

BLASTICKÁ TRANSFORMACE INDOLENTNÍCH LYMFOMŮ

Jan Hudeček

Klinika hematologie a transfuziologie JLF UK a MFN, Martin

Blastická transformace indolentních nehodgkinských lymfomů je podmíněna klonální divergencí nádorové populace a vyskytuje se u 20 – 40 % nemocných. Riziko transformace se zvyšuje v přímé závislosti na délce trvání onemocnění a přežívání nemocných po transformaci je obvykle kratší než jeden rok. Vysoké riziko blastické transformace předpovídá velká nádorová masa v době stanovení diagnózy a nedosažení kompletní remise po prvoliniové léčbě. Terapie agresivních sekundárních velkobuněčných lymfomů je problematická v důsledku jejich větší rezistence na standardní chemoterapii a omezené kapacity krvetvorby nemocných.

Klíčová slova: indolentní lymfomy, blastická transformace.

Klíčové slova MeSH: lymfóm non-Hodgkinov; lymfóm s nízkým stupňom malignity – komplikácie; transformácia bunky, nádorová; lymfóm s vysokým stupňom malignity – etiológia, diagnostika, terapia.

BLASTIC TRANSFORMATION OF INDOLENT LYMPHOMAS

The blastic transformation of indolent non-Hodgkin lymphoma, the precondition of which is the existence of clonal divergencies in the tumor, appears in 20 – 40 % of patients. The risk of transformation is directly related to the duration of illness and the survival of patients after transformation generally does not exceed one year. The risk of blastic transformation is high in case of voluminous tumors at the moment of their diagnosis and in case of incomplete remission in first-line treatment. The therapy of aggressive secondary large-cell lymphoma is problematic due to their higher resistance to standard chemotherapy and restricted blood production if the patients.

Key words: indolent lymphoma, blastic transformation.

Key words MeSH: lymphoma, non-Hodgkin; lymphoma, low grade – complications; cell transformation, neoplastic; lymphoma, high grade – etiology, diagnosis, therapy.

Onkologie, 2007, roč. 1 (1): 7–8

Indolentní lymfomy

Indolentní (nízce agresivní) lymfomy představují přibližně 40 % nehodgkinských lymfomů (NHL). Tato maligní onemocnění dospělého věku charakterizuje pomalá progresse choroby u neléčených nemocných a remitující nebo relabující průběh u léčených. Jejich výskyt stoupá s věkem a významně se zvyšuje u osob starších 60 – 65 let pravděpodobně v důsledku relativního poklesu imunokompetence v seniu. Latentní průběh počátečních fází onemocnění způsobuje, že choroba je u většiny nemocných diagnostikována až v pokročilých stadiích, kdy již i primárně malá růstová frakce nádoru podmiňuje jeho sníženou citlivost na chemoterapii. Proto jsou tato onemocnění sice léčitelná, ale konvenční chemoterapií nevléčitelná. Medián přežívání nemocných je 8 – 9 let a i když se částečně zlepšil v průběhu posledních 20 let, je perzistence lymfomů hlavní příčinou úmrtí těchto nemocných. Indolentní lymfomy jsou heterogenní skupinou onemocnění, kterou reprezentuje např. chronická lymfatická leukemie (B-CLL), lymfoplazmocytární lymfom (LPL), folikulární lymfom (FL; grading 1 a 2), vlasatobuněčná leukemie, lymfom marginální zóny typu MALT nebo mycosis fungoides (1, 6).

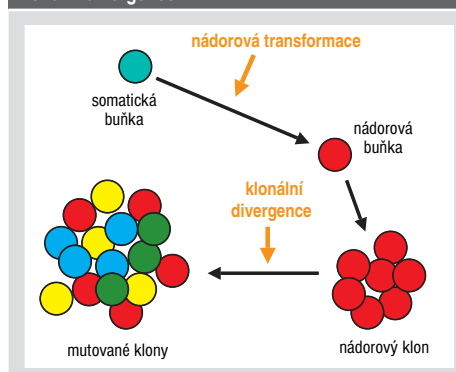
Klonální divergence a blastická transformace

Nádor je nemocí genomu buňky. Buněčný klon, který vzniknul nádorovou transformací somatické

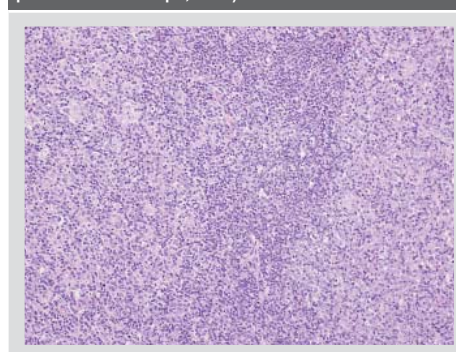
buňky, resp. několika somatických buněk, je zpočátku homogenní populací. V důsledku genetické nestability této populace však v průběhu její existence dochází k dalším genetickým změnám a vzniku subpopulací, které mají odlišné vlastnosti a postupně se mohou stát dominantní složkou nádoru (obrázek 1). Genetická nestabilita a nehomogenost nádorové populace je přímo úměrná její velikosti. Mutované klony vzniklé touto klonální divergencí pak ovlivňují klinické projevy onemocnění. Mají zpravidla větší proliferační aktivitu a změněnou nebo omezenou citlivost na protinádorovou léčbu (9). V případě indolentních NHL pak zodpovídají za jejich blastickou transformaci do obrazu agresivních velkobuněčných lymfomů B- nebo T-původu.

