

# Update Kolonkarzinom / Rektumkarzinom 2023

Bruno Köhler  
Dirk Jäger



Colorectal



NATIONALES CENTRUM  
FÜR TUMORERKRANKUNGEN  
HEIDELBERG

# Lokal Fortgeschrittenes Rektumkarzinom

**Total Neoadjuvante Therapie**

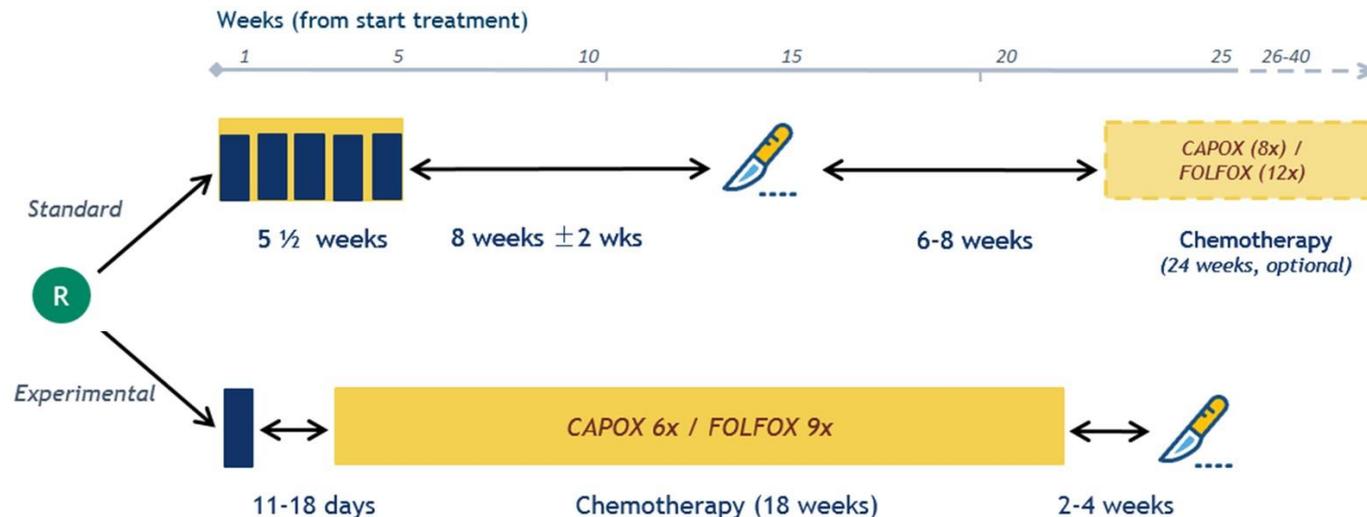
-

**Der neue Standard?**

# Totale neoadjuvante Therapie - RAPIDO

Einschlusskriterien:  
cT4a/b, EMVI+, cN2, CRM+, laterale LK+

## Study design



**Standard:** week 1-6: 28x1.8 Gy or 25x2 Gy at working days combined with capecitabine b.i.d. 825 mg/m<sup>2</sup> (twice daily) day 1-33-38.

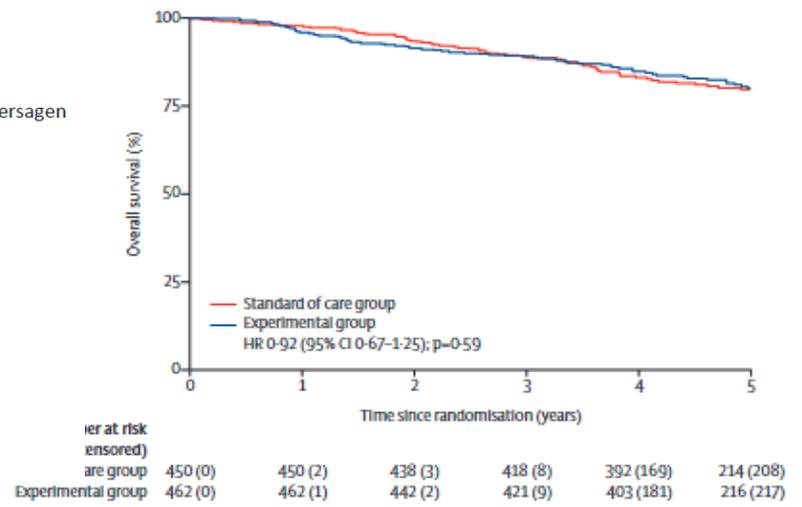
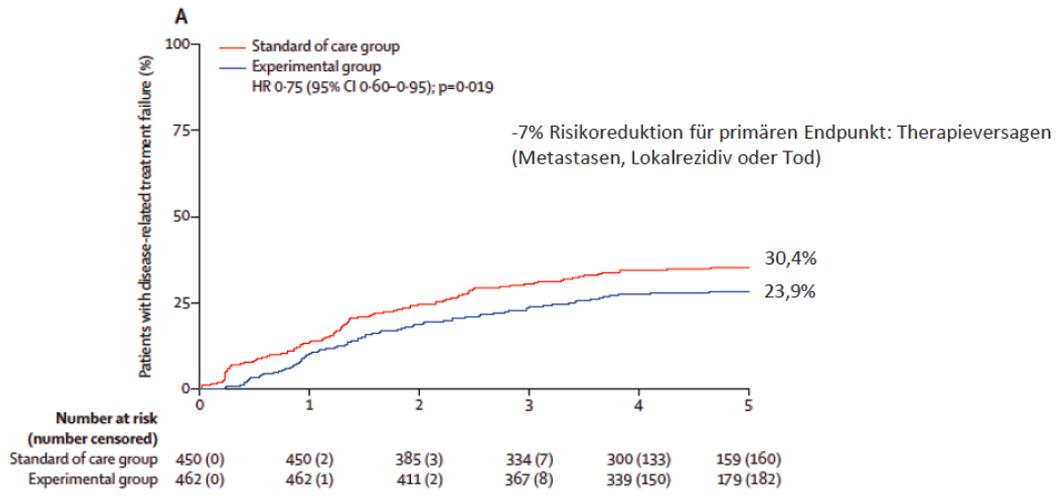
**Experimental:** week 1: 5x5 Gy, week 3-20: 6x CAPOX (capecitabine b.i.d. 1000 mg/m<sup>2</sup> (twice daily) day 1-14 every 3 weeks orally, oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> day 1 every 3 weeks iv or alternatively 9x FOLFOX4 (folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin all iv every 2 weeks)

# Totale neoadjuvante Therapie - RAPIDO trial



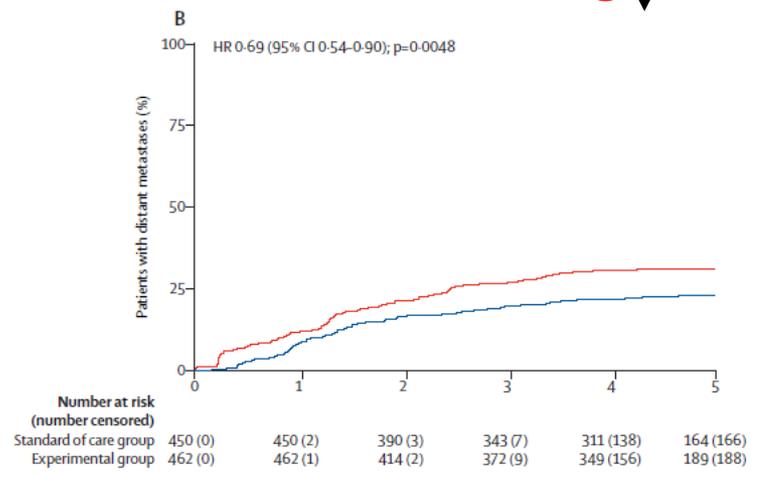
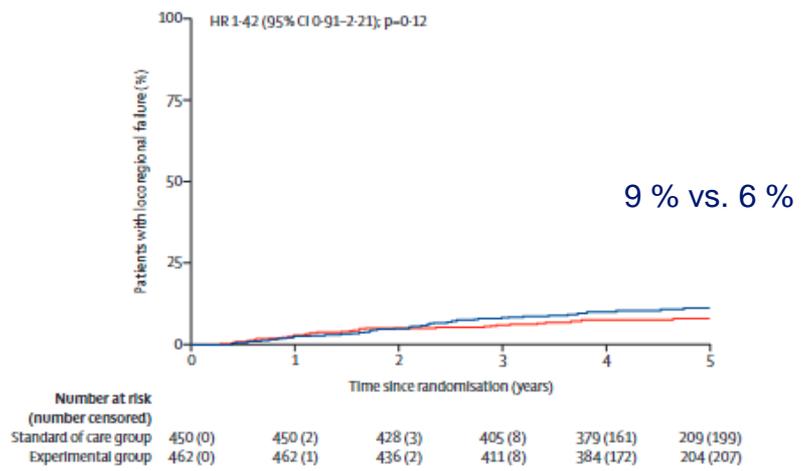
„Disease related failure“ ↓

OS ↔



Lokalrezidiv ↑

Metastasierung ↓



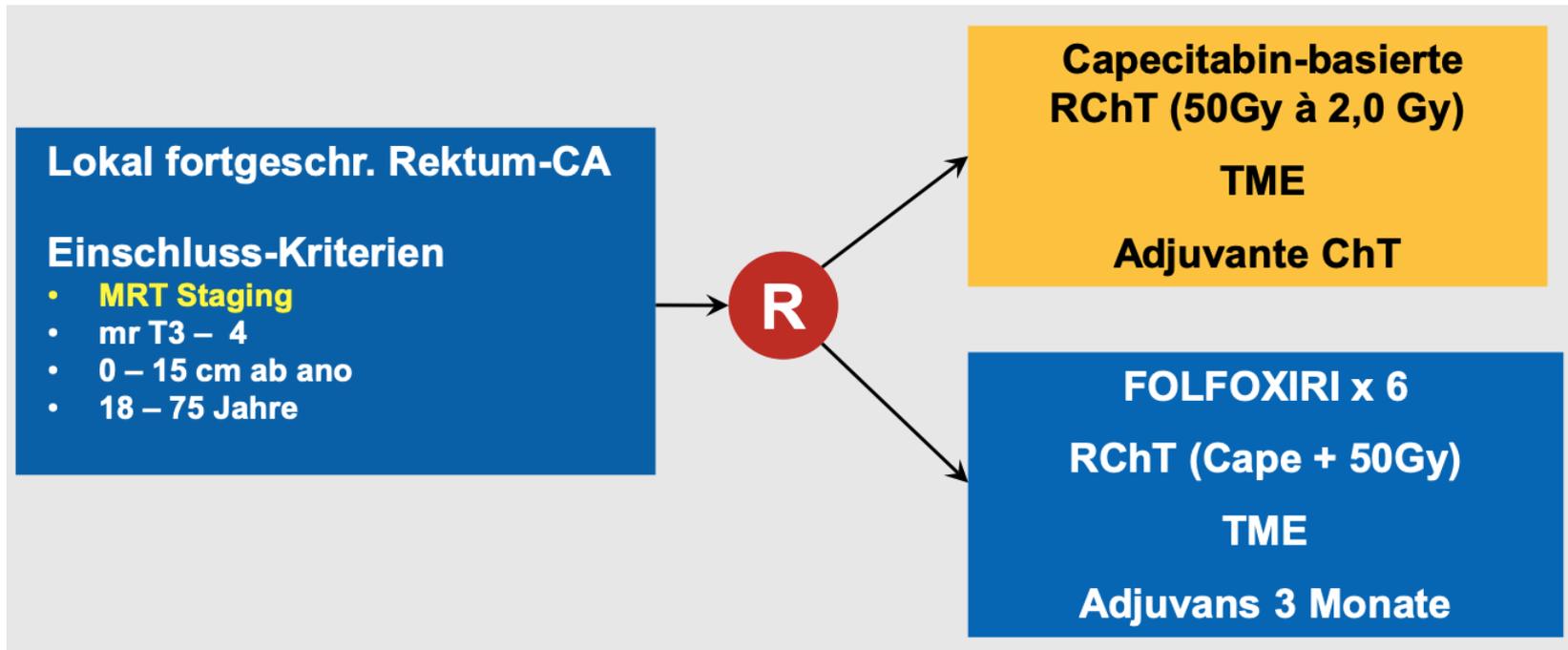
# Total neoadjuvante Therapie nach RAPIDO

- „Disease-related treatment failure“ signifikant verbessert
- Weniger distante Metastasierung
- Nicht signifikant mehr Lokalrezidive im experimentellen Arm
- Weniger schwergradige Nebenwirkungen (CTC Grad  $\geq 3$ ) in  
38% vs. 34%
- Aber → Kein Überlebens-Vorteil

**FAZIT – Wahrscheinlicher Vorteil für gut ausgewählte Pat. (N+/ $>$ T3/CRM+)**

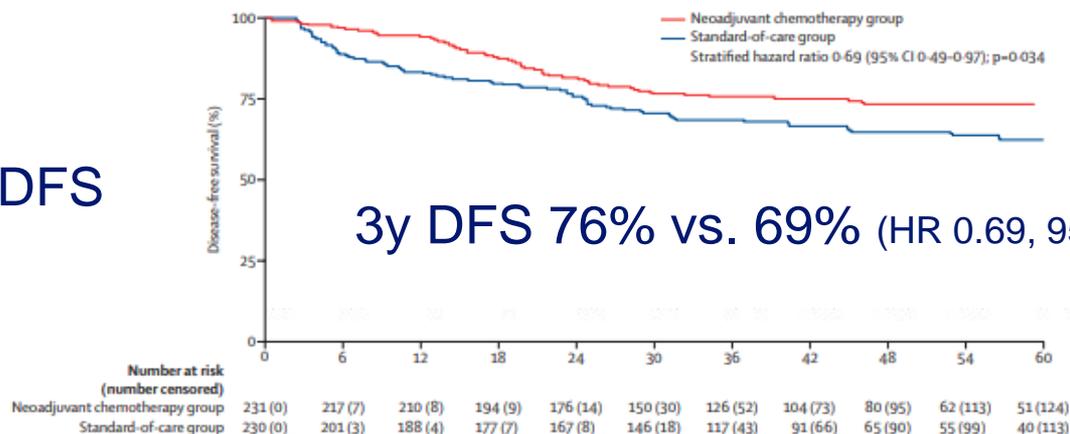
# Totale neoadjuvante Therapie

## PRODIGE-23



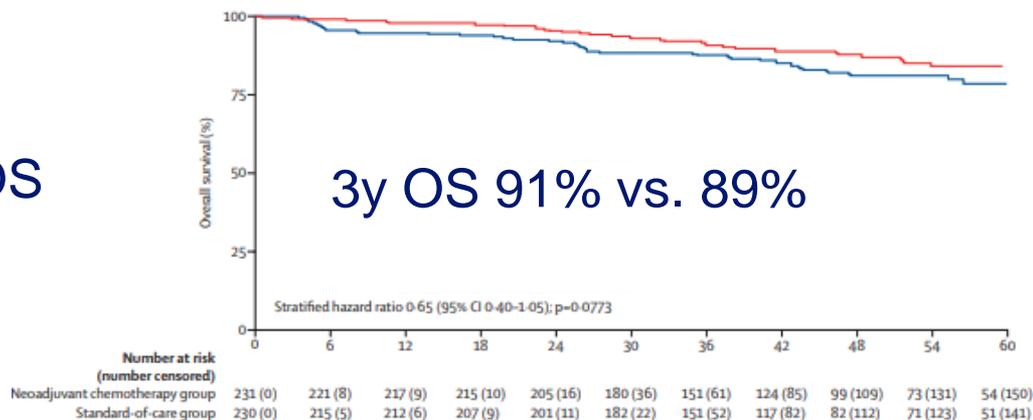
# Totale neoadjuvante Therapie PRODIGE-23

