

Laboratórna diagnostika a liečba lymfómu z plášťových buniek

Laboratory Diagnosis and Treatment of Mantle Cell Lymphoma

Ivan Ondrášik¹, Miriam Tupá^{1,2}, Elena Martišová¹, Janka Filická^{1,2}, Katarína Ondrášiková^{1,2}

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

²Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku

<https://doi.org/10.54937/zs.2025.17.1.28-32>

Abstrakt

V prehľadovom článku analyzujeme súčasnú laboratórnu diagnostiku lymfómu z plášťových buniek (MCL). Akcentujeme hlavne morfológickú diagnostiku, ktorú aj ilustrujeme. Ďalej približujeme cytogenetické, molekulárno-genetické a imunofenotypizačné laboratórne vyšetrenia lymfómu z plášťových buniek. Stručne približujeme aj liečbu tohto v súčasnej dobe nevyliečiteľného ochorenia so zohľadnením najnovšej CAR-T terapie.

Kľúčové slová: Lymfóm z plášťových buniek. Morfológia. Cytogenetika. Molekulárna-biológia. Terapia.

Abstract

The review article analyzes the current laboratory diagnosis of mantle cell lymphoma (MCL). We mainly emphasize morphological diagnosis, which we also illustrate. Next, we bring closer cytogenetic, molecular-genetic and immunophenotyping laboratory examinations of mantle cell lymphoma. We also briefly describe the treatment of this currently incurable disease, considering the latest CAR-T therapy.

Keywords: Mantle cell lymphoma. Morphology. Cytogenetics. Molecular biology. Therapy.

Úvod

Lymfóm z plášťových buniek (MCL) je agresívna, zriedkavá forma non-Hodgkinovho lymfómu (NHL), ktorý vzniká z buniek pochádzajúcich z „plášťovej zóny“, čo je vonkajší prstenec malých lymfocytov obklopujúcich stred lymfatického uzla. MCL predstavuje zhruba 6 -7 % všetkých prípadov NHL. Ročná incidencia je 4-8 prípadov/1000 000 obyvateľov (rastie s vekom). Medián veku pri diagnóze je 68 rokov. Muži sú postihnutí častejšie (3:1) [1].

MCL má sklon ku generalizácii a extranodálnemu šíreniu. Existujú i indolentné priebehy, ale vo väčšine prípadov je toto ochorenie agresívne a relabujúce. [2].

Patogenéza

MCL bunky sú odvodené od naivných B buniek pregerminálneho centra v plášťovej zóne (v časti MCL môžu bunky pochádzať z B buniek marginálnej zóny alebo z pamäťových B buniek periférnej krvi), ktoré vykazujú tri poruchy; poruchy bunkového cyklu, poruchy reparácie DNA a poruchy apoptózy. Vo veľkej väčšine prípadov je prítomná aberantná expresia génu cyklínu D1 (CCND1=BCL-1, na lokuse 11q13), napr. pri t(11;14) (q13;q32) → progresia prechodu buniek z fázy G1 do fázy S bunkového cyklu s progresiou bunkového delenia a replikácie. K poruche apoptózy MCL buniek vedie expresia BCL-2, aktivácia signálnej dráhy PI3K/AKT s funkčnou poruchou p53, aktivácia NF-κB a mutácia p53. Poruchy reparácie poškodennej DNA vedú k chromozómovej nestabilite - poruche génov p53, a ATM. Vzácné pri CCND1-negatívnych prípadov je prítomná hyperexpresia iných mediátorov bunkového cyklu, cyklínu D2, D3, alebo E [2,3].

Klinické prejavy

Vo väčšine prípadov chorých je ochorenie zachytené v pokročilom klinickom štádiu. V 75 % je prítomná lymfadenopatia (vrátane postihnutia Waldeyrovho okruhu), splenomegália. V

25 % je extranodálne postihnutie zahrňujúce gastrointestinálny trakt (lymfomatózna intestinálna polypóza), prsia, pleura, orbity, CNS (< 5 %, častejšie pri chorých v leukemickej fáze MCL). Viac ako tretina chorých má systémové „B“ príznaky [1,2,3]. Sprievodným príznakom môže byť symptomatológia z anémie chronických ochorení [4].

