

Jens Klaus

Dr. sc. hum

Hämatologische Rekonstitution, Gesamt- und rezidivfreies Überleben von Patienten mit Multiplen Myelom nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation

Geboren am 06.12.1968 in Bad Mergentheim.

Diplom der Fachrichtung Biotechnologie am 04.02.2002 an der Fachhochschule Mannheim.

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der CD34⁺-Zelldosis auf die hämatopoetische Kurz- und Langzeitrekonstitution, dem Outcome an Tag 100 nach ABSZT, die transplantationsassoziierte Letalität, sowie das ereignisfreie Überleben und Langzeitüberleben bei Patienten mit MM zu bewerten. Weiterhin wurde der statistische Einfluß des Alters bei Transplantation, β 2-Mikroglobulinkonzentration, Albuminwert, ISS-Stadium bei Diagnose, Zeitraum der Vorbehandlungen bis zur Stammzellmobilisation, Dauer der Behandlung mit alkylierenden Substanzen, Remissionsstatus vor ABSZT, Tumorbestrahlung vor Stammzellmobilisation und CD34⁺-Anreicherung der Transplantate auf die Kurzzeitrekonstitution analysiert. Es wurde statistisch überprüft, ob die CD34⁺-Anreicherung Auswirkung auf die hämatopoetische Kurz- und Langzeitrekonstitution, dem Outcome an Tag 100 nach ABSZT, die transplantationsassoziierte Letalität, sowie dem ereignisfreien Überleben und Langzeitüberleben hat. Weiterhin wurde evaluiert, ob das neue ISS-System für die Klassifizierung zum Zeitpunkt der Diagnose geeignet ist.

Den 390 Patienten, die ein unmanipuliertes Transplantat erhalten haben, wurde im Median $3,60 \times 10^6$ Zellen/kg transfundiert. Die vier Subgruppen erhielten im Median $2,60 \times 10^6$ (LD⁻); $3,38 \times 10^6$ (iLD⁻); $4,85 \times 10^6$ (iHD⁻) und $8,80 \times 10^6$ (HD⁻) Zellen/kg transplantiert. Die 118 Patienten mit einem selektionierten Transplantat erhielten im Median $5,18 \times 10^6$ Zellen/kg. Den vier Subgruppen dieser Kohorte wurde eine mediane Zelldosis von $2,73 \times 10^6$ (LD⁺); $3,40 \times 10^6$ (iLD⁺); $5,20 \times 10^6$ (iHD⁺) und $8,15 \times 10^6$ (HD⁺) transfundiert. In der Aplasiephase zeigten HD⁻-Patienten, im Vergleich zu allen Patienten die ein unmanipuliertes Transplantat erhielten, eine im Median um einen Tag signifikant schnellere Leukozyten, Granulozyten und

Thrombozytenrekonstitution ($P < 0,001$). Patienten in der HD^+ -Subgruppe hatten gegenüber allen Patienten, die mit einem selektierten Transplantat therapiert wurden, ebenfalls eine signifikant schnellere Leukozyten, Granulozyten und Thrombozytenrekonstitution $\geq 20 \times 10^9/l$ ($P < 0,001$) und $\geq 50 \times 10^9/l$ ($P = 0,058$). Die Analyse zeigte, dass die statistisch signifikante optimale $CD34^+$ Zelldosis für eine schnellere komplette hämatopoetische Kurzzeitrekonstitution bei $\geq 6,60 \times 10^6$ $CD34^+$ -Zellen/kg für Patienten die selektierten $CD34^+$ Zellen erhielten und bei $\geq 7,50 \times 10^6$ $CD34^+$ Zellen/kg für Patienten mit unmanipulierten Transplantaten lag.

Die Langzeitrekonstitution konnte von 54 Patienten der LD^- Gruppe, von acht Patienten der LD^+ Gruppe, von 45 Patienten der HD^- Gruppe und von 19 Patienten der HD^+ Gruppe an Tag 180 und 360 analysiert werden. Die $CD34^+$ -Zelldosis wies eine statistische Signifikanz für eine erfolgreiche Thrombozytenlangzeitrekonstitution an Tag 180 und 360 nach ABSZT auf.

Für Patienten die selektierte Stammzellprodukte erhielten, war die $CD34^+$ Zelldosis der einzige hochsignifikante Faktor ($P < 0,001$), der die Leukozyten- und Granulozyten-Rekonstitution beeinflusste. Dagegen war die $CD34^+$ Zelldosis für die Thrombozytenrekonstitution von mehr als 20×10^9 Zellen/l ($P = 0,058$) und 50×10^9 Zellen/l ($P = 0,29$) bei Patienten mit einem selektionierten Transplantat nur von grenzwertiger bzw. ohne Signifikanz. In der Patientengruppe mit unmanipulierter Stammzellgabe, wurde die Leukozytenrekonstitution in der Aplasiaphase von der $CD34^+$ Zelldosis ($P < 0,001$), dem Alter bei ABSZT ($P = 0,03$) und dem Krankheitsstatus bei ABSZT ($P = 0,024$) signifikant beeinflusst. Für die Granulozytenrekonstitution war die $CD34^+$ Zelldosis ($P < 0,001$) und das Alter bei ABSZT ($P = 0,0035$) signifikante Faktoren. Signifikante Parameter für die Thrombozytenrekonstitution von mehr als 20×10^9 Zellen/l war die $CD34^+$ Zelldosis ($P < 0,001$), die Bestrahlung vor der Stammzellsammlung ($P = 0,021$) und die Dauer der Behandlung mit alkylierenden Substanzen vor PBSZT ($P = 0,0027$). Signifikanz für die Thrombozytenrekonstitution von mehr als 50×10^9 Zellen/l zeigte sich bei der $CD34^+$ Zelldosis ($P < 0,001$), der Dauer der Behandlung mit alkylierenden Substanzen vor ABSZT ($P < 0,001$), bei der Bestrahlung vor der Stammzellsammlung ($P = 0,037$) und der Dauer der Therapiezyklen vor ABSZT ($P = 0,020$).

