

# Mogamulizumab

## en micosis fungoide y síndrome de Sézary

▼Poteligeo® (KYOWA KIRIN)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

## Resumen

**Mogamulizumab** es un nuevo anticuerpo monoclonal de tipo IgG<sub>1K</sub> que se une selectivamente al receptor CCR4 (del inglés *C-C chemokine receptor type 4*), el cual se expresa de forma inherente en la superficie de ciertas células cancerosas, entre las que se incluyen las de linfomas cutáneos de linfocitos T (LCCT), como la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. CCR4 es un receptor acoplado a proteína G de ciertas quimiocinas CC que participan en la circulación de linfocitos a diversos órganos, incluida la piel. Al unirse al receptor, mogamulizumab impide la acción biológica de las quimiocinas y, por mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, provoca la depleción de las células diana. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento –por vía intravenosa– de pacientes adultos con micosis fungoide (MF) o síndrome de Sézary (SS) que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo.

Su aprobación se basó en un estudio pivotal abierto de fase 3, controlado por vorinostat, en el que un tratamiento con mogamulizumab en pacientes con MF y SS (N= 372) pretratados con alguna terapia sistémica (mayoritariamente bexaroteno, interferón y/o metotrexato) indujo una prolongación de 4,6 meses en la mediana de SLP (7,7 vs. 3,1 meses con vorinostat), reduciendo en un 47% el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad; por subgrupos, el mayor beneficio se observó en aquellos con patología en estadios más avanzados (10,9 vs. 3 meses; HR= 0,36) y con SS (13,3 vs. 3,1 meses; HR= 0,32). Las tasas de respuesta fueron bajas comparativamente con lo conocido para otras alternativas usadas en práctica clínica, pero el nuevo fármaco indujo una TRG significativamente mayor que el control activo (28% vs. 4,8%) y una duración de la respuesta considerable (14,1 vs. 9,1 meses); la respuesta se observó en el compartimento sanguíneo (67% vs. 18%). No se ha confirmado hasta el momento un aumento en supervivencia global. Con respecto a la seguridad, se trata de un fármaco con un perfil de seguridad caracterizado fundamentalmente por eventos adversos de carácter leve-moderado y manejables clínicamente con ajustes posológicos. Las reacciones adversas al tratamiento más frecuentes fueron las relaciona-

Fernández Moriano C. Mogamulizumab (Poteligeo®) en micosis fungoide y síndrome de Sézary. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(449): 1349-1357

das con la infusión (33%; 1,6% de grado  $\geq 3$ ), infecciones (24%; 9% de grado  $\geq 3$ ) y erupción medicamentosa (23%; 4,4% de grado  $\geq 3$ ). Algunas investigaciones apuntan a un mayor riesgo de complicaciones tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos si se administra el nuevo fármaco previamente, quizás debido al agotamiento en sangre de las células T<sub>reg</sub> que provoca; por ello, aún se debe caracterizar mejor la seguridad en pacientes potencialmente candidatos a un TPH, y hasta entonces debería evitarse su uso en quienes éste se prevea.

No se dispone de comparaciones directas de mogamulizumab con otras alternativas usadas en 2<sup>a</sup> línea y posteriores del tratamiento de pacientes con MF o SS (bexaroteno, interferón, metotrexato, gemcitabina, etc.). Las comparaciones indirectas, de robustez limitada, sugieren que brentuximab vedotina puede tener mejor perfil beneficio-riesgo en pacientes con LCCT CD30+. Se trata del primer fármaco para el que se aprueba la indicación específica de tratamiento de la MF y el SS y el primer agente biológico específicamente dirigido a CCR4 comercializado en Europa: inaugura una vía terapéutica con una potencial aplicabilidad en otros tipos de tumores, para los que ya se está investigando clínicamente. En un contexto en que los pacientes con MF y SS pueden sufrir síntomas agresivos y el estigma social de tener lesiones cutáneas antiestéticas, los resultados apuntan a un beneficio clínicamente relevante con mogamulizumab, en especial en pacientes con enfermedad avanzada y compromiso sanguíneo; los sujetos con enfermedad en estadios tempranos y sin afectación en sangre parecen experimentar menor beneficio. En base a ello, el IPT de la AEMPS establece que, frente al resto de alternativas, en el contexto de una MF o SS pre-tratados sería preferible el uso de esas alternativas en estadios iniciales y de mogamulizumab en estadios avanzados. En pacientes con patología CD30+ se podría valorar utilizar primero brentuximab vedotina, si bien la elección del tratamiento deberá hacerse de forma individualizada, considerando factores de la enfermedad y del paciente. En todo caso, mogamulizumab se usa con intención paliativa y no es una opción curativa, por lo que no parece representar una innovación terapéutica disruptiva.

## Aspectos fisiopatológicos

Los linfomas son neoplasias del sistema linfóide que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neoplásicas definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que tienen su origen en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático. Se subdividen en dos grandes grupos. Por un lado, los **linfomas de Hodgkin (LH)** consisten en una proliferación, localizada o diseminada, de células tumorales que se originan en el sistema linforreticular y que afecta principalmente los ganglios linfáticos y la médula ósea. Y por otro, los **linfomas no-Hodgkin (LNH)** incluyen a todos los linfomas que no encajan dentro de la definición de LH; por tanto, son neoplasias linfoides que pueden presentar fenotipo de linfocitos B o T/NK. Los LNH representan el 4-5% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, ocupando el quinto lugar en frecuencia; los de linfocitos B representan el 80-90% de los LNH y los T el 10-20%, mientras que los de células NK (Natural Killer; citotóxicas) tienen una frecuencia marginal.

En España se registran en torno a 7.500 nuevos casos de linfoma cada año, lo que supone la 6<sup>a</sup> (mujeres) o 7<sup>a</sup> (varones) causa más común de cáncer; según datos del Instituto Nacional de Estadística, murieron en 2020 un total de 4.954 personas (54% varones y 46% mujeres) por tumores malignos del tejido linfático (excepto leucemias), algo más de un 10% más que en 2008 (4.451). Según el Instituto Nacional del Cáncer (INH), los linfomas de Hodgkin constituyen un 0,5% de todos los nuevos casos y un 0,2% de los fallecimientos por cáncer en Estados Unidos; en el caso de los linfomas no-Hodgkin, suponen más del 4% de los nuevos casos de cáncer y del 3% de los fallecimientos por esta causa. Las tasas de supervivencia a 5 años entre 2008 y 2014 se situaban en el 87% para el linfoma de Hodgkin y del 71% para los no-Hodgkin.

Entre los **linfomas de células B**, los más comunes son el *linfoma difuso de*

*células B grandes* (30-35%) y el *linfoma folicular* (20-25%); menos prevalentes son el *linfoma de tejido linfóide asociado a mucosas* (TLAM) (7-10%), el *linfoma linfocítico pequeño o leucemia linfocítica crónica* (6-8%), el *linfoma de células del manto* (5-7%), el *linfoma de Burkitt* (2-3%) y el *linfoma mediastínico (típico) de células B grandes* (2-3%). Menos del 2% de los linfomas de células B corresponden al *linfoma linfoplasmacítico* (macroglobulinemia de Waldenström), el *nodal de células B de la zona marginal*, el *esplénico de zona marginal*, el *extra-nodal de células B de zona marginal*, el *intravascular de células grandes B*, el *de efusión primaria* y la *granulomatosis linfomatosa*. Por su parte, los **linfomas de células T** se clasifican en: *linfoma extranodal T*, *linfoma cutáneo de las células T*, *linfoma anaplásico de células grandes* y *linfoma angioinmunoblastico de las células T*.

Centrando el foco sobre los linfomas no-Hodgkin, en las últimas décadas se ha registrado un aumento en sus tasas de incidencia y de mortalidad, principalmente en países industrializados; se ha observado un aumento especialmente acusado de sus tasas de incidencia en España e Italia. El aumento afecta a todos los grupos de edad adulta, aunque el mayor aumento se registra en los sectores de edad más avanzada de la población. Y es que, a pesar de que los LNH pueden aparecer en cualquier edad de la vida, la media de presentación se sitúa en torno a los 50 años, siendo más frecuentes en varones. Tanto en las neoplasias linfoides B como en las T se distinguen dos tipos de transformación neoplásica: una que se origina a partir de las células precursoras y la otra a partir de las células periféricas. Además, los linfomas se pueden clasificar en base a la célula maligna de origen: centro germinal o no centro germinal; también tenemos la zona del manto y la zona marginal. En base a ello, resulta muy importante la manera en que se infiltra el ganglio, por ejemplo: el linfoma difuso de célula

grande (LDCG) es un linfoma de linfocitos B de tamaño grande (por su estado de maduración) que infiltra el ganglio de forma difusa y puede infiltrarlo tanto en el centro germinal como fuera del mismo (no centro germinal).

La etiopatogenia de los LNH varía según los distintos tipos, pero presentan factores de riesgo comunes, tales como la existencia de un sistema inmune debilitado (ya sea por una enfermedad hereditaria o tras un trasplante de órganos), edad elevada, antecedentes familiares, exposición a agentes tóxicos (herbicidas) e infecciones por algunos virus (virus linfotrópico de células T del ser humano tipo 1 -HTLV-1, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr) e infecciones bacterianas (*Helicobacter pylori*).

Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos, los **linfomas cutáneos primarios** (LCP) constituyen un subtipo de LNH que se originan en la piel sin que haya afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. La mayoría de los LCP (75%) derivan de los linfocitos T y entre un 20-25% se originan a partir de las células B. Los del primer grupo, mayoritarios, se denominan **linfomas cutáneos de células T** (LCCT), término que tampoco se refiere a una única entidad patológica sino a un grupo heterogéneo de enfermedades raras, de etiología desconocida (no se ha identificado predisposición genética), y con curso clínico, necesidades terapéuticas y pronóstico diferentes (Cuéllar, 2018). Se sabe que el LCCT es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, y su incidencia en España se estima entre 0,4-1 casos nuevos por cada 100.000 habitantes; por su aumento significativo con la edad, es 4 veces más frecuente en mayores de 70 años.

El tipo más frecuente de LCCT (50-60%) es la **micosis fungoide** (MF) y sus variantes histológicas, que suponen

el 3% de todos los LNH; la MF clásica representa alrededor del 80-90% de todos los casos de MF. Entre el resto de LCCT destaca el **síndrome de Sézary** (SS), una variante eritrodérmica y leucémica que representa el 3-5% de los LCCT. Durante muchos años, la MF y el SS han sido los únicos tipos de LCCT conocidos, habiéndose definido nuevos tipos posteriormente que han determinado nuevas clasificaciones de las patologías. Tanto la MF y el SS se clasifican clínicamente utilizando los 4 compartimentos anatómicos potencialmente afectados por la enfermedad (es decir, la piel, los ganglios linfáticos, las vísceras y la sangre), cada uno de ellos con importancia pronóstica.

La MF es una neoplasia de células T maduras de tipo colaborador (linfocitos T<sub>h</sub>, *helper*), cuyas manifestaciones son preferente o exclusivamente cutáneas. Su incidencia media ronda los 0,3 casos/100.000 habitantes/año y su etiopatogenia se desconoce. El nombre de *micosis fungoide* proviene de los tumores de piel similares a infecciones provocadas por hongos (*micosis*) que pueden aparecer en las etapas avanzadas de la enfermedad, aunque no tiene relación real con ninguna micosis. La MF a menudo permanece limitada a la piel; de hecho, el 70-80% de los pacientes son diagnosticados en las primeras etapas, cuando solo la piel se ve afectada, y la enfermedad no se disemina a los ganglios linfáticos ni a los órganos internos. Además, en casi todos los pacientes diagnosticados con la enfermedad, en las primeras etapas (manchas/placas) la afección de la piel no progresó para mostrar lesiones tumorales; en una pequeña cantidad de pacientes, la MF sí progresó lentamente durante períodos de hasta 10-30 años desde su presentación inicial.