Diagnostika

Z reprezentatívnej biopsie biologického tkaniva je diagnóza stanovená rutinným histologickým a imunohistochemickým vyšetrením, dôkaz cyklínu D1 je stanovený imunohistochemicky. Cytogenetické vyšetrenie, FISH prevažne slúži k dôkazu t(11;14) [5]. Imunofenotypový profil MCL predstavuje: CD19+, CD20+, CD79b, CD5+, ľahký reťazec κ alebo λ, ťažký reťazec δ, γ, μ. Znaky CD10, CD23 a CD200 sú negatívne. Variabilná expresia znakov: CD24, CD27, CD31, CD38, CD39, CD43, CD49d [6,7].

Morfológická diagnostika MCL

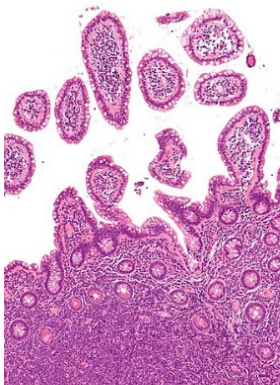
Nález v (PK) - periférnej krvi môže byť normálny, často ale dochádza k leukemizácii. Ale počet lymfomových buniek v PK nebýva veľký. Sú typicky polymorfné – od malých, cez stredne veľké, až po veľké, s nepravidelným tvarom jadra (široké zárezy, lobulizácia a pod.), niekedy môžu byť zreteľné nukleoly. Takisto i cytoplazma môže byť rôzne objemná. V prípade **blastoidnej varianty MCL** sú lymfomové bunky skôr väčšie, s jemnou štruktúrou chromatinu, často zo zreteľnými nukleolmi. Blastoidná varianta môže byť monomorfná („klasická“), pripomínajúca akútnu lymfoblastovú leukémiu, alebo pleomorfnú s nápadnejšími nukleolmi. Ťažšia infiltrácia kostnej drene sa prejavuje anémiou, trombocytopéniou a/alebo neutropéniou. Postihnutie (KD) – kostnej drene je veľmi časté a lymfomové bunky sú identické s tými, ktoré sú popísané u PK [8].

Histológia MCL

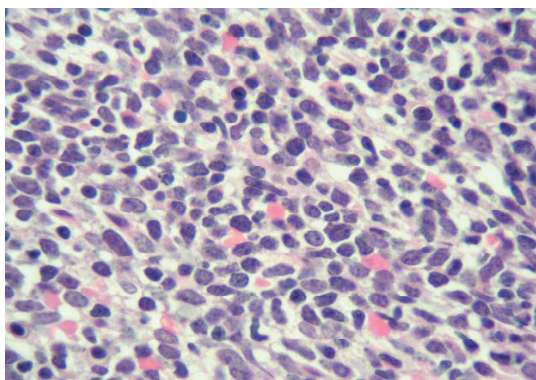
Histologicky môže byť prítomná forma:

- malobunková (bunky podobné centrocytom alebo malým „naštípeným“ bunkám FL).
- blastoidná (lymfoblastu podobné bunky).
- pleomorfná (zmiešané malé a veľké bunky alebo nápadne atypické veľké bunky)[1,2,3,9].

Morfologickú diagnostiku dokladajú obrázky 1-5.

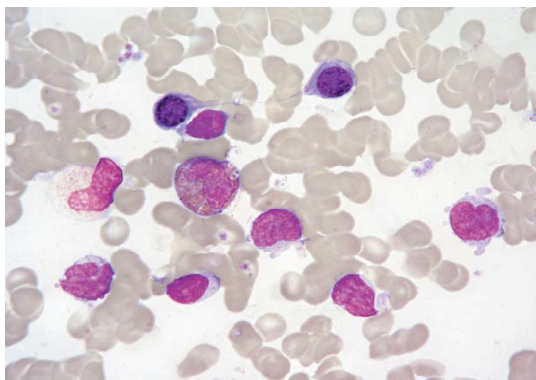


Obrázok 1 MCL- uzlina infiltrovaná nádorovými bunkami[10].



