

# Nové možnosti liečby kožných T-bunkových lymfómov

Miriam Ladická

Klinika onkohematológie LF UK a Národného onkologického ústavu, Bratislava

Prehľadový článok zhrňujúci nové možnosti liečby kožných T-bunkových lymfómov.

**Kľúčové slová:** kožné T-bunkové lymfómy, možnosti liečby.

## New treatment options for cutaneous T-cell lymphomas

Review article summarizing new treatment options for cutaneous T-cell lymphomas.

**Key words:** cutaneous T-cell lymphomas, treatment options.

Kožné T-bunkové lymfómy (CTCL, cutaneous T cell lymphoma) patria do zriedkavej skupiny non-Hodgkinových lymfómov (NHL), pre ktoré je typické iniciálne postihnutie kože malígnymi T-lymfocyty. Najčastejšou formou je mycosis fungoides (MF), cca 55 % prípadov. Sezaryho syndróm (SS) sa vyskytuje v cca 5 %. Klinický obraz MF je rôznorodý, vo včasných štádiách sa vyskytujú lokalizované makuly a plakety, v neskorých štádiách sa môže prezentovať tumormi, ulceráciami, poškodením orgánov. Existujú rôzne varianty MF, ktoré sú podľa WHO-EORTC klasifikácie označené samostatne, pretože majú rozdielne klinickopatologické vlastnosti a biologické správanie: folikulotropný MF, pagetoidná retikulóza a granulomatóza ochabnutá koža (slack skin). SS je patologicky a klinicky blízky MF a je definovaný ako prítomnosť erytrodermie, lymfadenopatie (LAP) a leukemoidného postihnutia. ISCL/EORTC klasifikácia TNMB pre MF/SS s prognózou sú v tabuľke 1 (1).

V liečebnej stratégii, ktorá závisí hlavne od rozsahu ochorenia, sa používajú lokálne kortikosteroidy a chemoterapia, formy kožných ožiarov, systémová liečba vrátane cieľ-

nej liečby, prehľad je v tabuľke 2 (2). Okrem alogénnej transplantácie a lokálnej rádioterapie pri lokalizovanej forme MF majú liečebné modality paliatívny charakter, s cieľom predĺženia trvania odpovede a zmiernenia subjektívnych ťažkostí, ktoré trápia pacientov. U pacientov v I.A klinickom štádiu, s nízkym rizikom progresie, ktoré sa odhaduje na cca 10 % počas 10 rokov a u ktorých prežívanie je podobné ako pri bežnej populácii, je možné použiť stratégiu sledovania. Pri vyššom rozsahu ochorenia na rozdiel od iných indolentných lymfómov, stratégia sledovania nie je vhodná, pacienti často vyžadujú kontinuálnu liečbu, aby bola zachovaná ich kvalita

života. Systémová liečba sa podáva u pacientov, ktorí spravidla nereagujú na lokálnu liečbu. Môže sa podávať v monoterapii alebo v kombinácii s lokálnou liečbou. V úvode sa najčastejšie podávajú „imunitu“ šetriace lieky (retinoidy, nízko dávkovaný metotrexát alebo etopozid) alebo imunostimulačné lieky (interferón). V prípade zlyhania tejto liečby sa odporúča preferovať cieľnú liečbu protilátkami alebo konjugátmi naviazanými na protilátku pred systémovou kombinovanou chemoterapiou. Kombinovaná chemoterapia ako napr. CHOP (cyklofosfamid, doxorubicín, vinkristín, prednison) môže síce navodiť rýchlu odpoveď dokonca aj u pokročilých formách

**Tab. 1.** ISCL/EORTC revízia pre staging MF a SS (1)

| Štádium                    | T   | N   | M | B   | 5 ročné OS |
|----------------------------|-----|-----|---|-----|------------|
| IA                         | 1   | 0   | 0 | 0,1 | 98 %       |
| IB                         | 2   | 0   | 0 | 0,1 | 89 %       |
| IIA                        | 1,2 | 1,2 | 0 | 0,1 | 89 %       |
| <b>Pokročilé ochorenie</b> |     |     |   |     |            |
| IIB                        | 3   | 0–2 | 0 | 0,1 | 56 %       |
| IIIA                       | 4   | 0–2 | 0 | 0   | 54 %       |
| IIIB                       | 4   | 0–2 | 0 | 1   | 48 %       |
| IVA1                       | 1–4 | 0–2 | 0 | 2   | 41 %       |
| IVA2                       | 1–4 | 3   | 0 | 0–2 | 23 %       |
| IVB                        | 1–4 | 0–3 | 1 | 0–2 | 18 %       |

