

Biológia malígnych lymfómov

Prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.^{1,2}, MUDr. Tomáš Balhárek, PhD.^{1,2}

¹Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty UK a UNM, Martin

²Martinské bioptické centrum, spol. s r. o., Martin

Prehľadová práca sumarizuje poznatky o biológii malígnych lymfómov (ML), uvádza princípy lymfómovej klasifikácie a ich vzťah k biologickým vlastnostiam malígnych lymfómov, ako aj silné a slabé stránky biologickej stratifikácie ML na indolentné a agresívne podľa súčasnej klasifikácie lymfómov podľa SZO. Ďalej sa uvádzajú základné faktory, ktoré ovplyvňujú biologickú povahu lymfómov a súvisia s ich klinickými prejavmi v členení na: a) biopticky identifikovateľné biologické parametre malígnych lymfómov (histomorfologické, ako sú rozsah, rastové črty a topografia infiltrácie, histocytologické, imunofenotypové, molekulovo-biologické a genetické parametre, faktory mikroprostredia) a b) klinicky identifikovateľné parametre (základné klinické, biochemické a hematologické parametre, rozsah ochorenia, stav imunity, liečebná odpoveď). Pochopenie biologických vlastností malígnych lymfómov, podporené centralizáciou ich diagnostiky a liečby, je tak základom ich správnej diagnostiky, správneho klinického a terapeutického manažmentu a zlepšenia liečiteľnosti a prežívania pacientov.

Kľúčové slová: malígny lymfóm, biológia malígneho lymfómu, indolentné lymfómy, agresívne lymfómy, prognostické parametre.

Biology of malignant lymphomas

The review article summarizes the present knowledge on biology of malignant lymphomas (ML), the principles of the lymphoma classification and its relation to the biological properties of malignant lymphomas, as well as strong and weak points of a biological lymphoma stratification into indolent and aggressive malignant lymphomas according to the recent WHO classification of lymphoid neoplasias. The basic factors helping to understand the biological lymphoma properties related to their clinical manifestation are discussed, distinguishing: a) by the biopsy examination identifiable biological parameters of lymphomas (histomorphological as extent, growth features and topography of neoplastic proliferation, histocytological, immunophenotypical, molecular and genetical parameters, factors of the microenvironment etc.) and b) clinically identifiable parameters (basic clinical data, biochemical, hematological parameters, extent and stage of the disease, the immune state and therapeutical response, etc.). The understanding of the lymphoma biology, supported by the centralization of both their diagnostics and treatment represents a basis for their correct diagnosis, clinical and therapeutical management leading to the improvement of their curability and patients survival.

Key words: malignant lymphoma, biology of lymphoma, indolent lymphomas, aggressive lymphomas, prognostic parameters.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 68–72

Úvod

Malígne lymfómy a lymfatické leukémie (ďalej ML) tvoria komplexnú skupinu zhubných nádorov s rozličnými klinickými, histopatologickými, biologickými a molekulovými črtami, s heterogénnou odpoveďou po klasickej a/alebo modernej cielej terapii a s tým spojenou heterogénnou prognózou (1). Integrácia nových moderných poznatkov rôznych medicínskych odborov do hematoológie viedla k spresneniu ich diagnostiky, k zmenám ich klasifikačných systémov a rovnako aj k zmenám ich manažmentu a liečby. Všetky tieto zmeny prispeli aj k zlepšeniu kvality života pacientov a ich prežívania.

„Biológia“ malígnych lymfómov je tak veľmi komplexnou problematikou, ktorá zahŕňa viaceré okruhy problémov, ako napríklad sú:

- predispozičné faktory, etiologické faktory a etiopatogenéza ML,
- problematika prelymfomatózných stavov ako „prekanceróz“ ML,
- komplex faktorov, ktoré ovplyvňujú manifestáciu a priebeh ochorenia,

- komplex problémov súvisiacich s liečbou ML a s faktormi dostatočnej, respektíve nedostatočnej liečebnej odpovede, recidívy či relapsu ochorenia, ako aj

- otázky spojené s prípadnou progresiou a/alebo transformáciou ochorenia (vrátane otázok takzvanej plasticity nádorovej transformácie).

