



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Référentiel régional

Prise en charge des lymphomes cutanés

Version 1
Septembre 2010 (MAJ essais)

Sommaire

Contexte	4
<i>Epidémiologie</i>	4
<i>Objectifs</i>	4
<i>Champ d'application</i>	4
<i>Utilisateurs cibles</i>	4
<i>Information du patient</i>	5
<i>Définitions</i>	5
<i>Avertissement</i>	5
Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)	6
<i>Synthèse des situations où le dossier du patient doit être discuté en RCP</i>	6
Prise en charge des patients atteints de lymphome cutané	7
<i>Introduction et définitions</i>	7
<i>Démarche diagnostique anatomoclinique</i>	8
<i>Bilan d'extension selon le type de lymphome</i>	10
Traitement	14
<i>Mycosis fongoïde</i>	14
<i>Lymphoproliférations cutanées CD30+</i>	15
<i>Lymphomes cutanés B</i>	16
Surveillance post-thérapeutique	17
Cas particuliers : localisations cutanées d'une hémopathie	18
Références	19
Elaboration du référentiel	22
<i>Contributeurs</i>	22
<i>Méthode d'élaboration et de validation</i>	22
<i>Publication et diffusion</i>	23
<i>Mise à jour</i>	23
<i>Indépendance par rapport aux organismes de financement</i>	23
<i>Prévention des conflits d'intérêts</i>	23
Annexe n°1 : Modalités de la RCP régionale et de la RCP nationale de recours GFELC	24
Annexe n°2 : Classification ISCL/EORTC des lymphomes MF/SS	26
Annexe n°3 : Classification ISCL/EORTC des lymphomes non MF/SS	27
Annexe n°4 : Essais thérapeutiques ouverts (septembre 2010)	28
Annexe n°5 : Prescription CARYOLYSINE ET CARMUSTINE	29



Contexte

Epidémiologie

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont par définition des lymphoproliférations primitivement cutanées. Ils constituent un groupe hétérogène nécessitant pour la plupart au diagnostic une expertise diagnostique clinique et anatomo-pathologique.

Les LCP représentent en fréquence le 2^{ème} type de lymphome extra-ganglionnaire après les lymphomes digestifs. Les récentes études épidémiologiques réalisées montrent une incidence en augmentation par rapport aux données antérieures, ce qui peut s'expliquer en partie par la meilleure connaissance de ces lymphomes ce qui a amélioré leur diagnostic.

Leur incidence annuelle dans le registre aquitain des lymphomes cutanés réalisé entre 2003 et 2007 était de $10,6/10^6$ hbts avec une incidence variable entre les différents départements (maximum en Gironde avec $12,4/10^6$ hbts et minimum pour le Lot et Garonne avec $3/10^6$ hbts), cette variabilité pouvant s'expliquer en partie par un accès aux soins variable dans la région.

Au CHU de Bordeaux, une prise en charge standardisée est mise en place pour le diagnostic initial de ces lymphomes, avec possibilité de conserver les prélèvements réalisés à visée diagnostique à la tumorotheque du CHU, et tous les dossiers des LCP sont présentés en RCP régionale « lymphomes cutanés ».

Objectifs

L'objectif de ce référentiel est d'homogénéiser les pratiques de prise en charge des patients atteints de lymphomes cutanés dans les différents établissements de la région mais aussi par les dermatologues pouvant être amenés à évoquer le diagnostic et à suivre ces malades.

Champ d'application

Ce référentiel concerne :

- ✓ la prise en charge **initiale** des patients atteints de lymphome cutané,
- ✓ l'ensemble des étapes de cette prise en charge :
 - diagnostic,
 - bilan d'extension,
 - traitement,
 - surveillance.

Utilisateurs cibles

Ce référentiel est utilisable en pratique quotidienne par les praticiens qui prennent en charge les patients, pour les guider lors de leurs décisions et lors de la réalisation des actes de soins.



Information du patient

Dans le cadre de la **loi du 4 mars 2002** relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, le patient doit être informé :

- du nom du ou des médecin(s) référent(s),
- du passage de son dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire,
- du diagnostic, du traitement chirurgical et/ou du ou des traitement(s) complémentaire(s) retenu(s), des bénéfices, risques et effets secondaires.

