



## INFORMATIONSBLETT MOLEKULARE PATHOLOGIE

### KRAS- UND BRAF-MUTATIONSANALYSE BEIM KOLOREKTALEN KARZINOM

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 zählen die **Mutationsanalysen** von **KRAS** (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) und **BRAF** (V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) bei metastasierten kolorektalen Karzinomen.

#### BIOLOGISCHER HINTERGRUND

KRAS ist ein kleines, GTP-bindendes Protein; BRAF ist eine Serin/Threonin Proteinkinase, die durch KRAS aktiviert wird. **KRAS und BRAF sind zentrale Glieder im EGFR-Signaltransduktionsweg** (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor). Der aktivierte EGFR-Signaltransduktionsweg forciert Wachstum (Proliferation), Zellüberleben (anti-Apoptose), Gefäßbildung (Angiogenese) und Metastasierung (Ausbildung von Motilitätsstrukturen). In diesem Signalweg hat KRAS die Funktion eines regulierten molekularen Schalters, der im „An“-Zustand die Signale des aktivierten EGFR an BRAF weitergibt. Normalerweise wechselt das aktivierte KRAS schnell zum inaktiven „Aus“-Zustand zurück, in dem es keine Signale mehr an BRAF weitergibt. Das durch KRAS aktivierte BRAF gibt seinerseits die Wachstumssignale zum nächsten Glied (MEK) der EGFR-Signalkaskade weiter.

#### MEDIZINISCHE BEDEUTUNG

Bei ca. 40% der kolorektalen Karzinome ist KRAS aufgrund einer aktivierenden Mutation im KRAS-Gen (Kodon 12, 13; seltener 61) im permanenten „An“-Zustand und gibt wachstumsfördernde Signale von der Aktivierung des EGFR weiter. Aktivierende BRAF-Mutationen (Kodon 600) mit entsprechender Wirkung finden sich in ca. 10 bis 20% der kolorektalen Karzinome mit Wildtyp-KRAS. Entscheidend ist, dass die EGFR-Signalkaskade sowohl durch mutiertes KRAS, als auch durch mutiertes BRAF vom EGFR entkoppelt wird. So verliert die Blockierung des EGFR durch anti-EGFR-Therapien in Tumoren mit einer aktivierenden KRAS- oder BRAF-Mutation seine Wirkung.

#### KLINISCHE BEDEUTUNG

Die Blockierung von EGFR durch monoklonale Antikörper wie Cetuximab, Panitumumab und Matuzumab ist mittlerweile Bestandteil der Behandlung bei kolorektalen Karzinomen. Voraussetzung für eine erfolgreiche anti-EGFR-Therapie ist eine EGFR-abhängige Signalkaskade, bei der u. a. KRAS und BRAF nicht mutiert, also in Wildtypkonformation vorliegen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit aktivierenden KRAS- oder BRAF-Mutationen im Tumor nicht von einer anti-EGFR-Therapie profitieren. So erfolgte die Zulassung der Präparate Cetuximab und Panitumumab nur für die Therapie von kolorektalen Karzinomen ohne nachweisbare KRAS-Mutation in den Kodons 12 und 13, wobei auch eine KRAS Kodon 61-Mutation und eine BRAF Kodon 600-Mutation vergleichbare Wirkungen haben!

#### INDIKATION FÜR KRAS- UND BRAF-MUTATIONSANALYSE

Geplante anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab, Matuzumab oder Panitumumab bei kolorektalen Karzinomen.

#### NACHWEISMETHODE

Mutationsanalyse für KRAS Kodon 12, 13, 61 und BRAF Kodon 600: Realtime PCR mit High Resolution Melting und ggf. Spezifizierung bei KRAS Kodon 12/13-Mutationen durch direkte Sequenzierung der mutationstypisch schmelzenden PCR-Produkte.

#### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

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

#### LITERATUR

- De Roock *et al.* Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010; Jul 7.  
Amado *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.  
Raponi *et al.* KRAS mutations predict response to EGFR inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8: 413–418.  
Siena *et al.* Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptortargeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 1308–1324.  
Nicolantonio D. *et al.* Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5705-12.  
Schmiegel W. *et al.* S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; 46:799-840.  
Lievre *et al.* Oncogenic mutations as predictive factors in colorectal cancer. *Oncogene.* 2010; 29: 3033–3043

