

Debora Gelen
Dr. med.

**Assoziationsanalyse zwischen genetischen Markern und
einer erfolgreichen Redifferenzierungstherapie mit Vitamin-A-Säure
bei Patienten mit radiojodrefraktärem Schilddrüsenkarzinom**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Gottfried Rudofsky

Die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome verbesserte sich mit der Einführung von radioaktivem Jod im Jahr 1946. Die Radiojodtherapie gehört heute zum Therapiestandard. Problematisch wird es für Patient und behandelnden Arzt, wenn der Tumor entdifferenziert und damit radiojod-refraktär wird. Dazu kommt es unter anderem durch mangelnde Expression des Natrium-Jodid-Symporters oder dessen defekten Einbau in die Zellmembran. Die Möglichkeit einer Redifferenzierung würde die Prognose dieses spezifischen Kollektivs wesentlich verbessern. Nach aktueller Studienlage werden bei Radiojodrefraktärität im Wesentlichen neben Kinaseinhibitoren auch Retinoide eingesetzt. Auch wenn Multikinaseinhibitoren wie Sorafenib oder Lenvatinib die Zulassung für das progrediente, lokal fortgeschrittene oder metastasierte radiojod-refraktäre differenzierte Schilddrüsenkarzinom erhalten haben, ist festzuhalten, dass aufgrund gravierender Nebenwirkungen eine Dosisreduktion bei 30 bis 50 %, sowie ein Absetzen in über 25 % der Fälle vorgenommen werden muss. Für diese Therapieoptionen konnte bisher nur eine Verbesserung des tumorfreien Überlebens, nicht des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Es ist für dieses spezifische Patientengut daher wichtig, auf schonendere und potentiell wirkungsvollere Therapieoptionen zurückgreifen zu können. Retinoide erweisen sich in diesem Zusammenhang möglicherweise als eine gute Behandlungsalternative.

Dass genetische Marker eine Bedeutung für das Ansprechen der Therapie haben könnten, wurde in anderen Studien diskutiert. In einer 2013 publizierten Studie ergab sich, dass die Wirksamkeit einer bislang noch nicht zugelassenen Redifferenzierungstherapie mit Selumetinib vom Mutationsstatus des Patienten abhängt. Über das Zusammenspiel zwischen Mutationsstatus und dem Ansprechen auf die Retinoidtherapie ist bislang wenig bekannt. In dieser Promotionsarbeit wurde daher der erste Versuch vorgenommen, die Frage zu klären, ob und in welchem Umfang sich das Vorliegen der genetischen Marker BRAF^{V600E} und NRAS^{Q61R} auswirkt. Die untersuchten Parameter waren Tumorgroße, Tumormarker und Radiojodaufnahme. Ausgewertet wurden Patienten, die am Universitätsklinikum Heidelberg zwischen 2004 bis 2015 bei Verdacht auf Entdifferenzierung mit Vitamin-A-Säure (Isotretinoin, Roaccutan®) behandelt wurden. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass

Patienten abhängig von ihrem Mutationsstatus ein besseres Ansprechen haben: Mutationsträger wiesen in 75 % der Fälle (versus 57,9 % unter Nicht-Mutationsträgern) eine erneute Radiojodaufnahme und in 62,5 % der Fälle (versus 36,8 % unter Nicht-Mutationsträgern) eine Abnahme oder eine stabile Tumorgroße auf. Im retrospektiven Design und aufgrund der Tatsache, dass der Anstieg des Tumormarkers in diesem Rahmen zum einen als Tumorprogression, zum anderen als Tumoredifferenzierung verstanden werden kann, wurde das Tg als nicht aussagekräftig erachtet. Andererseits war das klinische Outcome nach Therapie und nach einem medianen Follow-Up von einem Jahr unter Berücksichtigung aller drei Parameter unter den Mutationsträgern nicht besser als ohne Vorliegen der Mutation. Des Weiteren ergab der Vergleich mit dem radiojod-sensiblen Kontrollkollektiv, dass die untersuchten genetischen Marker mit 30 % (versus 14 %) häufiger bei radiojod-refraktärem Verlauf vorliegen. Dies deckt sich damit, dass beide Mutationen in der Literatur mit einem schlechten Outcome assoziiert sind: Aggressives Tumorverhalten, hohe Rezidivraten, Therapieversagen und Radiojodresistenz. Da BRAF^{V600E} für die Tumorgenese des papillären Schilddrüsenkarzinoms bedeutsamer ist als NRAS^{Q61R}, umgekehrt für das follikuläre Schilddrüsenkarzinom geltend, wurden zusätzlich getrennte Subanalysen durchgeführt. Patienten mit papillärem Karzinom und BRAF Mutation zeigten ein besseres Ansprechen aller drei Parameter. Anders als für das Gesamtkollektiv ergab hier das Vorliegen von BRAF^{V600E} nach einem medianen Follow-Up von einem Jahr in 66,7 % der Fälle einen Vorteil für den Behandlungserfolg. Ein Zusammenhang zwischen NRAS^{Q61R} und einer erfolgreichen Redifferenzierungstherapie mit Vitamin-A-Säure wird in der Literatur nicht festgehalten. Das Vorliegen von NRAS^{Q61R} war für das Ansprechen der Tumorgroße in 66,7 % der Fälle von Vorteil. Eine erneute Radiojodaufnahme stellte sich sowohl unter den Mutationsträgern als auch ohne Vorliegen der Mutation in jeweils 66,7 % dar. Der Tumormarker hingegen sprach mit 58,3 % häufiger beim NRAS Wildtyp an. Nichtsdestotrotz waren das initiale klinische Outcome und die Langzeitergebnisse unter den Mutationsträgern mit follikulärem Karzinom mit 33,3 % besser. Insgesamt ist noch wenig über den prädiktiven und prognostischen Wert der Mutationen bekannt. Die vorliegende Arbeit unterstützt somit die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen genetischen Markern und dem Ansprechen auf Redifferenzierung besteht. Aufgrund der schlechten Prognose bei Radiojodrefraktärität und der wenigen nebenwirkungsarmen Alternativen, lohnt sich die Forschung in diesem Bereich weiterhin. Voraussichtlich ließe sich dann die klinische Fragestellung beantworten, ob durch Bestimmung des Mutationsstatus eine Aussage darüber gemacht werden kann, welche Patienten von einer Redifferenzierung profitieren.