Je zrejmé, že komplexná analýza všetkých týchto oblastí značne presahuje možnosti tohto príspevku. Preto sa v ďalšom sústredíme na vybrané a klinicky dôležité súčasti biológie ML, najmä vo vzťahu k ich klasifikácii, a následne aj k faktorom, ktoré súvisia s biologickými vlastnosťami ML a so zmenami ich priebehu, a to, pochopiteľne, z pohľadu patológa bioptika.

Klasifikácia ML a jej vzťah k ich biológii

Klasifikácia ML sa považuje za základný prostriedok komunikácie medzi patológiou, klinickou medicínou a výskumom. Mala by podporiť nielen správny klinický manažment pacienta, ale aj pokrok v poznaní biológie týchto nádorov (2,

3). Klasifikácia ML by mala odrážať ich biologické vlastnosti a umožniť stratifikáciu pacientov do prognosticky relevantných skupín. Na splnenie týchto predpokladov možno použiť rôzne hodnotiace prístupy. V minulosti sa klasifikačné systémy ML opierali sprvu o morfológické hodnotenie veľkosti nádorovej bunky (*malobunkové* versus *veľkobunkové* ML), respektíve neskôr aj o kombináciu morfológie s imunologicky definovaným pôvodom nádoru (základ delenia na *ML B-*, respektíve *T-pôvodu*), prípadne s niektorými prvkami ich biologicko-klinickej manifestácie (*nodálne*, *extranodálne* a *diseminované* ML). Súčasťou predchádzajúcich klasifikačných prístupov používaných donedávna bol aj grading ML. Ten rozlišujúc ML na „malobunkové“, považované za *nízkomalígne*, a „veľkobunkové“, považované za *vysokomalígne*, mal ambíciu umožniť aj základnú biologickú stratifikáciu. Klinická prax však dokázala nedokonalosť postupov minulosti, súčasne rozvoj nových poznatkov na prelome miléníí viedol k sformovaniu nových prístupov definovaných v dnes platnej klasifikácii ML podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) (1). Tá vznikla integráciou morfológických,

imunofenotypových, genetických a klinických kritérií, ktoré na princípe multiparametrického prístupu definujú chorobné jednotky. Klinická prax na tomto základe sformovala princíp delenia ML podľa ich biologických vlastností na:

- a) **indolentné ML** považované za „nizkomaligne“: charakterizované pomalou proliferáciou (rastom), ktoré nie vždy vyžadujú okamžitú liečbu (možná takzvaná „watch and wait“ stratégia), a ktoré sú síce v podstate nevyliciteľné, ale pacienti obyčajne prežívajú relatívne dlhý čas,
- b) **agresívne, respektíve vysokoagresívne ML** považované za „vysokomaligne“: charakterizované rýchlou proliferáciou a rastom, ktoré vyžadujú neraz okamžitú a/alebo agresívnu liečbu, ale ktoré sú potenciálne kurbilné. Súčasne je žiaduce dodať, že mnohé indolentné lymfómy sa môžu v procese transformácie/progresie zmeniť na agresívne – takzvané sekundárne vysokomaligne ML s horšou liečiteľnosťou (3).

Silné a slabé stránky biologickej stratifikácie ML podľa ich súčasnej klasifikácie

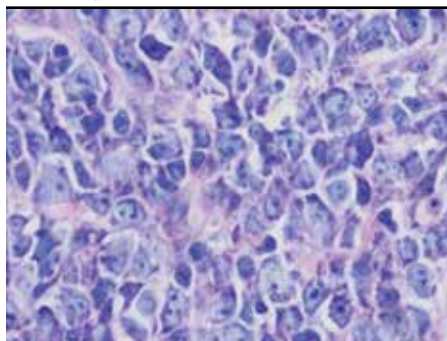
Súčasná klasifikácia podľa SZO by tak mala predstavovať zoznam takto definovaných lymfómových kategórií (jednotiek) so známymi vlastnosťami, ktoré by mali umožniť stratifikáciu ML do uvedených biologicky odlišných skupín. Niektoré ML sú úzko definované a možno ich zaradiť podľa uvedeného prístupu pomerne jednoducho. Skúsenosti s viac ako 5-ročným používaním klasifikácie SZO však ukazujú, že stratifikácia mnohých ML považovaných za ucelené nádorové jednotky (choroby) je podstatne zložitejšia. Tu možno uviesť niekoľko názorných príkladov zo skupiny tých ML B-pôvodu, ktoré sú v našej populácii najčastejšie:

- ML a leukémia, ako sú **chronická lymfocytová leukémia** a **lymfocytový lymfóm** (CLL/SLL), alebo **lymfómy z B-buniek marginálnej zóny** (MZBL) sú typickými predstaviteľmi indolentných ML (s možnou transformáciou do lymfómu agresívneho typu). Ani tieto jednotky nie sú úplne biologicky uniformné, pretože napríklad v CLL možno vyčleniť podskupinu s pomalším verzum s rýchlejšim priebehom, ktoré vyžadujú odlišný terapeutický prístup,
- **ML z buniek plášťovej zóny** (MCL) bol pôvodne definovaný ako nádor s agresívnym biologickým priebehom. Dnes však možno rozlíšiť konvenčný verzum blastoidný MCL s odlišnými stupňami agresivity. Navyše

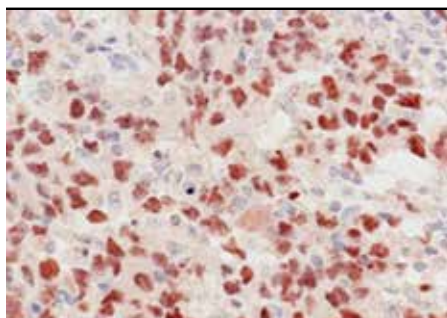
Tabuľka 1. Varianty a podtypy DLBCL a iné veľkobunkové B-ML podľa klasifikácie SZO (2008), príklady viď obrázok 1. – 4.

Varianty a podtypy DLBCL	Iné veľkobunkové B-ML
DLBCL, bližšie nešpecifikovaný (NOS) – morfológické varianty	Imunokompetentného pacienta
Centroblastový Imunoblastový Anaplastický	DLBCL asociovaný s chronickým zápalom Primárny mediastinálny veľkobunkový B-ML Intravaskulárny veľkobunkový B-ML Lymfomatoidná granulomatóza ALK-positívny veľkobunkový B-ML
DLBCL, bližšie nešpecifikovaný (NOS) – imunohistochemický typ/typ podľa GEP	
GCB typ/GCB typ non-GCB typ/ABC typ	
DLBCL – podtypy	Imunokompromitovaného pacienta
Veľkobunkový B-ML bohatý na T-bunky Primárny DLBCL CNS Primárny kožný DLBCL, „končatinový“ typ EBV pozitívny DLBCL starých ľudí	Plazmablastový lymfóm Primárny ML serózných blán Veľkobunkový B-ML pacienta s multicentrickým M. Castleman, v spojení s infekciou HHV8
Vysvetlivky: GCB – typ z buniek zárodočných centier (z angl. germinal center B-cell), ABC – typ z aktivovaných B-buniek (angl. activated B-cell), GEP – profil génovej expície, HHV – ľudský herpetický vírus	

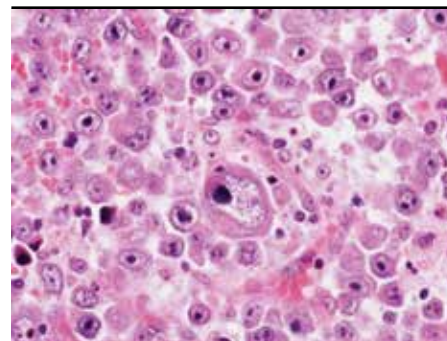
Obrázok 1. DLBCL, NOS, centroblastový variant (farbenie podľa Giemsu, 60-krát zväčšenie)



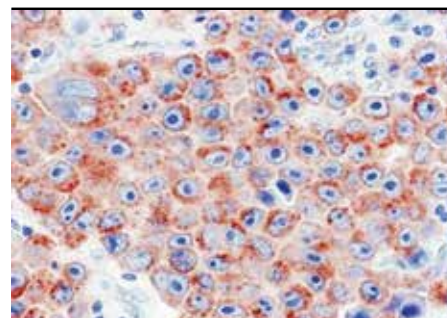
Obrázok 3. DLBCL, NOS, bcl6 pozitívny (IHC reakcia, 40-krát zväčšenie)



Obrázok 2. DLBCL, NOS, anaplastický variant (HE farbenie, 60-krát zväčšenie)



Obrázok 4. DLBCL, NOS, ALK pozitívny (IHC reakcia, 60-krát zväčšenie)



existuje aj indolentný MCL (iMCL), ktorého vlastnosti sú bližšie skôr k biológii iných indolentných ML, a ktorý môže byť manažovaný konzervatívnejšie než konvenčný MCL (4),