El inicio de la patología tiene lugar, casi siempre, durante la vida adulta, pero pueden presentarse casos durante la adolescencia e, incluso, en la infancia. Es una forma de linfoma cuya evolución clínica sigue habitualmente el desarrollo progresivo de tres fases: parche, placa y tumoral, que refleja el inicio de la enfermedad en la epidermis

y la dermis superficial (fases iniciales) para progresar con afectación en profundidad de la dermis reticular y, eventualmente, del tejido celular subcutáneo (fase tumoral). La mayoría de los casos debutan con piel seca y un sarpullido rojo, con o sin picor asociado. Las lesiones iniciales se describen como máculas rojizas ligeramente descamativas en su superficie que se localizan en la mitad inferior del tronco, los glúteos, la parte proximal de los muslos, la cara interna de los brazos, la región periaxilar y el área submamaria. Al menos alguna de las lesiones alcanza un tamaño notable y no es raro que sobrepasen los 10 cm; a veces muestra un curso intermitente e indolente, con lesiones que aparecen y desaparecen, lo que dificulta su diagnóstico.

Algunos pacientes evolucionan hacia fases más avanzadas, caracterizadas por placas induradas de coloración variable y bien delimitadas, así como por el desarrollo de lesiones tumorales indiferenciables de otros linfomas cutáneos; pueden aparecer bultos grandes o nódulos tumorales con mucho espesor, ya sea inicialmente o de forma más tardía con la progresión de la enfermedad, pero solo en raras ocasiones la MF comienza con el desarrollo de este último tipo de lesiones sin pasar por las etapas previas. En etapas posteriores, los pacientes podrían también presentar grietas en la piel que no se curan debidamente, se ulceran y se infectan. En algunos casos, los linfocitos tumorales pueden causar el agrandamiento de un ganglio linfático y trasladarse a otros ganglios linfáticos (la afectación extracutánea más frecuente). Cuando la enfermedad avanza, también se pueden diseminar a otras partes del cuerpo, que incluyen el hígado, el bazo y los pulmones.

En cualquier fase de un LCCT se puede presentar un cuadro de eritrodermia, casi siempre asociado a la presencia de adenopatías y un gran número de células neoplásicas circulantes ( $> 1.000/\text{mm}^3$ ), conocido como **síndrome de Sézary**, que complica alrededor del 3% de los casos de MF y se caracteriza, además del extendido sarpullido rojo,

por picor y, en ocasiones, descamación cutánea que facilitan la aparición de infecciones cutáneas.

El **pronóstico** individual de un paciente depende de la etapa y de si la enfermedad afecta a los ganglios linfáticos, la sangre u otros órganos del cuerpo, el tipo y la extensión de las lesiones cutáneas presentes (manchas, placas o tumores), la cantidad de células de Sézary en la sangre, y la transformación a MF de células grandes o foliculotrópica (con afectación de folículos pilosos). El 90% de los pacientes que muestran afectación exclusivamente cutánea del tipo parche en menos del 10% de la superficie corporal en el momento del diagnóstico sobreviven más de 15 años. Globalmente, los pacientes con MF tienen una tasa de supervivencia a los 5 años significativamente inferior a la población de control emparejada por edad y sexo (75% vs. 92%), aunque en estadios iniciales, la supervivencia global sí puede ser similar a la de la población sana. En pacientes tratados, se han descrito medianas de supervivencia de 36, 22 y 16 años para los estadios IA, IB y IIA, respectivamente; medianas que se acortan a 4-6 años y a < 4 años para pacientes en estadios IIB-III y IV, respectivamente (Wilcox, 2017).

Desde el punto de vista de la **terapéutica**, es preciso subrayar que **para los subtipos de LCCT no hay un tratamiento que pueda considerarse estándar**. Las opciones de **tratamiento** actualmente disponibles incluyen fototerapia (terapia fotodinámica), radioterapia (local y superficie cutánea total), terapia tópica, terapia sistémica, terapias biológicas o inmunitarias y quimioterapias sistémicas; hay incluso ensayos clínicos con quimioterapia a altas dosis y radioterapia con trasplante de células madre. Si bien los pacientes con MF o SS en las primeras etapas pueden responder bien a terapias dirigidas a la piel solamente, los pacientes con una enfermedad más avanzada pueden requerir una combinación de terapias tópicas y sistémicas; se debería también considerar el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) para pacientes con una enfermedad

avanzada, resistente al tratamiento y/o agresiva. En todo caso, la elección del tratamiento depende fundamentalmente del estadio, debiéndose considerarse de forma adicional otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados, el tiempo y duración de la respuesta, las comorbilidades del paciente, la toxicidad del tratamiento, la accesibilidad y el coste-eficiencia de las alternativas disponibles.

Las **terapias tópicas cutáneas** incluyen a los corticosteroides y algunas formas de aplicación local de antineoplásicos, como la mecloretamina o la carmustina, aunque ninguna de ellas está autorizada –en aplicación tópica cutánea– en la Unión Europea para esta indicación. El **tazaroteno** es un retinoide tópico, pero tampoco está oficialmente autorizado en esta indicación. La fototerapia puede ser empleada de diferentes formas: tratamientos UVB de banda estrecha (para lesiones delgadas, como manchas y/o placas pequeñas) y PUVA (psoraleno más ultravioleta A), a veces en combinación con otros tratamientos. Otras terapias cutáneas que se han empleado incluyen el imiquimod en crema, la terapia fotodinámica y el láser de excímeros<sup>1</sup>.

