
ASCO 2018: Neoadjuvante Therapie

Rupert Bartsch

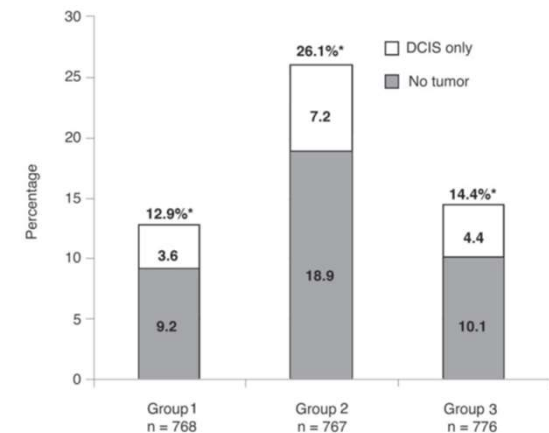
*Department of Medicine 1, Clinical Division of Oncology
Comprehensive Cancer Center Vienna
Medical University of Vienna*

Überblick

- Neoadjuvante Therapie bei TNBC
 - Carboplatin neoadjuvant
 - Prognostische und prädiktive Marker
 - Immuntherapie neoadjuvant
 - PARP-Inhibitoren neoadjuvant
- Neoadjuvante Therapie bei HER2-positiven Tumoren
 - Deeskalation der Therapieintensität
 - Prädiktive Marker
- Sequenz Anthrazykline/Taxane

Neoadjuvante Chemotherapie

- Konzept erstmals in den 1970er Jahren bei lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumoren angewandt – heute immer eine Option wenn eine adjuvante Chemotherapie indiziert erscheint^{1,2}
 - Bevorzugte Option bei HER2-pos. und TNBC₃
 - NSABP-B27:₃ 2.411 Patientinnen
3 Gruppen:
AC
AC – D – OP
AC – OP – D
-
- pCR-Rate durch Docetaxel verdoppelt ($p=0,0034$)
 - pCR als positiver Prädiktor für OS (HR 0,33; 95% CI 0,23-0,47)₄



1 Bonadonna. G. J Clin Oncol 1998;7:1380-1397.

2 Kaufmann M et al. Ann Oncol 2007;18:1927-1934.

3 Curigliano G et al. Ann Oncol 2017;28:1700-1712.

4 Bear HD et al. J Clin Oncol 1999;24:2019-2027.

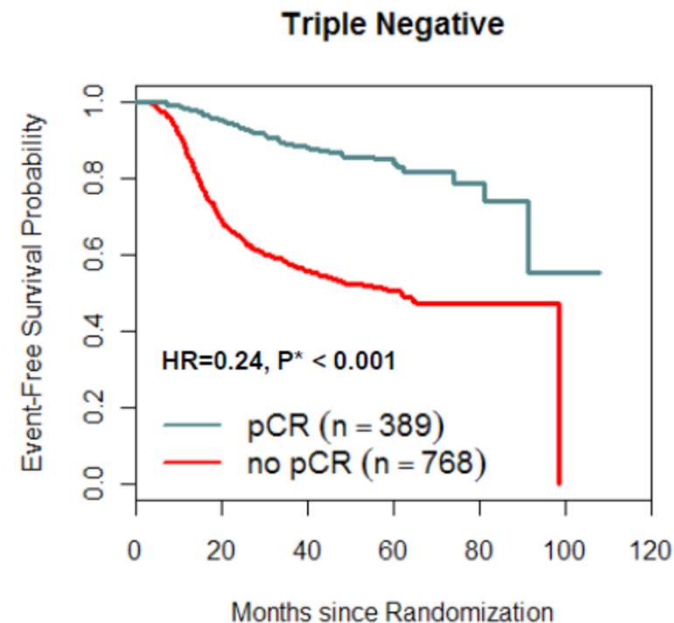
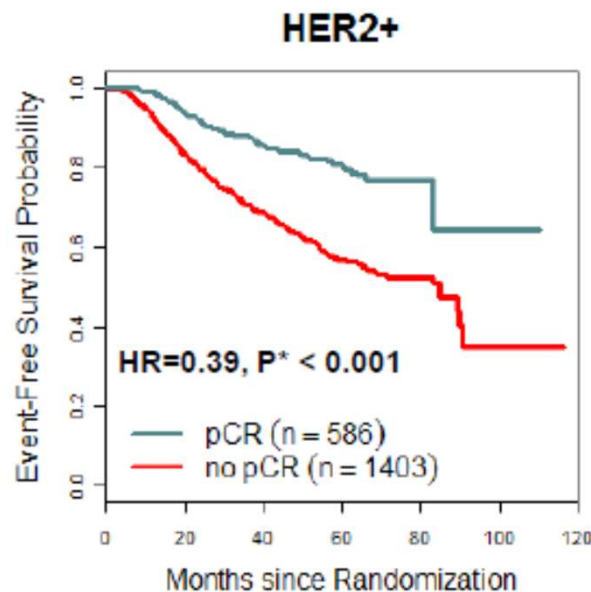
Evolving Concepts in the Systemic Adjuvant Treatment of Breast Cancer

Gianni Bonadonna¹

Division of Medical Oncology, Istituto Nazionale Tumori, Via Venezian, 1, Milan, Italy

Neoadjuvante Therapie und Langzeitoutcome

- pCR korreliert mit OS auf individueller Patientenebene^{1,2}



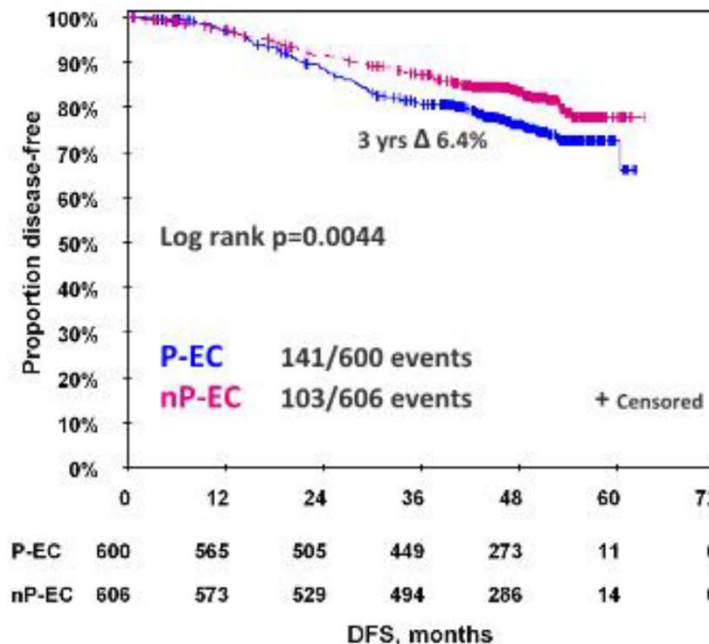
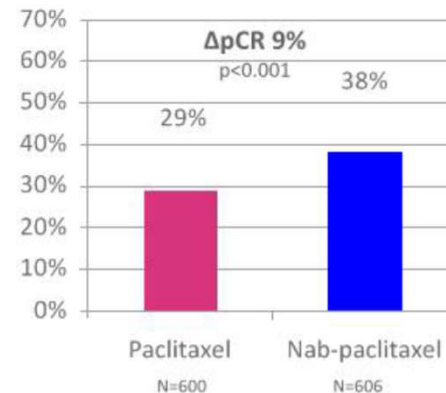
1 Von Minckwitz G et al. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804.

2 Cortazar P et al. Lancet 2014;384:164-172.

GeparSepto₁

- Prospektiv randomisierte Phase III, nab-Paclitaxel vs. Paclitaxel, primärer Endpunkt: pCR₂
- pCR 29% vs. 38%
Effekt prädominant bei TNBC₂
- Sekundärer Endpunkt: DFS
Medianes FUP 49 Monate

- HR (nP-EC vs. P-EC) = 0.69 (95% CI 0.54-0.89)
- Number needed to treat (NNT; 3yrs) = 16 pts



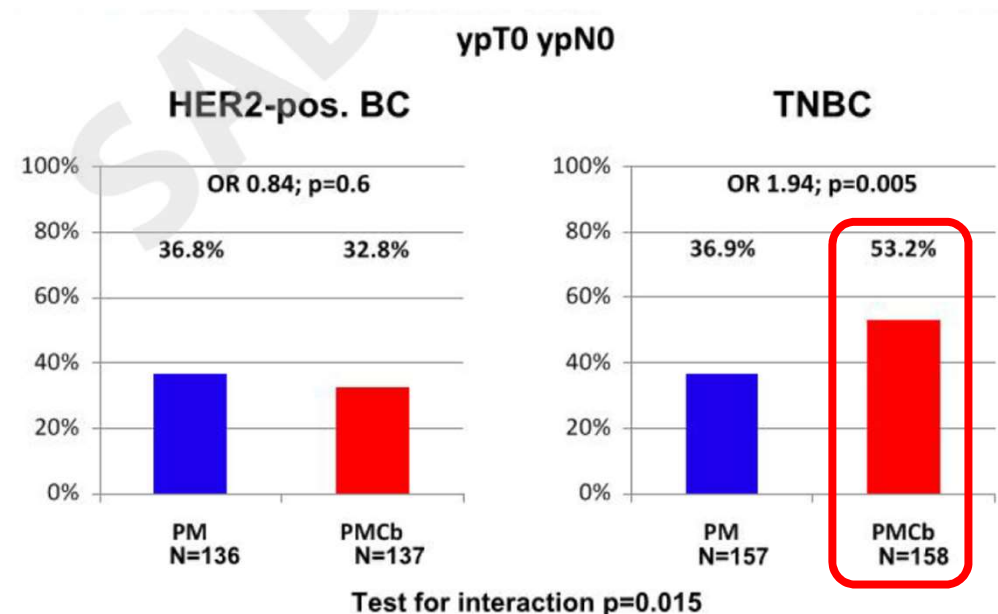
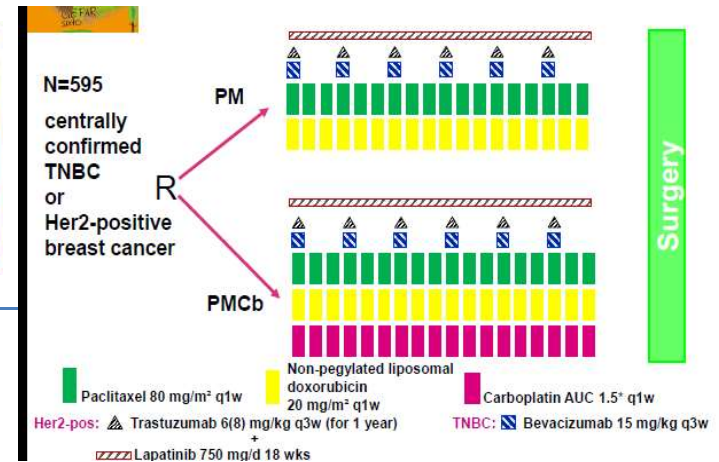
1 Schneeweiss A et al. GS3-05; SABCS 2017.
2 Untch M et al. Lancet Oncol 2016;17:345-356.