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORKY: MUDr. Miriam Ladická

Klinika onkohematológie LF UK a Národného onkologického ústavu, Bratislava

Klenová 1, 833 10 Bratislava

Cit. zkr: Onkologie. 2022;16(4):206–211

Článok bol uverejnený v časopise

Nové lieky č. 1-2/2022.

**INZERCE**

**Tab. 2.** *Prehľad liečebných možností pre MF/SS (2)*

| Liečba                                                  | MF           |                  | SS/eMF | Komentár                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------|--------------|------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         | Skoré štádiá | Pokročilé štádiá |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Sledovanie</b>                                       | ++           |                  |        | V IA štádiu; u pacientov s jednou léziou by sa mal zvážiť kuratívna RAT                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Lokálne kortikoidy</b>                               | ++++         | ++               | +++    | Jednoduchá Th s kontrolou symptómov; toxicita pri dlhodobej aplikácii                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bexarotén lokálne</b>                                | +            |                  |        | Jednoduchá Th pri limitovanom ochorení; NÚ: lokálna reakcia                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>PUVA</b>                                             | +++          | +                | +++    | Pri makulách/plakoch. Pravidelne 2–3x týždenne; môže sa kombinovať s retinoidmi/rexi-<br>noidmi. Na niektorých pracoviskách nedostupná; riziko kožných nádorov podľa kumu-<br>latívnej dávky                                                                                                                          |
| <b>UVB</b>                                              | +++          | +                | ++     | Pri makulách, penetrácia do kože nie je taká hlboká ako pri PUVA; pravidelne 2–3x týž-<br>denne; viac dostupné ako PUVA; riziko kožných nádorov podľa kumulatívnej dávky                                                                                                                                              |
| <b>Lokálna CHT<br/>(Karmustín)<br/>Nitrogen mustard</b> | ++           |                  |        | Ak je limitovaný počet lézií; v súčasnosti je v SR nedostupná<br>■ NÚ: lokálna reakcia a telangiektázie; používaná zriedkavo<br>■ pri masťovej forme je menej problémových lokálnych reakcií                                                                                                                          |
| <b>Imiquimod</b>                                        | +            |                  |        | Pri malých léziách s limitovaným počtom; môže byť zápalová reakcia                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Fotodynamická liečba</b>                             | +            |                  |        | Ak je limitovaný počet lézií; obmedzená dostupnosť                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Retinoidy p.o.</b>                                   | +            | +                | +      | Zvyčajne v 2. línii; menej používaný ak sú dostupné bexarotény                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bexarotén p.o.</b>                                   | ++           | +++              | ++++   | Zvyčajne v 2. línii; pohodlná liečba kapsulami, môže sa použiť v kombinácii s PUVA<br>alebo INF-α; niektoré remisie sú dlhotrvajúce; NÚ: hypotyreóza a hypertriglyceridémia<br>vyžadujúce liečbu, raš a bolesti hlavy                                                                                                 |
| <b>INF-α</b>                                            | ++           | +++              | ++++   | V 2. línii; potreba podávania s.c. injekcií v dávke 3–5 MU/deň alebo 3x týždenne; NÚ: slabosť,<br>anorexia, zmeny nálady, hlavne u starších pacientov; monitorig cytopénii a hormónov<br>ŠŽ; môže sa kombinovať s PUVA, retinoidmi, bexaroténmi; môže navodiť dlhotrvajúce<br>odpovede                                |
