



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Dynamische in vivo Untersuchung des Stoffwechsels von 5-Fluoruracil in der Leber mittels ¹⁹Fluor Magnetresonanz-Spektroskopie an Patienten mit Pankreaskarzinom bei kombinierter Radio-Chemotherapie

Autor: Ursula Meier
Institut / Klinik: Institut für Klinische Radiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. I. K. Tesdal

Die kombinierte Radio-Chemotherapie mit 5-Fluoruracil angelehnt an das Schema von Moertel wurde bei 39 Patienten mit Pankreaskarzinom im Verlauf kontrolliert. Hiervon wurde bei 21 Patienten dynamisch in vivo der katabole Stoffwechsel von 5-FU in der Leber mittels ¹⁹Fluormagnetresonanzspektroskopie (¹⁹F-MRS) untersucht. Ausschlußkriterien für die MRS-Untersuchung waren neben den allgemeinen der Kernspintomographie eine Hyperbilirubinämie, Einschränkung der Lebersynthese und eine Niereninsuffizienz bzw. Harnaufstau. Zur Therapieverlaufskontrolle der kombinierten Radio-Chemotherapie wurde die Überlebenszeit ab Beginn des ersten Zyklus Radio-Chemotherapie bis zum Tod definiert. Die Überlebenszeiten wurden nach Kaplan und Meier berechnet. Es zeigt sich bei den 39 Patienten auf der Strahlenstation als auch bei den 21 Patienten der MRS-Studie die mediane Überlebenszeit 42,4 Wochen (10,6 Monate) identisch. Diese Resultate entsprechen in etwa denen von Moertel mit einer Medianen Überlebenszeit von 10,4 Monaten bei kombinierter Radio-Chemotherapie. In der ¹⁹F-MRS war Fluorbetalanin (FBAL), einem therapeutisch nicht mehr wirksamen Katabolit, detektierbar und durch Analyse von Zeitserien angefertigter MR-Spektren konnte die Bildung von FBAL in der Leber im Verhältnis zum Meßstandard von Trifluoressigsäure bei 21 Patienten im zeitlichen Verlauf gemessen werden. Die Auswertung der MRS-Zeitserien legen nahe, daß ein gegensinniger Zusammenhang zwischen der Bildung von FBAL aus 5-FU in der Leber und der Überlebenszeit besteht. Das ist dadurch erklärbar, daß die Patienten, die schnell viel FBAL in der Leber bilden, auch nur noch verhältnismäßig wenig 5-FU für den Tumorstoffwechsel zur Verfügung haben. Die Aufgliederung der Patienten in schnelle und langsame Metabolisierung nach der initialen Steigung von FBAL, die die Geschwindigkeit der Metabolisierung in den katabolen Stoffwechsel anzeigt, zeigt beim Vergleich derer Überlebenszeitkurven eine Tendenz, daß die Patientengruppe mit einem initial steilen Anstieg von FBAL ($m \geq 0,15 \text{ sec}^{-1}$) eine kürzere Überlebenszeit hat als die Patientengruppe mit einem initial flacheren Anstieg von FBAL ($m < 0,15 \text{ sec}^{-1}$). Der Wilcoxon Test verfehlt knapp die statistische Signifikanz ($p=0,11$).

Prinzipiell ist es möglich den individuellen Stoffwechsel von 5-FU zum Katabolit FBAL dynamisch zu erfassen. Patienten mit schneller Metabolisierung mit relativ wenig verfügbaren 5-FU für den Tumorstoffwechsel zeigen tendenziell eine kürzere Überlebenszeit und umgekehrt Patienten mit langsamer Metabolisierung mit relativ viel verfügbaren 5-FU für den Tumorstoffwechsel eine längere Überlebenszeit. Einerseits könnte man durch initial angefertigte Spektrenserien entweder frühzeitig Patienten mit schnellen katabolen Stoffwechsel, die wahrscheinlich weniger gut auf die Radio-Chemotherapie ansprechen, erfassen, um ihnen eine andere Therapie z.B. mit Gemcitabine anzubieten oder um nach Analyse der individuellen Metabolisierungsgeschwindigkeit individuelle Therapieschemata aufzustellen mit Erzielung optimierter Dosispiegel mit möglichst hoher Wirksamkeit am Tumor bei relativ kleinen toxischen Nebenwirkungen.