GeparSixto

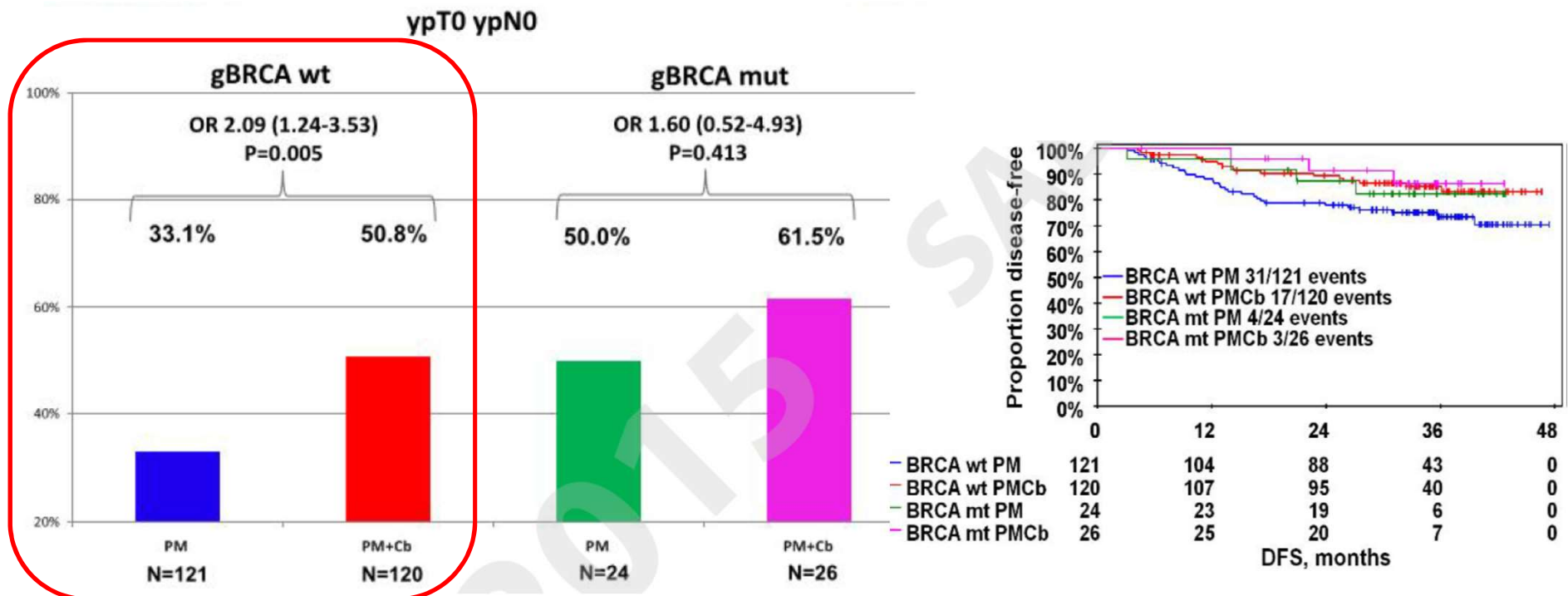
- Neoadjuvante randomisierte Phase II₁
- Addition von Carboplatin zu Paclitaxel, NPLD weekly plus Bevacizumab (oder Lap/Trast bei HER2-positiven TU)
- TNBC-Kohorte: 315 Patientinnen
- Behandlung wie geplant
- abgeschlossen: 52,2%

1 von Minckwitz et al. Lancet Oncol 2014;15:747-756.



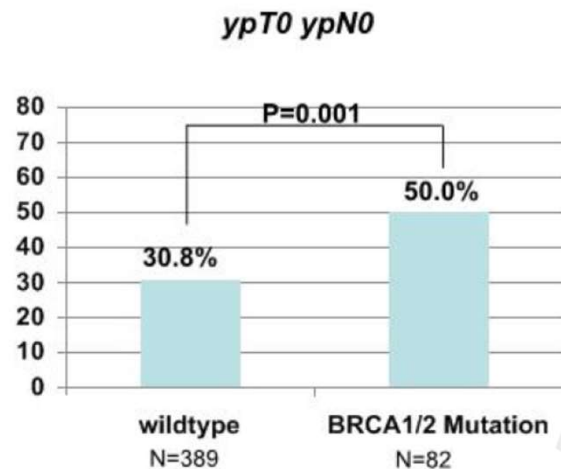
GeparSixto: Platine und BRCA-Status

- pCR und PFS mit Carboplatin bei *BRCA*mut und wt₁

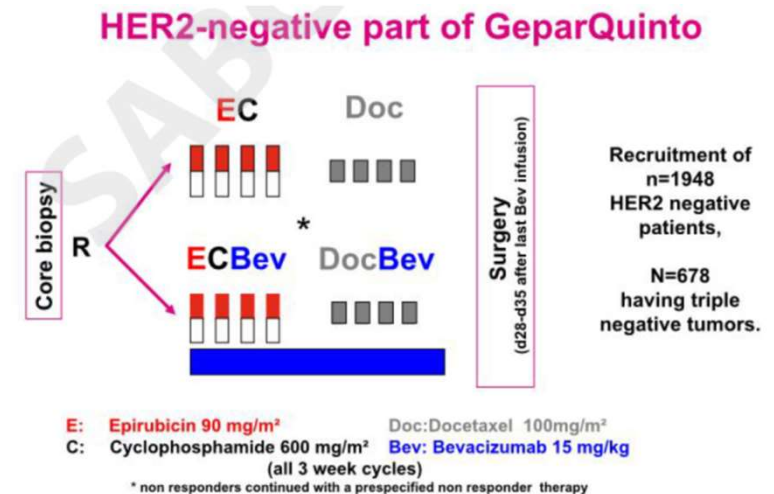


1 von Minckwitz G et al. S2-04. Presented at the 2015 SABCS, December 2015, San Antonio, USA.

GeparQuinto: *BRCAMut* und pCR



TNBC patient population included in both randomization arms



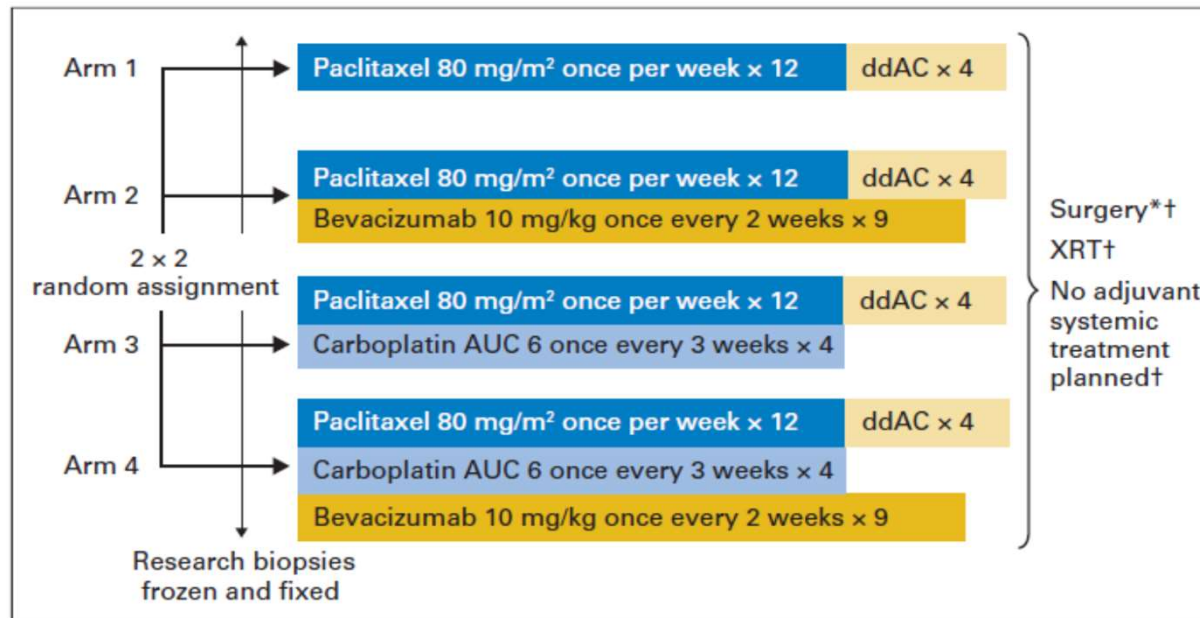
- Signifikant höhere pCR Rate bei *BRCAMut* auch bei Platin-freiem Regimen
- Vergleichbare Ergebnisse für *BRCA-1* und *BRCA-2mut*
Caveat: kleine Fallzahlen!

1 Von Minckwitz G et al. N Engl J Med 2012;366:299-309.

2 Fasching PA et al. S5-06. Presented at the 2015 SABCS, December 2015, San Antonio, USA.

CALGB 40603¹

- Prospektiv randomisierte Phase II Studie
- 4-armig, 1:1 Randomisierung

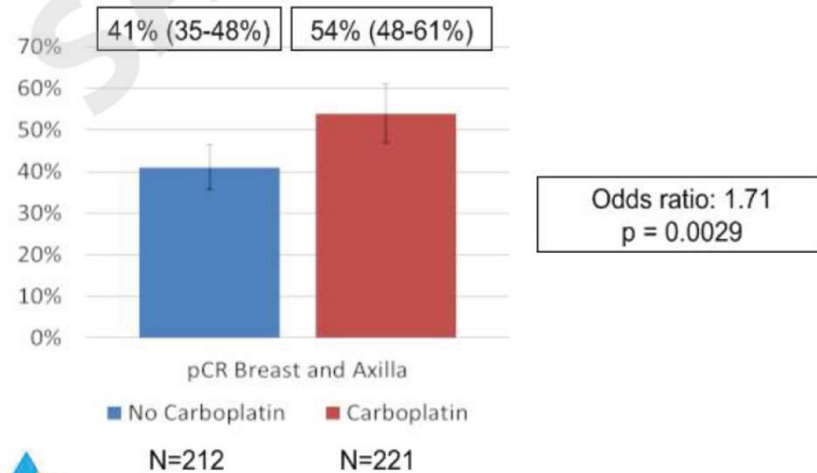


¹ Sikov WM et al. J Clin Oncol 2015;33:13-21.

CALGB 40603: Ergebnisse¹

San Antonio Breast Cancer Symposium – Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center December 10-14, 2013

pCR Breast/Axilla (ypT0/is N0) + / - Carboplatin



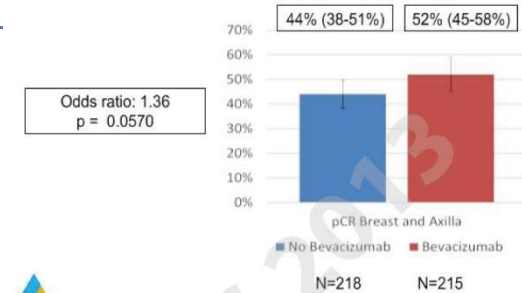
This presentation is the intellectual property of William Sikov, MD. Contact at wsikov@lifespans.org for permission to reprint or distribute.