Blastická transformace (klonální evoluce) je důsledkem vzniku nových abnormalit v genomu nádorových buněk. Nově získané mutace se nacházejí v indolentní fázi onemocnění. Aberantní somatické hypermutace protoonkogenů významných v procesu vzniku maligního lymfomu, jako jsou např. geny PIM-1, PAX-5, RhoH/TTF a c-MYC, se objevují u více jak 50 % difuzních velkobuněčných B-lymfomů (DLBCL) vznikajících de novo, zatímco jsou vzácné u FL a prakticky absentují u B-CLL. U transformujících se FL byly hypermutace těchto genů nalezeny u 55 % případů a u transformovaných B-CLL u 22 % případů (11). U transformujících se FL byla rovněž nalezena inaktivace genu p53 a ztráta exprese genu p16 (5), podobně jako změny v oblasti genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IgV_H) u B-CLL (13).

Obrázek 1. Schéma vzniku nádorové populace a její klonální divergence.



Obrázek 2. Blastická transformace indolentního nehodgkinského lymfomu B-původu do difuzního velkobuněčného B-lymfomu (obrázek laskavě poskytl prim. MUDr. P. Szépe, CSc.).



Blastická transformace byla popsána u téměř všech indolentních lymfomů. Nejčastějším typem sekundárního agresivního lymfomu je DLBCL, do kterého se transformuje 25 – 30 % FL, 3 – 5 % B-CLL

(Richterův syndrom) a většina transformujících se MALT-omů nebo jiných typů lymfomů marginální zóny, LPL i lymfomů z pláštěvých buněk. Raritně byly zaznamenány případy transformace B-CLL do obrazu prolymfocytární leukemie, akutní lymfoblastické leukemie, mnohočetného myelomu či Hodgkinova lymfomu (8). Z histologického hlediska je blastická transformace indolentního lymfomu charakterizována ztrátou nodulárního charakteru růstu, přítomností difúzní proliferace velkých buněk a zvýšenou mitotickou aktivitou (obrázek 2). O sekundárním agresivním lymfomu je možné hovořit v případech, kdy ve vzorku tkáně nalezneme jak oblasti s nízkou maligní, tak s vysoko maligní komponentou nádoru nebo je údaj o indolentním lymfomu známý z anamnézy nemocného.

Obecně se riziko vzniku blastické transformace indolentního lymfomu zvyšuje v přímé závislosti na délce trvání onemocnění. Určení její incidence závisí na řadě faktorů (např. definice blastické transformace, četnost a lokalizace rebiopsií, délka sledování nemocných). Horning a Rosenberg (1984) dokumentovali histologickou transformaci u cca 40 % z 224 nemocných s indolentním NHL po 8 letech sledování (7). Simon a spol. (1988) sledovali soubor 1152 nemocných s NHL po dobu 11,2 roku (medián) a zaznamenali histologickou transformaci u 20 – 30 % nemocných při klinických projevech této transformace a u 70 % nemocných v době jejich úmrtí (12). Bastion a spol. (1997) při 9 letech (medián) sledování 220 nemocných s FL našli blastickou transformaci lymfomu u 24 % případů. Zdá se, že incidence blastické transformace dosahuje platů po 6 letech od stanovení diagnózy FL. Vysoká hladina β -2-mikroglobulinu v době stanovení diagnózy a nedosažení kompletní remise onemocnění po prvoliniové léčbě předpovídají vysoké riziko blastické transformace lymfomu (3). Také vyšší podíl CD8+ T-lymfocytů a menší množství reziduálních nenádorových B-lymfocytů v tumorosní tkáni FL předpovídají nejen kratší přežívání nemocných, ale i vyšší riziko blastické transformace lymfomu (4).

Klinický obraz blastické transformace indolentního lymfomu

Blastickou transformaci indolentního lymfomu ohlašuje zvýraznění celkových příznaků (B-symptomů – úbytek hmotnosti, subfebrilie až febrilita, nadměrné pocení), prostrace nemocného a progredující lymfadenopatie event. i s organomegalií (splenomegalie, hepatosplenomegalie). V laboratorním nálezu bývá zaznamenáno zvýraznění anemie, trombocytopenie a leukemizace NHL, zvyšuje se hladina

sérové laktátdehydrogenázy (LD \geq 3-násobek normy; hladina LD koreluje s velikostí nádorové masy). Podezření na blastickou transformaci lymfomu je nutné ověřit histologickým vyšetřením. Pro biotické vyšetření jsou nejvhodnější největší léze nebo rychle rostoucí masy. Biopsie nemusí být reprezentativní v celém objemu nádoru. Proto je nutné ji opakovat, pokud přetrvává podezření na transformaci lymfomu a histologický náález je nejednoznačný.