- **kategória folikulového lymfómu** (FL) sa postupne „rozpadla“ na podskupinu „nizkomaligného“ FL (G1-2) a agresívnejšieho „vysokomaligného“ FL (G3). Dnes však už vieme, že FL G3 možno rozdeliť na FL G3a, ktorý vzniká najčastejšie sekundárne blastovou transformáciou nizkomaligného FL a na de novo (primárne) vznikajúci FL G3b. Pritom biologicky má FL G3a bližšie k FL G1-2, zatiaľ

čo FL G3b predstavuje biologicky odlišný nádor. Navyše, vlastnosti FL aj s tým istým stupňom malignity (gradingom) nemusia byť rovnaké, lebo sa líšia aj:

- podľa miesta vzniku tohto ML: biologické vlastnosti primárneho nodálneho FL G1 a FL G1 primárne extranodálneho, vzniknutého napríklad v tenkom čreve či koži, môžu byť odlišné, čo viedlo k vytvoreniu kategórie orgánovo-spezifických ML s odlišnou biológiou,
- podľa veku pacienta: FL pacientov detského veku je biologicky odlišný od FL dospelých.

Tabuľka 2. Podtypy MCL a ich biologické prejavy

Typ MCL	Biologické prejavy
malobunkový („konvenčný“)	agresívny
malobunkový, typu marginálnej zóny („monocytoidný vzhľad“)	indolentný, ak spĺňa charakteristiku iMCL
blastoidný histologicky lymfoblastoidný alebo pleomorfný patogeneticky primárny alebo sekundárny (vzniká blastovou transformáciou malobunkového)	agresívny

■ **kategória veľkobunkového CD20 pozitívneho B-bunkového ML**, v SZO klasifikácii pôvodne definovaná so snahou o „homogenizáciu“ kategórie tohto agresívneho ML, sa dnes „rozpadla“ na viacero skupín, respektíve podskupín (sumarizáciu viď v tabuľke 1 a ďalej) s rozdielnym stupňom agresivity a tým aj rozdielnou prognózou (5). Aj tu sa, podobne ako v kategórii FL, uplatnil, aj keď nedokonale, princíp definície podtypov podľa orgánovo-, vekovo-, ale aj etiologicky-špecifických parametrov. Najčastejšie je však difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL), bližšie nešpecifikovaný (NOS – z angl. „not otherwise specified“),

■ **Burkittov lymfóm** (BL) ako biologicky vysokoagresívny ML je, v porovnaní s minulosťou so „zúžením“ kritérií jeho definície v SZO klasifikácii, pomerne presne vymedzený. Spresnenie kritérií viedlo aj k oddeleniu relatívne zriedkavých veľkobunkových ML B-radu (tvoria menej ako 10 % všetkých), ktoré svojimi parametrami stoja na rozhraní DLBCL a BL, a ktoré po komplexnej analýze nemožno jednoznačne zaradiť do žiadnej z týchto kategórií. Pre ne SZO klasifikácia vytvorila novú provizórnu kategóriu „B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný, s intermediárnymi črtami medzi DLBCL a BL“ (BCLU). Zmyslom tejto kategórie bolo ponechať priestor na ďalšie štúdie, ktoré by objasnili biológiu týchto nádorov a umožnili do budúcnosti lepšiu klasifikáciu (1, 2).

Faktory, ktoré ovplyvňujú biologickú povahu ML a súvisia s ich biologickými prejavmi

Pochopenie biologickej heterogenity (nie len) diskutovaných chorobných lymfómových jednotiek platnej klasifikácie podľa SZO (1) vyžaduje odpoveď na otázku, čo vlastne určuje biologickú povahu ML. Odpoveď na ňu je nesmierne zložitá, ale pri vedomí istej a aj priestorovo nevyhnutnej simplifikácie ju možno sumarizovať takto: na heterogenite biologickej povahy ML sa podieľajú faktory identifikovateľné a) patológom – analýzou (biopticky) vyšetřovaného tkaniva ML, ako aj b) klinikom – analýzou všetkých do-

stupných laboratórných a klinických parametrov. Súčasne je vhodné pripomenúť, že diagnóza a odhad biologických vlastností ML nie sú založené na hodnotení jedného izolovaného kritéria, vždy sa tu vyžaduje uplatniť multiparametrický prístup. Tu sa pokúsime o stručnú sumarizáciu biologicky relevantných parametrov s dôrazom na faktory, ktoré identifikujeme my, patológovia.