- Kein DFS Benefit im Carboplatin-Arm

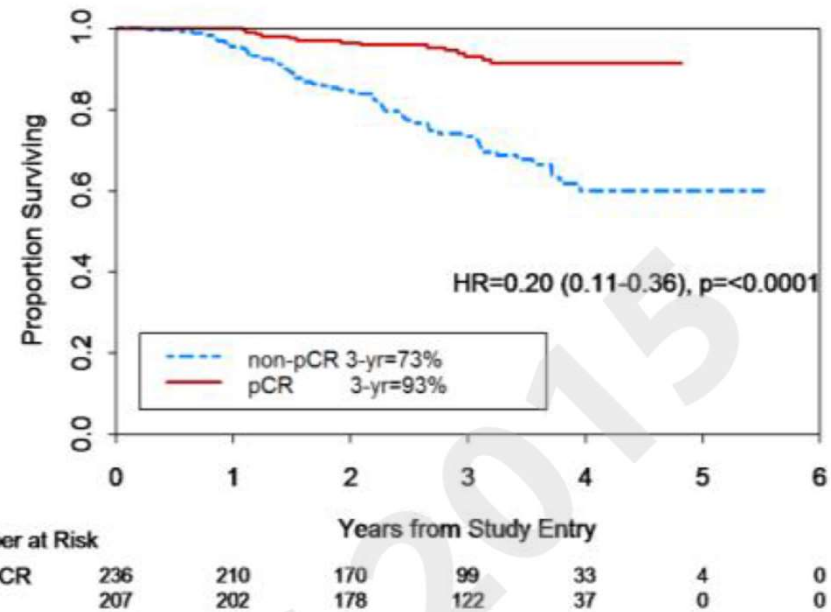
¹ Sikov WM et al. J Clin Oncol 2015;33:13-21.

San Antonio Breast Cancer Symposium – Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center December 10-14, 2013

pCR Breast/Axilla (ypT0/is N0) +/- Bevacizumab



This presentation is the intellectual property of William Sikov, MD. Contact at wsikov@lifespans.org for permission to reprint or distribute.



Brightness₁

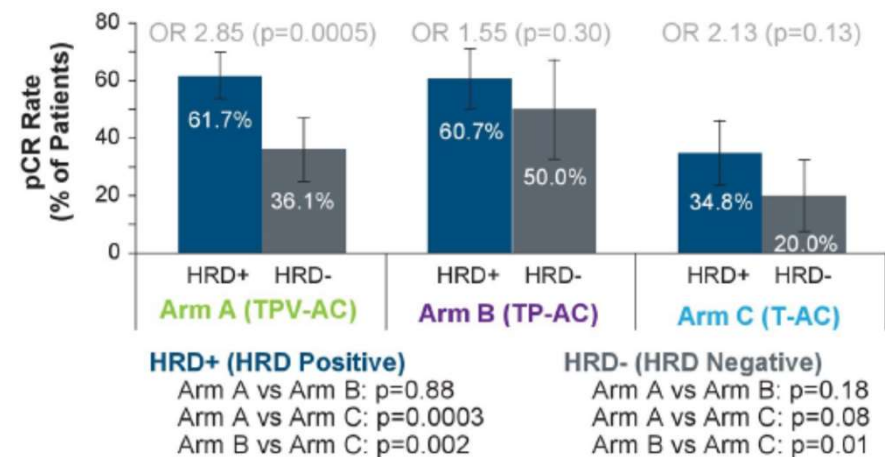
- Prospektiv randomisierte Placebo-kontrollierte Phase III, TNBC, T2-T4, bei T1 N1-2, 634 Pat.
- Pacli+Carbo+Veliparib vs. Pacli+Carbo vs. Pacli, jeweils gefolgt von AC
- pCR (Brust und Axilla)
53,2% (Cb+V) vs. 57,5% (Cb) vs. 31,5% (Standard)
Arm A vs. C $p < 0,001$; Arm B vs. C $p < 0,001$ (*post hoc*!)
- Toxizität: Grad 3-4 AEs (Arm A/B/C 86%/85%/45%) und SAEs (30%/27%/14%) durch Addition von Carboplatin gesteigert, keine weitere Steigerung durch Veliparib – mediane Zykluszahl in den Cb-Armen nicht reduziert
- Carboplatin Standard bei fitten Pat mit TNBC?

HRD TESTING (continued)

- HRD status was determined using pre-treatment research FFPE breast core biopsies and was defined as:
 - HRD positive: HRD score ≥ 42 and/or a tumor *BRCA1/2* mutation (tBRCA positive)
 - HRD negative: HRD score < 42 and no tumor *BRCA1/2* mutation (tBRCA negative)
- An exploratory HRD score threshold of ≥ 33 vs < 33 was also assessed.

Carboplatin – prädiktive Faktoren? ¹

- Addition von Carboplatin zu Standardchemotherapie steigert die Rate an Grad3/4 Toxizität ²
- Prädiktive Faktoren: Kann ein HRD Assay (homologous recombination deficiency) pCR u/o den Carboplatin-Effekt vorhersagen?
- Erfassung von LOH, telomeric allelic imbalance, large-scale state transitions
- Analyse von 438 Pat. verfügbar
- Höhere pCR Rate bei pos. HRD-Score in allen Gruppen
- HRD-Score nicht prädiktiv für Carboplatin und Veloparib

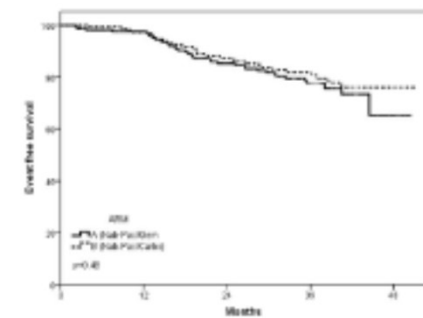
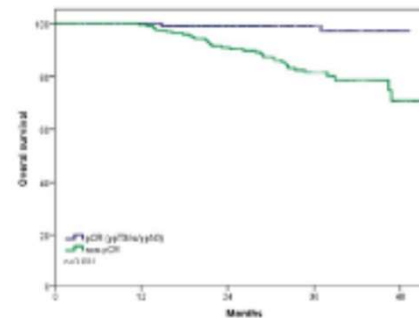
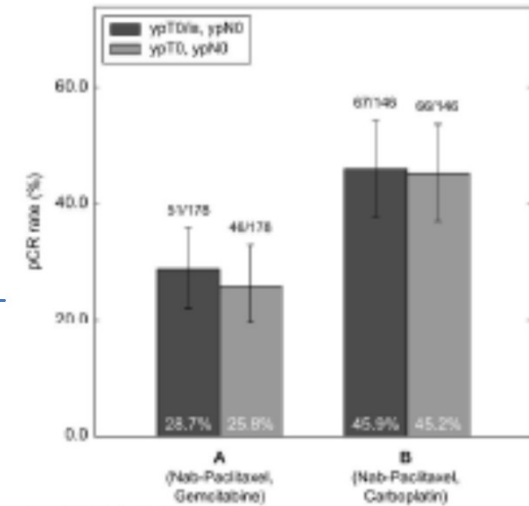


¹ Telli ML et al. Abst. 519; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

² Loibl S et al. Lancet Oncol 2018;19:497-509.

ADAPT - TNBC₁

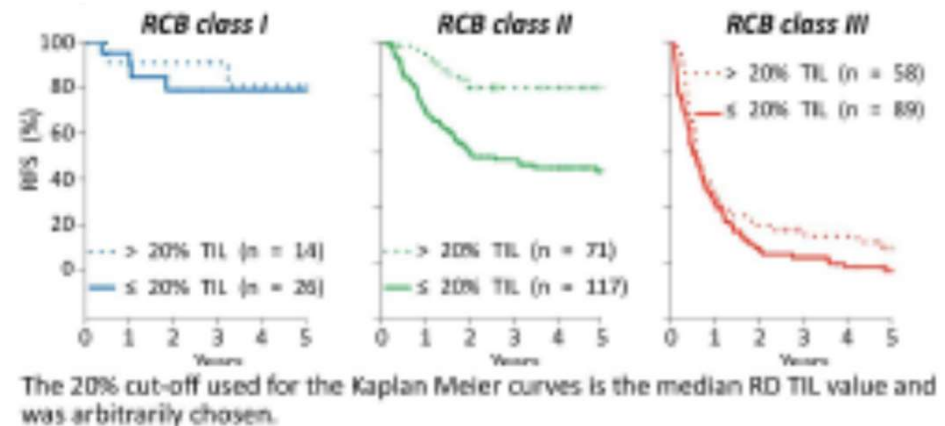
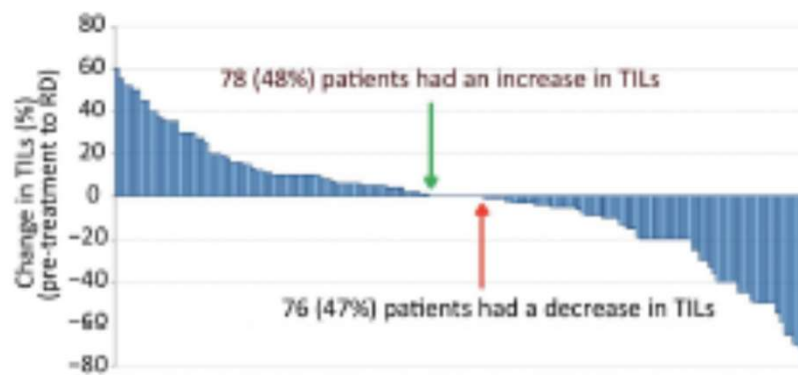
- Prospektiv randomisierte Phase II Studie, neoadjuvant, TNBC
- nab-Paclitaxel/Gemcitabine vs. nab-Paclitaxel/Carboplatin x4, adj. Therapie mit EC optional bei pCR
- 336 Pat., 25% N+
- 36 Monate medianes FU
- SAEs 17.2% vs. 10.6%
- Signifikante Steigerung pCR
- kein signifikanter DFS Unterschied (postneoadjuvantes EC?)
- 40% keine weitere Chemotherapie nach pCR, nur 10 Events in der pCR Gruppe
- Vielversprechendes Konzept zur Selektion von Pat. für Deeskalation?



¹ Gluz O et al. Abst. 573; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

TILs als prognostische Marker¹

- TNBC Pat. mit residuellem Tumor nach neoadjuvanter Chemotherapie weisen ein schlechte Prognose auf²
- TILs mit höheren pCR Raten und besserem Langzeitoutcome assoziiert³
- Prognostischer Effekt von TILs im residuellen Tumorgewebe nach n.a. Therapie?
- 376 Pat., TNBC, ~2/3 mit Anthrazyklin/Taxan-basierter Therapie



¹ Luen SJ et al. Abst. 571; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

² Cortazar P et al. Lancet 2014;384:164-172.

³ Denkert C et al. Lancet Oncol 2018;19:40-50.

