

Metastasierter ER+/HER2- Brustkrebs bei endokriner Resistenz

**CME** **ESR1-Mutationstestung via Liquid Biopsy für die personalisierte Therapie**

Die Liquid Biopsy hat sich als wegweisendes Instrument in der modernen Onkologie etabliert. Ihr Einsatz ermöglicht eine minimalinvasive, molekulare Charakterisierung des Tumors in Echtzeit und bildet damit die Grundlage für gezielte Therapieentscheidungen. Insbesondere bei der Diagnostik von *ESR1*-Mutationen beim metastasierten Östrogenrezeptor-positiven und HER2-negativen Brustkrebs (ER+/HER2- mBC), die mit endokriner Resistenz assoziiert sind, spielt dieses Diagnostikverfahren eine entscheidende Rolle. Ein Beispiel ist die Zulassung des oralen selektiven Östrogenrezeptor-Degraders (SERD) Elacestrant, die an den Nachweis einer aktivierenden *ESR1*-Mutation mittels Liquid Biopsy gebunden ist [1]. Diese Therapieoption, die ab der Zweitlinie zum Einsatz kommen kann, adressiert die endokrine Resistenz bei Progress unter hormonbasierter Behandlung. Die vorliegende Publikation beleuchtet die diagnostischen Abläufe rund um die *ESR1*-Mutationsanalyse auf Basis der Liquid Biopsy und ordnet sie in den klinischen Kontext beim ER+/HER2- mBC ein – mit dem Ziel, die Brücke zwischen molekularer Diagnostik und personalisierter Therapie zu schlagen.



Metastasierter ER+/HER2- Brustkrebs bei endokriner Resistenz



## ESR1-Mutationstestung via Liquid Biopsy für die personalisierte Therapie

Die Liquid Biopsy hat sich als wegweisendes Instrument in der modernen Onkologie etabliert. Ihr Einsatz ermöglicht eine minimalinvasive, molekulare Charakterisierung des Tumors in Echtzeit und bildet damit die Grundlage für gezielte Therapieentscheidungen. Insbesondere bei der Diagnostik von *ESR1*-Mutationen beim metastasierten Östrogenrezeptor-positiven und HER2-negativen Brustkrebs (ER+/HER2- mBC), die mit endokriner Resistenz assoziiert sind, spielt dieses Diagnostikverfahren eine entscheidende Rolle. Ein Beispiel ist die Zulassung des oralen selektiven Östrogenrezeptor-Degraders (SERD) Elacestrant, die an den Nachweis einer aktivierenden *ESR1*-Mutation mittels Liquid Biopsy gebunden ist [1]. Diese Therapieoption, die ab der Zweitlinie zum Einsatz kommen kann, adressiert die endokrine Resistenz bei Progress unter hormonbasierter Behandlung. Die vorliegende Publikation beleuchtet die diagnostischen Abläufe rund um die *ESR1*-Mutationsanalyse auf Basis der Liquid Biopsy und ordnet sie in den klinischen Kontext beim ER+/HER2- mBC ein – mit dem Ziel, die Brücke zwischen molekularer Diagnostik und personalisierter Therapie zu schlagen.

Präzisionsonkologische Strategien, die sich an molekularen Biomarkern orientieren, gewinnen in der klinischen Onkologie zunehmend an Bedeutung. Auch das therapeutische Arsenal beim Mammakarzinom hat sich in den letzten Jahren deutlich erweitert und erlaubt eine immer individuellere Behandlung. Bei dieser Tumorentität sind die Expressionslevel von Hormonrezeptoren (HR) und HER2 sowie molekulare Alterationen wie etwa *BRCA1/2* (breast cancer 1/2)-Mutationen von hoher therapeutischer Relevanz [2]. Neben diesen klassischen Biomarkern haben sich in jüngster Zeit – speziell beim ER+/HER2- mBC – weitere molekulare Marker etabliert, die der Therapiewahl und Therapiesteuerung dienen und ab der zweiten Behandlungslinie zum Einsatz kommen. Sie betreffen die Gene für die katalytische  $\alpha$ -Untereinheit der Kinase Phosphatidylinositol-3-Kinase (*PIK3CA*), für die Kinase *AKT1* und die Phosphatase *PTEN* (*AKT1/PTEN*) sowie für den Östrogenrezeptor- $\alpha$  (*ESR1*) [2].

Behandlungsstandard in der Erstlinie beim ER+/HER2- mBC – selbst bei klinisch aggressiver Erkrankung – ist die endokrin-basierte Kombinationstherapie aus einem Cyclin-abhängigen

Kinase-4/6-Hemmer (CDK4/6i) zusammen mit endokriner Therapie (ET; Aromatase-Inhibitor (AI) oder Fulvestrant) [2, 3]. Solche endokrin-basierten Therapien sollten möglichst lange eingesetzt werden, um Chemotherapien hinauszuzögern [4]. Ein Versagen der Erstlinientherapie, das durchaus erst nach Jahren eintreten kann, wird insbesondere mit der Entwicklung von Resistenzen gegen AI in Verbindung gebracht [5].

### Endokrine Resistenz – ein Spezialfall der personalisierten Therapie

Traditionell wird der Begriff endokrine Resistenz rein zeitlich definiert, wobei zwischen primärer und sekundärer Resistenz unterschieden wird. Eine primäre endokrine Resistenz liegt demnach vor, wenn in der metastasierten Situation binnen 6 Monaten unter laufender Erstlinien-ET ein Progress oder beim frühen Mammakarzinom innerhalb von 2 Jahren unter adjuvanter ET ein Rezidiv eintritt [2]. Diese Situation geht häufig mit primär vorliegenden molekularen Veränderungen der Gene *PIK3CA*, *AKT1* oder *PTEN* einher; eine zielgerichtete Therapie mit den Substanzen Alpelisib, Capivasertib und Inavolisib kann der Resistenz entgegenwirken [2].

Eine sekundäre endokrine Resistenz liegt – nach rein zeitlicher Definition – vor, wenn in der metastasierten Situation ein Progress  $\geq 6$  Monate nach Initiierung einer ET oder beim frühen Mammakarzinom ein Rezidiv nach den ersten 2 Jahren unter adjuvanter ET oder binnen 12 Monaten nach abgeschlossener adjuvanter ET auftritt [2]. In jüngster Zeit wird die rein zeitliche Deutung dieses Resistenzbegriffs zunehmend durch ein neues molekulares Verständnis ersetzt, das sich auf genetische Veränderungen unter einer ET-basierten Therapie beruft – basierend auf der Erkenntnis, dass sich das Mutationsprofil von Tumoren über die Zeit und in Abhängigkeit von Vortherapien ändert [6-8].

### Sekundäre Resistenz am Beispiel der *ESR1*-Mutation

Eine bedeutende Rolle in diesem Kontext spielen die *ESR1*-Mutationen, die sich unter endokrin-basierter Therapie unter dem Selektionsdruck einer Östrogendeprivation entwickelt [9, 10]. Während *ESR1*-Mutationen im Primärtumor sehr selten auftreten ( $< 1\%$ ) und sich auch kaum in behandlungsnaiven Tumoren finden ( $< 5\%$ ), finden sich bei bis zu 40% der endokrin behandelten metastasierten Mammakarzinome

ESR1-Mutationen [9-13]. Dies bestätigt auch eine aktuelle Real-World-Analyse der Daten von fast 6.000 Krebserkrankten – darunter 354 Brustkrebs-Patient:innen – aus 2 großen deutschen Pathologie-Instituten, die eine Häufigkeit von ESR1-Mutationen beim ET-vorbehandelten Mammakarzinom von 43% zeigt; in fast 20% der Fälle eine Komutation im Gen *PIK3CA* und in fast 17% der Fälle mehr als eine ESR1-Mutation. In Tumoren, die keine ET erhalten haben, kamen ESR1-Mutationen sehr selten (< 1%) vor [14]. Der Nachweis von aktivierenden ESR1-Mutationen wird damit zu einem wichtigen Faktor bei der Therapieplanung beim ER+/HER2- mBC.

