



Mai 2024

Liquid Biopsy

PIK3CA- und ESR1-Mutationen aus zellfreier DNA (cfDNA) zur Therapie-Entscheidung bei Mammakarzinom

➤ **PIK3CA-Mutationen**

Bei ca. 40 - 50 % der HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs-Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sind aktivierende *PIK3CA*-Mutationen in zirkulierender Tumor-DNA nachweisbar, die zu einer Überaktivierung der katalytischen Untereinheit und damit zu einer Hyperaktivierung des PIK3/Akt-Signalweges führen (Strohkamp et al. 2021). Dies führt wiederum zur Stimulierung des Tumorwachstums sowie zur Resistenzentwicklung gegenüber der Hormontherapie und somit zu einer schlechteren Prognose.

Bei erworbener Hormonresistenz durch somatische *PIK3CA*-Mutationen ist die Gabe von PIK3-Inhibitoren indiziert. Der PIK3-Inhibitor **Alpelisib** (Handelsname Piqray®) wird in Kombination mit Fulvestrant (Handelsname Faslodex®, Anti-Östrogen) zur Behandlung von Männern und postmenopausalen Frauen und mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit *PIK3CA*-Mutationen (in einer Blutprobe) bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie angewendet.

➤ **ESR1-Mutationen**

Bei ca. 40 % der ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs-Patientinnen kann eine *ESR1*-Mutation in zirkulierender Tumor-DNA nachgewiesen werden, die als ursächlich für die entwickelte Resistenz angenommen wird. Die Mutationen stabilisieren die aktive Konformation in Abwesenheit eines Liganden und verringern die Affinität zum Liganden. Dies wiederum führt zu einer ständigen Aktivität, einer erhöhten Basalaktivität und einer proteolytischen Stabilität, wodurch das Krebswachstum, die Metastasierung und die Resistenz gefördert werden (Brett et al., 2021).

Patienten mit einer Variante im Gen des Östrogenrezeptors *ESR1* in zirkulierender Tumor-DNA profitieren von einer zielgerichteten Behandlung mit einem Selektiven Östrogen-Rezeptor-Degrader (SERD), wie z. B. **Elacestrant** (Handelsname ORSERDU®). Das Medikament bindet gezielt an Östrogenrezeptorproteine mit einer aktivierenden *ESR1*-Variante und degradiert diese, sodass über den Rezeptor keine Wachstumssignale mehr empfangen werden können.

➤ **WICHTIG für Blutabnahme und Transport**

- **spezielle Blutentnahme-Röhrchen** (z. B. Sarstedt S-Monovette® cfDNA Exact oder Streck Cell-Free DNA BCT®, können wir zur Verfügung stellen)
- **mehrfach vorsichtig schwenken**
- **zügig versenden** (nicht über das Wochenende)
- **nicht einfrieren**

➤ **WIR BENÖTIGEN einen Laborüberweisungsschein Muster 10**

- Analyse *beider* Mutationen aus einem Ansatz möglich
- Abrechnung über gesetzliche Krankenkassen nach EBM
- Laborbudget des einsendenden Arztes wird nicht belastet