Medzi najdôležitejšie biopicky identifikovateľné parametre patria:

- histomorfologicky identifikovateľné faktory:
 - *rozsah, rastové črty a topografia nádorovej infiltrácie*: napríklad parciálna verus úplná infiltrácia daného orgánu. Parciálna môže signalizovať biologicky priaznivejšie včasné štádium nádoru, rovnako môže byť prognosticky dôležité rozumiť aj rastovej a topografickej charakteristike nádoru. Tak napríklad MCL vzniká primárne v plášťovej zóne, postupne sa stáva nodulárnym a v pokročilom štádiu vykazuje difúzny rast, pričom prognóza difúzneho je horšia (1, 6). Podobne pre prognózu FL je dôležitá identifikácia difúzných oblastí nádoru v nádorovom infiltráte a kvantifikácia ich rozsahu. Ďalším príkladom je CLL – medzi jej klasické prognostické faktory patrí aj typ infiltrácie identifikovateľný v biopsii kostnej drene (difúzna verus non-difúzna) a najmä jej rozsah a podobne,
 - *histocytológia nádorovej infiltrácie*: vo všeobecnosti platí, že všetky non-Hodgkinove lymfómy s morfológiou „blastov“ predstavujú vysokomaligne agresívne nádory. To však neznamená, že všetky malobunkové sú indolentné, napríklad aj konvenčný (malobunkový) MCL prebieha zväčša ako agresívne ochorenie. Výnimky sú aj v tejto oblasti, takou je už diskutovaný indolentný MCL. Tu možno uviesť dôležitosť multiparametrického hodnotenia, lebo iMCL sa obyčajne prejavuje splenomegáliou, ako non-nodálne ochorenie (s minimálnou alebo žiadnou lymfadenopatiou) a prípadnou leukemickou fázou a charakterizujú ho

ďalšie parametre identifikovateľné patológom a genetickou analýzou, ako je absencia expresie SOX11 a mutácií *TP53* génu, mutované IgVH gény a nekomplexný karyotyp (4). Navyše histocytológia MCL je zložitá téma, lebo existuje viacero variantov tohto lymfómu (tabuľka 2). Hodnotenie blastovej morfológie je však vo všeobecnosti pre patológa dôležité pre identifikáciu agresívnejších stavov, napríklad pre identifikáciu blastovej transformácie malobunkových ML (viď ďalej), pre rozlíšenie FL G1-2 verus FL G3 (rozhoduje podiel blastov v definovanom zornom poli nádoru) (1),

- *index mitotickej aktivity (MAI)*: fakt, že biologicky agresívnejšie nádory vykazujú vyšší MAI než indolentné, je viac než plauzibilný a najnázornejším príkladom je vysoký MAI v BL, DLBCL a blastoidnom MCL.

■ imunohistochemicky (IHC) identifikovateľné faktory:

- tie využívame najmä na identifikáciu diagnosticky, ale aj biologicky a prognosticky významnej fenotypovej expresie nádorových buniek (napríklad expresia ZAP70 proteínu ako negatívny prognostický marker v CLL, expresia SOX11 v agresívnom MCL, expresia p53 proteínu, prípadne myc proteínu ako negatívny prognostický znak DLBCL). V prípade DLBCL používame fenotypovú analýzu podľa rôznych definovaných algoritmov ako „náhradu“ za ekonomicky a metodicky náročnejšiu analýzu profilu génovej expresie a na stratifikáciu DLBCL NOS na prognosticky priaznivejší takzvaný GCB typ verus nepriaznivejší non-GCB typ DLBCL, respektíve ešte pre zložitejšiu biologickú stratifikáciu (napríklad pozitívna expresia bcl2 proteínu v GCB type sa považuje za prídavný negatívny prognostický faktor). Súčasne treba priznať, že táto časť biopckej diagnostiky trpí na nekonzistentnosť a nízku reproduciabilitu, vyžaduje centrálnu hodnotenie a táto stratifikácia sa neodporúča pri rozhodovaní o liečbe (2),
- IHC hodnotenie proliferáčného (Ki-67) indexu má vysokú výpovednú hodnotu, analogicky ako MAI – napríklad umožňuje stratifikáciu MCL do dvoch prognostických skupín (1). Príkladom extrémne vysokého indexu je BL, v ktorom dosahuje hodnotu až „100 %“, vysoké

hodnoty sú charakteristické pre DLBCL, blastoidný MCL, ako aj pre blastovú zložku transformujúcich sa indolentných ML.