Erworbene Mutationen wie ESR1 (in Einzelfällen auch *PIK3CA/AKT1/PTEN*) [15] sind ein relativ neues Feld in der onkologischen Präzisionsmedizin, weil sie eine Vortherapie voraussetzen, die die Mutation triggert. Im Falle der ESR1-Mutation richtet sich die Resistenz im Wesentlichen gegen die AI-Komponente der Standard-Erstlinientherapie, die aufgrund der Mutation im ESR1-Gen nicht mehr wirksam ist [9]. Aktivierende Mutationen des ESR1-Gens bewirken eine Östrogen-unabhängige konstitutive Aktivierung des ER, die mit endokriner Resistenz und Krankheitsprogression einhergeht [16-18] – mit der Konsequenz, dass eine fortgesetzte Östrogendeprivation durch einen AI ohne klinischen Nutzen ist. Aus dieser Erkenntnis entstand die Strategie, bei Krankheitsprogression unter/nach antiöstrogener Therapie und Vorliegen einer ESR1-Mutation auf endokrine Alternativen jenseits von AI zu setzen, die aufgrund eines veränderten Wirkmechanismus weiterhin Aktivität zeigen – ein neues Paradigma in der Behandlung des ER+ Mammakarzinoms [9].

Auf dieser Basis wurden SERDs als Hoffnungsträger entwickelt. Diese Substanzen wirken der konstitutiven Aktivierung des ER entgegen, indem sie nach ihrer Bindung an den Rezeptor dessen Abbau induzieren [3]. Durch den Einsatz von SERDs wird es möglich, die endokrine Therapiephase noch weiter auszudehnen, bevor andere, nicht mehr den ER adressierende

Therapieoptionen zum Einsatz kommen müssen. Mit Fulvestrant steht bereits seit Längerem ein SERD der ersten Generation beim postmenopausalen ER+/HER2- mBC zur Verfügung, der intramuskulär appliziert wird. Nach Bindung an den ER verhindert er die Dimerisierung des Rezeptors und dessen Transport in den Nukleus [19, 20]. Allerdings wurden auch nach einer Fulvestrant-Therapie erworbene ESR1-Mutationen beim ER+ Mammakarzinom beobachtet.

Seit September 2023 ist mit Elacestrant der erste und bisher einzige orale SERD in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Er wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit ER+, HER2-, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK4/6i, fortgeschritten ist [1]. Elacestrant bindet selektiv an den ER, induziert seine Degradation und hemmt somit die Signalwege „downstream“ des Rezeptors [21]. Der Nachweis einer aktivierenden ESR1-Mutation als Zeichen einer erworbenen endokrinen Resistenz ist Voraussetzung für den Einsatz des oralen SERDs – ein neues Kapitel in der Präzisionsmedizin beim Mammakarzinom [2].

### **Einfluss der sekundären endokrinen Resistenz auf die Prognose – Beispiel ESR1-Mutation**

Das Auftreten einer ESR1-Mutation ist in der Regel mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [5, 22-24]; Tumoren mit ESR1-bedingter sekundärer endokriner Resistenz waren bislang schwer zu behandeln [5, 7, 9, 13, 17, 22-25]. Die Wahrscheinlichkeit, solche Mutationen zu entwickeln, nimmt zudem mit der Zahl der endokrinen Vortherapien und der Expositionszeit zu [7, 19, 26].

Mit dem Einsatz oraler SERDs kann es gelingen, der ungünstigen Prognose betroffener Patient:innen bei Vorliegen einer ESR1-Mutation entgegenzuwirken, wie beispielhaft die Daten der Phase-III-Zulassungsstudie EMERALD für Elacestrant zeigen. Darin war der orale SERD bei Erkrankten nach 1-2 endokrinen Vortherapien einschließlich

eines CDK4/6i und maximal einer Chemotherapie im fortgeschrittenen Setting im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie (SOC; Monotherapie mit einem AI (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) oder Fulvestrant) getestet worden. Hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS) in der ESR1-mutierten Studienkohorte zeigte sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber SOC (medianes PFS 3,8 vs. 1,9 Monate; Hazard Ratio (HR)=0,55; 95%-KI: 0,39-0,77; p=0,0005) (Abb. 1A) [13]. Elacestrant war unabhängig von Faktoren wie dem *PIK3CA*-Status, der Metastasen-Lokalisation, dem *TP53*-Status, der HER2low-Expression und der Art der ESR1-Mutation mit einem verlängerten PFS assoziiert [27]. Die 12-Monats-PFS-Rate unter Elacestrant war bei den Patient:innen mit ESR1-Mutation gegenüber der Standard-ET um den Faktor 3 erhöht (26,8% vs. 8,2%) [13].

Gemäß einer explorativen Post-hoc-Analyse war die Verlängerung des PFS durch den SERD bei Betroffenen mit ESR1-Mutationen und einer mindestens 12-monatigen ET + CDK4/6i als Erstlinientherapie im metastasierten Setting (n=159) besonders ausgeprägt. Diese Behandelten lebten im Kontrollarm im Median 1,9 Monate ohne Progress, unter Elacestrant dagegen 8,6 Monate im Median (HR=0,41); dies entsprach einer 59%igen Reduktion des Risikos für Progression oder Tod unter dem Einfluss des oralen SERDs (Abb. 1B) [27]<sup>#</sup>. Basierend auf diesen Daten hat Elacestrant bereits Eingang in die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma gefunden, wo die Substanz im Fall einer nachgewiesenen aktivierenden ESR1-Mutation ab der zweiten Linie empfohlen wird (mit + Empfehlung und bevorzugt bei längerem Ansprechen auf eine vorherige CDK4/6i-Therapie) [2]. Auch die aktuellen Leitlinien der European Society für Medical Oncology (ESMO) empfehlen den Einsatz des oralen

<sup>#</sup> Die Ergebnisse dieser exploratorischen Post-hoc-Analyse sind deskriptiver Natur, aber nicht beweiskräftig bezüglich der Wirksamkeit. Sie sind nicht für den Fehler 1. Art kontrolliert und erfordern eine vorsichtige Interpretation. Geringe Patientenzahlen können eine Einschränkung von Subgruppenanalysen sein und könnten Zufallsbefunde darstellen.

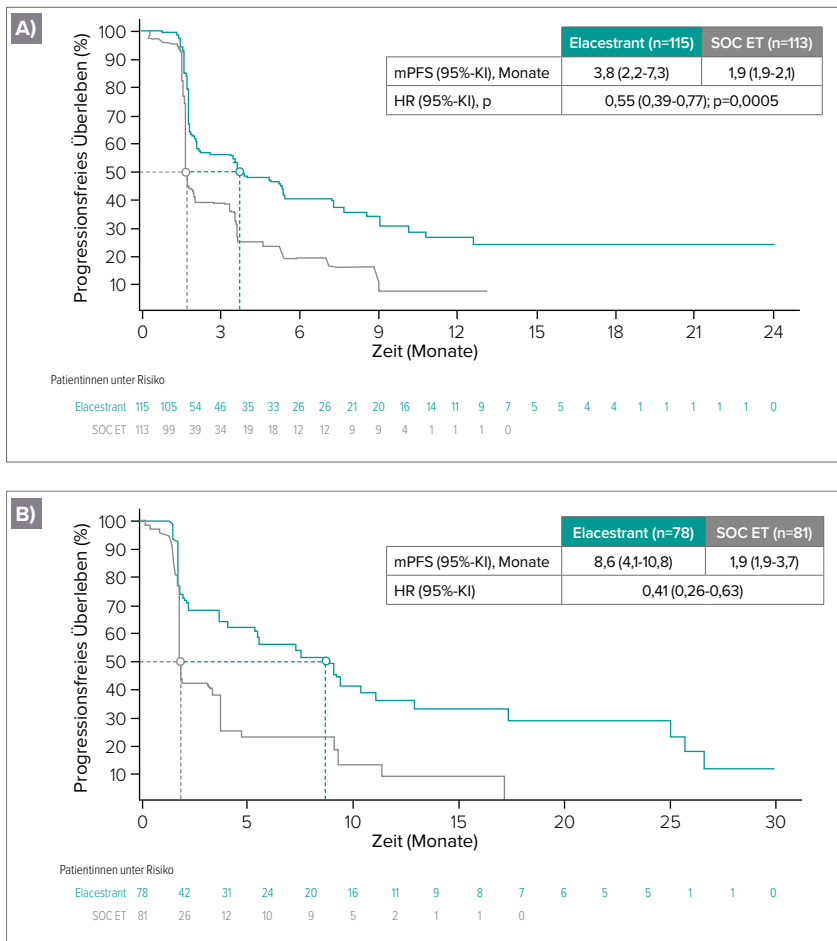


Abb. 1: Phase-III-Studie EMERALD mit Elacestrant vs. dem Therapiestandard (SOC) einer endokrinen Therapie (ET). A) Primärer Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in der *ESR1*-mutierten Studienkohorte (mod. nach [13]), B) Post-hoc-Analyse des PFS nach ET + CDK4/6i-Vorbehandlung von  $\geq 12$  Monate (mod. nach [27]). Die Daten beziehen sich auf eine Subgruppe aller Patient:innen. Somit sind sie hypothesengenerierend und bedürfen prospektiver Validierung.

