

Mogamulizumab: nová léčba pokročilých stadií kožních T buněčných lymfomů – mycosis fungoides a Sézaryho syndromu

Jindřich Polívka

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Kožní T-buněčné lymfomy tvoří vzácnou skupinu ne Hodgkinských lymfomů. Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom představují nejčastější podtypy kožních T-buněčných lymfomů. Primární kožní T-buněčné lymfomy jsou obecně nevyléčitelná onemocnění. Pokročilá stadia onemocnění jsou zatížena významnou morbiditou a mortalitou a omezenými terapeutickými možnostmi. Mogamulizumab představuje novou léčebnou možnost pro pacienty s pokročilým stadiem mycosis fungoides a Sézaryho syndromem. Přehledový článek si klade za cíl seznámit čtenáře s problematikou kožních T lymfomů a s novými léčebnými možnostmi.

Klíčová slova: mogamulizumab, mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, kožní T buněčné lymfomy, léčba.

Mogamulizumab: new treatment option for advanced stages cutaneous T-cell lymphomas – mycosis fungoides and Sezary syndrome

Cutaneous T-cell lymphomas are a rare group of non-Hodgkin lymphomas. Mycosis fungoides and Sézary syndrome are the most common subtypes of cutaneous T-cell lymphomas. Primary cutaneous T-cell lymphomas is generally an incurable disease with substantial morbidity and mortality with limited treatment options for advanced stages. Mogamulizumab represents a new treatment option for patients with advanced stage mycosis fungoides and Sezary syndrome. The aim of the review article is to introduce the reader to the field of cutaneous T-cell lymphomas and new treatment options.

Key words: mogamulizumab, mycosis fungoides, Sezary syndrome, cutaneous T-cell lymphomas, treatment.

Úvod

Kožní T-buněčné lymfomy (CTCL, cutaneous T-cell lymphomas) jsou vzácnou a heterogenní skupinou extranodálních ne Hodgkinských lymfomů. Jsou charakterizovány kožním postižením, v době stanovení diagnózy není detekovatelné mimokožní (uzlinové a orgánové) postižení. Mycosis fungoides (MF) a Sézaryho syndrom (SS) společně představují nejčastější podtyp CTCL, tvoří dvě třetiny všech CTCL. Incidence MF a SS je v České republice 2,6 případů na 1 milion obyvatel. Odhadem žije v České republice 400 pacientů s MF a SS (380 a 20 pacientů) (1, 2).

Mycosis fungoides je indolentní nádorové onemocnění s kožním postižením, které v průběhu nemoci přechází od solitárního po extenzivní kožní postižení, od stadia skvrn (patches), kožních infiltrátů (plaques) po stadium kožních nádorů (tumours) a erythrodermie. U přibližně 5–7 % pacientů se rozvine mimokožní postižení s lymfadenopatií a viscerálním postižením. Sézaryho syndrom je vzácnější agresivní nádorové onemocnění charakterizováno erythrodermií, lymfadenopatií a postižením krve nádorovými T-buňkami (3).

Prognóza pacientů s MF závisí na stadiu onemocnění. Pacienti s časným stadiem MF (IA-IIA) mají celkové přežití v řádu dekád.

Pacienti s MF ve stadiu skvrn a infiltrátů (T1) mají prognózu shodnou s věkem odpovídající populací (4). Téměř 25 % pacientů s časným stadiem MF však progreduje do pokročilého stadia. Pacienti s pokročilým stadiem MF (IIB-IVB) a se SS mají limitované přežití v mediánu 5 let (tab. 1 a 2) (5, 6, 7). Od toho se odvíjí léčebné strategie, která je rozdílná pro pacienty s časným a pokročilým stadiem MF a také pro pacienty se SS.

