

# Prognostický význam imunofenotypizace u nemocných s monoklonální gamapatií nejasného významu a mnohočetným myelomem

Kovářová L.<sup>1, 2</sup>, Hájek R.<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické hematologie, FN Brno – PMDV, Brno

<sup>2</sup>Babákův výzkumný institut, Univerzitní výzkumné centrum – Česká myelomová skupina, LF MU, Brno

<sup>3</sup>Interní hemato-onkologická klinika, FN Brno – PMDV, Brno

## SOUHRN

Vyšetření pomocí průtokové cytometrie (FC) je prováděno pouze u omezeného počtu osob s monoklonální gamapatií (MG), přestože v posledních letech bylo provedeno množství analýz prokazujících její prognostický význam. Hlavní uplatnění imunofenotypizace u MG je v rámci: 1. diferenciální diagnostiky, 2. stanovení rizika progresu u MGUS a asymptomatického MM (aMM), 3. analýzy prognostických markerů a 4. detekce minimální reziduální nemoci u pacientů s MM. Multiparametrická průtoková cytometrie by proto měla být zařazena mezi rutinní vyšetřovací metody u pacientů s monoklonálními gamapatiemi. *Klíčová slova:* monoklonální gamapatie, mnohočetný myelom, plazmatická buňka, fenotyp, průtoková cytometrie.

## SUMMARY

**Kovářová L., Hájek R.: The prognostic significance of immunophenotyping in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma subjects**

Flow cytometry (FC) analysis is performed only in a limited number of subjects with monoclonal gammopathy (MG), although in recent years have been published a number of analysis showing its prognostic importance. Main applications of immunophenotypisation in MGs are (1) differential diagnosis, (2) determination the risk of progression in MGUS and asymptomatic MM (aMM), (3) analysis of prognostic markers, and (4) detection of minimal residual disease in patients with MM. Multiparameter flow cytometry then should be included as a routine assay in monoclonal gammopathy patients.

*Key words:* monoclonal gammopathy, multiple myeloma, plasma cells, phenotype, flow cytometry.

## Úvod

Monoklonální gamapatie (MG) tvoří heterogenní skupinu onemocnění, která jsou charakteristická přítomností monoklonálního proteinu produkovaného klonálními plazmocytami (PC), jakožto terminálními stadii transformovaných B lymfocytů. Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS) je řazena mezi benigní onemocnění, avšak s možností progresu do maligního mnohočetného myelomu (MM) či jiné lymfoproliferace [1]. Vznik MG a její vývoj nelze předvídat, a proto jsou stále hledány jednak nové prediktivní markery, které by mohly napomoci určit vysoce rizikovou skupinu pacientů a u nich zabránit progresi do maligního onemocnění [2, 3], ale také prognostické markery, které by umožnily přesněji a časněji cílit léčbu pacientů s již maligním MM [4, 5].

Průtoková cytometrie (flow cytometry, FC) nepatří u MG mezi diagnostické metody, nicméně její význam stále roste [6]. Je snaha vyvinout jednotný protokol pro analýzu PC, ať už z hlediska metodologického či v souvislosti s klinickými aplikacemi, což je náplní European Myeloma Network (EMN) [7].

Současné znalosti a technické možnosti staví multiparametrickou FC a imunofenotypizaci na čelní místo v diagnostice mnoha hematologických malignit, a není proto důvod, proč by MG měly být výjimkou. Náplní

tohoto článku je shrnout výhody průtokové cytometrie, zejména její prognostický význam, a osvětlit její uplatnění ve studiu onemocnění z plazmatických buněk.

## Detekce plazmocytů

V periferní krvi pacientů jsou detekovány plazmablasty/plazmocytů většinou v nižším počtu, zvýšení absolutního (více než  $2 \times 10^9/l$ ) nebo relativního (více než 20 % leukocytů) počtu maligních PC v periferní krvi je již diagnostickým kritériem plazmocelulární leukémie (PCL) [8, 9]. V kostní dřeni pak lze detekovat PC, jejichž množství – v závislosti na kvalitě odběru – přibližně odpovídá diagnóze. Nízký počet PC v KD by měl být adekvátně navýšen analýzou většího objemu KD tak, aby bylo detekováno alespoň 100 PC [7].

Plazmocytů lze prokázat podle povrchové exprese znaků CD38 a CD138, avšak rozlišení normálních (nPC, N-PC) od klonálních (aPC, A-PC) PC je vesměs možno provést až na základě analýzy exprese dalších znaků (obr. 1). Pozitivita na znaky CD19, CD27, CD45 a vysoká exprese CD38 jsou pak charakteristické pro normální PC, zatímco pozitivita na CD20, CD28, CD33, CD56 a CD117 odpovídá myelomatózním PC (tab. 1) [10, 11]. Při přetrvávající nejistotě může být využita také analýza cytoplazmatických lehkých řetězců Ig kappa/