SERDs (Empfehlungslevel I; A; MCBS 3) [28]. Die für die Therapie erforderliche Bestimmung der *ESR1*-Mutation empfehlen AGO und ESMO gleichermaßen mit höchstem Empfehlungsgrad und höchster Evidenz (++ bzw. ESCAT I-A) [2, 28].

### Blick in die Zukunft: Weiterer Vorteil durch früheren Nachweis von *ESR1*?

Gemäß der EMA-Zulassung erfolgt die *ESR1*-Mutationsanalyse als Voraussetzung für den Einsatz des zur Zeit einzigen in der EU zugelassenen oralen SERDs Elacestrant aktuell bei Progress nach mindestens einer endokrinen Therapielinie. Da die Mutation und damit die von ihr verursachte endokrine Resistenz sich allerdings über die Zeit unter

einer antiöstrogenen Therapie entwickelt, wäre es in Zukunft theoretisch denkbar, die *ESR1*-Mutationen – als Zeichen einer aufkeimenden endokrinen Resistenz – frühzeitig aufzuspüren. So könnte der Therapiewechsel von einem AI auf einen SERD möglicherweise noch vor der klinischen Manifestation einer Progression erfolgen. Ein solches Vorgehen ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings weder durch die EMA-Zulassung für Elacestrant noch durch aktuelle Leitlinien gedeckt [2, 28]; eine schnelle Implementierung in die klinische Routine ist nicht zu erwarten.

Die Idee eines frühestmöglichen Therapiewechsels auf einen SERD wurde in der akademischen, offenen Studie PADA-1 aus Frankreich

aufgegriffen, in der Erkrankte mit HR+/HER2- mBC unter einer Erstlinientherapie mit einem AI + dem CDK4/6i Palbociclib bei neu auftretenden oder ansteigenden *ESR1*-Mutationen unter Weiterführung von Palbociclib früh auf den Erstgenerations-SERD Fulvestrant umgestellt wurden. Durch den frühen Therapiewechsel konnte ein medianes PFS von 11,9 Monaten gegenüber 5,7 Monaten unter dem weitergeführten AI erreicht werden (HR=0,61; 95%-KI: 0,43-0,86; p=0,0040) [29]. Die SERENA-6-Studie transferierte das PADA-Prinzip auf eine globale Ebene im Phase-III-Setting, wobei hier der AI bei nachgewiesener *ESR1*-Mutation unter laufender Erstlinientherapie durch einen experimentellen oralen SERD (Camizestrant) ersetzt wurde – bei gleichzeitiger Weiterführung des CDK4/6i (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib). Der Kontrollarm setzte die bisherige Erstlinientherapie mit dem AI unverändert fort. Durch den Switch auf den oralen SERD noch während der Erstlinientherapie war das PFS im Vergleich zur Kontrolle signifikant und klinisch relevant verbessert, mit einem Median von 16,0 vs. 9,2 Monaten (HR=0,44; 95%-KI: 0,31-0,60; p<0,00001) [30]. Die PADA- und SERENA-6-Daten unterstreichen einmal mehr die Relevanz der *ESR1*-Mutationstestung für die Tumorprognose und die Therapieentscheidung für einen SERD.

### Sekundäre endokrine Resistenz – Anforderungen an die Diagnostik

Eine *ESR1*-Mutation als Zeichen einer sekundären endokrinen Resistenz lässt sich prinzipiell auf Basis einer Gewebeprobe (Gewebebiopsie, Operationsmaterial) oder einer Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy) aus Blut bestimmen – jeweils mit anschließender molekularpathologischer Untersuchung der aufgearbeiteten Tumorzell-DNA [14]. Es gibt viele Hinweise aus der Fachliteratur, dass sich die Liquid Biopsy zum Nachweis von *ESR1*-Mutationen besonders gut eignet [11, 14, 31] und Vorteile gegenüber der Gewebetestung bietet (s.u.). Auch für den Einsatz von Elacestrant muss der Nachweis der aktivierenden *ESR1*-Mutation zwingend anhand von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus

Plasma mittels Liquid Biopsy erbracht werden – gefolgt von validierten, aber frei wählbaren molekularen Nachweisverfahren [1].

### Isolierbares Untersuchungsgut aus Liquid Biopsy

Grundsätzlich lässt sich aus einer mittels Liquid Biopsy gewonnenen Blutprobe unterschiedliches Untersuchungsgut isolieren – zirkulierende freie DNA (cfDNA), zirkulierende RNA (cfRNA), zirkulierende Tumor-Zellen (CTCs) sowie extrazelluläre Mikrovessikel wie Exosomen, die RNA und DNA beinhalten können. Am häufigsten wird in der Routinediagnostik die cfDNA mit einer typischen Länge von ca. 160-180 Basenpaaren bestimmt, die aus der Apoptose oder Nekrose normaler wie auch maligner Zellen stammt; der Anteil der cfDNA, der von Tumorzellen in die Zirkulation abgegeben wird, wird als ctDNA bezeichnet [32, 33]. Deren Anteil an der cfDNA ist oft gering [34]; er kann in Abhängigkeit von Erkrankungsstadium, Tumorlokalisation und Entität aber stark schwanken. Die aus Blutproben isolierte ctDNA kann später mit hochsensitiven Verfahren auf Mutationen untersucht werden [35-37]. Dies gilt auch für *ESR1*-Mutationen [38].

### Vorteile der Mutationstestung via Liquid Biopsy

Die Mutationstestung via Liquid Biopsy bietet gegenüber dem Mutationsnachweis aus Gewebe Vorteile, speziell wenn es wie im Falle der *ESR1*-Mutationen nicht um den einmaligen Nachweis einer therapeutisch relevanten genetischen Alteration bei der Diagnose der Tumorerkrankung geht, sondern auch um den Nachweis einer erworbenen Resistenzmutation bei jedem neuen Progress. Dafür sind Wiederholungen der Mutationstestung notwendig. Da sich Gewebebiopsien nur bedingt und unter erhöhter Belastung der Erkrankten wiederholen lassen, ist für ein solches Vorgehen die minimalinvasive Analyse von Tumor-DNA aus Blut ideal geeignet [37].

Ein weiterer Vorteil der Liquid Biopsy: Mit diesem Verfahren können die

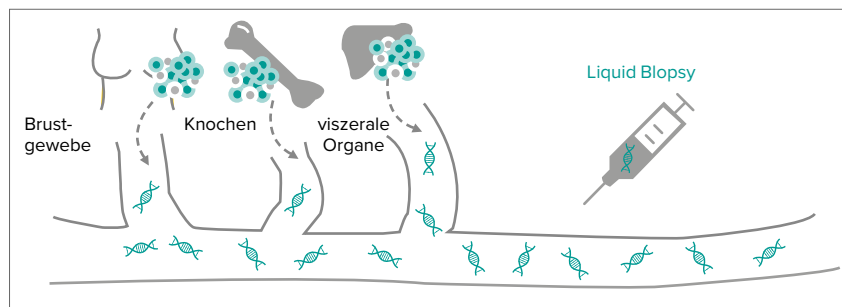


Abb. 2: Prinzip der Liquid Biopsy beim *ESR1*-mutierten Östrogenrezeptor-positiven/HER2-negativen metastasierten Brustkrebs. Unabhängig von der Lokalisation der Metastasen wird zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) ins Blut freigesetzt (links). Die ctDNA wird mittels Liquid Biopsy aus dem Blut gewonnen und analysiert (rechts) (mod. nach [41]).

