



Übersichtsvortrag

Von der Forschung zur Praxis

–

ctDNA und Liquid Biopsies

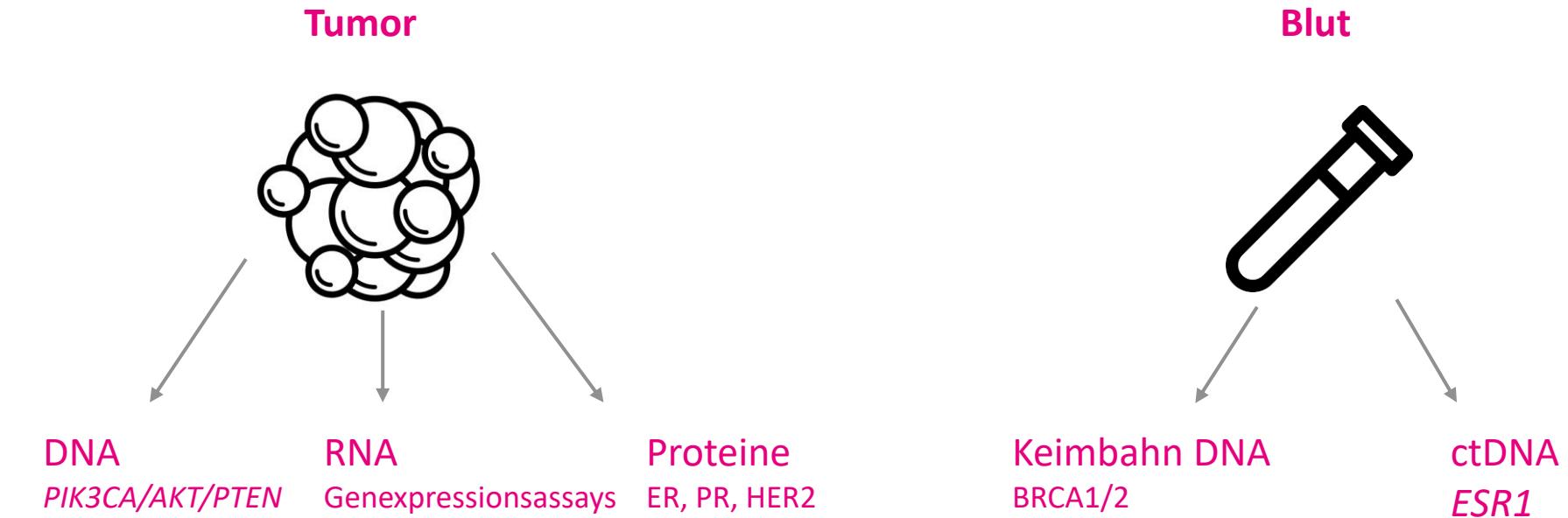
Prof. Dr. Marion van Mackelenbergh
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel

Conflicts of Interest

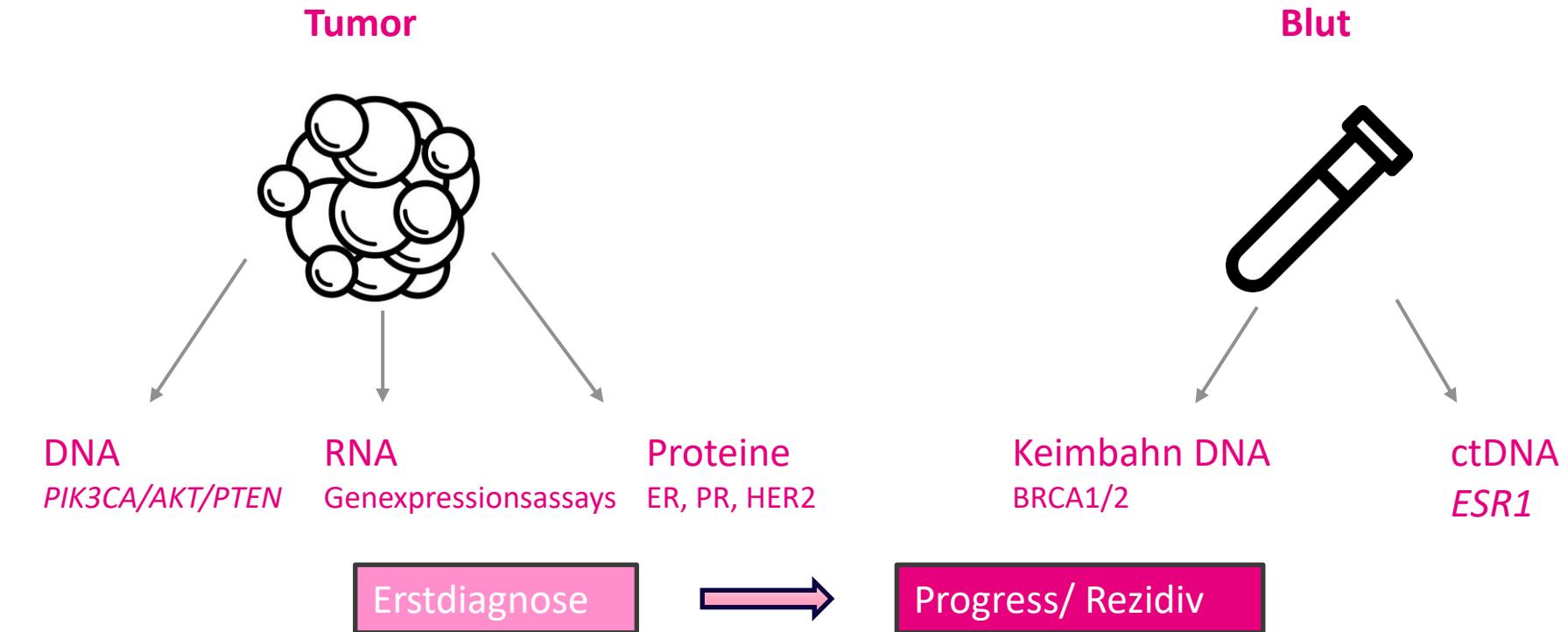
- Personal Fees, Honoraria or Travel grants:

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

Ausgangsmaterial für Testungen



Ausgangsmaterial für Testungen



Liquid Biopsy – ctDNA

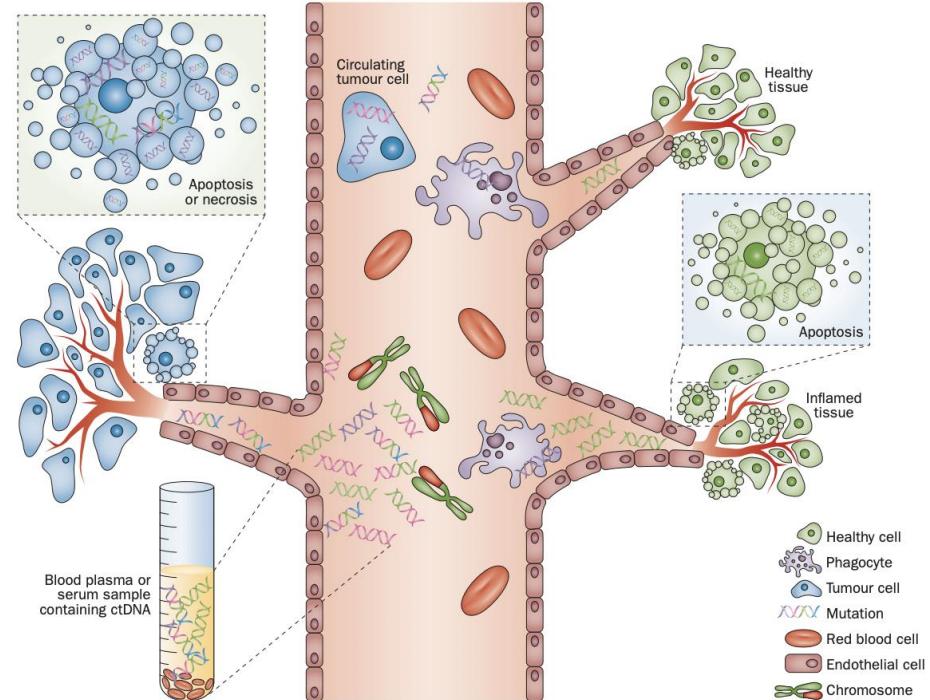
Tumor gibt DNA
in den Blutkreislauf ab



Blutprobe mit zirkulierender
Tumor DNA (ctDNA)



Analyse zur Bestimmung von
Genveränderungen in der ctDNA

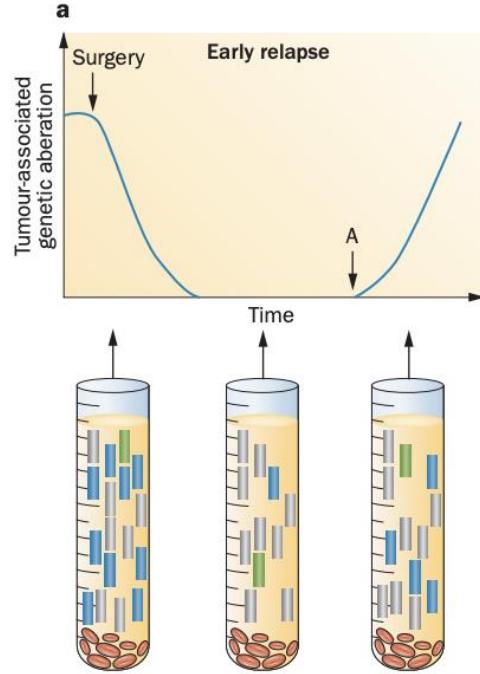


Unterschiede der ctDNA Assays

	Tumorinformierter Assay	Tumorunabhängiger 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 ESR1- Früherkennung- Breites Screening
Einschränkungen	Nicht nutzbar ohne Tumorgewebe	Geringe Erkennungsrate bei niedriger Tumorlast
Kosten	Teurer wegen individueller Sequenzierung.	Günstiger und breit verfügbar