Hallmarks of Cancer^{1,2}

- Die klassischen Grundeigenschaften von Tumorerkrankungen

Cell, Vol. 100, 57-70, January 7, 2000, Copyright ©2000 by Cell Press

The Hallmarks of Cancer

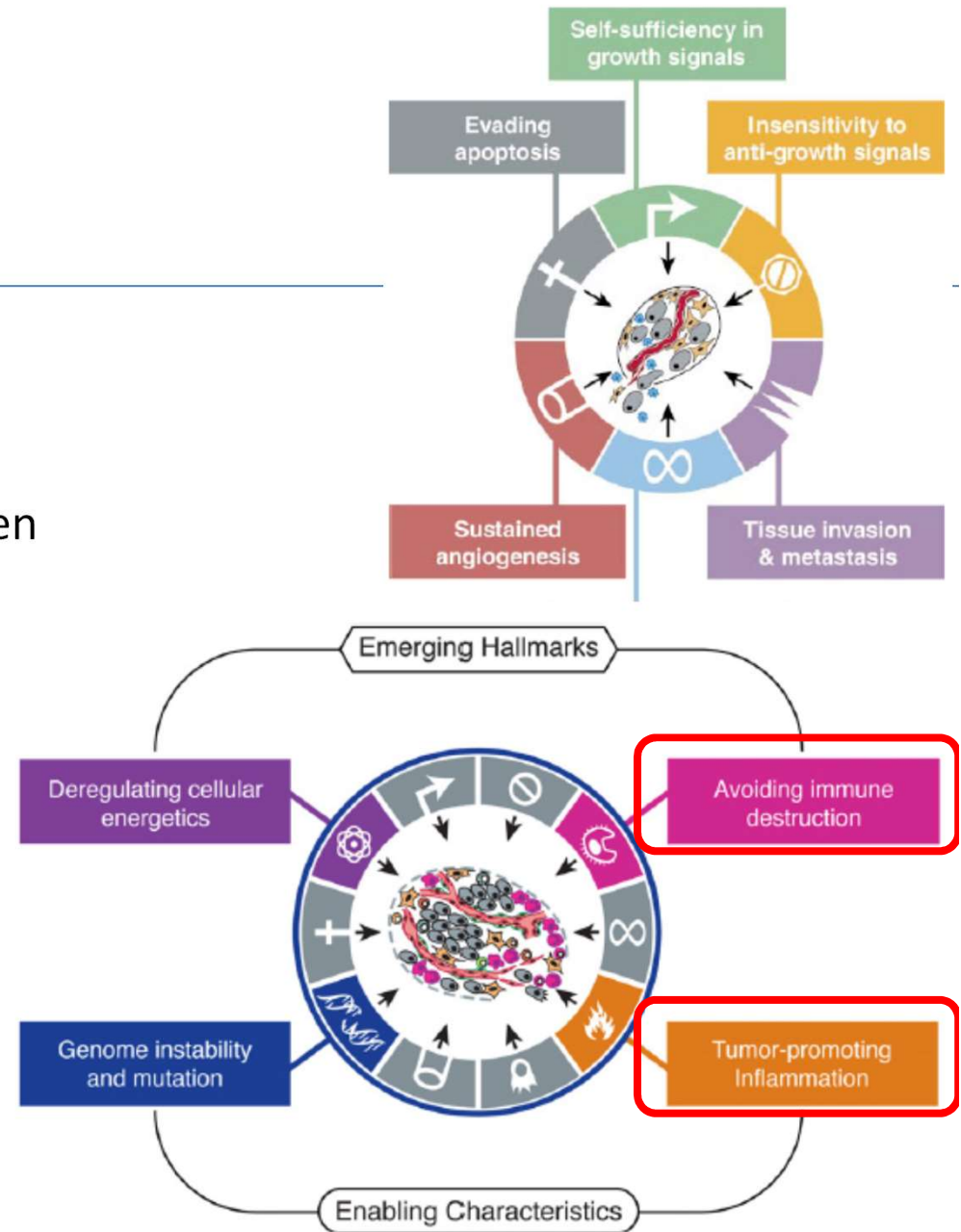
- Neue Erkenntnisse zu den Grundeigenschaften



Leading Edge
Review

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

1 Hanahan D and Weinberg RA. Cell 2000;100:57-70.
2 Hanahan D and Weinberg RA. Cell 2011;144:646-674.



Immuntherapie bei TNBC

- KEYNOTE-068: Single-Arm Phase II, MBC, TNBC, PD-L1 pos.($\geq 1\%$)¹
- Pembrolizumab 200 mg q3w, 2 Kohorten (vorbehandelt; Erstlinientherapie)
- Kohorte A (vorbehandelten Pat.; $n=170$) ORR 4,7%²
- Kohorte B (first-line; $n=84$) ORR 23% (95% CI 15-33%)

- PFS 2,1 Monate

A. Best change from baseline in patients who had ≥ 1 evaluable postbaseline target lesion assessment ($n = 80$)

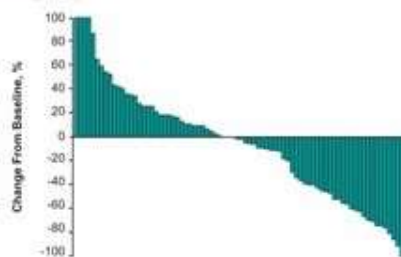
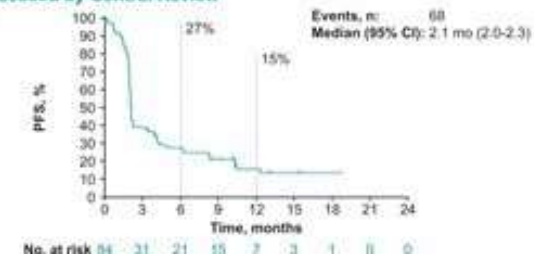


Figure 5. Kaplan-Meier Estimate of PFS Based on RECIST v1.1 as Assessed by Central Review



1 Adams S et al. PD6-10; presented at the 2017 SABCS, December 2017, San Antonio, Texas, USA.

2 Adams S et al. Abstr. #1008; presented at the 2017 ASCO, June 2017, Chicago, Illinois, USA.

Immuntherapie plus Chemotherapie^{1,2}

- Phase Ib, TNBC, nab-Paclitaxel plus Atezolizumab – Rationale: Vermeidung von Corticosteroiden

Best Overall Response	1L (n = 9)	2L (n = 8)	3L+ (n = 7)	All Patients N = 24
Confirmed ORR (95% CI) ^a	66.7% (29.9, 92.5)	25% (3.2, 65.1)	28.6% (3.7, 71.0)	41.7% (22.1, 63.4)
ORR (95% CI) ^b	88.9% (51.7, 99.7)	75.0% (34.9, 96.8)	42.9% (9.9, 81.6)	70.8% (48.9, 87.4)
CR	11.1%	0	0	4.2%
PR	77.8%	75.0%	42.9%	66.7%
SD	11.1%	25.0%	28.6%	20.8%
PD	0	0	28.6%	8.3%

^a Confirmed ORR defined as at least 2 consecutive assessments of complete or partial response.
^b Including investigator-assessed unconfirmed responses.

- IMpassion: Phase III, first-line

1 Adams S et al. SABCS 2015;P2-11-06.

2 Adams S et al. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 1009).

I-SPY 2₁

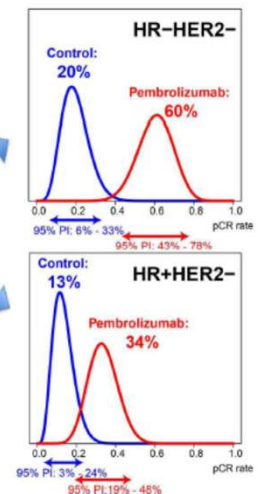
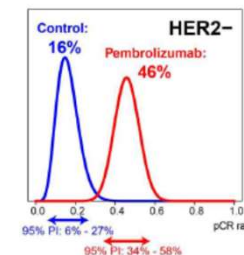
- Keine Studie sondern eine generische Studienplattform
- Basierend auf einem singulären Grundgerüst soll reine rasche Evaluierung neuer Substanzen im neoadjuvanten Setting möglich sein
- Backbone: P weekly > AC x4
- Keine fixe statistische Hypothese – statt dessen adaptive Randomisierung basierend auf eingehenden Ergebnissen in definierten Subgruppen mit maximal 120 Patienten in jedem der experimentellen Arme
- Ein experimentelles Regime gilt als erfolgreich (Graduation) wenn eine 85%ige Wahrscheinlichkeit für ein positives Outcome in einer simulierten konventionellen Phase III Studie besteht

I-SPY 2₁

- Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor) zu neoadjuvanter Standardtherapie bei TNBC und high-risk lum. Tumoren (HR-positiv, Mammaprint high-risk)
- Regime: Pembrolizumab 200 mg/m² x4 zu Pacli weekly vor AC
- Medianes Alter 50 a, 40% N+
- Geschätzte pCR Raten: TNBC 20 vs. 60%; HR+ 13% vs. 34%

Signature	Estimated pCR rate (95% probability interval)		Probability pembro is superior to control	Predictive probability of success in phase 3
	Pembro	Control		
All HER2-	0.46 (0.34 – 0.58)	0.16 (0.06 – 0.27)	> 99%	99%
TNBC	0.60 (0.43 – 0.78)	0.20 (0.06 – 0.33)	>99%	>99%
HR+/HER2-	0.34 (0.19 – 0.48)	0.13 (0.03 – 0.24)	>99%	88%

**pCR Probability Distributions
by Signature**

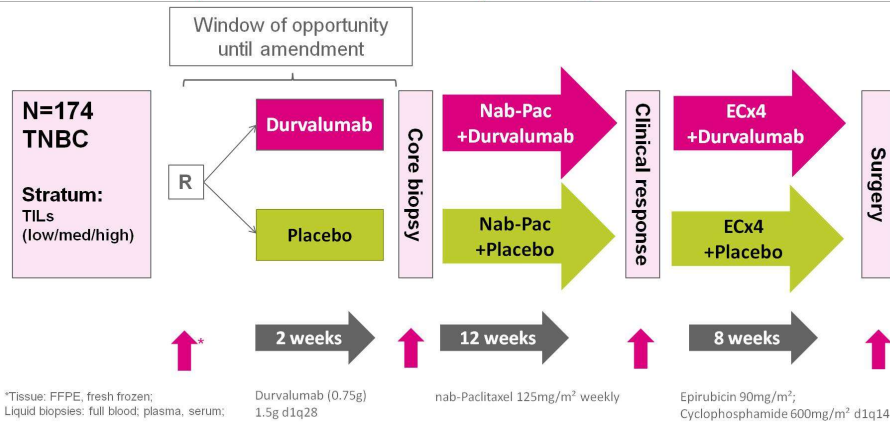


GeparNuevo₁

- Prospektiv randomisierte Phase II, 174 Pat., TNBC, Addition von Durvalumab zu präoperativer Standardtherapie (PD-L1 MAB)
- Statistische Annahme: pCR 66% vs. 48%

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

GeparNUEVO Study Design



PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING

#ASCO18
Data are the property of the author;
permission required for reuse.

