

## BESTIMMUNG DES *c-KIT*- UND *PDGFR*-MUTATIONSSTATUS

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Die Gene für *c-KIT* und *PDGFR* (Abk. für „Platelet-derived growth factor receptor“) liegen auf Chromosom 4 und kodieren zwei eng verwandte Transmembran-Glykoproteine. Diese gehören zur Familie der Typ III Rezeptor-Tyrosinkinasen. Nach Bindung der jeweiligen Liganden SCF (Abk. für „stem cell factor“) und PDGF (Abk. für „platelet-derived growth factor“) kommt es zu einer Dimerisierung der Rezeptoren und somit zu deren Aktivierung. Es folgt die Aktivierung von verschiedenen wachstumsregulierenden Signaltransduktionswegen (z.B. Ras/MAP-Kinase-, Rac/Rho-JNK-, PI3K/AKT- und SFK/STAT-Wege) und somit die Beeinflussung von z.B. Zellproliferation und Zelldifferenzierung.

### INDIKATION

Die Bestimmung des *c-KIT*- und *PDGFR*-Mutationsstatus ist insbesondere wichtig bei der Behandlung von Patienten mit einem gastrointestinalen Stromatumor (GIST). Hierbei wird untersucht, ob es im *c-KIT*- bzw. im *PDGFR*-Gen im Laufe der Entstehung des Tumors zu onkogenen Mutationen gekommen ist oder nicht. *c-KIT*-Mutationen treten in ca. 70 Prozent der GIST-Fälle auf, *PDGFR*-Mutationen bei ca. 10 Prozent der Fälle. Patienten mit einem mutierten *c-KIT*- oder *PDGFR*-Gen sprechen gut auf Medikamente an, die Hemmstoffe bestimmter Tyrosinkinasen darstellen, wie Imatinib, das auch unter den Handelsnamen GLEEVEC® (USA) oder GLIVEC (Europa) bekannt ist.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *c-KIT*- und *PDGFR*-Mutationsanalyse kann an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial.

### 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 *c-KIT*- und *PDGFR*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut werden die Exone 8, 9, 11, 13, 14, 15 und 17 (D816V) des *c-KIT*-Gens und die Exone 12, 14 und 18 des *PDGFR*-Gens untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

### LITERATUR

Heinrich MC et al. (2003): Science 299:708-10. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.

Kim et al. (2004): Clin. Cancer Res. 10:3076-3081. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors.

Lasota and Miettinen (2008): Histopathology 53:245-266. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours.

Joensuu H et al. (2017): JAMA Oncol. 3:602-609. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial.