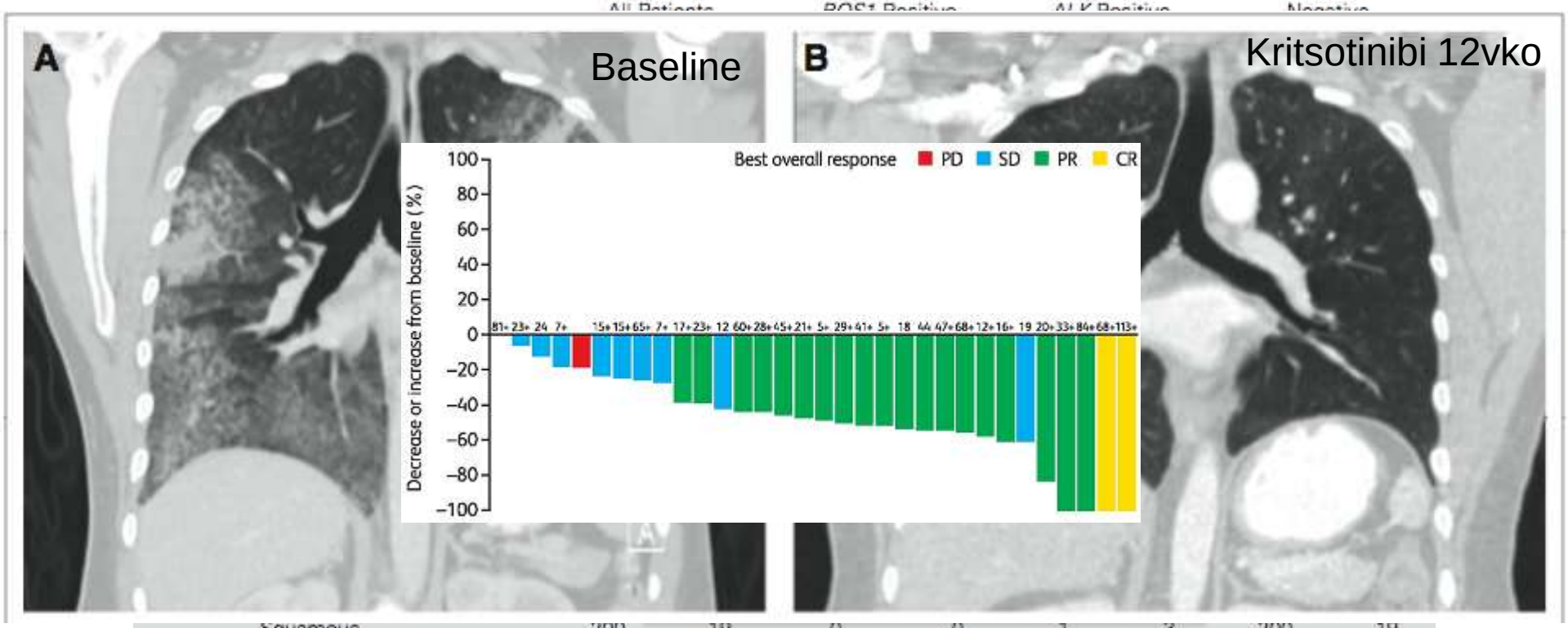
	ORR	PFS
n=88 (≥ 450mg)	70%	8.6kk
Kritsotinibi resistenttit	74%	

Jaottelu

- Keuhkosyövän kliininen molekyylibiologia
- EGFR
- ALK
- Tulevaisuutta
- Yhteenveto

ROS translokaatiot NSCLC:ssa

Table 1. Demographics and Clinical Characteristics of Patients With *ROS1*-Positive NSCLC