| <b>HDACi<br/>(vorinostat,<br/>romidepsin)</b>           | +            | +++              | ++++   | Po 2. línii liečby; NÚ: slabosť, letargia, trombocytopenia, elevácia Kr, zmeny chuti; môže<br>zmierniť svrbenie dokonca aj keď sa lézie nezmenia; niektoré odpovede môžu byť dlho-<br>trvajúce. Sú limitované údaje o kombinácii s inými liekmi                                                                       |
| <b>Nízkodávkovaný<br/>p.o. MTX</b>                      | +            | +++              | +++    | Všeobecne dobre tolerovaný; úvodná dávka 20–30 mg/týždeň až do 60–70 mg/týždenne;<br>niektoré odpovede môžu byť dlhotrvajúce; NÚ: cytopénia, riziko poškodenia pečene pri<br>dlhodobom používaní; veľmi efektívne pri súčasnem výskyt lymfomatoidnej papulóze;<br>môže sa použiť s kortikosteroidmi, ECP, PUVA, INF-α |
| <b>Lokálna RAT</b>                                      | +++          | +++              |        | Ak sú lokalizované alebo veľké plaky a tumorózne noduly; dosiahnu sa dlhotrvajúce remisie                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>TSEB</b>                                             | +            | ++               | +      | Pri rozsiahlom ochorení, vysoké dávky spôsobujú akútnu kožnú toxicitu. Nižšie dávky sa<br>môžu opakovať ale vysoká kumulatívna dávka spôsobuje kožnú toxicitu                                                                                                                                                         |
| <b>Systémová CHT</b>                                    |              | ++               | ++     | Po 2. línii liečby; výber je bohatý, závisí od tolerancie pacienta, rizika infekcií; relatívne<br>krátkotrvajúca remisia                                                                                                                                                                                              |
| <b>ECP</b>                                              |              |                  | ++++   | Dobre tolerovaná liečba; ak je detekovaný cirkulujúci klon; nie u pacientov s SS a súčasným<br>výrazným postihnutím LU alebo orgánov; NÚ sú zriedkavé; potreba i.v. prístupu, čo zvyšuje<br>riziko infekcií; často v kombinácii s p.o. kortikosteroidmi, INF-α, bexaroténom, nízkodávkovaným<br>MTX. Rôzna dostupnosť |
| <b>Pralatrexát</b>                                      |              | +++              | +      | Po 2. línii; dobre tolerovaný. NÚ: mukozitída. Potreba substitúcie B12. Odporúča sa nižšia<br>dávka pri MF akopri PTCL                                                                                                                                                                                                |
| <b>Alo Tx</b>                                           |              | +                | ++     | Vo veľmi selektovaných prípadoch                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Denileukin diftotox</b>                              |              | ++               | ++     | Po 2. línii; NÚ: „capillary leak“ syndróm, teploty a retencia tekutín; niektoré odpovede sú<br>dlhotrvajúce i aj u ťažko predliečených pacientov. Limitovaná dostupnosť                                                                                                                                               |
| <b>Alemtuzumab</b>                                      |              | +                | ++     | Po 2. línii; imunosupresívum s potrebou sledovania CMV reaktívácie                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bretuximab vedotín</b>                               |              | +++              | ++     | Po zlyhaní aspoň jednej systémovej liečby, iv forma, NÚ: polyneuropatia                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Mogamulizumab</b>                                    |              | ++               | +++    | Po zlyhaní aspoň jednej systémovej liečby, iv forma, NÚ IRR, raš, hnačky, slabosť                                                                                                                                                                                                                                     |