Die $CD34^+$ Zelldosis hatte keinen signifikanten Einfluss auf die transplantationsassoziierte Letalität, dem Remissionsstatus an Tag 100, dem ereignisfreien Überleben und dem Langzeitüberleben. Für die supportive Versorgung war die transplantierte $CD34^+$ -Zellzahl nur von minimaler Signifikanz bezüglich der transfundierten Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate.

Es konnte kein signifikanter Vorteil für die CD34⁺ Anreicherung bezüglich Rekonstitution und Outcome gefunden werden.

Bei 590 Patienten wurde zwischen Juni 1975 und August 2005 ein MM diagnostiziert. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 44 Monate. Die 312 Patienten im ISS Stadium I hatten ein medianes Langzeitüberleben von 50 Monaten. Die 183 Patienten des ISS Stadium II hatten ein medianes Langzeitüberleben von 39 Monaten nach Diagnosestellung. Die 95 Patienten in ISS Stadium III überlebten im Median 36 Monaten nach Diagnosestellung. Das ISS System korrelierte statistisch hochsignifikant mit dem Überlebensdauer ab Diagnosestellung ($P < 0,001$).

In dieser Arbeit konnte die enge inverse Korrelation zwischen transplantierte CD34⁺ Zelldosis und hämatopoetischer Rekonstitution bei 508 Patienten mit MM evaluiert werden. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang liegt in der Tatsache, dass bereits differenzierte CD34 positive Vorläuferzellen helfen den fehlenden Pool an blutbildenden Zellen schneller wiederherzustellen, da diese schneller zu reifen Zellen ausdifferenzieren, zum anderen, je mehr undifferenzierte frühe Stammzellen transplantiert werden desto größer ist die Anzahl der sich in Teilung befindlichen Zellen und desto rascher kommt es zur Blutbildung.

Patienten mit mehr als zweimonatiger Vortherapie mit alkylierenden Substanzen und mehr als fünfmonatiger Therapiedauer vor einer Transplantation unmanipulierter CD34⁺-Zellen zeigten eine signifikant längere Zeit bis zur Thrombozytenrekonstitution. Es stellte sich heraus, dass Patienten der LD⁻ Subgruppe, im Vergleich zu Patienten der iLD⁻, iHD⁻ und HD⁻ Subgruppen, mit mehr Therapiezyklen und mehr alkylierenden Substanzen behandelt wurden. Dies unterstreicht die Tatsache, dass die Anzahl der Vortherapien und die Anzahl der Zyklen mit alkylierenden Substanzen die Thrombozytenrekonstitution signifikant verzögert. Die alkylierenden Substanzen beeinflussen die Replikation der thrombozytären Zellen durch Ausbildung starker Quervernetzungen durch veränderte Basen innerhalb des DNA-Stranges. Intensiven Vortherapien führen wahrscheinlich zu einer starken Depletion der körpereigenen Stammzellen und / oder verursachen Schäden im „Microenviroment“ des Knochenmarks.

In unserer Studie, wurde das Alter der Patienten als statistisch signifikanter Faktor für eine verspätete Leukozyten- und Granulozytenrekonstitution ermittelt. Es ist anzunehmen, dass Stammzellen mit zunehmenden Alter ein eingeschränktes Rekonstitutionspotential besitzen. Bei der Thrombozytenrekonstitution konnten wir einen statistisch signifikanten Einfluß der Bestrahlung vor der Stammzellmobilisation feststellen. Dieses Resultat hat als Konsequenz, dass bei einer geplanten HDT mit PBSZT wegen hämatologischer Toxizität auf eine Strahlentherapie verzichtet werden sollte. Die statistische Signifikanz des Remissionsstatus

vor Blutstammzelltransplantation für die Leukozytenrekonstitution ist durch die geringere Tumorlast bei CR oder PR vor ABSZT zu erklären. Dadurch wird die hämatopoetische Rekonstitution nicht oder weniger durch die verbleibende Tumorzellen inhibiert als bei einer stärkeren Myelomaktivität.

Das ISS System zeigte eine statistisch hohe Signifikanz für das Überleben ab Diagnosestellung ($P < 0,001$) und erwies sich als geeignet zur Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnose. Die Vorteile liegen in der präziseren Abgrenzung der einzelnen ISS Stadien bezüglich des Überlebens, der Verzicht auf falsch interpretierbare bildgebende Diagnostik und die geringer Anzahl der zu analysierenden Parameter.