DFS



3y DFS 76% vs. 69% (HR 0.69, 95% CI 0.49-0.97, p=0.034)

OS



3y OS 91% vs. 89%

# Totale neoadjuvante Therapie

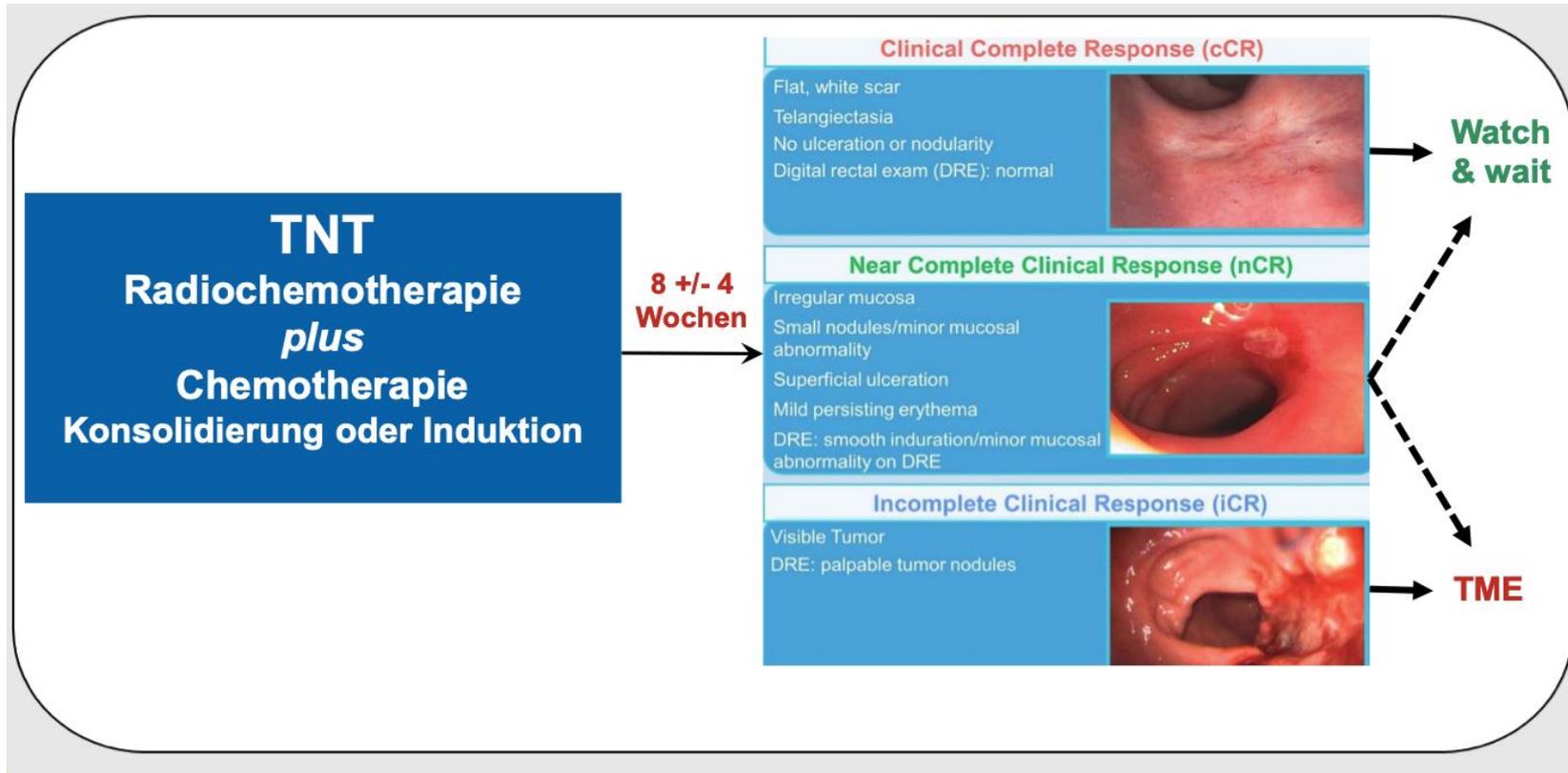
## RAPIDO & PRODIGE 23

	RAPIDO	PRODIGE23
Patienten (n)	920	461
Design experimenteller Arm	5x5 Gy → 18 w CapOx / FOLFOX → TME → keine weitere Therapie	12 w FOLFIRINOX → RChT → TME → 3 Monate FOLFOX
Tumore	cT4a/b, EMVI+, cN2, CRM+, laterale LK+	cT3 (mit hohem Rezidivrisiko), T4
CRM positiv im MRT	61%	27%
pCR	28%	28%
DFS (HR)	0.75 (95% CI 0.60-0.96)	0.69 (95%CI 0.49-0.97)
Lokalrezidivrate	9% vs. 6%	5% vs. 7%

**→ Therapie analog RAPIDO da vergleichbare Ergebnisse bei weniger intensiver Chemotherapie und damit besserer Verträglichkeit**

# Organerhalt nach TNT

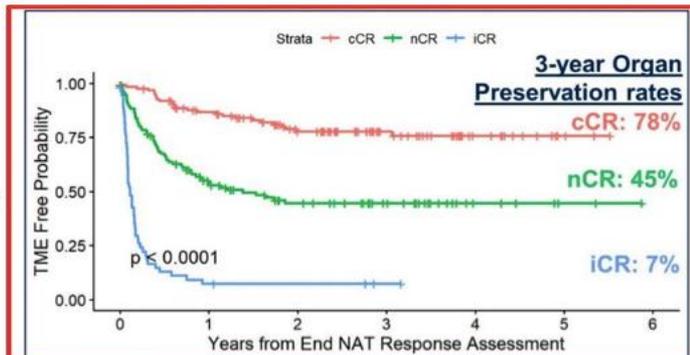
## OPRA – Procedere nach Re-Staging



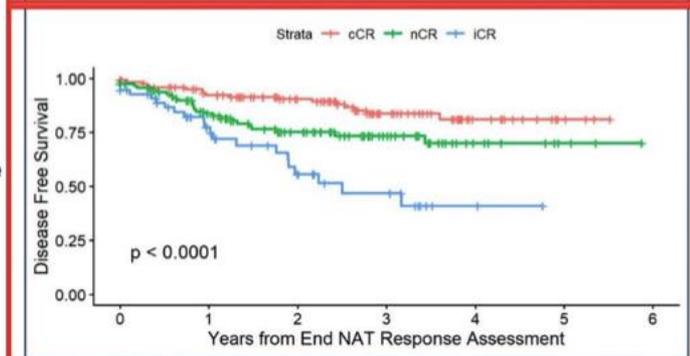
# Organerhalt nach TNT

## OPRA – Procedere nach Re-Staging

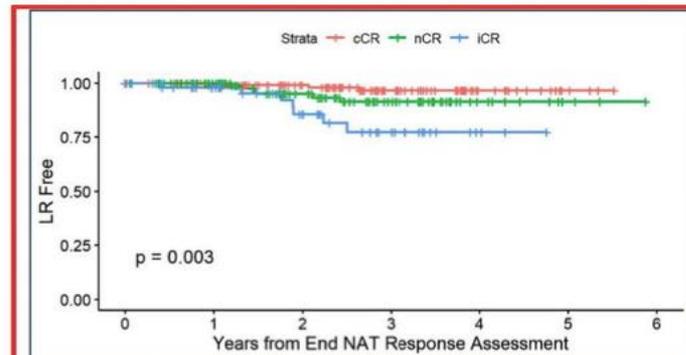
Organ Preservation



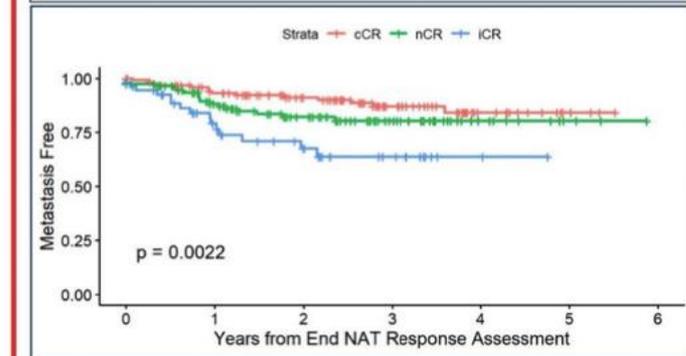
Disease-Free Survival



Local Recurrence-Free Survival



Metastasis-Free Survival



# Follow-up-Empfehlungen bei Organerhalt

Table 2 | **Consensus follow-up methods and intervals for organ preservation strategies**

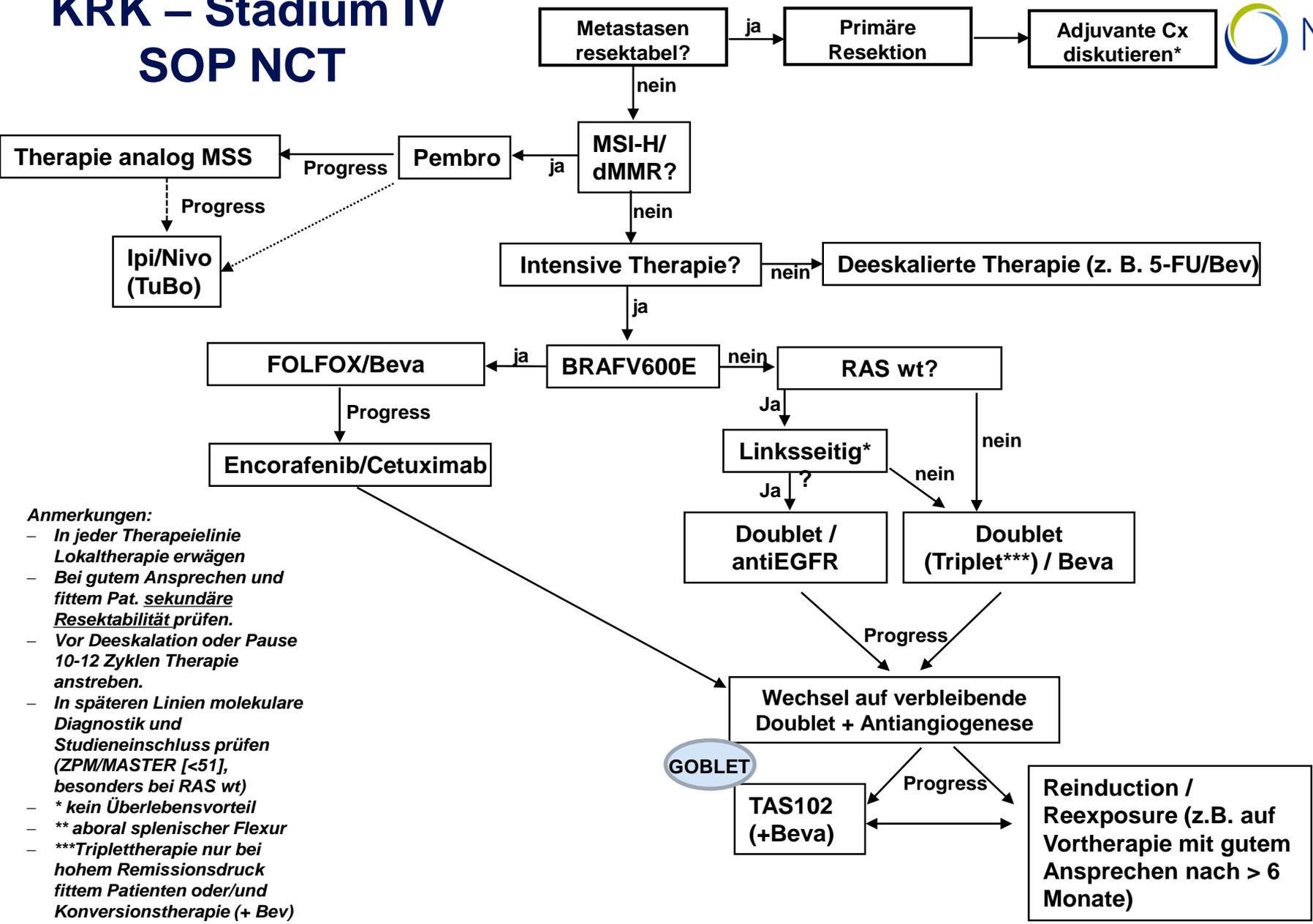
Year	Serum carcino-embryonic antigen	DRE	Endoscopy	Pelvic MRI	Chest and/or abdominal CT
1	3 months	3–4 months	3–4 months	3–4 months	6–12 months
2	3 months	3–4 months	3–4 months	3–4 months	Annually
3	3 months	6 months	6 months	6 months	Annually
4	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually
5	6 months	6 months	6 months	6 months	Annually

First follow-up assessments typically occur at 6–8 weeks following completion of preoperative or definitive treatment. DRE, digital rectal examination.