MF; mycosis fungoides, eMF; erythrodermická forma MF, SS; Sézaryho syndróm, PTCL; periférny T bunkový lymfóm, PUVA; psoralen UV-A žiarenie, UVB; UV-B žiarenie, ECP; extra-  
korporálna fotoforéza, Auto Tx; autológna transplantácia kmeňovými krvotvornými bunkami (KKB), Alo Tx; alogénna transplantácia KKB, HDACi; inhibitor histónovej deace-  
tylázy, TSEB; total skin electron beam (celokožné žiarenie elektrónmi), NÚ; nežiaduce účinky, Th; liečba, RAT; rádioterapia, CHT; chemoterapia, MTX; metotrexát, p.o.; perorálne,  
s.c.; subkutánne, Leu; leukocyty, ŠŽ; štítna žľaza, Kr; kreatinín, IRR; s infúziou spojené reakcie  
Frekvencia použitia: +++++, takmer vždy; +++, veľmi často; ++, často; +, príležitostne

MF/SS, ale má spravidla limitované trvanie a vyšším výskytom nežiaducich účinkov ako je napr. hematologická toxicita a infekcie. Preto kombinovaná liečba bez následnej alogénnej transplantácie nie je výhodnejšia pred inými formami systémovej liečby (1, 2).

Za posledné roky bolo spektrum liečebných možností obohatené o dve nové monoklonové protilátky. Prvou je brentuximab

vedotín (BV), konjugát monometyl auristatínu E naviazaný na anti CD30 monoklonovú protilátku. CD30 je rôzne exprimovaný na malígnych T bunkách MF/SS, v prípadoch veľkobunkovej transformácie sa expresia zvyšuje. Hoci odpovede v registračnej štúdii ALCANZA boli pozorované bez ohľadu na hladinu expresie CD30, pri expresii < 5 % bola celková miera odpovedí (overall response rate, ORR) veľ-

mi nízka. Na Slovensku je BV indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD30+ kožným T-bunkovým lymfómom (CTCL) po aspoň jednej predchádzajúcej systémovej liečbe.

Ďalšou novou cieľenou liečebnou modalitou je mogamulizumab (MOGA). MOGA je prvá defukosylovaná humanizovaná monoklonová protilátka IgG1 κ, selektívne sa viažuca na C-C chemokinový receptor 4 (CCR4).

**Tab. 3.** Zhodnotenie liečebných odpovedí podľa hodnotenia investigátora (5)

|                                                                    | Mogamulizumab<br>(n = 186) | Vorinostat<br>(n = 186) |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Podiel pacientov s celkovou odpoveďou podľa globálneho hodnotenia* | 52/186 (28 %)              | 9/186 (5 %)             |
| Celkové odpovede podľa podskupín:                                  |                            |                         |
| MF                                                                 | 22/105 (21 %)              | 7/99 (7 %)              |
| SS                                                                 | 30/81 (37 %)               | 2/87 (2 %)              |
| IB/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 %)              |
| Trvanie odpovede, mesiace                                          |                            |                         |
| 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)           |
| Odpoveď podľa orgánového postihnutia#                              |                            |                         |
| Koža                                                               | 78/186 (42 %)              | 29/186 (16 %)           |
| Krv                                                                | 83/122 (68 %)              | 23/123 (19 %)           |
| Lymfatické uzliny                                                  | 21/124 (17 %)              | 5/122 (4 %)             |
| Vnútorné orgány                                                    | 0/3 (0 %)                  | 0/3 (0 %)               |

Celková odpoveď podľa skóre globálnej kompozitnej odpovede.

Vysvetlivky: NE – nedá sa odhadnúť, \*  $p < 0,0001$ , # hodnotenie zahŕňa pacientov s merateľným rozsahom ochorenia pred zahájením liečby

CCR4 je transmembránový receptor na povrchu buniek pre chemokíny CCL17 a CCL22, ktoré sa podieľajú na migrácii buniek a vycestovaní rôznych subpopulácií lymfocytov do kože. CCR4 je exprimovaný na malígnych T bunkách vrátane buniek pri CTCL, periférnych T bunkových lymfómoch (PTCL) a T-bunkovej leukémii/lymfómu dospelých. CCR4 je exprimovaný aj na regulačných T bunkách, bunkách prirodzených zabíjačov (NK bunky) a určitých subpopuláciách CD8+ buniek. Vďaka defektozácii má MOGA zvýšenú bunkovú toxicitu závislú od protilátok (obrázok 1) (3, 4).

MOGA bol schválený v 2018 v USA a EU na liečbu dospelých pacientov s MF/SS po najmenej jednej systémovej liečbe. Schválenie bolo na základe výsledkov otvorenej medzinárodnej randomizovanej kontrolovanej štúdie fázy III pre pacientov R/R MF/SS, fáza 3 (štúdia MAVORIC). Primárnym cieľom bolo porovnať prežívanie bez progresie (PFS) medzi MOGA s porovnávacím liekom vorinostatom. Do štúdie bolo zaradených 372 pacientov po  $\geq 1$  línii liečby s pomerom 1:1, MOGA bol aplikovaný v dávke 1 mg/kg intravenózne počas 60 minút 1x týždenne v iniciačnom cykle, a 2 týždne v ďalších cykloch. Vorinostat (VORI) bol podávaný perorálne v dávke 400 mg/deň. Zmena (cross over) z VORI na MOGA bola možná v prípade progresie ochorenia, intolerancie. Dizajn štúdie na obrázku 2 (5).