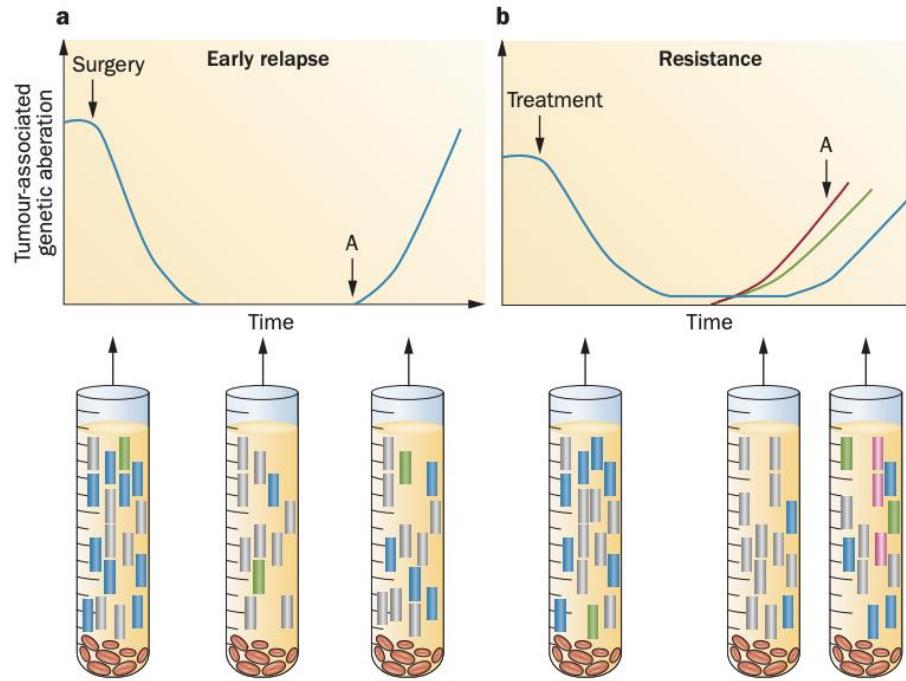
Liquid Biopsy – Testzeitpunkt

Frühe Detektion des
Rezidiv/Progress



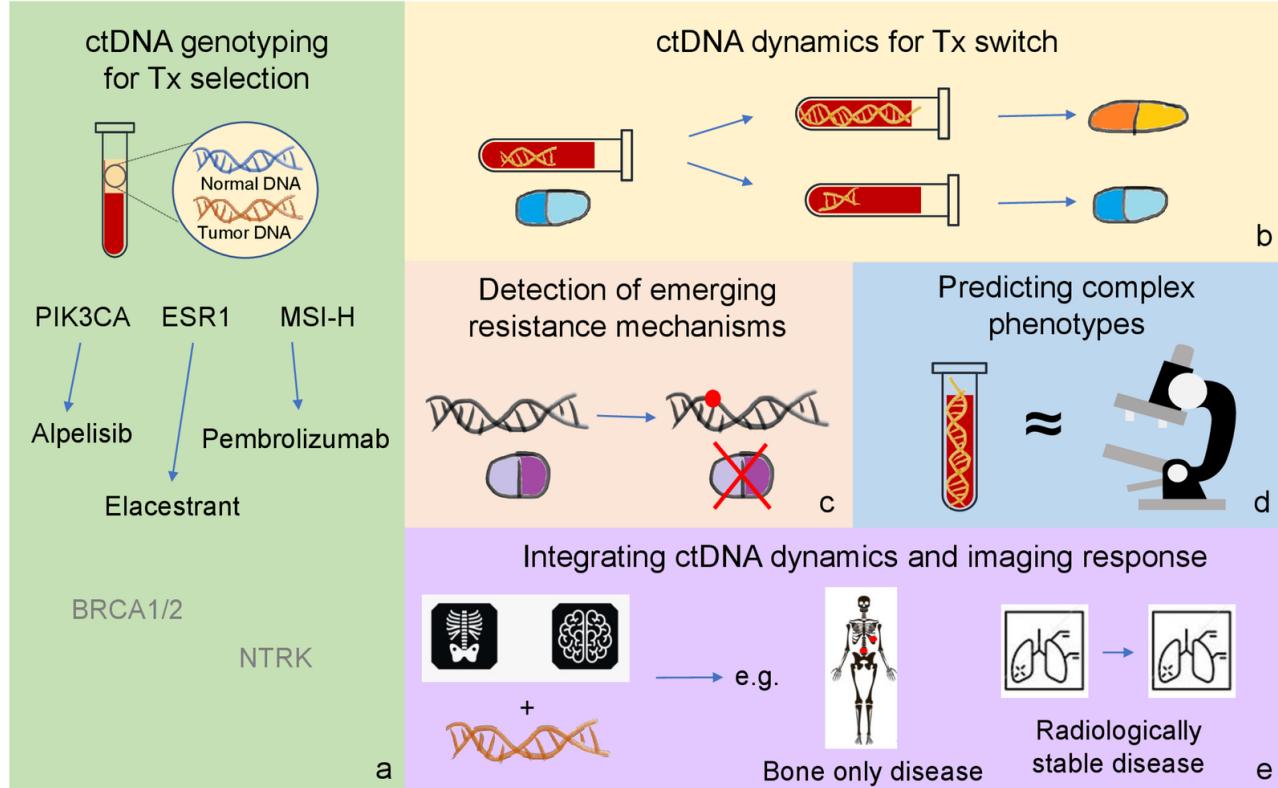
Liquid Biopsy – Testzeitpunkt

Frühe Detektion des
Rezidiv/Progress

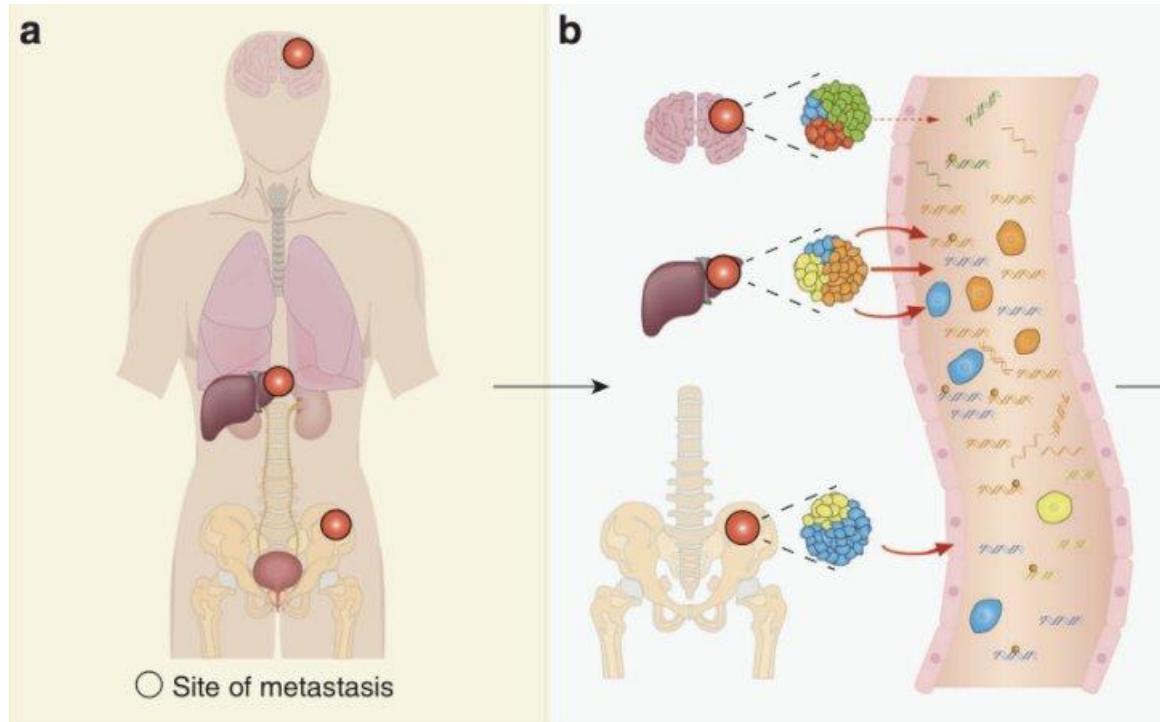


Detektion neuer
Mutationen

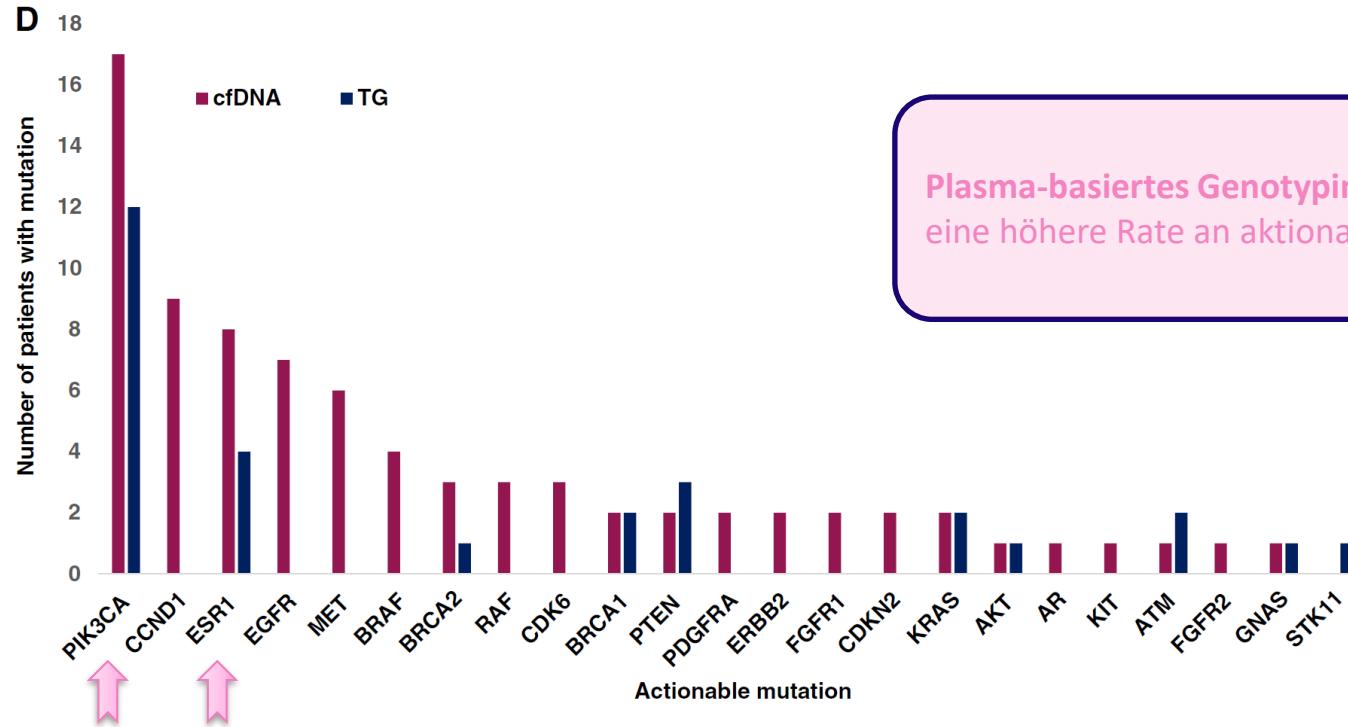
Potentielle Einsatzmöglichkeiten der ctDNA



Detektion der Tumorheterogenität



Mutationsdetektion ctDNA vs Tumorgewebe



Plasma-basiertes Genotyping identifiziert
eine höhere Rate an actionablen Mutationen

ctDNA Testung in der Klinik

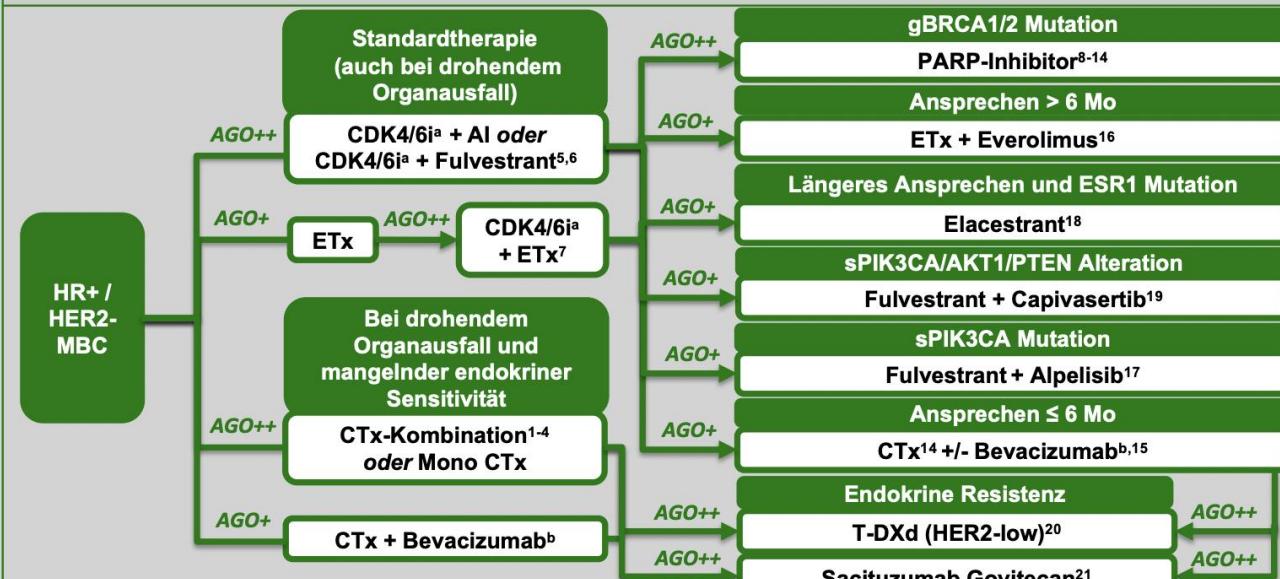
HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Strategien



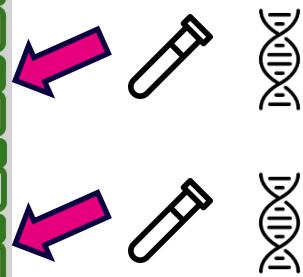
©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de
**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**



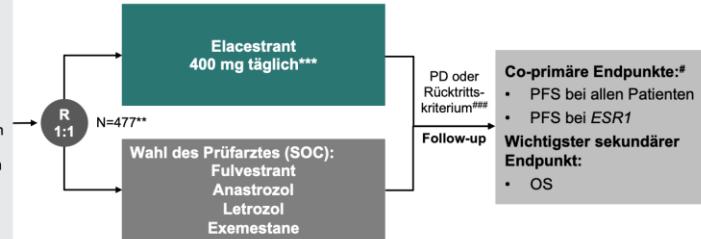
AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitoren; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2 Mutation, BRCA1/2-Keimbahnmutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptoren; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; Mo, Monate; sPIK3CA Mutation, somatische PIK3CA-Mutation;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



ctDNA

Einschlusskriterien:

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

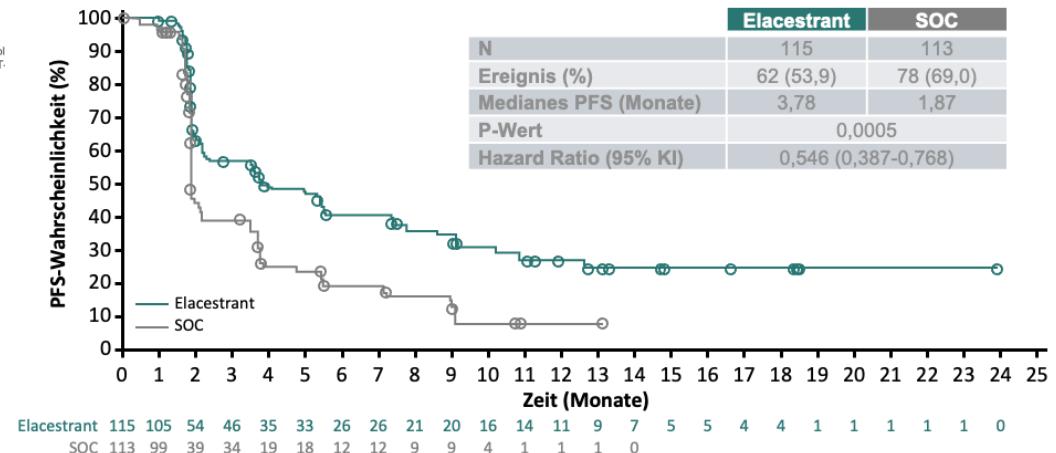


Startifizierungsfaktoren:

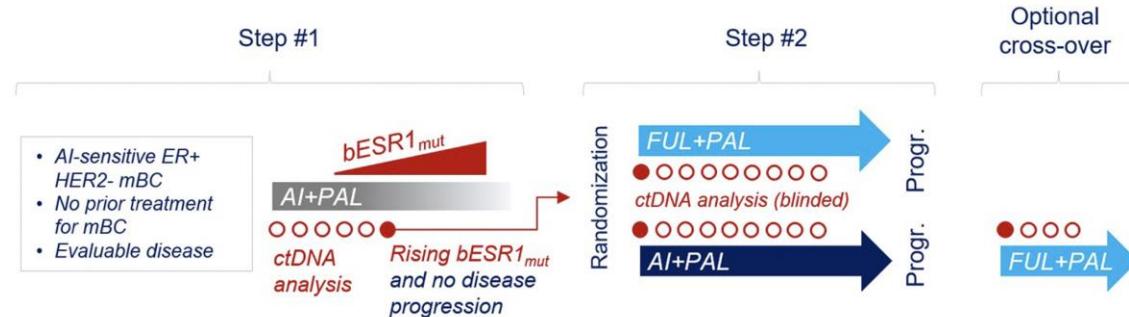
- ESR1-Mutations-Status#
- Vorherige Behandlung mit Fulvestrant
- Vorliegen viszeraler Metastasen

*Dokumentation eines ER-positiven Tumors mit ≥1% IHC-Färbung; **Studieneinschluss von Februar 2019 bis Oktober 2020; ***Im Protokol #ESR1-Mutations-Status wurde anhand cDNA-Analyse mittels Guardan360-Assay bestimmt (Guardan health, Redwood City, CA); ##CT-

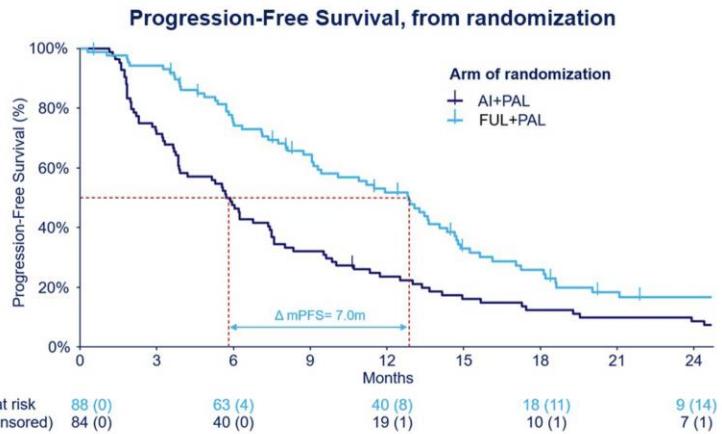
Patienten mit mESR1-Tumoren



ctDNA-abhängige Therapieumstellung



1017 eingeschlossen
283 ESR1 Mutation detektiert
172 randomisiert



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]

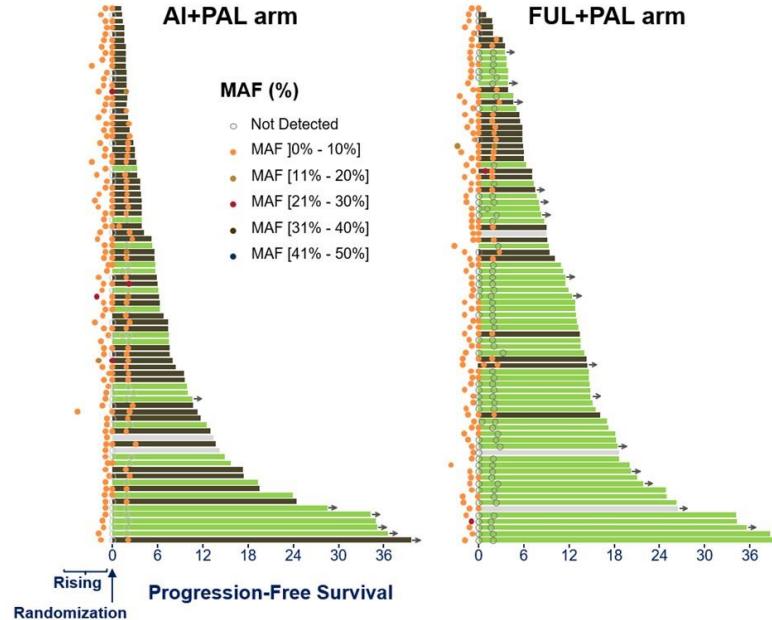
Optional cross-over (N=49 patients)

