

Molekular gesteuerte neoadjuvante Therapiemöglichkeiten

Alexander Stein

Hämatologisch-Onkologische Praxis Eppendorf

Universitäres Cancer Center Hamburg

Warum neoadjuvante Therapie?

- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- in vivo Wirksamkeitstestung
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)

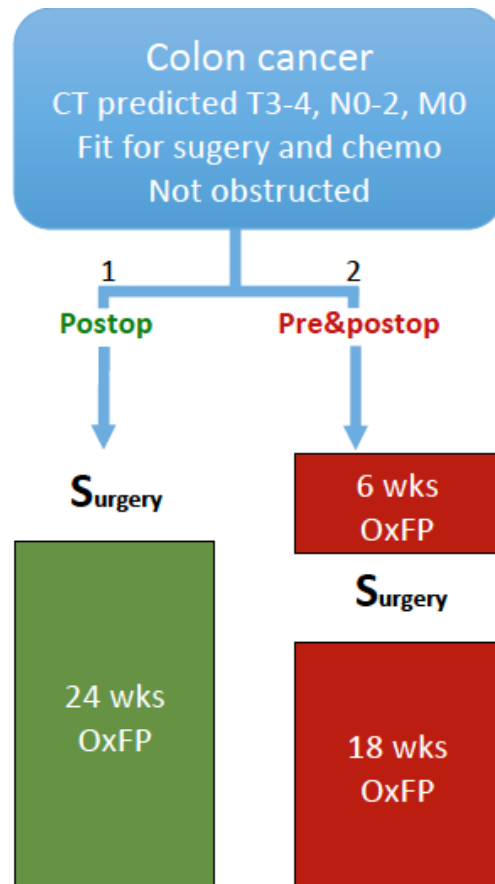


Warum neoadjuvante Therapie?

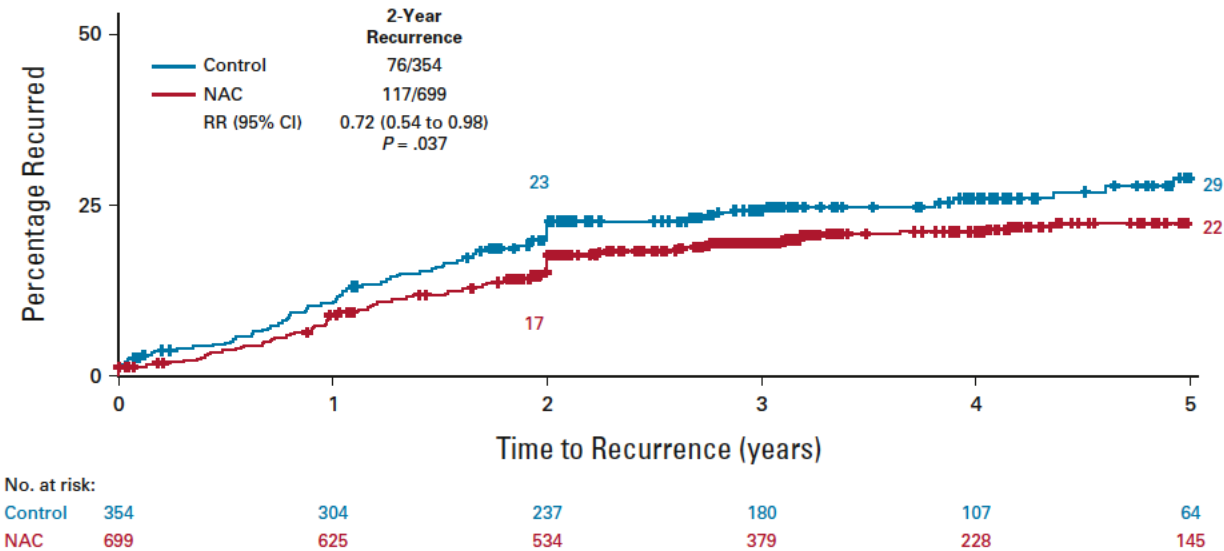
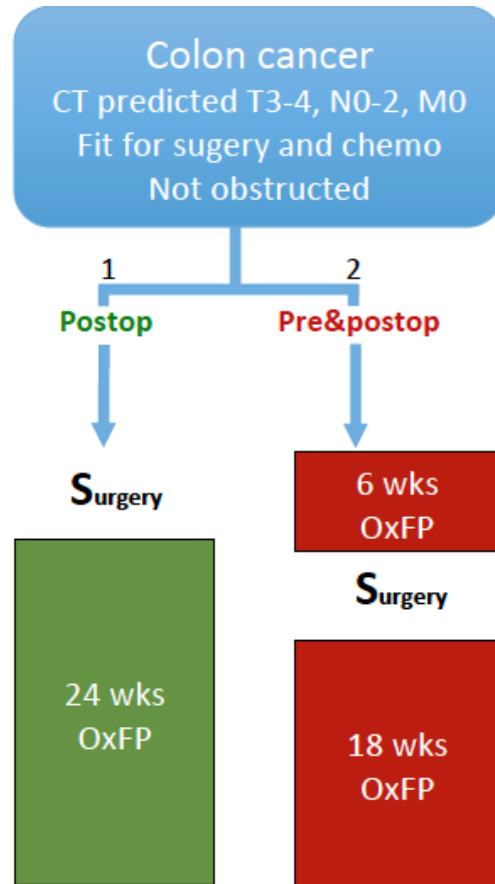
- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- in vivo Wirksamkeitstestung
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)



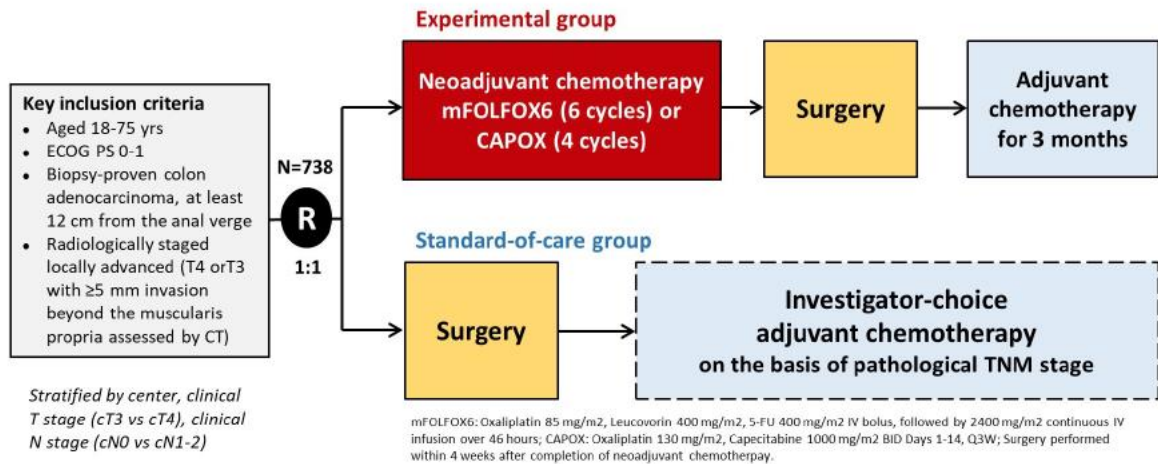
Neoadjuvante Chemotherapie - 2J RecRisk



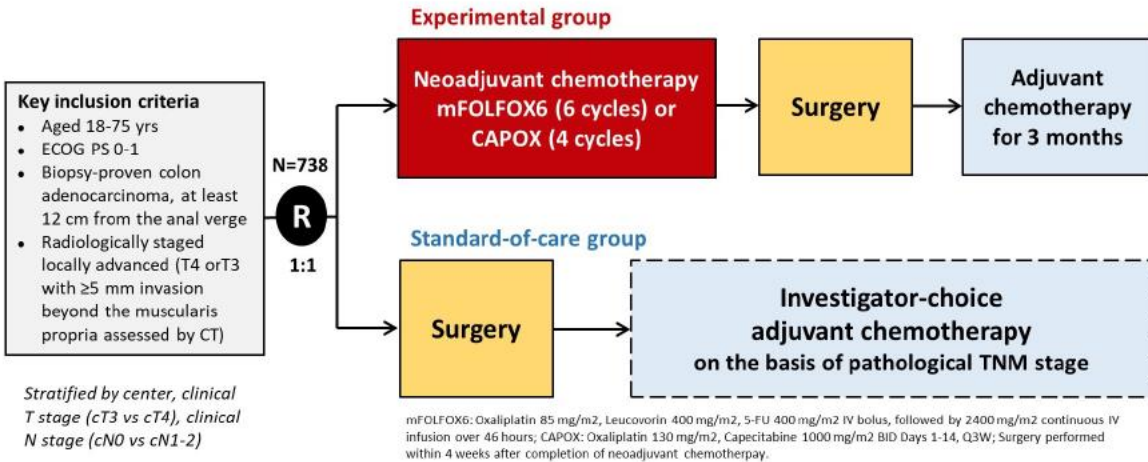
Neoadjuvante Chemotherapie - 2J RecRisk



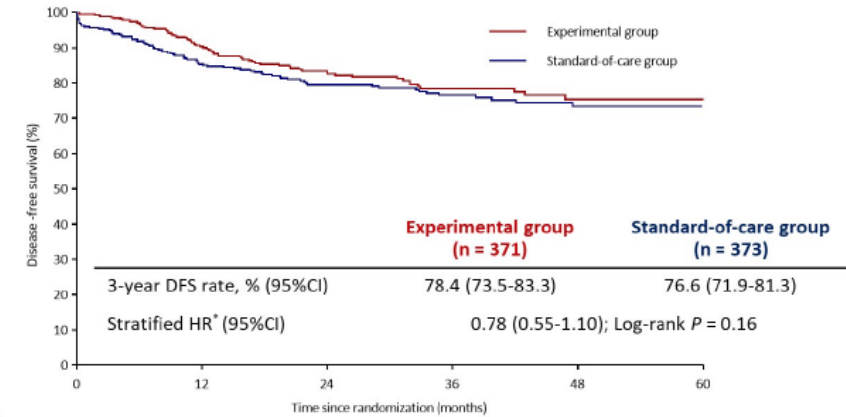
Neoadjuvante Chemotherapie - DFS



Neoadjuvante Chemotherapie - DFS



Disease-Free Survival (DFS) in mITT Population



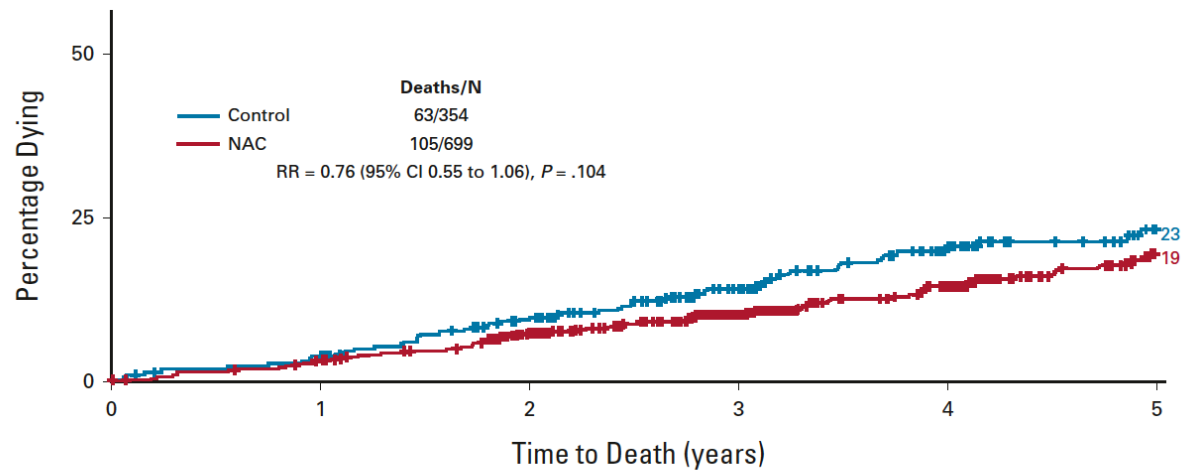
Number at risk

(number censored)

