



Übersichtsvortrag

Von der Forschung zur Praxis — ctDNA und Liquid Biopsies

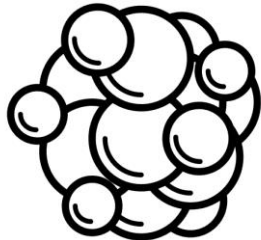
Prof. Dr. Marion van Mackelenbergh
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel

- Personal Fees, Honoraria or Travel grants:

Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Exact Sciences, Gilead, GSK, Jenapharm, Lilly, Mylan, MSD, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Seagen

Ausgangsmaterial für Testungen

Tumor

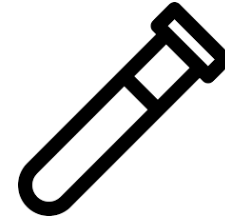


DNA
PIK3CA/AKT/PTEN

RNA
Genexpressionsassays

Proteine
ER, PR, HER2

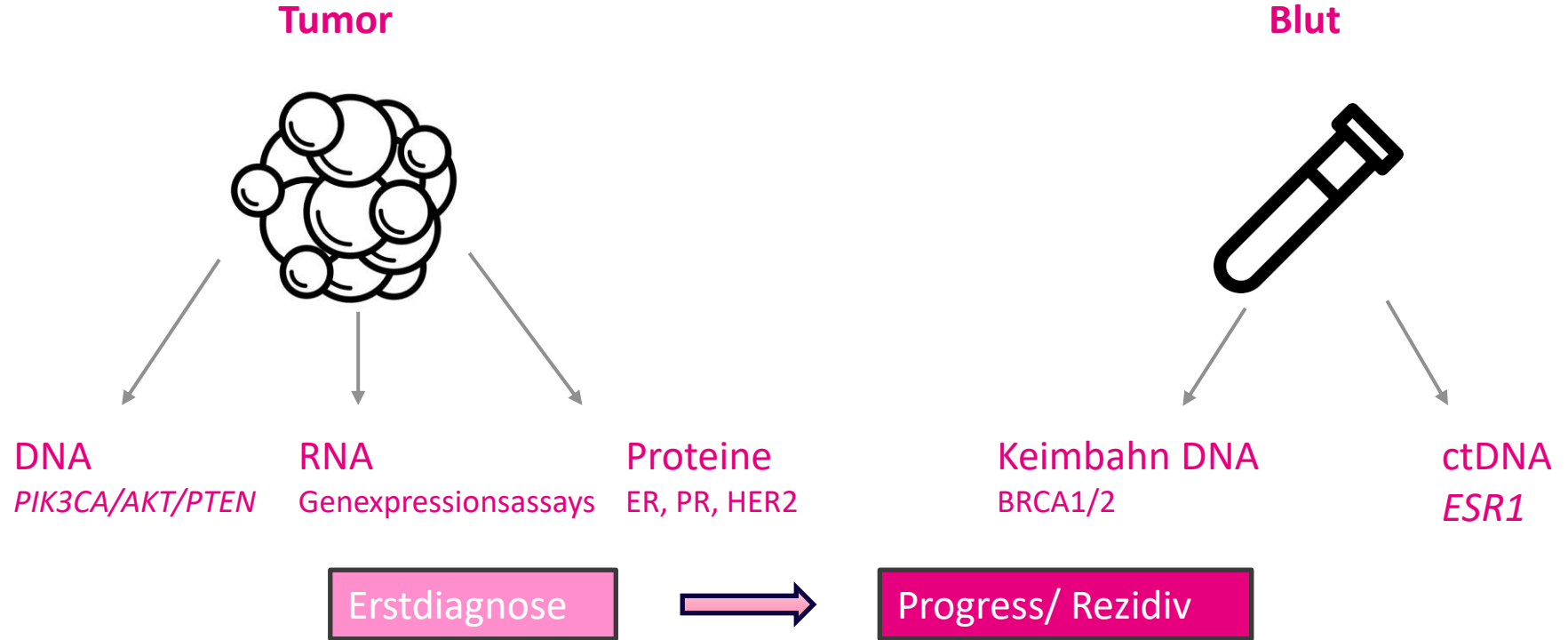
Blut



Keimbahn DNA
BRCA1/2

ctDNA
ESR1

Ausgangsmaterial für Testungen



Liquid Biopsy – ctDNA



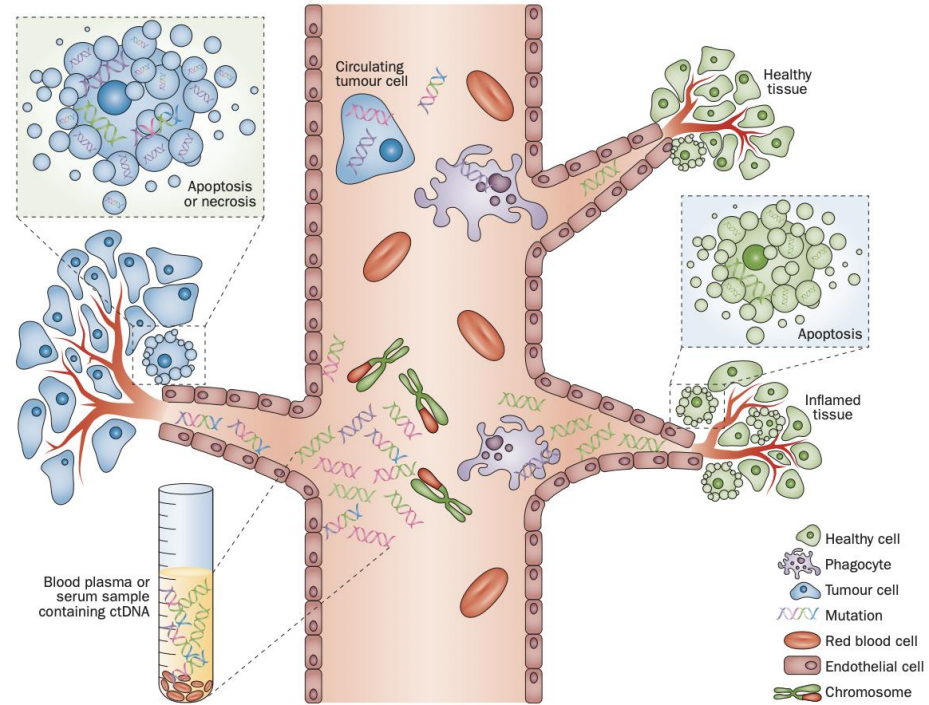
Tumor gibt DNA
in den Blutkreislauf ab



Blutprobe mit zirkulierender
Tumor DNA (ctDNA)



