

Hubert Gabel
Dr. med.

Die Somatische Mutation im Codon 918 des *RET*-Protoonkogen ist ein unabhängiger prognostischer Marker beim sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinom

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: apl Prof. Dr. med. T. Schilling

Spezifische Keimbahnmutationen im *RET*-Protoonkogen sind verantwortlich für die verschiedenen Syndrome der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 und für einige Fälle von Morbus Hirschsprung. In sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen findet sich häufig somatisch diejenige Mutation, die als Keimbahnmutation die MEN 2B verursacht. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation im Exon 16, Codon 918. Einige Studien erbrachten Hinweise darauf, dass das Auftreten der Codon 918 Mutation beim sporadischen MTC mit einer höheren Tumorrezidivrate assoziiert ist. Außerdem zeigte sich, dass die Mutation heterogen in den Tumoren verteilt sein kann. Wir haben nun in einem follow-up einer retrospektiven Studie, bei der bereits untersuchte *RET* Codon 918 Mutation in sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen vorlagen, den Verlauf weiter nachverfolgt. Insbesondere interessierte uns die prognostische Bedeutung in einem jetzigen follow-up von bis zu 25 Jahren, sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens der Mutation und einer schlechteren Prognose.

In einer Vorarbeit wurde bereits Tumor-DNA aus paraffin-eingebettetem Gewebe auf das Vorliegen der *RET* Codon 918 Mutation hin untersucht. Die Nachweisgrenze für eine Mutation lag hierbei bei 1 % betroffenen Tumorzellen.

Es lagen 250 Tumorproben von 47 Patienten vor, darunter 55 Proben aus Primärtumoren, 191 Lymphknotenmetastasen und 4 Fernmetastasen. Die Codon 918 Mutation wurde in 40,4 % der Proben gefunden, bei 57,4 % der Patienten war die Mutation in mindestens einer Tumorprobe vorhanden. Es zeigte sich dabei, dass die Mutation innerhalb eines Tumors heterogen verteilt sein kann: Bei 36,8 % der Patienten war sie in allen untersuchten Proben vorhanden, bei 26,3 % nur in einem Teil. Weiterhin konnten wir zeigen, dass das Auftreten der Codon 918 Mutation mit einer schlechteren Prognose einhergeht: Patienten mit Mutation hatten signifikant höhere Calcitoninwerte, sie bekamen häufiger und früher Fernmetastasen und hatten verkürzte Überlebenszeiten. Zum Auftreten der Codon 918 Mutation im Krankheitsverlauf konnten wir zeigen, dass der Anteil an mutierten Proben in Lymphknotenmetastasen höher ist als in Primärtumoren, von den untersuchten Fernmetastasen wiesen sogar alle die Mutation auf. Gleiches ließ sich beobachten, wenn man statt der Tumorproben die Patienten mit Mutation in mindestens einer Probe in Beziehung setzte. Der intraindividuelle Verlauf kann jedoch unterschiedlich sein: Der Anteil der mutierten Tumorproben kann im Verlauf gleichbleiben, zunehmen oder abnehmen. Wir untersuchten weiterhin, ob der Nachweis der Codon 918 Mutation schon bei der Primäroperation eine Bedeutung für die Prognose hat. Auch hier zeigte sich eine häufigere Fernmetastasierung und ein kürzeres Überleben.

Die von uns bestimmte Häufigkeit der Codon 918 Mutation in sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinomen liegt im Rahmen der bisher vorliegenden Studien. Auch die Tatsache, dass die Mutation heterogen innerhalb eines Tumors auftreten kann, konnten wir bestätigen. Wir konnten die Codon 918 Mutation als prognostischen Faktor identifizieren und dies erstmals mit Überlebenszeiten belegen. Dabei ist bereits der Mutationsnachweis im Zeitfenster drei Monate nach Diagnosestellung mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dass die Codon 918 Mutation im einzelnen Tumor heterogen verteilt ist und der Anteil der Tumorzellen mit Mutation im Verlauf des Tumorwachstums ansteigt, zeigt, dass sie in den meisten Fällen nicht das den Tumor auslösende Ereignis ist, sondern eine Alteration, die erst im späteren Verlauf auftritt und ein aggressiveres Tumorwachstum und eine schnellere Metastasierung bedingt.

Die *RET* Codon 918 Mutation ist also eine genetische Veränderung, die in etwa 60 % der sporadischen medullären Schilddrüsenkarzinome auftritt und sich dort beschleunigend auf die Tumorprogression auswirkt. Ihr Nachweis ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert und könnte langfristig ein diagnostisches Instrument werden, das die Behandlung der Patienten verbessern hilft.