La **fotoférésis extracorpórea** o fotoquimioterapia extracorpórea es una terapia inmunomoduladora que está disponible únicamente en centros seleccionados. Se trata de un procedimiento en que se extrae sangre para proceder con el aislamiento de los glóbulos blancos, incluyendo células circulantes provenientes del linfoma cutáneo de células T, y el posterior tratamiento con **psoraleno** (8-metoxipsonaleno), que sensibiliza las células ante la luz ultravioleta. Los rayos UVA irradian las células, lo que, junto con el fármaco, daña el ADN de las células del LCCT, que son posteriormente “devuel-

tas” al paciente. Este procedimiento no solo lesiona los linfocitos T tumorales, sino que induce una respuesta inmunitaria, pero debe repetirse varias veces para obtener el máximo efecto, si bien su mecanismo de acción en LCCT no se comprende totalmente. Tiene la mayor eficacia en pacientes con afectación de la sangre, como es el caso en el síndrome de Sézary<sup>2</sup>.

La **radioterapia** localizada ha resultado útil para los pacientes que tienen tumores cutáneos o aquellos que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento. La radioterapia cutánea total con haz de electrones administrada en toda la piel es adecuada para pacientes con placas gruesas generalizadas con o sin tumores cutáneos. Las formas de radioterapia cutánea, local y total, son eficaces en dosis bajas en el tratamiento de la MF o SS, pudiéndose usar sola, en combinación simultánea con otros tratamientos o, además, en forma secuencial con otros tipos de terapias dirigidas a la piel o sistémicas. Pero, como ocurre con la fototerapia, la radioterapia aumenta el riesgo de daño cutáneo.

Entre las **terapias sistémicas** se incluye el **bexaroteno**, un retinoide de administración oral que está aprobado por la EMA para el en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T cuando no ha dado resultado al menos una terapia sistémica anterior.

La **quimioterapia** convencional no ha podido curar el linfoma cutáneo extendido, y los estudios que usan la quimioterapia combinada con la radioterapia en pacientes con la enfermedad en las primeras etapas no han tenido mucho éxito. Sin embargo, ciertas quimioterapias de un solo fármaco –de agente único– han mostrado beneficios en pacientes con una enfermedad muy agresiva (especialmente, con transformación a células grandes), o pacientes

cuya enfermedad no responde a las terapias sistémicas menos intensas, entre ellas el metotrexato, la gemcitabina, la doxorrubicina, el etopósido y el clorambucilo. Más recientemente se ha autorizado **brentuximab vedotina** para el tratamiento de pacientes adultos con LCCT CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo; se trata de un fármaco compuesto por un anticuerpo monoclonal –brentuximab– ligado químicamente a un compuesto citotóxico (MMAE) que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30, el cual se mostró más eficaz que bexaroteno o metotrexato en un ensayo que incluyó a pacientes con LCCT CD30+. Adicionalmente, varios estudios han mostrado resultados exitosos con el **alotras-plante de células madre** de intensidad reducida en pacientes con MF y SS.

En líneas generales, el objetivo del tratamiento de la MF (y del SS) en estadios tempranos (de IA a IIA) es alcanzar la remisión, así como el alivio de los síntomas y la mejora de la apariencia de las lesiones, la reducción de la morbilidad y la prevención de la progresión, manteniendo siempre un perfil de seguridad adecuado. Para ello se suele instaurar una **pauta terapéutica gradual**, que se inicia con tratamientos conservadores: las terapias con efecto cutáneo directo suelen ser efectivas en los estadios iniciales (de mejor pronóstico), pero la enfermedad avanzada –o los pacientes refractarios a tratamientos tópicos– suele requerir tratamiento con quimioterapia sistémica, fotoférésis extracorpórea (sola o combinada con interferón alfa), o con dosis bajas de metotrexato, bexaroteno o retinoides y/o radioterapia.

Si no hay respuesta o la enfermedad progresiva (las respuestas suelen ser cortas dada la naturaleza recurrente de la patología), se han propuesto distintas alternativas<sup>3</sup> en 2<sup>a</sup> línea, pero solo se

1 El láser de excímeros (excited dimer, dímero excitado) o exciplex (excited complex, complejo excitado) es un tipo de láser ultravioleta utilizado frecuentemente en cirugía ocular. Suelen utilizar una combinación de un gas noble –inerte químicamente– como argón, kriptón o xenón, con un gas reactivo; en condiciones apropiadas, mediante una descarga eléctrica, se forma una pseudomolécula que rápidamente se descompone emitiendo una luz láser en el rango UV.

2 En un metaanálisis de 19 estudios y más de 400 pacientes en todos los estadios eritrodérmicos, la respuesta global fue del 58% y la respuesta completa, del 15%. En el síndrome de Sézary, la respuesta global fue del 43% y la respuesta completa del 10%.

3 Los datos de eficacia de la mayoría de los fármacos utilizados en segunda línea en LCCT proceden en gran medida de estudios de cohortes (retrospectivos), informes de casos y opiniones de expertos, que no han servido para definir un estándar de tratamiento.

han empleado fuera de ficha técnica (off label) o como uso compasivo y en un número limitado de pacientes. Así, las guías de la ESMO (Willemze et al., 2018) y NCCN establecen, entre las pautas de tratamiento para los linfomas cutáneos primarios, algunas recomendaciones para MF y SS, en particular para casos refractarios o terapias de segunda línea (bexaroteno, interferon-alfa, brentuximab vedotina, metotrexato a dosis ba-

jas), aunque algunos como gemcitabina, doxorrubicina liposomal, fludarabina y la inmnoterapia con el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab (este último para SS) o vorinostat, de-nileukina diftitox, cladribina o pentostatina, no están autorizados en la UE. Ante recaídas, también se suele valorar la radioterapia total en piel con haz de electrones y el TPH alogénico (en pacientes seleccionados con enferme-

dad resistente y/o agresiva). Conviene subrayar que el SS requiere tratamiento sistémico desde el inicio (AEMPS, 2021).

Finalmente, como en otros tipos de tumores, la atención psicológica también es parte esencial de los cuidados de los pacientes, puesto que es frecuente que se vean afectados emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.).

