

Minimální reziduální nemoc – možnosti detekce u hematologických i nehematologických malignit

Markéta Kalinová

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Sledování hladiny minimální reziduální nemoci (MRN) má obrovský význam pro pacienta a často rozhoduje o jeho dalším osudu. U pacientů s hematologickými malignitami je sledování MRN již součástí léčebných protokolů, nicméně se ukazuje, že sledování MRN, někdy vyjadřované také jako cirkulující nádorové buňky nebo minimální diseminovaná nemoc, má význam i u pacientů se solidními nádory. Principem molekulárního sledování MRN je najít na nádorové buňce marker na DNA, RNA nebo proteinové úrovni, kterým se bude lišit od normálních buněk kostní dřene a/nebo periferní krve a který bude možno detekovat s vysokou specifitou a senzitivitou pomocí molekulárních metod. Rozvoj kvantitativních metod detekce MRN nám umožňuje i vyjádřit se k případnému úbytku či nárůstu MRN. V přehledu je pojednáno o jednotlivých molekulárních metodikách detekce MRN, jejich úskalích, výhodách, limitacích a nárocích na vstupní materiál a zpracování. Také je uveden přehled molekulárních markerů hematologických i nehematologických onemocnění.

Klíčová slova: minimální reziduální nemoc – minimální diseminovaná nemoc – cirkulující nádorové buňky – PCR – kvantitativní PCR – Ig/TCR přestavby

Minimal residual disease – detection possibilities in haematological and non-haematological malignancies

SUMMARY

Minimal residual disease (MRD) monitoring is of a great importance for the patients and often determines their future therapy. At present, MRD detection in patients suffering from hematologic malignancies is included in most of treatment protocols. However, it appears that the MRD detection, sometimes described as circulating tumor cells or minimal disseminated disease, is important in patients with solid tumors as well. Molecular MRD monitoring principles include detection of specific DNA, RNA or protein markers of tumour cells, which are not present in bone marrow and/or peripheral blood cells. High specificity and sensitivity of this specific molecular tumour marker is necessary. Quantitative MRD monitoring by means of molecular methods can determine the decrease or increase of MRD level. In this review, we describe different molecular methods used, an overview on their advantages, limitations, and the sample quality and processing requirements. A summary of molecular markers employed in hematological and non-hematological diseases is also presented.

Keywords: minimal residual disease – minimal disseminated disease – circulating tumor cells – PCR – quantitative PCR – Ig/TCR rearrangement

Cesk Patol 2013; 49(4): 131–138

První zmínky o **minimální reziduální nemoci (MRN)** pochází již ze sedmdesátých let minulého století (1), kdy byla studována MRN u pacientů s akutními leukémiemi. MRN v hematologické problematice, kde se s tímto pojmem setkáváme nejčastěji, je definována jako subklinická úroveň nemoci, kdy v průběhu terapie již maligní buňky nejsou běžnými cytologickými metodami detekovatelné ve vzorku kostní dřene a/nebo periferní krve pacienta. V této situaci hovoříme o *kompletní klinické remisi*, přestože může mít pacient v těle až 10^{10} maligních buněk (2). Toto množství je nadále vysoké a právě tyto přežívající nádorové buňky mohou způsobit relaps onemocnění.

V literatuře se můžeme setkat i s pojmem *minimální diseminovaná nemoc (MDN)*, která je popisována jako MRN u pacientů se

solidními nádory, např. s lymfomy, rhabdomyosarkomem (RMS), neuroblastomem či Ewingovým sarkomem (3,4). Někdy je také jako MDN označována detekce nádorových buněk v kostní dřeni během diagnózy solidního nádorového onemocnění a MRN jako detekce nádorových buněk v kostní dřeni během léčby onemocnění (5). U pacientů s karcinomy a solidními nádory se přítomnost nádorových buněk v kostní dřeni může také označovat jako mikrometastáza nebo cirkulující nádorové buňky (6,7).

Zjednodušeně lze tedy říci, že MRN je definováno jako přítomnost reziduálních nádorových buněk v kostní dřeni (periferní krvi) u pacientů v morfologické remisi. MRN a její detekce se velmi rychle rozšířila i mimo hematologickou problematiku, kdy např. u pacientů s nádory žaludku, plic nebo mléčné žlázy bývá hlavním důvodem relapsu onemocnění po odstranění primárního nádoru právě přítomnost diseminovaných (cirkulujících) nádorových buněk v kostní dřeni a periferní krvi (8,9). Od počátku 90. let jsou ve větší míře rozvíjeny techniky, které umožňují detekovat tuto submikroskopickou hladinu nádorových buněk.

Detekce MRN má také prognostický význam u mnoha hematologických malignit (ALL, AML, CML, NHL, MM) i solidních nádorů (např. RMS, neuroblastom, Ewingův sarkom, karcinom mléčné žlázy, karcinom prostaty).

✉ Adresa pro korespondenci:

RNDr. Markéta Kalinová, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny 2.LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

tel.: 224435634

e-mail: marketa.kalinova@lfmotol.cuni.cz