# **Kolorektales Karzinom Stadium IV**

## **Systemtherapie – SOP NCT**

# KRK – Stadium IV SOP NCT



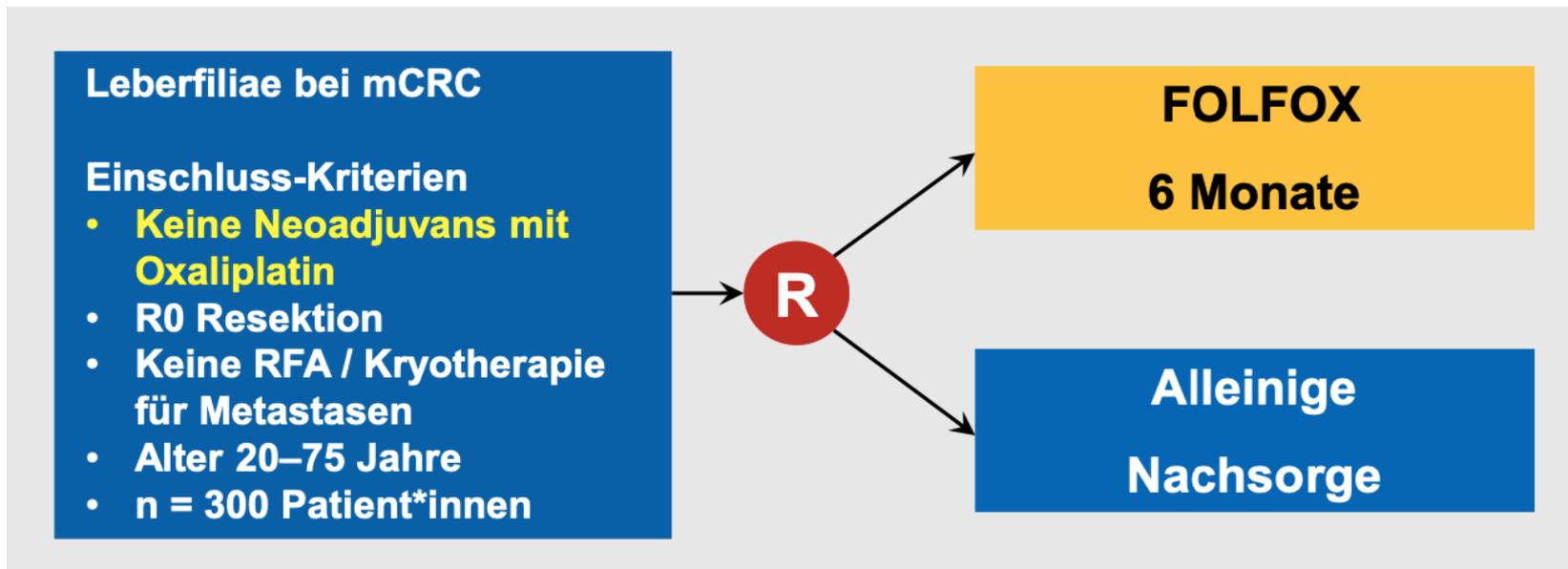
- Anmerkungen:**
- In jeder Therapieelinie Lokaltherapie erwägen
  - Bei gutem Ansprechen und fittem Pat. sekundäre Resektabilität prüfen.
  - Vor Deeskalation oder Pause 10-12 Zyklen Therapie anstreben.
  - In späteren Linien molekulare Diagnostik und Studieneinschluss prüfen (ZPM/MASTER [ $<51$ ], besonders bei RAS wt)
  - \* kein Überlebensvorteil
  - \*\* aboral splenischer Flexur
  - \*\*\*Triplettherapie nur bei hohem Remissionsdruck fittem Patienten oder/und Konversionstherapie (+ Bev)

# **Kolorektales Karzinom Stadium IV**

**Metastasen Chirurgie:  
Adjuvante Therapie ja oder nein?**

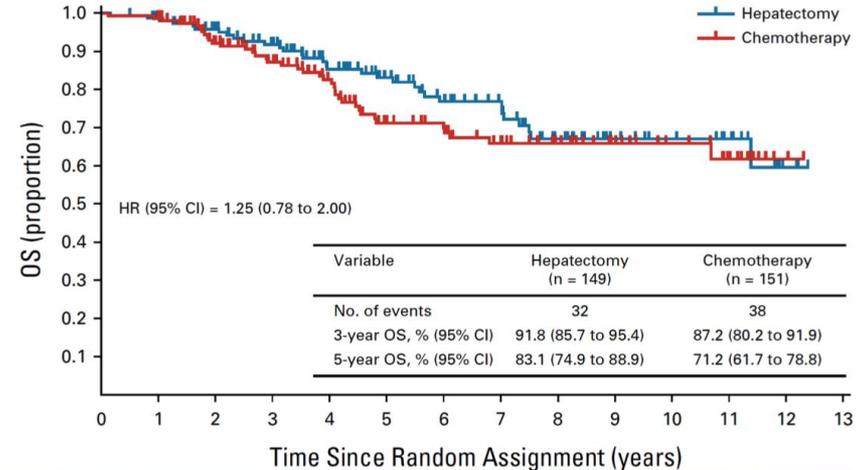
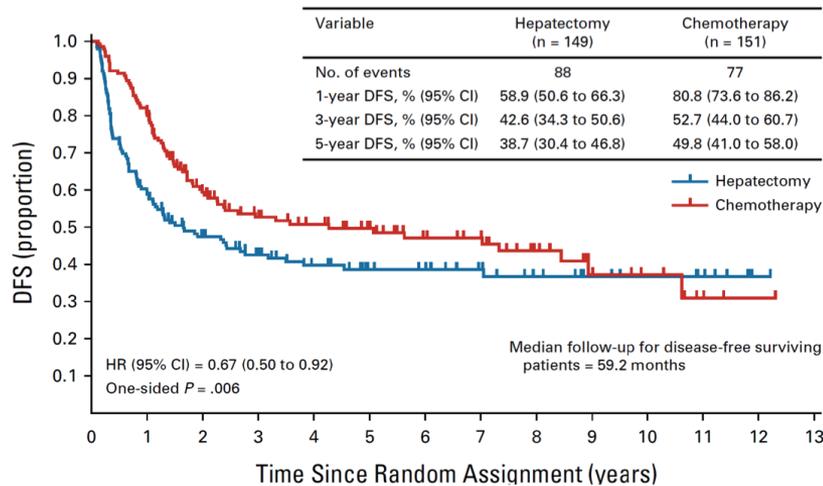
# Adjuvante Therapie nach Leberfiliae-Resektion

## JCOG0603-Studie



# Adjuvante Therapie nach Leberfiliae-Resektion

## JCOG0603-Studie



→ Adjuvante Chemotherapie mit 12 Zyklen FOLFOX nach Hemihepatektomie verbessert das DFS signifikant, kein OS-Vorteil (negativer Effekt)

# Adjuvante Therapie nach Leberfiliae-Resektion

- Nach aktueller Datenlage bei (synchroner oder metachroner) Metastasierung **nach R0 Resektion kann keine Empfehlung zur Adjuvanz** gegeben werden.
- Kein Überlebensvorteil vs. klar belegte Toxizität

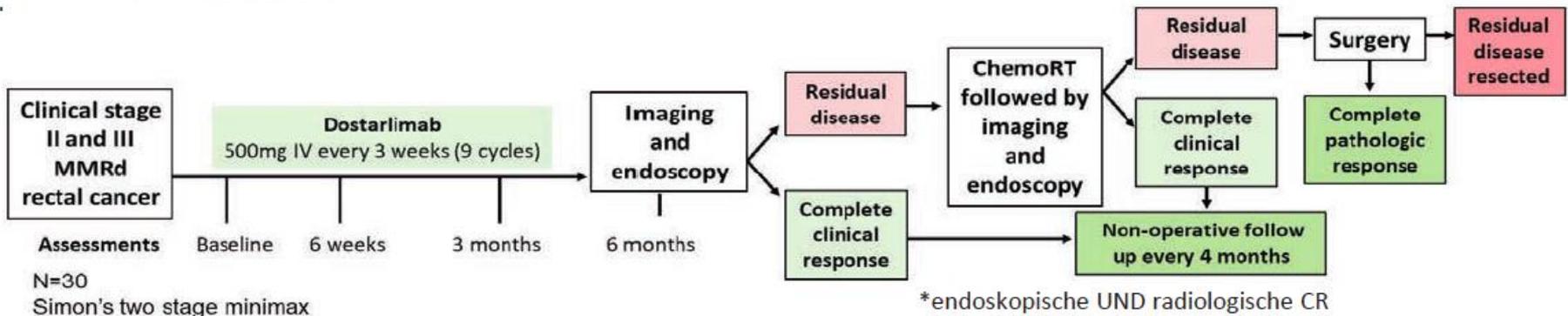
# Kolorektales Karzinom Stadium IV

**Sonderfall:  
dMMR/MSI**

# Neoadjuvante Immuntherapie bei MMRd Rektumkarzinomen im Stadium II + III

## Neoadjuvant PD-1 blockade for stage II/III MMRd rectal cancer

NCT 04165772



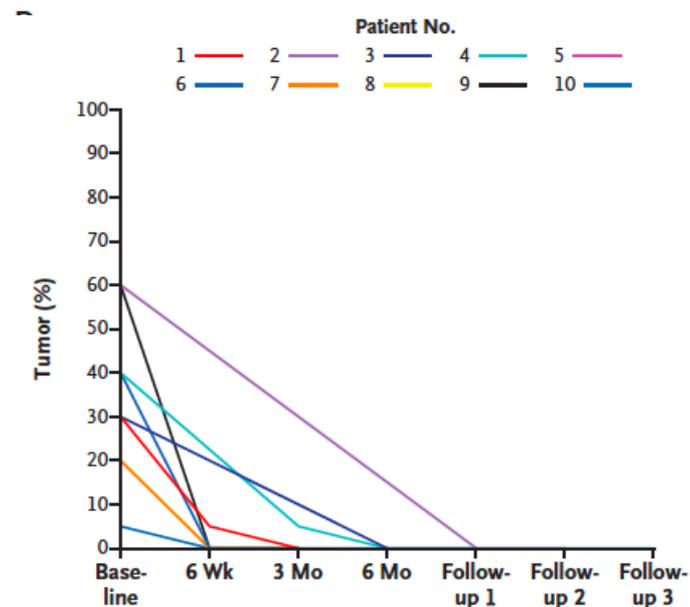
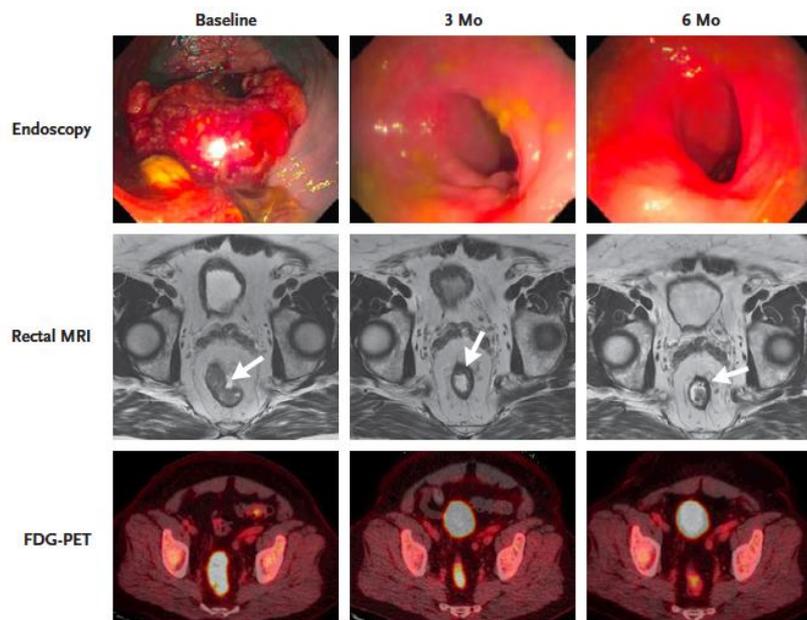
### Primary Objectives:

- Overall response rate (ORR) of PD-1 blockade
- The pathologic complete response (pCR) or complete clinical response (cCR) rate at 12 months after PD-1 blockade with or without chemoradiation

### Secondary Objectives:

- Safety and tolerability

# Neoadjuvante Immuntherapie bei MMRd Rektumkarzinomen im Stadium II + III



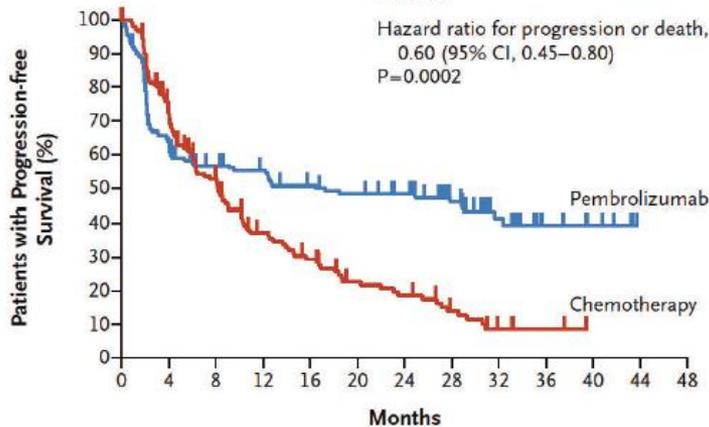
→ Alle 12 Patienten nach 6 Monaten Dostarlimab in cCR

# Erstlinientherapie met. CRC MSI-H/dMMR mit Pembrolizumab

Primärer Endpunkt: PFS

Response Rate: 43,8% vs. 33,1%  
CR: 11%

Hazard ratio for progression or death,  
0.60 (95% CI, 0.45–0.80)  
P=0.0002

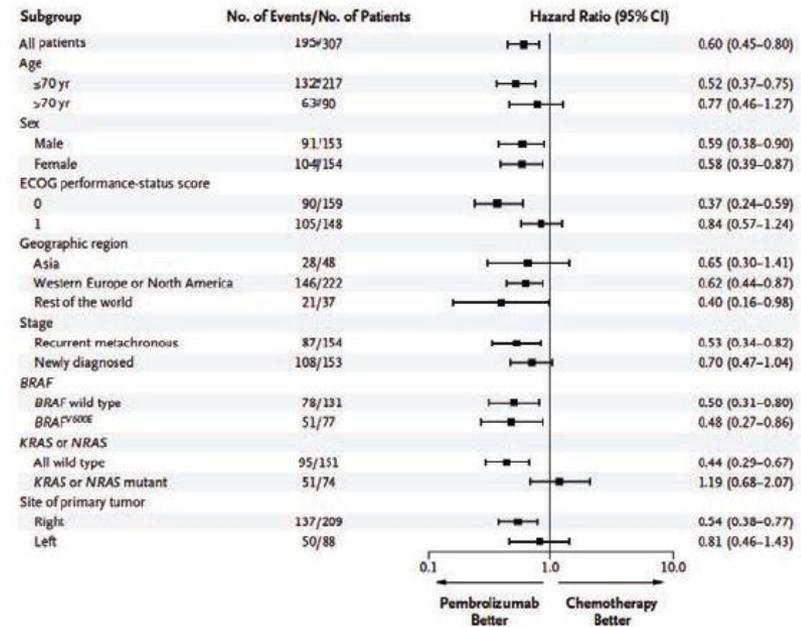


No. at Risk

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapy	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

