

Quantitative molecular analysis in mantle cell lymphoma

Břizová H., Hilská I., Mrhalová M., Kodet R.

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

SUMMARY

A molecular analysis has three major roles in modern oncopathology – as an aid in the differential diagnosis, in molecular monitoring of diseases, and in estimation of the potential prognosis. In this report we review the application of the molecular analysis in a group of patients with mantle cell lymphoma (MCL). We demonstrate that detection of the cyclin D1 mRNA level is a molecular marker in 98 % of patients with MCL. Cyclin D1 quantitative monitoring is specific and sensitive for the differential diagnosis and for the molecular monitoring of the disease in the bone marrow. Moreover, the dynamics of cyclin D1 in bone marrow reflects the disease development and it predicts the clinical course. We employed the molecular analysis for a precise quantitative detection of proliferation markers, Ki-67, topoisomerase II α , and TPX2, that are described as effective prognostic factors. Using the molecular approach it is possible to measure the proliferation rate in a reproducible, standard way which is an essential prerequisite for using the proliferation activity as a routine clinical tool. Comparing with immunophenotyping we may conclude that the quantitative PCR-based analysis is a useful, reliable, rapid, reproducible, sensitive and specific method broadening our diagnostic tools in hematopathology. In comparison to interphase FISH in paraffin sections quantitative PCR is less technically demanding and less time-consuming and furthermore it is more sensitive in detecting small changes in the mRNA level. Moreover, quantitative PCR is the only technology which provides precise and reproducible quantitative information about the expression level. Therefore it may be used to demonstrate the decrease or increase of a tumor-specific marker in bone marrow in comparison with a previously aspirated specimen. Thus, it has a powerful potential to monitor the course of the disease in correlation with clinical data.

Keywords: mantle cell lymphoma – quantitative PCR – cyclin D1 – minimal residual disease – proliferation markers

Kvantitativní molekulární analýza u lymfomu z buněk pláště

SOUHRN

Molekulární analýza zařazená po bok morfologickým vyšetřením plní v moderní onkopatologii 3 hlavní úlohy – diferenciativně diagnostickou, v molekulárním sledování chování nemoci a při stanovení prognostických faktorů. V této práci shrnujeme využití molekulární analýzy u pacientů s lymfomem z buněk pláště (mantle cell lymphoma, MCL). Prokazujeme, že hladina mRNA cyklinu D1 slouží jako spolehlivý molekulární marker pro 98 % pacientů s MCL. Kvantitativní analýza cyklinu D1 je specifickým a citlivým molekulárním nástrojem pro diferenciativní diagnózu i pro molekulární sledování onemocnění v kostní dřeni. Sledování dynamiky cyklinu D1 v kostní dřeni navíc odráží dynamiku onemocnění a předpovídá následný klinický průběh nemoci. Molekulární analýzu jsme rovněž využili pro kvantitativní stanovení proliferčních markerů, Ki-67, topoisomerase II α a TPX2, jako prognosticky významných molekul. S využitím molekulární analýzy lze reprodukovatelně měřit proliferční aktivitu a techniku lze standardizovat napříč pracovišti. Možnost standardizace a reprodukovatelnost vyšetření je nutnou podmínkou pro využití proliferční aktivity v klinických studiích. Ve srovnání s imunofenotypizací lze shrnout, že kvantitativní PCR je spolehlivý, rychlý, reprodukovatelný, citlivý a specifický přístup, který rozšiřuje diagnostické možnosti hematopatologie. Ve srovnání s interfázni FISH je kvantitativní PCR méně technicky a časově náročná a navíc poskytuje přesnou a reprodukovatelnou informaci o hladině exprese vybraných molekul. Kvantitativní PCR je citlivější a lze ji využít i pro detekci malých změn hladiny mRNA. Kvantitativní PCR tak může sloužit pro sledování úbytku nebo nárůstu sledovaného nádorového znaku ve srovnání s předchozím odběrem a stává se tak účinným nástrojem sledování průběhu onemocnění v korelaci s klinickými informacemi.

Klíčová slova: lymfom z buněk pláště – kvantitativní PCR – cyklin D1 – minimální residuální choroba – proliferční markery

Cesk Patol 2011; 47(3): 101–105

Mantle cell lymphoma (MCL) is a distinct entity of B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHLs) arising as a clonal proliferation of B cells at a specific stage of differentiation. MCL accounts for 3–10 % of B-NHLs. From the clinical aspect MCL is an aggressive disease combining unfavorable features of low grade and high grade lymphomas. It has an adverse prognosis with a rapid progression,

frequent relapses and it is refractory to conventional B-NHL therapy (1). Therefore, it is important to establish a correct diagnosis and to responsibly monitor the course of the disease.

In this report we review the results of our studies (2–4) using real-time reverse transcription PCR (RQ-RT-PCR) to demonstrate the applications of molecular analysis for the differential diagnosis, disease monitoring and prognostication in a group of patients with MCL.

Quantitative measurement of cyclin D1 mRNA – a potent diagnostic tool to separate MCL from other B-cell lymphoproliferative disorders

The diagnosis of MCL is based on a combined morphological, immunohistochemical and genetic examination. The morphology

✉ Adresa pro korespondenci:

RNDr. Helena Břizová, Ph.D.
Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 15006, Praha 5
tel.: 224 435 622, fax: 224 435 620
e-mail: helena.brizova@fnmotol.cz