Léčba CTCL je obecně zaměřená na prodloužení přežití a kvalitu života. Toho lze dosáhnout zmenšením nádorového objemu navozenou remisi, zajištěním co nejdelšího udržení léčebné odpovědi, prevencí progresu či rela-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Polívka, MHA, jindrich.polivka@uhkt.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2021; 15(4): 187–193

Článek přijat redakcí: 20. 7. 2021

Článek přijat k publikaci: 10. 8. 2021

Tab. 1. TNMB klasifikace ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS (6)

T1	Skrvny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla
T2	Skrvny, papuly a/nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla
T3	Jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	Generalizovaná erytrodermie ≥ 80 % povrchu těla
N0	Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny
N1	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1
N2	Lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2
N3	Lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 3–4; pozitivní nebo negativní klonalita
NX	Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez orgánového postižení
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Atypické Sézaryho buňky ≤ 5 % cirkulujících lymfocytů
B1	Atypické Sézaryho buňky > 5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru
B2	Atypické Sézaryho buňky ≥ 1 000/μl; velká masa nádoru

Tab. 2. Stážovací systém ISCL/EORTC (2007) pro MF/SS, medián celkového přežití, 10leté přežití, 10leté přežití specifické k nemoci a 10leté riziko progresu onemocnění; (OS, celkové přežití; DSS, přežití specifické k nemoci; RDP, riziko progresu onemocnění); upraveno podle (5, 6, 7)

Klinické stadium		T	N	M	B	Medián OS, roky	10leté		
							OS, %	DSS, %	RDP, %
IA	Stadium skvrn a plaků	T1	N0	M0	B0, B1	35,5	88	95	12
IB		T2	N0	M0	B0, B1	21,5	70	77	38
IIA		T1-2	N1-2, X	M0	B0, B1	15,8	52	67	33
IIB	Stadium tumorů	T3	N0-2, X	M0	B0, B1	4,7	34	42	58
IIIA		T4	N0-2, X	M0	B0	4,7	37	45	62
IIIB	Stadium erytrodermie	T4	N0-2, X	M0	B1	3,4	25	45	73
IVA1		T1-4	N0-2	M0	B2	3,8	18	20	83
IVA2	Stadium uzlinového postižení	T1-4	N3	M0	B0-2	2,1	15	20	80
IVB		T1-4	N-3, X	M1	B0-2	1,4	18 (5leté)	18 (5leté)	82 (5leté)

psu onemocnění a úlevou od příznaků, které odpovídají míře kožního postižení. Pacienti s časným stadiem MF jsou primárně léčeni na kůži cílenou léčbou (např. lokální kortikosteroidy, fototerapie, lokální radioterapie, lokální chemoterapie). Systémovou léčbu naopak vyžadují pacienti s časným stadiem MF s rezistentním postižením, pacienti s pokročilým stadiem MF a pacienti se SS. Mezi používanou systémovou léčbu u MF a SS patří retinoidy, interferon alfa-2a, methotrexát, brentuximab vedotin, alemtuzumab a cytotoxická chemoterapeutika, podávaná v monochemoterapii (např. gemcitabin, chlorambucil, etoposid) nebo v polychemoterapii (např. ICE, CMED). V současné době jsou obě onemocnění nevyléčitelná. Jedinou potenciálně kurativní léčbou pro přísně vybrané pacienty je alogenní transplantace krvetvorby (HSCT). Léčebné strategie u MF a SS uvádí přehledně tabulka 3 a 4 (8–21). Na základě výsledků klinické studie MAVORIC doplňuje systémovou léčbu mogamulizumab (MOGA).

Mogamulizumab

Mogamulizumab (Poteligeo) je humanizovaná defucosylovaná monoklonální protilátka IgG1 kappa, která je namířena proti C-C chemokinovému receptoru typu 4 (CCR4). CCR4 je receptor spářený s G proteinem pro C-C chemokiny, který se je důležitý pro migraci T lymfocytů do kůže a míst kožního zánětu (22, 23). CCR4 je exprimován především na regulačních T-buňkách (Tregs) a na pomocných T-buňkách typu 2 (Th2), ale může být exprimovaný také na paměťových T-buňkách (Tm), monocitech, krevních destičkách, neuronech a endoteliálních buňkách. CCR4 je nadměrně exprimovaný na maligních Tregs a T buňkách téměř ve všech případech ATLL (adultní T-leukemie/lymfom) a u většiny CTCL, včetně mycosis fungoides a Sézaryho syndromu. Selektivní vazba mogamulizumabu na buňky exprimující CCR4 indukuje buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách (ADCC; antibody-depended cellular cytotoxicity) a depleci cílových buněk. Defukosylace Fc

oblasti vede u mogamulizumabu k silnější ADCC než u tradičních glykosylovaných protilátek (24, 25).