	0	12	24	36	48	60
Experimental group	371 (0)	299 (39)	205 (111)	117 (190)	60 (244)	15 (288)
Standard-of-care group	373 (0)	278 (44)	214 (90)	134 (165)	69 (225)	11 (284)

* Stratified factors included center, clinical T stage (cT3 vs cT4), clinical N stage (cN0 vs cN1-2)

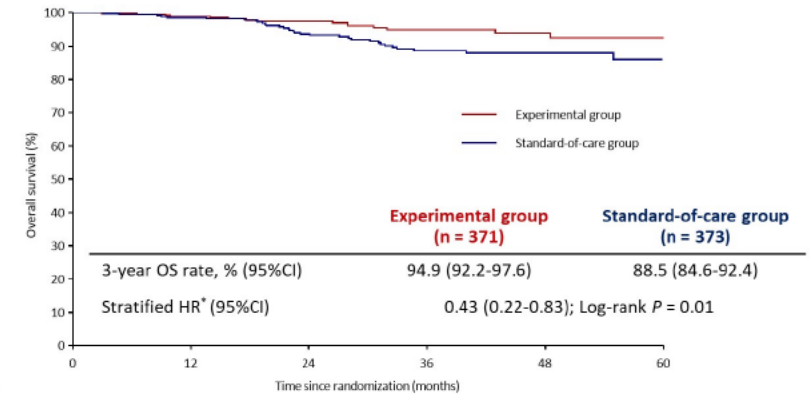
Neoadjuvante Chemotherapie - OS



No. at risk:

	0	1	2	3	4	5
Control	354	330	285	211	121	74
NAC	699	669	605	426	256	164

Overall Survival (OS) in mITT Population



Number at risk (number censored)	0	12	24	36	48	60
Experimental group	371 (0)	319 (49)	233 (130)	132 (227)	71 (287)	16 (340)
Standard-of-care group	373 (0)	321 (50)	251 (103)	155 (189)	80 (262)	15 (327)

* Stratified factors included center, clinical T stage (cT3 vs cT4), clinical N stage (cN0 vs cN1-2)



Morton et al JCO 2023, Deng et al ASCO 2022



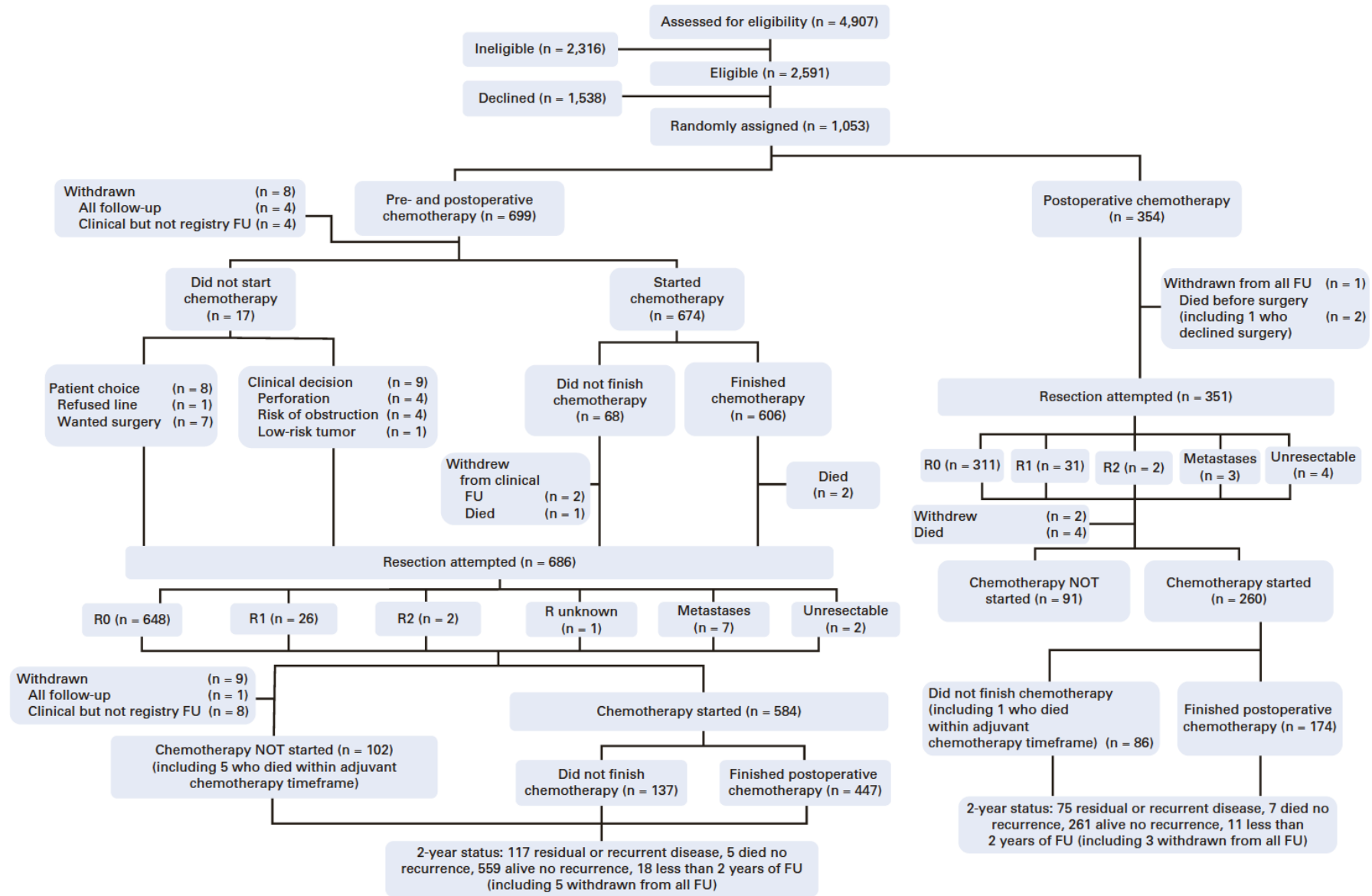
Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

Ein Kompetenznetzwerk des UKE

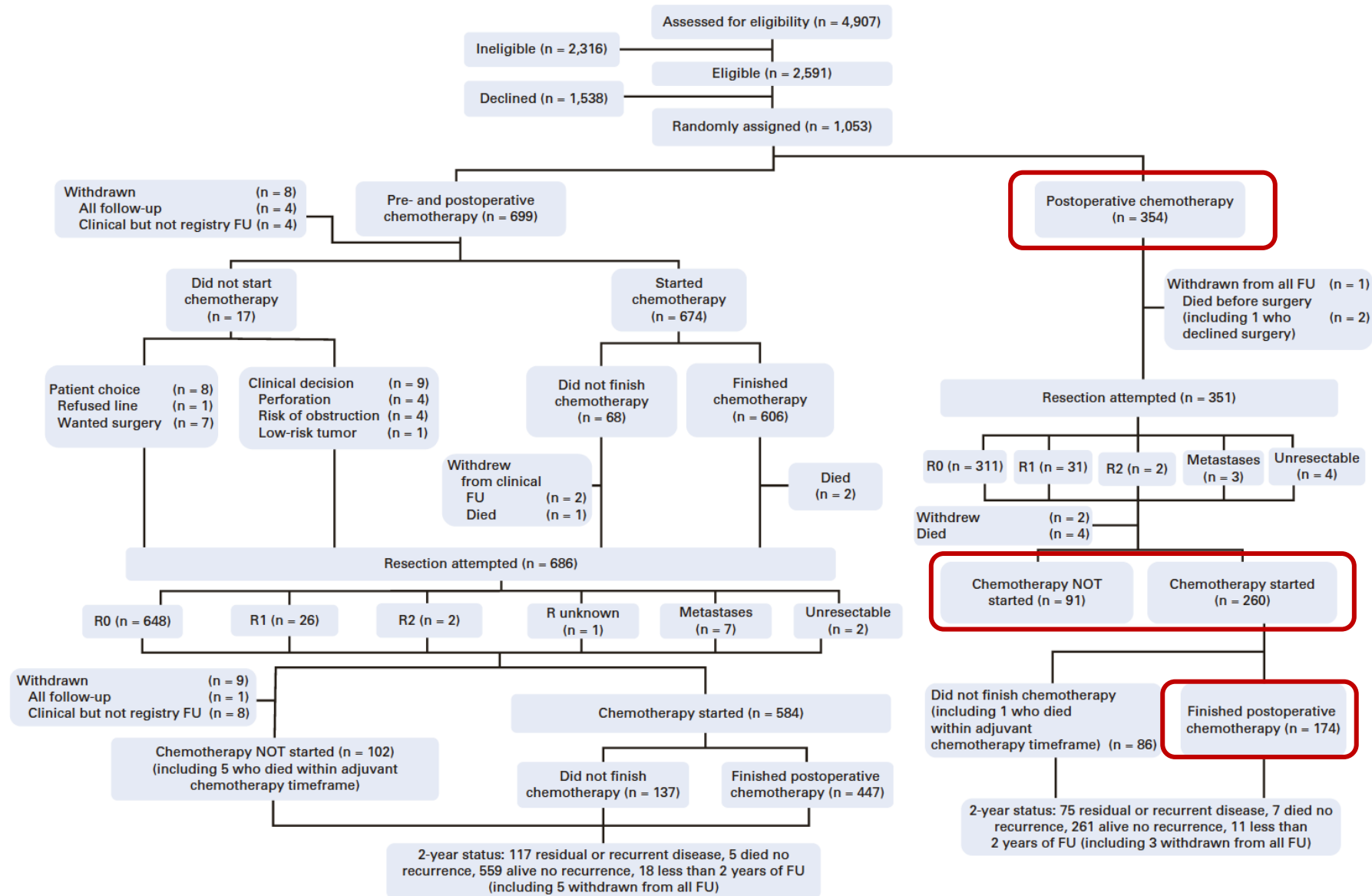
Warum neoadjuvante Therapie?

- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- in vivo Wirksamkeitstestung
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)





