

Aus der Abteilung Onkologie und Hämatologie,
Einrichtung für Knochenmarktransplantation
der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
der Universität Hamburg
Leiter: Prof. Dr. med. A. Zander

**Entdeckung von minimaler Restkrankheit
in Blut und Knochenmark bei malignen Lymphomerkrankungen
durch Kombination von
in-vitro-Kultivierung und molekulargenetischer Analyse**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem Fachbereich Medizin der
Universität Hamburg vorgelegt von
KORFF KRAUSE
aus Hamburg

Hamburg 2000

Zusammenfassung

Minimale Resterkrankung bei hämatopoetischen Neoplasien bedeutet eine Tumorzell-Kontamination des Gewebes unterhalb der konventionellen lichtmikroskopischen Nachweisgrenze von 1-5%. Ob die Entdeckung von minimaler Resterkrankung in Knochenmark und peripherem Blut auch zu einer Rezidiv-Erkrankung führt, ist trotz zahlreicher prospektiver Studien bisher nicht eindeutig geklärt. Basierend auf überwiegend immunologischen und molekulargenetischen Testverfahren divergieren die Ergebnisse hinsichtlich des Nachweises von minimaler Restkrankheit, der Prognose und des Verlaufes der Erkrankung.

In dieser Studie wurde ein Assay etabliert, das eine Sensitivität in der Detektion von malignen lymphoiden Zellen in Knochenmark und peripherem Blut durch ein kombiniertes in-vitro Verfahren aus Langzeitflüssigkultur und DNS-Hybridisierungsexperimenten reproduzierbar bis zu einer Tumorzelle in einer Million mononukleären Knochenmarkzellen erreicht. Dabei wurden Knochenmarkzellen gesunder Spender mit Lymphomzellen der B- und T-Zell-Reihe gemischt und nach sechswöchiger Inkubation sowohl morphologisch als auch mittels spezifischer Gensonden hinsichtlich des Vorkommens monoklonaler Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptoren-Rearrangements untersucht.

Desweiteren wurde das Verfahren bei der Kultivierung von Knochenmarkzellen an malignen Lymphomen erkrankter Patienten in 25 Fällen eingesetzt. Hierbei zeigten 3 von 20 (15%) der Patienten mit B-Zell-Lymphom und 1 von 5 (20%) der Patienten mit T-Zell-Lymphom Tumorzell-Kontamination in dem Zell-Langzeitkultur/DNS-Hybridisierungs-Assay. In allen 4 Kultur-positiven Fällen entwickelten die Patienten ein Rezidiv innerhalb von 11 Monaten, so dass ein positiver Prädiktiv-Wert von 100% bestand. In 6/21 (29%) der Fälle trat bei den Patienten ein Rezidiv innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von über 6 Jahren auf, ohne dass in dem Kultursystem maligne lymphoide Zellen detektiert werden konnten. Das kumulative Überleben für die Tumor-Assay negativen Patienten ergab nach 60 Monaten 67%.