**mPFS 16.5 vs. 8.2 Mo.**

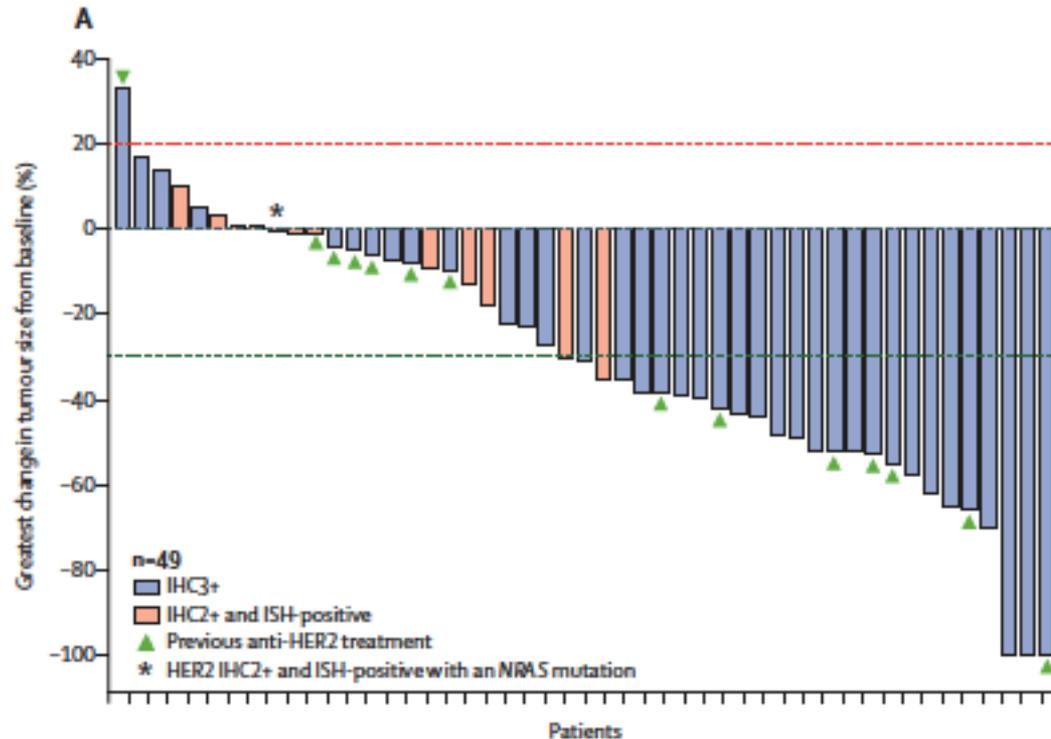
→ PFS mit Pembrolizumab signifikant besser im Vergleich zur Standard-Chemotherapie



# **Kolorektales Karzinom Stadium IV**

**Zielgerichtete Therapie:  
HER2**

# HER2 positives vorbehandeltes mCRC DESTINY-CRC01 (Phase 2)



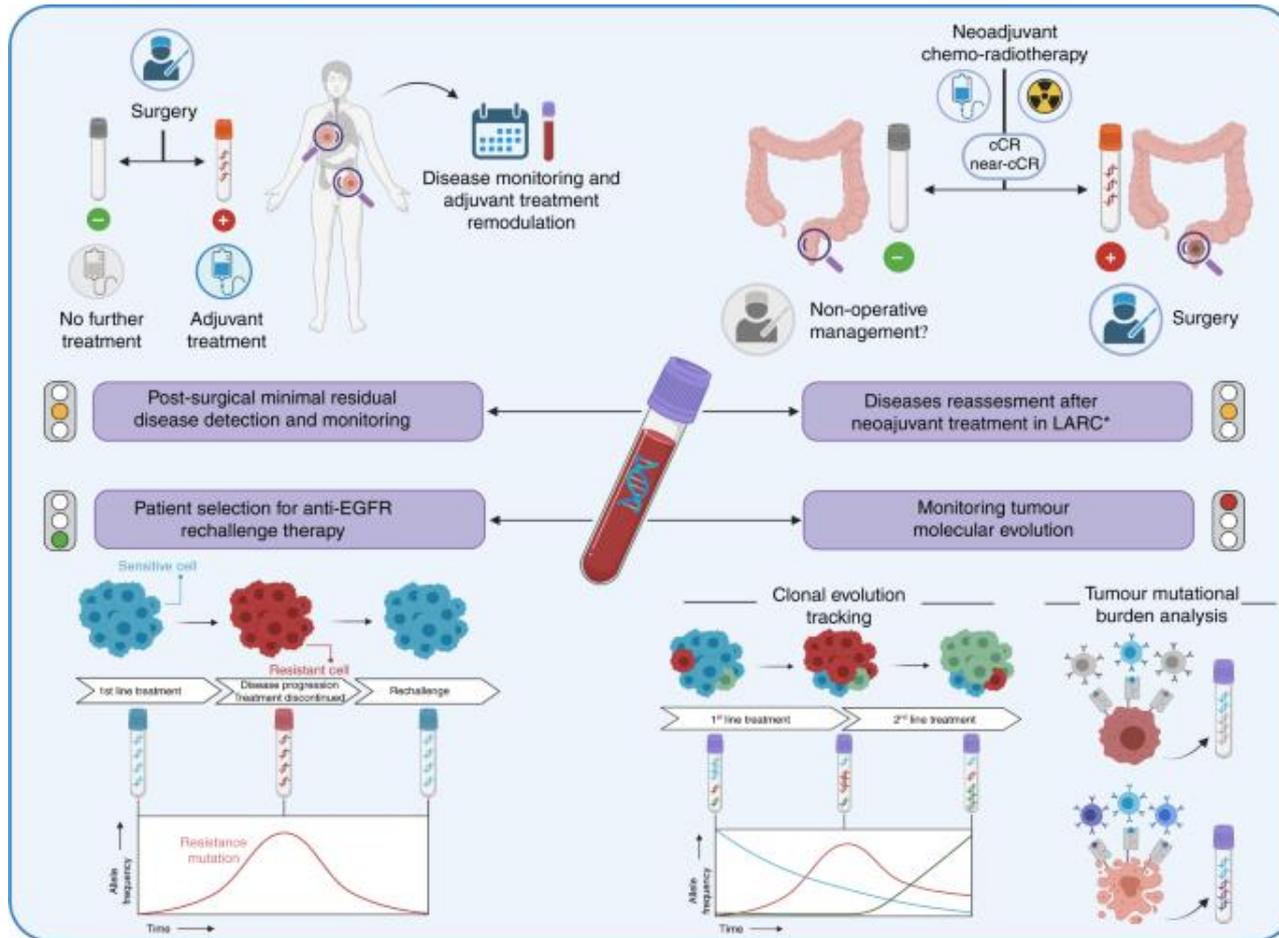
→ Trastuzumab deruxtecan ist eine Option in HER2 positive KRK

→ HER2 gerichtete Therapie in  
KRAS mut. Pat. eingeschränkt wirksam!

# **Liquid Biopsy**

**Therapeutischer Stellenwert für  
Adjuvanz  
und  
Metastasierte Situation**

# Stellenwert der ctDNA (Liquid Biopsy)



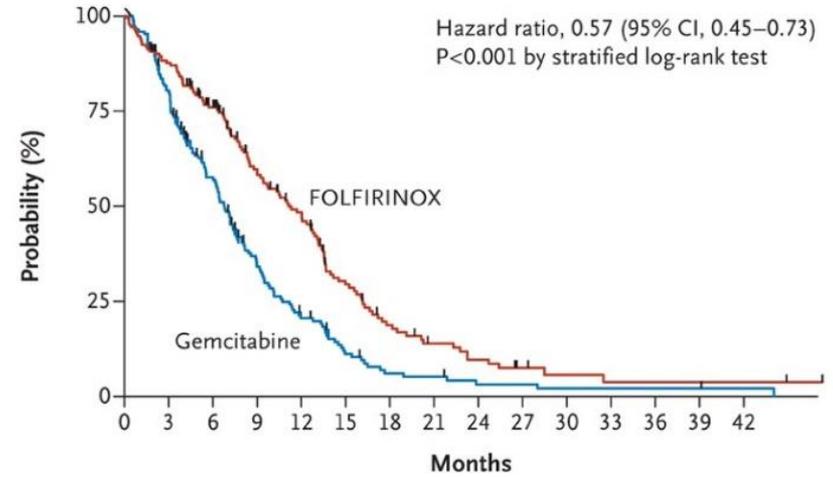
# Zusammenfassung

- **Interdisziplinäre Festlegung des Therapiekonzeptes im Tumorboard (prä- und postoperativ)**
- Neoadjuvante Therapie im Stadium II + III mit Radio-/ Chemotherapie, bei Hochrisiko-Patienten TNT (qualitätsgesichertes MRT notwendig)
- Keine ausreichende Evidenz für eine adjuvante Chemotherapie nach Metastasenresektion
- MSI-Testung vor neoadjuvanter und palliativer Systemtherapie
- Ausblick: zunehmend zielgerichtete Systemtherapie sowie Einsatz der ctDNA zu erwarten

# Onkologie

- **Bisheriges Vorgehen**
  - Große Zulassungsstudien setzen die gegenwärtigen Behandlungsstandards
  - Statistisches Mittel hat jedoch nur bedingte Aussagekraft für den einzelnen Patienten

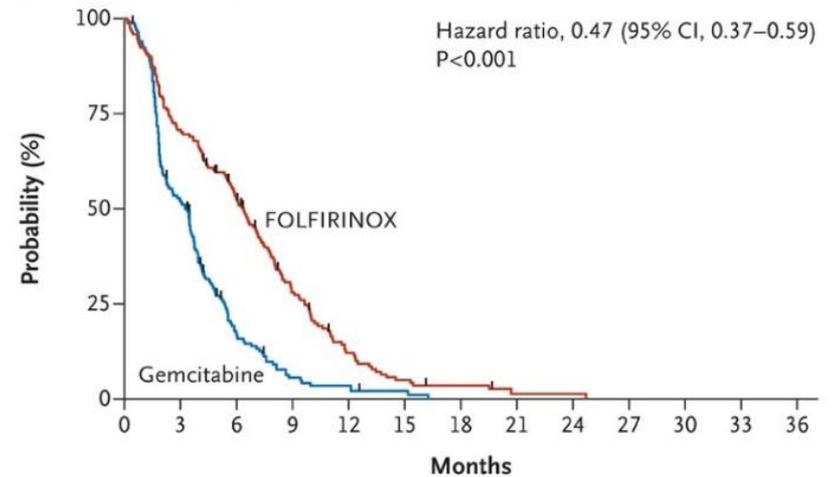
**A Overall Survival**



**No. at Risk**

Gemcitabine	171	134	89	48	28	14	7	6	3	3	2	2	2	1
FOLFIRINOX	171	146	116	81	62	34	20	13	9	5	3	2	2	2

**B Progression-free Survival**



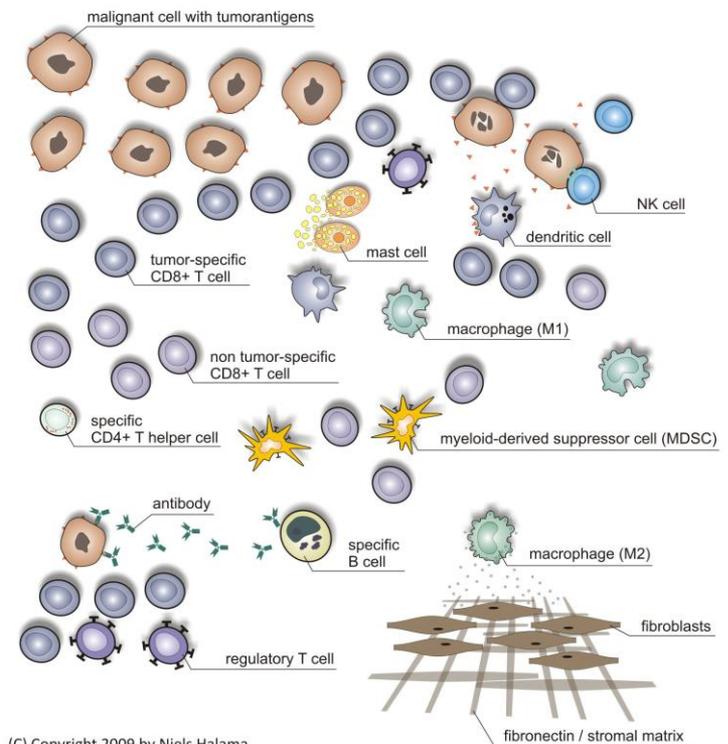
**No. at Risk**

Gemcitabine	171	88	26	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
FOLFIRINOX	171	121	85	42	17	7	4	1	1	0	0	0	0	0

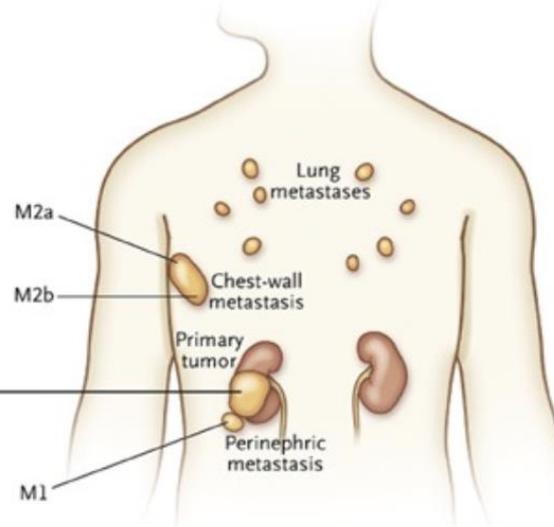
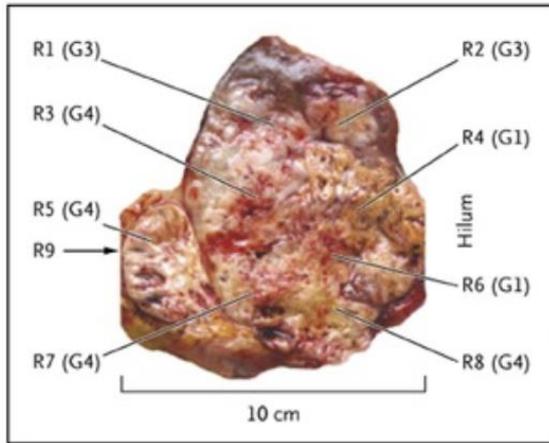
# Aktuelle Situation

- Phänomen Response bzw. non Response wird nicht verstanden
- Wenig prädiktive Marker
- Komplexität jeder individuellen Tumorerkrankung erheblich unterschätzt
- Therapien werden aufgrund von groben Statistiken indiziert
- Individuelle Situation nicht berücksichtigt
- Entwicklung von individualisierten Therapiestrategien setzt das Verständnis des hoch komplex regulierten Interplay verschiedener Zellpopulationen im Tumor voraus