- iné biologické faktory nádorových buniek: tu ide najmä o hodnotenie *genetických a molekulovo-biologických zmien* nádorových buniek, ktorými sa identifikuje prvá a prípadne druhá či tretia genetická „zmena“ (napríklad pri progresii a transformácii) (7,8), alebo komplex prognosticky relevantných zmien, modifikácie histónu, epigenetické a iné zmeny, a to:

- buď priamo, *in-situ* v nádorovej bunke či tkanive (FISH metódou) – napríklad dôkaz dvoch až troch súčasných prestavieb v génoch *MYC*, *BCL2* a *BCL6* identifikuje podskupinu blastových B-lymfómov s takzvanými dvojitými a trojitými genetickými zmenami („double“ a „triple hit“ B-lymfómy), ktorá predstavuje, podobne ako BL, rôzne vysokoagresívne nádory ako podskupina kategórie BCLU (9).
- alebo *analýzou DNA*. V minulosti mnohé komplexnejšie technológie, ako napríklad analýza profilu génovej expície, alebo komparatívna genomická hybridizácia, vyžadovali analýzu nefixovaného tkaniva nádoru. Dnešné moderné technológie vrátane analýz na nových moderných analyzátoroch sekvenačných analýz (NGS), situáciu zjednodušujú a možno pre ne použiť aj DNA izolovanú z fixovaného tkaniva (10). Platí to pre multiplexné génové analýzy alebo komplexné analýzy expície celých skupín relevantných génov a podobne.

- parametre mikroprostredia a bunkovej signalizácie medzi nádorovou bunkou a jej prostredím sa ukazujú ako relevantné biologické faktory nádorového ochorenia typu ML (a nielen ML) s prognostickým významom a potenciálom liečby. Jednou z prvých kompaktných štúdií v tejto oblasti bola práca Dava et al. (11), ktorí ukázali, že hodnotenie imunitnej odpovede vo FL s rozlíšením na aktiváciu T-lymfocytov verus makrofágov je prognosticky významné. Dnes existujú viaceré štúdie viacerých typov ML vrátane DLBCL a FL zamerané na hodnotenie makrofágov asociovaných s nádorom (tzv. TAM 1. a 2. typu – z angl. tumor-associated macrophages), rôznych populácií leukocytov a lymfocytov, ktoré sú biologicky významné (12). Rozvoj poznatkov o mikroprostredí ML vysvetľuje do istej miery aj biologické rozdiely orgánovo-špecifických ML a je dnes už veľmi komplexný.

Medzi najdôležitejšie klinicky identifikovateľné biologické parametre ML patria:

- základné klinické parametre zisťované u každého pacienta s ML, čo zahŕňa vek pacienta a jeho *výkonnostný stav* vrátane prípadných komorbidít (tzv. performance status),
- zhodnotenie rozsahu ochorenia v nodálnych a extranodálnych štruktúrach – v slezine, mediastíne, kostnej dreni, t. j. takzvaná vysoká verus nízka nádorová „nálož“,
- analýza základných biochemických (napríklad LDH) a hematologických parametrov krvného obrazu (počet leukocytov). Mnohé z nich majú významnú prognostickú výpovednú hodnotu. Preto sú zväčša tieto parametre numericky sumarizované do skórovacích systémov a vyjadrované ako prognostické indexy. Príkladom je všeobecne akceptovaný *medzinárodný prognostický index* pre non-Hodgkinove ML (tzv. IPI), prípadne prognostický index prispôbený veku (aaIPI – z angl. age adjusted IPI), alebo indexy špecifické pre niektoré kategórie ML, ako je napríklad *medzinárodný prognostický index pre FL a MCL* (FLIPI, FLIPI-2, MIPI), alebo recentne upravované prognostické indexy aj pre pacientov liečených biologickou cieľenou liečbou, napríklad DLBCL (6, 8, 13),
- dôležitý je aj stav imunity pacienta, lebo nádory rovnakej morfológie a rovnakého alebo blízkeho fenotypu sa môžu odlišovať u *imunokompetentného* a u *pacienta s imunodeficienciou*. Príkladom môžu byť niektoré podtypy DLBCL (tabuľka 1),
- za prognostický biologický parameter sa považuje aj parameter liečebnej odpovede a *dosiahnutie* či *nedosiahnutie remisie*, *respektíve jej stupňa*, hodnotené klinickými kritériami, testami minimálnej reziduálnej choroby, zobrazovacími metódami (PET/CT), ako aj ďalšie parametre, ktorých opis presahuje možnosti tohto článku.