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

Bidard

ESR1 Mutationsüberwachung unter Therapie

bESR1_{mut} after 2 months on therapy

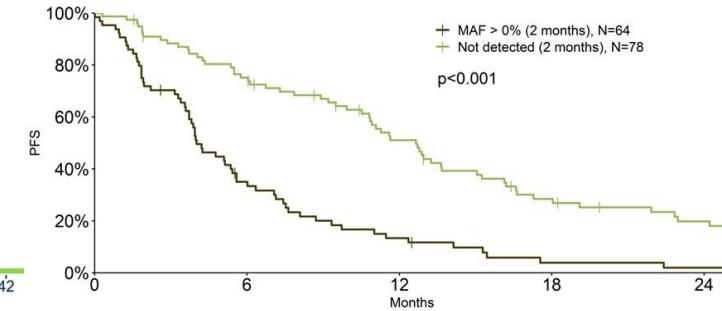


N=163 pts with ctDNA results available at 2 months

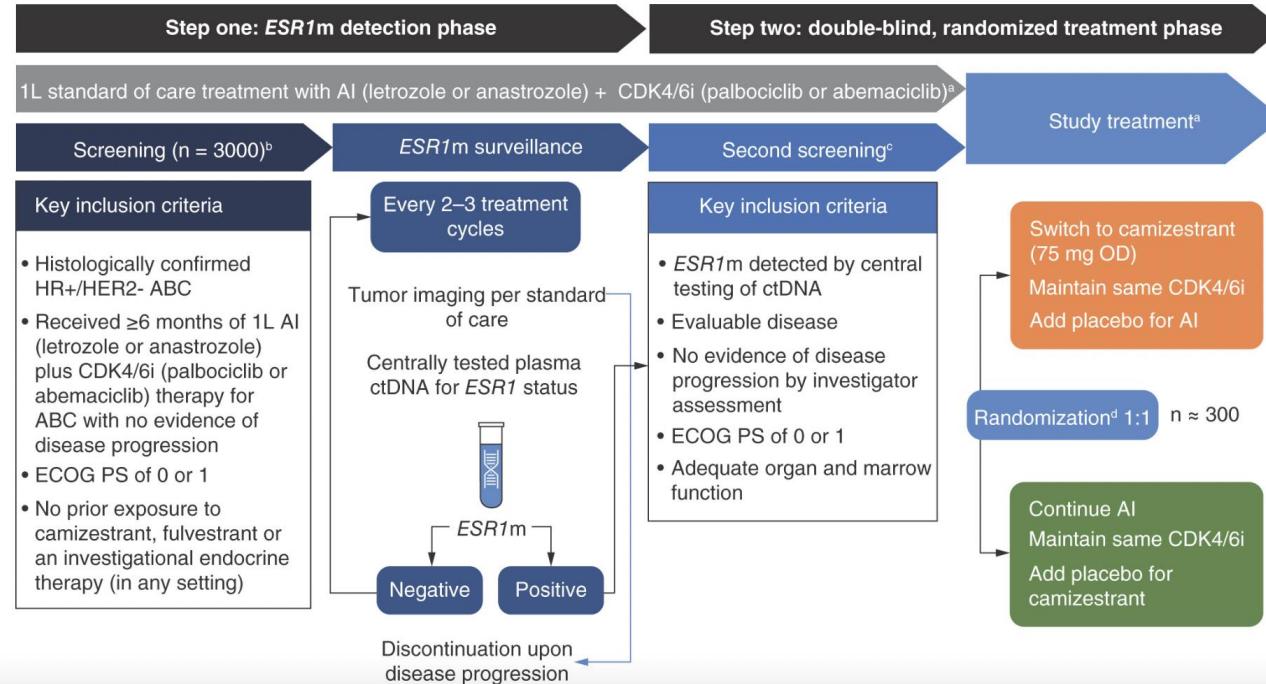
Undetectability rate:

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



AstraZeneca

Q =

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

N=1250

- HR+/HER2- breast cancer
- no pCR after NACT
- CPS-EG score ≥3 or ≥2 with ypN+

Primary Endpoint: iDFS

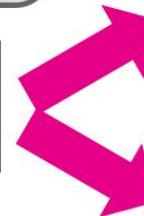
Stratification factors

- Nodal status: ypN 0-1 vs ypN2-3
- Age: ≤50 vs >50 yrs
- Ki-67: >15% vs ≤ 15%
- Region: Asian vs non Asian
- CPS-EG Score: ≥3 vs 2 and ypN+