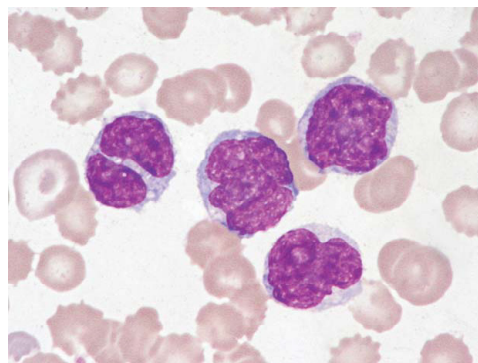
Obrázok 2 MCL trepanobiopsia KD [8].

Vo veľkom zväčšení je nádor tvorený stredne veľkými bunkami centrocytoideálneho charakteru s nepravidelnými tvarmi jadriar, ktoré sú niekedy naštípené. Lymfómové bunky sú väčšie od disperzných erytroblastov s guľatými a tmavšími jadrami.



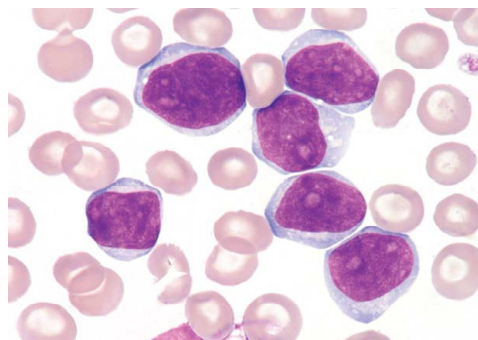
Obrázok 3 MCL aspirát KD [8].

Na obrázku sú štyri stredne veľké lymfómové bunky s nepravidelným tvarom jadra a s drobnými protrúziami cytoplazmy. Ďalej sú tu dva včasné polychromatofilné erytroblasty spojené intercytoplazmatickým mostíkom, eozinofilná tyčka, dva menšie lymfocyty a rozpadajúci sa neutrofilný metamyelocyt.



Obrázok 4 MCL periférna krv PK [8].

Štyri lymfómové bunky – stredne veľké, s nepravidelným jadrom. Bunka vľavo má rozpolené jadro, spojené len tenkým jadrovým mostíkom. V nehomogénne kondenzovanom chromatine v bunke vľavo a dolu zreteľný nukleolus. Echinocyty, vľavo terčovitý erytrocyt.



Obrázok 5 MCL periférna krv PK [8].

Blastoidná varianta MCL. Blastické bunky pri väčšom zväčšení.

Staging MCL

Tab. 1 Klasifikácia NHL Lugano 2014 [1].

Štádium	Uzlinové (nodálne) postihnutie	Extranodálne („E“) postihnutie
Limitované		
I	Postihnutie jednej uzliny alebo jednej skupiny uzlín	Jedno extranodálne postihnutie bez uzlinového postihnutia
II	Postihnutie dvoch alebo viacej uzlinových skupín na rovnakej strane bránice	Uzlinové postihnutie štádia I či II s limitovaným okolným extranodálnym postihnutím
II bulky	Štádium II (ako je uvedené vyššie) s „bulky“ chorobou	Neaplikuje sa
Pokročilé		
III	Postihnutie uzlín na oboch stranách bránice postihnutie uzlín/y nad bránicou s postihnutím sleziny	Neaplikuje sa
IV	Ďalšie nesúvisiace extralymfatické postihnutie	Neaplikuje sa

Poznámky k Luganskej klasifikácii:

- Tonzily, Waldayerov okruh, slezina sú považované za nodálne tkanivo.
- Označenie „E“ nie je relevantné pre pacientov v pokročilom štádiu choroby.
- Iba u HL je nutné priradiť označenie A/B podľa ne/ prítomnosti systémových „B“ príznakov (má to priamy význam pre rozhodnutie o liečbe). Prítomnosť B príznakov sa zmieňuje u indolentných NHL, pokiaľ je indikáciou k začatiu terapie.
- K stanoveniu klinického štádia estranodálnych NHL používame klasifikáciu Blackledge, pre mycosis fungoides a Sézaryho syndróm (MF/SS) TNMB klasifikáciu ISCL/EORTC 2007.
- Ako „bulky chorobu“ označujeme zväčšenie lymfatických uzlín alebo paketov uzlín o veľkosti 5-10 cm (veľkosť sa v klinických štúdiách líši).
- Štádium je iba jedným z prognostických faktorov pre stratifikáciu chorých podľa rizika pred liečbou a pre výber liečby.
- Podľa doporučení pre NHL, vrátane vyšetrenia PET/CT.
- Pri podozrení na postihnutie GIT – panendoskopické vyšetrenie.
- LP k vyšetreniu postihnutia CNS (u symptomatických chorých alebo pacientov s blastoidnou variantou MCL) [1,11].

Prognostické faktory

Prognostický index pre lymfóm z buniek plášťovej zóny - MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index).

1. Stanovenie MIPI výpočtom

Stanovenie MIPI výpočtom: $MIPI = [0,03535 \times \text{vek (roky)}] + 0,6978$ (ak je performance status > 1) + $[1,367 \times \log_{10}(\text{LDH aktuálne/LDH norma})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{počet leukocytov})]$.

Tab. 2 Stanovenie rizika MCL podľa MIPI [12].

Stanovené riziko	Zistená hodnota MIPI
Nízke	$< 5,7$
Stredné	5,7-6,2
Vysoké	$> 6,2$

Zjednodušený výpočet MIPI: Rizikové faktory pre stanovenie MIPI: vek, performance status (ECOG), LDH, počet leukocytov.

2. Zjednodušený (simplifikovaný) výpočet MIPI(s-MIPI)

Rizikové faktory pro stanovení MIPI:

- vek;
- performance status podľa ECOG;
- LDH;
- počet leukocytov.

Tab. 3 Zjednodušený (simplifikovaný) výpočet MIPI(s-MIPI) R [12,13].

Body	Vek (roky)	ECOG	LDH (akt./norma)	Počet leukocytov ($10^9/l$)
0	< 50	0-1	$< 0,67$	$< 6,7$
1	50-59		0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,0-1,49	10-14,9
3	≤ 70		$\geq 1,5$	≥ 15

Súčet bodov	Stanovené riziko	Medián prežitia (mesiace)	Päťročné prežitie (%)
0-3	Nízke	nedosiahnutý	60
4-5	Stredné	58	35
6-11	Vysoké	37	20

3. MIPI – C – kombinované MIPI pre lymfóm z buniek z plášťovej zóny

Prognostickým ukazovateľom zostáva aj naďalej určenie stupňa proliferácie nádorových buniek (Ki 67 – určuje sa z lymfatickej uzliny alebo extramedulárneho tkaniva, nie z biopsie

kostnej drene). Kombináciou MIPI a Ki-6757 získame tzv. kombinované MIPI (MIPI - C). K riziku podľa MIPI pripočítame buď 1 bod (Ki-67 ≥ 30 %) alebo 0 (Ki-67 < 30 %). Získame tak 4 prognostické skupiny s odlišným 5ročným celkovým prežitím (OS).

Tab. 4. MIPI – C – kombinované MIPI [12].