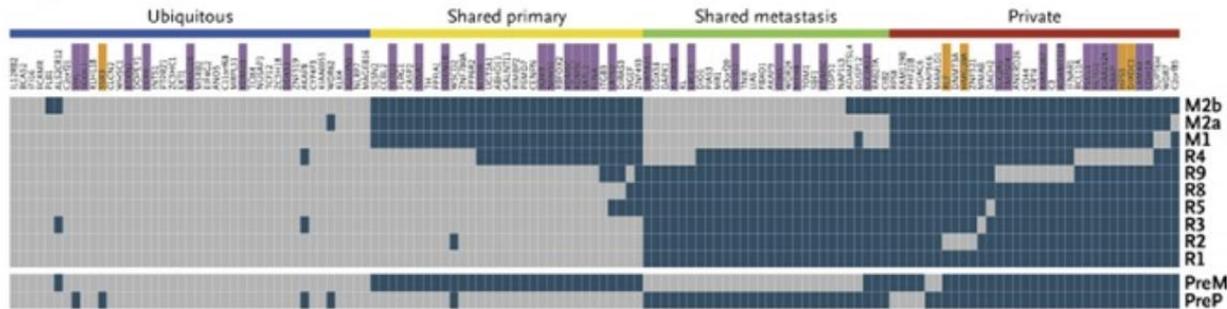
The immunological tumorenvironment



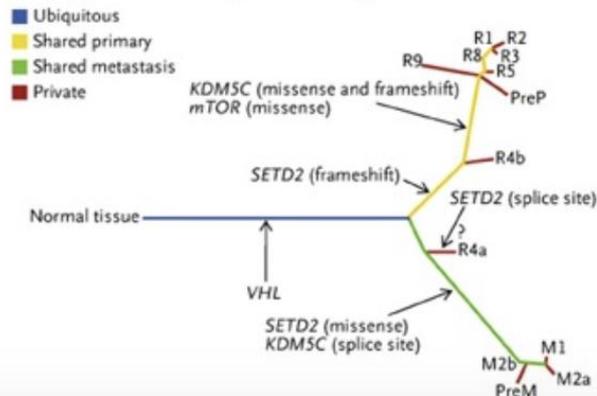
### A Biopsy Sites



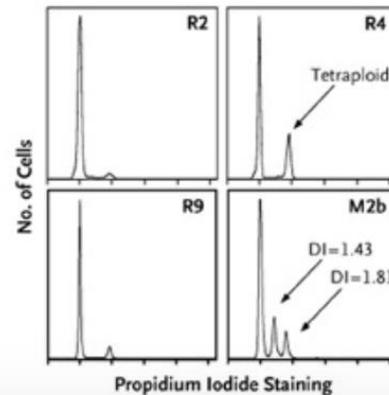
### B Regional Distribution of Mutations



### C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



### D Ploidy Profiling

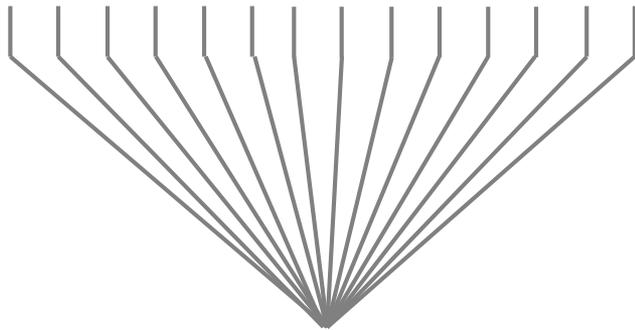


# Onkologie heute – Standard Therapie

Standard Therapie bedeutet,  
*gleiche Erkrankung, gleiche Therapie*



*Patienten mit der gleichen Erkrankung*

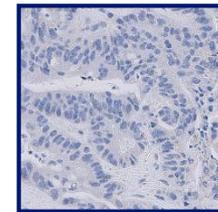


*Eine Therapie für Alle*

## Hintergrund

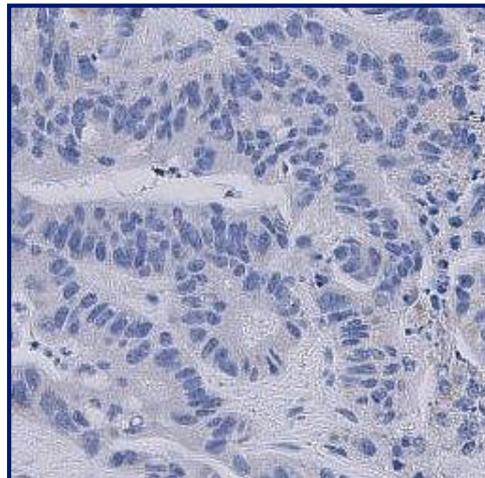
*Onkologen indizieren Behandlungen basierend auf minimaler Information der individuellen Erkrankung....*

- *Histologie  
(morphologische Beschreibung eines mikroskopischen Bildes)*
- *Information aus Bildgebung  
(CT, MRI, PET-CT, Ultraschall)*



# Beispiel

- Resezierter Dickdarmtumor
- Histologie: moderat differenziertes Adenocarcinom, 2 positive LK  
Imaging: keine Fernmetastasen
- Empfehlung: adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX für 6 Monate
- 15-17% aller behandelten Patienten profitiert davon...

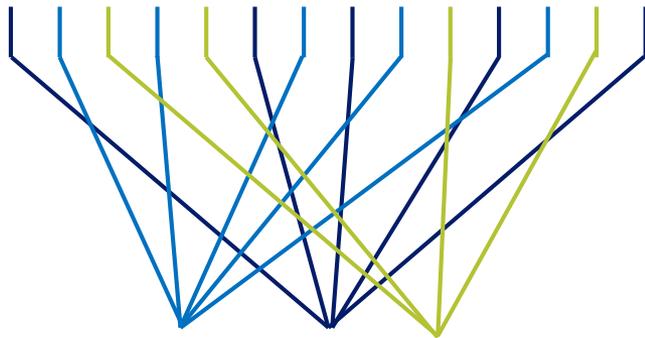


# Personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin bedeutet,  
*die richtige Therapie  
für die richtige Patientengruppe  
zur richtigen Zeit*



*Patientengruppen mit der gleichen Erkrankung*



*Zielgerichtete Therapie*

## Ziel

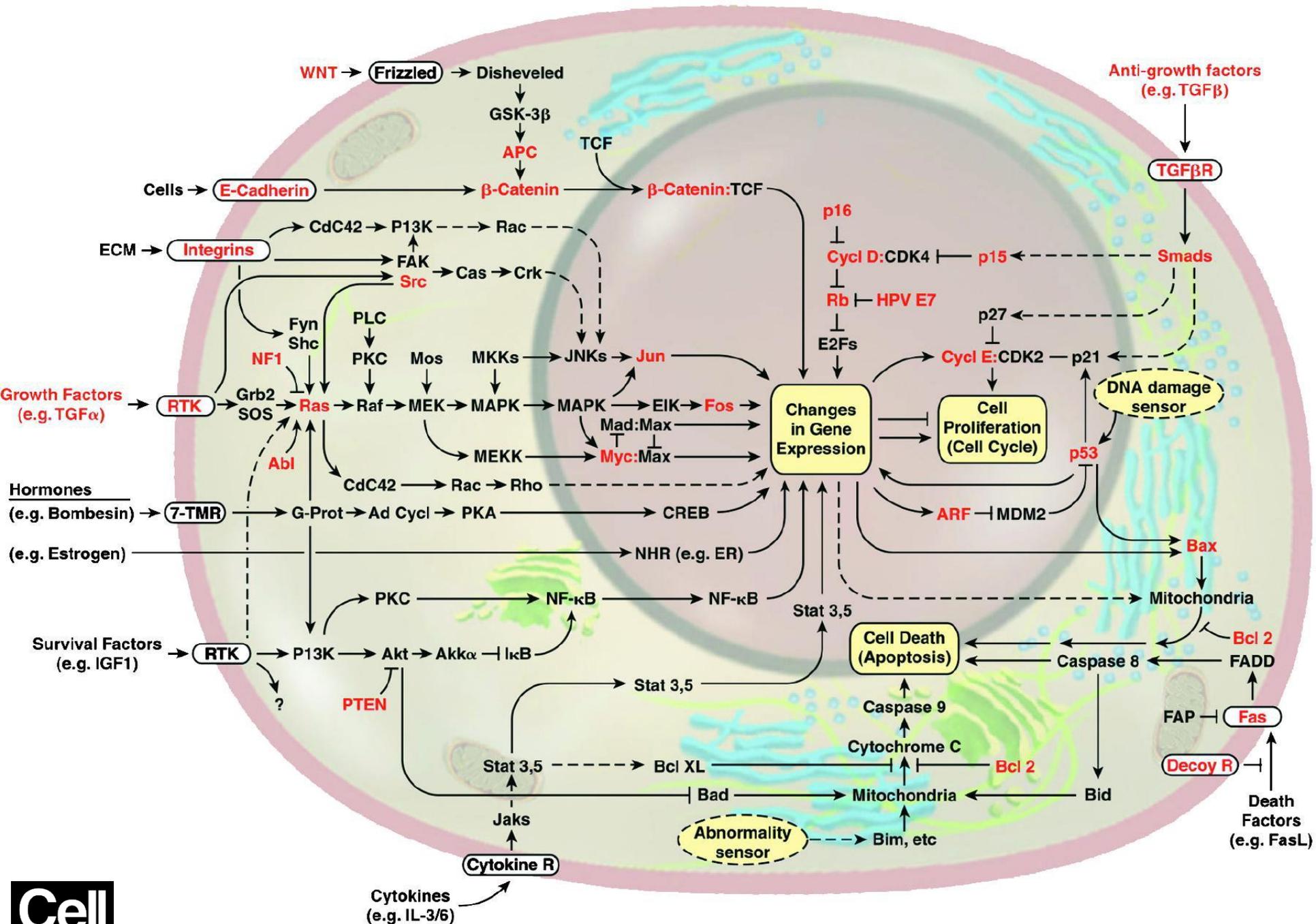
- *Identifizierung vieler Subgruppen von Patienten in einer Tumorentität*
- *In letzter Konsequenz müssen wir jede Tumorerkrankung als individuelle Erkrankung auffassen und damit als eigene Tumorentität*

# Zielgerichtete Therapie

- Am Standort laufen verschiedene Programme in denen individuelle Erkrankungen sehr tief charakterisiert (sequenziert) werden.
- Basierend auf den molekularen Analysen werden dann zielgerichtete Therapien priorisiert.
- Beispiele:
  - MASTER
  - CATCH, COGNITION
  - N2M2
  - Inform .....

# Zielgerichtete Therapie

- Basiert auf dem Verständnis der molekularen Veränderungen im Tumor die zu unkontrolliertem Wachstum führen
- Einsatz zielgerichteter Medikamente die fehlregulierte Signalwege im Tumor normalisieren sollen
- Dies kann zu Wachstumsstop und Rückbildung von Tumoren führen



# Immunsystem

- Unser Immunsystem ist extrem effektiv in der Erkennung von „Fremd“
- Das Immunsystem ist tolerant gegen „Selbst“
- „Fremd“ wird sehr schnell und sehr effektiv bekämpft und getötet
- Reaktion gegen bzw. Abstossung von „Fremd“ ist extrem spezifisch, es wird nur „Fremd“ attackiert, „Selbst“ wird geschont
- Die Idee der Immuntherapie besteht darin, diese Effektivität und Spezifität unseres Immunsystems als Waffe gegen die eigene Tumorerkrankung einzusetzen

# Immuntherapie heute

- **Cytokines + antagonists**

INF, GM-CSF, IL12, CXCL12i, CCR2/5i, ...

- **Antibodies**

Cetuximab, Bevacizumab, Ramucirumab, ...

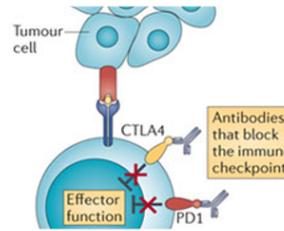


- **Vaccines**

(Personalized)mRNA vaccines...

- **Immune checkpoint inhibition**

Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab, ...LAG-3, TIM-3, ...

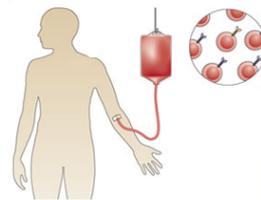


- **BiTEs, BiKEs, TriKEs...**

Blinatumumab...

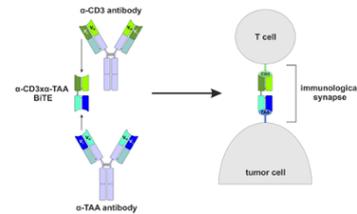
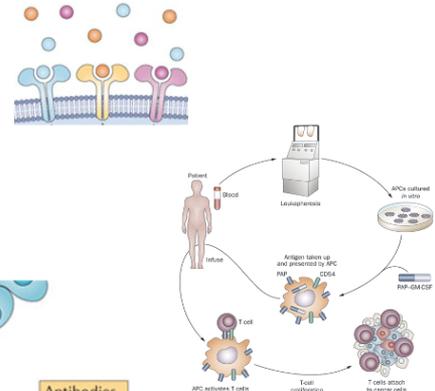
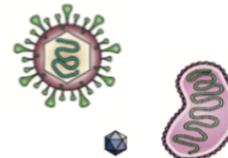
- **Adoptive cell transfer**

TIL, CAR, TCR therapies...



