



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

**Prävalenz und Mutation der Dihydropyrimidin-dehydrogenase und
Korrelation mit Nebenwirkungen einer Fluorouracil-basierten
Therapie**

Autor: Cornelia Isabel Gemünden
Institut / Klinik: III. Medizinische Universitätsklinik
Doktorvater: Prof. Dr. A. Hochhaus

Fluoropyrimidinderivate (FP), wie 5-Fluorouracil oder Capecitabine, finden weltweit breite Anwendung als Chemotherapeutika in der Behandlung verschiedenster Malignome. Der Dihydropyrimidin-dehydrogenase (DPD) wird dabei eine Schlüsselposition im Metabolismus der FP zugewiesen. Eine Minderung der DPD-Aktivität ist dabei ursächlich für Nebenwirkungen einer 5-FU basierten Therapie. Bis heute sind 31 Mutationen im DPD-Gen identifiziert worden. Der Einfluss dieser verschiedenen Genotypen auf die DPD-Aktivität und den klinischen Nutzen für Patienten, die sich einer 5-FU basierten Therapie unterziehen, ist bis heute unklar. Ausführliche epidemiologische Studien gibt es bisher nur für eine Mutation, die Exon-14-Skipping oder DPYD*2A-Mutation, die als die häufigste Mutation angesehen wird. In dieser Arbeit wurden 1023 Proben von Patienten und Probanden mittels PCR und anschließender Schmelzkurvenanalyse auf das Vorliegen von neun verschiedenen Mutationen untersucht: Exon-14-Skipping, T85C, C703T, delTCAT295-298, delC1987, G1003T, G1156T, G2657A und G2983T. Insgesamt wurden die Blutproben von 500 Karzinompatienten (Gruppe 1), von denen 347 eine 5-FU basierte Chemotherapie erhalten haben, und 523 Blutproben von Probanden ohne solides Tumorleiden als Vergleichsgruppe (Gruppe 2).

Die ermittelten Allelfrequenzen ergaben für die Exon14-Mutation 0,34%, die T85C Mutation 23,56%, die C703T 0,73%. Die Mutationen delTCAT295-298, delC1987, G1003T, G1156T, G2657A und G2983T konnten nicht nachgewiesen werden. Die ermittelte Frequenz der Exon 14-Mutation lag damit unter den bisher veröffentlichten Prävalenzwerten (bis zu 2,7%).

Von den 500 Karzinompatienten, konnten 347 auf Nebenwirkungen einer 5-FU basierten Therapie nach der WHO-Einteilung Grad I-IV ausgewertet werden. Um eine Aussage über die Nebenwirkungshäufigkeiten und ihre Bedeutung bei Vorliegen einer DPD-Mutation zu erhalten, wurden die Nebenwirkungen von Patienten mit nachgewiesener Mutation zu Patienten ohne Mutation gegenübergestellt. Dabei konnten bis auf wenige Ausnahmen kaum Unterschiede in der Häufigkeit und Stärke der Nebenwirkungen festgestellt werden.

Innerhalb der Gruppe der heterozygoten Exon-14-Skipping Merkmalsträger (n = 5) zeigten die fünf Patienten sehr unterschiedliche klinische Verläufe, so dass keine generalisierte Dosisanpassung oder etwaige Änderung im Therapieregime vor Beginn einer 5-FU-Therapie empfohlen werden kann, sondern eine individuelle Dosisanpassung erfolgen sollte. Ähnlich verhält es sich auch in der Gruppe der Patienten mit T85C-Mutation (n = 221). Sowohl die heterozygoten als auch die homozygoten Merkmalsträger zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe keine abweichenden Nebenwirkungshäufigkeiten, für das Hand-Fuß-Syndrom war die Frequenz sogar für Nebenwirkungen WHO Grad I-II reduziert. Bisher ist nicht endgültig geklärt, inwieweit das Vorliegen dieser Mutation die Aktivität der DPD tatsächlich beeinflusst. Auch hier stehen noch weitere Relevanzbewertungen für einen Umgang im klinischen Alltag aus.

Aus diesen Untersuchungen lässt sich schließen, dass mittels der Lightcycler-Technologie DPD-Mutationen nachgewiesen werden können. Aus den gewonnenen Daten kann jedoch kein generalisiertes prätherapeutisches Mutations-Screening der DPD-Gensequenz empfohlen werden. Bei deutlich niedriger Prävalenz der Exon-14-Skipping Mutation und sehr unterschiedlichen Verlaufsformen unter 5-FU-basierter Therapie sowie ungeklärter klinischer Bedeutung bei Vorliegen einer T85C-Mutation kann selbst bei Detektion einer etwaigen Mutation keine initiale Dosisanpassung empfohlen werden.