Výsledky klinické studie fáze I/II prokázaly slibnou bezpečnost a účinnost mogamulizumabu u CTCL. Do studie bylo zahrnuto 22 subjektů s MF a 19 se SS. Medián věku byl 66 let (35–85 let), medián počtu předchozích systémových terapií byl 3 a 63 % pacientů mělo onemocnění ve stadiu IV. Ve fázi II této studie bylo použito dávkování 1,0 mg/kg týdně po dobu 4 týdnů, následně každé 2 týdny až do progresu. Podobně jako v případě ATLL nepozorovali výzkumníci žádnou toxicitu omezující dávku. Celková četnost odpovědí (ORR) byla 37 %, vyšší v podskupině se SS (47 %) než v MF (29 %) (26). Další studií fáze II s mogamulizumabem u CTCL byla multicentrická studie v Japonsku, ve které bylo zařazeno 38 pacientů s CTCL a PTCL vybraných na základě positivity CCR4 (po screeningu 65 kandidátů). Pacienti dostávali MOGA v léčebném schématu 1 mg/kg týdně pouze po dobu osmi cyklů. ORR, hodnocená podle kritérií Mezinárodní pracovní skupiny, vhodných spíše pro PTCL, byla 35 % (CR – kompletní odpověď – dosáhlo 14 %). V podskupině pacientů s CTCL byla ORR (při použití hodnocení složeným skóre odpovědí) 50 % (4 z 8 pacientů) (27).

Mogamulizumab byl FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA) a EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) schválen v roce 2018 pro léčbu pacientů s relapsem nebo refrakterní MF a SS, kteří byli dříve léčeni alespoň jednou systémovou léčbou (22, 23). Podkladem pro toto schválení byly výsledky klinické studie MAVORIC (15, 28).

Klinická studie MAVORIC

Studie MAVORIC byla mezinárodní multicentrická otevřená randomizovaná klinická studie fáze III s aktivní kontrolou, která probíhala v 61 centrech v USA, ve státech Evropy, v Japonsku a v Austrálii. Do studie byli zařazeni dospělí s relabující nebo refrakterní MF nebo SS ve stadiu IB–IVB po alespoň jedné předchozí systémové léčbě. Pacienti byli stratifikováni podle podtypu CTCL (MF, SS) a klinického stadia (IB–II, III–IV) a byli náhodně přiděleni k léčbě mogamulizumabem ve schváleném dávkování 1,0 mg/kg intravenózně (ve schématu: 1. cyklus 1., 8.,

INZERCE

Tab. 3. Přehled léčby MF (upraveno podle 21)

Klinické stadium	1. linie léčby	2. a další linie léčby
Časná stadia MF IA–IIA; T1–2N1, 2XM0B0–1	Sledování Léčba cílená na kůži: Lokální kortikosteroidy Fototerapie (UVB/PUVA) Lokální radioterapie, lokální povrchové ozáření elektrony Lokální chemoterapie (karmustin) Imiquimod	Interferon-α-2a Retinoidy (bexaroten, acitretin) Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný methotrexát Brentuximab vedotin Mogamulizumab
Pokročilá stadia MF IIB–IVB; T3–4N0–3, XM0–1B0–2	Interferon-α-2a Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný methotrexát Monochemoterapie (gemcitabin, chlorambucil) ECP	Bexaroten Monochemoterapie (gemcitabin, chlorambucil, etoposid, cyklofosfamid, metotrexát) Brentuximab vedotin Mogamulizumab Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Polychemoterapie (CHOP, ICE, CMED)

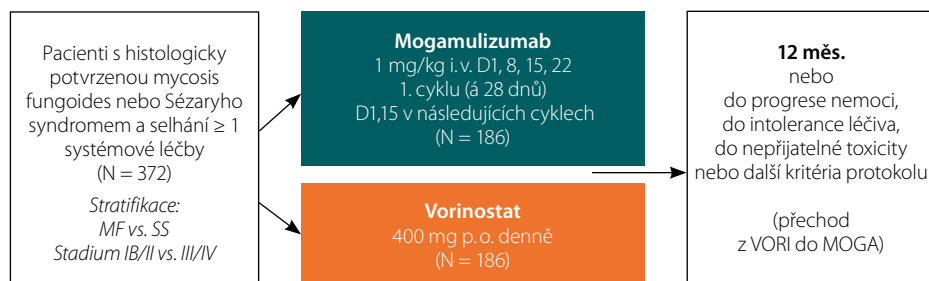
MF – mycosis fungoides; CHOP – cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison; ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; CMED – cyklofosfamid, methotrexát, etoposid, dexametazon)

