

Lymfom z pláštových buněk: proměny poznání patofyziologie a léčebných možností v posledních 20 letech

doc. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

I.interní klinika- hematologie, 1. LF UK a VFN

Zralé lymfoproliferace představují nejčastější typ hematologických malignit. Zralé lymfoproliferace vznikají maligní transformací lymfocytů v průběhu jejich diferenciaci a klonální expanze v sekundárním lymfatickém folikulu. I když se v případě zralých lymfoproliferací nejedná o poruchu krvetvorných kmenových buněk (ale periferních lymfocytárních klonů), prokázali jsme, že u pacientů s NHL je hematopoéza deregulovaná, a to i u pacientů bez měřitelné infiltrace kostní dřeně lymfomem. Dále jsme ukázali, že zdraví Asiaté mají výrazně nižší počet pro-B lymfocytů v kostní dřeni než kavkazská rasa, což může vysvětlovat výrazně nižší incidenci chronické lymfatické leukémie na Dálném Východě ve srovnání se Západní Polokoulí.

NHL lze dělit na indolentní (neagresivní) a agresivní lymfomy. Indolentní lymfomy mohou transformovat do agresivních. Mezi nejčastější typy agresivních lymfomů patří difuzní velkobuněčný B-lymfom a lymfom z pláštových buněk (mantle cell lymfom, MCL). Jako první na světě jsme popsali případ transformace z chronické lymfatické leukémie do MCL. Terapeutický algoritmus primoterapie MCL doznal v poslední dekádě řady modifikací, které významně zlepšily prognózu pacientů. Mezi klíčové milníky léčby MCL lze zařadit implementaci vysokodávkovaného cytarabinu (araC) do indukčních léčebných režimů nebo udržovací terapie pomocí monoklonální protilátky rituximab. Retrospektivní analýza 143 mladších pacientů léčených homogenně dle tzv. Nordického protokolu jasně potvrdila, že udržovací rituximab výrazně prodlužuje období do progresu choroby v kontextu tohoto široce používaného indukčního režimu. V rámci kooperativní lymfomové skupiny jsme koncipovali prospektivní studii pro starší pacienty s nově diagnostikovaným MCL, která hodnotila účinnost alternace standardně užívaného režimu R-CHOP s vysokodávkovaným araC. Do studie bylo zařazeno 73 pacientů z 5 hematologických center České republiky. Prokázali jsme, že implementace cytarabinu do léčebného algoritmu u starších pacientů představuje vysoce účinný a bezpečný režim. Kromě toho jsme odhalili, že stanovení minimální reziduální choroby pomocí PCR ztratilo v éře udržovacího rituximabu prognostický význam, pravděpodobně díky imunologické kontrole zbytkové choroby.

Myší modely lymfomů, tzv. *patient-derived lymphoma xenografts*, představují relevantní modely pro preklinické studium biologie a experimentálních léčebných postupů. Pomocí námi odvozených PDX modelů MCL jsme prokázali, že kombinovaná léčba pomocí inhibitorů antia-poptotických proteinů BCL2 (venetoclax) a MCL1 (S63845) vykazuje výrazný protilymfomový synergismus. Myší PDX modely lymfomů jsme využili pro *in vivo* confirmaci celé řady experimentálních léčebných postupů v rámci našich vlastních projektů i v rámci mezinárodní spolupráce.

KLENER, Pavel, FRONKOVA, Eva, BERKOVA, Adela, JAKSA, Radek, LHOTSKA, Halka, FORSTEROVA, Kristina, KULVAIT, Vojtech, VARGOVA, Jarmila FISER, Karel, PRUKOVA, Dana, ALAM, Mahmudul MASWABI, Bokang, Calvin, Lenyeletse, MICHALOVA, Kyra, ZEMANOVA, Zuzana, JANCUSKOVA, Tereza, PEKOVA, Sona, TRNENY, Marek. Mantle cell lymphoma-variant Richter syndrome: detailed molecular-cytogenetic and backtracking analysis reveals slow evolution of pre-MCL clone in parallel with CLL over several years. *Int J Cancer*. 2016 Nov 15;139(10):2252-60. IF₂₀₁₆=6.513

KLENER, Pavel, SALEK, David, PYTLIK, Robert, MOCIKOVA, Heidi, FORSTEROVA, Kristina, BLAHOVCKOVA, Petra, CAMPR, Vit, PROCHAZKA, Vit, OBR, Ales, JAKSA, Radek, KUNTSCHEROVA, Jana, BOUDOVA, Ludmila, KODET, Roman, JANIKOVA, Andrea, and TRNENY, Marek. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2019 Feb;94(2):E50-E53. doi: 10.1002/ajh.25362. Epub 2018 Dec 13. IF₂₀₁₈= 6.137

PRUKOVA, Dana, ANDERA, Ladislav, NAHACKA, Zuzana, KAROLOVA, Jana, SVATON, Michael, KLANOVA, Magdalena, HAVRANEK, Ondrej, SOUKUP, Jan, SVOBODOVA, Karla, ZEMANOVA, Zuzana, TUSKOVA, Diana, POKORNA, Eva, HELMAN, Karel, FORSTEROVA, Kristina, PACHECO-BLANCO, Mariana, VOCKOVA, Petra, BERKOVA, Adela, FRONKOVA, Eva, TRNENY, Marek, **KLENER, Pavel**. Co-targeting of BCL2 with venetoclax and MCL1 with S63845 is synthetically lethal *in vivo* in relapsed mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019 Apr 19. pii: clincanres.3275.2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3275. [Epub ahead of print] IF₂₀₁₈= 8.911