Définitions

Les termes suivants sont utilisés dans le référentiel et sont inspirés des Standards, Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et de la Haute Autorité de Santé :

- ✓ **Standards** : méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, à l'unanimité.
Ils sont l'équivalent d'indications ou contre-indications absolues.
- ✓ **Options** : méthodes pour lesquelles les résultats sont connus, et qui sont considérées comme bénéfiques, inappropriées ou nuisibles, par la majorité.
Elles sont l'équivalent d'indications ou contre-indications relatives.
- ✓ **Consensus régionaux** : recommandations régionales résultant d'une validation régionale.

Avertissement

Les informations contenues dans ce référentiel constituent des options que vous devez apprécier, sous votre responsabilité, en fonction de l'état pathologique de votre patient. En effet, l'utilisation de ces informations s'effectue sur le fondement des principes déontologiques fondamentaux d'indépendance et d'exercice personnel de la médecine.

Les recommandations ont été élaborées par des professionnels de santé sur la base de leur expertise, de l'état des connaissances scientifiques au moment de leur rédaction, et de la rigueur qui président à l'élaboration de tout référentiel médical.

Toutefois, compte tenu de l'évolution de la recherche et de la pratique médicale, il ne peut être exclu qu'au moment où vous prenez connaissance de ce référentiel et où vous décidez de l'utiliser dans le cadre de votre pratique médicale, les données soient incomplètes, obsolètes ou inexactes le temps qu'il soit mis à jour.



Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)

Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire dans le cadre des procédures du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Après la concertation, le plan de traitement qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient.

Le comité pluridisciplinaire comprend les spécialistes suivants : un dermatologue, un anatomopathologiste, un biologiste moléculaire, un oncologue.

Le dossier du patient doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire :

- pour décider de la stratégie thérapeutique globale et particulière,
- pour proposer éventuellement l'inclusion dans les essais actifs selon les critères d'inclusion,
- en cas de progression de la maladie, dans le cadre d'un essai ou hors essai thérapeutique,
- en cas de rechute dans les mêmes conditions.

Pour les cas complexes, sur le plan diagnostique et pronostique, ou pour les LCP rares, sans consensus thérapeutique, les médecins participants à la RCP régionale ont la possibilité de présenter le dossier du patient en **RCP nationale de recours** du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés.

Les modalités de la RCP régionale et de la RCP de recours nationale sont détaillées en annexe n°1.

Synthèse des situations où le dossier du patient doit être discuté en RCP

- Il est recommandé que tout nouveau cas de LCP soit présenté au moins une fois en RCP régionale pour valider le diagnostic et la prise en charge.
- Les stades avancés ou les lymphomes cutanés agressifs doivent impérativement faire l'objet d'une discussion en RCP régionale et/ou RCP nationale de recours.
- Pour les lymphomes non épidermotropes N+, M+, le dossier sera discuté en RCP Hématologie.

Mycosis fongoïde

- Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire (stade IIB ; T3 N0-1) : en cas d'échappement ou de non réponse aux 1^{ers} traitements, le dossier doit être discuté en RCP régionale et/ou RCP nationale de recours.
- Pour les érythrodermies avec ou sans atteinte ganglionnaire, avec ou sans cellules de Sézary circulantes (stades III et IVA ; T4 N0-3 B0-1) : en cas d'échappement ou de non réponse aux 1^{ers} traitements, le dossier doit être discuté en RCP régionale et/ou RCP nationale de recours.

Lymphomes cutanés à grandes cellules CD30+ (bilan d'extension négatif)

- Pour les lésions non régressives, en cas d'échec ou de contre-indication aux 1^{ers} traitements, d'autres traitements peuvent être discutés en RCP.
- Si atteinte ganglionnaire : discussion en RCP Hématologie.

Lymphomes cutanés B centrofolliculaires

- Si lésions multiples (> T2a) : discussion en RCP régionale.

Lymphomes cutanés zone marginale

- Si lésions multiples : discussion en RCP régionale.