- **Oncolytic Viruses**

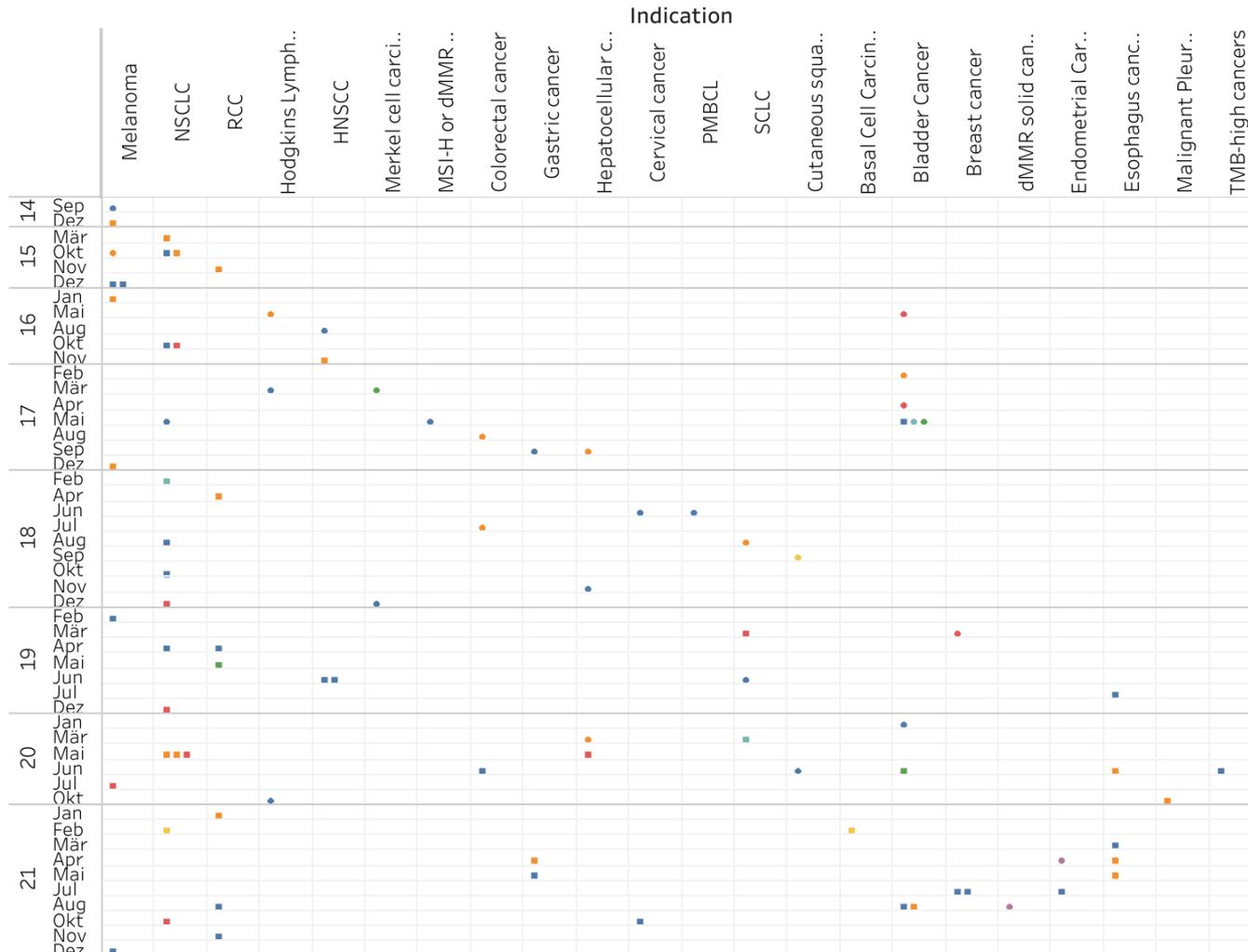
Imlygic®, Parvo H-1, Measles viruses...



# Timeline of Anti-PD-1/L1 Antibody Approvals by the FDA

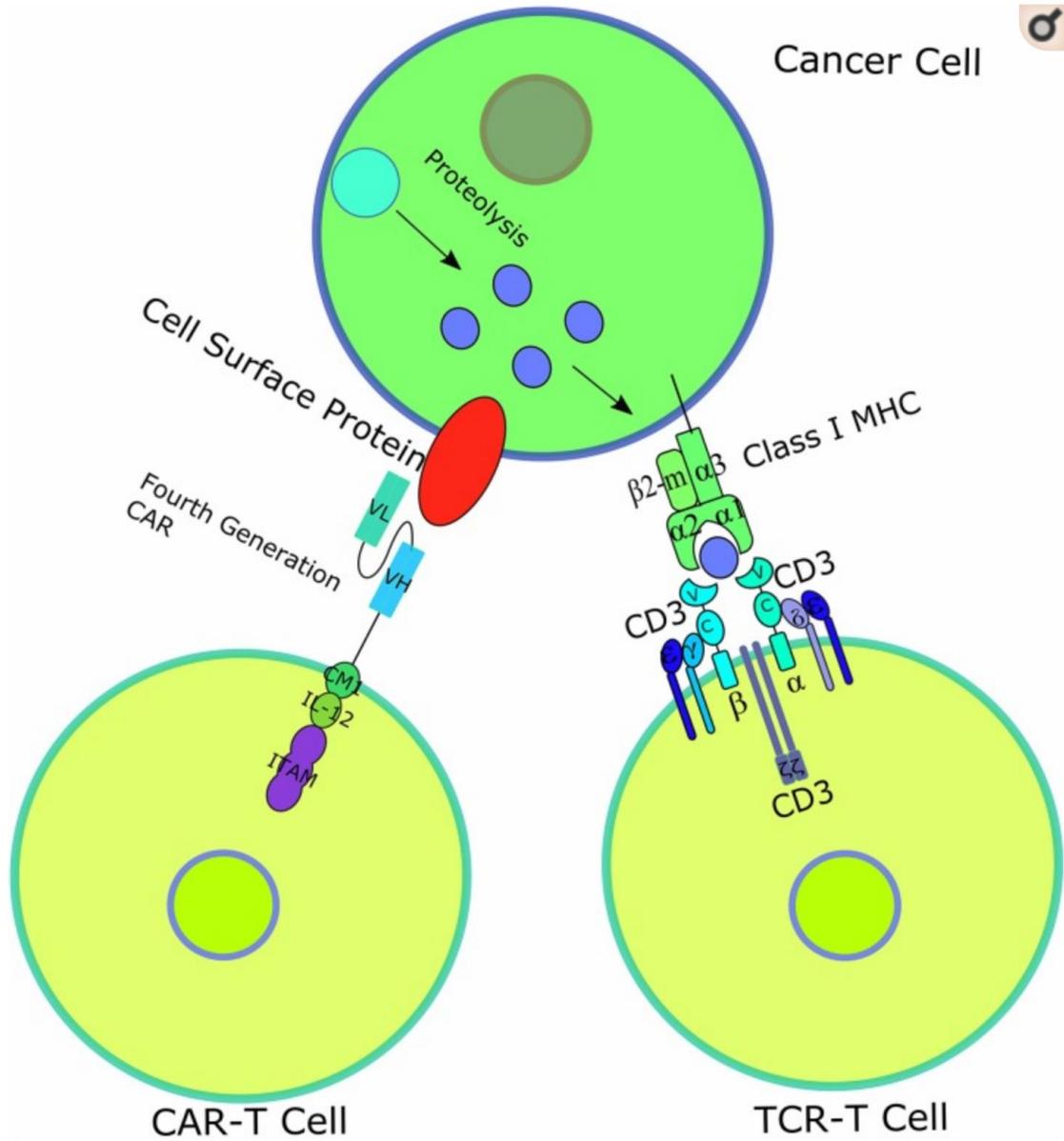
Updated December 3, 2021

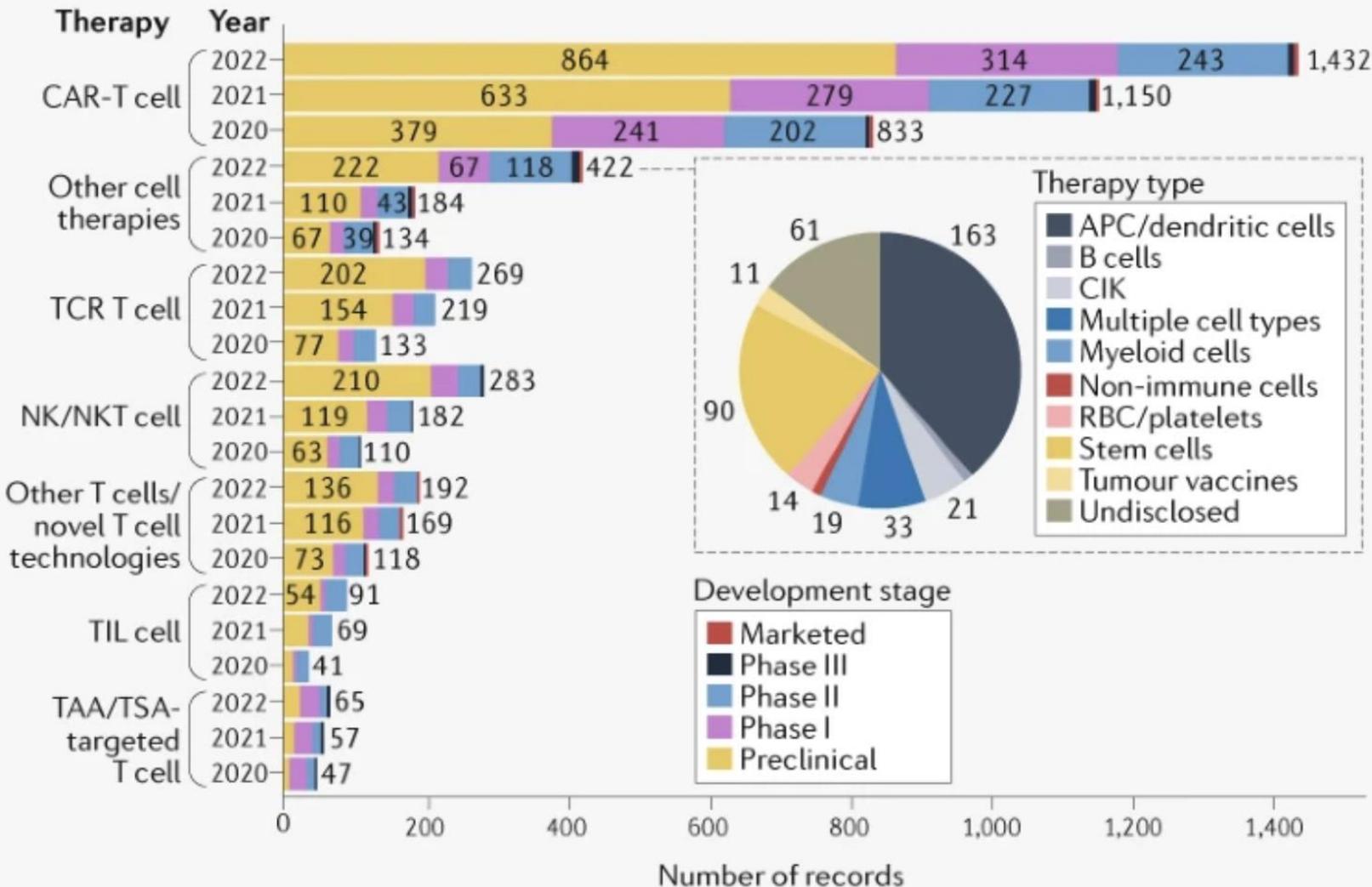
Sources: CRI, CRI Analytics, and FDA



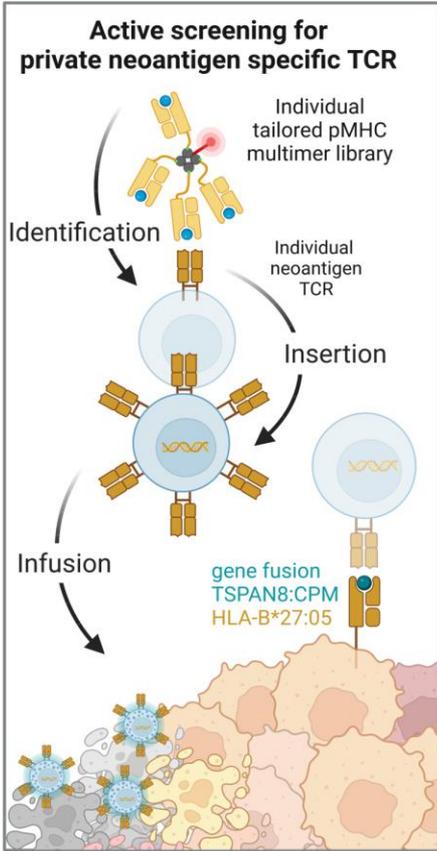
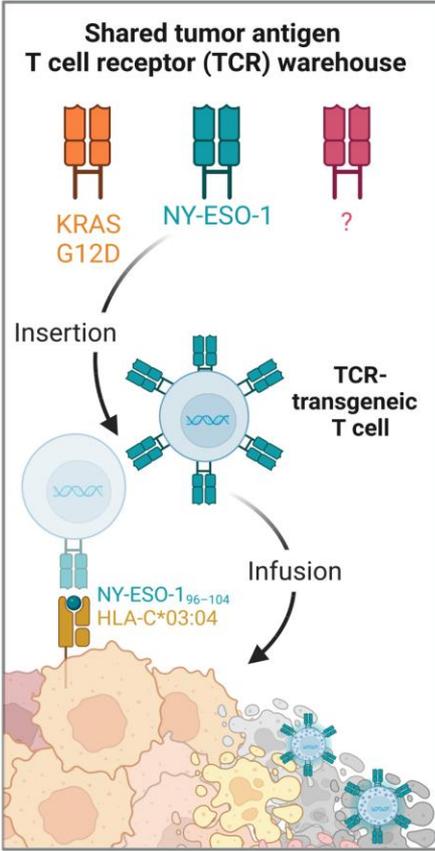
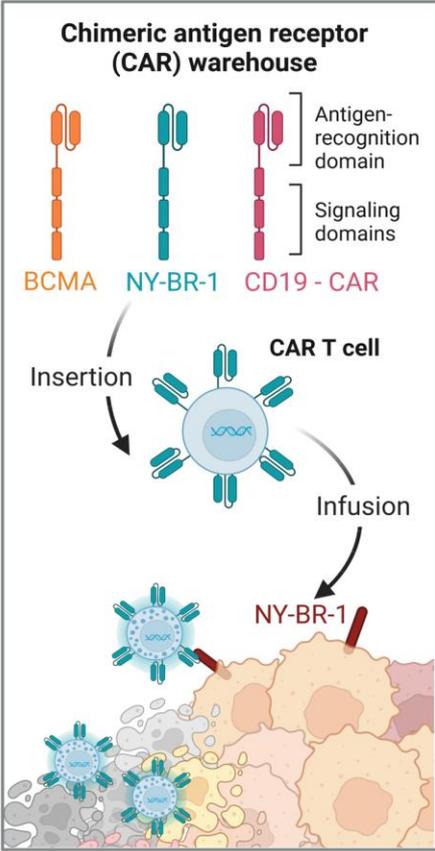
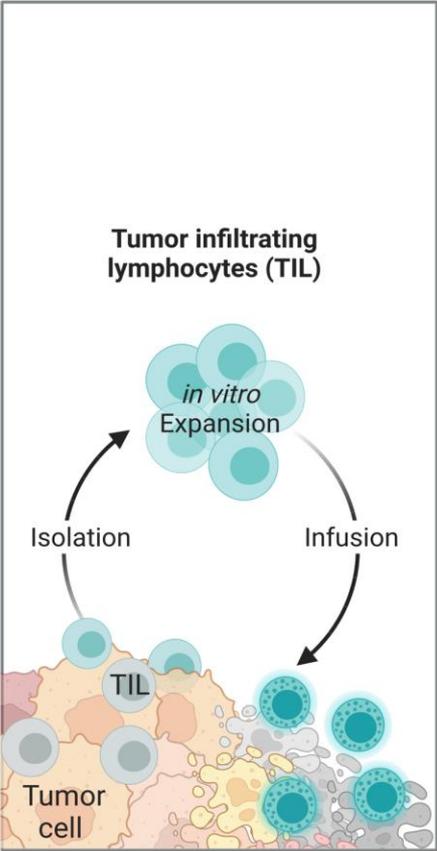
## Drug & Company

