



INFORMATIONSBLETT MOLEKULARE PATHOLOGIE

EGFR-MUTATIONSANALYSEN

Das zunehmende Verständnis molekularer Grundlagen der Tumorbio­logie und die technischen Fortschritte in den molekularbiologischen Untersuchungsmethoden eröffnen die Möglichkeit, direkt an Gewebepreparaten tumorassoziierte Veränderungen auf molekularer Ebene zu diagnostizieren. Solche molekularpathologischen Befunde gewinnen immer mehr an Bedeutung für die Diagnostik, Therapieplanung und Prognoseeinschätzung bei verschiedenen Tumorerkrankungen. Zu den Tests der molekularen Pathologie zählt die **Mutationsanalyse von EGFR** (Epidermal growth factor receptor) bei Lungenkarzinomen.

BIOLOGISCHER HINTERGRUND

Der EGFR (Epidermal growth factor receptor) ist eine transmembran Rezeptor-Tyrosinkinase aus der Familie der humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren und kommt auf allen Zellarten vor. Der EGFR leitet verschiedene extrazelluläre Wachstumssignale über an ihn angeschlossene Signalkaskaden in den Zellkern, wo dann entsprechende Gene aktiviert werden, die Proliferation, Angiogenese, Motilität und das Zellüberleben forcieren.

Bei der Bindung von EGFR-Liganden (EGF, TGF-alpha, u. a.) an die extrazelluläre Ligandenbindedomäne dimerisieren zwei EGFR-Moleküle und werden dabei durch Phosphorylierung aktiviert. Die Tyrosinkinasedomäne der Rezeptoren ist dabei für die aktivierende Phosphorylierung verantwortlich. Die Signale der aktivierten EGFR werden u. a. über den RAS/RAF-Signalweg (siehe auch KRAS und BRAF) in den Zellkern weitergeleitet.

MEDIZINISCHE UND KLINISCHE BEDEUTUNG

Der EGFR ist in vielen Tumoren überexprimiert, d. h. auf der Zelloberfläche zeigen sich unnormal viele EGFR. Da der EGFR auch eine gewisse intrinsische Aktivität zeigt, führt die Überexpression auch ohne das Vorhandensein von EGFR-Liganden u. a. zur verstärkten Proliferation.

In vielen Tumoren finden sich somatische Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne, die zu einer stetigen und übermäßigen Aktivierung des EGFR führen – unabhängig vom Vorhandensein von EGFR-Liganden. In diesen Tumoren scheinen die malignen Eigenschaften und das Zellüberleben sehr stark auf dem onkogen aktivierten EGFR-Signalweg zu beruhen.

Daher konnte gezeigt werden, dass bei Lungenkarzinom-Patienten (genauer NSCLC; non small cell lung cancer) mit Mutationen in der Tyrosinkinasedomäne von einer Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Gefitinib (Iressa®; AstraZeneca) besonders gut profitieren und deutlich länger überleben.

Das EGFR-Gen ist auf Chromosom 17 lokalisiert und umfasst 28 Exons, wobei die Exons 18 bis 21 für die Tyrosinkinasedomäne kodieren. Daher finden sich alle Mutationen, die das Ansprechen auf eine Therapie mit TKI prognostizieren, in diesen Exons 18 bis 21.

Ca. 45 % aller Mutationen, die in eine Gefitinib-Sensitivität anzeigen finden sich im Exon 19 und sind in-frame Deletionen, die zum Verlust mehrerer Aminosäuren ab dem Kodon 746 führen. Weitere 40 - 45 % derartiger Mutationen betreffen das Kodon 858 und führen zum Austausch von Lysin zu Arginin (L858R). Weitere 5 % der Gefitinib-Sensitivitäts-assoziierten Mutationen fallen im Exon 18 auf das Kodon 719, wo Glycin durch Alanin, Serin oder Cystein ausgetauscht wird (G179A/S/C).

Nicht alle Mutationen der EGFR-Tyrosinkinasedomäne bewirken eine höhere Sensitivität gegen Gefitinib! Ca. 5 % aller EGFR-Tyrosinkinasedomäne-Mutationen betreffen das Exon 20 (meist T790M) und sind mit einer Gefitinib-Resistenz assoziiert. Auch eine seltenere D761Y Mutation im Exon 19 ist mit einer entsprechenden Resistenz assoziiert.

Insgesamt zeigen ca. 15 % aller NSCLC die oben genannten Mutationen. Daher gilt es diese Patienten zu identifizieren, die sehr stark von einer Gefitinib-Therapie profitieren, bzw. Gefitinib-behandlungsresistent sein werden.

INDIKATION FÜR KRAS- UND BRAF-MUTATIONSANALYSE

Lungenkarzinom: Iressa® (Gefitinib)-Therapie Response

NACHWEISMETHODE

Analyse der Exons 18, 19, 20 und 21 im Tumormaterial durch HRM (high resolution melting), Fragmentanalyse, und Sequenzierung zur genauen Bestimmung der Mutation.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Frisches oder Formalin-fixiertes Tumorgewebe (Primärtumor oder Metastase) aus PE oder OP-Präparat.

ANSPRECHPARTNER

Dr. Marcus Bettstetter

ÜBERSICHTSLITERATUR

Gazdar. Personalized medicine and inhibition of EGFR signaling in lung cancer. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1018-20.

Sharma *et al.* Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3):169-81.

Gazdar. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009 Aug;28 Suppl 1:S24-31.

LINKS

Cancergrace.org,
[ESMO Leitlinien](#)

[Bronchialkarzinom-aktuell](#),

[Krebsgesellschaft](#),