*ESR1*-Mutationen aller Metastasen in nur einem diagnostischen Schritt erfasst werden [1, 37, 39]. Dagegen erfasst die Gewebebiopsie lediglich einen Tumorherd, was aufgrund der Heterogenität im Tumor sowie den Metastasen und aufgrund des polyklonalen Charakters von Brustkrebsmetastasen [14] zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann [40, 41]. Hierbei schlägt neben der ausgeprägten intertumoralen und intratumoralen (also räumlichen) Heterogenität von Primärtumor und Metastasen [42] auch die zeitliche Heterogenität als Folge der dynamischen Veränderung der Tumorzellen unter laufender Therapie zu Buche [43]. Eine singuläre Gewebeprobe kann weder die räumliche noch die zeitliche Heterogenität erfassen.

Nicht zuletzt werden mittels Liquid Biopsy auch unzugängliche Tumoren untersuchbar, die aufgrund ihrer Lokalisation eine Herausforderung für die Gewebebiopsie sein können [40]. Insgesamt liefert die Mutationsanalyse mittels Liquid Biopsy somit eine Aufnahme des gesamten genomischen

Profils aller Tumorherde – unabhängig von der Lokalisation der Metastasen – und damit auch ein vollständigeres Bild des *ESR1*-Mutationsstatus als die Gewebetestung (Abb. 2).

Die Liquid Biopsy stellt somit beim mBC im Hinblick auf *ESR1*-Mutationen nicht nur eine überlegene Alternative zur Gewebetestung dar, sondern es konnten sogar unter den „actionable“ Mutationen – darunter auch die *ESR1*-Mutation – mehr therapierelevante Mutationen mit der Liquid Biopsy als mit der Gewebetestung detektiert werden [45]. Dass die Liquid Biopsy eine valide minimalinvasive diagnostische Methode darstellt, um *ESR1*-Mutationen nachzuweisen, konnte auch im Rahmen einer gepoolten Metaanalyse klinischer Studien bestätigt werden [45]. Erst jüngst wies eine retrospektive Analyse von Daten aus einer US-amerikanischen klinisch genomischen Brustkrebsdatenbank (01/2011–09/2023) nach, dass die *ESR1*-Mutationsprävalenzrate beim mBC sowohl in der zweiten als auch in der dritten Therapielinie mit Liquid Biopsy höher war als in der

## INFOBOX

### Klinischer Nutzen der Liquid Biopsy im Überblick [37, 40, 43, 44]

- Molekulare Bestimmung des genomischen Profils des Tumors und der Metastasen
- Wahl einer spezifischen Therapie
- Monitoring für das Therapieansprechen
- Monitoring für Rezidive oder einer (auch frühen) Therapieresistenz
- minimalinvasiv und seriell wiederholbar
- Real-Time-Aufnahme des gesamten genomischen Profils aller Tumorherde

Testung von Gewebeproben [11]. Die Liquid Biopsy ist damit die Testmethode der Wahl zum Nachweis von *ESR1*-Mutationen [37, 46].

### Limitationen des Mutationsnachweises durch Liquid Biopsy

Der Mutationsnachweis via Liquid Biopsy weist einige Limitationen auf, die es zu beachten gilt. So ist die Sensitivität bei niedriger Tumorlast eher gering [47]. Einige Tumoren und Metastasen erweisen sich als „non-shedder“, die keine ctDNA in analysierbaren Mengen freisetzen; so kann es zu falsch-negativen Ergebnissen kommen [48]. Eine besondere Herausforderung bei der Liquid Biopsy stellt die insgesamt geringe Menge an ctDNA im Blut im Nanogramm-Bereich dar, selbst bei Krebspatient:innen im fortgeschrittenen Stadium [49]. Um eine möglichst hohe und reine Ausbeute bei der Isolation von ctDNA zu erhalten, gefolgt von einer hohen Spezifität und Sensitivität beim Nachweis der *ESR1*-Mutation, ist deshalb ein sorgfältiges diagnostisches Vorgehen entscheidend. Dieses wird im Folgenden detailliert beschrieben.

### *ESR1*-Mutationstestung in der Praxis

Um ein valides diagnostisches Ergebnis für eine *ESR1*-Mutationstestung auf Basis einer Liquid Biopsy zu erhalten, sind verschiedene Abläufe etabliert: Zunächst wird das Blut der Patient:innen entnommen und zum Labor transportiert; dort wird das Plasma mittels Zentrifugation separiert und die ctDNA extrahiert. Schließlich erfolgt die Mutationsanalyse, gefolgt von der Auswertung der Ergebnisse und der Erstellung des Befundberichts [36]. Die wesentlichen analytischen Schritte des Workflows müssen validiert sein (Abb. 3).

#### Blutentnahme und Transport

Bereits bei der Blutentnahme ist einiges zu beachten, damit die spätere *ESR1*-Mutationsanalyse zu einem hochsensitiven Ergebnis führt. Für die Blutentnahme sind spezielle cfDNA-Stabilisierungsröhrchen (z.B. Streck cfDNA

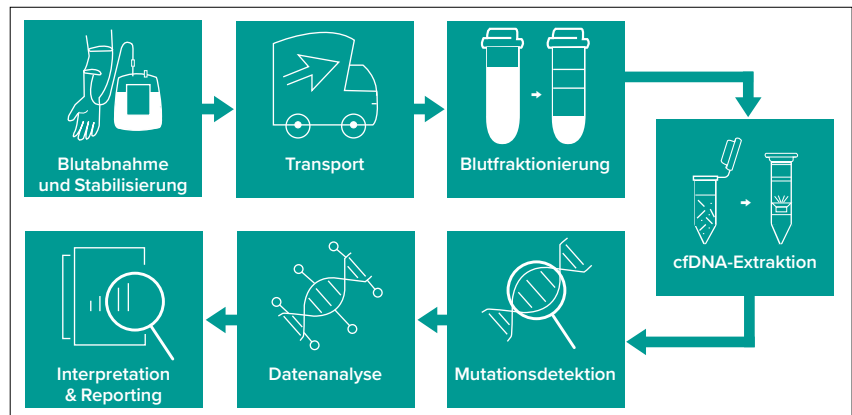


Abb. 3: Etablierter ctDNA-Liquid Biopsy-Workflow für den Einsatz in der klinischen Routine (mod. nach [36]).

BCT Tubes®, PAXgene® Blood ccfDNA Tubes, Roche cfDNA collection Tubes®, Sarstedt S-Monovette® cfDNA Exact) zu verwenden, um die im Blut enthaltene cfDNA inklusive der ctDNA bestmöglich zu stabilisieren. Die Stabilisierungsröhrchen können meist von der durchführenden Pathologie angefordert werden. Nur im Einzelfall sind herkömmliche EDTA-Röhrchen verwendbar – nämlich dann, wenn sichergestellt ist, dass die Plasmapräparation binnen weniger Stunden erfolgt. In den Stabilisierungsröhrchen kann das Blut dagegen maximal 7 Tage bei Raumtemperatur gelagert und an das Labor verschickt werden, ohne dass eine Hämolyse befürchtet werden muss [34, 50]. Das Blut sollte jedoch so schnell wie möglich an das Labor versandt werden.

Für die Blutentnahme sollten 21G- oder 23G-Nadeln verwendet werden, um kernhaltige Blutzellen intakt zu halten [34] und Hämolyse zu vermeiden. Ansonsten besteht die Gefahr, dass die Leukozyten lysiert werden, ihre genomische DNA fragmentiert und ins Blut freigesetzt wird und dadurch der relative Anteil der ctDNA an der GesamtcfDNA so stark sinkt, dass er an oder unter die Nachweisschwelle für *ESR1*-Mutationen geraten kann.