- Pembrolizumab, Merck & Co
- Nivolumab, Bristol Myers Squibb
- Avelumab, EMD Serono
- Cemiplimab, Regeneron
- Atezolizumab, Roche
- Dostarlimab, GlaxoSmithKline
- Durvalumab, AstraZeneca





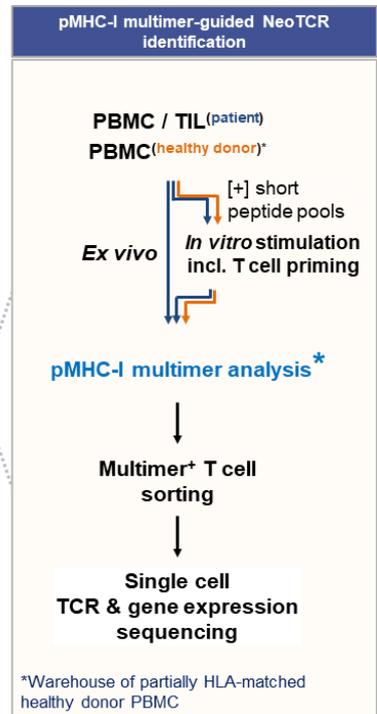
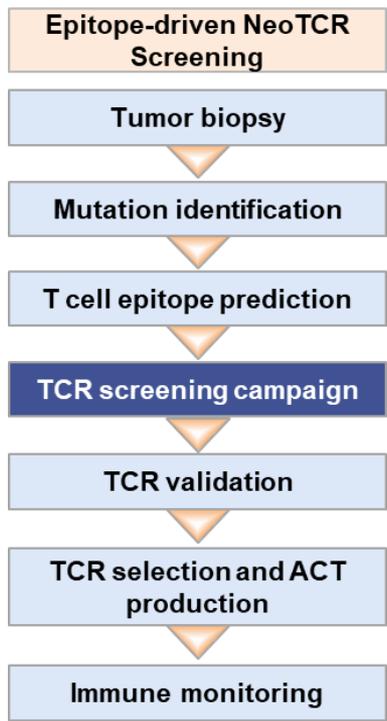
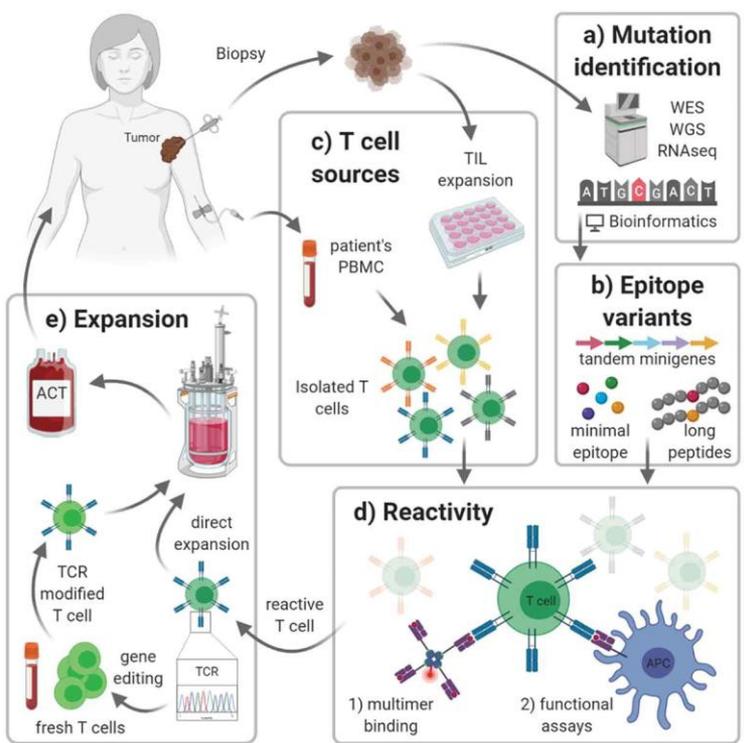
# CIT T cell Therapy Portfolio



# Entwicklung von TCR-T-Zellen Strategien

## Überblick: Neoantigenspezifische autologe adoptive Zelltherapie

Tumor patient X



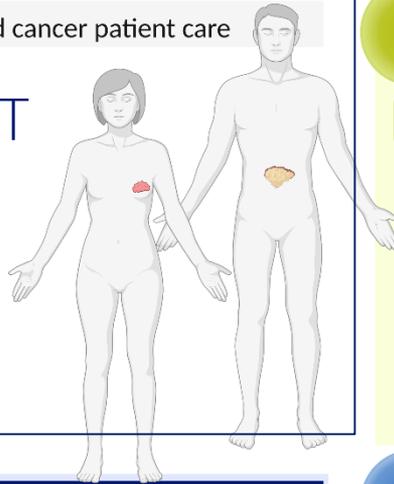
\*Recombinant MHC-I platforms:  
**EASYmers, in-house developed SCTs and SIMPLEmers**  
**Multiplex ongoing development**

Kast et al., Oncoimmunology (2021)

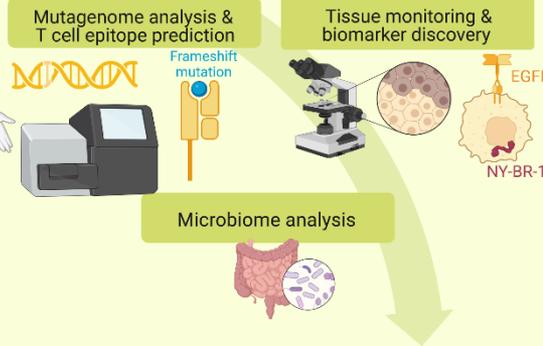
\*Warehouse of partially HLA-matched healthy donor PBMC  
 NeoTCR identification-based on pMHC-I multimer binding, clonality & gene signature

# Forschungsprogramm

Personalized cancer patient care

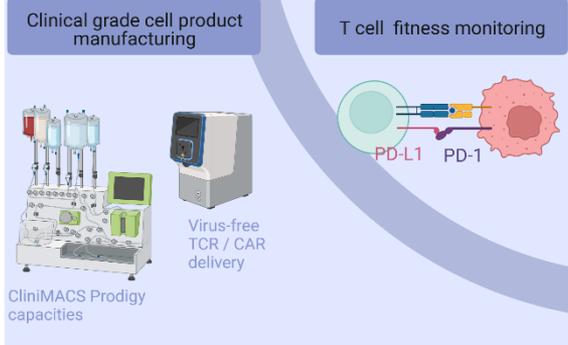


## 1 In-depth molecular diagnostics

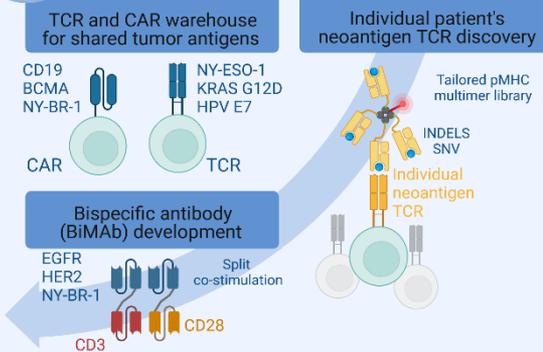


IP

## 3 Cell therapy production and delivery

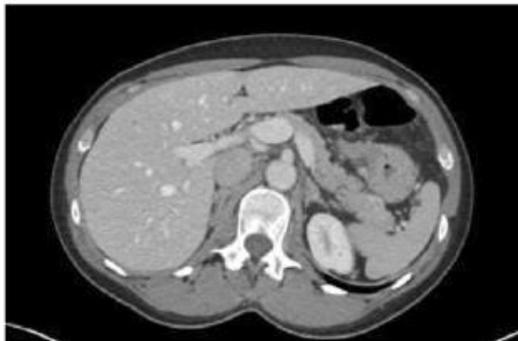
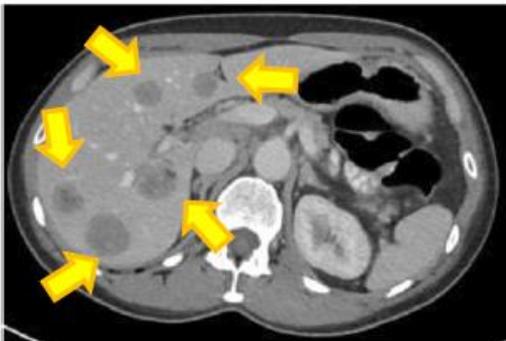
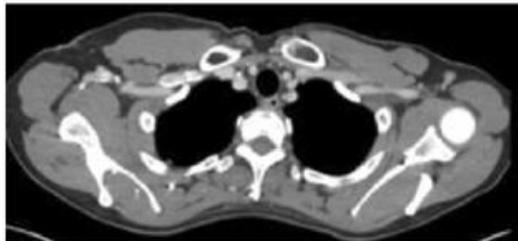
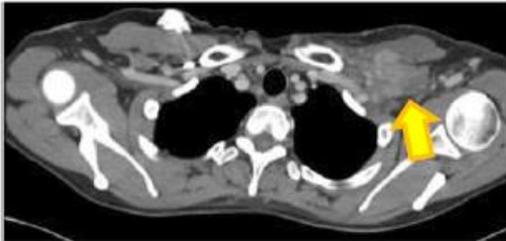
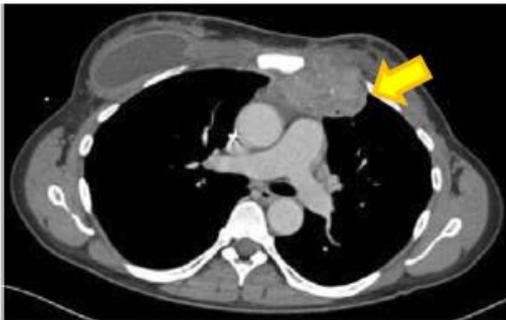


## 2 T cell therapy and BiMAb tailoring

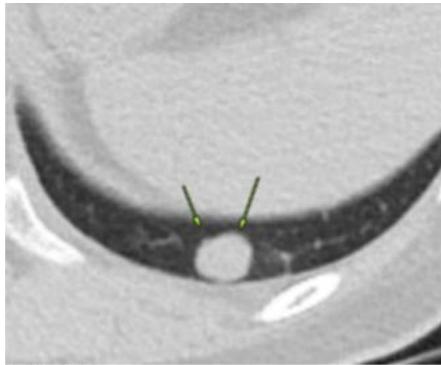


Pre-treatment

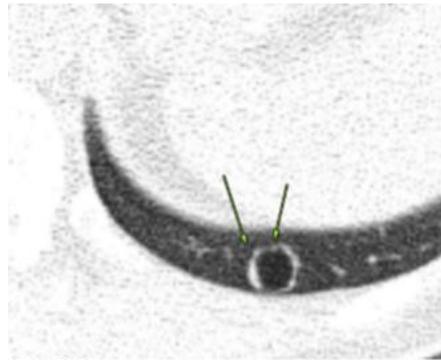
22 months  
post-treatment



# Patientenbeispiel: Metastasiertes refraktäres Sarkom: T-Zell-Transfer mit genveränderten T-Zellen



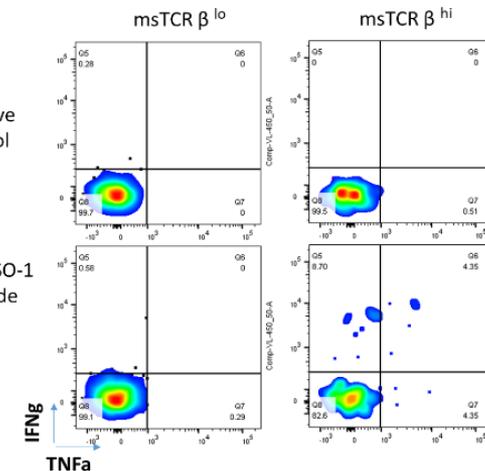
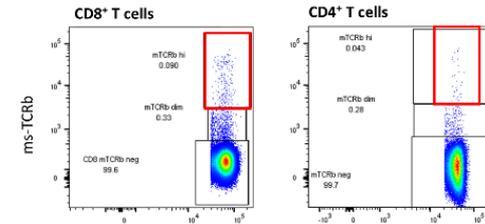
25.08.2020



25.09.2020

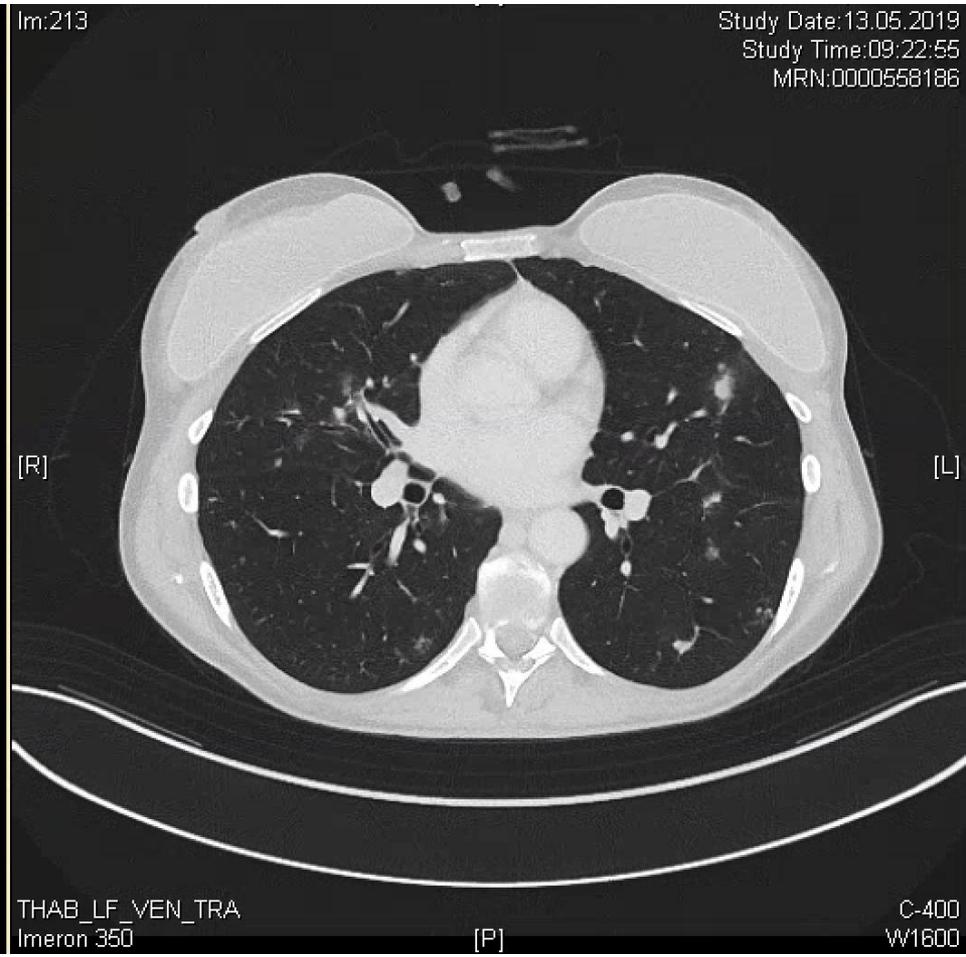
Persistence of Tg-TCR T cells in PB at day 107

