

## PROGNOSTICKÉ A PREDIKTIVNÍ UKAZATELE U NEMOCNÝCH S MCL

**Autor:** Andrea Jirkuvová

### Úvod

Lymfom z buněk pláště (MCL) je raritní neoplázií z B-lymfocytů tvořící 5-8 % všech nehodgkinových lymfomů. V České republice je jeho incidence 1-2/100 000 obyvatel/rok. Na Hemato-onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc je s MCL 6-8 nových pacientů ročně. Jedná se o onemocnění starších lidí (medián věku v době diagnózy 65 let). Muži bývají touto chorobou postiženi častěji, v poměru k ženám 2-3:1.

MCL má značnou biologickou i klinickou variabilitu. Je charakterizován t(11;14)(q13;q32), která vede k nadměrné expresi cyklinu D1. Zvýšená produkce cyklinu D1 vede k deregulaci buněčného cyklu.

Klinicky jde o nevléčitelné onemocnění s časnými relapsy, ale vyskytují se i indolentně probíhající formy. Tato skutečnost spolu se snahou individualizace terapie vede k potřebě lepší prognostické stratifikace pacientů. V éře inovativních léků je nutná revalidace významu starších a doplnění nových prognostických a prediktivních ukazatelů.

### Zavedené prognostické ukazatele

Základním prognostickým ukazatelem je *prognostický index MIPI* (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), který v sobě zahrnuje 4 nezávislé ukazatele: věk, hodnotu laktát dehydrogenázy, počet bílých krvinek a tzv. ECOG skóre, které vyjadřuje aktuální výkonnost pacienta. E. Hoster a kol. jej vytvořili v roce 2008 na základě 3 randomizovaných studií s 455 pacienty, kteří nebyli doposud léčeni a byli iniciálně v klinickém stádiu III nebo IV dle Ann Arbor klasifikace. Index rozděluje pacienty do tří skupin dle rizikovosti (nízké, střední, vysoké). Rozdíl v mediánech celkového přežití (overall survival, OS) mezi těmito skupinami byl v původní studii signifikantní (LR – medián nedosažen, IR – medián 51 měsíců, HR – medián 29 měsíců).<sup>1</sup>

Dalším z významných nezávislých prognostických ukazatelů je hodnota proliferačního indexu Ki-67, která odpovídá podílu buněk v mitóze k nedělícím se buňkám. Takto vyhodnocena byla již v roce 2008, stejně jako MIPI, kdy se promítla do modifikovaného indexu biologického

MIPI (MIPI-b). MIPI-b ale nereflektovalo očekávané klinické chování lymfomu pacientů zařazených do jednotlivých skupin. Proto se tyto parametry posuzovaly spíše odděleně. Standardizace imunohistochemického stanovení proliferačního indexu Ki-67 v posledních letech vedla k jeho využití v širší klinické praxi.

E. Hoster et al. (2016) ukázala jeho význam pomocí srovnání mediánů OS ve skupině pacientů s klasickou i blastoidní variantou MCL. Zároveň v této studii došlo k revalidaci hraničních hodnot indexu Ki-67 a pacienti byli rozděleni pouze do dvou skupin (Ki-67<30 %, Ki-67>30 %) z původních tří. U klasické varianty byl medián OS pro pacienty s Ki-67>30 % 5 let, u pacientů s nižšími hodnotami než 30 % nebylo mediánu OS dosaženo. U pacientů s blastoidní variantou byl medián OS pro pacienty s Ki-67>30% 1,9 roku, ve druhé skupině nebylo mediánu OS dosaženo.<sup>2</sup> Hodnota indexu Ki-67 byla vyhodnocena jako nezávislý prognostický faktor.

### **Nové prognostické ukazatele**

Cytogeneticky patognomickou změnou pro MCL je t(11;14)(q13;32). Nejedná se však o jedinou změnu, která bývá na úrovni cytogenetiky detekovatelná. Obrador-Hevia et al. (2009) určili, že nejčastěji získané chromozomové aberace se nacházejí na chromozomech 3q, 7p, 8q24.2, 12q a nejčastěji získané ztráty chromozomů nalézáme na chromozomech 1p, 6q, 8p, 9p, 9q, 11q a 13q.<sup>5</sup> Většina těchto změn je sekundárních a mohou odpovídat za progresi MCL. MCL je jeden z geneticky nejméně stabilních lymfomů. Komplexní změny karyotypu jsou definovány jako 3 a více genetických změn a jsou obecně označeny jako negativní prognostický faktor. Diagnostickou metodou pro jejich stanovení je nejčastěji fluorescenční in situ hybridizace (FISH).

S rozvojem molekulárně-biologických metod se dostaly do popředí zájmu také detekce získaných mutací. Nejčastější mutace spojované s horší prognózou jsou nalézány v genech CDKN1B/CDK2/CDK4/RB1 a ATM/MDM2/TP53.<sup>3</sup> Tumor supresorový gen TP53 se svým produktem *proteinem p53* je jeden z nejdetailněji analyzovaných. Dle dostupných poznatků existuje množství mutací tohoto genu, rozdíl v OS mezi skupinou s mutovaným TP53 a nemutovaným je 17,6 měsíců oproti 64,8 měsícům.<sup>4</sup> Pacienti s agresivnějšími formami MCL

mají průměrně více mutací TP53 (9 mutací), než pacienti s klasickou (6 mutací) nebo indolentní formou (3 mutace).<sup>4</sup>

*β2-mikroglobulin* je glykoprotein, který je součástí HLA systému a nachází se na všech jaderných buňkách těla, především pak ve zvýšené míře na B-lymfocytech. Vyšší hodnoty *β2-mikroglobulinu* jsou spojovány s mnoha hematologickými malignitami jako mnohočetný myelom a chronická lymfocytární leukémie.<sup>6</sup>

Thymidinkináza je jedním z enzymů syntézy DNA. Aktivita sérové thymidinkinázy je tak vhodným ukazatelem buněčné proliferace. Je výrazně zvýšená u rychle proliferujících tkání, jako jsou krvetvorné buňky u hematologických malignit.

Jako další zmiňované ukazatele z posledního období mohou být uvedeny hodnoty absolutního počtu lymfocytů, nebo absolutního počtu monocytů.<sup>7</sup>

Dalšími zkoumanými hodnotami v zahraniční literatuře jsou kvantitativní hodnoty proteinů PAX5, SOX 11 a restrikce lehkých řetězců imunoglobulinů.<sup>8,9,10</sup>

#### **Literatura:**

1. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network: A new prognostic index (MIPI) for patients with advancedstage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008
2. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, Barth TF, Brousse N, Pileri S, Rymkiewicz G, Kodet R, Stilgenbauer S, Forstpointner R, Thieblemont C, Hallek M, Coiffier B, Vehling-Kaiser U, Bouabdallah R, Kanz L, Pfreundschuh M, Schmidt C, Ribrag V, Hiddemann W, Unterhalt M, Kluin-Nelemans JC, Hermine O, Dreyling MH, Klapper W (2016) Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European mantle cell lymphoma network. *J Clin Oncol* 34:1386–1394
3. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, Jardin F, Briere J, Salles G, Casasnovas O, Feugier P, Haioun C, Ribrag V, Thieblemont C, Unterhalt M, Dreyling M, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126:604–611.
4. Stefancikova, L., Moulis, M., Fabian, P., Ravcukova, B., Vasova, I., Muzik, J., Malcikova, J., Falkova, I., Slovackova, J. & Smardova, J. (2010) Loss of the p53 tumor suppressor activity is associated with negative prognosis of mantle cell lymphoma. *International Journal of Oncology*, 36, 699–706.

5. Obrador-Hevia A, Fernández de Mattos S, Villalonga P, Rodríguez J. Molecular biology of mantle cell lymphoma: from profiling studies to new therapeutic strategies. *Blood Rev.* 2009; 23:205-216.
6. Yoo C, Yoon DH, Kim S, Huh J, Park CS, Park CJ, Lee SW, Suh C. Serum beta-2 microglobulin as a prognostic biomarker in patients with mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2016;34:22–27.
7. Koh YW, Shin SJ, Park C. et al. Absolute monocyte count predicts overall survival in mantle cell lymphomas: correlation with tumour-associated macrophages. *Hematol Oncol.* 2014;32:178-86
8. Teo AE, Chen Z, Miranda RN, McDonnell T, Medeiros LJ, McCarty N. Differential PAX5 levels promote malignant B cell, infiltration, progression and drug resistance and, predict a poor prognosis in MCL patients independent, of CCND1. *Leukemia.* 2015; 30:580-93.
9. Lu TX, Li JY, Xu W. The role of SOX11 in mantle cell lymphoma. *Leuk Res.* 2013; 37:1412-1419.
10. Villegas Da Ros, C., Linares Garcia, M., Ortiz Zuluaga, S., Javier Gonzalez, K., Costa, S., Roig, M., Perez Rodriguez, P. L., Orero Castello, M., Luna, I., López-Pavía, M., Sanchez, M. and Carbonell, F. (2016), Validation of R-MIPI and prognostic value of immunoglobulin light chain restriction in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.*