Vor der Blutentnahme werden das (mit dem Entnahmedatum beschriftete) cfDNA-Röhrchen, der Blutkulturadapter und die Butterflykanüle zusammengebaut. Unmittelbar vor der Blutentnahme sollte mechanischer Stress

durch starkes Pumpen oder Reiben am Arm beim Desinfizieren der Armbeuge vermieden werden. Das Blut sollte maximal eine Minute gestaut werden, um eine mögliche Lyse der Blutzellen zu vermeiden. Die ideale Abnahmemenge liegt bei 2 Röhrchen je 10 ml. Beide Röhrchen sollten bei der Entnahme aufrecht gehalten und komplett gefüllt werden, um Schaumbildung beim Transport zu vermeiden. Die Röhrchen sollten danach vorsichtig invertiert werden, um das Blut mit der Stabilisierungsflüssigkeit zu vermischen. Kräftiges Schütteln oder Schäumen sind zu vermeiden, damit die Blutzellen intakt bleiben. Gefüllte Röhrchen sollen bei Raumtemperatur gelagert werden; Einfrieren ist in jedem Fall zu vermeiden, da hierdurch die genomische DNA von Blutzellen freigesetzt werden kann, was die Analyse der geringen ctDNA-Menge stark erschwert.

Für den Transport werden die beiden Röhrchen in einen auslaufsicheren, verschließbaren Beutel verpackt; ausreichendes Polstermaterial verhindert ein Hin- und Herrollen der Röhrchen. Nachdem alle erforderlichen Unterlagen inklusive eines Überweisungsscheines (in-vitro diagnostische Auftragsleistungen) mit verpackt wurden, wird das Paket beschriftet und mit dem UN 3373-Aufkleber (potenziell infektiöser, biologischer Stoff) sowie dem Hinweis „nicht schütteln“ versehen. Anschließend werden die Proben schnell und ungekühlt versendet. Die Infobox fasst

das Vorgehen bei der Blutentnahme als Übersicht zusammen.

### Plasmapräparation und DNA-Extraktion im Labor

Sind die Proben im Labor angekommen, werden sie zunächst in einem Ausschwingrotor zentrifugiert. Danach befinden sich die Erythrozyten in der unteren Hälfte des Blutentnahmeröhrchens, das Plasma in der oberen Hälfte und dazwischen der sog. Buffy-Coat, bestehend aus Thrombozyten und Leukozyten. Das Plasma wird vorsichtig abgenommen und meist noch einmal in einem Festwinkelrotor bei höherer Umdrehung zentrifugiert, um verbleibende Zellen und größere Zellpartikel abzutrennen. Das so gewonnene Plasma kann direkt weiterverarbeitet oder bis zur weiteren Verarbeitung eingefroren werden [36]. Für die Extraktion der cfDNA aus dem Plasma, die die ctDNA mit einschließt, werden bevorzugt Extraktionskits verwendet, die auch kleine DNA-Fragmente isolieren [51]. Die Extraktionskits verwenden meist entweder Magnetbeads, die die DNA selektiv binden und diese dann leicht mit einem Magneten abgetrennt werden kann, oder Silica-Röhrchen, bei denen die DNA an die Silikamembran bindet und so von anderen Komponenten getrennt werden kann. Durch die Analyse der ctDNA lassen sich in Abhängigkeit von dem gewählten diagnostischen Nachweisverfahren genomische Alterationen wie Punktmutationen nachweisen – im Falle aktivierender *ESR1*-Mutationen sind besonders häufig die Codons 380, 537 und 538 betroffen (Tab. 1) [52] – sowie Mutationen in anderen Genen wie *PIK3CA*.

### Nachweis der *ESR1*-Mutation mittels selektiver Verfahren

Für den Nachweis tumorspezifischer Mutationen wie der *ESR1*-Mutation sind hoch spezifische und sensitive Methoden notwendig – in der Regel die digitale Polymerase-Kettenreaktion (dPCR) oder modifizierte Next Generation Sequencing (NGS)-Methoden\*. Die hohe Sensitivität ist erforderlich, weil die Menge an ctDNA im Plasma mit wenigen Nanogramm meist sehr gering

## INFOBOX

### Blutentnahme-Modalitäten für eine *ESR1*-Mutationstestung auf einen Blick

- Ggf. Lieferung bei der Pathologie ankündigen
- Blutentnahme mit speziellen cfDNA-Stabilisierungsröhrchen
- Blutentnahme mit Kanülen mit ausreichend großem Kaliber (mindestens 21G)
- Kein mechanischer Stress
- Geduld beim Abnehmen – nur leichter Unterdruck
- Möglichst vollständig füllen – kein Totvolumen für Schaumbildung
- Stabilisationslösung und Blut durch leichtes Schwenken mischen
- Idealerweise 2 Röhrchen abnehmen
- Blut nicht einfrieren – Lagerung bei 4 °C oder bei Raumtemperatur
- Transport schnell, sicher und ungekühlt (möglichst nicht vor Wochenende oder Feiertagen)

ist [47]. Es sei noch einmal darauf verwiesen, dass die cfDNA zu einem Großteil von gesunden Körperzellen stammt – man spricht vom „Wildtyp-hintergrund“ – und die ctDNA nur einen Bruchteil der gesamten cfDNA ausmacht [47]. Dieser Anteil kann unter 0,001% liegen [34], aber abhängig von Erkrankungsstadium, Tumorklassifikation und Entität durchaus Werte bis zu 10% [54], mitunter sogar 90% erreichen [55]. Aktuell kann kein Marker ctDNA aus Tumorzellen zuverlässig von der cfDNA aus normalen Zellen unterscheiden. Nur der Nachweis einer bekannten Mutation aus dem Primärtumor gibt Sicherheit, dass die Analyse funktioniert hat und das Testergebnis aussagekräftig ist [34].

Die Nachweisgrenze eines Assays ist abhängig von der zur Verfügung stehenden cfDNA-Einsatzmenge, aber auch vom relativen Anteil der zirkulierenden ctDNA-Fragmente, die eine bestimmte Mutation tragen, im Verhältnis zur Gesamtmenge der cfDNA (mutiert und Wildtyp). Diese sog. Variant Allele Frequency (Allelfrequenz; VAF) zeigt an, wie viele cfDNA-Moleküle die Mutation aufweisen. Klinisch hat die VAF eine Bedeutung als Marker für die Tumormasse (höhere VAFs deuten auf eine höhere Tumormasse oder aktive Erkrankung hin), für das Therapiemonitoring (ein Abfall der VAF unter der Behandlung deutet auf ein Ansprechen hin, ein Anstieg auf ein Rezidiv oder einen Progress) und zum frühen Erkennen von Resistenzen (niedrige VAFs neuer Mutationen können resistente Subklone

1-Buchstaben-Code	3-Buchstaben-Code
E380Q	Glu380Gln
V392I	Val392Ile
S436P	Ser436Pro
S463P	Ser463Pro
L469V	Leu469Val
R503W	Arg503Trp
V534E	Val534Glu
P535H	Pro535His
L536H	Leu536His
L536P	Leu536Pro
L536R	Leu536Arg
L536Q	Leu536Gln
L536G	Leu536Gly
L536K	Leu536Lys
Y537S	Tyr537Ser
Y537C	Tyr537Cys
Y537D	Tyr537Asp
Y537H	Tyr537His
Y537N	Tyr537Asn
D538G	Asp538Gly
D538E	Asp538Glu

Tab. 1: Aktivierende *ESR1*-Missense-Mutationen, aufgrund derer Patient:innen in der EMERALD-Studie als *ESR1*-mutiert galten (mod. nach [13, 53]). Proben: 109 Hormonrezeptor-positive, *HER2*-negative metastasierte Mamakarzinome, Liquid Biopsy bei Progress; grün=86% aller Patient:innen mit einer *ESR1*-Mutation, grün+rosa=98% aller Patient:innen mit einer *ESR1*-Mutation

\* Labore, die eine *ESR1*-Testung anbieten, können hier abgefragt werden: <https://esr1mutation.de/esr1-mutationen/#nachweis>. Auch der Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. hat eine entsprechende Liste mit Laboren erstellt, die hier abrufbar ist: <https://www.pathologie.de/aktuelles/esr1-liquid-biopsy>

Digitale PCR (dPCR)	Next Generation Sequencing
Sehr sensitiv	sensitiv
Nachweis nur einer oder weniger definierter Varianten in einem Assay	Nachweis verschiedener Mutationen in einem Assay
Nachweis bekannter Hotspot-Mutationen	Nachweis bekannter und neuer Mutationen möglich
Kurze Bearbeitungszeit	Längere Bearbeitungszeit

Tab. 2: Charakteristika von dPCR und NGS-Verfahren beim ctDNA-basierten Mutationsnachweis aus Liquid Biopsy (mod. nach [62, 63]).  
ctDNA=zirkulierende Tumor-DNA, PCR=Polymerase-Kettenreaktion, NGS=Next Generation Sequencing

früh erkennen). Bei der Beurteilung der VAF ist zu berücksichtigen, ob sie sich auf eine präexistierende Treibermutation wie *PIK3CA* bezieht, die alle Tumorzellen tragen, oder um erworbene Resistenzmutationen wie *ESR1*, die in einem Teil der Tumorzellen vorliegt.