Analyse zur Bestimmung von
Genveränderungen in der ctDNA

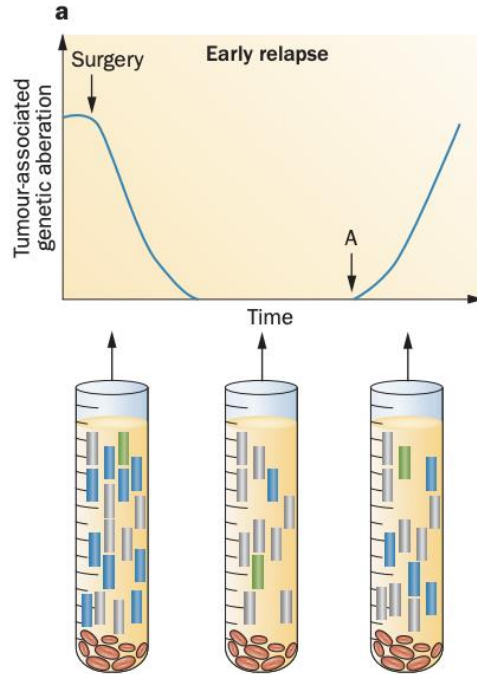


Unterschiede der ctDNA Assays

	Tumorinformierter Assay	Tumorumabhängiger Assay
Ansatz	Individuell , basierend auf vorheriger Tumorsequenzierung.	Universell , erkennt krebsbezogene Mutationen ohne Tumorsequenzierung.
Spezifität	Hoch, da tumorspezifisch.	Niedriger, da allgemeines Mutationspanel
Sensitivität	Sehr hoch für bekannte Mutationen.	Variabel, abhängig von ctDNA-Menge.
Gewebebedarf	Erfordert Tumorgewebe.	Kein Tumorgewebe nötig.
Am besten für	<ul style="list-style-type: none">- MRD-Nachweis- Rezidivüberwachung- Therapie-Tracking	<ul style="list-style-type: none">- Mutationsauftreten <i>ESR1</i>- Früherkennung- Breites Screening
Einschränkungen	Nicht nutzbar ohne Tumorgewebe	Geringe Erkennungsrate bei niedriger Tumorlast
Kosten	Teurer wegen individueller Sequenzierung.	Günstiger und breit verfügbar