Prise en charge des patients atteints de lymphome cutané

Introduction et définitions

- La classification WHO 2008 reconnaît et identifie clairement les lymphomes cutanés au sein de l'ensemble des lymphomes :

LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS

1. LYMPHOMES T et NK

Mycosis fongoïde

Mycosis fongoïdes variants et sous-types

MF folliculotrope (avec ou sans mucine)

Lymphome pagétoïde (Woringer-Kolopp)

Lymphome chalazodermique (*granulomatous slack skin*)

Syndrome de Sézary

Leucémie / lymphome T de l'adulte

Lymphoproliférations CD30+

Lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques

Papulose lymphomatoïde

Lymphome sous-cutané à type de panniculite

Lymphome T cutané à cellules NK de type nasal

Lymphome T cutané périphérique SAI (grandes cellules CD30-)

Lymphome T épidermotrope agressif CD8+ (entité provisoire)

Lymphome T cutané à cellules $\gamma\delta$ + (entité provisoire)

Lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ (entité provisoire)

2. LYMPHOMES B

Lymphome de la zone marginale

Lymphome centrofolliculaire

Lymphome à grandes cellules « type jambe » / leg-type

Lymphome à grandes cellules autres

Lymphome intravasculaire (angiotrope)

Lymphome B riche en T/histiocytes

Lymphome plasmoblastique (immunodépression)

3. LYMPHOME à cellules dendritiques blastiques (CD4 CD56)

- Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont des proliférations lymphocytaires malignes strictement localisées à la peau sans extension extra-cutanée initiale.
- Ils regroupent les lymphomes cutanés T épidermotropes : mycosis fongoïde (MF) et syndrome de Sézary (SS), et les lymphomes non épidermotropes d'origine T ou B lymphocytaire. Ces derniers se distinguent des lymphomes ganglionnaires de même histologie par leur pronostic différent.
- Les lymphomes cutanés les plus fréquents sont les lymphomes T épidermotropes : Mycosis fongoïdes et variants (50%), suivis des lymphoproliférations cutanés T CD30+ (20-25%) qui comprennent les lymphomes cutanés primitifs CD30+ et les papuloses lymphomatoïdes.
- Les lymphomes cutanés B représentent 20-25% des lymphomes cutanés. Il s'agit le plus souvent de lymphomes B à petites cellules (centrofolliculaires et lymphomes de la zone marginale) de bon pronostic, les lymphomes B diffus à grandes cellules sont plus rares et ont comme particularités de survenir préférentiellement chez des sujets âgés et d'être responsable de tumeur(s) cutanée(s) localisée(s) le plus souvent sur les membres inférieurs.
- Les autres lymphomes cutanés sont beaucoup plus rares (< 5%).



- Schématiquement, on peut distinguer **deux grandes situations cliniques** devant lesquelles le clinicien va être amené à évoquer un lymphome cutané :
 - des plaques ou une érythrodermie devant lesquelles va se discuter un lymphome T épidermotrope (mycosis fongoïde / syndrome de Sézary),
 - des nodules ou des tumeurs devant lesquelles va se discuter un lymphome non épidermotrope.
- En fonction de ces situations, sont ici présentées les étapes nécessaires pour le diagnostic.
- Une fois le diagnostic établi, est présenté le bilan d'extension adapté au type de lymphome.
- Ces deux items reposent sur des avis d'experts, membres du GFELC et sur les recommandations récemment publiées par le groupe de travail ISCL/EORTC (voir Références, rubrique « staging »).
- Enfin, un algorithme de traitement est présenté, en sachant qu'il est **souhaitable que tout nouveau cas de LCP soit présenté au moins une fois en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale pour valider le diagnostic et la prise en charge**. Cet item repose sur des avis d'experts, membres du GFELC et sur les recommandations publiées par des groupes de travail internationaux.

Démarche diagnostique anatomoclinique

En cas de plaques ou d'érythrodermie → suspicion de lymphome T épidermotrope : mycosis fongoïde / syndrome de Sézary (MF/SS)