Tab. 4. Přehled léčby SS (upraveno podle 21)

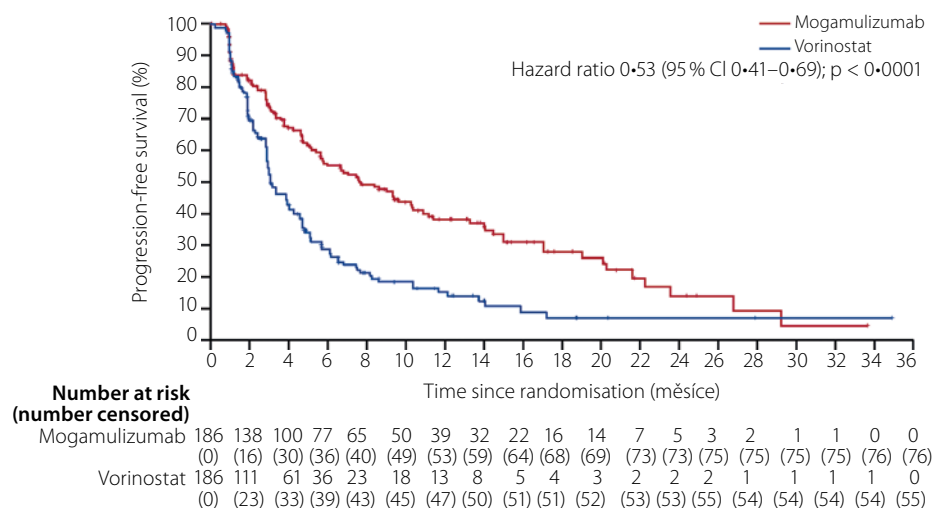
Sézaryho syndrom IVA–IVB; T1–4N0–2XM0–1 B2	1. linie léčby	2. a další linie léčby
	ECP Interferon-α-2a Chlorambucil + prednison Nízkodávkovaný metotrexát	Bexaroten Metotrexát Alemtuzumab Mogamulizumab Alogenní transplantace krvetvorných buněk Chemoterapie (gemcitabin, CHOP, ICE, IE, CMED)

SS – Sézaryho syndrom; ECP – extrakorporální fotoferéza; CHOP – cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, prednison; ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; IE – ifosfamid, etoposid; CMED – cyklofosfamid, metotrexát, etoposid, dexametazon

Obr. 1. Schéma klinické studie MAVORIC (15)



Obr. 2. Doba do progrese (PFS) (převzato z 15)



15. a 22. den, 2. a další cyklus 1. a 15. den; cyklus trval 28 dnů) nebo k léčbě komparátorem: vorinostat (VORI) 400 mg perorálně denně. Léčba pokračovala až do progrese onemocnění (PD) nebo nepřijatelné toxicity. Při neúčinnosti nebo nežádoucích účincích byl povolen přechod z VORI na MOGA (Obr. 1, Tab. 5). Do studie byli zařazeni pacienti bez ohledu na stav exprese CCR4 v nádoru. Ze studie byli vyloučeni pacienti s prokázanou histologickou transformací, po předchozí alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (HSCT) a s aktivním autoimunitním onemocněním. Do studie bylo zařazeno 372 pacientů, vstupní charakteristiky souboru shrnuje tabulka 5.

Cílem studie bylo vyhodnotit účinnost a bezpečnost mogamulizumabu. Primárním cílem studie bylo přežití bez progrese (PFS), které činilo 7,7 měsíce u MOGA ve srovnání s 3,1 měsíce ve skupině s VORI (Obr. 2). Sekundárními cíli studie byly celková četnost odpovědi (ORR) hodnocená celkovým složeným skóre odpovědi (odpovědi v jednotlivých kompartmentech: kůže, lymfatické uzliny, vnitřní orgány, krev), délka trvání odpovědi (DOR) a kvalita života hodnocená SKINDEX-29, FACT-G, EQ-5D-3L a ItchyQoL. Ve skupině s MOGA byla ORR 28 % oproti 5 % ve skupině s VORI, DOR ve skupině s MOGA činilo 14,1 měsíce oproti 9,1 měsíce ve skupině s VORI. Ve skupině s MOGA došlo ke statisticky významnějšímu zlepšení příznaků, funkce i celkové kvality života pacientů oproti VORI. Pacienti s největší symptomovou zátěží a funkčním postižením měli z MOGA větší prospěch z hlediska kvality života (15, 28, 29).