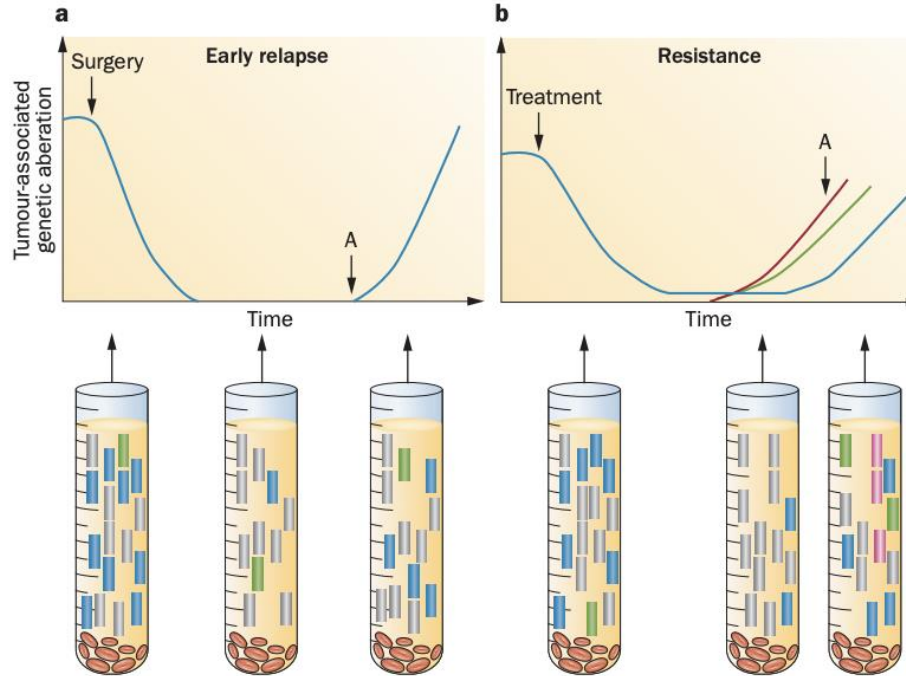
Liquid Biopsy – Testzeitpunkt

Frühe Detektion des
Rezidiv/Progress



Liquid Biopsy – Testzeitpunkt

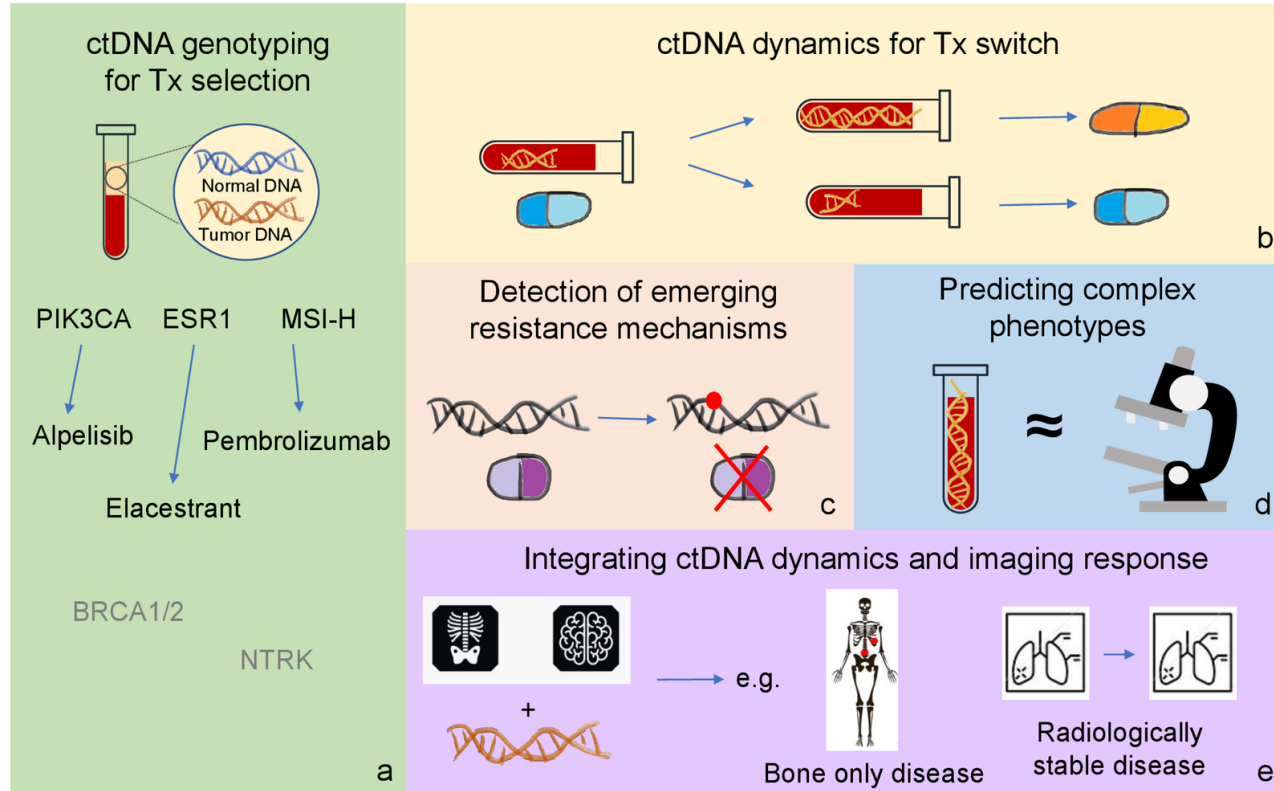
Frühe Detektion des
Rezidiv/Progress



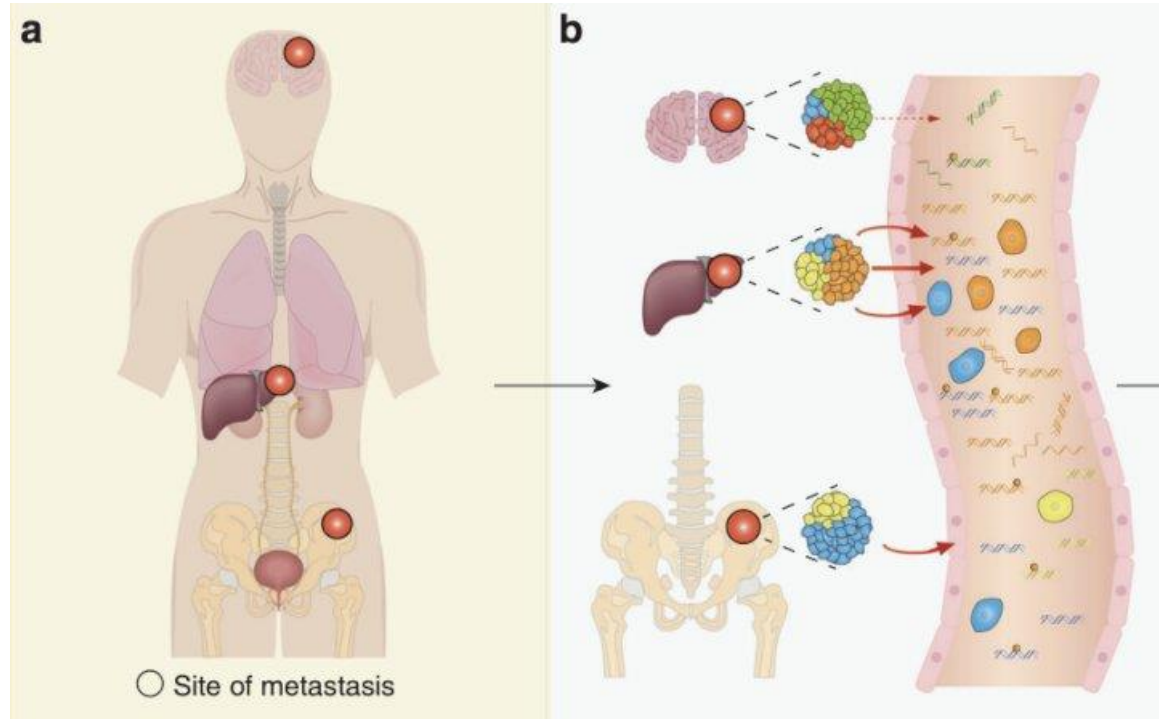
Detektion neuer
Mutationen

Potentielle Einsatzmöglichkeiten der ctDNA

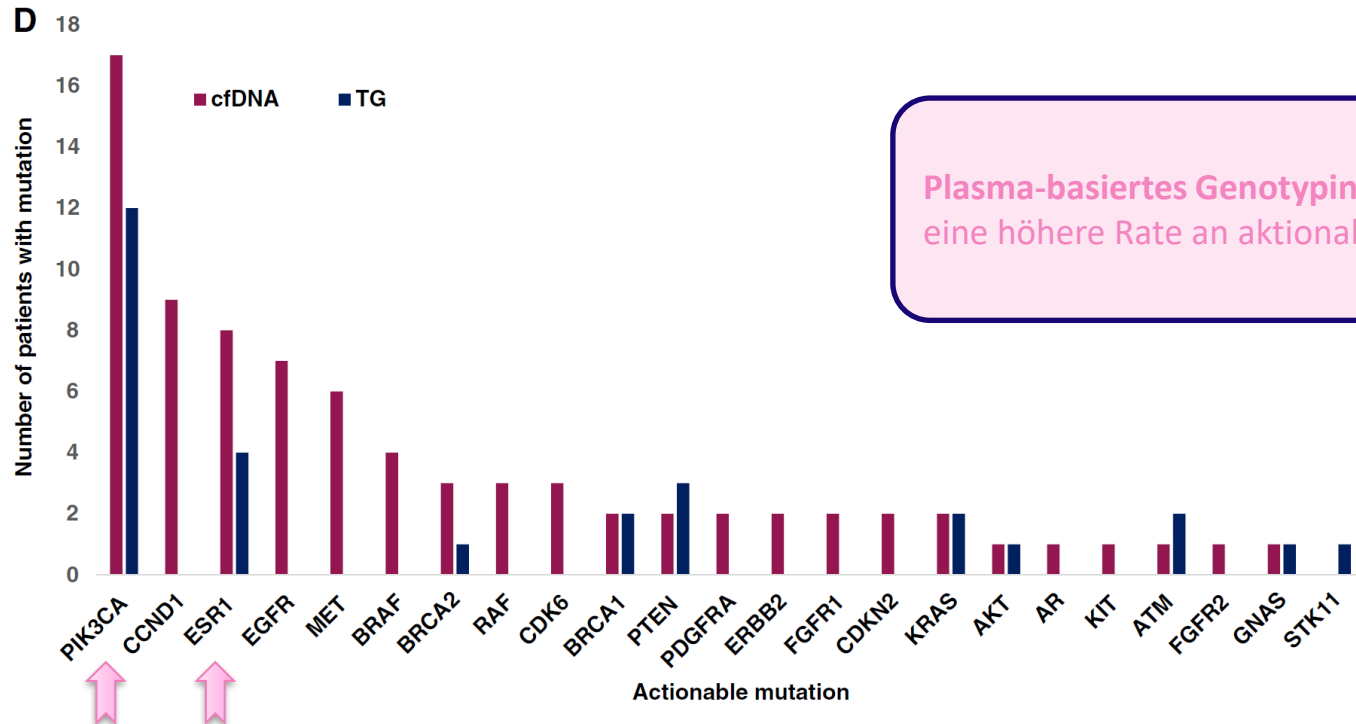
22. ASM
FRANKFURT / MAIN



Detektion der Tumorerheterogenität



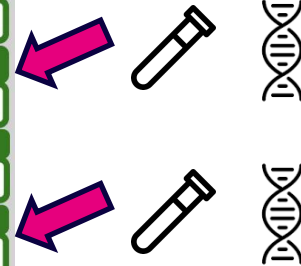
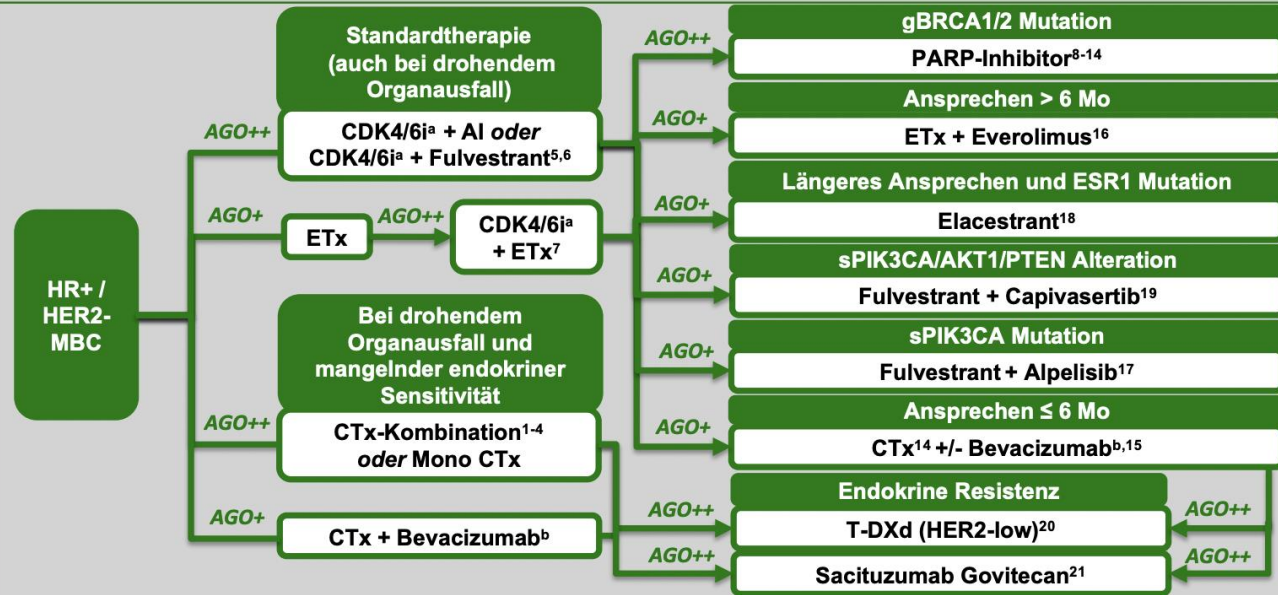
Mutationsdetektion ctDNA vs Tumorgewebe



ctDNA Testung in der Klinik



HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien



ctDNA

AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2 Mutation, BRCA1/2-Keimbahnmutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; sPIK3CA