Morton et al JCO 2023



73% Start ACT

49% kompl. ACT

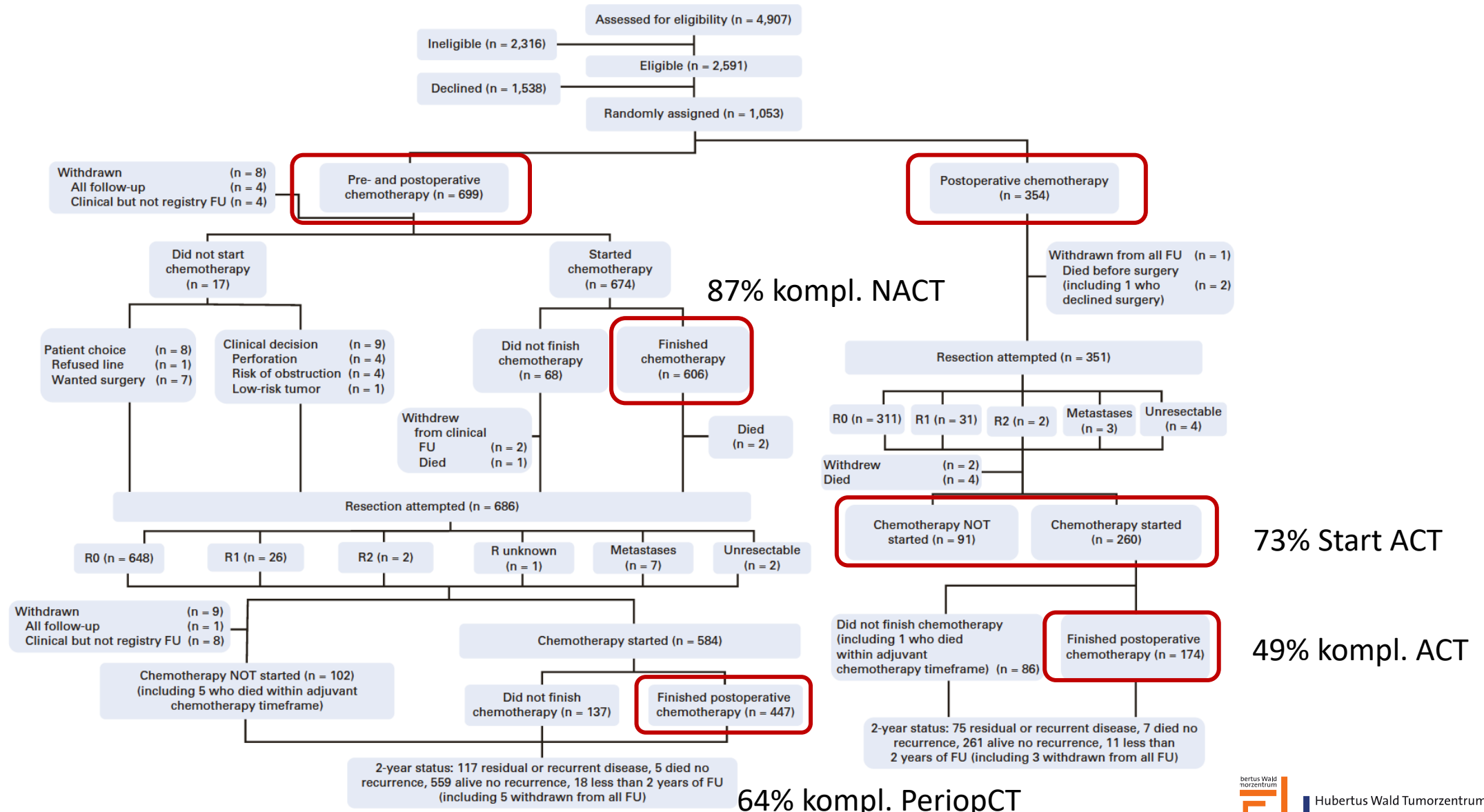


Morton et al JCO 2023



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

Ein Kompetenznetzwerk des UKE



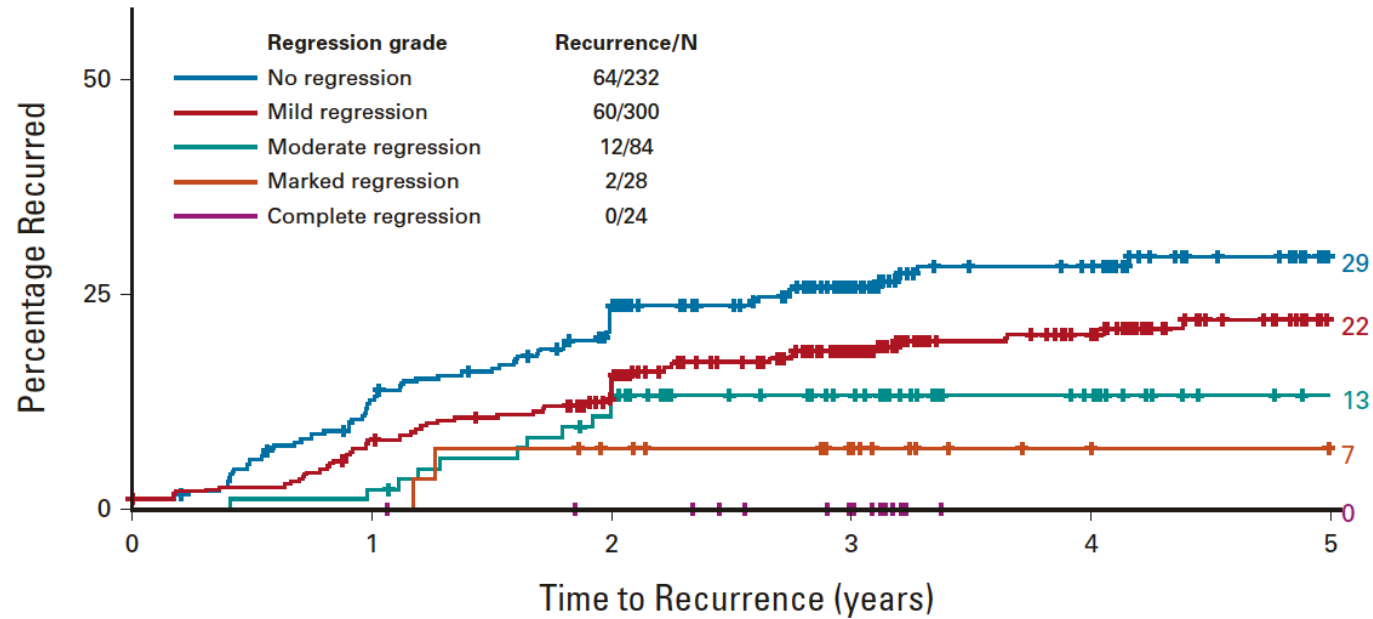
Morton et al JCO 2023

Warum neoadjuvante Therapie?

- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- **in vivo Wirksamkeitstestung**
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)



Prognose nach Tumorregression



No. at risk:

	0	1	2	3	4	5
No regression	232	200	167	116	73	48
Mild regression	300	273	236	167	101	58
Moderate regression	84	82	71	56	40	27
Marked regression	28	28	24	17	7	5
Complete regression	24	24	22	15	6	6



Morton et al JCO 2023



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

Ein Kompetenznetzwerk des UKE

Diskussionspunkte NACT

- (Un-)Sicherheit der radiologischen Diagnostik
 - ja, aber mittels definierter Kriterien an 80 Zentren in 3 Ländern umsetzbar



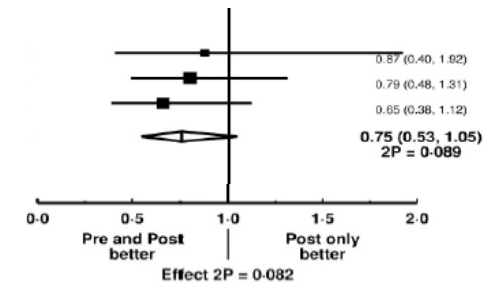
Diskussionspunkte NACT

- (Un-)Sicherheit der radiologischen Diagnostik
 - ja, aber mittels definierter Kriterien an 80 Zentren in 3 Ländern umsetzbar
- Übertherapie (Kontrollarm 24%/30% UICC II - LR)
 - aber alle Stadien profitieren

Radiological T-stage

T3 <5mm	18/177 (10.2%)	10/88 (11.4%)
T3 >=5mm	44/344 (12.8%)	26/175 (14.9%)
T4	33/177 (18.6%)	25/91 (27.5%)
■ Subtotal:	95/698 (13.6%)	61/354 (17.2%)

Test for heterogeneity between subgroups: $\chi^2_2 = 0.5$; $P = 0.80$



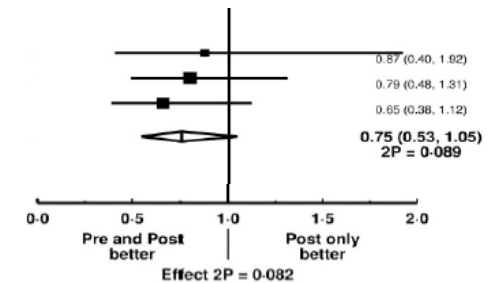
Diskussionspunkte NACT

- (Un-)Sicherheit der radiologischen Diagnostik
 - ja, aber mittels definierter Kriterien an 80 Zentren in 3 Ländern umsetzbar
- Übertherapie (Kontrollarm 24%/30% UICC II - LR)
 - aber alle Stadien profitieren
- Perioperative Komplikationen
 - nicht schlechter (Insuff/Abszess/ReOp besser)

Radiological T-stage

T3 <5mm	18/177 (10.2%)	10/88 (11.4%)
T3 >=5mm	44/344 (12.8%)	26/175 (14.9%)
T4	33/177 (18.6%)	25/91 (27.5%)
■ Subtotal:	95/698 (13.6%)	61/354 (17.2%)

Test for heterogeneity between subgroups: $\chi^2 = 0.5$; $P = 0.80$



Warum neoadjuvante Therapie?

- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- in vivo Wirksamkeitstestung
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)



Warum neoadjuvante Therapie?

- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- in vivo Wirksamkeitstestung
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig → TNT Rektumkarzinom
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)

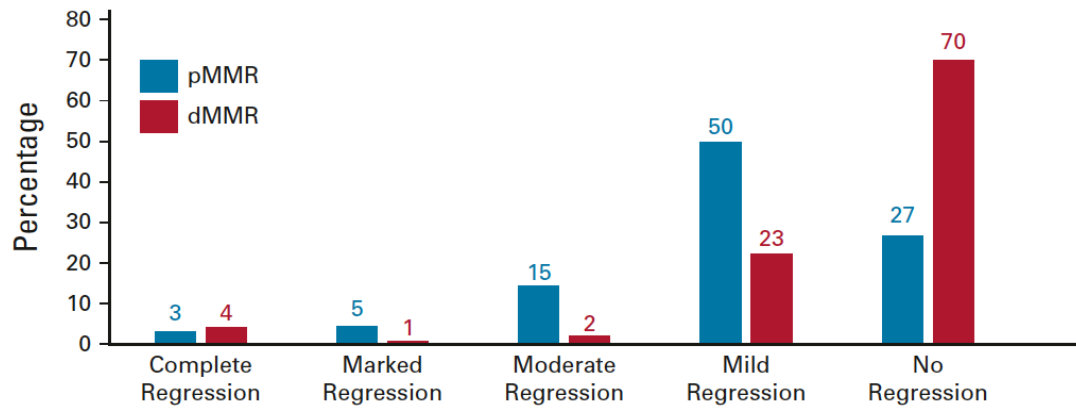


Molekular gesteuerte Neoadjuvanz

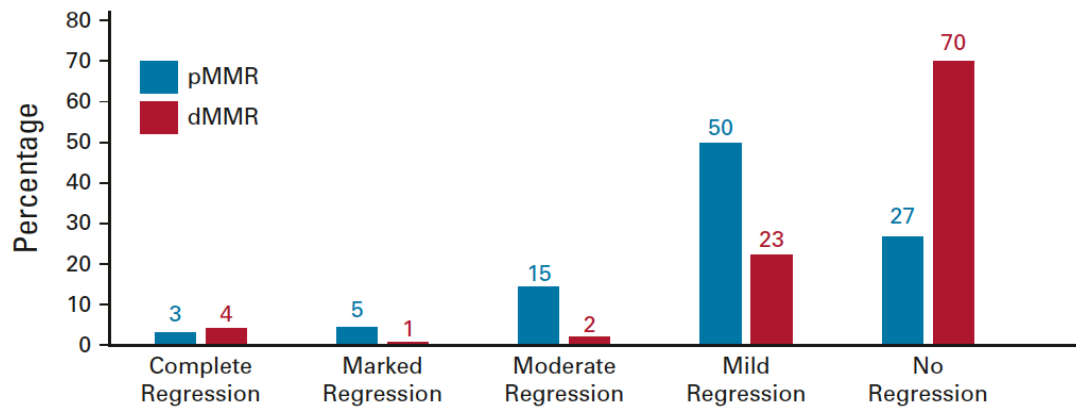
- MSI/dMMR



Auswirkung MMR-Status auf NACT

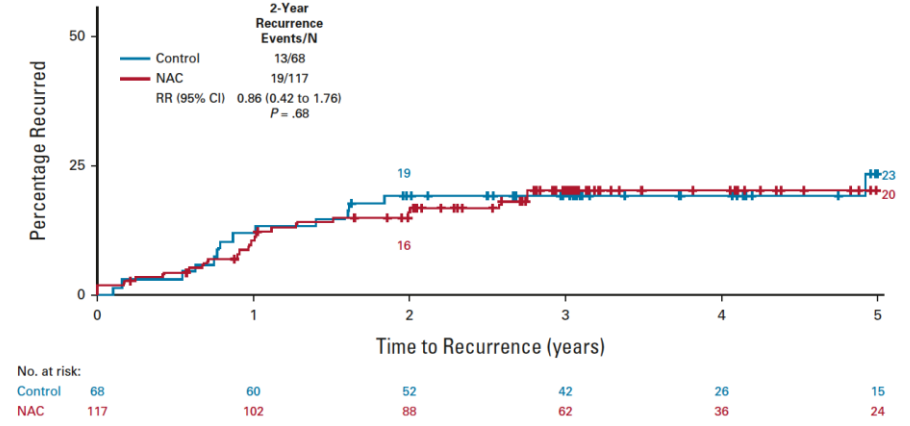
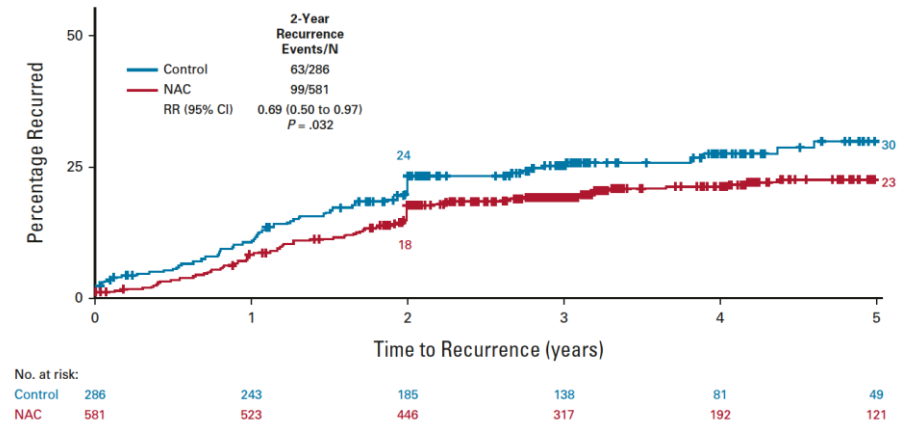