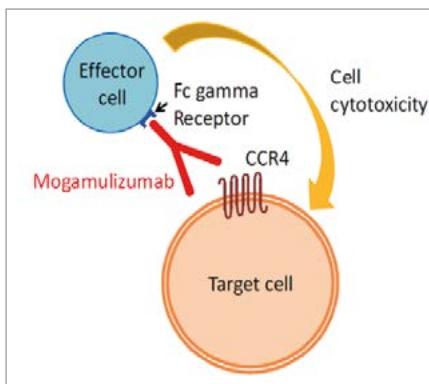
## Acción y mecanismo

Mogamulizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de tipo IgG<sub>1</sub> que se une selectivamente al receptor CCR4 (del inglés C-C chemokine receptor type 4), expresado de forma inherente en la superficie de ciertas células cancerosas, entre las que se incluyen las neoplasias malignas de linfocitos T, como la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. CCR4 es un receptor acoplado a proteína G de ciertas quimiocinas CC (como CCL2, CCL4, CCL5, CCL17 y CCL22) que participan en la circulación de linfocitos a diversos órganos, incluida la piel. Al unirse al receptor, mogamulizumab impide la acción biológica de las citocinas y, por mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, provoca la depleción de las células diana (Figura 1). En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento –por vía intravenosa– de pacientes adultos con micosis fungoide o síndrome de Sézary que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo.

En ensayos *in vitro*, el fármaco ha demostrado la capacidad de unirse

al receptor CCR4<sup>4</sup> con alta afinidad (Kd entre 1,33–1,39 × 10<sup>5</sup> mol/l/s), así como de ejercer una citotoxicidad (dependiente de anticuerpos) frente a líneas celulares humanas que es más intensa conforme mayor es el nivel de expresión del receptor CCR4 en la superficie celular. Los estudios *in vivo* revelaron que el tratamiento con el fármaco ejerce una notable actividad antitumoral en modelos murinos con

**Figura 1.** Mecanismo de acción de mogamulizumab: su efecto antitumoral se media por procesos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos desencadenados tras una interacción entre el antígeno CCR4 en la célula diana, el anticuerpo, y el receptor IIIa de Fcγ (FcγRIIIa) en la superficie de la célula efectora *natural killer* (NK). Tomada de (EMA, 2018).



xenoinjertos tumorales, significativamente superior a lo observado con el control (solución salina). Dicho tratamiento también induce una reducción consistente (dosis-dependiente) de las células CD4+ que expresan CCR4 (también designado como CD194).

A partir de los resultados de estudios pre-clínicos, se postuló que habría una relación entre el grado de expresión de CCR4 y el nivel de eficacia antitumoral de mogamulizumab; si bien los estudios en humanos no han confirmado este punto, se puede asumir que el nivel de expresión del receptor a nivel de los linfocitos que infiltran la piel, aunque bajo, permite que el tratamiento resulte en un efecto terapéutico. Por otra parte, aún persisten incertidumbres sobre si la reducción del número y funcionalidad de las células NK (debido a la patología subyacente) tiene alguna influencia relevante sobre el éxito del tratamiento (EMA, 2018; AEMPS, 2021).

4 CCR4 se sobreexpresa en la superficie de células cancerígenas de neoplasias malignas de células T, como el LCCT, la leucemia-linfoma de células T adultas, y el linfoma periférico de células T. En individuos sanos, se expresa selectivamente en varios subgrupos de células T, como las células colaboradoras Th<sub>2</sub> y las células T reguladoras (T<sub>reg</sub>); no obstante, también se ha descrito su expresión en otros tipos celulares, tales como células de memoria Th17, plaquetas, células NK, monocitos, macrófagos y células dendríticas.

# Aspectos moleculares

Mogamulizumab es una inmunoglobulina de tipo IgG<sub>1K</sub> humanizada y desfucosilada, que tiene un peso molecular aproximado de 149.000 Da y está compuesta por dos cadenas pesadas ( $\gamma 1$ , con el residuo de asparagina en posición 299 N-glicosilado) y dos cadenas ligeras (K). Presenta una estructura secundaria y terciaria mayoritariamente en forma de lámina  $\beta$ , y una serie de residuos de

aminoácidos aromáticos distribuidos de forma asimétrica en la molécula.

La molécula presenta dominios determinantes de la complementariedad (CDR, por sus siglas en inglés) derivados de anticuerpos murinos específicos frente al CCR4 humano, que se unen al antígeno CCR4 en la superficie de las células T. La ausen-

cia de fucosa en la región constante Fc de la glicoproteína incrementa el poder de inducción de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, en comparación con los anticuerpos convencionales fucosilados, pero no modifica el potencial de exhibir citotoxicidad dependiente del complemento o actividad neutralizante del ligando de CCR4.

# Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de mogamulizumab en la indicación y dosis autorizadas han sido adecuadamente contrastadas en un único ensayo pivotal de fase 3 (MAVORIC), multicéntrico y multinacional (61 centros en 11 países), con diseño abierto y aleatorizado, controlado con vorinostat<sup>5</sup> como comparador, que incluyó a un total de 372 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de micosis fungoide (55%) o síndrome de Sézary (45%), que tenían buen estado funcional (ECOG  $\leq 1$ ) y habían recibido al menos una línea de tratamiento sistémico previa, con independencia de su nivel de expresión de CCR4 en la biopsia de piel. Los participantes fueron asignados al azar (1:1) a recibir, hasta progresión de la patología o toxicidad inaceptable, un tratamiento intravenoso con mogamulizumab (N= 186) en infusión semanal de 1 mg/kg en el primer ciclo de 28 días seguido de una infusión quincenal en los ciclos siguientes, o bien vorinostat por vía oral como control activo (N= 186) en dosis de inicio de 400 mg/día. A los enrolados en el grupo de vorinostat se les permitía el cruce al brazo experimental si había refractariedad o problemas inaceptables de seguridad tras al menos 2 ciclos.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes en el momento basal estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Cabe destacar que la mediana de edad fue de 64 años (50% con  $\geq 65$  años), el 58% eran hombres y el 70% de raza blanca (54% europeos); el 38% tenían la enfermedad en un estadio Ib-II, el 10% en estadio III y el 52% restante en estadio IV; la gran mayoría ( $> 80\%$ ) de los pacientes había recibido más de 1 tratamiento sistémico previo, siendo los más frecuentemente usados en Europa: bexaroteno (70%), interferón (59%), metotrexato (49%), fotoférésis extracorpórea (31%) y regímenes de gemcitabina (28%). En una evaluación retrospectiva, en el brazo de mogamulizumab se detectó un nivel de expresión de CCR4  $\geq 1\%$  de los linfocitos cutáneos del todos los pacientes evaluados (n= 140), y de  $\geq 10\%$  en el 96% de ellos. Se excluyeron del estudio pacientes que hubieran recibido tratamiento para la enfermedad en las 4 semanas previas, receptores de un TPH alogénico, o quienes padecían enfermedades autoinmunes, metástasis cerebrales u otras patologías –incluyendo infecciones virales– que requirieran tratamiento con corticoides sistémicos, inmunosupresores o antimicrobianos.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según evaluación por el investigador y en base a un criterio de respuesta compuesta que valoró cada 4-16 semanas todos los compartimentos corporales potencialmente afectados por la enfermedad (piel, sangre, ganglios linfáticos y vísceras). La mediana de duración de la exposición al fármaco en el brazo de mogamulizumab fue de 5,6 meses (el 56% lo recibió durante 6 ciclos y el 25% durante  $\geq 12$  ciclos), mientras que en los pacientes que cruzaron tratamiento de los inicialmente asignados a vorinostat (73%) el número de perfusiones con mogamulizumab osciló entre 1 y 94, hasta un máximo de 46 meses de tratamiento.

Tras un análisis de los datos en la población por intención de tratar, los resultados (Kim et al., 2018) ponen de manifiesto que, a los 6, 12, 18 y 24 meses desde el inicio del tratamiento, la tasa de SLP fue significativamente superior para mogamulizumab (55,3%, 38,3%, 28,0% y 14,1%, respectivamente) en comparación con el brazo de vorinostat (28,8%, 15,3%, 7,2% y 7,2%, respectivamente). Con esas cifras, la mediana de SLP para el fármaco experimental

5 Vorinostat (ácido suberilanilidido hidroxámico) es un inhibidor de la histona desacetilasa que actúa como modificador epigenético al modificar la estructura de las histonas, proteínas necesarias para la condensación de la cromatina. No está autorizado en la Unión Europea, pero sí en EE.UU. desde 2007 (por la FDA) para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas en pacientes con linfoma cutáneo de células T que han progresado o recaído tras 2 líneas de tratamiento.

alcanzó los 7,7 meses (IC<sub>95%</sub> 5,67-10,33), frente a los 3,1 meses (IC<sub>95%</sub> 2,87-4,07) del grupo control (HR= 0,53; IC<sub>95%</sub> 0,41-0,69; p< 0,0001). Por subgrupos, la mediana de SLP en los sujetos en estadio Ib/II fue de 4,7 meses con mogamulizumab vs. 3,9 meses con vorinostat (HR= 0,88; IC<sub>95%</sub> 0,58-1,35; p< 0,7166), y para aquellos en estadio III/IV fue de 10,9 meses y 3 meses (HR= 0,36; IC<sub>95%</sub> 0,26-0,51; p< 0,0001), respectivamente. También se vieron diferencias según el tipo de enfermedad, siendo el beneficio con mogamulizumab mayor en aquellos pacientes con síndrome de Sézary (mediana de 13,3 meses vs. 3,13 meses con vorinostat; HR= 0,32; IC<sub>95%</sub> 0,26-0,51; p< 0,0001) respecto a los que tenían diagnóstico de micosis fungoide (HR= 0,72; IC<sub>95%</sub> 0,51-1,01; p= 0,0675).

Entre las variables secundarias claves, se puede destacar que la tasa de respuesta global<sup>6</sup> (TRG, sumatorio de respuesta completa y respuesta parcial) fue significativamente mayor (p< 0,0001) en el brazo de mogamulizumab: 28,0% (IC<sub>95%</sub> 21,6-35,0) vs. 4,8% (IC<sub>95%</sub> 2,2-9,0) con vorinostat; el 30% de los pacientes cruzados entre brazos (41/136) tuvieron respuesta parcial o completa con mogamulizumab. El nuevo fármaco se mostró superior a vorinostat en todos los compartimentos evaluados –tanto en sangre (TRG de 66,9% vs. 18,4%) como en piel (41,9% vs. 15,6%) y en ganglios linfáticos (15,4% vs. 3,8%)–, si bien los escasos datos en sujetos con compromiso visceral no permitieron confirmar la respuesta a nivel de vísceras. De igual modo a lo comentado para SLP, el beneficio en TRG con mogamulizumab fue menor en pacientes con MF (21% vs. 7,1% con vorinostat; p= 0,0042) frente a aquellos con SS (37% vs. 2,3%; p< 0,0001), pero se mantuvo consistentemente superior a vorinostat también en pacientes con estadio Ib/II (17,6% vs. 8,3%; p= 0,0896).

El tiempo hasta la respuesta tanto en población global como en pacientes

con estadios precoces fue de aproximadamente 3 meses, lo que determina que, si no se observa respuesta general o a nivel de compartimiento tras ese periodo de tratamiento, se recomienda considerar la suspensión del fármaco. La duración de la respuesta (DR) fue también mayor en el brazo experimental, con una mediana de 14,1 meses vs. 9,1 meses en el grupo control. No obstante, dado el escaso número de pacientes en estadios Ib/II con respuesta (12/68) y la inmadurez de los datos, no puede sacarse ninguna conclusión sobre la DR de mogamulizumab en ese subgrupo.