Mutation, somatischer PIK3CA-Mutation; sPIK3CA/AKT1/PTEN Alteration, somatische PIK3CA/AKT1/PTEN Alteration; T-DXd, Trastuzumab Deruxetecan; *in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^bBevacizumab + Paclitaxel oder + Capecitabin.

©AGO e. V.
in der DGGG e. V.
sowie
in der DKG e. V.

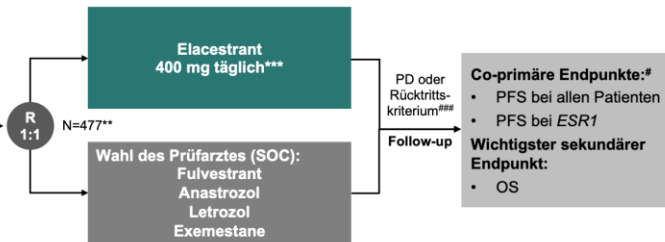
Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Einschlusskriterien:

- Männer und postmenopausale Frauen mit fortgeschrittenem/metastasierten Mammakarzinom
- ER+,* HER2-
- Progression oder Rezidiv während oder nach 1 oder 2 ET-Therapielinien für fortgeschrittene Erkrankung, von denen eine in Kombination mit einem CDK4/6i gegeben wurde
- ≤1 Chemotherapien für fortgeschrittene Erkrankung
- ECOG PS 0 oder 1

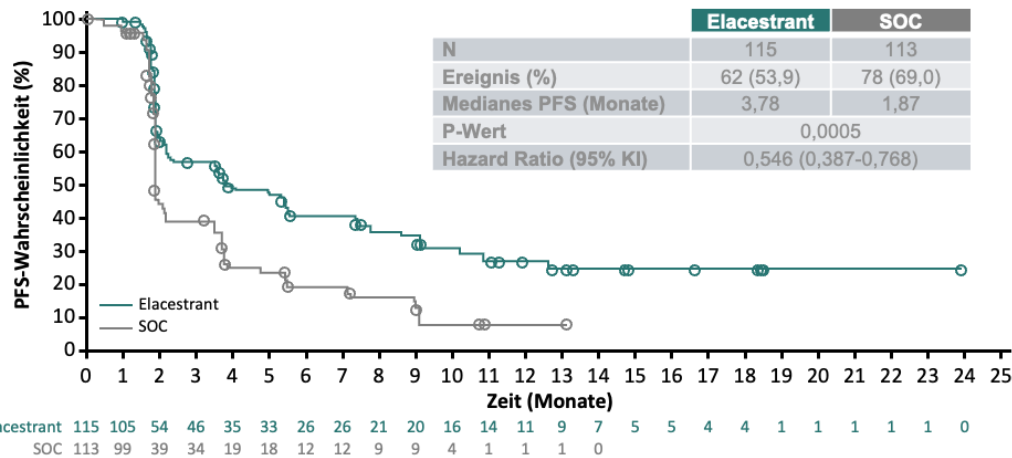


Startifizierungsfaktoren:

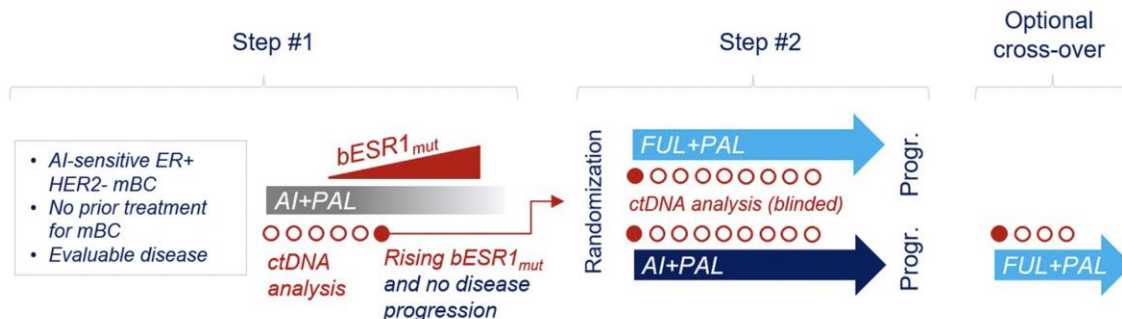
- *ESR1*-Mutations-Status**
- Vorherige Behandlung mit Fulvestrant
- Vorliegen viszeraler Metastasen

*Dokumentation eines ER-positiven Tumors mit ≥1% IHC-Färbung; **Studieneinschluss von Februar 2019 bis Oktober 2020; ***Im Protokoll
***ESR1*-Mutations-Status wurde anhand ctDNA-Analyse mittels Guardant360-Assay bestimmt (Guardant health, Redwood City, CA); ***CT-

Patienten mit *mESR1*-Tumoren

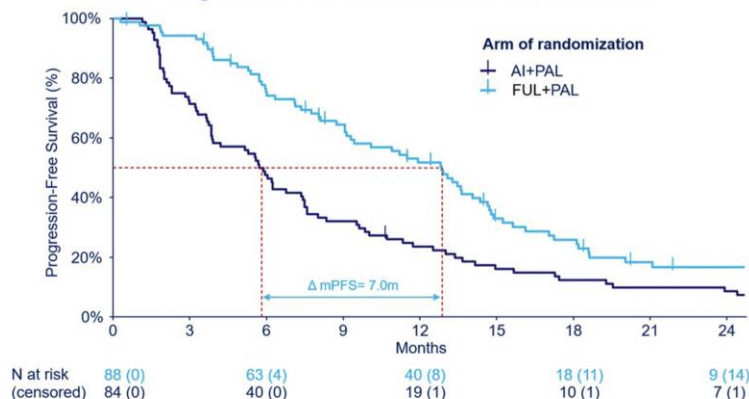


ctDNA-abhängige Therapieumstellung



1017 eingeschlossen
283 *ESR1* Mutation detektiert
172 randomisiert

Progression-Free Survival, from randomization



FUL+PAL mPFS: 12.8 months, 95%CI [9.3;14.7]

AI+PAL mPFS: 5.8 months, 95%CI [3.9;7.5]

PFS HR= 0.54 [0.38;0.75]

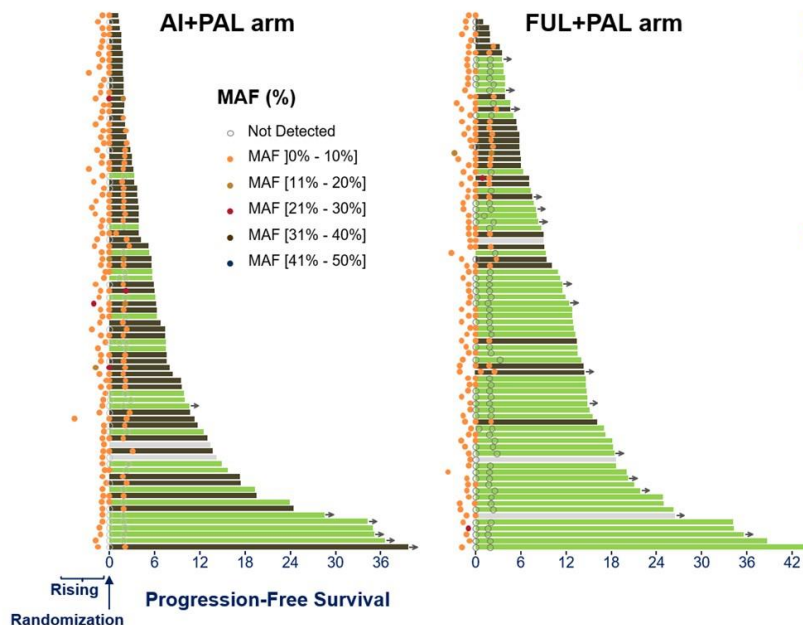
Optional cross-over (N=49 patients)

mPFS: 3.5 months, 95%CI [2.4;5.4]

Bidard

ESR1 Mutationsüberwachung unter Therapie

$bESR1_{mut}$ after 2 months on therapy



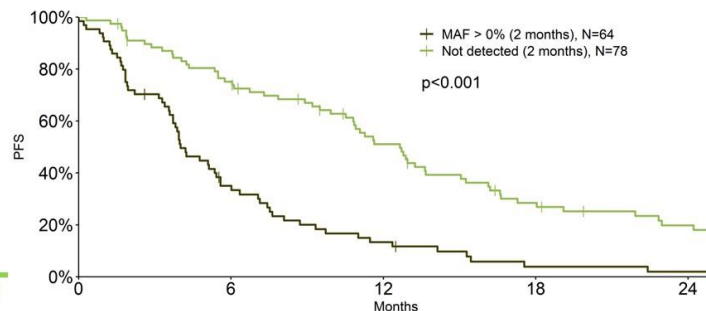
N=163 pts with ctDNA results available at 2 months

Undetectability rate:

FUL+PAL: N=58/85 68.2% [58.3%;78.1%]