Auswirkung MMR-Status auf NACT

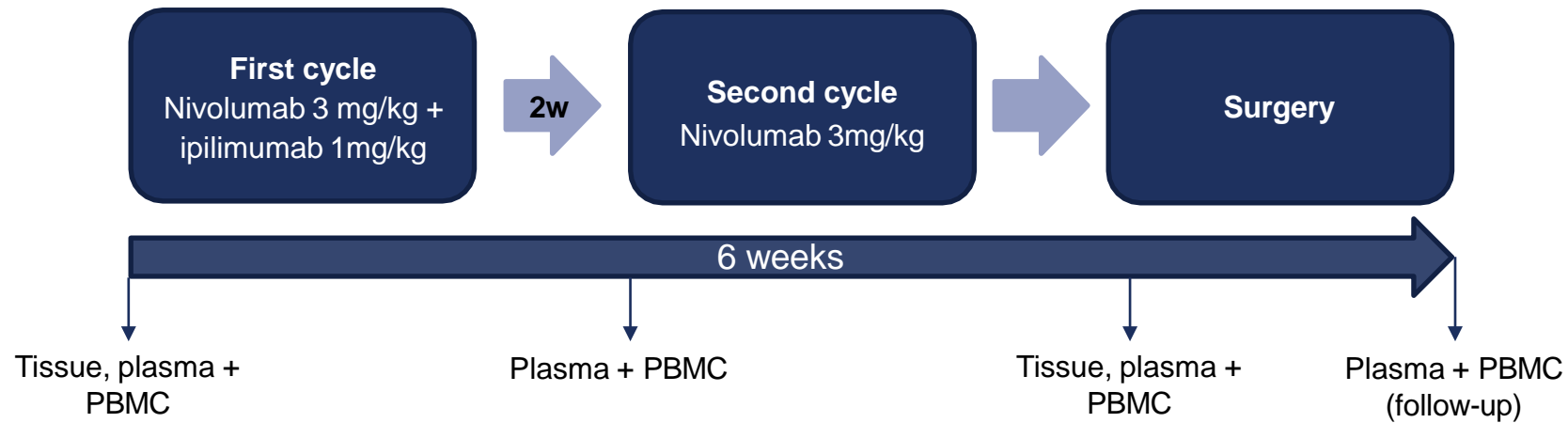


pMMR/
MSS

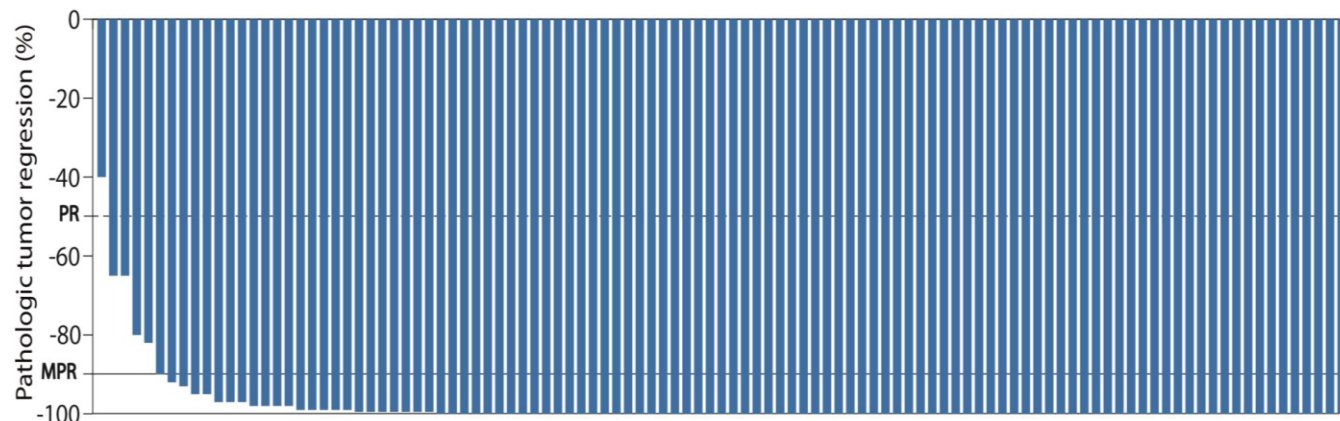
dMMR/
MSI-H



Neoadjuvant Nivo/Ipi bei MSI-H



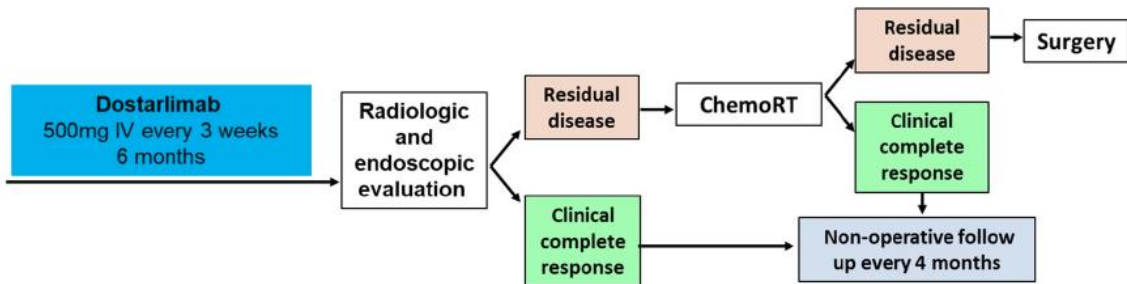
Neoadjuvant Nivo/Ipi bei MSI-H



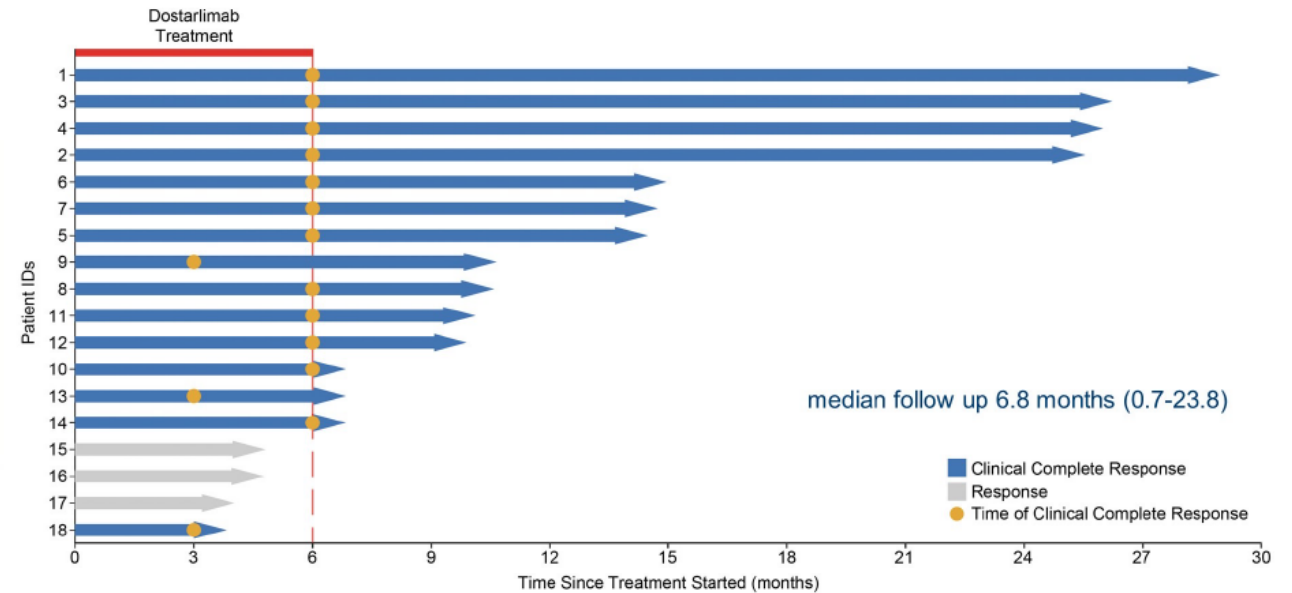
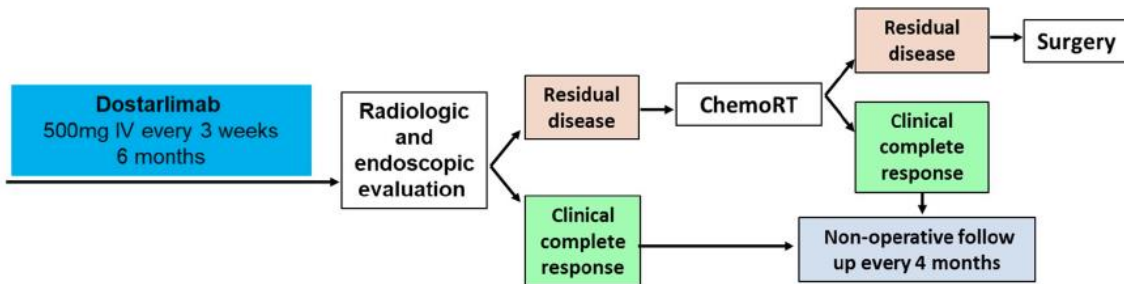
Pathologic response (RVT)		Patients <i>n</i> = 107
Yes	($\leq 50\%$)	106 (99%)
	Major ($\leq 10\%$)	102 (95%)
	Complete (0%)	72 (67%)
	Partial (10% - 50%)	4 (4%)
No	($\geq 50\%$)	1 (1%)

	No pCR	pCR	
Sporadic tumor <i>n</i> = 65	27 (42%)	38 (58%)	p = 0.056
Lynch Syndrome <i>n</i> = 32	7 (22%)	25 (78%)	

Definitive Immuntherapie bei MSI-H lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom



Definitive Immuntherapie bei MSI-H lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom



Warum neoadjuvante Therapie?

