

## **ctDNA als prädiktiver Marker für Ansprechen unter neoadjuvanter Radiochemotherapie (NEORECT) bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen**

T Grünewald , S Dintner , M Höck , F Sommer , T Kröncke , H Messmann , M Anthuber , G Stüben , M Trepel , B Märkl , R Claus

### **Ziel:**

Die Behandlung lokal fortgeschrittener Rektumkarzinome umfasst eine neoadjuvante Radiochemotherapie (nCRT) mit anschließender totaler mesorektaler Exzision (TME). Bei 20 – 30% der Patienten kann nach nCRT eine komplette pathologische Remission (pCR) beobachtet werden. Ein retrospektiver Vergleich von TME und „watch and wait“-Strategie zeigte nach erfolgter nCRT vergleichbare Ergebnisse. Präoperativer diagnostische Mittel wie Bildgebung, Protein-Biomarker und Histologie lassen keine Vorhersage der pCR zu. Es konnte jedoch eine MRD-Bewertung mittels ctDNA genutzt werden, um Rezidive bei Kolonkarzinomen im Stadium II vor bildmorphologischer Rezidivdetektion vorherzusagen. Somit könnte die Nachverfolgung von ctDNA bei Patienten mit Rektumkarzinom im Laufe der nCRT helfen, diejenigen mit pCR zu identifizieren und alternativ behandeln zu können.

### **Methoden:**

Die untersuchte Kohorte besteht aus Patienten mit einem Rektumkarzinom mit geplanter nCRT und TME. Eine Serie peripherer Blutproben wurde an definierten Zeitpunkten vor, während, nach nCRT und direkt am Tag vor TME entnommen. ccfDNA wurde aus 4 ml Plasma isoliert. Die informativen Mutationen (Biomarker) wurden initial aus Biopsien mittels Panel-Sequenzierung zur Nachverfolgung im Blut identifiziert und anschließend für die Quantifizierung der ctDNA mittels dPCR genutzt.

### **Ergebnisse:**

Bisher wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 7 Patienten, die das Protokoll vollständig durchliefen und operiert wurden, konnte ctDNA aus Blutproben analysiert werden. Für die dPCR wurde bei Plasmaproben von Patienten mit Rektumkarzinom eine Detektionsgrenze von 0,1% etabliert. Bei fünf Patienten konnte ctDNA vor Therapiebeginn nachgewiesen, und über den Verlauf beobachtet werden. Dabei nahm die Allelfrequenz des Biomarkers über den Verlauf ab. Zwei von sieben Patienten erreichte eine pCR bzw. subtotale Remission. In einem Fall zeigte sich ein stetiger Rückgang des Biomarkers während nCRT. Bei der Blutentnahme am Tag vor TME konnte ein erneuter Anstieg beobachtet werden. Dies stand im Einklang mit der Erkenntnis neuer hepatischer Metastasen. Nach Resektion der Metastasen war der Biomarker nicht mehr nachweisbar.

### **Fazit:**

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom ist unter nCRT ctDNA nachweisbar. Die Überwachung der ccfDNA-Dynamik und der Anteil an mutierter ctDNA während nCRT stellt einen vielversprechenden Ansatz als prädiktiven Marker für das Erreichen einer pCR nach nCRT dar.

\*gleichberechtigt