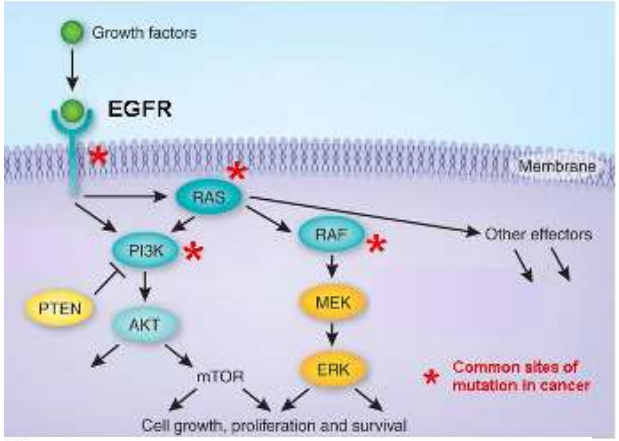


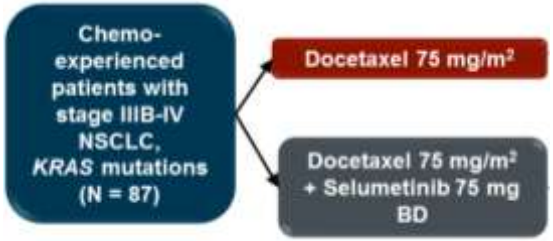
Squamous	200	19	0	0	1	3	200	19
NSCLC, NOS	59	5	0	0	0	0	59	6
Adenosquamous	10	1	0	0	0	0	10	1
Other	38	4	0	0	0	0	38	4
NA	72	7	0	0	14	45	72	7

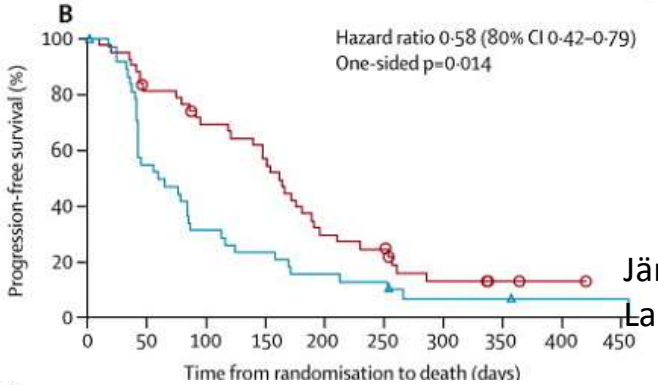
Bergethon JCO 2012
Ou ASCO 2013

Ennustavatko K-Ras mutaatiot hoitovastetta?

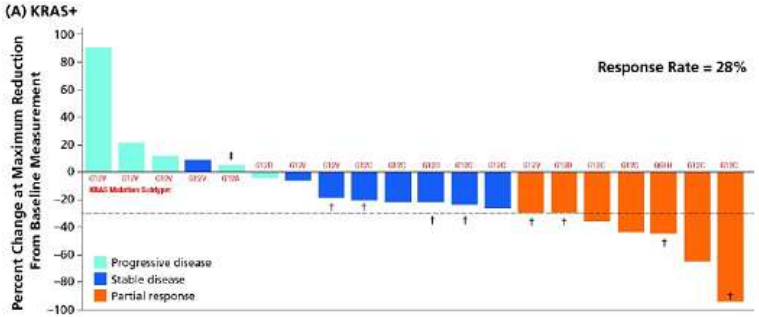
- Yleisin onkogeeninen mutaatio NSCLC:ssa (25%)

