Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.

Biomarker identifizieren und gezielt endokrin behandeln beim HR+ mBC

Im Rahmen des BNGO-Hauptstadtkongresses 2025 diskutierten erfahrene Brustkrebsexpert:innen die klinische Bedeutung der Biomarker-Testung beim Hormonrezeptor-positiven (HR+) metastasierten Mammakarzinom (mBC). Die von Menarini-Stemline unterstützte Podiumsdiskussion machte deutlich, dass die Identifikation von gezielt therapierbaren Mutationen ein entscheidendes Kriterium für personalisierte Therapiestrategien beim HR+ BC darstellt.

Diskussion aus unterschiedlichen Perspektiven

Vier Expert:innen (Abb. 1) beleuchteten das Thema aus unterschiedlichen Perspektiven: Prof. Dr. Diana Lüftner vertrat die Sicht der internistischen Onkologin. Sie ist Chefärztin an der Immanuel Klinik Märkische Schweiz für onkologische Rehabilitation sowie tätig an der Onkologischen Poliklinik der Immanuel Klinik Rüdersdorf (Medizinische Hochschule Brandenburg). Die Gynäko-Onkologin Dr. Theresa Link ist eine der leitenden Oberärztinnen an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden. Die Perspektive der niedergelassenen Gynäko-Onkologin repräsentierte Dr. Dagmar Guth aus der Praxis Gynäkologische Onkologie Plauen und – last but not least – diskutierte Prof. Dr. Michael Untch, Chefarzt für Gynäkologie und Geburtshilfe am Helios Klinikum Berlin Buch, das Thema aus Sicht des langjährigen Studienarztes und klinischen Experten an einem Zentrum der Maximalversorgung in Berlin.

Aktueller AGO-Algorithmus für das HR+/HER2- mBC

Prof. Lüftner führte das Auditorium durch die aktuelle Therapiestrategie beim HR+, HER2-negativen (HER2-) mBC anhand des AGO-Algorithmus 2025 (Abb. 2).

Die Behandlung ist komplex und wird heutzutage durch Biomarker gesteuert. Folgende Biomarker sind für endokrine Therapieoptionen verfügbar: PIK3CA (Inavolisib, Capivasertib, Alpelisib), BRCA1/2 (PARP-Inhibitor), ESR1 (Elacestrant) sowie AKT1- und PTEN-Alterationen (Capivasertib).

Firstline-Standard beim HR+ mBC ist die Kombination aus endokriner Therapie (ET) + CDK4/6-Inhibitor, so Prof. Lüftner. Bei endokriner Resistenz und PIK3CA-Mutation können nach dessen Zulassung nun auch Inavolisib + Palbociclib und Fulvestrant in der Erstlinie eingesetzt werden.

Die häufigsten Mutationen sind PIK3CA-Mutationen, von denen bis zu 43,6% bereits in der Erstdiagnose bzw. beim Rezidiv im Gewebe detektiert werden können. ESR1-Mutationen werden zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms selten detektiert. Unter laufender Behandlung des mBC mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit ET steigt ihre Häufigkeit jedoch signifikant an. In späteren Therapielinien lässt sich die Mutation bei bis zu 40% der Patientinnen in der Liquid Biopsy (Analyse zirkulierender Tumor-DNA im Blut) nachweisen.

Diese Entwicklung unterstreicht die Bedeutung einer wiederholten molekularen Diagnostik im Krankheitsverlauf. Denn der Nachweis einer ESR1-Mutation hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen – insbesondere für den Einsatz von Elacestrant, dem ersten zugelassenen oralen Selective Estrogen Receptor Degrader (SERD), der nach positivem ESR1-Mutationsnachweis und CDK4/6-Vorbehandlung gezielt verabreicht werden kann, betonte Dr. Link.

Die Expert:innen waren sich einig, dass die Liquid Biopsy eine zentrale Rolle bei der Überwachung von ESR1-Mutationen spielt. Eine einmalige Untersuchung reicht dabei nicht aus. Vielmehr ist eine sequenzielle Testung bei jeder Krankheitsprogression erforderlich, wenn zuvor kein positiver Befund vorlag.

Testung auf ESR1-Mutationen

Um auf die ESR1-assoziierte Resistenz rechtzeitig reagieren zu können,

Abb. 1: Expert:innen der Podiumsdiskussion (v.l.n.r.): Dr. Dagmar Guth, Dr. Theresa Link, Prof. Dr. Michael Untch, Prof. Dr. Diana Lüftner (© Foto privat P. Ortner).

