



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 (NSCLC; non small cell lung cancer).

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 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie (EGFR-TKIs bei NSCLC: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib) besonders gut profitieren können.

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 TKI-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 Leucin zu Arginin (L858R). Weitere 5 % der TKI-Sensitivitäts-assoziierten Mutationen fallen im Exon 18 auf das Kodon 719, wo Glycin durch Alanin, Serin oder Cystein ausgetauscht wird (G719A/S/C).

Nicht alle Mutationen der EGFR-Tyrosinkinasedomäne bewirken eine höhere Sensitivität gegen TKIs! Ca. 5 % aller EGFR-Tyrosinkinasedomäne-Mutationen betreffen das Exon 20 (meist T790M) und sind mit einer TKI-Resistenz assoziiert. Die T790M-Mutation verursacht als häufigste Sekundärmutation im EGFR-Gen ca. 50 % der TKI-Resistenzen. Auch eine seltenere D761Y Mutation im Exon 19 ist mit einer entsprechenden Resistenz assoziiert.

Insgesamt zeigen ca. 7 - 10 % aller NSCLC die oben genannten Mutationen. Daher gilt es diese Patienten zu identifizieren, die stark von einer TKI-Therapie profitieren können.

INDIKATION FÜR EINE EGFR-MUTATIONSANALYSE

Lungenkarzinom (NSCLC): TKI-Therapie: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib. Beim Nachweis einer T790M-Mutation: Osimertinib

NACHWEISMETHODEN

Anwendung hochsensitiver, unabhängiger Analysemethoden:

- ✓ Analyse der Exons 18, 19 und 21 im Tumormaterial durch HRMA (high resolution melting analysis)
- ✓ mutationsspezifische PCRs: für L858R, Exon 19-Deletionen, G719-Mutationen und T790M mit Gelelektrophorese
- ✓ Sequenzierungen.

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.

Sequist *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3327-34.

Yang *et al.* Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3342-50.

LINKS

[Cancerqrace.org](#),
[ESMO Leitlinien](#)

[Bronchialkarzinom-aktuell](#),

[Krebsgesellschaft](#),