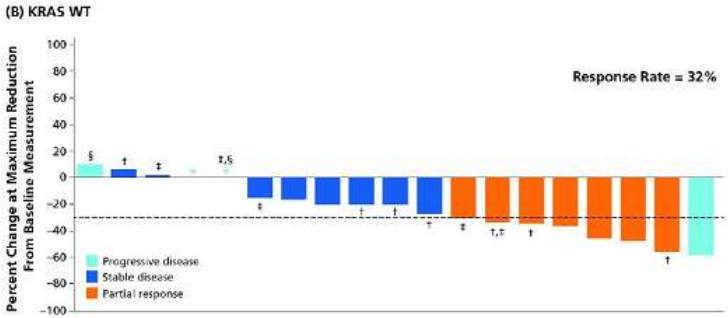






Jänne
Lancet Oncol 2013



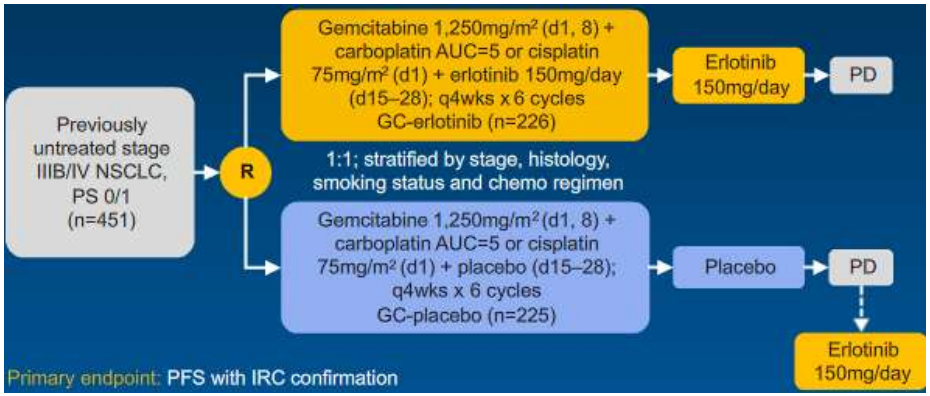


Gandara
ASCO 2013

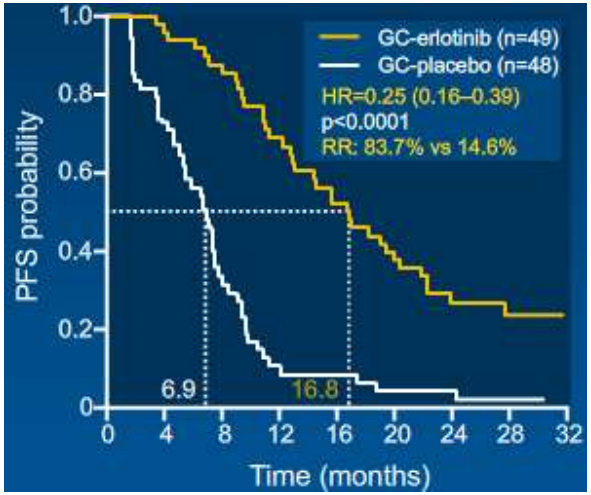
Kiertävä tuumori DNA

- Tuumorisoluperäistä DNA:ta voidaan todeta **plasmasta**
  - Alkuperä? Kasvaimet, kiertävät tuumorisolut
- Tuumori DNA voidaan tunnistaa normaalin DNA joukosta **mutaatioiden** perusteella
- Määrä korreloi karkeasti **tuumorimassaan**
- Käyttökohteet:
  1. Varhainen diagnostiikka (useamman geenin patteri)
  2. Hoitovasteen seuranta
     - Tuumorivaste, molekulaarin vaste
  3. Syövän molekulaarinen diagnostiikka
     - Erityisesti syövissä, jossa tuumoribiopsiat hankalia

Voidaanko ctDNA käyttää EGFR mutaatioanalyysissä?



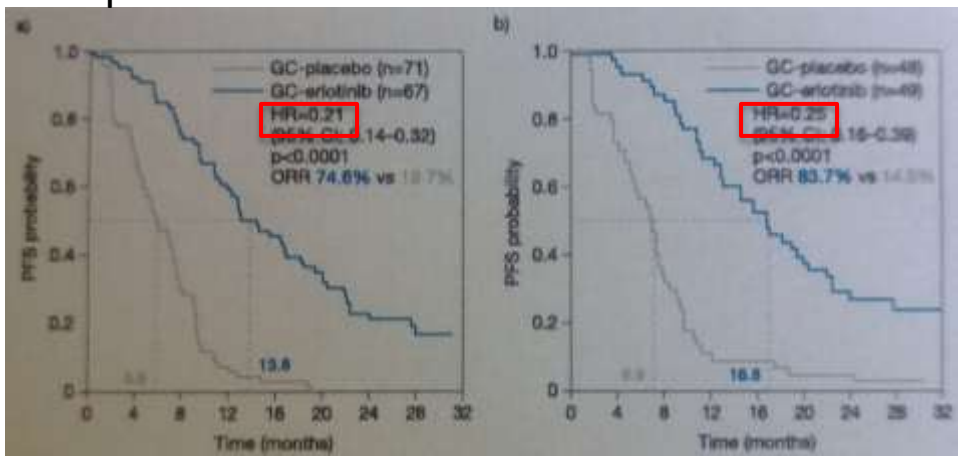
Mok Lancet Oncol 2013



	Sensitiivisyys	Spesifisyys
pEGFRmut	77%	96%

Mok ASCO 2013

plasma EGFRmut+ tuumori EGFRmut+



Jaottelu

- Keuhkosyövän kliininen molekyylibiologia
- EGFR
- ALK
- Tulevaisuutta
- Yhteenveto

Yhteenveto

- **EGFR** ja **ALK** muutosten analyysi on käypää hoitoa metastaattisessa ei-pienisoluisen keuhkosyövässä
  - EGFR: sekvensointi
  - ALK: IHC -/+ FISH

I have a dream…

- Keuhkosyövän biologian parempi ymmärtäminen
- Varhaisempi diagnostiikka
- Laajempi geneettisten muutosten karakterisointi diagnostiikkavaiheessa
- Tehokkaamat adjuvanttihoidot
- Uudet hoitokohteet
- Lääkekombinaatiot
- Immunologiset hoidot