Tab. 5. Vstupní charakteristiky souboru studie MAVORIC (převzato z 15)

	Mogamulizu- mab (n = 186)	Vorinostat (n = 186)
Věk, roky	64 (54–73)	65 (56–72)
Věkové skupiny		
< 65	99 (53 %)	89 (48 %)
≥ 65	87 (47 %)	97 (52 %)
Pohlaví		
Muž	109 (59 %)	107 (58 %)
Žena	77 (41 %)	79 (42 %)
Rasa		
Bílá	125 (67 %)	135 (73 %)
Jiná	37 (20 %)	26 (14 %)
Neuvedeno	24 (13 %)	25 (13 %)
ECOG		
0	106 (57 %)	104 (56 %)
1	78 (48 %)	82 (44 %)
2	2 (1 %)	0
Doba od diagnózy k podání první dávky hodnoceného léčiva, měsíce	41,0 (17,4–78,8)	35,4 (16,2–68,2)
Typ nemoci		
MF	105 (56 %)	99 (53 %)
SS	81 (44 %)	87 (47 %)
Aktuální klinické stadium		
IB–IIA	36 (19 %)	49 (26 %)
IIB	32 (17 %)	23 (12 %)
IIIA–IIIB	22 (12 %)	16 (9 %)
IVA1	73 (39 %)	82 (44 %)
IVA2	19 (10 %)	12 (6 %)
IVB	4 (2 %)	4 (2 %)
Počet podaných předchozích systémových terapií	3 (2–5)	3 (2–5)
Předchozí léčby CTCL		
Bexarotene	107 (58 %)	110 (59 %)
Interferon	81 (44 %)	94 (51 %)
Konvenční chemoterapie	108 (58 %)	94 (51 %)
Romidepsin	45 (24 %)	32 (17 %)
Alemtuzumab	19 (10 %)	16 (9 %)
Pralatrexate	14 (8 %)	13 (7 %)
Brentuximab vedotin	16 (9 %)	4 (2 %)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; konvenční chemoterapie jako systémová léčba mohla být použita jako monochemoterapie nebo v kombinaci s jinými léčivy.

Zhodnocení výsledků ad-hoc analýzami mogamulizumabu přinesly další zajímavé výsledky. U pacientů se SS byla ORR na MOGA vyšší než u pacientů s MF (37 % oproti 21 %). ORR závislá na stadiu u MOGA byla nejvyšší u klinických stadií IV (36 %) oproti stadiím IB–IIA nebo IIB (19 %, 16 %). V jednotlivých hodnocených kompartmentech byla vyšší odpověď zaznamenána v krvi (68 %) a na kůži (42 %) než v lymfatických uzlinách (17 %). Odpověď v postižených vnitřních orgánech nebyla zaznamenána (0 %). Výsledky byly konzistentní s výsledky nezávislých hodnotitelů (tab. 6). Odpovědi na MOGA se vyskytovaly napříč širokého rozmezí exprese CCR4. Medián exprese CCR4 u 290 vyšetřených pacientů byl 80 % (rozmezí 1–100 %). Další post hoc analýza neprokázala žádný rozdíl v ORR u MOGA podle počtu předchozích systémových terapií, typu nebo imunitní aktivity poslední před-

chozí terapie (30). Konečně post hoc analýza ukázala u MOGA prodloužení doby do další léčby (TTNT) napříč všemi stadii a oběma typy onemocnění oproti VORI (31).