Für die therapeutische Relevanz spielt die Allelfrequenz allerdings keine entscheidende Rolle, sondern nur, ob eine *ESR1*-Mutation nachgewiesen wurde oder nicht. Wurde dagegen keine Mutation detektiert, lässt sich dieser negative Befund nicht so einfach interpretieren, weil als Ursache dafür sowohl ein Fehlen der Mutation im Tumor als auch die ungenügende Sensitivität der Messmethode in Frage kommen [34]. Der Nachweis von tumorspezifischen Mutationen in anderen Genen erlaubt den Rückschluss, dass zellfreie Tumor-DNA vorhanden ist und dass potenzielle *ESR1*-Mutationen hätten detektiert werden können. Es ist durchaus sinnvoll, den Test im Falle eines negativen Ergebnisses nach einem geeigneten Zeitraum zu wiederholen, da sich VAFs über die Zeit relevant verändern können und beim nächsten Test möglicherweise die Nachweisgrenze erreicht ist.

### Digitale PCR und NGS im Vergleich

Für eine hoch spezifische und sensitive Analyse der *ESR1*-Mutation aus der mittels Liquid Biopsy gewonnenen ctDNA eignen sich dPCR und NGS-Verfahren gleichermaßen gut [25, 50]. Jedes der beiden Verfahren hat gewisse Vorteile, die je nach Analyseziel abgewogen werden sollten.

Die dPCR ist ein hoch sensitives Nachweisverfahren, das NGS in puncto Sensitivität übertrifft. Wurden 2017 noch untere Nachweisgrenzen für die

dPCR von 0,1% VAF angegeben [56], werden in neueren Publikationen VAF-Nachweisgrenzen von 0,01% genannt [44]. Die untere Nachweisgrenze von NGS-Verfahren wird mit 0,2% VAF angegeben [56]. In der klinischen Routine geht man von einer Nachweisgrenze für die dPCR von etwa 0,1% und für NGS von etwa 0,5% aus (eigene Beobachtung). In der EMERALD-Studie betrug die mediane VAF für *ESR1* 1,2% [57], was mit Angaben in der Fachliteratur konsistent war [58-60] und zudem untermauert, dass beide Verfahren – dPCR und NGS – für einen Nachweis der Resistenzmutation geeignet sind [61].

Im Vergleich zu NGS ist die dPCR kostengünstiger, hat kürzere Laufzeiten und kann einzelne Mutationen besonders schnell nachweisen [62]. NGS-Verfahren sind dagegen aufgrund ihrer Sequenzierkapazität in der Lage, viele Biomarker gleichzeitig zu bestimmen und neben Hotspot-Mutationen wie *ESR1* auch Genfusionen (z.B. *NTRK*) oder Kopienzahlveränderungen zu ermitteln (Tab. 2) [63]. Speziell beim ER+/HER2- Mammakarzinom bieten sie beispielsweise die Möglichkeit, neben der *ESR1*-Resistenzmutation parallel auch *PIK3CA*-Mutationen zu bestimmen, was wegen der nicht selten vorkommenden Komutation der beiden Gene klinisch relevant ist [14].

### Qualitätssicherung

Derzeit gibt es vielfältige Bestrebungen, die *ESR1*-Mutationsdiagnostik weiter zu harmonisieren sowie deren Qualität in der Breite weiter zu verbessern und zu sichern. Eine Harmonisierungsstudie zu *ESR1*-Liquid Biopsy, die verschiedene Sequenzierungsmethoden mittels künstlicher cfDNA-Proben mit den häufigsten *ESR1*-Mutationen

vergleicht, wurde bereits abgeschlossen und wird derzeit ausgewertet. Zudem bietet die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) Maßnahmen zur internen und externen Qualitätssicherung an [64]. 2024 wurde erstmals eine Ringversuch zur *ESR1*-Mutationsanalyse bei Brustkrebs aus Liquid Biopsy durchgeführt. Für den Ringversuch wurden künstliche Plasmaproben mit *ESR1*-Mutationen erstellt, die Mutationen in den Exons 5 und 8 enthalten [64]. Die Ergebnisse sollen demnächst publiziert werden.

### Befundung und Abrechnung der *ESR1*-Mutationstestung

Der Befund sollte Informationen über den Zustand des übersandten Probenmaterials und die verwendeten molekularpathologischen Untersuchungen enthalten, inklusive den Grenzwerten und der Anzahl der evaluierten Gene und untersuchten Mutationen – idealerweise in Tabellenform [45]. Zudem sollten die verwendeten Datenbanken genannt und das Ergebnis interpretiert werden. Wurden Schwellenwerte nicht erreicht, sollte der Befund Kommentare zu möglichen Einschränkungen enthalten [48]. Vor allem im Falle eines Wildtyp-Befundes, d.h. ohne Nachweis überhaupt einer tumorspezifischen Mutation, sollte der Hinweis nicht fehlen, dass in diesem Fall die Aussagekraft stark eingeschränkt ist [48].

Aufgrund der Zulassung von Elacestrant und des für den Einsatz der Substanz geforderten Nachweises einer aktivierenden *ESR1*-Mutationstestung kann die Testung über EBM-Ziffern abgerechnet werden. Seit 01.01.2025 sind 2 EBM-Ziffern zum Nachweis einer *ESR1*-Mutation an ctDNA („Liquid Biopsy“) abrechenbar, wobei Laborleistungen nach Kapitel

19.4.4 EBM das Laborbudget des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin nicht belasten\*:

- Gezielte Bestimmung von *ESR1*-Mutationen. GOP 19466; 2.100 Punkte.
- Bestimmung des *PIK3CA*- und *ESR1*-Mutationsstatus mittels NGS. GOP 19467; 5.850 Punkte.

Die Häufigkeit der (abrechenbaren) Testung bezieht sich auf einen „Krankheitsfall“; dieser umfasst das aktuelle und das nachfolgende Kalendervierteljahr, die der Berechnung der krankheitsfallbezogenen Leistungsposition folgen†. Für die Praxis bedeutet das, dass innerhalb von 10-12 Monaten 2 *ESR1*-Testungen durchführbar und abrechenbar sind. Bei Progress ist eine wiederholte Testung sinnvoll. 2 *ESR1*-Testungen pro Jahr sind über EBM-Ziffern abrechenbar.

## Fazit und Ausblick

Der Einsatz des oralen SERDs Elacestrant beim ER+/HER2- mBC mit erworbener endokriner Resistenz und Progress unter ET + CDK4/6i-Vortherapie ist an den Nachweis einer aktivierenden somatischen *ESR1*-Mutation mittels Liquid Biopsy gebunden [1]. Die *ESR1*-Mutationsdiagnostik, die von nationalen und internationalen Leitlinien hochrangig empfohlen [2, 28] und in dieser Publikation detailliert erläutert wird, ist inzwischen in der klinischen Routine angekommen.

## AUTOR

**Prof. Dr. med. Marcus Schmidt**

Leiter der Abteilung für  
Molekulare Onkologie und  
Konservative Gynäkologische  
Onkologie



Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe  
und Frauengesundheit  
Universitäres Centrum für  
Tumorerkrankungen  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz

Tel.: 06131/17-3291  
E-Mail: marcus.schmidt@unimedizin-mainz.de

## AUTOR

**Dr. rer. nat. Nils Hartmann**

Leiter NGS-Diagnostik



Institut für Pathologie  
Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz

Tel.: 06131/17-4003  
E-Mail: nils.hartmann@unimedizin-mainz.de

Mit freundlicher Unterstützung der  
Menarini Stemline Deutschland GmbH

## CME-Fortbildung

In Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bieten wir Ihnen online kostenlos zertifizierte Themen zur Weiterbildung an. Sie erhalten 3 Punkte, wenn Sie mind. 70% der Fragen richtig beantworten. Die Teilnahme ist ab 18.11.2025 für 1 Jahr möglich. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit richtig.