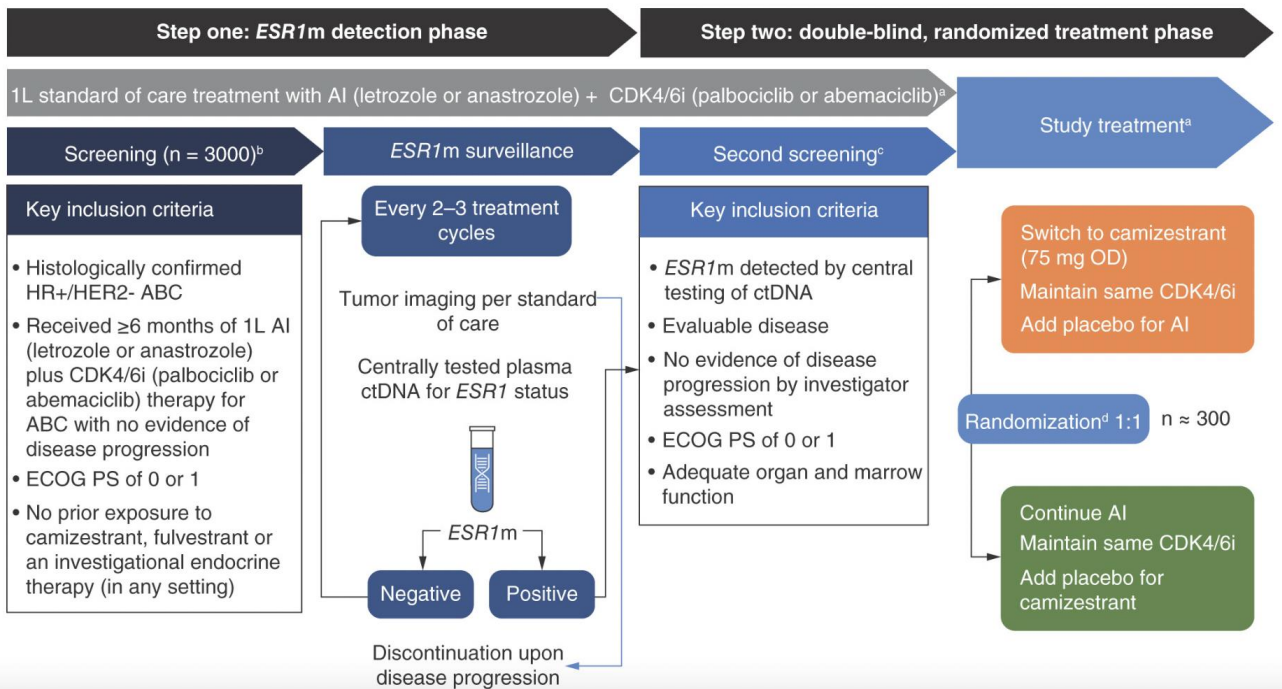
AI+PAL: N=25/78 32.1% [21.7%;42.4%]

PFS by mutation status at 2 months (landmark analysis)



ctDNA-abhängige Therapieumstellung auf SERD

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



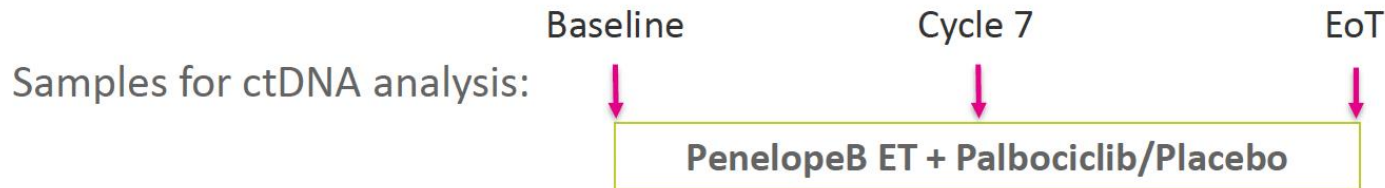
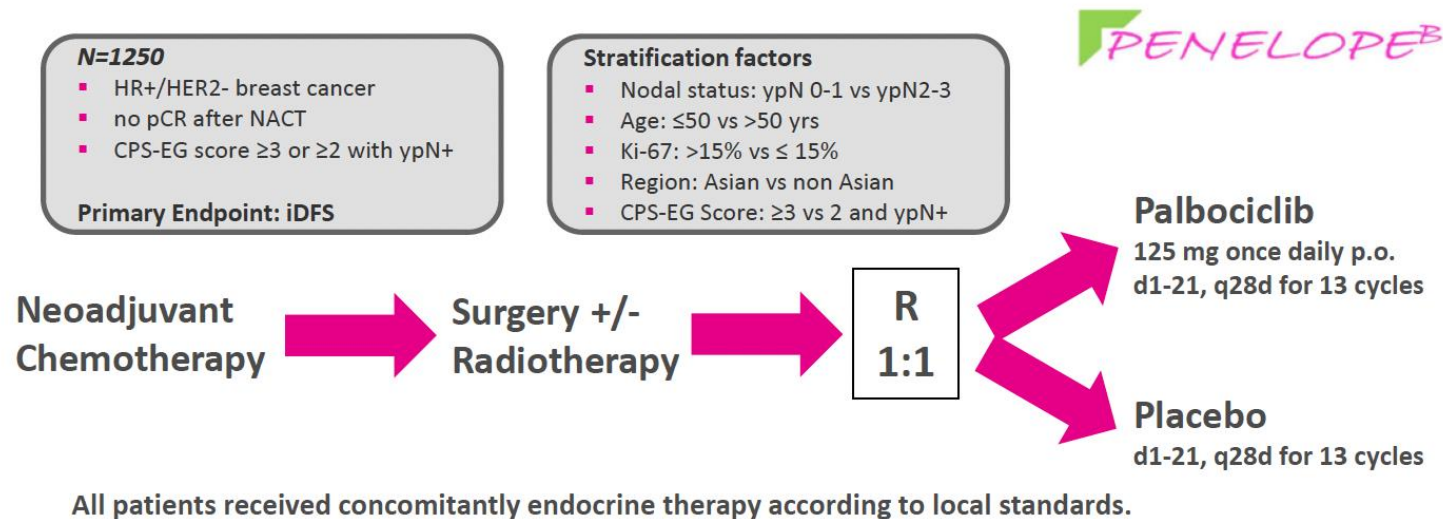
AstraZeneca