Podľa výsledkov v ramene s MOGA bola dosiahnutá výrazne dlhšia doba PFS s mediánom 7,7 verus 3,1 mesiaca;  $p < 0,0001$ ,

obrázok 3. Zlepšenie PFS bolo pozorované vo všetkých definovaných podskupinách, obrázok 4. Celková miera odpovedí (ORR) bola tiež signifikantne zlepšená s MOGA oproti VORI (28 % verus 5 %;  $p < 0,0001$ ), u pacientov v cross over podskupine bolo ORR 31 %. Zhodnotenie ORR podľa jednotlivých skupín MF/SS je v tabuľke 3. Najvyššia efektivita bola pozorovaná pri poškodení krvi 68 % a kože 42 %. Celkový medián času do odpovede bol pre MOGA 3,3 mesiaca verus 5,1 mesiaca. Najrýchlejšie bola dosiahnutá odpoveď pri postihnutí krvi 1,1 mesiaca verus 1,9 mesiaca, rovnako aj medián trvania odpovede bol najdlhší pri krvi 25,5 mesiaca pri MOGA, pri VORI sa nedal odhadnúť (5).

Najčastejšie liečebné urgentné nežiaduce účinky (treatment emergent adverse events (TEAEs) boli pri MOGA s infúziou spojené reakcie (IRR, 33 %), liekový raš (24 %), hnačky (23 %) a únavnosť (23 %). IRR, ktoré sa vyskytli spravidla pri podaní prvej infúzie, boli hlavne 1. stupňa. S MOGA spojený raš bol najčastejším dôvodom k ukončeniu liečby v 7 %. Treba zdôrazniť, že v štúdiu bola povolená iba lokálna liečba lokálnymi kortikosteroidmi. Raš stupňa 1–2 sa vyskytoval v 20 % a 3. stupňa v 4 %. V cross over skupine pacientov bol výskyt rašu podobný (1–2. stupňa 21 % a 3. stupňa 4 %) (5). Prehľad toxicity v jednotlivých ramenách je v tabuľke 4 (5).

Z 290 hodnotených vzoriek bol medián expresie CCR4 80 % (rozsah 1–100 %). Nebol pozorovaný rozdiel v dosiahnutí ORR podľa

expresie CCR4 v koži. Po 4 rokoch od zahájenia štúdie nebol pozorovaný rozdiel v celkovom prežívaní (overall survival, OS), pri MOGA nebolo OS dosiahnuté verus 43,9 mesiaca;  $p = 0,9439$ . Tieto výsledky sú podmienené možnosťou cross overu po zlyhaní liečby VORI ako aj indolentným charakterom MF/SS, s dlhodobým prežívaním pacientov. Pri MOGA boli 2 úmrtia spojené s liečbou a jedno na progresiu, pri VORI boli 3 úmrtia spojené s liečbou, 6 úmrtí bez spojitosti s liečbou z toho jedno bolo pre progresiu ochorenia. Pri MOGA 19 % pacientov ukončilo liečbu pre nežiaduce účinky (NÚ) a 23 % pri VORI. Najčastejším dôvodom ukončenia liečby bol raš 7 % pri MOGA a únavnosť 4 % pri VORI (5). Efekt MOGA na PFS a ORR bol dokázaný bez ohľadu na počet aplikovaných predchádzajúcich línii liečby (6).

Výsledky štúdií registračných štúdií ALCANZA a MAVORIC sa navzájom nedajú porovnávať, keďže v štúdiu s BV boli zaradení pacienti s veľkobunkovou transformáciou a neboli zaradení s SS. V štúdiu MAVORIC naopak boli hodnotení pacienti s SS a vylúčení boli pacienti s transformovanými formami. Na základe výsledkov týchto štúdií sa u pacientov s tumoróznou formou ochorenia, s veľkobunkovou transformáciou a postihnutím lymfatických uzlín sa odporúča preferovať BV. Pacientom s erythrodermiou a krvným ochorením je efektívnejší MOGA, s ktorým odpoveď v krvi bola v štúdiu MAVORIC dosiahnutá za mesiac a trvanie odpovede bolo 26 mesiacov (7).