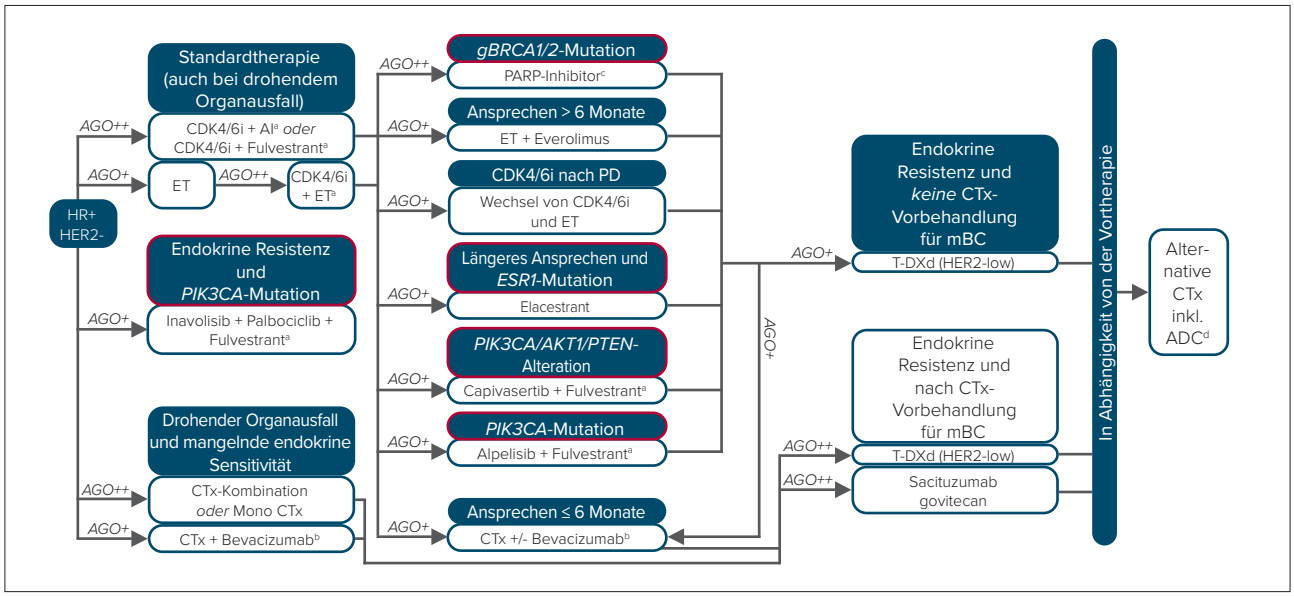


Abb. 2: Therapieempfehlungen der AGO Kommission Mamma zum Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom (mod. nach [2]). *ADC=antibody drug conjugate, AI=Aromatase-Inhibitor, CDK4/6i=CDK4/6-Inhibitor, CTx=Chemotherapie, ET=endokrine Therapie, gBRCA1/2-Mutation=BRCA1/2-Keimbahnmutation, HER2=humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, HR=Hormonrezeptor, mBC=metastasiertes Mammakarzinom, PD=progressive disease, T-DXd=Trastuzumab deruxtecan, [a] in Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; [b] Bevacizumab + Paclitaxel oder Bevacizumab + Capecitabin; [c] Olaparib auch bei Keimbahn-PALB2-Mutation oder somatischer BRCA1/2-Mutation (AGO+); [d] Einsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime*

müssen die Mutationen frühzeitig erkannt werden. Sie können mit einer einfachen Blutentnahme mittels Liquid Biopsy nachgewiesen werden. Eine parallele PIK3CA-Testung an derselben Blutprobe kann angefordert werden, falls der Einsatz eines PIK3CA-Inhibitors erwogen wird. Auf ESR1-Mutation kann 2x pro Jahr (im Abstand von einem Quartal) bei Krankheitsprogress getestet werden, erklärte Dr. Guth. Unter laufender Therapie wird die ESR1-Testung bisher nicht empfohlen.

Wichtig sei die Sensitivität der Testung, betonte Prof. Untch. Diese sei wichtig, da 38,8% der ESR1-Mutationsnachweise mit einer Variantenallelfrequenz (VAF) von unter 0,5% erfolgten. Die EBM-Ziffer schreibt eine Mindestsensitivität von 0,5% beim Next Generation Sequencing (NGS) vor. Man solle jeweils prüfen, ob die Rate von 43% an ESR1-Mutationen wie im Real-World-Paper auch in der eigenen Pathologie erreicht würden.

Aus der Blutprobe wird die zirkulierende freie Tumor-DNA (ctDNA) analysiert und auf genetische Veränderungen untersucht. Damit können Mutationen von allen Metastasen in nur einem diagnostischen Schritt gewonnen werden. Die Liquid Biopsy ist weniger invasiv als eine Stanzbiopsie und ermöglicht einen zuverlässigen und raschen Nachweis von ESR1-Mutationen.