MIPI-C podľa GLSG 1996/GLSG 2000 a Európskej MCL mladšie/ MCL staršie študijné kohorty					
Riziko MIPI-C	Riziko podľa MIPI	Ki-67 index	GLSG (n=246)	Európska MCL (n=508)	5-ročné prežitie
Nízke (0)	Nízke (0)	< 30 % (0)	44 %	32 %	85 %
Stredne nízke (1)	Nízke (0)	≥ 30 % (1)	5 %	9 %	72 %
	Stredné (1)	< 30 % (0)	29 %	25 %	
Stredne vysoké (2)	Stredné (1)	≥ 30 % (1)	6 %	10 %	43 %
	Vysoké (2)	< 30 % (0)	10 %	13 %	
Vysoké (3)	Vysoké (2)	≥ 30 % (1)	5 %	11 %	17 %

Vysvetlivky: GLSG – German Low-Grade Lymphoma Study Group, MCL - mantle cell lymphoma – lymfóm z plášťových buniek, MIPI – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index – medzinárodný prognostický index pre MCL, MIPI-C – kombinácia Ki 67 a MIPI.

4. Prognostický význam aberácie supresorového onkogénu TP53 u mladších jedincov s MCL

Prítomnosť dysfunkcie (mutácie/delécie) TP53 znamená horšiu prognózu. Odporúča sa vyšetriť u mladších chorých do 60-65 rokov, ktorí sú schopní podstúpiť intenzívnu terapiu s event. alogénnou transplantáciou PKB. Prítomnosť mutácie TP53 je spojená s horšími výsledkami ako delécia TP53. Súčasťou intenzívnej terapie (napr. Nordický protokol + autológna transplantácia PKB) nie je pri dysfunkcii génu TP53 dosiahnuté priaznivých liečebných výsledkov. Pri dysfunkcii génu TP53 je na zvážení intenzívna indukčná liečba s alogénnou transplantáciou PKB; zvážiť zaradenie do klinického hodnotenia [14].

Diferenciálna diagnostika lymfómu z plášťových buniek – MCL

Medzi základné diferenciálne jednotky patria:

- Chronická lymfatická leukémia (CLL).
- Folikulárny lymfóm (FL).
- Lymfóm okrajovej zóny (MZL).
- Lymfoblastický lymfóm (LBL).
- Intrafolikulárne neoplázie [1,2,3].

Liečba lymfómu z plášťových buniek – MCL

Sledovanie je možné len u minority asymptomatických pacientov typicky manifestovaných splenomegáliou, leukemizáciou, z minimálnou lymfadenopatiou a nízkou proliferačnou aktivitou. Väčšina pacientov je diagnostikovaná vo fáze symptomatickej generalizovanej choroby, ktorá vyžaduje promptné začatie liečby.

1. línia liečby

- U chorých schopných vysokodávkovej chemoterapie + ASCT: rituximab v kombinácii s antracyklínom a vysokodávkovým cytarabínom:
 - R-Maxi-CHOP/R-HD AraC/ASCT (Nordický protokol MCL-2);
 - R-CHOP/R-DHAP (Protokol European MCL Network);
 - R-Hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C (Protokol MD Anderson Cancer Centre).
- Po indukčnej chemoterapii nasleduje vysokodávková chemoterapia (BEAM)+ASCT. U chorých v CR/PR udržiavacia imunoterapia rituximabom á 3 mesiace celkom 3 roky.
- U chorých nevhodných na ASCT: immunochemoterapia (napr. R-CHOP, R-CHOP/R-Ara-C, R-bendamustin, R-COEP, R-CHOP/R-DHAOX, R-BAC500);
- u chorých po dosiahnutí CR/PR udržiavacej terapie rituximabom á 3 mesiace celkom 3 roky.

Liečba relapsu

V súčasnej dobe nie je všeobecne prijatý liečebný štandard → zaradenie do klinickej štúdie alebo:

- Ibrutinib;
- Imunochemoterapia založená na kombinácii rituximabu s platinovým režimom alebo bendamustinom (R-ICE, R-ESHAP, R-BAC, R-DHAP).
- Pri chemosenzitívnych a fit pacientoch je potrebné zvážiť konsolidáciu myeloablatívnym alebo RI

conditiodingom a alogénnou transplantáciou kostnej drene (potenciálne kuratívny postup).