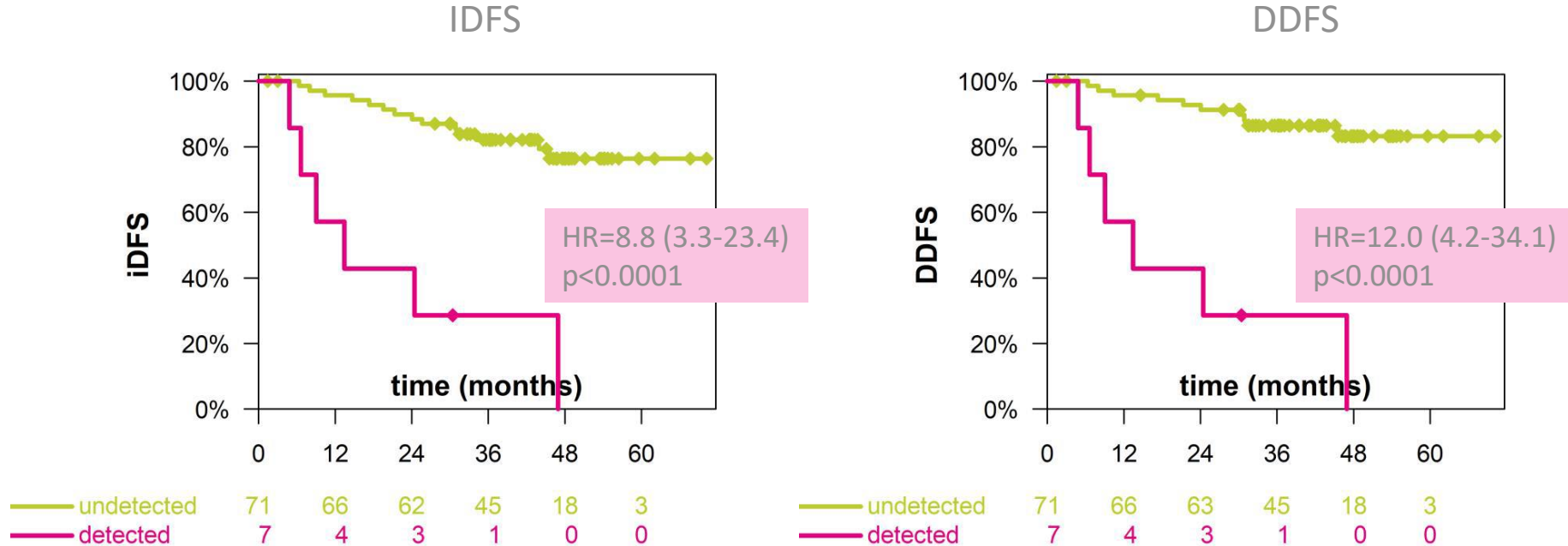
Camizestrant demonstrated highly statistically significant and clinically meaningful improvement in progression-free survival in 1st-line advanced HR-positive breast cancer with an emergent ESR1 tumour mutation in SERENA-6 Phase III trial

PUBLISHED
26 February 2025

ctDNA Nachweis - Rezidivrisiko



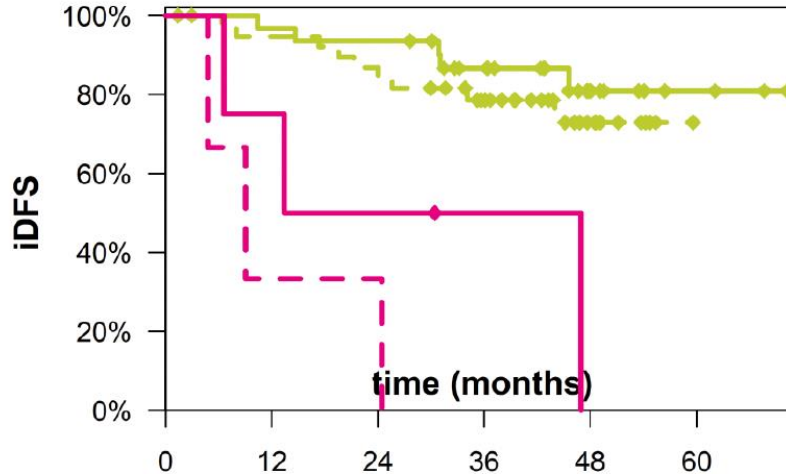
ctDNA Nachweis zur Baseline und Outcome



ctDNA Nachweis zur Baseline und Outcome

Invasive disease free survival

Test for
interaction:
 $p=0.5456$



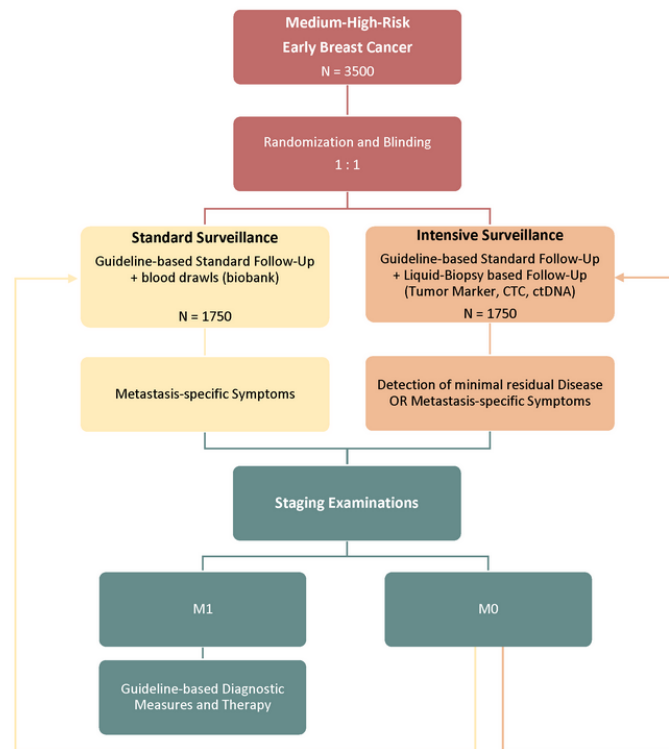
Split by treatment
allocation

Groups too small to draw
conclusions

— undetected, palbociclib	33	30	29	21	9	3
- - undetected, placebo	38	36	33	24	9	0
— detected, palbociclib	4	3	2	1	0	0
- - detected, placebo	3	1	1	0	0	0