PRESENTED BY: SIBYLLE LOIBL, MD

AGO-B
BREAST STUDY GROUP

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP

Main Baseline Characteristics



	Durvalumab N=88 N(%)	Placebo N=86 N(%)	Overall N=174 N(%)
Age (yrs), median (range)	49.5 (25.0, 74.0)	49.5 (23.0, 76.0)	49.5 (23.0, 76.0)
cT3/4	7 (8.0)	3 (3.5)	10 (5.7)
ECx4	27 (30.7)	27 (31.4)	54 (31.0)
Stage IIA and higher	56 (63.6)	57 (66.3)	113 (64.9)
G3	74 (84.1)	71 (82.6)	145 (83.3)
TILs			
low (0-10%)	34 (38.6)	32 (37.2)	86 (37.9)
intermediate (11-59%)	42 (47.7)	41 (47.7)	83 (47.7)
high (≥60%)	12 (13.6)	13 (15.1)	25 (14.4)
Durvalumab/placebo alone (window)	59 (67.0)	58 (67.4)	117 (67.2)

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING

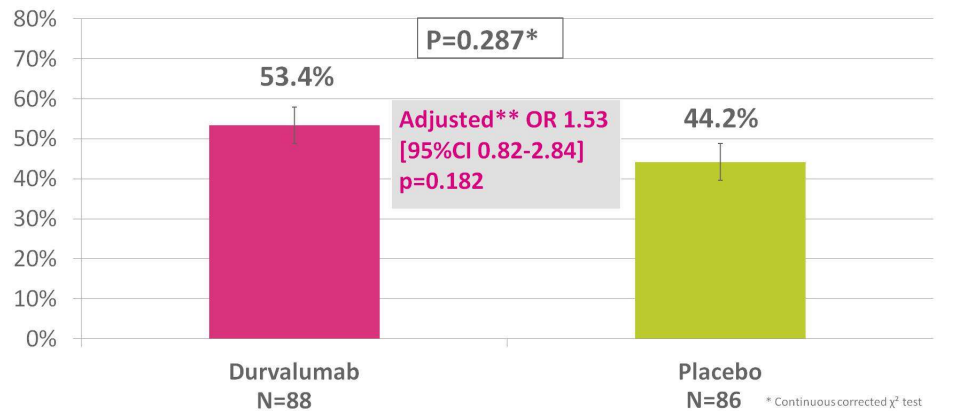
#ASCO18
Data are the property of the author;
permission required for reuse.

PRESENTED BY: SIBYLLE LOIBL, MD

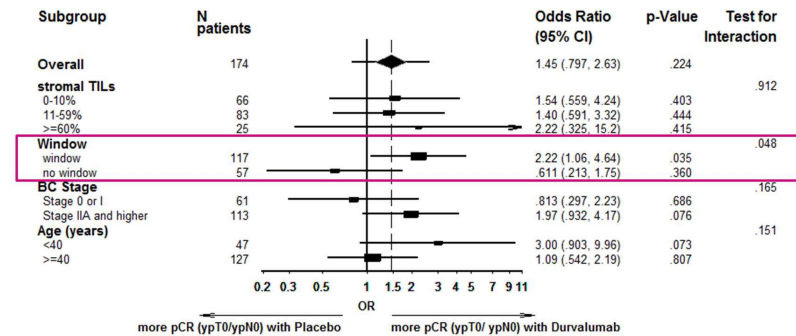
AGO-B
BREAST STUDY GROUP

GeparNuevo₁

Primary Endpoint - pathological complete response
pCR – ypT0, ypN0



Subgroup Analyses (predefined)



Immune Related Toxicities (any grade)

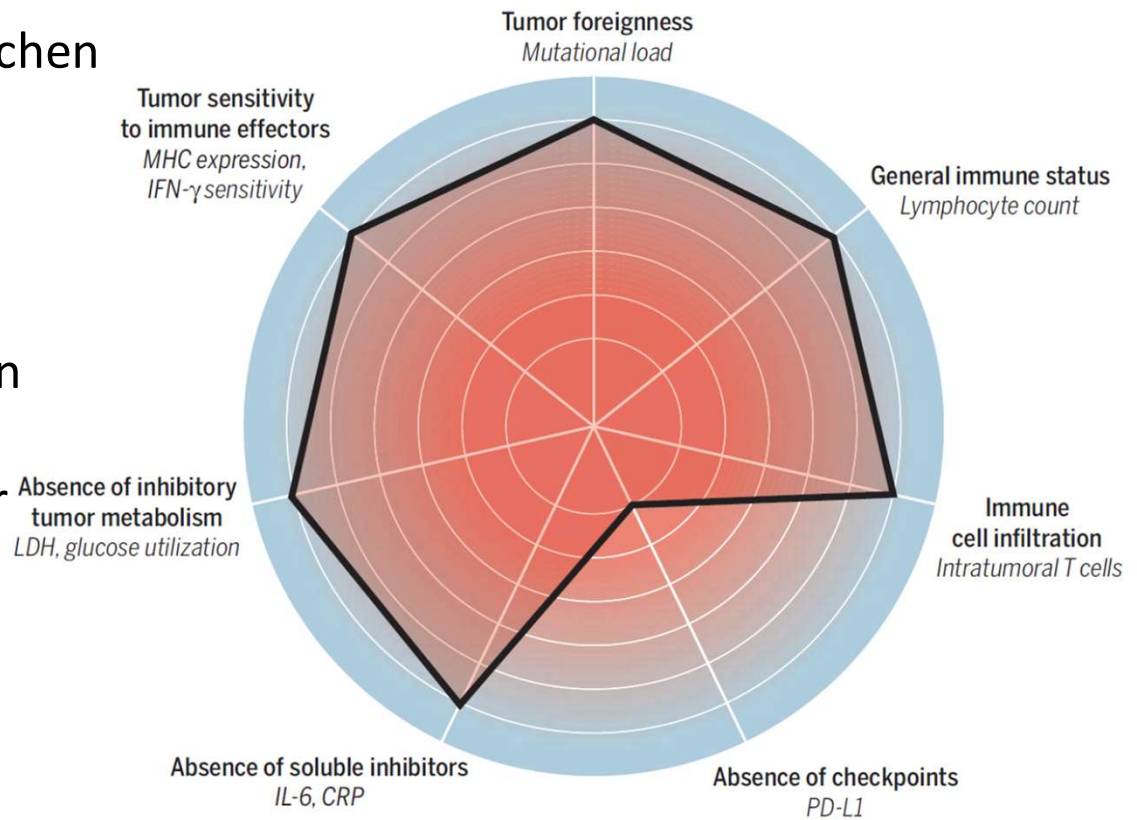
	Durvalumab N=92* N(%)	Placebo N= 82* N(%)	Overall N=174 N(%)
Hepatotoxicity	7 (7.6)	6 (7.3)	13 (7.5)
Dermatitis	13 (14.1)	12 (14.6)	25 (14.4)
Hypophysitis	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Pneumonitis	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (1.1)
Hypothyroidism	6 (6.5)	2 (2.4)	8 (4.6)
Hyperthyroidism	7 (7.6)	0 (0.0)	7 (4.0)
Neuropathy	5 (5.4)	7 (8.5)	12 (6.9)
Neuropathy, high grade	3 (3.3)	4 (4.9)	7 (4.0)

*safety population differs because 4 patients received durvalumab instead of placebo at least once

- GeparNuevo formal negativ aber klinisch relevanter Effekt in Subgruppen – weitere Evaluierung in einer Phase III Studie indiziert

Immuntherapie: Prädiktive Faktoren

- Hohe Therapiekosten machen prädiktive Faktoren unumgänglich
- Multiple Faktoren auch jenseits von PD-L1 können einen relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit einer Immuntherapie haben¹



¹ Blank CU et al. Science 2016;352:658-660.

TNBC subtype ^a	# Samples (percentage)	Median DFS (mo) ^b	Median OS (mo) ^b
BL1	27 (17%)	20.1	21.1
BL2	12 (7%)	12.5	8.4
IM	30 (18%)	22.7	24.8
M	39 (24%)	9.1	9.5
MSL	10 (6%)	13.9	20.9
LAR	14 (9%)	4.4	5.7
UNC	31 (19%)	22.0	24.9
All TNBC	163 (100%)	11.8	15.2

TNBC Subtypen₁

- 7 Subgruppen_{1,2}
unstable (UNC), basal-like 1 (BL1),
basal-like 2 (BL2), mesenchymal-like (M),
mesenchymal stem-like (MSL),
immunomodulatory (IM), luminal AR (LAR)

- Andere Definition: 4 Subtypen: luminal androgen receptor (AR; LAR),
mesenchymal (MES), basal-like immunosuppressed (BLIS), basal-like immune-
activated (BLIA)₃

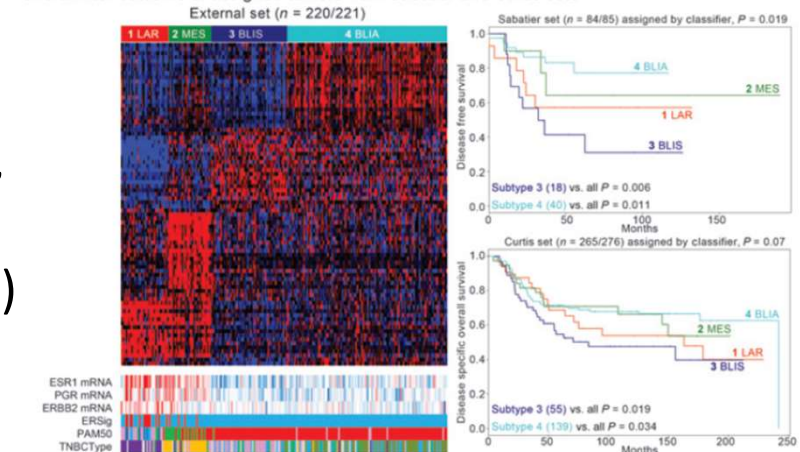
- Relevante Unterschiede in Hinblick auf Biologie und Prognose

1 Lehmann BD et al. J Clin Invest 2011;121:2750-2767.

2 Lehmann BD et al. PLoS ONE 2016;11:e0157368.

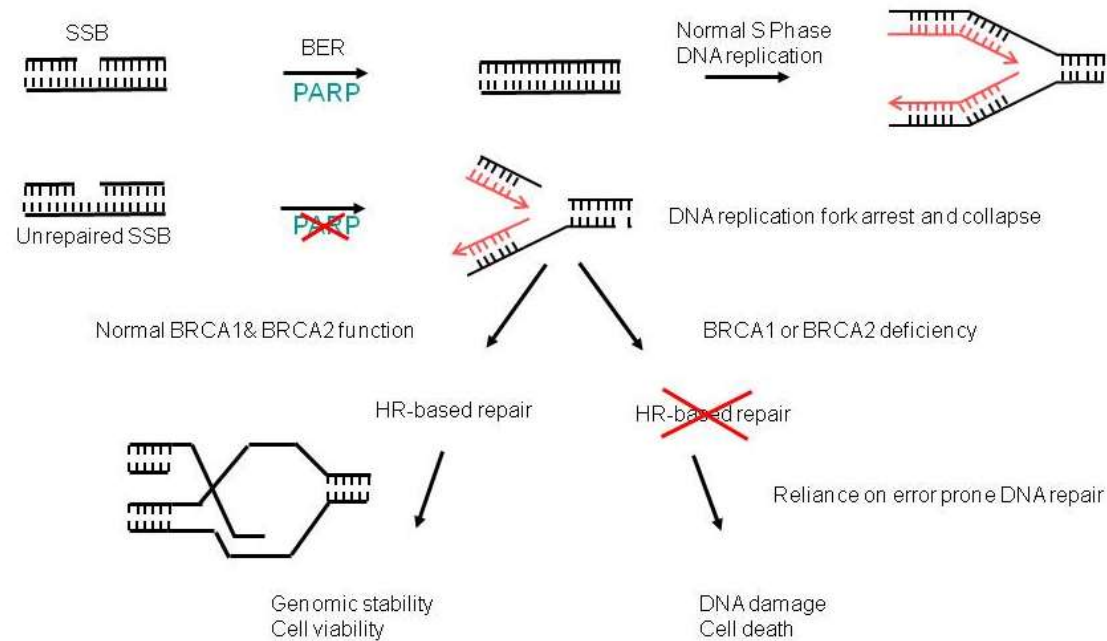
2 Burstein MD et al. Clin Cancer Res 2015;21:1688-1698.