Hier geht es zum CME-Test:  
[www.journalonko.de/2511](http://www.journalonko.de/2511)



QR-Code scannen  
und teilnehmen

\* Quelle extrabudgetär (Laufziffer 32, GOP 19466 und 19467 sind in Abschnitt 19.4.4 EBM hinterlegt): [https://institut-ba.de/ba/babeschlusse/2023-08-09\\_ba664.pdf](https://institut-ba.de/ba/babeschlusse/2023-08-09_ba664.pdf)

† §21 Abs. 1 Bundesmantelvertrag Ärzte (BMV-Ä)

### Interessenkonflikte:

Marcus Schmidt gibt an, persönliche Honorare von AstraZeneca, BioNTech, Daiichi Sankyo, Eisai, Eurobio, Exact Sciences, Gilead, Lilly, Menarini-Stemline, Molecular Health, MSD, Novartis, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre Fabre und Roche erhalten zu haben. Seine Einrichtung hat Forschungsgelder von AstraZeneca, BioNTech, Eisai, Genentech, der German Breast Group, Novartis, Palleos, Pantarhei Bioscience, Pfizer, Pierre Fabre und Roche erhalten. Er ist außerdem als Erfinder in den Patenten EP 2390370 B1 und EP 2951317 B1 aufgeführt.

Die Autoren danken Frau Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann für die Unterstützung beim Erstellen des Manuskripts.

### ▼ ORSERDU® 86 mg Filmtabletten, ORSERDU® 345 mg Filmtabletten.

**Wirkstoff:** Elacestrant. **Zusammensetzung:** 1 Filmtabl. enthält Elacestrant-Dihydrochlorid entsprechend 86,3 mg bzw. 345 mg Elacestrant. **Sonst. Bestandt.:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460), Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet, Crospovidon (E1202), Magnesiumstearat (E470b), Kolloidales Siliciumdioxid (E551). **Filmüberzug:** Opadry II blau 85F105080 mit Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Talkum (E553b), Brillantblau FCF Aluminiumsalz (E133). **Anwendungsgebiet:** Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Estrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden *ESR1*-Mutation, deren Erkrankung nach mind. einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gegen d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Anämie, vermind. Appetit, Kopfschmerzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation, abdominaler Schmerz, Dyspepsie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fatigue, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Triglyceride erhöht, Cholesterin erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Kalzium erniedrigt, Kreatinin erhöht, Natrium erniedrigt, Kalium erniedrigt. Häufig: Harnwegsinfektion, Lymphozytenzahl erniedrigt, Insomnie, Schwindelgefühl, Synkope, Dyspnoe, Husten, Stomatitis, Ausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen, Knochenschmerzen, Asthenie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht. Gelegentlich: Thromboembolie (venös), akutes Leberversagen. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugängl. aufbewahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Endokrine Therapie, Antiestrogene, ATC-Code: L02BA04. **Verkaufsabgrenzung:** Deutschland: Verschreibungspflichtig. **Österreich:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird. Pharmazeutischer Unternehmer:** Stemline Therapeutics B.V., Basisweg 10, 1043 AP Amsterdam, Niederlande. **Örtl. Vertreter DE:** Menarini Stemline Deutschland GmbH, Tel: +49 (0)800 000 8974, EMedinfo@menarinistemline.com. **Örtl. Vertreter AT:** Stemline Therapeutics B.V., Tel: +43 (0)800 297 649, EMedinfo@menarinistemline.com. (Stand 01.2025)

## Literatur

1. Fachinformation ORSERDU®, Stand 01/2025.
2. [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2025/D\\_PDF/AGO\\_2025D\\_26\\_Therapiealgorithmen.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/D_PDF/AGO_2025D_26_Therapiealgorithmen.pdf) (Letzter Zugriff: 07.08.2025).
3. Hetterich M, Ortmann O. *TumorDiagnostik & Therapie* 2023;44:115-24.
4. Senkus E, Lacko A. *Breast* 2017;31:309-17.
5. Chanderlapaty S et al. *JAMA Oncol* 2016;2:1310-5.
6. Harbeck N et al. *Cancers* 2021;13:4884.
7. O'Leary B et al. *Cancer Discov* 2018;8:1390-403.
8. Ravazi P et al. *Cancer Cell* 2018;34:427-438.e6.
9. Brett JO et al. *Breast Cancer Res* 2021;23:85.
10. Will et al. *Nat Rev Cancer* 2023;23:673-85.
11. Bhavé MA et al. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 207:599-609. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat* 2024;207:611-4.
12. Chaudhary N et al. *NJP Breast Cancer* 2024; 10:15.
13. Bidard FC et al. *J Clin Oncol* 2022;40:3246-56.
14. Borkar S et al. *Cancers* 2025;17:1266.
15. Thill M. *Trillium Krebsmedizin* 9/2021 (Serie „Vom Biomarker zur Therapie“).
16. Herzog SK et al. *Br J Cancer* 2022;126:174-86.
17. Jeselsohn R et al. *Clin Cancer Res* 2014;20:1757-67.
18. Jeselsohn R et al. *Nat Rev. Clin Oncol* 2015; 12:573-83.
19. Fawell SE et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:6883-87.
20. Dauvois S et al. *J Cell Sci* 1993;106:1377-88.
21. Hernando C et al. *Int J Mol Sci* 2021;22:7812.
22. Clatot F et al. *Breast Cancer Res* 2020;22:56.
23. Turner NC et al. *Clin Cancer Res* 2020;26: 5172-7.
24. Zundelovich A et al. *Breast Cancer Res* 2020; 22:16.
25. Carausu M et al. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19: 599-611.
26. Schiavon G et al. *Sci Transl Med* 2015;7: 313ra182.
27. Bardia A et al. *Clin Cancer Res* 2024;30:4299- 309.
28. Gennari A et al. *Ann Oncol* 2021;32(14):1475- 95.
29. Bidard FC et al. *Lancet Oncol* 2022;23:1367- 77.
30. Turner NC et al. *ASCO Annual Meeting 2025; Abstract LBA4.*
31. Muendlein A et al. *Sci Rep* 2021;11:6761.
32. Alix-Panabières C, Pantel K. *Cancer Cell* 2025; 43:161-5.
33. Ignatiadis M et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18: 297-312.
34. Jung A, Kirchner T. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115: 169-74.
35. Galarza Fortuna GM et al. *World J Clin Oncol* 2020;11:723-31.
36. Heitzer E et al. *ESMO Open* 2022;7:1000399.
37. Russano M et al. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39: 95.
38. Loizidis S et al. *Curr Opin Oncol* 2025;37:512-21.
39. Lee N et al. *Int J Mol Sci* 2020;21:8807.
40. Spoerke JM et al. *Nat Commun* 2016;7:11579.
41. Ivanova E et al. *Front Mol Biosci* 2020;7:134.
42. Gerlinger M et al. *N Engl J Med* 2012;366:883- 92.
43. Dagogo-Jack I, Shaw AT. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:81-94.
44. Vidula N et al. *Clin Cancer Res* 2021;27:3404-13.
45. Najim O et al. *Front Oncol* 2023;13:1221773.
46. Burstein HJ et al. *J Clin Oncol* 2023;41:3423-5.
47. Haupts A et al. *Pathologie* 2019;40(Suppl 3): S244-S251.
48. Fasching P et al. *Thieme Praxis Report* 2024; 1-12.
49. Crowley E et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10: 472-84.
50. Danesi R et al. *Clin Chim Acta* 2021;520:168-71.
51. Alidousty C et al. *J Mol Diagn* 2017;19:801-4.
52. Dustin D et al. *Cancer* 2019; 125:3714-28.
53. [www.guardantcomplete.com/assets/pdf/Guardant360-CDx-Technical-Information-US.pdf](http://www.guardantcomplete.com/assets/pdf/Guardant360-CDx-Technical-Information-US.pdf) (Letzter Zugriff: 07.08.2025).
54. Bos MK et al. *Mol Oncol* 2021;15:57-66.
55. Wachter O. *Trillium Diagnostik Heft 2/2019. Abruflbar unter: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/ausgaben-2019/td-heft-22019/schwerpunkt/validierung-von-assays-fuer-die-liquid-biopsy.html>* (Letzter Zugriff: 09.09.2025).
56. Bartels S et al. *J Mol Diagn* 2017;19:722-32.
57. Bardia A et al. *SABCS 2024; Abstract P1-01-25.*
58. Fuentes-Antrás J et al. *J Mol Sci* 2023;24(14): 11419.
59. Callens C et al. *Anal Chem* 2022;94(16):6297- 303.
60. Cabel L et al. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl 16): 1002.
61. Malik S, Zaheer S. *J Liquid Biopsy* 2025;8: 100299.
62. Gezer U et al. *Diagnostics (Basel)* 2022;12: 3042.
63. Chen JH et al. *Expert Rev Mol Diagn* 2025;25: 263-74.
64. [https://www.quip.eu/de\\_DE/news/item/start-des-ringversuchs-esr1-mutation-analysis-breast-cancer-liquid-biopsy-2024](https://www.quip.eu/de_DE/news/item/start-des-ringversuchs-esr1-mutation-analysis-breast-cancer-liquid-biopsy-2024) (Letzter Zugriff: 07.08.2025).