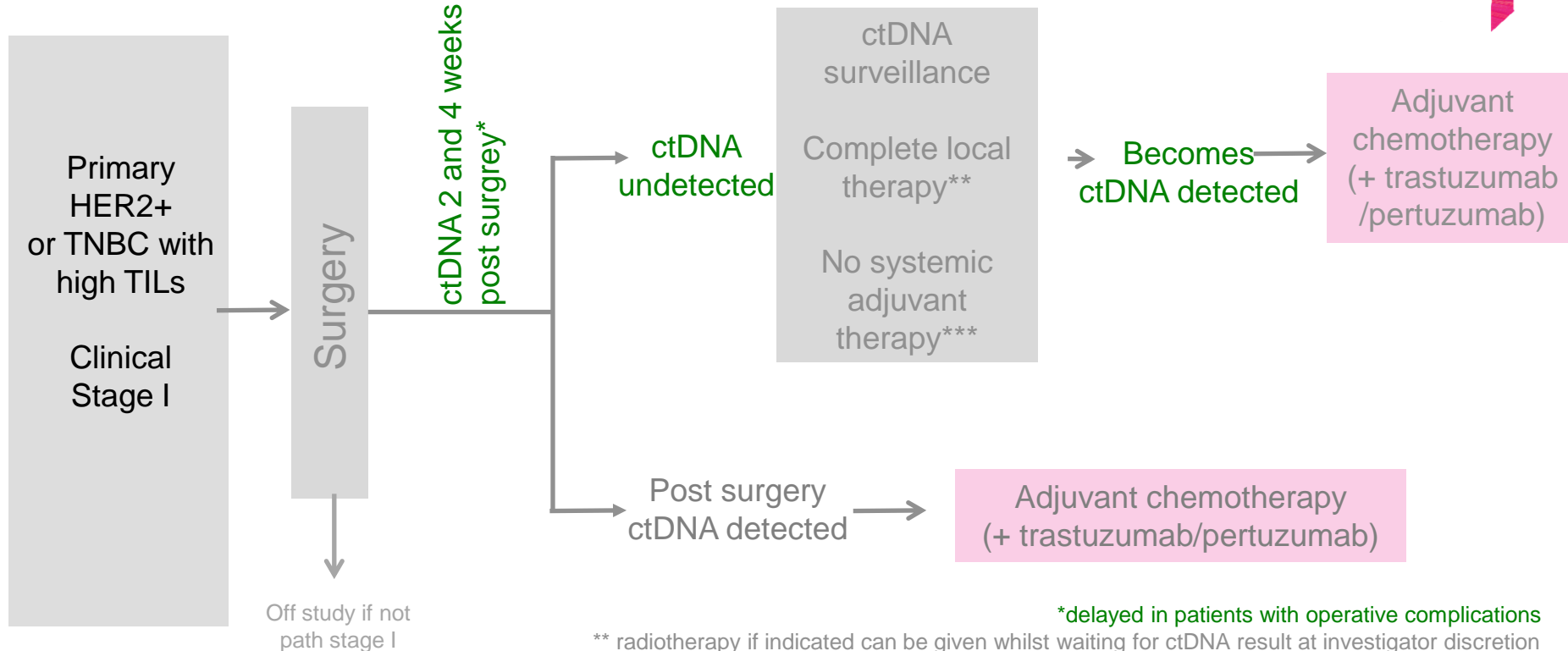
SURVIVE Studie – ctDNA in der Nachsorge

- Primärer, unilateraler oder bilateraler, histologisch gesicherter Brustkrebs.
- PatientInnen mit einem mittleren bis hohen Rezidivrisiko, definiert als eines der folgenden Kriterien
 - Indikation für eine (neo-)adjuvante Chemotherapie (unabhängig davon, ob diese durchgeführt wurde) oder
 - Großer Tumor (> 50mm), oder
 - Positive Lymphknoten (> pN1mi), oder
 - Hohes Grading (G3).
- Komplettresektion des Primärtumors mit freien Schnitträndern (R0).
- Beendigung der primären Tumorthherapie



ctDNA Monitoring zur Deeskalation – Safe-DE

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



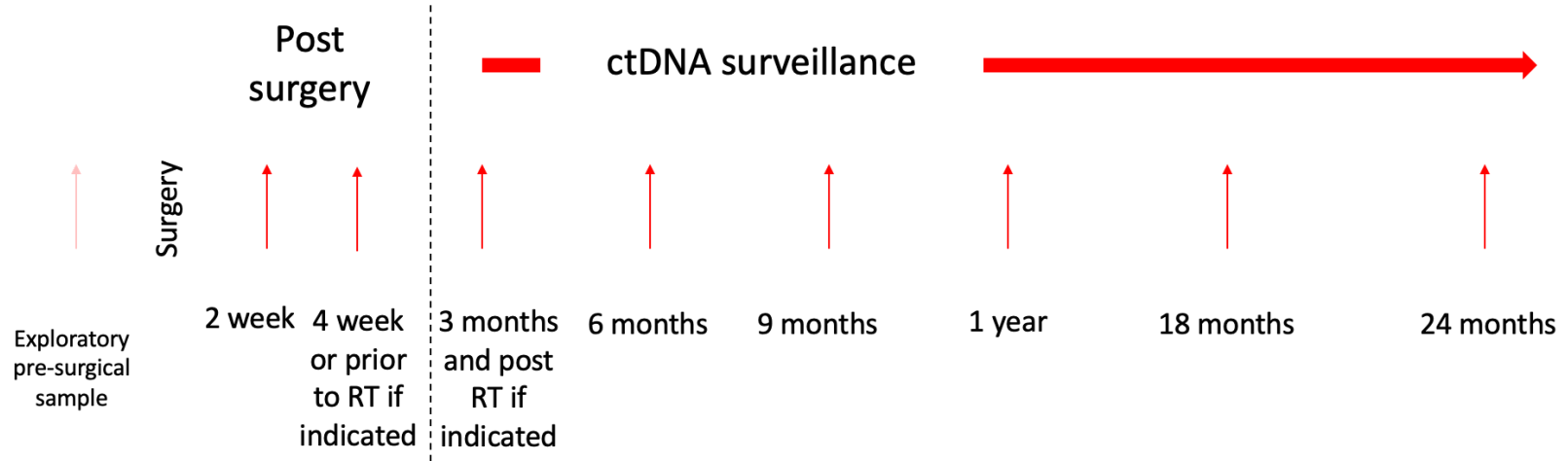
*delayed in patients with operative complications

** radiotherapy if indicated can be given whilst waiting for ctDNA result at investigator discretion

*** endocrine therapy in ER positive may be started after the 3 month timepoint

ctDNA Bestimmungszeitpunkte

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



Signatera genome – WGS powered MRD detection

- Bestimmung ist klinische Routine zur *ESR1* Testung
- Therapiemonitoring - frühzeitigen Therapieumstellung
- post OP- Minimal Residual Disease
- Nachsorge
- ctDNA Bestimmung zur Therapiede Eskalation

Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung