

Anaplastický velkobuněčný lymfom ALK pozitivní: komplexní molekulární diagnostika a sledování minimální reziduální nemoci

Markéta Kalinová^{1,2,2}, Zuzana Prouzová^{1,2}, Marcela Mrhalová⁴, Edita Kabíčková⁵, Petr Říha⁵, Roman Kodet⁴

¹FN v Motole, Praha; ²FNKV v Praze, ³3. LF UK v Praze; ⁴ÚPMM, 2. LF UK a FN v Motole, Praha; ⁵KDHO, 2. LF UK Praha a FN v Motole

Úvod: Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) patří do skupiny T NHL. V případě ALK+ ALCL dochází k patologické aktivaci onkogenu ALK (2p23). Aktivace je způsobena chromozomálními translokacemi, při kterých vznikají fúzní geny s různými translokačními partnery. Nejčastěji nacházíme fúzi s genem NPM1.

Cíle: Komplexní molekulární diagnostika pacientů s ALCL ALK+, typizace translokačních partnerů genu ALK. Sledování minimální reziduální nemoci (MRN).

Metodika: 1) detekce nejčastějšího fúzního genu NPM1/ALK RT-PCR; 2) u pacientů bez fúze NPM1/ALK hledání translokačního partnera metodou NGS; 3) u ALK protein pozitivních ALCL RQ-PCR exprese translokované části genu ALK; 4) využití RQ-PCR ALK pro sledování MRN. Výsledky genové analýzy porovnávány s imunohistochemickým průkazem (IHC) exprese proteinu ALK a s výsledky I-FISH. Hladiny MRN porovnány s klinickým průběhem onemocnění.

Výsledky: Vyšetřili jsme 96 ALCL pacientů (2-80 let; medián 16 let) s IHC ALK+. U 89 pacientů jsme pomocí I-FISH detekovali zlom chromozomu 2 (oblast 2p23). U 71 pacientů jsme detekovali fúzní gen NPM1/ALK, dále 9x ATIC/ALK, 3x TPM3/ALK, 2x CLTC/ALK, 2x MYH9/ALK, 2x ALO17/ALK a po jednom případě fúze TPM4/ALK, resp. SQSTM1/ALK, resp. SATB1/ALK, resp. CAPRIN1/ALK. U 3 pacientů NPM1/ALK-, ALK protein+ jsme neměli dostatek RNA pro následné vyšetření NGS. U 92 vyšetřených pacientů jsme detekovali vysokou hladinu exprese genu ALK s mediánem 183029 kopií. U 4 pacientů nebylo vyšetření exprese genu ALK hodnotitelné (degradace RNA). RQ-PCR genu ALK jsme u 44 pacientů využili ke sledování MRN bez ohledu na přítomný fúzní gen v době diagnózy. Celkem jsme vyšetřili 580 reziduálních vzorků (176x kostní dřeň, 384x periferní krev, 20x mozkomíšní mok). Hladina MRN korelovala s klinickým průběhem onemocnění.

Závěr: Komplexní molekulární typizace ALCL ALK + pacientů umožňuje získat informaci o biologii onemocnění, podporuje klasifikaci a odhad prognózy onemocnění. NGS umožňuje detekovat translokační partnery genu ALK. RQ-PCR genu ALK slouží jak k diagnostice ALCL, tak ke sledování MRN.

MZČR NV20-03-00284, VZ 00064203 FNM