K dispozícii sú praktické odporúčania na manažment kožných NÚ pri MOGA, ktoré boli najčastejšou príčinou ukončenia liečby. V štúdiu MAVORIC medián času do vzniku rašu bol 105 dní. I napriek vzniku rašu, je možná opakovaná liečba s MOGA. Podľa MAVORIC štúdie nebolo dovolené podávanie systémových kortikosteroidov, avšak v bežnej praxi pri MOGA navodenom raši je v rámci liečby je odporúčané podávanie systémových kortikosteroidov. Klasifikácia rašu podľa NCI-CTCAE je v tabuľke 5 a návrh algoritmu na diferenciálnu diagnostiku poliekovaného rašu po MOGA a progresie kožného ochorenia a liečbu je na obrázku 5 (4). Podobne ako po check point inhibítorov je pri MOGA pozorované zvýšené riziko vzniku reakcie štepú proti príjemcovi (GvHD, graft versus host disease). Tento efekt je podmienený dep-

Tab. 4. Prehľad toxicity

|                                             | Mogalizumab (n = 184) |          |          |          | Vorinostat (n = 186) |          |          |          |
|---------------------------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------------------|----------|----------|----------|
|                                             | Stupeň 1–2            | Stupeň 3 | Stupeň 4 | Stupeň 5 | Stupeň 1–2           | Stupeň 3 | Stupeň 4 | Stupeň 5 |
| <b>Krvný s lymfatický systém</b>            |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Trombocytopenia                             | 14%                   | 0%       | 0%       | 0%       | 34%                  | 6%       | 1%       | 0%       |
| <b>Gastrointestinálny systém</b>            |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Bolesti brucha                              | 4%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 11%                  | 0        | 0        | 0        |
| Zápcha                                      | 11%                   | 1%       | 0%       | 0%       | 17%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| Hnačky                                      | 23%                   | 1%       | 0%       | 0%       | 57%                  | 5%       | 0%       | 0%       |
| Nauzea                                      | 15%                   | 1%       | 0%       | 0%       | 41%                  | 2%       | 0%       | 0%       |
| Zvracanie                                   | 6%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 12%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| <b>Celkové prejavy</b>                      |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Asténia                                     | 5%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 12%                  | 2%       | 0%       | 0%       |
| Slabosť                                     | 22%                   | 2%       | 0%       | 0%       | 32%                  | 6%       | 0%       | 0%       |
| Periférny edém                              | 15%                   | 0%       | 0%       | 0%       | 14%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| Pyrexia                                     | 16%                   | 1%       | 0%       | 0%       | 6%                   | 0%       | 0%       | 0%       |
| <b>Infekcie</b>                             |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Celulitída                                  | 1%                    | 2%       | 1%       | 0%       | 3%                   | 2%       | 0%       | 0%       |
| Pneumónia                                   | 1%                    | 3%       | 1%       | 1%       | 0%                   | 1%       | 0%       | 1%       |
| Sepsa                                       | 1%                    | 1%       | 0%       | 1%       | 1%                   | 0%       | 2%       | 1%       |
| Infekcie horného dýchacieho systému         | 10%                   | 0%       | 0%       | 0%       | 4%                   | 1%       | 0%       | 0%       |
| S infúziou spojená reakcia                  | 32%                   | 2%       | 0%       | 0%       | 1%#                  | 0%       | 0%       | 0%       |
| <b>Laboratórne</b>                          |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Zvýšenie AST                                | 3%                    | 1%       | 0%       | 0%       | 6%                   | 1%       | 0%       | 0%       |
| Zvýšenie kreatinínu                         | 3%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 28%                  | 0%       | 0%       | 0%       |
| Metabolizmus a nutricia                     |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Strata hmotnosti                            | 5%                    | 1%       | 0%       | 0%       | 24%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| Pokles apetítu                              | 7%                    | 1%       | 0%       | 0%       | 24%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| <b>Muskuloskeletové a spojivové tkanivá</b> |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Svalové kŕče                                | 5%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 15%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| <b>Nervový systém</b>                       |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Závrate                                     | 7%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 10%                  | 0%       | 0%       | 0%       |
| Poruchy chuti                               | 3%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 28%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| Bolesti hlavy                               | 13%                   | 0%       | 0%       | 0%       | 15%                  | 1%       | 0%       | 0%       |
| <b>Hrudník</b>                              |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Pľúcny embolizmus                           | 0%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 0%                   | 2%       | 1%       | 1%       |
| <b>Kožný systém</b>                         |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Alopécia                                    | 7%                    | 0%       | 0%       | 0%       | 19%                  | 0%       | 0%       | 0%       |
| Liekový výsev                               | 20%                   | 4%       | 0%       | 0%       | 1%                   | 0%       | 0%       | 0%       |
| <b>Cievny systém</b>                        |                       |          |          |          |                      |          |          |          |
| Hypertenzia                                 | 5%                    | 4%       | 0%       | 0%       | 7%                   | 6%       | 0%       | 0%       |