Prognóza nemocných s transformovaným lymfomem je nepříznivá a medián jejich přežívání po transformaci se pohybuje v rozmezí 7 – 22 měsíců. Predikčními faktory pro přežívání po transformaci jsou věk, B-symptomy, hladina LD, infiltrace kostní dřeně, časná transformace lymfomu, žádná předcházející chemoterapie a odpověď na záchranou léčbu (3). Z tohto hlediska je zajímavé zjištění Horninga a Rosenberga, kteří nepozorovali rozdíly v incidenci transformace mezi nemocnými, jež byli jen sledováni, a těmi, kteří byli léčeni brzy po stanovení diagnózy NHL (7).

Léčba nemocných s transformovaným NHL je problematická a bezpříznakové období (DFS) po standardní chemoterapii je u nich kratší než u primárního velkobuněčného lymfomu. V řadě případů agresivní léčba eliminuje transformovanou část nádorové populace, přičemž nízkomaligní komponenta lymfomu přetrvává. Intenzitu chemoterapie také limituje omezená kapacita krvetvorby (malá dřevňová rezerva) v důsledku předcházející léčby. Obecně mohou být transformované B-NHL léčeny stejně jako DLBCL. Zpravidla jsou používány chemoterapeutické režimy obsahující doxorubicin nebo purinová analoga

v kombinaci s imunoterapií (monoklonální protilátky). Vysokodávkovaná chemoterapie s autotransplantací hemopoetických kmenových buněk (SC) může u chemosenzitivních onemocnění zajistit po 4 – 5 letech přežívání 40 – 60 % nemocných (2). Zkouší se tandemové autotransplantace SC, alotransplantace SC i vysokodávkovaná imunoradioterapie (event. i v kombinaci s chemoterapií) s autotransplantací SC. Účinná se zdá být i samotná imunoradioterapie. U nemocných s transformovaným lymfomem a < 25 % infiltrace kostní dřeně dosahuje léčba ^{90}Y -ibritumomabem či ^{131}I -tositumomabem celkovou odpověď (OR) v rozmezí 50 – 80 % (2, 10).

Závěr

Blastická transformace indolentních NHL je pozorována u 20 – 40 % nemocných v průběhu jejich onemocnění. Rychlý růst nádorové masy, náhlý vznik nebo zvýraznění B-symptomů a vysoká hladina LD upozorňují na transformaci a jsou indikací pro rebiopsii. Velká nádorová masa, vysoká hladina β -2-mikroglobulinu a odpověď na primární léčbu lymfomu korelují se stupněm rizika jeho budoucí transformace. Po transformaci je přežívání nemocných obvykle kratší než 1 rok. Nemocní s chemosenzitivním onemocněním mají pravděpodobně prospěch z vysokodávkované chemoterapie s autotransplantací SC. Perspektivním zúsobem léčby těchto onemocnění se zdá být radioimunoterapie.

MUDr. Jan Hudeček, CSc.

Klinika hematologie a transfuziologie JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: jan.hudecek@stonline.sk

Literatura

1. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2780 – 2795.
2. Barosi G, Carella A, Lazzarino M, et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *The Hematology Journal*, 2005; 9 (9): 1236 – 1257.
3. Bastion Y, Sebban C, Berger F, et al. Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1587 – 1594.
4. Farinha P, Han J, Al-Tourah A, et al. The tumor microenvironment measured by flow cytometry predicts overall survival (OS) and transformation risk (TR) in follicular lymphoma. *Blood*, 2006; 108 (11): 681a. Abstract 2406.
5. Gascoyne RD. Prognostic factors in follicular lymphoma. *Haematologica*, 2004; 89 (suppl. 9): 37 – 40.
6. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, et al. Lymphoma classification – the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*, 1996; 88 (11): 4085 – 4089.
7. Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*, 1984; 311: 1471 – 1475.
8. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001, 351 s.
9. Klener P. Nádorový růst, 62 – 64. In: Klener P. Klinická onkologie. Galén, Praha, 2002, 686 s.
10. Press OW. The role of monoclonal antibodies and radioimmunotherapy in the treatment of patients with transformed non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica*, 2004; 89 (suppl. 9): 45 – 47.
11. Rossi D, Berra E, Cerri M, et al. Aberrant somatic hypermutation in transformation of follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukemia to diffuse large B-cell lymphoma. *The Hematology Journal*, 2005; 9 (10): 1405 – 1409.
12. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, et al. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Intern Med*, 1988; 109: 939 – 945.
13. Smit LA, van Maldegem F, Langerak AW, et al. Antigen receptors and somatic hypermutation in B-cell chronic lymphocytic leukemia with Richter's transformation. *The Hematology Journal*, 2006; 9 (7): 903 – 911.