- frühzeitige Verhinderung einer Metastasierung und Verbesserung DFS/OS
- Sicherstellung der systemischen Therapieapplikation
- in vivo Wirksamkeitstestung
- als definitive Therapie
 - lokalisationsabhängig
 - molekular basiert
- zur Evaluation zielgerichteter Therapien (Studien)



Molekular gesteuerte Neoadjuvanz

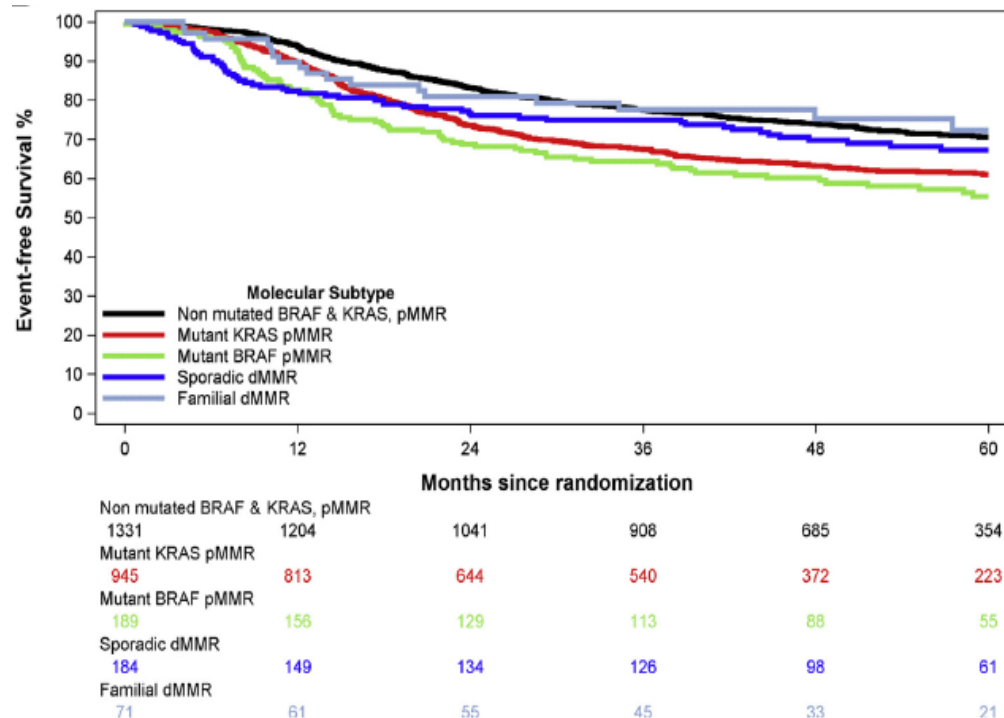
- MSI/dMMR

Ausblick

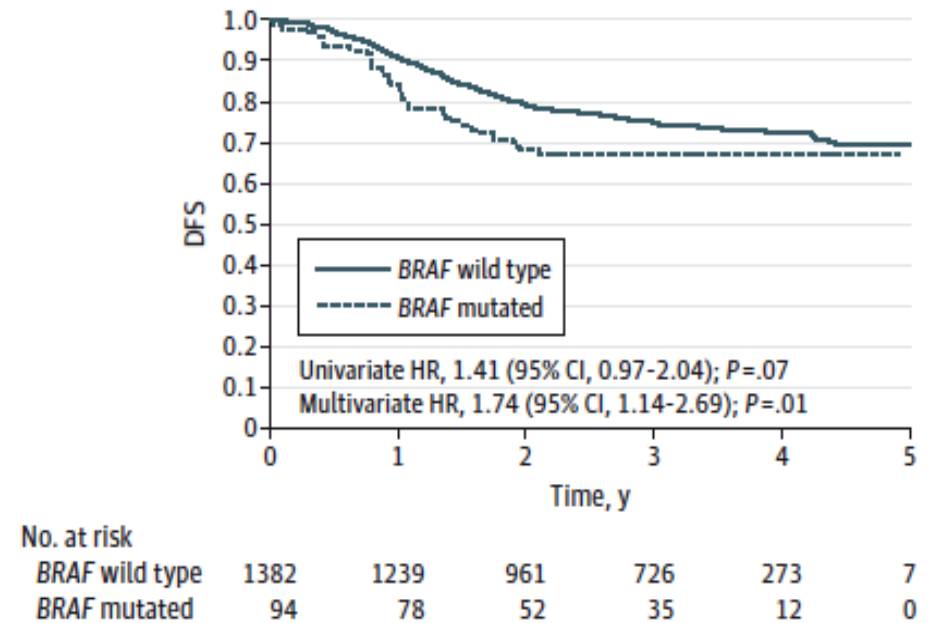
- BRAF
- HER2
- KRAS p.G12C
- Immunoscore



Ungünstige Prognose bei BRAF Mutation



B BRAF status in patients with microsatellite-stable tumors



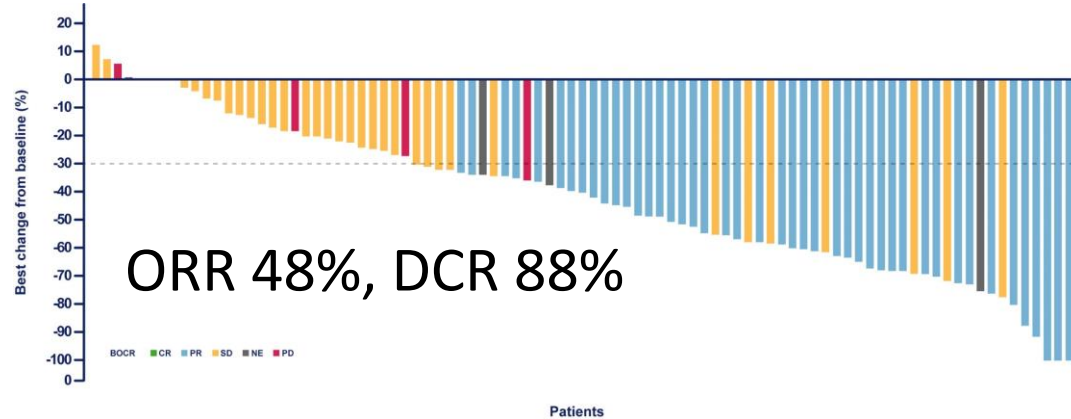
Sinicrope et al Gastroenterology 2015, Taieb et al JAMA Oncol 2016



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

Ein Kompetenznetzwerk des UKE

Encorafenib, Cetuximab und Binimetinib 1st line



Duration of exposure, median (range), months

Encorafenib	4.96 (0.09–15.40)
Binimetinib	4.67 (0.07–14.95)
Cetuximab	4.96 (0.23–15.15)

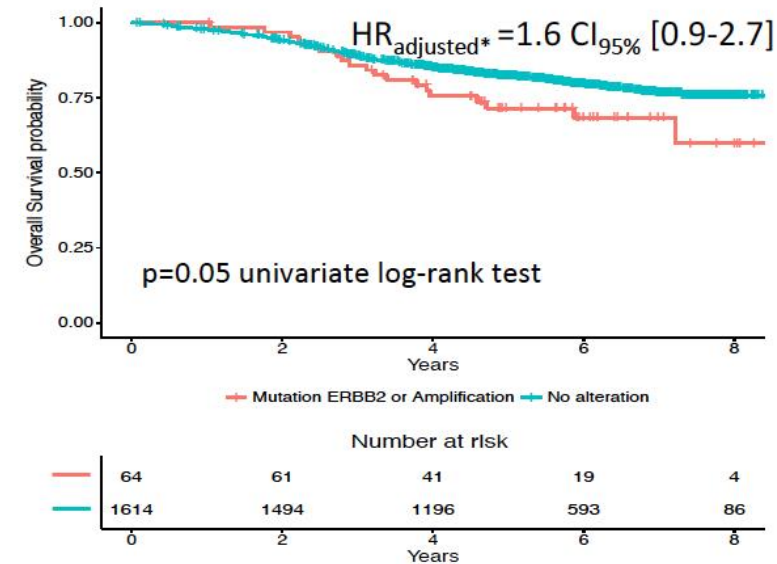
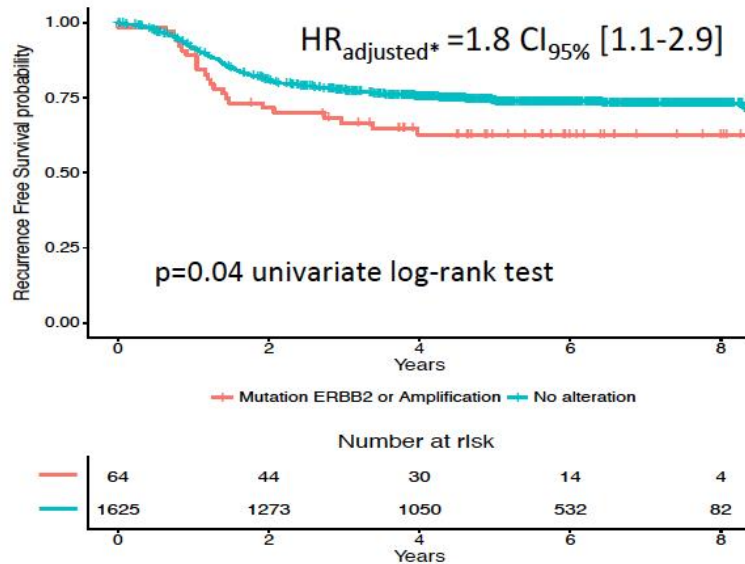
Relative dose intensity, median (range), %

Encorafenib	95.4 (31–100)
Binimetinib	93.3 (3–100)
Cetuximab	93.8 (5–109)

By preferred term	AEs (N=95)	
	All grades, n (%)	Grade ≥3, n (%)
Diarrhea	64 (67.4)	9 (9.5)
Nausea	43 (45.3)	8 (8.4)
Dermatitis acneiform	38 (40.0)	3 (3.2)
Rash	38 (40.0)	1 (1.1)
Vomiting	36 (37.9)	3 (3.2)
Abdominal pain	31 (32.6)	4 (4.2)
Dry skin	30 (31.6)	1 (1.1)
Asthenia	30 (31.6)	2 (2.1)
Constipation	25 (26.3)	-
Anemia	25 (26.3)	10 (10.5)
Decreased appetite	22 (23.2)	3 (3.2)
Fatigue	18 (18.9)	-
Dyspnea	15 (15.8)	-
Pyrexia	14 (14.7)	1 (1.1)
Vision blurred	13 (13.7)	-
Pruritus	12 (12.6)	-
Lipase increased*	12 (12.6)	10 (10.5)
Dysgeusia	12 (12.6)	-
Skin fissures	11 (11.6)	-
Paronychia	11 (11.6)	-
Amylase increased*	10 (10.5)	4 (4.2)
Headache	10 (10.5)	-
Back pain	10 (10.5)	1 (1.1)

Ungünstige Prognose bei HER2 Positivität

Recurrence Free survival and Overall Survival according to the *ERBB2* status determined by NGS



* Adjusted on RAS status, histological grading, perforation or occlusion pN and pT, age, tumor location, vascular and lymphatic invasion, treatment arm