Nejčastějšími nežádoucími účinky mogamulizumabu s výskytem u více než 20 % pacientů byly reakce na infuzi, kožní erupce, průjem, únava, muskuloskeletální bolesti a infekce horních cest dýchacích. Další nežádoucí účinky s výskytem u méně než 10 % pacientů byly kožní infekce, horečka, nevolnost, trombocytopenie, anémie, bolesti hlavy, zácpa, mukosidita. Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly hlášeny u 41 % pacientů (shodně jako ve skupině s vorinostatem), nejčastěji se jednalo o horečku a celulitidu. Celkem 19 % pacientů přerušilo léčbu MOGA z důvodu toxicity (ve skupině s VORI 23 %). V souvislosti s léčbou MOGA došlo ke dvěma úmrtím, příčinou byla sepsa a polymyozitida a v jednom případě

došlo k úmrtí nesouvisejícím s léčbou při progresi onemocnění. Ve skupině s VORI bylo zaznamenáno 9 úmrtí (15).

Diskuze

V léčbě B nehodgkinských lymfomů přineslo revoluci zavedení monoklonální protilátky rituximabu do léčby s významným zlepšením přežití pacientů (32, 33). U T nehodgkinských lymfomů, včetně CTCL, nebyla dosud taková, bezpečná a cílená protilátka vyvinuta. Používaná systémová léčba u MF a SS vykazuje obecně nízkou četnost odpovědí, která se pohybuje od 14 % do 60 % (většinou 20–30 %). Medián trvání odpovědi zřídka přesahuje 12 měsíců s krátkou TTNT, často trvajících pouze několik měsíců (34, 35, 36).

Brentuximab vedotin (Adcetris), anti-CD30 protilátka konjugovaná s monomethylauristatinem E, vykázal ve studii ALCANZA vysokou účinnost u pacientů s CD30+ CTCL (ORR ve 4. měsíci 56 %) a byl schválen FDA a EMA v roce 2017 v léčbě CD30+ CTCL: PCALCL (primární kožní anaplastický velkobuněčný T lymfom) a CD30+ MF po nejméně jedné systémové léčbě (14). Výsledky byly potvrzeny ve dvou dalších doplňkových otevřených studiích u pacientů s relabujícím CD30+ CTCL bez ohledu na úroveň exprese CD30, včetně pacientů s MF a PCALCL, pacientů se SS, LyP (lymfomatoidní papulóza) a smíšenou histologií CTCL. ORR u MF byl 54–66 % a SS 50 % (PCALCL 67 %; LyP 92 %; smíšená CTCL histologie 82–85 %). Brentuximab vedotin v léčbě CD30+ CTCL je v České republice dostupný, pro úhradu hrazenou z prostředků zdravotního pojištění je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Alemtuzumab (Campath), humanizovaná anti-CD52 monoklonální protilátka, prokázal dobrou účinnost u MF a SS (ORR 51–85 %). Při obvyklém dávkovacím schématu je však zatížen nepříjemnou vysokou toxicitou v důsledku deplece T a B buněk. Alemtuzumab je pro vybrané pacienty s MF a SS, především s krevním postižením, podáván v nízkém dávkování v zajištění specifickou podpůrnou péčí (17, 18, 19, 20). V současné době je v České republice dostupný v „named patient program“.

Inhibitory histondeacetylázy jsou dalšími možnostmi systémové léčby. Vorinostat byl schválen FDA v léčbě CTCL v roce 2006 a ro-

Obr. 6. Hodnocení léčebných odpovědí výzkumníky (převzato z 15)

	Mogamulizumab (n = 186)	Vorinostat (n = 186)
Podíl pacientů s celkovou odpovědí*	52/186 (28 %)	9/186 (5 %)
Celkové odpovědi v podskupinách pacientů		
MF	22/105 (21 %)	7/99 (7 %)
SS	30/81 (37 %)	2/87 (2 %)
IB nebo IIA	7/36 (19 %)	5/49 (10 %)
IIB	5/32 (16 %)	1/23 (4 %)
III	5/22 (23 %)	0/16 (0 %)
IV	35/96 (36 %)	3/98 (3 %)
Trvání odpovědi, měsíce		
MF	14,1 (8,4–19,2)	9,1 (5,6–NE)
SS	13,1 (4,7–18,0)	9,1 (5,6–NE)
	17,3 (9,4–19,9)	6,9 (6,9–6,9)
Odpověď v tělesném oddílu		
Kůže	78/186 (42 %)	29/186 (16 %)
Krev	83/122 (68 %)	23/123 (19 %)
Mízní uzliny	21/124 (17 %)	0/3 (0 %)
Vnitřní orgány	0/3 (0 %)	

Podíl pacientů s celkovou odpovědí, tj. s kompletní nebo částečnou odpovědí, byl hodnocený celkovým složeným skóre odpovědi. * – $p < 0,0001$; NE – neodhadnutelný

midepsin v roce 2009, v současné době nejsou EMA schválené (28, 35).