Vysvetlivky: #; 1 pacient mal s infúziou spojenú reakciu 1. deň po zmene na MOGA (17 dní po ukončení VORI), AST; aspartát aminotransferáza

léciou nemalígných T-regulačných lymfocytov, ktoré exprimujú CCR4 a vzniká ak sa MOGA podal pred alogénnou transplantáciou v čase kratšom ako 50 dní (8).

## Záver

Liečebné možnosti CTCL sa za posledné roky obohatili o nové lieky a zároveň pribúda skúseností s ich použitím. Vzhľadom na chronický charakter CTCL je tendencia po zvládnutí akútnych ťažkostí systémovú liečbu, ktorá je spojená pri dlhodobom podávaní s vyššou toxicitou, prerušiť resp. dávky liekov redukovať (napr. BV podať do 6–8 cyklov s následnou opakovanou liečbou

Tab. 5. Klasifikácia makulopapulárneho rašu podľa NCI-CTCAE (4)

|                            | 1. stupeň                                                                                     | 2. stupeň                                                                                                                                                                  | 3. stupeň                                                                                                                                |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Makulopapulárny raš</b> | Makuly/papuly v rozsahu < 10 % povrchu kože s/bez prejavov (napr. pruritus, pálenie, napätie) | Makuly/papuly v rozsahu 10–30 % povrchu kože s/bez prejavov (napr. pruritus, pálenie, napätie), limitujúce IADL, raš v rozsahu > 30 % povrchu kože s/bez miernych prejavov | Makuly/papuly v rozsahu > 30 % povrchu kože s/bez stredných alebo závažných prejavov (napr. pruritus, pálenie, napätie), limitujúce IADL |

Vysvetlivky: CTCAE; Common terminology for adverse events, IADL; inštrumentálne aktivity denného života

pri progresii) a pokračovať v lokálnej liečbe. MOGA vzhľadom na priaznivý toxikologický profil je kandidát na dlhodobú liečbu s kontrolou symptómov CTCL. V budúcnosti sú však naďalej potrebné nové látky alebo kombinované režimy po zlyhaní aktuálne

dostupných liečebných alternatív. V súčasnosti je od 1. 2. 2022 MOGA na Slovensku kategorizovaný a prvý pacient sa touto molekulou začal liečiť na Národnom onkologickom ústave v Bratislave.

KKI/CEE/CTCL/0080.

## LITERATÚRA

1. Trautinger F, Eder J, Assaf Ch, et al. Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/ Sézary syndrome – Update 2017. *European Journal of Cancer* 2017;77:57-74.
2. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2016;127(25):3142-3153.
3. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. Musiek ACM, Rieger KE, Martine Bagot M, et al. Dermatologic Events Associated with (Heidelb). Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00624-7>.
5. 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;19:1192-204.
6. Zinzani PL, Horwitz S, Kim YH, et al. Mogamulizumab Efficacy by Prior Systemic Therapy in Patients Previously Treated For Cutaneous T-Cell Lymphoma: a MAVORIC Study Post-Hoc Analysis. *T-Cell Lymphoma Forum 2019*, poster.
7. Kim YH. What factors guide treatment selection in mycosis fungoides and Sezary syndrome? *Hematology 2021*, ASH Education Program: 303-312.
8. Polívka J. Mogamulizumab: nová léčba pokročilých stadií kožních T buněčných lymfomů – mycosis fungoides a Sézaryho syndromu. *Onkologie*. 2021;15:187-193.