PENELOPE^B

Neoadjuvant Chemotherapy → Surgery +/- Radiotherapy

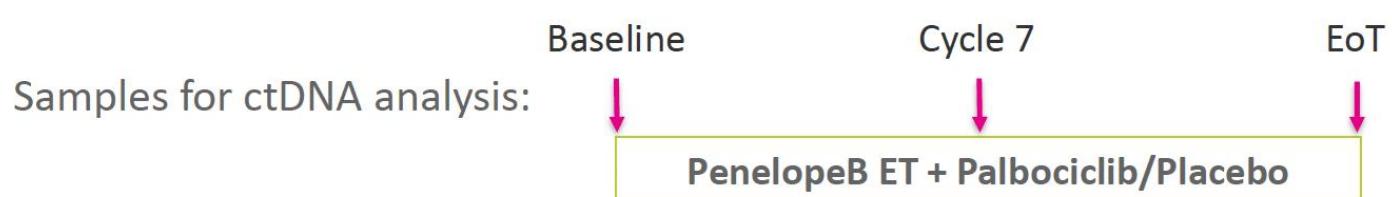
R
1:1



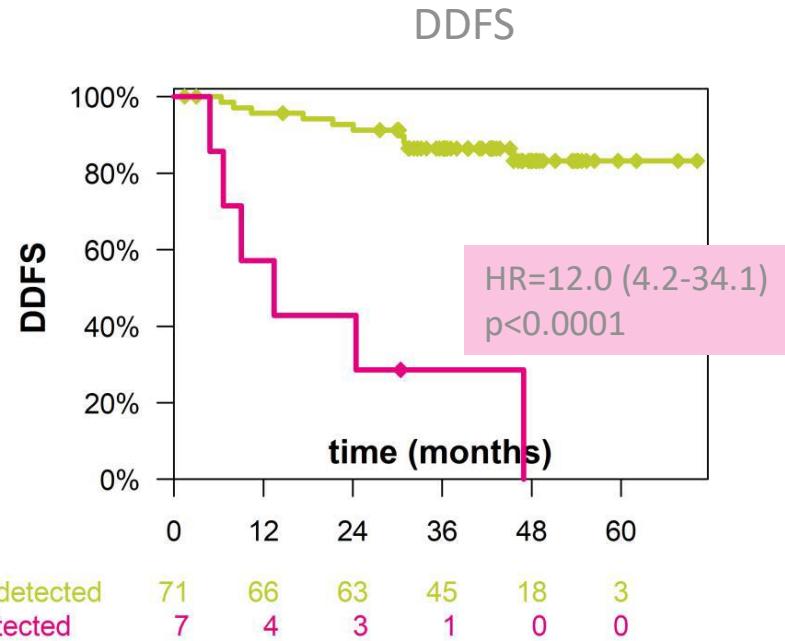
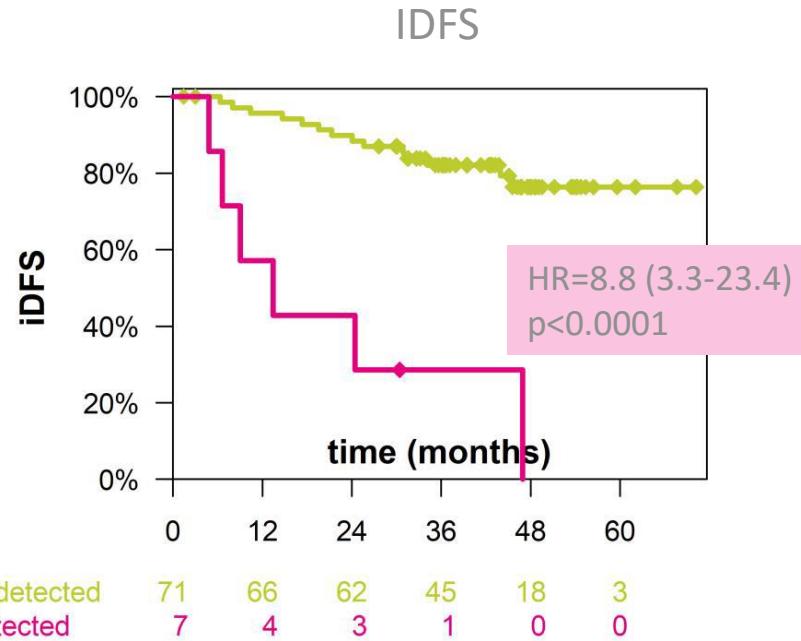
Palbociclib
125 mg once daily p.o.
d1-21, q28d for 13 cycles

Placebo
d1-21, q28d for 13 cycles

All patients received concomitantly endocrine therapy according to local standards.



ctDNA Nachweis zur Baseline und Outcome

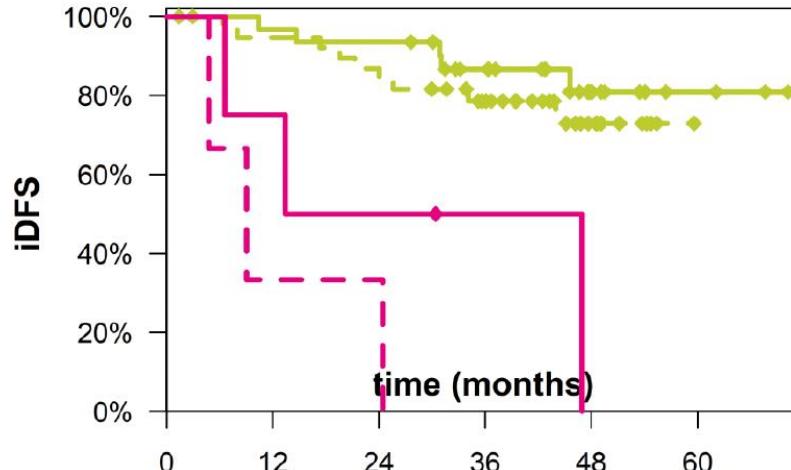


ctDNA Nachweis zur Baseline und Outcome



Test for interaction:
 $p=0.5456$

Invasive disease free survival



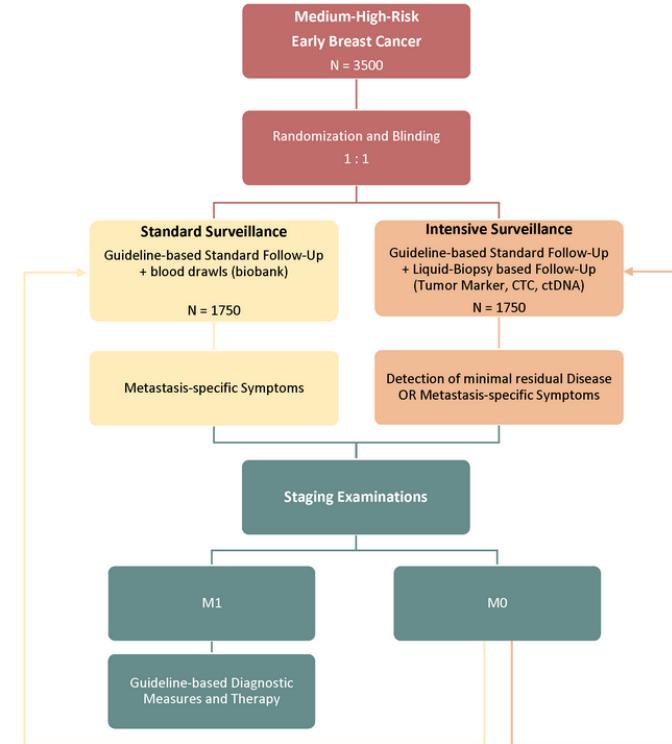
undetected, palbociclib	33	30	29	21	9	3
undetected, placebo	38	36	33	24	9	0
detected, palbociclib	4	3	2	1	0	0
detected, placebo	3	1	1	0	0	0