Klinická a biologická progresia a blastová transformácia ako prejav zvýšenej biologickej agresivity ML

Blastová alebo vysokomaligna transformácia ML je fenomén spojený s progresiou ochorenia, nárastom rizika refraktérnosti na liečbu a očakávaním horšieho prežívania či smrti pacienta. Blastová transformácia je osobitnou formou progresie ML (niekedy označovanou aj ako konverzia, transmutácia, evolúcia či dediferenciácia). Definícia *progresie ML* je vzhľadom na viacvýzna-

movosť tohto deskriptívneho pojmu pomerne zložitá (14). Progresia všeobecne je definovaná ako proces, v rámci ktorého pôvodný nádor kumulatívne nadobúda agresívnejšie biologické, morfológické a/alebo klinické vlastnosti – preto možno hovoriť o *progresii biologickej, morfológickej a/alebo klinickej*, ktoré sa však úplne neprekrývajú a ani nie sú významovo ekvivalentné. Pojem *klinická progresia* totiž zahŕňa zväčšenie nádorovej masy, disemináciu ochorenia, postihnutie nových oblastí, zmenu lokalizovaného ochorenia na generalizované, primárnu rezistenciu na liečbu či relaps po iniciálnej liečbe. Pojem *biologická progresia* zase označuje jav, keď nádorový klon v dôsledku genetických alterácií a funkčných zmien nadobúda určitú selektívnu rastovú výhodu s malígnejším fenotypom. Samotná *blastová, respektíve vysokomaligna transformácia* je definovaná striktnejšie, a to ako histomorfológicky verifikované zvrhnutie malobunkového indolentného ML do agresívnejšieho a jednoznačne odlišiteľného typu, pričom obe tieto konkurenčné či sekvenčné formy/entity musia byť klonálne príbuzné. Transformácia je teda klonálny vývoj s permanentnou a ireverzibilnou zmenou kvalitatívnych vlastností ochorenia, keď sa menej agresívny ML mení do agresívnejšej formy, a to buď *v rámci jednej lymfómovej kategórie*, alebo *do novej entity* (15). Transformácia sa môže prejaviť vznikom následného (sekvenčného) agresívneho typu/variantu ML u pacienta s preexistujúcim menej maligným lymfómom, alebo sa prejavuje koexistenciou nízkomaligného lymfómu s vysokomaligným. Tieto ML, respektíve komponenty pritom nemusia byť zachytené súčasne, t. j. *synchrónne*, ale môžu sa vyskytnúť aj *asynchrónne*, a to buď v odlišnom čase, alebo v rozdielnej anatomickej lokalizácii. Navyše v závislosti od rozsahu alebo štádia ochorenia, sa môže *transformácia* prejaviť *ako proces lokalizovaný*, alebo naopak, môže byť prejavom procesu, ktorý je už *systémový, diseminovaný*. Blastová transformácia často nastáva v extranodálnej lokalizácii a možno ju považovať za viac-menej prirodzenú biologickú vlastnosť ML, s ktorou sa najčastejšie stretávame pri malobunkových indolentných B-NHL. Je to viackrokový a heterogénny proces, ktorý dnes vieme diagnostikovať, opísať a aspoň čiastočne vysvetliť, ale nevieme ho jednoznačne či dostatočne efektívne predikovať a ani mu účinne predchádzať.

Vzhľadom na problémy s definíciou a chápaním blastovej progresie, rôznou dĺžkou sledovania pacientov a iným, incidencia blastovej transformácie nie je presne známa. Najčastejšie

sa blastová transformácia uvádza pri FL (dosahuje 25 – 35 % prípadov, podľa niektorých štúdií dokonca až 60 %) a pri MZBL vrátane MALT-lymfómov, tu sa frekvencia transformácie pohybuje v rozpätí 10 – 30 % (16). V literatúre je pozornosť venovaná aj CLL/SLL, kde sa frekvencia transformácie nezriedka uvádza v rozpätí 5 – 10 %, ale v skutočnosti dosahuje len 1,5 – 3 %.