Classifier applied to public data: Heatmap of classifier genes in assigned external tumors, and clinical outcome of assigned tumors from Sabatier and Curtis sets

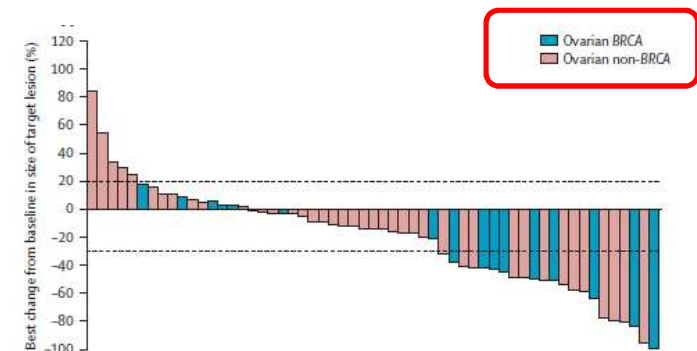


DNA Reparatur^{1,2}

PARP Inhibition and Tumor-Selective Synthetic Lethality



Aktivität von PARP-Inhibitoren bei BC auf Pat. mit *gBRCA* mut beschränkt³



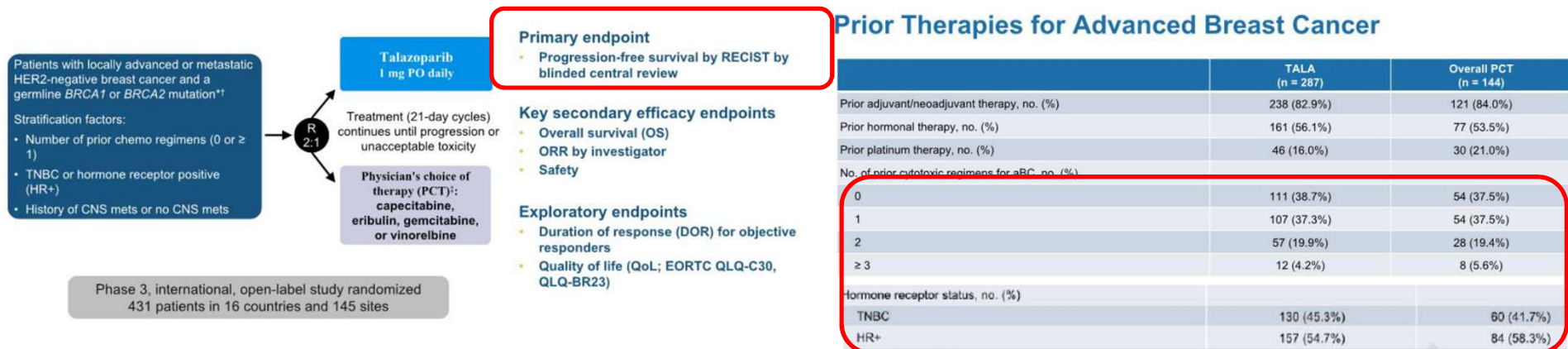
1 Tan RA et al. J Clin Oncol 2010;25(Suppl.18):233S.

2 Farmer H et al. Nature 2005;434:917-921.

3 Gelmon KA et al. Lancet Oncol 2011;12:852-861.

EMBRACA₁

- Talazoparib: PARP-Inhibitor mit dualem Wirkmechanismus – hemmt das PARP Enzym und fängt PARP ab das an Einzelstrangbrüche gebunden ist²⁻⁵
- EMBRACA: Phase III Studie, Talazoparib vs. TPC



1 Litton JK et al. GS6-07; SABCS 2017.

2 Ashworth A et al. J Clin Oncol 2008;26:3785-3790.

3 Jalve M and Curtin NJ. Ther Adv Med Oncol 2011;3:257-267.

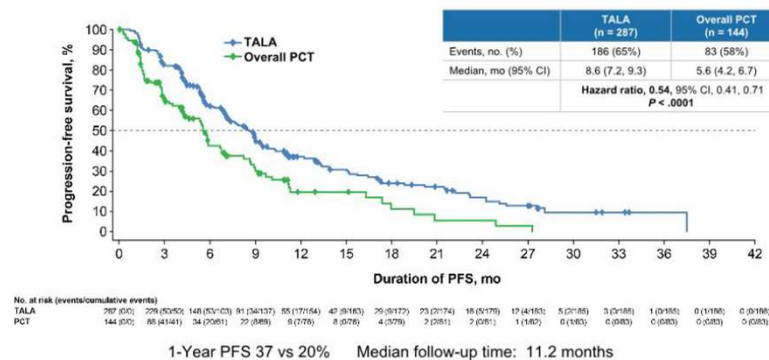
4 Helleday T. Mol Oncol 2011;5:387-393.

5 Lord CJ and Ashworth A. Science 2017;355:1152-1158.

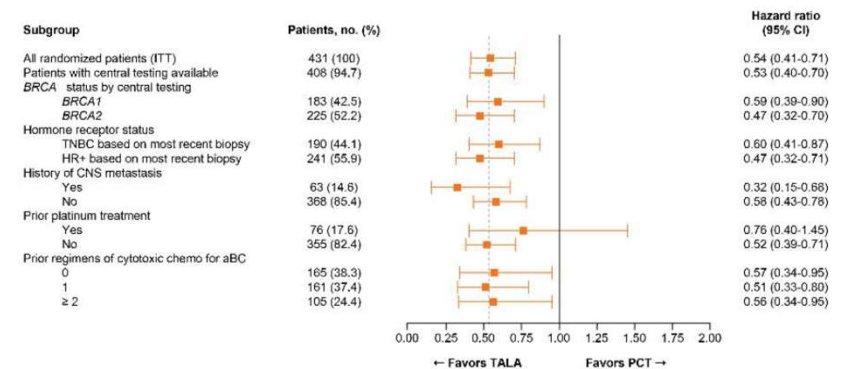
EMBRACA₁

- Ergebnisse konsistent mit OlympiAD₁
- Effekt in allen relevanten Subgruppen
- RR 62,6% vs. 27,2%
- AEs ≥3 25,5% vs. 25,4%

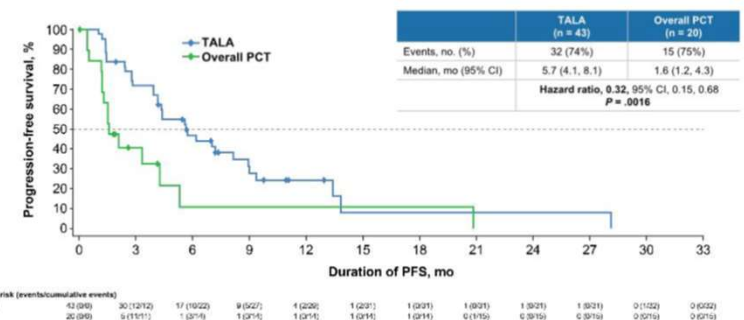
Primary Endpoint: PFS by Blinded Central Review



PFS: Subgroup Analysis



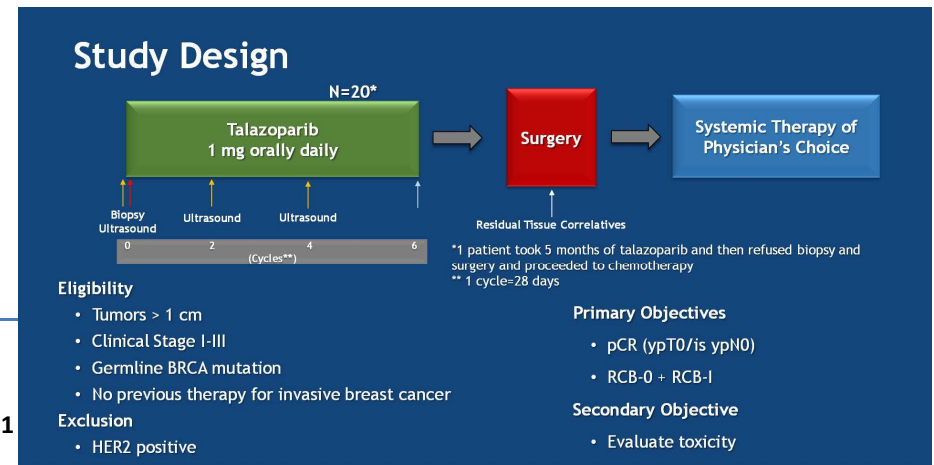
PFS: CNS Metastases Subgroup



1 Litton JK et al. GS6-07; SABCS 2017.
2 Robson M et al. N Engl J Med 2017;377:523-533.

Talazoparib neoadjuvant₁

- Prospektive, einarmige Phase II Studie, 20 Pat., *BRCA1* und *BRCA2* Mutation



PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18

PRESENTED BY:

9

Baseline Characteristics N = 20

Characteristics		Number of Patients
Age	Median=38 (Range 23-58)	20
Race	White	7
	Black	5
	Hispanic	5
	Asian	3
Clinical Stage	I	5
	II	12
	III	3
	Ductal	18
Histology	Lobular	1
	Metaplastic-chondrosarcomatous	1

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

10

Baseline Characteristics N = 20

Characteristics		Number of Patients
BRCA mutation	1	17
	2	3
Tissue Receptor Subtype	TNBC (<10% ER or PR)	15
	Hormone Receptor positive (≥10%)	5

PRESENTED AT: 2018 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO18

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

<http://clicktoeditURL.com>

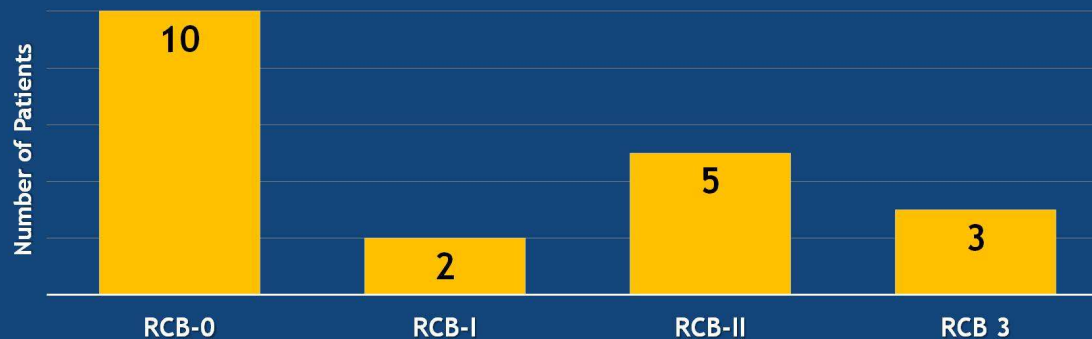
11

Toxicities - Hematologic

Toxicity	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia	4	3	8	-
WBC Decreased	8	4	-	-
Thrombocytopenia	-	-	-	1
Neutropenia	-	4	3	-

Talazoparib neoadjuvant¹

Pathologic Results



pCR (RCB-0): 10/19 = **53%**, 95% CI = 32%, 73%

RCB-0+I: 12/19 = **63%**, 95% CI = 41%, 81%

PRESENTED AT: **2018 ASCO ANNUAL MEETING** #ASCO18
Slides are the property of the author; permission required for reuse.