Neben dem Biomarker gibt die Vortherapiedauer mit CDK4/6-Inhibitor einen klinischen Marker zur Therapieentscheidung mit Elacestrant.

Uneinigkeit herrschte zunächst über die Definition eines „langen Ansprechens“ auf die initiale CDK4/6-basierte Therapie. In der Diskussion setzte sich jedoch die Auffassung durch, dass mindestens 12 Monate klinischer Benefit ein sinnvoller Benchmark sind. Ein Ansprechen von 6-12 Monaten könne aber ebenfalls relevant sein, insbesondere bei Patientinnen ohne aggressiven Progress.

Qualität entscheidet: Präanalytik im Fokus

Besonderes Augenmerk legten die Diskutant:innen auf die Qualität der Proben. Bereits kleine Fehler bei der Blutabnahme, beim Transport oder bei der Lagerung können zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Empfohlen wurde daher, Proben am Vormittag abzunehmen und noch am gleichen Tag zu versenden. Wochenend- oder Feiertagsabnahmen sollten vermieden werden, um den Transportweg so kurz wie möglich zu halten.

Darüber hinaus wurde betont, dass standardisierte Testplattformen und Ringversuche unverzichtbar sind, um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Auch die klare und übersichtliche Darstellung pathologischer Befunde ist im klinischen Alltag entscheidend, damit relevante Mutationen nicht übersehen werden.

Therapeutische Konsequenzen und Optionen

Bei nachgewiesener ESR1-Mutation ist Elacestrant die etablierte Therapiewahl nach mindestens einer ET-Linie, einschließlich eines CDK4/6-Inhibitors. Eine Post-hoc-Analyse der EMERALD-Studie [1] hat gezeigt, dass Elacestrant das mPFS

gegenüber dem Standard of Care bei Patient:innen, die zuvor über mindestens 12 Monate mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wurden, sehr deutlich verlängert (8,6 Monate vs. 1,9 Monate).

Komplexer gestaltet sich die Situation bei Co-Mutationen, etwa im PI3K- oder AKT-Signalweg. Hier müssen Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil der verfügbaren Substanzen sorgfältig abgewogen werden. Neben zielgerichteten Optionen wie Alpelisib oder Capivasertib stehen weiterhin klassische Therapien wie Everolimus, Chemotherapien oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (z.B. Trastuzumab deruxtecan oder Sacituzumab govitecan) zur Verfügung.

Ausblick: SERDs der nächsten Generation

Die Diskussion machte auch deutlich, dass die Therapieoptionen in naher Zukunft weiter zunehmen werden. Mehrere SERDs befinden sich aktuell in Phase-III-Studien, darunter Camizestrant, Imlunestrant, Giredestrant und weitere Substanzen. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass mehrere Zulassungen zu erwarten sind. Damit könnte sich das Therapiespektrum für den HR+, ESR1-mutierten Brustkrebs deutlich verbreitern.

Auch im adjuvanten Setting laufen bereits Studien, die untersuchen, ob ein frühzeitiger Wechsel auf einen oralen SERD nach Standard-ET einen Vorteil bringt. Deutschland spielt hierbei eine aktive Rolle mit ersten Patientinnen, die bereits in diese Studien eingeschlossen wurden.

Fazit

Die ESR1-Mutationstestung wird sich im klinischen Alltag von Onkolog:innen als Standardinstrument etablieren. Sie ermöglicht eine zielgerichtete und präzisere Therapieentscheidung beim HR+ mBC. Wiederholte ctDNA-Analysen, eine sorgfältige Präanalytik sowie eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologie, Pathologie und Labor sind dabei der Schlüssel zu einer zuverlässigen Diagnostik.

Mit der wachsenden Zahl an verfügbaren SERDs eröffnet sich für die kommenden Jahre die Perspektive auf ein noch individueller zugeschnittenes Therapiemanagement – mit dem Ziel, das Überleben und die Lebensqualität von Patientinnen weiter zu verbessern.

Dr. rer. nat. Petra Ortner

Quelle: Menarini-Stemline Symposium am 20.06.2025 im Rahmen des 13. BNGO-Hauptstadtkongresses in Berlin

1. Bardia A et al. Clin Cancer Res 2024;30(19): 4299-309.
2. Empfehlungsalgorithmus zum HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinom der Kommission Mamma der AGO 2025. https://www.ago-online.de

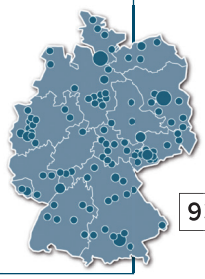
BNGO

Berufsverband Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V.

BNGO e.V.

Geschäftsstelle
Friedenstraße 58
15366 Neuenhagen

Tel.: 03342/42689 -70
Fax: 03342/42689 -80
E-Mail: info@bngo.de
Internet: www.bngo.de



Anzeige