Entre las variables exploratorias, los datos de supervivencia global eran inmaduros (mortalidad del 21,5% con mogamulizumab vs. 25,3% con vorinostat), lo cual era esperable dado que los pacientes con micosis fungoide tienen a menudo un curso clínico crónico. El diseño cruzado del estudio complicó la interpretación de las diferencias en el tiempo hasta la terapia de 2<sup>a</sup> línea (11 vs. 3,5 meses), ya que los pacientes del grupo control eran más propensos a iniciar una segunda terapia. Igualmente, el diseño abierto dificultó la interpretación de los datos de calidad de vida comunicados por los pacientes mediante diversos cuestionarios (*escala de síntomas de Skindex o cuestionario de bienestar funcional FACT-G*), que parecían favorecer al tratamiento experimental.

Con relación a la **seguridad** de mogamulizumab, los principales datos clínicos derivan también del ensayo pivotal, que incluyó a casi el 80% de la población total con LCCT tratada durante el desarrollo clínico (7 estudios); la mitad de los pacientes lo recibió durante al menos 6 meses. Se registró una frecuencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más baja que en el brazo comparador (84% con mogamulizumab vs. 96% con vorinostat); de igual modo,

la incidencia de aquellos de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento fue menor (26% vs. 35%), lo que se tradujo en una baja frecuencia de muertes asociadas a acontecimientos adversos graves (1,6% vs. 4,8%). La tasa de interrupción por eventos relacionados con el tratamiento fue también menor con mogamulizumab (14% vs. 22%), similar a la tendencia en la proporción de abandonos<sup>7</sup> por eventos adversos no asociados con la progresión de la enfermedad (12% vs. 19%).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia > 15% en comparación con vorinostat) fueron las reacciones relacionadas con la perfusión (33%, menos frecuentes tras la primera infusión) y la erupción medicamentosa o exantema (23%), pero en su mayoría de severidad leve-moderada (grados 1-2); las infecciones también fueron más frecuentes en el grupo de mogamulizumab, sobre todo en el tracto respiratorio y en pacientes menores de 65 años. Entre los eventos adversos graves de mayor incidencia (> 1%) sobresalen: erupción medicamentosa (4,3%), hipertensión (2,7%), reacciones relacionadas con la infusión (1,6%), neumonía (1,6%), fatiga, aumento de AST y celulitis (1,1% cada uno). Muy escasas fueron las reacciones graves de grado ≥ 4, entre las que se describieron la insuficiencia respiratoria (1,1%), la polimiositis y la sepsis (0,5% cada una). El ajuste por exposición de la frecuencia de eventos adversos mostró diferencias menores para la mayoría de ellos entre subtipos de LCCT, a pesar de que se reportó una mayor incidencia de algunas infecciones, trombocitopenia y alteraciones hepáticas en pacientes con síndrome de Sézary. El perfil de seguridad se mantiene similar a los 3 meses tras el final del tratamiento.

6 La confirmación de la respuesta general requería su demostración en dos evaluaciones sucesivas (separadas ≥ 8 semanas durante el primer año, y ≥ 16 semanas posteriormente), considerando que los pacientes se incluían en el análisis de un compartimiento específico si tenían enfermedad en dicho compartimiento al inicio o cualquier evaluación de respuesta posterior en dicho compartimiento.

7 Las discontinuaciones del tratamiento en la población con enfermedad menos avanzada se dieron principalmente por progresión de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad avanzada por efectos adversos asociados al tratamiento.

## Aspectos innovadores

Mogamulizumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de tipo IgG<sub>1K</sub> que se une selectivamente al receptor CCR4 (del inglés C-C chemokine receptor type 4), el cual se expresa de forma inherente en la superficie de ciertas células cancerosas, entre las que se incluyen las neoplasias malignas de linfocitos T, como la micosis fungoide y el síndrome de Sézary. CCR4 es un receptor acoplado a proteína G de ciertas quimiocinas CC (como CCL2, CCL4, CCL5, CCL17 y CCL22) que participan en la circulación de linfocitos a diversos órganos, incluida la piel. Al unirse al receptor, mogamulizumab impide la acción biológica de las quimiocinas y, por mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, provoca la depleción de las células diana. Así, el medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para el tratamiento –por vía intravenosa– de pacientes adultos con micosis fungoide o síndrome de Sézary (dos tipos de LCCT) que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo.

Su aprobación se fundamentó en los resultados derivados del ensayo pivotal aleatorizado MAVORIC, un fase 3 con diseño abierto<sup>8</sup>, y con un número lo suficientemente amplio de pacientes (372) si se considera que la MF y el SS son enfermedades raras; es, además, el primer estudio en LCCT que usa la supervivencia libre de progresión como criterio principal. Si bien se podía haber usado bexaroteno como comparador (autorizado en la UE), el uso de vorinostat ha sido considerado aceptable por la EMA. En dicho estudio, se demostró que un tratamiento con la pauta autorizada de mogamulizumab prolonga en 4,6 meses la mediana de SLP frente a vorinostat (7,7 vs. 3,1 meses), reduciendo en un 47% el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad en pacientes con MF o SS pretratados con alguna terapia sistémica (mayoritariamente bexaroteno, interferón y/o meto-

trexato). Si bien las tasas de respuesta fueron bajas comparativamente con lo conocido para otras alternativas usadas en práctica clínica (AEMPS, 2021), mogamulizumab indujo una TRG significativamente mayor que el control activo (28% vs. 4,8%), consistente en los pacientes que cruzaron entre grupos, y con una duración de la respuesta considerable (14,1 vs. 9,1 meses). No se ha confirmado hasta el momento un aumento en supervivencia global con el nuevo fármaco por la inmadurez de los datos disponibles.