- CAR-T je aktuálne k dispozícii ako 3. línia liečby u pacientov exponovaných ibrutinibu [15].
- Fragilní pacienti: immunochemoterapia s redukciou dávok, lenalidomid, bortezomib, rádioterapia [1,9].

Priebeh a prognóza MCL

V súčasnosti je lymfóm z plášťových buniek – MCL konvenčnou liečbou nevyliciteľné ochorenie. Priebeh je variabilný, vo väčšine prípadov má MCL agresívne správanie. Pri 15 % chorých (s Ki-67 < 10 %, absencia SOX11) môže mať indolentný priebeh. Medián prežitia je 5-6 rokov [1,9].

Záver

Lymfóm z plášťových buniek patrí k agresívnym nádorovým ochoreniam, s tendenciou k extranodálnemu šíreniu s častým relapsom. Indolentné priebehy ochorenia sú výnimočné. Väčšinou sa MCL diagnostikuje v pokročilej blastickej fáze. Vzhľadom k tomu je potrebná konzekventná a promptná laboratorná diagnostika a to jeho morfológická, cytogenetická, molekulárno-biologická i zobrazovacia diagnostika. Liečba je pre pacienta náročná. V posledných rokoch predstavuje istú nádej novoobjavená CAR-T terapia. Popri rýchlej laboratórnej a zobrazovacej diagnostike tohto vysokomaligného ochorenia, ktorým lymfóm z plášťových buniek nesporne je, je potrebné poskytnúť pacientovi i odbornú psychologickú, sociálnu a duchovnú podporu, ktorá by zmiernila jeho bolesť a utrpenie.

Zoznam bibliografických odkazov

- [1] Vydra J, Novák J, Lauermannová M, Čermák J. et al. Hematologie v kostce. Praha: EEZY; 2023.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. et al. WHO Classification of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
- [3] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia 2022; 36: 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- [4] Tupý J. Anémia zápalu: znamenajú širšie poznatky lepšiu diagnostiku a liečbu? Vnitřní lékařství. 2023; 69(2): 10-18. <https://doi.org/10.36290/vnl.2023.023>
- [5] Pospíšilová, Š. et al. Molekulární hematologie. Praha: Galén; 2013.
- [6] Tupý J, Turzová I, Ďurišová Z, Tupá M, Klementiková V. Prietoková cytometria v diagnostike lymfoproliferatívnych ochorení – prípadová štúdia. In: Zdravotnícke štúdie. 2017;9(2): 15-24.
- [7] Marinov I. Průtoková cytometrie v klinické hematologii. Praha: Triton; 2003.
- [8] Kačírková P, Campr V. et al. Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně. Praha: Grada Publishing; 2007.
- [9] Doubek M, Mayer J. Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2024 Doporučení. Nové Město nad Metují: České hematologické společnosti České lékařské společnosti; 2024.
- [10] Povýšil C, Šteiner I. et al. Speciální patologie. Praha: Galén; 2007.

- [11] Tupý J. Sepsou asociovaná diseminovaná intravaskulárna koagulácia - stály problém súčasnosti. Vnitřní lékařství. 2023; 69 (8): 10-18. <https://doi.org/10.36290/vnl.2023.107>
- [12] Hoster E, Rosenwald A, Berger et al. 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. 2016;34(12):1386-94 <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8387>
- [13] Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood 2017; 130(17):1903-1910 <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779736>
- [14] Lin RJ, Ho C, Hilden PD et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. Br Haematol. 2019; 184(6):1006-1010. <https://doi.org/10.1111/bjh.15721>.
- [15] Wang M, Munoz J, Goy A, et. al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell-lymphoma. N Engl J Med 2020; 382: 1331-1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>

Kontakt:

PhDr. Ivan ONDRÁŠIK, PhD.
Klinika hematológie a transfuziológie
ÚVN SNP-FN Ružomberok
ul. gen. M. Vesela 21
034 26 Ružomberok
e-mail: ivan.ondrasik@gmail.com