Split by treatment allocation

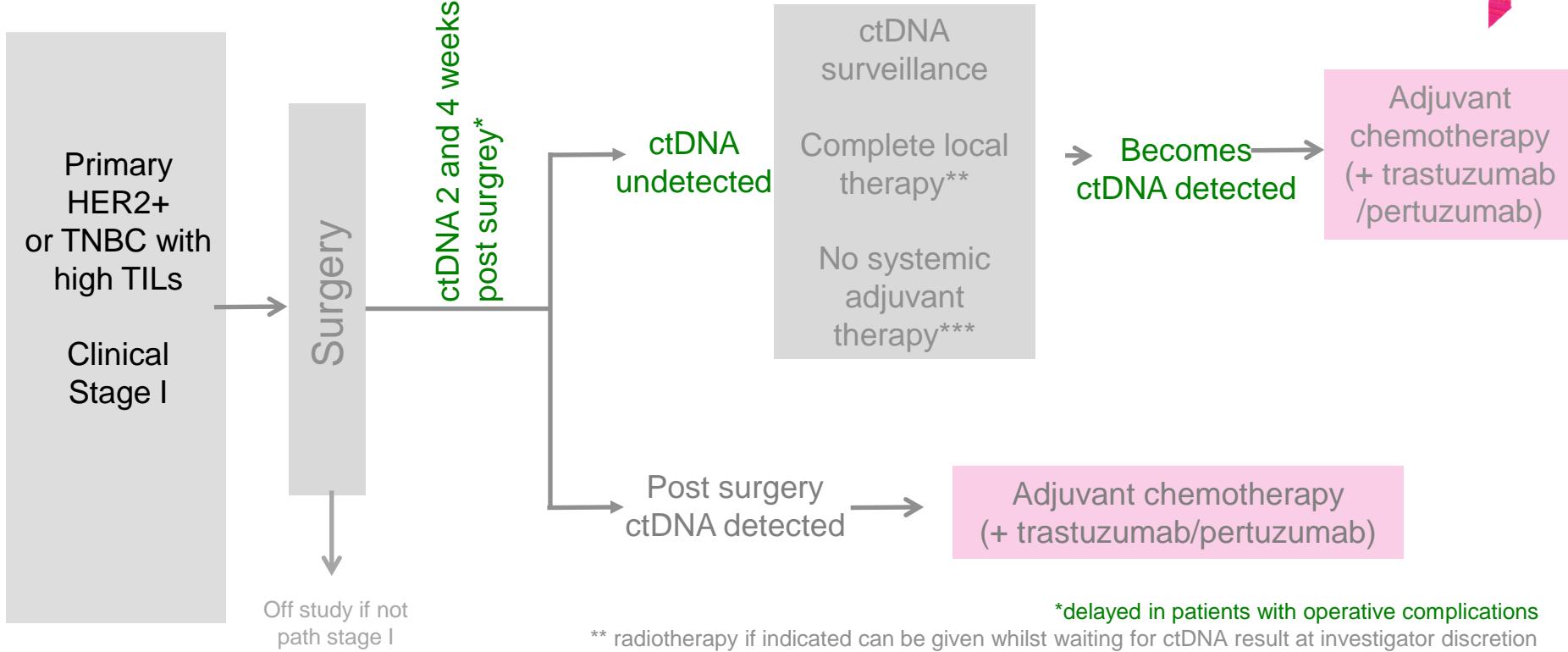
Groups too small to draw conclusions

SURVIVE Studie – ctDNA in der Nachsorge

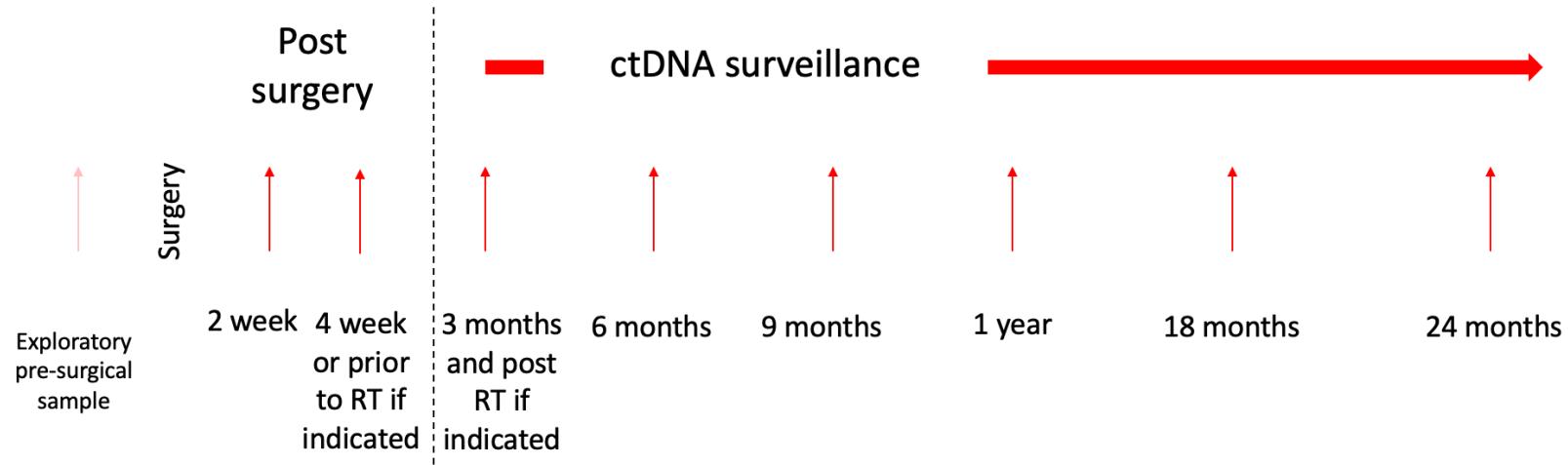
- Primärer, unilateraler oder bilateraler, histologisch gesicherter Brustkrebs.
- PatientInnen mit einem mittleren bis hohen Rezidivrisiko, definiert als eines der folgenden Kriterien
 - Indikation für eine (neo-)adjuvante Chemotherapie (unabhängig davon, ob diese durchgeführt wurde) oder
 - Großer Tumor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



ctDNA Monitoring zur Deeskalation – Safe-DE



ctDNA Bestimmungszeitpunkte



Signatera genome – WGS powered MRD detection

ctDNA - Praxis und Ausblick

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

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