

## BESTIMMUNG DES *EGFR*-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

*EGFR* (Abk. für Epidermal Growth Factor Receptor) ist ein transmembranes Glykoprotein, das ein Mitglied der humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (HER)-*erbB* Familie von Rezeptortyrosinkinase ist. Die Bindung des Liganden EGF induziert eine Dimerisierung des Rezeptors. Dies führt zur Aktivierung des *EGFR*-Wachstumswegs mit Aktivierung von *KRAS*, *BRAF*, *MEK* und *ERK*. Der Signalweg ist wichtig für Zellzyklusprogression, Zellwachstum, Proliferation und Differenzierung.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *EGFR*-Mutationsstatus ist wichtig bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinomen. Hierbei wird untersucht, ob es im *EGFR*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu sogenannten aktivierenden Mutationen gekommen ist. Ist dies der Fall, ist der Tumor im Wachstum vom *EGFR*-Signalweg abhängig. Medikamente, die diesen Signalweg spezifisch hemmen, wie Gefitinib oder Erlotinib, können dann mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen eingesetzt werden. Bei ca. 15 Prozent aller Lungenkarzinome tritt eine aktivierende *EGFR*-Mutation auf. Mittlerweile wissen wir, dass Lungenkarzinome von Nicht-Rauchern häufig *EGFR*-Mutationen aufweisen, während Lungenkarzinome von Rauchern häufig *KRAS*-Mutationen aufweisen. Die beiden Formen von aktivierenden Mutationen schließen sich fast mit 100-prozentiger Wahrscheinlichkeit aus, d. h. ein Lungentumor mit *KRAS*-Mutation hat keine *EGFR*-Mutation und umgekehrt.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *EGFR*-Mutationsanalyse kann an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial. Eine ergänzende Bestimmung des *EGFR*-Mutationsstatus aus Blut kann bei der Behandlung von Patienten mit Lungenkarzinomen sinnvoll sein, wenn ein Progress unter Erstlinien-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapien erfolgte und weitergehende Therapie-Optionen erwogen werden sollen. Als Beispiel sei hier die Behandlung von Patienten mit *EGFR* T790M mutationspositivem metastasiertem NSCLC genannt, bei denen auf ein Medikament gewechselt werden kann,

welches die *EGFR*-TKI-Mutation T790M überwinden kann. Voraussetzung für den Einsatz solcher Medikamente ist der Nachweis der T790M-Mutation anhand von Tumorgewebeproben oder alternativ Blutplasmaproben. Die T790M-Mutation ist für 30 bis 60 Prozent aller Resistenzen unter Erstlinien TKI-Therapie verantwortlich.

### NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern kann der Pathologe Bereiche mit einem hohen Anteil an Tumorzellen anzeichnen, die für die Isolation der DNA in ein Gefäß überführt werden. Mit Hilfe der sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus der genomischen DNA die relevanten Bereiche des *EGFR*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut werden die Exone 18, 19, 20 und 21 des *EGFR*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

Aus dem Blutplasma wird die sogenannte frei zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) isoliert, die aus abgestorbenen Tumorzellen stammt, die Nukleinsäuren in kleinsten Mengen ins Blut abgegeben haben. Mit Hilfe der sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus diesen DNA-Fragmenten die relevanten Bereiche des *EGFR*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung mittels Next Generation Sequencing (NGS) Verfahren oder digitaler PCR analysieren. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

Soll die Analytik anhand einer Blutprobe erfolgen, senden wir Ihnen gern auf Nachfrage das erforderliche Equipment zur Blutabnahme zu, bitte legen Sie der Sendung außerdem den [vorgesehenen Begleitschein](#) bei.

### LITERATUR

Paez et al. (2004): Science 304: 1497-1500. *EGFR* Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy.

Sundaresan TK et al. (2016): Clin Cancer Res. 22:1103-10. Detection of T790M, the Acquired Resistance *EGFR* Mutation, by Tumor Biopsy versus Noninvasive Blood-Based Analyses.