El análisis por subgrupos reveló un beneficio mayor con el tratamiento con mogamulizumab en pacientes con la patología en estadios más avanzados (III-IV), en quienes la SLP se prolongó en casi 8 meses (mediana de 10,9 vs. 3 meses con vorinostat; HR= 0,36), en comparación con aquellos con la enfermedad más precoz (estadios Ib/II), en quienes solo se observó una mejora de menos de 1 mes; de igual modo, la eficacia en SLP del nuevo fármaco fue mayor en pacientes con SS (mediana de SLP de 13,3 vs. 3,1 meses con vorinostat; HR= 0,32) en comparación con aquellos diagnosticados de MF (HR= 0,72). Por compartimentos orgánicos, mogamulizumab indujo una mejor TRG que vorinostat especialmente en pacientes con afectación de la sangre (67% vs. 18%) y la piel (42% vs. 16%), no pudiéndose concluir sobre su eficacia a nivel visceral por la falta de datos.

Desde el punto de vista de la seguridad, se trata de un fármaco que parece mejor tolerado que vorinostat, con un perfil de seguridad caracterizado fundamentalmente por eventos adversos de carácter leve-moderado y manejables clínicamente con ajustes posológicos. Las reacciones adversas al tratamiento más frecuentes fueron las relacionadas con la infusión (33%; 1,6% de grado  $\geq$  3), infecciones (24%; 9% de grado  $\geq$  3), erupción medicamentosa (23%; 4,4% de

grado  $\geq$  3), y fatiga (19%; 1,1% de grado  $\geq$  3). Algunas investigaciones apuntan a un mayor riesgo de complicaciones tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos si se administra el nuevo fármaco previamente, quizás debido al agotamiento en sangre de las células T<sub>reg</sub> que provoca (también asociado a una mayor respuesta antitumoral); por ello, aún se debe caracterizar mejor la seguridad en pacientes potencialmente candidatos a un TPH, y hasta entonces debería evitarse su uso en quienes se prevea realizar el trasplante.

Más allá de la realizada en el ensayo pivotal con vorinostat, no se dispone de comparaciones directas de mogamulizumab con otras alternativas usadas en clínica en 2<sup>a</sup> línea y posteriores del tratamiento de pacientes con MF o SS (véase el apartado “Aspectos fisiopatológicos” del presente artículo), y la heterogeneidad de los estudios con otros fármacos no permite conclusiones sólidas sobre la seguridad y eficacia comparadas del nuevo fármaco. En relación a posibles comparaciones indirectas no ajustadas, con grandes limitaciones inherentes, los resultados de eficacia parecen favorecer a brentuximab vedotina frente a mogamulizumab en pacientes con LCCT CD30+, si bien la superioridad del nuevo fármaco sobre vorinostat se verifica con independencia de la expresión de CD30. Los datos de seguridad también sugieren un perfil más favorable para brentuximab vedotina (el efecto adverso diferencial es la neuropatía periférica).

En definitiva, se trata del primer fármaco para el que se aprueba la indicación específica de tratamiento de la MF y el SS (las otras alternativas usadas en la práctica no tienen esa indicación autorizada o se han aprobado para su uso en LCCT de forma general). Estamos, además, ante el primer agente biológico específicamente dirigido a CCR4 comercializado en

8 El cegamiento del estudio no era apropiado debido a las diferentes vías de administración y perfil de seguridad de los dos fármacos usados (mogamulizumab y vorinostat).

Europa, que inaugura una vía terapéutica con una potencial aplicabilidad en otros tipos de tumores, para los que ya se está investigando clínicamente el uso de mogamulizumab tanto en monoterapia con en combinación con otros agentes de quimioinmunoterapia. En un contexto en que los pacientes con MF y SS pueden sufrir síntomas agresivos relacionados con su enfermedad (por ejemplo, dolor, prurito, fatiga, trastornos del sueño) y el estigma social de tener lesiones cutáneas antiestéticas, los datos comentados de SLP, TRG y DR revelan un beneficio clínicamente relevante con mogamulizumab, en especial en SS y

en pacientes con enfermedad avanzada y compromiso sanguíneo, asumiendo que los sujetos con enfermedad en estadios tempranos y sin afectación en sangre parecen experimentar menor beneficio.

En base a ello anterior, el IPT de la AEMPS establece que, frente al resto de alternativas, en el contexto de una MF o SS pre-tratada sería preferible el uso de esas alternativas en estadios iniciales y de mogamulizumab en estadios avanzados. Además, en pacientes con MF CD30+ se podría valorar utilizar primero brentuximab vedotina, valorándose de forma individual como

primera opción en pacientes con SS CD30+ (por la menor robustez de la evidencia). No obstante, la elección del tratamiento deberá hacerse de forma individualizada, considerando factores tales como afectación sanguínea, compromiso foliculotrópico, posibilidad de transformación a células grandes, severidad de síntomas, tiempo y duración de la respuesta, comorbilidades del paciente y toxicidad asociada. En cualquier caso, el nuevo fármaco también se administra con intención paliativa –buscando remisión o menor progresión– y no es una opción curativa, por lo que no parece representar una innovación terapéutica disruptiva.

## Valoración

# Mogamulizumab

### ▼ Poteligeo® (Kyowa Kirin)

**Grupo Terapéutico (ATC):** L01XC25. Otros agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de pacientes adultos con micosis fungoide (MF) o síndrome de Sézary (SS) que han recibido como mínimo un tratamiento sistémico previo.

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Poteligeo® (mogamulizumab). 2018.

Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181335001/FT\\_1181335001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181335001/FT_1181335001.pdf).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de mogamulizumab (Poteligeo®) en el tratamiento de micosis fungoide y síndrome de Sézary. IPT 38/2021. V1. 2021. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_38-2021-Poteligeo.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_38-2021-Poteligeo.pdf)?

Cuellar Rodríguez S. Linfomas. Panorama Actual Med. 2018; 42(414): 511-31.

European Medicines Agency (EMA). Poteligeo®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004232/0000.

Disponible en: [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).

Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(9): 1192-204. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30379-6.

Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2017; 92: 1085-102.

Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018; 29 (Suppl. 4): iv30-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdy133.