TgTCR CD8 T cells are polyfunctional against cognate ligand cytokine production



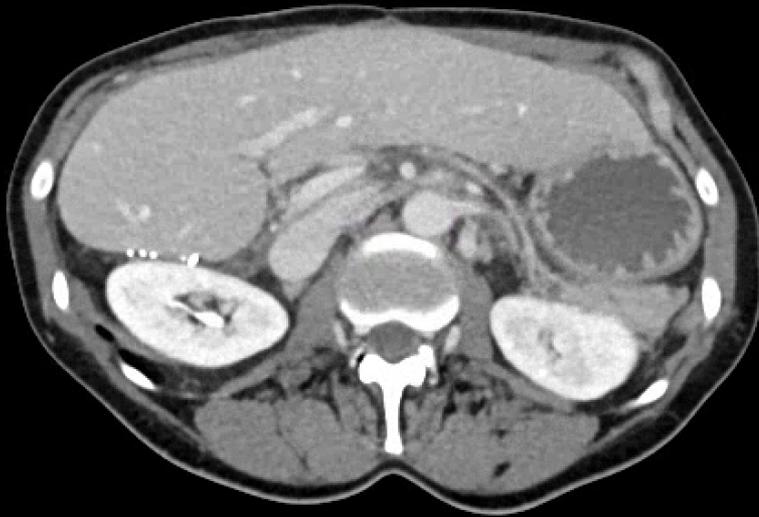
# Immuntherapien

- Immuncheckpointinhibitoren:
  - Stetig wachsende Indikationsliste als Mono- und Kombinationstherapie
  - First Line Indikationen
  - Neoadjuvante Strategien
  - Adjuvante Therapie
- Zellbasierte Therapien:
  - TILs: einige vielversprechende Daten beim Melanom
  - CAR-T: relativ niedrige Responderaten bei soliden Tumoren, keine anhaltenden Responses
  - TCR-T: einige vielversprechende Daten bei shared Antigenen wie NY-ESO-1, PRAME, wenig durable Responses
  - **Problem: immunsuppressives Environment!!!**
  - **Kombinationstherapien!!!**



Im:160

Study Date:03.09.2018  
Study Time:13:03:09  
MRN:0000558186



[R]

[L]

THAB\_WF\_VEN\_TRA  
Imeron 350

[P]

C56  
W342

Im:158

Study Date:13.05.2019  
Study Time:09:22:55  
MRN:0000558186



[R]

[L]

THAB\_WF\_VEN\_TRA  
Imeron 350

[P]

C40  
W400

Im:156

Study Date:03.09.2018  
Study Time:13:03:09  
MRN:0000558186



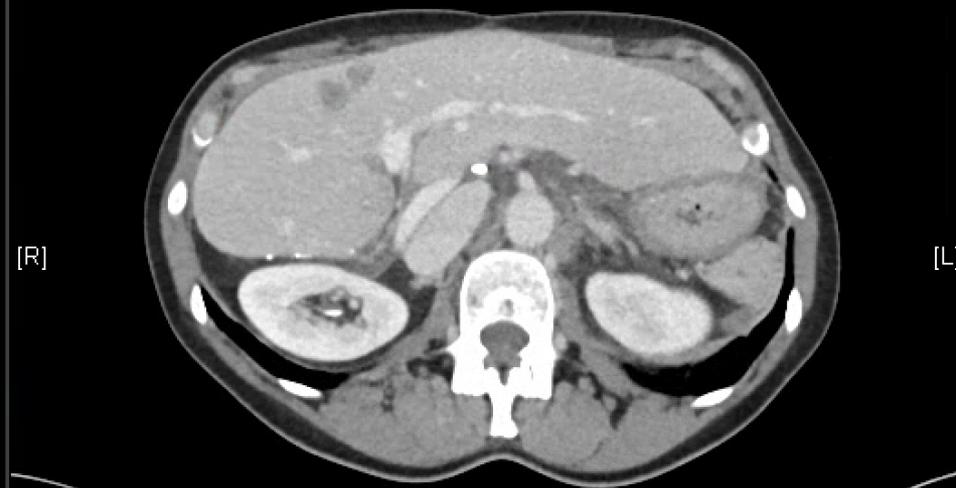
THAB\_WF\_VEN\_TRA  
Imeron 350

[P]

C56  
W342

Im:154

Study Date:13.05.2019  
Study Time:09:22:55  
MRN:0000558186

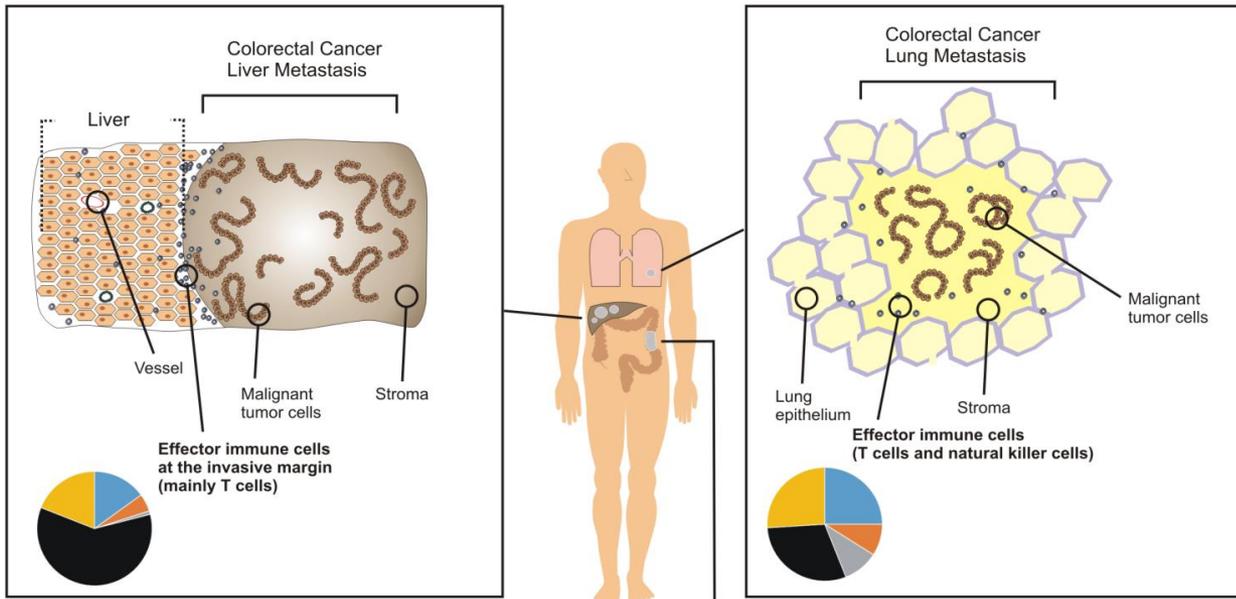


THAB\_WF\_VEN\_TRA  
Imeron 350

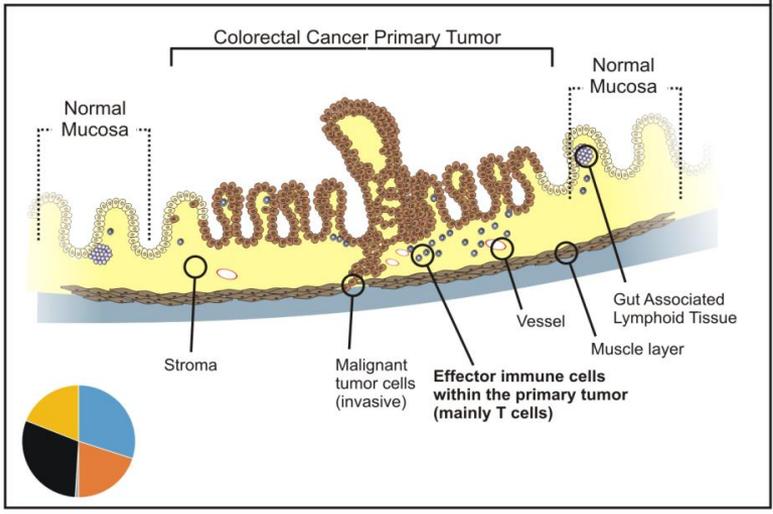
[P]

C40  
W400

Immunologic landscape of metastatic colorectal cancer



Colorectal cancer patient



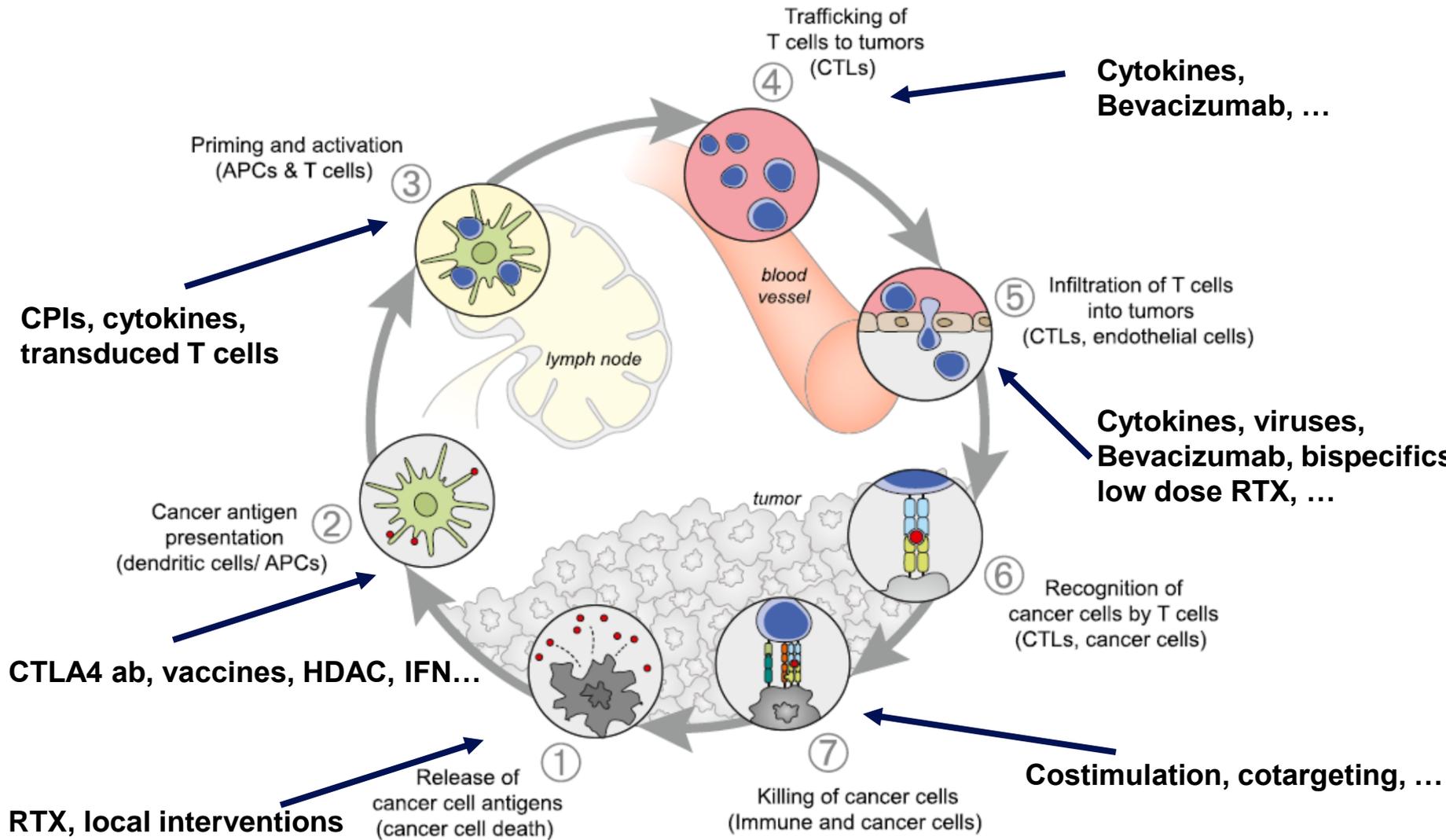
Legend for pie charts

- effector T cells
- regulatory T cells (FOXP3+)
- natural killer cells
- myeloid cells
- fibroblast/stromal cells

## Zukünftige Immuntherapiestrategien:

- Individuelle Komposition von Therapien:
  - Verstärkung/Design spezifischer zellulärer Immunität
  - Hochregulation von Targetstrukturen
  - Modulation des Tumormilieus, Depletion suppressiver Immunzellpopulationen
  - Interventionen am Mikrobiom

# Individualisierte Immuntherapie



# Zukunft der Onkologie

- In einigen Jahren wird es keine Standardtherapie mehr geben
- Für jeden Patienten werden wir basierend auf dem Verständnis der Biologie und Immunologie seiner Erkrankung eine individualisierte Therapie aufbauen.
- Wir werden Medikamente für einzelne Patienten designen und herstellen.
- Wir werden für Medikamente kodierende Information in den Patienten geben der sich dann sein Medikament selbst synthetisiert

# Zukunft der Onkologie

- Wir werden genetisch modifizierte (umprogrammierte) Immunzellen routinemässig einsetzen
- Wir werden immer mehr intelligente Therapiekombinationen parallel und/oder sequentiell einsetzen
- Wir werden dafür komplexe Diagnostikplattformen brauchen
- Wir werden Therapien simulieren
- Letztendlich werden wir jeden individuellen Tumor maximal charakterisieren und für diese individuelle Situation eine ideale Therapie designen



**Danke**