PRESENTED BY: JENNIFER K. LITTON, M.D.

13

- Effekt unabhängig von Mutation, klinischem Stadium und HR-Status
- Erstmalig pCR mit alleiniger zielgerichteter Therapie bei *BRCAMut*

¹ Litton JK et al. Abst. 508; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

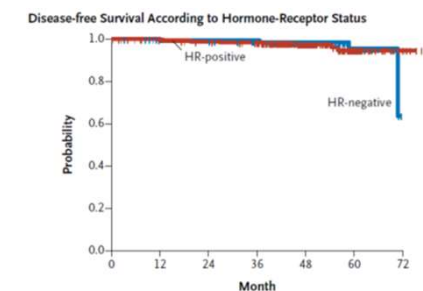
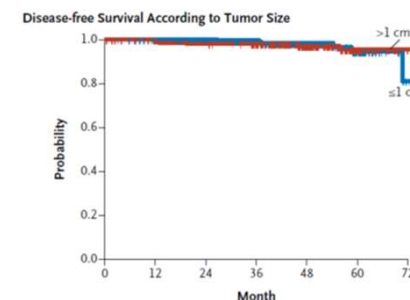
Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer

Sara M. Tolane, M.D., M.P.H., William T. Barry, Ph.D., Chau T. Dang, M.D., Denise A. Yardley, M.D., Beverly Moy, M.D., M.P.H., P. Kelly Marcom, M.D., Kathy S. Albain, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Matthew Ellis, M.B., B.Chir., Ph.D., Iuliana Shapira, M.D., Antonio C. Wolff, M.D., Lisa A. Carey, M.D., Beth A. Overmoyer, M.D., Ann H. Partridge, M.D., M.P.H., Hao Guo, M.S., Clifford A. Hudis, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Harold J. Burstein, M.D., Ph.D., and Eric P. Winer, M.D.

Adjuvant Trastuzumab: Deeskalation?

- Einarmige Phase II Studie, Paclitaxel weekly x12 plus Trastuzumab¹
- 406 Pat., pN0 und Tumorgröße <3 cm
- 3-Jahres invasives DFS: 98,7% (95% CI 97,6-99,8)
- Effekt unabhängig von Tumorgröße und HR-Status
- Erstmals Daten die zeigen dass in einer selektionierten Population eine Deeskalation möglich ist
 - N+ Eskalation?

¹ Tolane SM et al. N Engl J Med 2015;372:134-141.



Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHENA)

A. Schneeweiss^{1*}, S. Chia², T. Hickish³, V. Harvey⁴, A. Eniu⁵, R. Hegg⁶, C. Tausch⁷, J. H. Seo⁸, Y.-F. Tsai⁹, J. Ratnayake¹⁰, V. McNally¹⁰, G. Ross¹⁰ & J. Cortés¹¹

Neoadjuvante Therapie: Pertuzumab₁

- TRYPHENA: Randomisierte Phase II, 225 Pat, HER2-positiv, neoadjuvant
- Primärer Endpunkt: kardiale Sicherheit

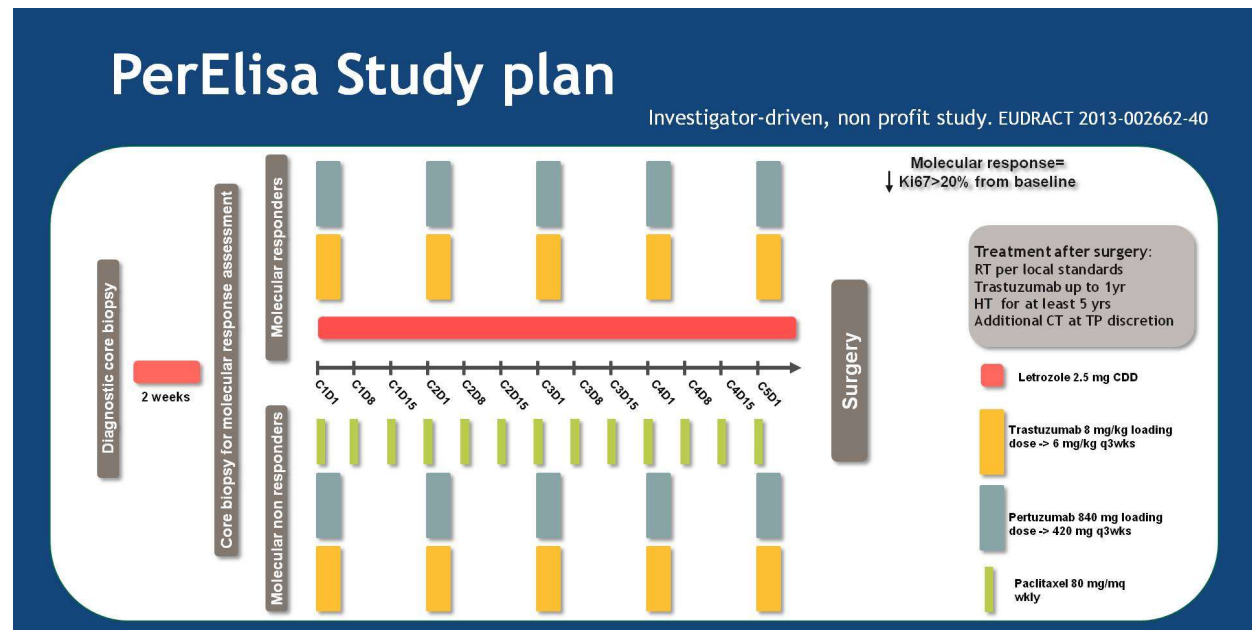
▪ pCR	ypT0/is	ypT0 ypN0
FEC-T+P+H	61,6%	50,7%
FEC+T+P-T+P+H	57,3%	45,3%
TC+P+H	66,2%	51,9%

- Effekt bei HER2-positiven/HR-negativen Tumoren dominant

1 Schneeweiss A et al. Ann Oncol 2013;24:2278-2284.

PerELISA₁

- Identifikation von Pat. mit luminal B/HER2-pos. Tumoren bei denen ein Verzicht auf Chemotherapie möglich ist?
- Prospektive, einarmige Phase II Studie, 64 Pat., ER-pos./HER2-pos, ≥Stadium II
- Letrozol 2 Wochen
- Bei Abfall Ki67 $\geq 20\%$ L+TP
- Sonst Pacli+TP