Výsledky studie MAVORIC, dosud největší randomizované kontrolované studie u CTCL, prokázaly ve všech primárních i sekundárních cílech superioritu mogamulizumabu ve srovnání s vorinostatem (PFS 7,7 vs. 3,1 měsíce, ORR 28 % vs. 5 %, signifikantní zlepšení kvality života, symptomů a funkčnosti). Odpovědi byly častější u SS (37 %) ve srovnání s MF (21 %) a odpovědi se lišily i v jednotlivých kompartmentech (68 % v krvi, 42 % v kůži, 17 % v lymfatických uzlinách). Obtížnost hodnocení účinnosti mogamulizumabu pomocí složeného skóre odpovědi se odráží v dosaženém relativně nízkém ORR 28 % (15).

Mogamulizumab vykazoval v klinických studiích relativně bezpečný toxický profil s dobře zvládnutelnými nežádoucími účinky, a to imunitně zprostředkované a infekční.

Reakce na infuzi se vyskytla v 34 % (v 90 % během nebo krátce po první infuzi). Kožní erupce (makulo/papulózní exantém, lichenoidní nebo granulomatózní dermatitida), zaznamenaná ve 24 %, může být obtížně odlišitelná od progrese onemocnění (15, 37, 38).

U pacientů, kteří následně po léčbě mogamulizumabem podstoupili alogenní transplantaci krevetvorby (HSCT) před uplynutím 50 dnů od poslední dávky, bylo zaznamenáno významné riziko rozvoje těžké a refrakterní reakce štetu proti hostiteli (GvHD, graft versus host disease) nebo rozvoj opožděných imunitně podmíněných nežádoucích účinků po HSCT (podobně jako u inhibitorů imunitních kontrolních bodů). Tato rizika vyplývají z deplece nemalignních Treg exprimujících CCR4 po expozici mogamulizumabem (15, 28, 37).

Aktuálně probíhá správný řízení na žádost držitele rozhodnutí o registraci stanovení

úhrady léčivého přípravku Poteligeo z prostředků zdravotního pojištění pro pacienty s pokročilým stadiem MF (stadia IIB–IVB) nebo se SS po alespoň jedné předchozí systémové léčbě. Ukončení řízení se dá očekávat v průběhu roku 2022.

Další zlepšení léčebných výsledků, případně toxického profilu mogamulizumabu u CTCL lze očekávat od kombinované léčby. Klinické studie kombinované léčby MOGA s extrakorporální fotoferézou, s celotělovým ozářením svazkem elektronů anebo s inhibitory kontrolních bodů probíhají. V současné době vedle výzkumu a vývoje další nových léků probíhají klinické studie s novými léky u CTCL s nadějnými výsledky, např. lacutamab, cobomarsen, AFM13, rhIL-15, inhibitory kontrolních bodů, inhibitory PI3 kinázy (35).

Závěr

Mogamulizumab rozšiřuje léčebné možnosti systémové léčby u pacientů s časným stadiem MF refrakterní na léčbu cílenou na kůži, u pacientů s pokročilým stadiem MF a u pacientů se SS. Má příznivý poměr rizika a přínosu. Mogamulizumab dosahuje relativně dlouhé trvání odpovědi a vysokou četnost celkových odpovědi u pacientů s přítomným onemocněním v krevním kompartmentu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky mogamulizumabu, jejichž závažnost, povaha a dlouhodobý dopad nejsou dostatečně známy, vyžadují další studium.

Mogamulizumab může vyplnit mezeru v dosud nedostatečných léčebných možnostech u konkrétních pacientů s MF a SS, kterým může prodloužit život v lepší kvalitě.