Laurent-Puig et al ESMO 2016



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

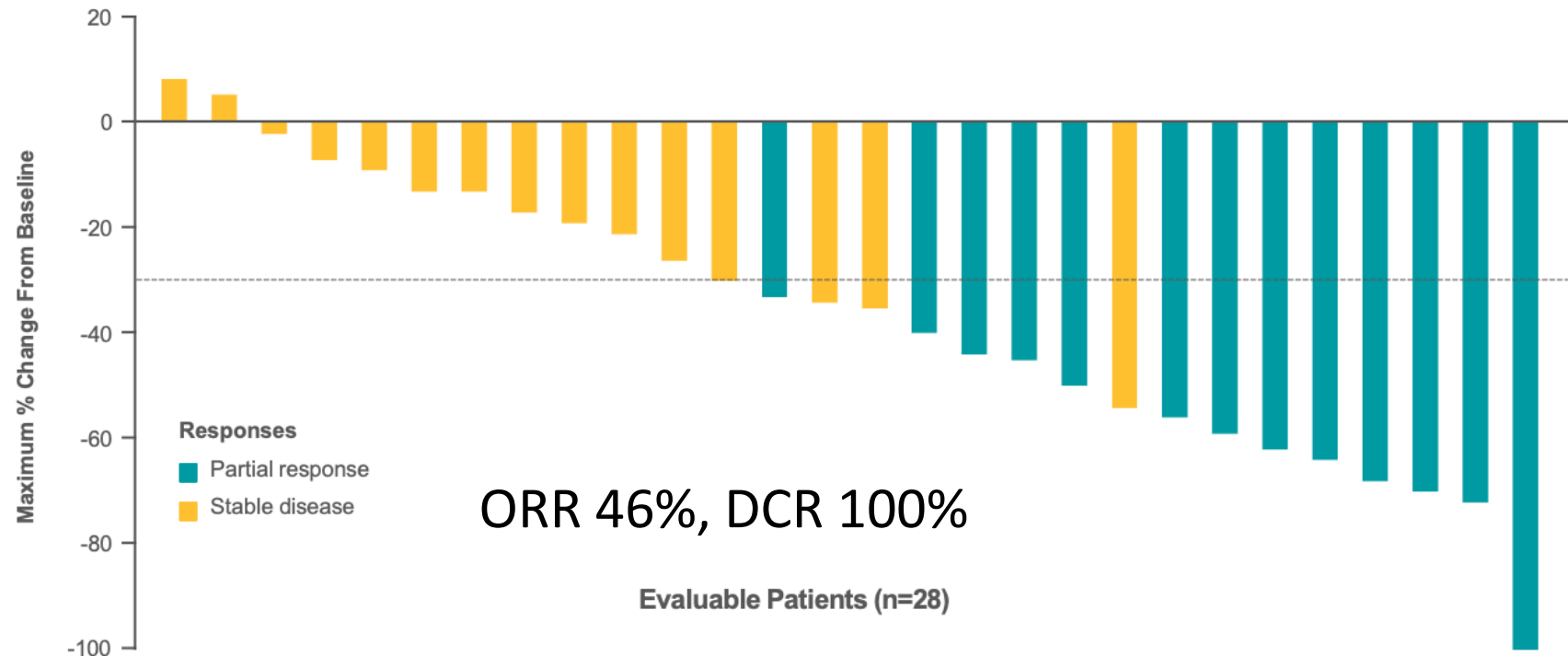
Ein Kompetenznetzwerk des UKE

HER2 gerichtete Therapien >1st line

	Fallzahl	ORR	mPFS	mOS
Trastuzumab + Lapatinib	27	30%	5.4	14
Trastuzumab + Pertuzumab	57	32%	2.9	11.4
Pertuzumab + T-DM1	30	10%	4.1	
T-DXd	53	45%	6.9	15.5
Trastuzumab + Tucatinib	84	38%	8.2	24.1
T-DXd	82	38%	5.8	13.4

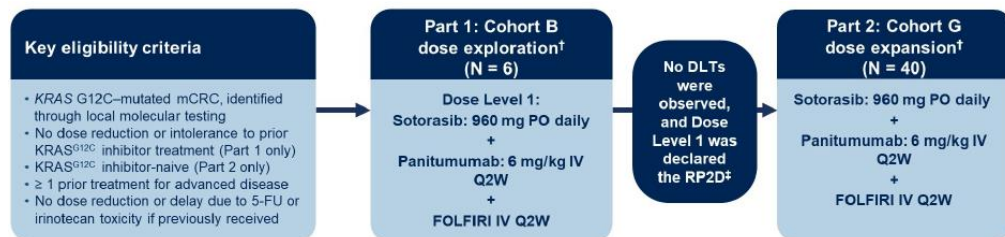
Sartore-Bianchi et al 2015, Merici-Bernstam et al 2019,
Sartore-Bianchi et al 2020, Siena et al 2021, Strickler et al
ESMO-GI 2022, Raghav et al ASCO 2023

KRASi/EGFRi bei KRAS p.G12C

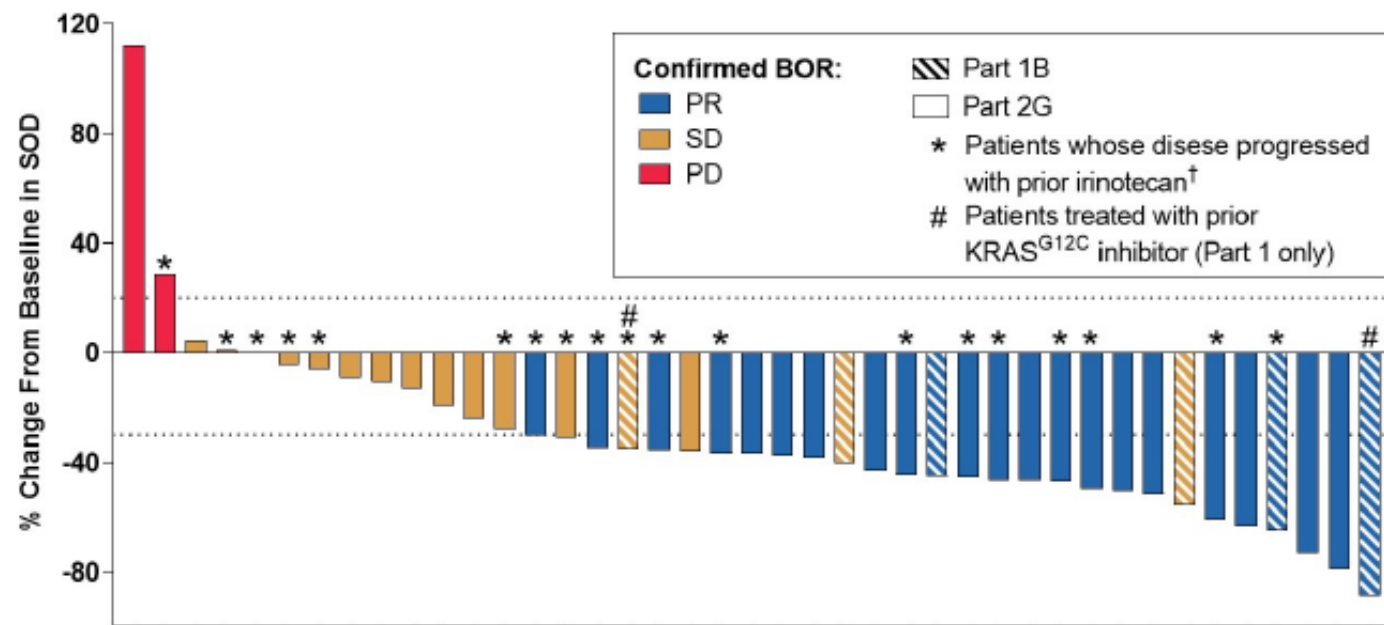


- Confirmed objective responses were observed in 46% (13/28^a); DCR was 100% (28/28)
- Tumor shrinkage of any magnitude occurred in 93% of patients

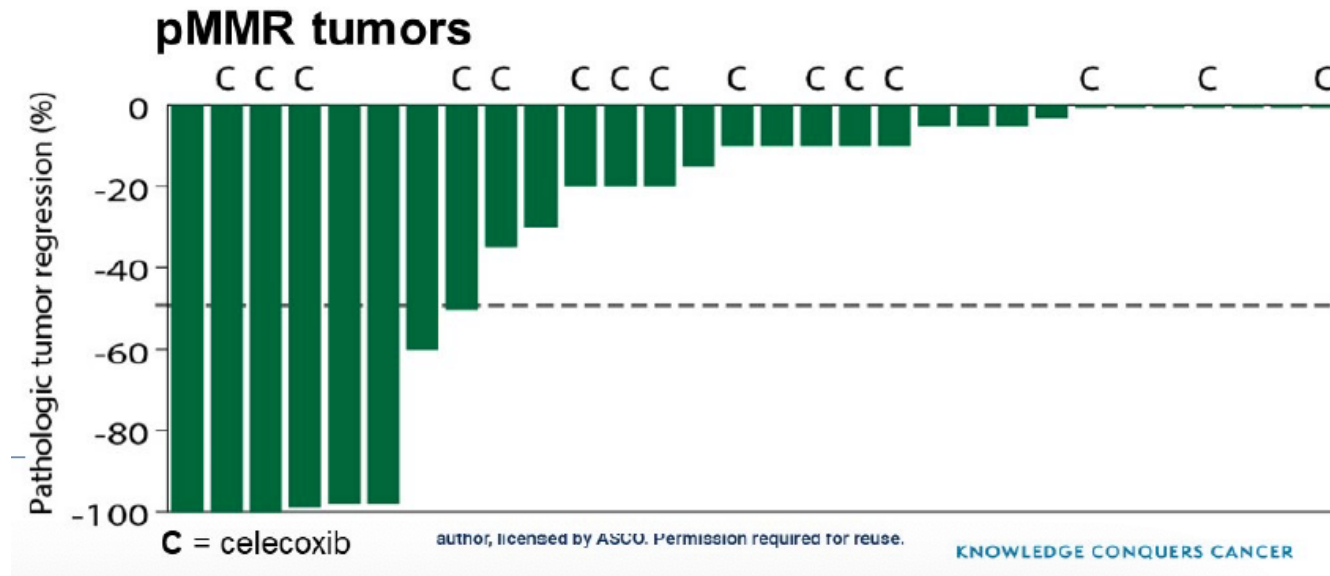
KRASi/EGFRi + Chemo bei KRAS p.G12C



ORR 55%, DCR 93%



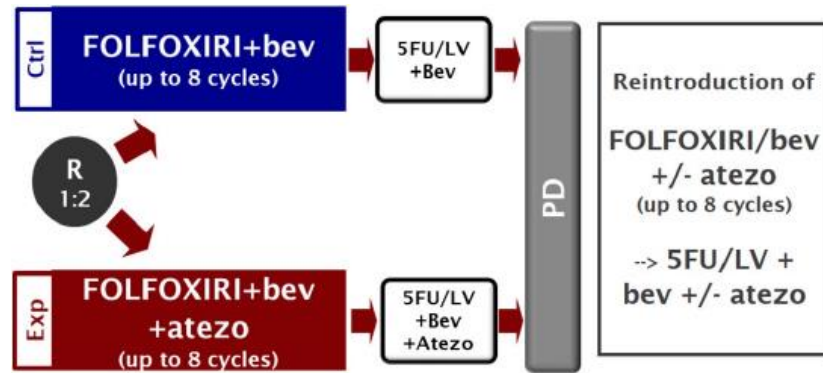
Immuntherapie bei MSS?



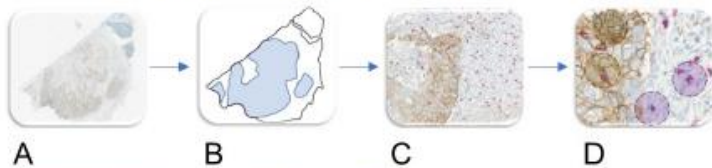
Nivo/Ipi (NICHE) – MSS Kohorte

pCR 29%

Immuntherapieprädiktoren bei MSS

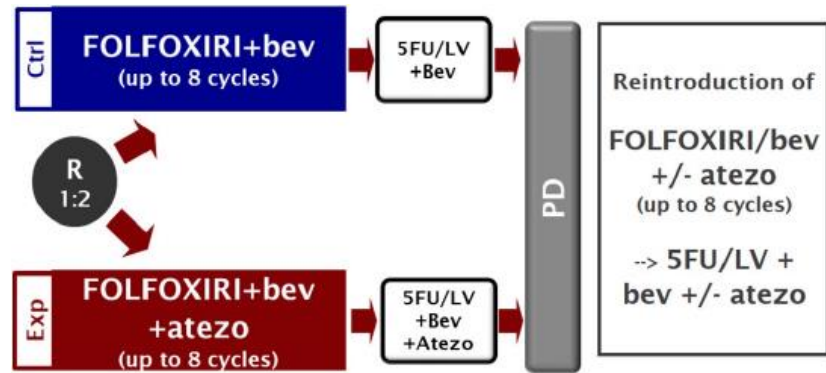


CD8+ and PD-L1+ cell densities and proximity between them, by means of HIC and digital pathology

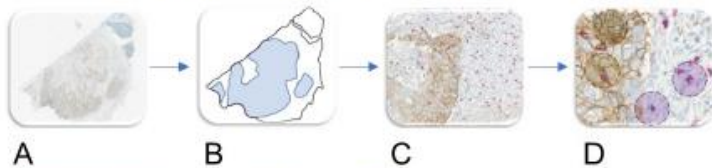


High IS-IC: high density of CD8+ and PD-L1+ cells and proximity between them
Low IS-IC: low density of CD8+ and PD-L1+ cells and proximity between them