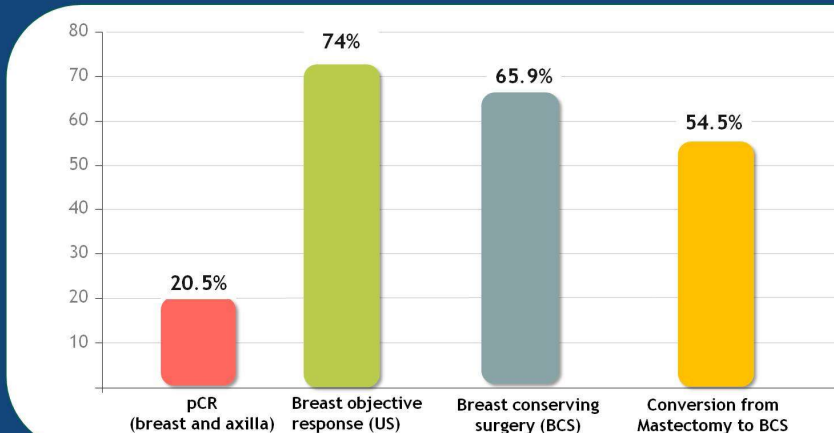


1 Guarneri V et al. Abst. 507;
presented at the 2018 ASCO Annual
Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

PerELISA₁

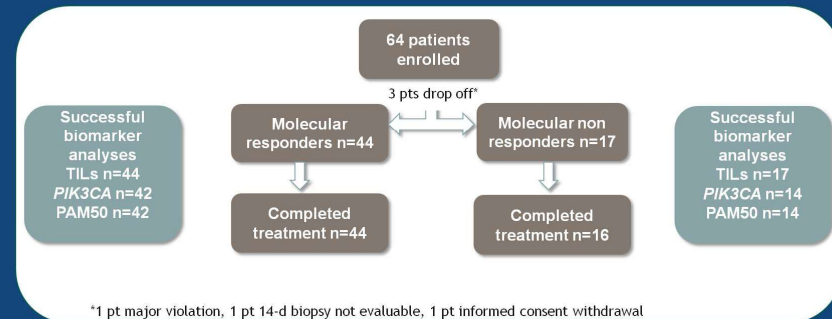
- Molekularer Response: *n*=46

Outcomes: molecular responders

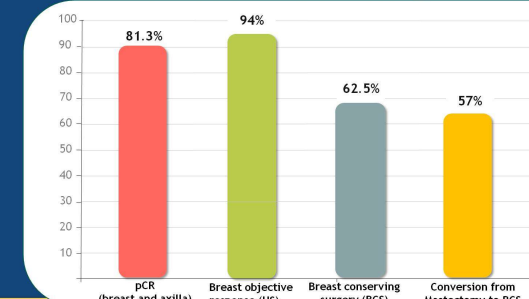


Study Flow

- From January 2014 to July 2017, 64 patients from 8 Institutions were enrolled



Outcomes: molecular non responders



- pCR NEOSPEHERE Lum. B/HER2-pos Trastuzumab+Pertuzumab: 5,9%

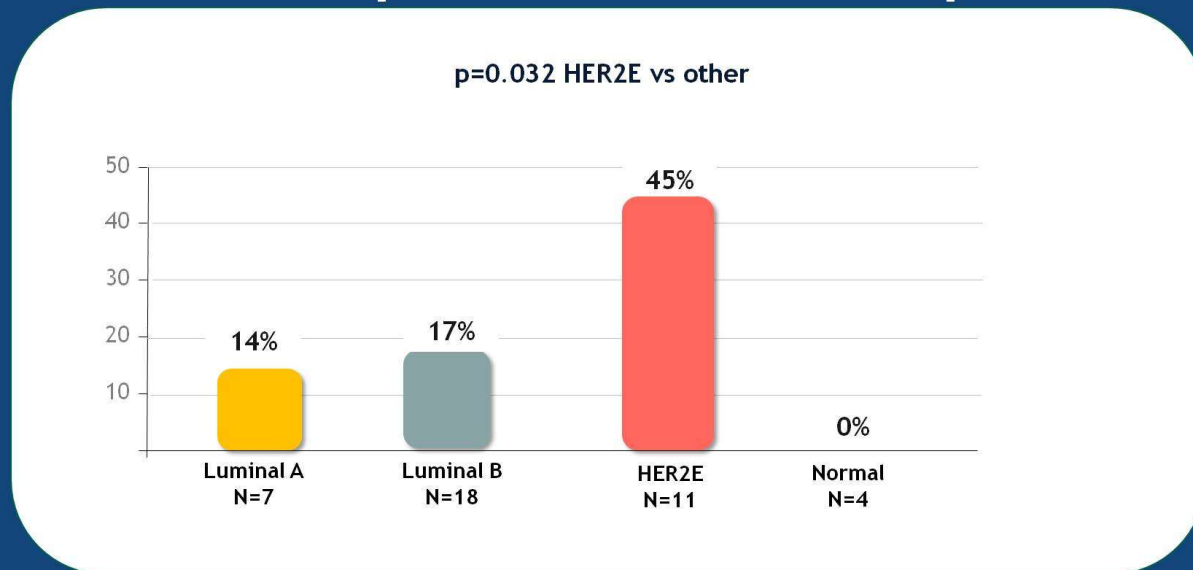
1 Guarneri V et al. Abst. 507; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

2 Gianni L et al. Lancet Oncol 2012;13:25-32.

PerELISA₁

- Klin. relevante pCR Raten in der Gruppe der Responder mit HER2-enriched TU

PAM50 and pCR: molecular responders



PRESENTED AT: 2018 ASCO
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Valentina Guarneri

17

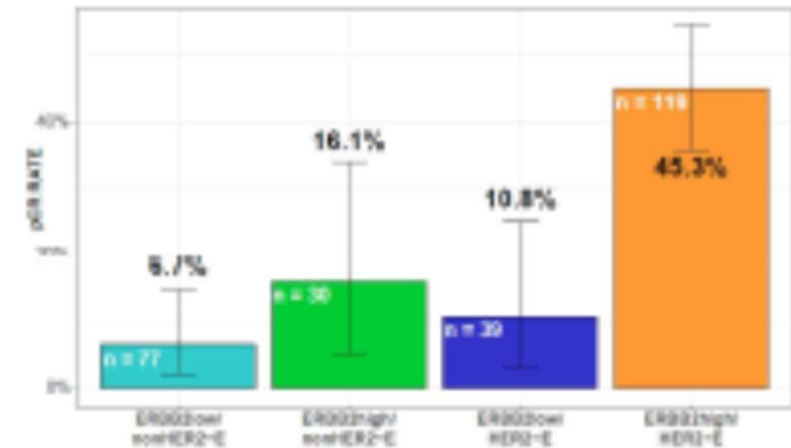
- Höchste pCR-Rate ohne Chemotherapie bei HER2-positiven Tumoren

1 Guarneri V et al. Abst. 507; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

2 Gianni L et al. Lancet Oncol 2012;13:25-32.

Prädiktive Faktoren

- Prädiktiver Wert von PAM50 Subtyp und HER2 mRNA Expression im neoadjuvanten Setting¹
- SOLTI-PAMELA, TBCRC 005/023 (n.a., Trastuzumab + Lapatinib)
- 265 Pat., HER2 pos.
- Höchste pCR Raten bei HER2-enriched und HER2 mRNA high
- Korreliert mit Daten zu höherer pCR Rate bei höherer Zahl an HER2 Kopien²
- Klinische Relevanz? Alternative Therapien für Pat. mit HER2 IHC 3+ und anderem molekularen Subtyp?

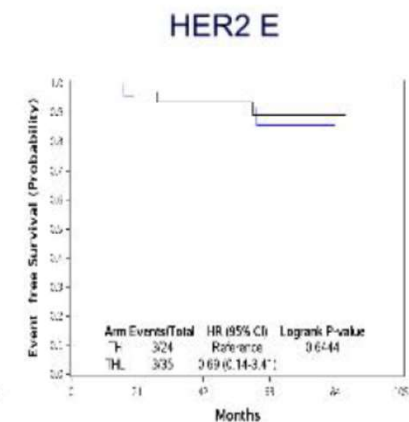
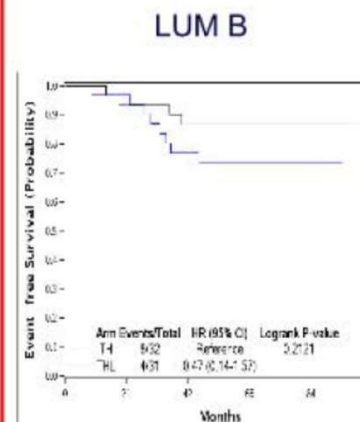
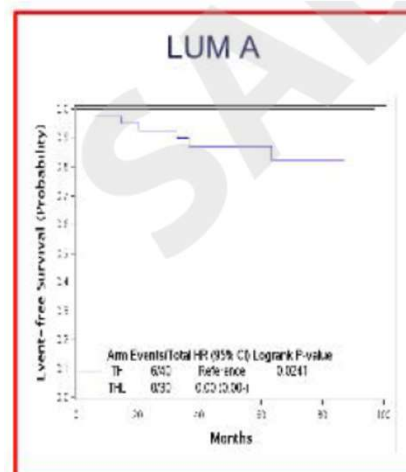
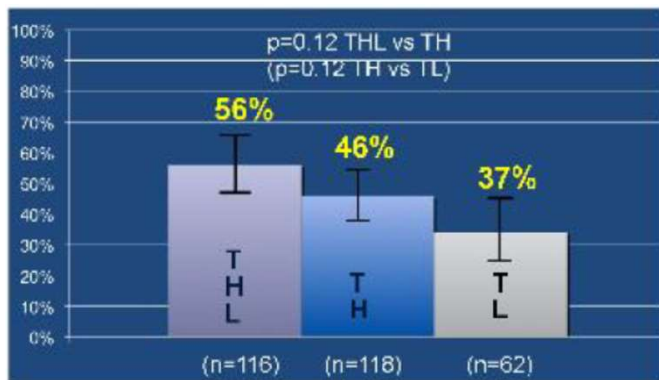


¹ Prat A et al. Abst. 509; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting, June 2018, Chicago, Illinois, USA.

² Singer C et al. Clin Cancer Res 2017;23:3676-3683.

CALGB 40601₁

- Neoadjuvante duale Blockade mit Trastuzumab und Lapatinib (plus Chemotherapie) steigert die pCR Rate bei HER2-positiven Tumoren_{2,3}
- Größter pCR Effekt durch duale Blockade und höchste pCR Rate bei HER2-enriched Tumoren₃ – größter EFS Effekt bei luminal A Tumoren!



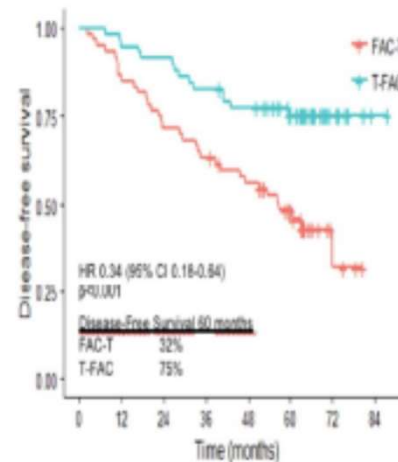
1 Krop IE et al. GS3-02; SABCS 2017.

2 Baselga J et al Lancet 2012;379:633-640.

3 Carey L et al. J Clin Oncol 2016;34:542-549.

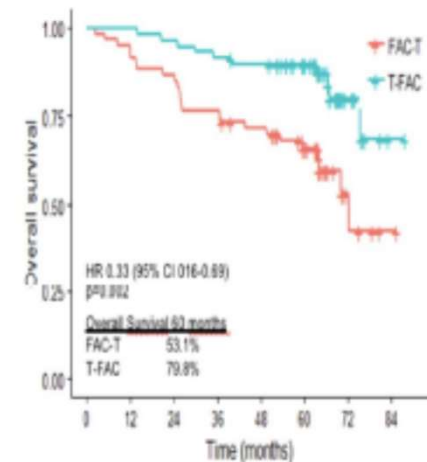
Anthrazykline und Taxane: Sequenz?¹

- Präklinische Daten suggerieren Vorteil für „reversed sequence“ mit Taxanen Upfront in Hinblick auf Outcome und Verträglichkeit²
- Randomisierte Phase II, 118 Pat., HER2-neg., ~25% TNBC
- FAC x3 – Docetaxel x3 vs. umgekehrte Sequenz
- pCR 3,4% vs. 7,3%
- Klarer Vorteil in Hinblick auf DFS und OS – realer Effekt?
- *Caveat:* Datenlage auch in größeren Studien uneinheitlich, höhere Rate³ an primären Progressionen mit Upfront Taxanen⁴



Number at risk

60	51	43	38	32	21	3	0
58	55	53	48	44	35	10	1



Number at risk

60	56	52	46	41	31	5	1
58	56	56	53	51	42	11	1

1 Bines J et al. Abst. 575; presented at the 2018 ASCO Annual Meeting.

2 Guo B et al. Breast Cancer Res Treat 2004;85:31-51.

3 Bartsh R et al. Unpublished data.

4 Untch M et al. Lancet Oncol 2016;17:345-356.

Zusammenfassung

- Carboplatin als potentieller Standard bei fitten Pat. im neoadjuvanten Setting
- Keine prädiktiven Faktoren
- Immuntherapie: Phase III Studien notwendig um Effekt zu verifizieren – prädiktive Faktoren? Unterschied zwischen den Substanzen?
- PARP-Inhibitoren neoadjvant als Hoffnungsträger bei *BRCAMut*
- Strategien zur Deeskalation bei HER2-pos. BC – noch nicht reif für die klinische Routine
- Upfront Anthrazykline auch weiterhin als relevante Option (speziell bei TNBC und Platin-freier Therapie)

Acknowledgements

Claudia Bartsch
Elisabeth Bergen
Anna Berghoff
Matthias Preusser
Thorsten Füreder
Zsuzsanna Bago-Horvath
Florian Fitzal
Peter Dubsy
Ruth Exner
Michael Knauer
Karin Dieckmann
Robert Mader
Werner Haslik
Thomas Hofmann-Bachleitner
Marharetha Rudas
Catharina de Vries
Ursula Vogl
Leopold Öhler
Arik Galid
Ursula Pluschnig
Alexander de Vries
Raimund Jakesz
Günther G. Steger
Michael Gnant
Christoph Wiltshcke
Christoph C. Zielinski