LITERATURA

- Ettler J, Mužík J, Polívka J. Epidemiologie primárních kožních lymfomů v České republice podle dat Národního onkologického registru z let 2005–2015. *Onkologie* 2018; 12(3): 100–104.
- Polívka J, Mužík J. Epidemiology of primary cutaneous lymphomas in the Czech Republic according to data of the Czech National Cancer Registry. *Cutaneous Lymphomas: Insight & Therapeutic Progress*, 13–15 October 2017, London.
- Haun PL, Scarisbrick JJ. *Fast Facts: Cutaneous T-cell Lymphoma*. 2019; Karger Medical and Scientific Publishers. ISBN 978-1-910797-20-4, 96p.
- Talpur R, Singh L, Daulat S, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Canc Res*. 2012; 18(18): 5051–5060.
- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, et al. Clinical endpoints and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), and the Cutaneous

- Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2598–607.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions of the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 1715.
- Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J Hematol*. 2019; 94(9): 1027–1041.
- Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2014; 26(2): 237–244.
- Shipman AR, Scarisbrick J. New Treatment Options for Mycosis Fungoides. *Indian J Dermatol*. 2016; 61: 119–123.

- Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol*. 1999; 140(3): 427–431.
- Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 2456–2471.
- Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49(5): 873–878.
- Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, et al. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: cutaneous T-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 228–40.
- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-

-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390: 555–566.

15. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphomas (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(9): 1192–204.

16. Winkelmann RK, Diaz-Perez JL, Buechner SA. The treatment of Sézary syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10(6): 1000–1004.

17. Stewart JR, Desai N, Rizvi S, et al. Alemtuzumab is an effective thirdline treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sézary syndrome: a systematic review. *Eur J Dermatol.* 2018; 28(6): 764–774.

18. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood.* 2003; 101: 4267–72.

19. deMasson A, Guitera P, Brice P, et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in advanced primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2014; 170(3): 720–724.

20. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(12): 1969–1976.

21. Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy – XI. vydání, KAP CZ, s.r.o., září 2020.

22. Wu XS, Lonsdorf AS, Hwang ST. Cutaneous T-cell lymphoma: roles for chemokines and chemokine receptors. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1115–1119.

23. Sokolowska-Wojdylo M, Wenzel J, Gaffal E, et al. Circulating clonal CLA(b) and CD4(b) T cells in Sézary syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 258–264.

24. Reneau JC, Wilcox RA. Novel therapies targeting cutaneous T cell lymphomas and their microenvironment. *Sem. Hematol.* 2021; 58: 103–113.

25. Larocca C, Kupper TS, LeBoeuf NR. Mogamulizumab Forecast: Clearer patients, with a slight chance of immune mayhem. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(24): 7272–7274.

26. Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, et al. Phase 1/2 study of mogamuli – zumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2015; 125(12): 1883–1889.

27. Ogura M, Ishida T, Hatake K, et al. Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 chemokine receptor 4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(11): 1157–1163.

28. Kasamon YL, Chen H, de Claro RA, et al. FDA approval summary: mogamulizumab-kpkc for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 7275–7280.

29. Porcu P, Hudgens S, Horwitz S, et al. Quality of life effect of the anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2021; 21(2), 97–105.

30. Zinzani PL, Horwitz SM, Kim YH, et al. Efficacy of mogamulizumab by prior systemic therapy in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma: post hoc analysis from the phase 3 MAVORIC study. *Blood* 2018; 132: 1619

31. Pro B, Kim YH, Ortiz Romero PL, et al. Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: a MAVORIC post hoc analysis. *Hematol Oncol.* 2019; 37(15s): abstract 7539.

32. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346: 235–242.

33. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377(9759): 42–51.

34. Photiou L, van der Weyden C, McCormack C, Miles Prince H. Systemic treatment options for advanced-stage mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(4): 32.

35. Sethi TK, Montanari F, Foss F, et al. How we treat advanced stage cutaneous T-cell lymphoma–mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Brit. J. Haemat.* 2021; doi: 10.1111/bjh.17458

36. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2016; 127(25): 3142–3153.

37. Zinzani PL, Quaglino P, Violetti SA, et al. Critical concepts and management recommendations for cutaneous T-cell lymphoma: A consensus-based position paper from the Italian Group of Cutaneous Lymphoma. *Hematological Oncology.* 2020; doi: 10.1002/hon.2832.

38. Tawa M, Kopp E, McCann S et al. Cutaneous T-Cell Lymphoma: Optimizing care in patients receiving anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab. *Clinical journal of oncology nursing.* 2019; 23(4): 73–80.