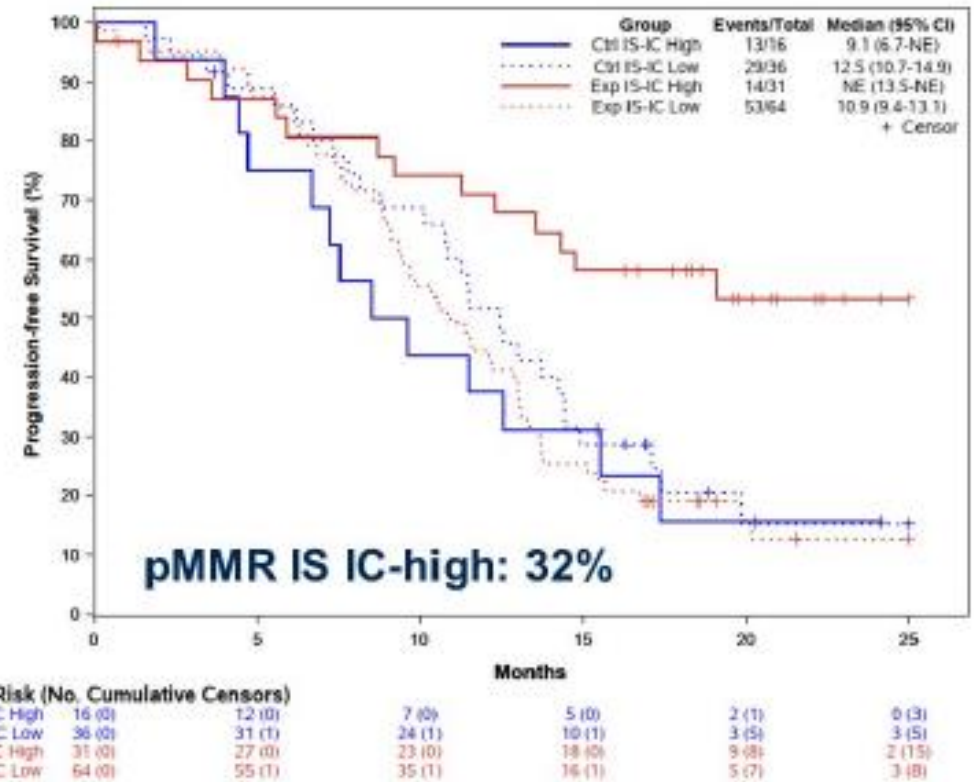
Immuntherapieprädiktoren bei MSS



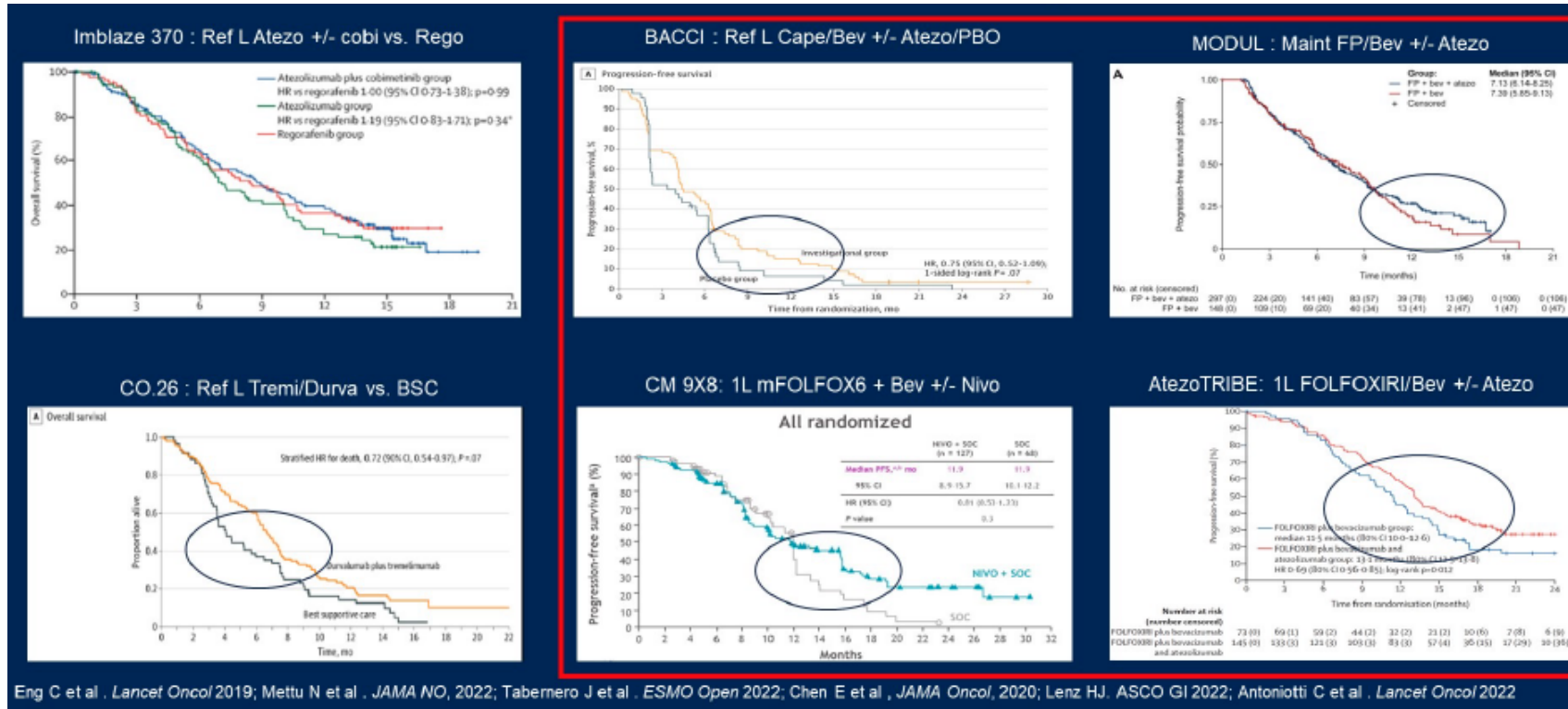
CD8+ and PD-L1+ cell densities and proximity between them, by means of HIC and digital pathology



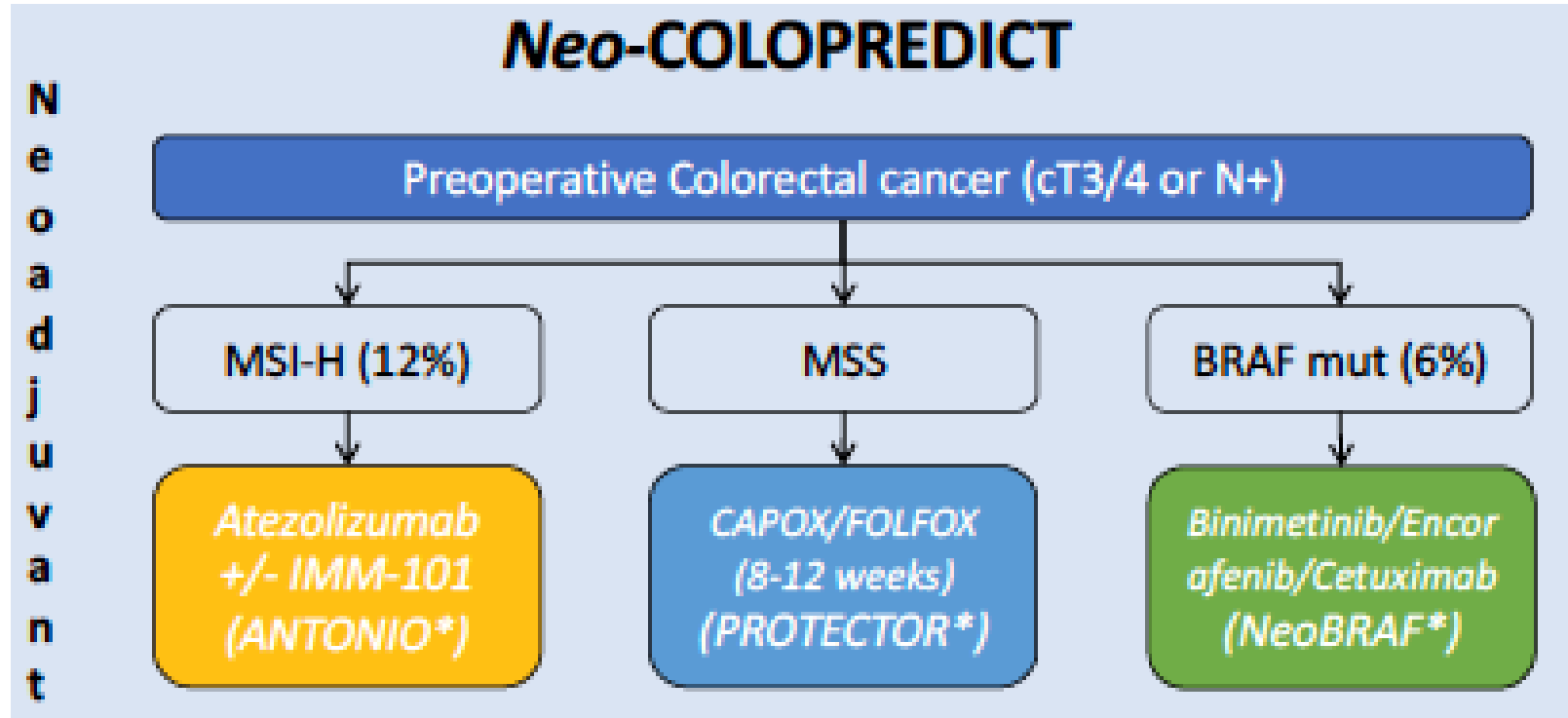
High IS-IC: high density of CD8+ and PD-L1+ cells and proximity between them
 Low IS-IC: low density of CD8+ and PD-L1+ cells and proximity between them



Immuntherapiesensitive Subgruppe?



AIO - NeoCOLOPREDICT Studien Plattform



→ aktiv

→ aktiv

Radiologically (CT) staged disease as: T3-4 (as invasion of surrounding tissue structures or organs) and/or nodal positive (N+ defined as regional lymph node(s) without fat hilus and short axis diameter of ≥ 1 cm), M0.

