



KRAS- UND NRAS-MUTATIONSANALYSEN BEIM KOLOREKTALEN KARZINOM

Das zunehmende Verständnis molekularer Grundlagen der Tumorbio­logie und die technischen Fortschritte in den molekularbiologischen Untersuchungsmethoden eröffnen die Möglichkeit, direkt an Gewebepräparaten 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** und **NRAS** (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog und Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) bei metastasierten kolorektalen Karzinomen.

BIOLOGISCHER HINTERGRUND

KRAS und NRAS sind kleine, GTP-bindende Proteine und jeweils ein **zentrales Glied im EGFR-Signaltransduktionsweg** (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor) und werden im Folgenden als **RAS** zusammengefasst. Der aktivierte EGFR-Signaltransduktionsweg forciert Wachstum (Proliferation), Zellüberleben (anti-Apoptose), Gefäßbildung (Angiogenese) und Metastasierung (Ausbildung von Motilitätsstrukturen). In diesem Signalweg hat RAS die Funktion eines regulierten molekularen Schalters, der im „An“-Zustand die Signale des aktivierten EGFR an weitere Mediatoren weitergibt. Normalerweise wechselt das aktivierte RAS schnell zum inaktiven „Aus“-Zustand zurück, in dem es keine Signale mehr weitergibt.

MEDIZINISCHE BEDEUTUNG

Bei ca. 50% der kolorektalen Karzinome ist RAS aufgrund einer aktivierenden Mutation im KRAS- bzw. NRAS-Gen im permanenten „An“-Zustand und gibt wachstumsfördernde Signale von der Aktivierung des EGFR weiter. Dadurch wird die EGFR-Signalkaskade durch mutiertes RAS vom EGFR an der Zelloberfläche entkoppelt. So verliert die Blockierung des EGFR an der Zelloberfläche durch anti-EGFR-Therapien in Tumoren mit einer aktivierenden KRAS- 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 NRAS nicht mutiert, also in Wildtypkonformation vorliegen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit aktivierenden RAS-Mutationen im Tumor nicht von einer anti-EGFR-Therapie profitieren. So sind die Präparate Cetuximab und Panitumumab nur für die Therapie von kolorektalen Karzinomen ohne nachweisbare RAS -Mutation (KRAS und NRAS in Wildtypkonformation) zugelassen.

INDIKATION FÜR EINE KRAS-MUTATIONSANALYSE

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

NACHWEISMETHODE

Analysen der KRAS- und NRAS-Mutationshotspots in den Exons 2, 3 und 4: Realtime PCR mit HRM (high resolution melting) und Spezifizierung der RAS-Mutationen durch direkte Sequenzierung. Auf Wunsch erfolgt eine RAS-Stufendiagnostik (KRAS Exon 2 → bei Wildtypkonformation folgen die restlichen RAS-Exons).

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

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

LITERATUR

- Raponi *et al.* KRAS mutations predict response to EGFR inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8: 413–418.
Schmiegel W. *et al.* S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ – Aktualisierung 2008. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008; 46:799-840.
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.
Amado *et al.* Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1626–1634.
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.
Meriggi The Emerging Role of NRAS Mutations in Colorectal Cancer Patients Selected for Anti-EGFR Therapies. *Rev Recent Clin Trials.* 2014 Apr 23.
Douillard *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep 12;369(11):1023-34.

