

Bernd Berwanger

Dr. med.

Bestimmung minimaler residualer Erkrankung bei akuten myeloischen Leukämien mit Hilfe der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung

Geboren am 15.01.1972 in Püttlingen

Reifeprüfung am 21.05.1991 in Saarlouis

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 1998/99

Physikum am 07.10.1994 an der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr an der Tulane University, New Orleans und Heidelberg

Staatsexamen am 05.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. H. Döhner

Die Fluoreszenz in situ Hybridisierung mit genomischen DNA-Sonden ist eine effiziente und sensitive Methode, um chromosomale Veränderungen in Interphasezellen nachzuweisen. Bislang wurde diese Methode hauptsächlich zur Diagnose chromosomaler Veränderungen bzw. zur Bestätigung des konventionellen Karyotyps angewendet, weniger jedoch zur Quantifizierung chromosomal veränderter Zellen während der Therapie und in der Nachbeobachtung. Es gibt nur wenige Arbeiten, in denen die Fluoreszenz in situ Hybridisierung an Interphase-Zellkernen zur Detektion residualer aberranter Tumorzellen eingesetzt wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde zu standardisierten Zeitpunkten während bzw. nach Abschluß der Therapie Patientenmaterial entnommen und auf spezifische, initial diagnostizierte chromosomale Veränderungen untersucht. Durch die Etablierung und den Einsatz sensitiver Probensets für den Nachweis der Trisomie 8 bzw. 21 sowie der Translokation t(8;21) bzw. t(9;11) mittels FISH im Zweifarbenexperiment konnten niedrige Schwellenwerte erreicht werden, die u.a. eine wichtige Voraussetzung für einen sensitiven Nachweis residualer Tumorzellen bilden. Dabei sollte geklärt werden, ob einerseits der Nachweis residualer Zellen mittels FISH ein Rezidiv vorhersagen kann, und ob andererseits ein fehlender Nachweis dieser Zellen ein Fortbestehen der Remission wahrscheinlich macht.

Die an den 13 untersuchten Patienten durchgeführten FISH-Experimente zeigen, daß der Nachweis residualer Tumorzellen mittels FISH keine Aussage bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit erlaubt. Zwar konnte gezeigt werden, daß die FISH zum Nachweis der Tumorzellreduktion unter Chemotherapie geeignet ist, dies jedoch ohne Relevanz für die Rezidivwahrscheinlichkeit bleibt. Lediglich bei einem Patienten, der in jeder der untersuchten Proben residuale Zellen zeigte, trat kurze Zeit später ein Rezidiv auf (ZNS-Rezidiv), drei weitere Patienten relabierten jedoch ohne Nachweis residualer Zellen in den jeweils untersuchten Proben. Weiterhin zeigten drei Patienten in der ersten Probe nach Therapiebeginn noch residuale Zellen. Da diese in allen folgenden untersuchten Proben nicht mehr nachgewiesen werden konnten, und alle drei Patienten in Remission blieben, hat auch dieses Ergebnis keine prognostische Bedeutung.

Die Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) zum Nachweis minimaler residualer Erkrankung bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zeigt sich als wenig geeignet, ein Rezidiv bzw. eine anhaltende Remission vorherzusagen.