## C M E - F R A G E N

1. Welcher Biomarker (mutiertes Gen) ist derzeit beim metastasierten ER+/HER2- Mammakarzinom (ER+/HER2- mBC) therapeutisch nicht relevant?
  - a) *AKT1*
  - b) *PIK3CA*
  - c) *KRAS*
  - d) *ESR1*
  - e) *PTEN*
2. Welche Aussage zur zeitlichen Definition der endokrinen Resistenz gemäß den Leitlinien der AGO, Kommission Mamma 2025 ist falsch?
  - a) Primäre endokrine Resistenz liegt vor, wenn innerhalb von 2 Jahren unter adjuvanter endokriner Therapie (ET) beim frühen Mammakarzinom (eBC) ein Rezidiv auftritt.
  - b) Primäre endokrine Resistenz liegt vor, wenn in der metastasierten Situation binnen 6 Monaten unter laufender Erstlinien-ET ein Progress auftritt.
  - c) Sekundäre Resistenz liegt vor, wenn ein Rezidiv nach den ersten 2 Jahren unter adjuvanter ET beim eBC auftritt.
  - d) Sekundäre Resistenz liegt vor, wenn in der metastasierten Situation ein Progress  $\geq 6$  Monate nach Initiierung einer ET auftritt.
  - e) Sekundäre Resistenz liegt vor, wenn beim eBC binnen 2 Jahren nach Abschluss der adjuvanten ET ein Rezidiv auftritt.
3. Welche Aussage zu selektiven Östrogenrezeptor-Degradern (SERDs) stimmt nicht?
  - a) Mit SERDs ist es möglich, die endokrine Therapiephase noch weiter auszudehnen.
  - b) SERDs entfalten ihre Wirkung dadurch, dass sie nach Bindung an den Östrogenrezeptor (ER) dessen Abbau induzieren.
  - c) SERDs sind in der Lage, der konstitutiven Aktivierung des ER in der endokrin resistenten Situation entgegenzuwirken.
  - d) Elacestrant ist nach Fulvestrant der zweite zugelassene oral einzunehmende SERD beim ER+/HER2- mBC.
  - e) Fulvestrant ist als SERD schon seit Längerem beim postmenopausalen ER+/HER2- mBC zugelassen.
4. Welcher Anteil der endokrin behandelten ER+/HER2- mBC ist von einer *ESR1*-Mutation betroffen?
  - a)  $< 1\%$
  - b)  $< 5\%$
  - c) bis zu  $40\%$
  - d) bis zu  $20\%$
  - e) bis zu  $10\%$
5. Welche Aussage zur Phase-III-Zulassungsstudie EMERALD für Elacestrant beim ER+/HER2- mBC ist falsch?
  - a) Die Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) durch den SERD war in einer explorativen Post-hoc-Analyse bei Teilnehmenden mit *ESR1*-Mutationen und vorangegangener  $\geq 12$ -monatiger CDK4/6-Inhibition besonders ausgeprägt.
  - b) Elacestrant war einer endokrinen Standardtherapie (Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant) in der *ESR1*-mutierten Studienkohorte hinsichtlich des PFS signifikant überlegen.
  - c) Der PFS-Benefit zugunsten von Elacestrant zeigte in Studien eine starke Abhängigkeit von der Art der *ESR1*-Mutation.
  - d) Der PFS-Benefit zugunsten von Elacestrant war unabhängig vom *PIK3CA*-Status.
  - e) Der PFS-Benefit zugunsten von Elacestrant war unabhängig von der Metastasen-Lokalisation.
6. Welche Aussage zur Liquid Biopsy stimmt?
  - a) Ihre Sensitivität ist selbst bei niedriger Tumorlast sehr hoch.
  - b) Sie erlaubt u.a. den Nachweis von zellfreier DNA (cfDNA) und ihrer Untergruppe, der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA).
  - c) Die cfDNA ist eine Subgruppe der ctDNA.
  - d) Die cfDNA hat typischerweise eine Länge von rund 300 Basenpaaren.
  - e) Die Liquid Biopsy ist zum Nachweis einer *ESR1*-Mutation als Zeichen einer sekundären endokrinen Resistenz weniger gut geeignet als eine Gewebebiopsie.
7. Welche Aussage zur *ESR1*-Mutationstestung via Liquid Biopsy ist falsch?
  - a) Sie ist minimalinvasiv.
  - b) Sie erlaubt die molekulare Bestimmung des gesamten genomischen Profils des Tumors und der Metastasen.
  - c) Sie erlaubt ein Monitoring des Therapieansprechens.
  - d) Sie ist bei Metastasen aus dem Knochen oder viszeralen Organen grundsätzlich weniger sensitiv.
  - e) Sie erlaubt ein Monitoring von Rezidiven oder einer Therapieresistenz.
8. Was stimmt nicht? Im Kontext der Blutentnahme im Rahmen einer *ESR1*-Mutationstestung...
  - a) ... sollten spezielle Stabilisierungsröhrchen für die Blutprobe verwendet werden.
  - b) ... ist die Verwendung herkömmlicher EDTA-Röhrchen im Einzelfall möglich, wenn die Plasmapräparationen binnen weniger Stunden erfolgt.
  - c) ... sollten 21G- oder 23G-Nadeln verwendet werden.
  - d) ... ist ein Einfrieren der Blutproben zu vermeiden.
  - e) ... sollte der Transport der Proben ins Labor/in die Pathologie auf Trockeneis erfolgen.
9. Welche Aussage zu den Nachweisverfahren für *ESR1*-Mutationen aus Liquid Biopsy ist richtig?
  - a) Next Generation Sequencing (NGS) ist als Nachweisverfahren für *ESR1*-Mutationen besser geeignet als digitale Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und sollte deshalb präferiert werden.
  - b) NGS ist wesentlich sensitiver als die digitale PCR.
  - c) NGS erlaubt den Nachweis zahlreicher Mutationen in einem Assay.
  - d) NGS ist kostengünstiger als die digitale PCR.
  - e) Die Bearbeitungszeiten bei NGS sind kürzer als die bei der digitalen PCR.
10. Welche Aussage zur Abrechnung der *ESR1*-Mutationstestung im Kontext der Indikationsstellung einer Therapie mit Elacestrant beim ER+/HER2- mBC ist unzutreffend?
  - a) Für die Analyse von *ESR1*-Resistenzmutationen müssen Einzelkostenübernahmeanträge gestellt werden.
  - b) Es stehen 2 EBM-Ziffern zur Abrechnung einer *ESR1*-Mutation an ctDNA zur Verfügung.
  - c) Innerhalb von 10-12 Monaten sind 2 *ESR1*-Testungen durchführbar und abrechenbar.
  - d) *ESR1* kann entweder alleine oder zusammen mit *PIK3CA* bestimmt und abgerechnet werden.
  - e) Die Laborleistungen rund um die Bestimmung der *ESR1*-Mutation belasten nicht das Laborbudget der behandelnden Ärzt:innen.