Pre úplnosť tohto prehľadu ešte treba dodať, že v praxi sa stretávame aj s opačným fenoménom, než je blastová transformácia, a to s tzv. „downgradingom“ ML. Prejavuje sa objavením/relapsom menej agresívneho ML, respektíve komponentu v priebehu alebo po liečbe lymfómu s vyšším stupňom malignity. Vysvetľuje sa eradikáciou senzitívnejšieho, rýchlejšie proliferujúceho blastového komponentu a prežitím proliferácie menej aktívneho, indolentného. Otáznym je aj vplyv liečby na diferenciaciu nádorových buniek. Osobitným typom „downgradingu“ je diskordancia medzi morfológiou nádoru, respektíve jeho zložiek v rozdielnych anatomických lokalizáciách. Najčastejšie sa stretávame s diskordanciou medzi blastovým nádorom a malobunkovými nádorovými infiltrátmi v kostnej dreni, a to nielen v postterapeutickej, ale aj predterapeutickej fáze. Tento fenomén sa vysvetľuje rôznou afinitou, schopnosťou prieniku a prežívaním indolentného a blastového komponentu v rozdielnych kompartmentoch a mikroprostrediach. Treba však zdôrazniť, že veľká časť sekundárne identifikovaných infiltrátov typu indolentného lymfómu býva klonálne nepríbuzná s pôvodným blastovým ML.

Záver

Záverom možno konštatovať, že pochopenie biologických vlastností malígnych lymfómov je *conditio sine qua non* pre ich správnu multiparametrickú diagnostiku, určenie klinického štádia ochorenia a správneho klinického a terapeutického manažmentu. Nevyhnutnou súčasťou týchto rozhodovacích procesov a zlepšenia osudu pacientov je tímová spolupráca všetkých zainteresovaných odborníkov klinickej praxe s využitím princípov centralizovanej diagnostiky a liečby týchto nádorových ochorení.

Práca bola podporená grantom VEGA SR, č.1/0378/12, ako aj projektami MBRKM a BioMed Martin (ITMS kód 26220220113, resp. 26220220187), ktoré sú riešené na JLF UK a spolufinancované z prostriedkov EÚ.

Literatúra

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2008.
2. deJong D. Novel lymphoid neoplasms – the borderland between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. *Haematologica*. 2009;94(7):894–896.
3. Lymfómová skupina SR. Plank L, Vranovský A, eds. *Stratégia liečby malígnych lymfómov*. Princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby malígnych lymfómov. 2nd ed. 2011. Dostupné na: <www.lymphoma.sk>.
4. Fernandez V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(4):1408–1418.
5. Gurbaxani S, Anastasi J, Hyjek E. Diffuse large B-cell lymphoma – more than a diffuse collection of large B cells. An entity in search of a meaningful classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;33:1121–1134.
6. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2012;87(6):604–609.
7. Brodtkorb M, Lingjaerde OC, Huse K, et al. Whole-genome integrative analysis reveals expression signatures predicting transformation in follicular lymphoma. *Blood*. 2014;123:1051–1054. published ahead of print December 19, 2013, doi:10.1182/blood-2013-07-512392
8. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Annals of Oncology*. 2013;24:561–576.
9. Pillai R, Sathanoori M, Van Oss SB, et al. Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):323–332.
10. Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*. 2014;123:1214–1217. published ahead of print January 7, 2014, doi:10.1182/blood-2013-11-536433
11. Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *NEJM*. 2004;351(21):2159–2169.
12. Koch K, Hoster E, Unterhalt M, et al. The composition of the microenvironment in follicular lymphoma is associated with the stage of the disease. *Human Pathol*. 2012;43:2274–2281.
13. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–842.
14. Matolcsy A. High-grade transformation of low-grade non-Hodgkin's lymphomas: mechanisms of tumor progression. *Leukemia Lymphoma*. 1999;34:251–259.
15. Müller-Hermelink HK, Zettl A, Pfeifer W, et al. Pathology of lymphoma progression. *Histopathology*. 2001;38:285–306.
16. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Practice Res Clin Haematol*. 2011;24:147–163.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.

Ústav patologickej anatómie JLF UK a UNM

Kollárova 2, 036 59 Martin
plank@jfm.uniba.sk

