

Liane Funk  
Dr. med.

## **Tumorzellen im Knochenmark und im Blut von Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom nach sequentieller Hochdosis-Chemotherapie und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation**

Geboren am 09.04.1970 in Biberach an der Riß  
Reifeprüfung am 09.05. 1989 in Biberach an der Riß  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999  
Pysikum am 27.09.1994 an der Universität des Saarlandes  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 19.05.1999 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. R. Haas

Bei 85% aller Patientinnen mit primärem Mammakarzinom kann mit klinischen, radiologischen oder nuklearmedizinischen Methoden keine Metastasierung der Erkrankung nachgewiesen werden. Trotzdem erkrankt mehr als die Hälfte dieser Frauen innerhalb von 5 Jahren an einem Fernrezidiv. Dies deutet daraufhin, daß sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt Tumorzellen vom Primärtumor ablösen und über Blut- und Lymphbahnen in die unterschiedlichen Organe gelangen. Der Nachweis epithelialer Zellen in mesenchymalen Organen, wie z.B. dem Knochenmark, kann als Indikator für das Ausmaß der Tumorzell dissemination dienen. So zeigte sich, daß der Nachweis isolierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt.

Ziel unserer Studie war es, Tumorzellen im Knochenmark und Blut bei 92 Patientinnen mit Hochrisiko-Mammakarzinom nachzuweisen, die mit Hochdosis-Chemotherapie und nachfolgender autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (PBST) behandelt wurden. Der Nachweis solcher überlebender Tumorzellen nach Abschluß der Therapie sollte Hinweise auf den weiteren Krankheitsverlauf liefern.

Wir untersuchten eine Gruppe von 66 Patientinnen mit Stadium II/III und 26 Patientinnen mit Stadium IV. Das Behandlungsschema bestand bei 67 Patientinnen aus einer Induktionsphase mit 2 Chemotherapiezyklen in konventioneller Dosierung und anschließender dosisintensivierter Therapie mit 2 Hochdosiszyklen, während 25 Patientinnen eine Induktions-Chemotherapie und 3 sequentielle Hochdosiszyklen erhielten. Die Gewinnung der Stammzellen erfolgte bei den meisten Patientinnen nach dem zweiten Induktionszyklus. Blutstammzellen wurden nach jedem Hochdosis-Chemotherapie-Zyklus transplantiert. Alle Patientinnen wurden im Rahmen der Nachsorge in regelmäßigen Abständen auf Fernmetastasen untersucht, wobei auch Knochenmark- und Blutproben zu diesen Zeitpunkten gewonnen wurden.

Die aus den Knochenmark- und Blutproben gewonnenen mononukleären Zellen (MNZ) wurden immunzytochemisch in einer Konzentration von  $1 \times 10^6$  MNZ mit Hilfe der Alkalischen Phosphatase-anti-Alkalischen Phosphatase (APAAP) Färbetechnik gefärbt. Zum Nachweis epithelialer Tumorzellen verwendeten wir einen Cocktail aus monoklonalen Antikörpern, die gegen epitheliales Zytokeratin 8, 18, 19, gegen Humanes Epitheliales Antigen HEA 125 und gegen die Brustmuzine BM7 und BM8 gerichtet sind.

Bei der ersten Untersuchung nach Hochdosis-Chemotherapie fanden wir bei 72% (61 von 85) der Patientinnen im Knochenmark Tumorzellen mit einer medianen Konzentration von 0,75 Zellen/ $10^6$  MNZ. Der Anteil der Patientinnen mit Tumorzell-positivem Knochenmark nach Hochdosis-Chemotherapie entsprach nahezu dem Anteil der Tumorzell-positiven Patientinnen vor Hochdosis-Chemotherapie. Die Konzentration der Tumorzellen nahm dann im zeitlichen Verlauf bei der Mehrzahl der Patientinnen statistisch signifikant ab. Inzidenz, Konzentration und Veränderungen der Konzentration im zeitlichen Verlauf ließen keinen Zusammenhang zum klinischen Krankheitsverlauf erkennen. Der Tumorzellnachweis im Knochenmark ließ auch keinen Rückschluß auf die Lokalisation der Metastasierung zu. So waren Skelettmetastasen nur bei 4 Patientinnen (20%) mit Tumorzell-positivem Knochenmark nachweisbar.

Das Knochenmarkergebnis wurde zusätzlich mit bereits bekannten Prognoseparametern verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Tumorstadium, Lymphknotenstatus, Rezeptorstatus und dem Tumorzellnachweis im Knochenmark. Nur in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen im Stadium IV der Erkrankung, die mit Tamoxifen behandelt wurden zeigte sich ein statistisch signifikant vermindertes Auftreten von Tumorzellen im Knochenmark, allerdings war die Fallzahl mit 23 Patientinnen recht klein.

Die prognostische und klinische Wertigkeit des Tumorzellnachweises im Knochenmark nach Hochdosis-Chemotherapie bleibt fraglich, da das Knochenmark nicht unbedingt als repräsentatives Indikatororgan für residuale Tumorzellen in anderen Organen dienen muß. Dennoch spricht ein positiver Knochenmarkbefund für die Persistenz potentiell metastasenbildender Zellen und könnte deshalb als Grundlage für zusätzliche Therapien, wie der immunmodulatorische Einsatz monoklonaler bispezifischer Antikörper sein.