

ALK (TYROSINE KINASE RECEPTOR ODER CD246)-FISH-ANALYSE

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *ALK*-Gen auf Chromosom 2 kodiert für eine Rezeptor-Tyrosinkinase, die zur Insulinrezeptor-Superfamilie gehört. Bei verschiedenen Krebsarten kann eine bestimmte chromosomale Veränderung, eine Translokation, unter Beteiligung von *ALK* auf Chromosom 2 und einem weiteren Gen beobachtet werden, wie etwa bei dem anaplastisch-großzelligen Non-Hodgkin-Lymphom (ALCL) und beim Lungenkrebs. Als weiteres Gen ist häufig das ebenfalls auf Chromosom 2 gelegene *EML4*-Gen betroffen. Bei etwa drei bis sieben Prozent der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) kann eine *EML4-ALK*-Translokation am Tumorgewebe nachgewiesen werden.

INDIKATION

Bei der *ALK*-FISH-Analyse wird untersucht, ob eine Translokation unter Beteiligung von *ALK* vorliegt. Bei Patienten mit NSCLC, bei denen eine *ALK*-Translokation nachgewiesen werden kann, können die betroffenen Lungenkrebspatienten bei einem palliativen Behandlungsansatz von einer Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (Crizotinib, Handelsname: Xalkori) profitieren. Das Wirkprinzip dabei ist wie folgt: Durch das Fusionieren der Gene, wobei der *ALK*-Bruchpunkt in der Regel in Exon 20 liegt, kommt es zur Bildung eines Fusionsproteins, welches zu einer fehlerhaften Überfunktion der *ALK*-Tyrosinkinase führt. Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen die Aktivität der fehlerhaften *ALK*-Tyrosinkinase. Es kommt zu einer Unterdrückung der nachgeschalteten Signalwege und letztlich zum programmierten Zelltod der Tumorzellen und somit zu einer Reduktion der Tumormasse. Wie bei vielen zielgerichteten Therapien kommt es auch bei Anwendung von Crizotinib häufig zum Auftreten von Resistenzmutationen im Zielgen, hier dem *ALK*-Gen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die Analyse erfolgt an Tumormaterial, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial.

NACHWEISMETHODE

Bei der FISH-Analyse wird eine Translokation, die das *ALK*-Gen betrifft, mittels spezifischer FISH-Sonde direkt auf einem Schnittpräparat des Tumors nachgewiesen. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

LITERATUR

Martelli MP et al. (2009): Am J Pathol. 174:661-70. *EML4-ALK* rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues.

Rossi A et al. (2014) Int J Oncol. 45:499-508. *ALK* inhibitors and advanced non-small cell lung cancer (review).

Gainor JF et al. (2016): Cancer Discov. 6:1118-1133. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation *ALK* Inhibitors in *ALK*-Rearranged Lung Cancer.