Colopredict Plus 2.0 Studie – Ergebnisse

	Gesamt	MSI	MSS
	2595	577 (22,2%)	2018 (77,8%)
Mittleres Alter	73	76	72
Alter <=70	1106	190 (17,2%)	916 (82,8%)
70-75	421	92 (21,9%)	329 (78,1%)
Alter >75	1052	290 (27,6%)	762 (72,4%)
Mann	1340	175 (13,1%)	1165 (86,9%)
Frau	1240	396 (31,9%)	844 (68,1%)
Stadium II	1318	332 (25,2%)	986 (74,8%)
Stadium III	1145	216 (18,8%)	930 (81,2%)
Rechtes Colon	1517	472 (31,1%)	1045 (68,9%)
Linkes Colon	1029	97 (9,4%)	933 (90,6%)
BRAF mt	524	359 (68,5%)	165 (31,5%)
RAS mt	1075	107 (10%)	968 (90%)



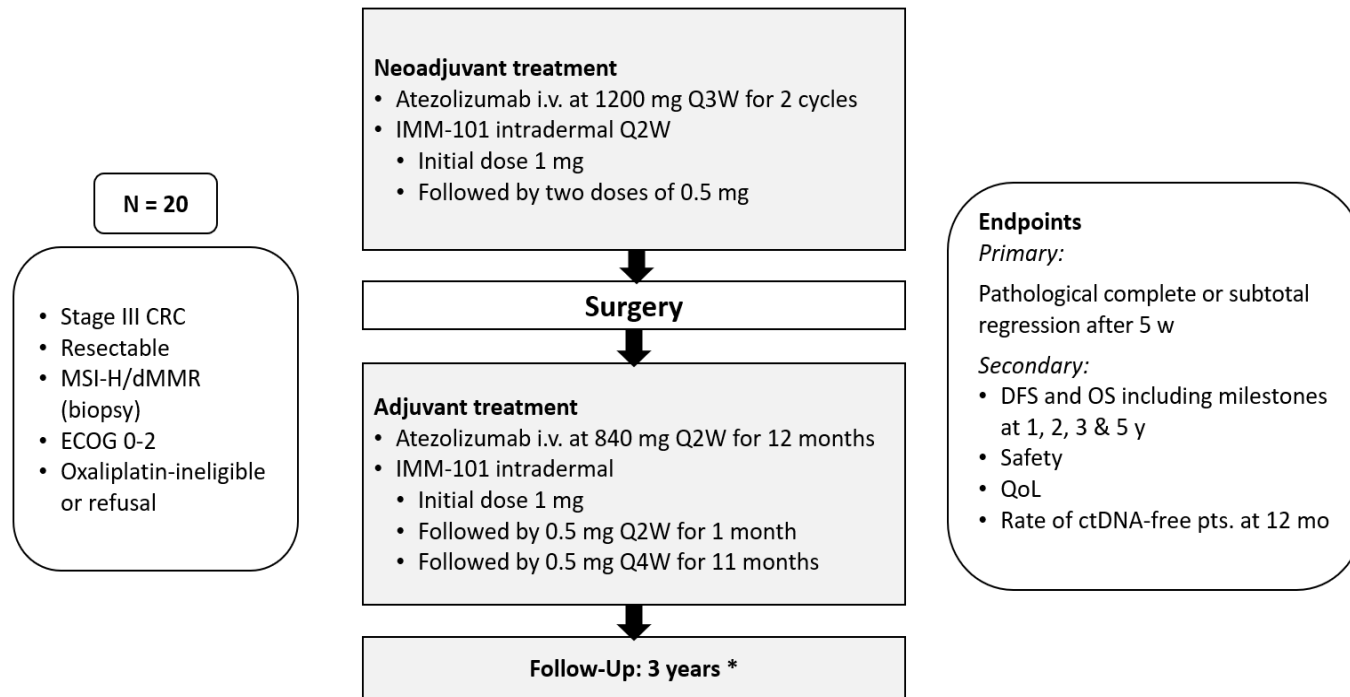
Noepel-Duennebacke et al., .Z Gastroenterol. 2020



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

Ein Kompetenznetzwerk des UKE

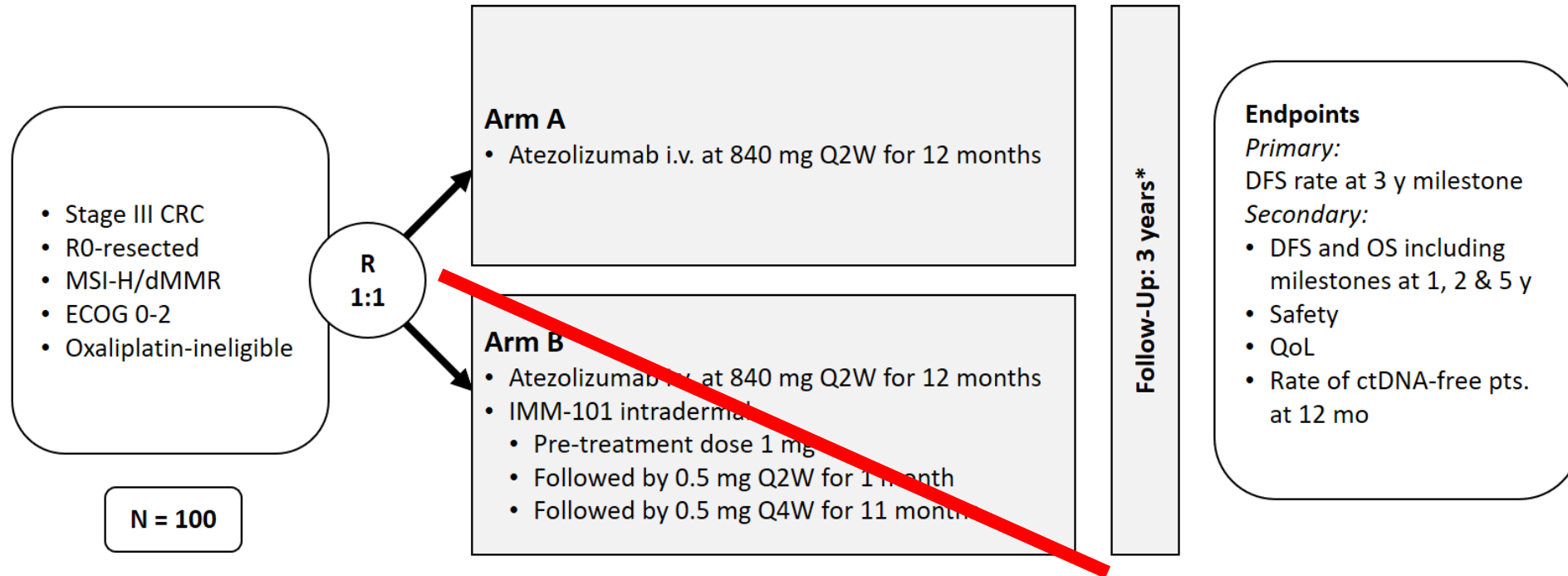
ANTONIO-neoadjuvanter Teil



* Study termination after last patient reached 3-year milestone. Subsequent yearly follow-up for survival and DFS, where applicable.

Aktuell on hold wegen Lieferengpässen des IMP IMM-101
Amendment zur Fortführung mit Atezolizumab als Monotherapie ist gestellt

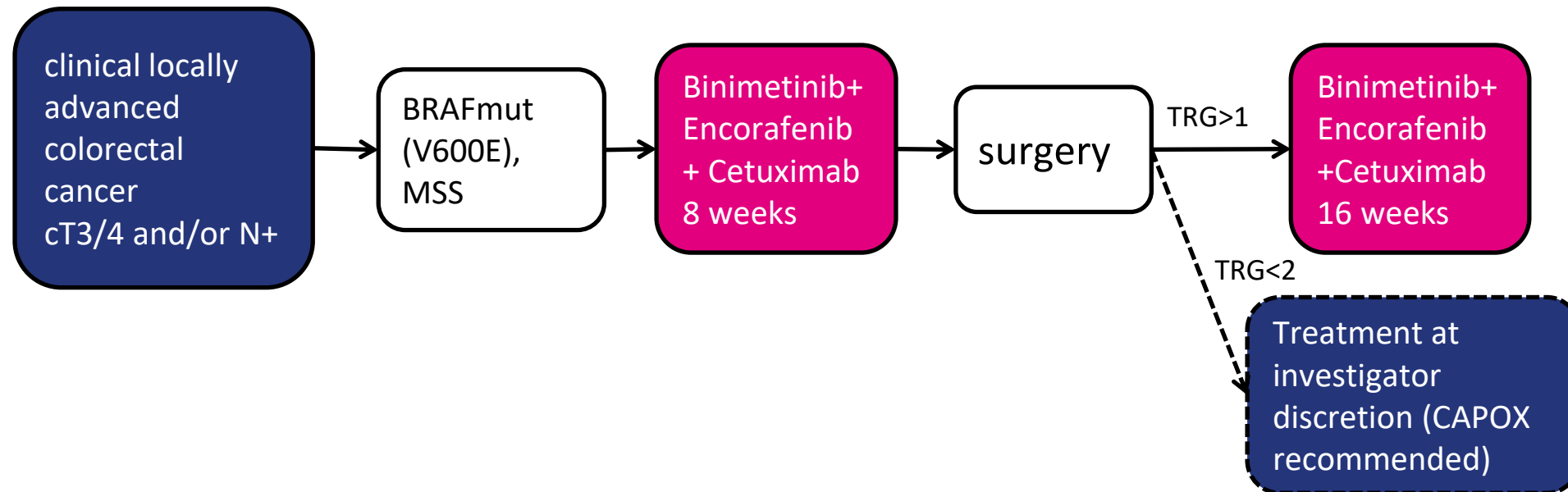
ANTONIO-adjuvanter Teil



* Study termination after last patient reached 3-year milestone.
Subsequent yearly follow-up for survival and DFS, where applicable.

NEOBRAF - Zielgerichtete Neoadjuvanz und Wirksamkeits-stratifizierte Adjuvanz

NEOBRAF

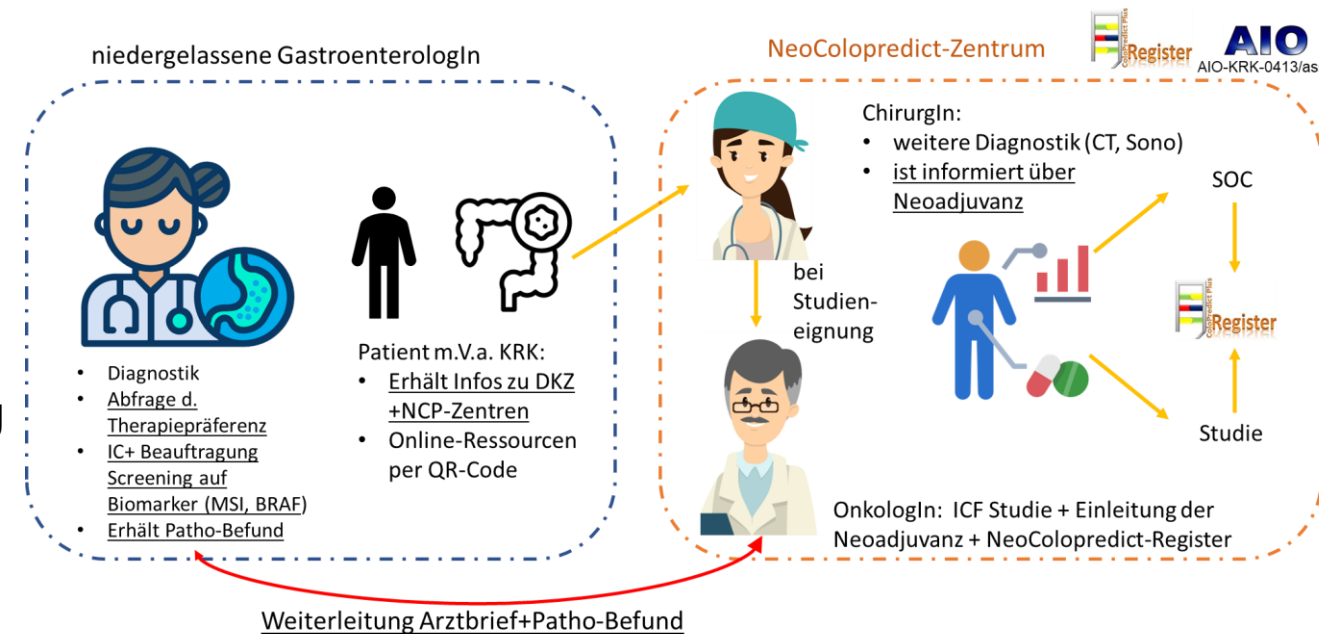


Probleme neoadjuvante Allokation

- postdiagnostische und präoperative Molekulargenetik
- aktuell chirurgische Ambulanz/Poliklinik bei präoperativer Vorstellung
- umfassenderer und schnellerer Zugang?

Neoadjuvante Therapie beim frühen Kolonkarzinom

1. Einbindung ambulanter Versorger Gastroenterologie in Studienkonzepte und Veranlassung von zugelassenen molekularen Screeninguntersuchungen
2. Mögliche Einbindung lokaler Institute für Pathologie in molekulare Screeningprozesse
3. Gezielte und transparente Patientenzuweisung bei Interesse an Studienkonzepten
4. Neo-CPP Plattform
5. Einbinden von Patient*innen/Partizipation (APP)



Zusammenfassung

- neoadjuvante Therapie von hoher Relevanz und wohl baldiger Standard
- viele offene Fragen
 - Relevanz des pathohistologischen Ansprechens und Steuerung der Adjuvanz
 - ctDNA zur Therapiesteuerung
 - Rolle der zielgerichteten Therapie
 - Integration neuer Substanzen/Immuntherapie

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit

stein@hope-hamburg.de