- **Arguments cliniques pour évoquer un lymphome cutané type MF/SS :**
 - plaques érythémateuses, fixes, figurées, ayant comme siège de prédilection les zones cachées de la lumière (zone du « caleçon », flancs, plis axillaires),
 - érythrodermie sans autre cause retrouvée (pas d'eczéma, de psoriasis, d'argument pour une toxidermie),
 - plaques dépilées, comédons de siège inhabituel, hyperkératose folliculaire (spinulosisme) dans le cas des MF pilotropes.
- **Quelles biopsies réaliser ?** : Elles sont réalisées au bistouri circulaire (Punch 3 mm), de préférence multiples, surtout dans les formes où l'infiltrat risque d'être discret (érythrodermie, cas des MF pilotropes) :
 - **Biopsie de 1^{ère} intention** : Le médecin libéral, ou d'un centre n'ayant pas la possibilité de réaliser une biopsie à l'état frais pour une congélation, peut réaliser une 1^{ère} biopsie (fixée dans le formol) pour confirmer l'orientation diagnostique. Il est souhaitable que l'anatomopathologiste en complément de l'analyse morphologique, utilise au minimum les anticorps anti-CD3, anti-CD20 et si possible anti-CD8.
 - **Biopsie de confirmation diagnostique et de référence pour le bilan initial** : Le patient est alors le plus souvent adressé dans un centre référent au CHU de Bordeaux, où sont réalisées des biopsies complémentaires nécessaires pour la confirmation diagnostique et le bilan initial. Il est aussi possible que le clinicien libéral adresse directement au CHU le patient en cas de forte suspicion clinique de MF afin que les biopsies soient réalisées directement sans passer par l'étape « biopsie de 1^{ère} intention ». Les biopsies sont réalisées de manière standardisée :
 - Biopsies au punch de 3 mm, éventuellement biopsie au bistouri à lame en cas de lésion plus infiltrée ou de tumeur associée à une plaque, faisant discuter un MF transformé.
 - Une biopsie est fixée en formol et une autre de siège équivalent est adressée à l'état frais au laboratoire d'anatomie pathologie pour congélation puis conservation à l'état congelé à la tumorothèque. Le prélèvement à l'état frais sera utilisé pour la technique de PCR (recherche d'un clone T lymphocytaire). Plusieurs biopsies « en couple » (fixation/congélation) peuvent être réalisées, en cas de lésions polymorphes ou d'érythrodermie.
 Si impossibilité d'envoyer rapidement le prélèvement à l'état frais à la tumorothèque, possibilité de transmettre la biopsie pour congélation dans un milieu de transport RNA-later.



- Pour l'anatomopathologie, les marqueurs indispensables à réaliser dans le cadre d'une suspicion de MF sont : CD3, CD20, CD8, CD30 (BerH2). La recherche d'un trou phénotypique T n'est pas utile sauf cas exceptionnels.
- Etude de la clonalité T lymphocytaire par PCR sur la biopsie cutanée adressée à l'état frais.

En cas de nodule(s) ou de tumeur(s) → suspicion de lymphome non épidermotrope

- **Ce groupe est hétérogène et regroupe des LCP T et B lymphocytaires de pronostic variable.**
- **L'orientation clinique** peut déjà se faire selon le type de nodule : « nodule rosé », « nodule ecchymotique », « nodule nécrotique », selon la localisation, selon le caractère unique ou multiple, en sachant que les 2 premières situations sont de loin les plus fréquentes :
 - **Nodule nécrotique** = lymphoprolifération CD30+ qui peut correspondre soit à un LCP T CD30+, (en général tumeur unique ou tumeurs loco-régionales) soit à une papulose lymphomatoïde (nodules diffus).
Il faudra éliminer un autre diagnostic de pronostic différent qui est le MF transformé, mais qui survient dans un autre contexte (antécédent de MF, plaques associées) et s'assurer du caractère primitivement cutané par le bilan d'extension (cf plus bas) ainsi que de l'absence d'immunodépression.
 - **Nodule ou tumeur « rosée »**, en particulier tronc, cuir chevelu = les 2 diagnostics les plus fréquents de pronostic proche sont les lymphomes cutanés B à petites cellules : centrofolliculaires et immunocytome (lymphome de la zone marginale).
Le diagnostic différentiel le plus fréquent est un pseudolymphome (causes médicamenteuses, borréliose à rechercher).
 - **Nodule ou tumeur du membre inférieur** (mais peut se voir aussi sur membre supérieur ou autres localisations) = lymphome B à grandes cellules « type jambe », surtout si survient chez un sujet âgé > 70 ans.
 - **Nodule(s) ecchymotique(s)** = penser à la prolifération dendritique plasmocytoïde CD4+/CD56+ même si ce diagnostic est rare, mais aussi à des localisations cutanées secondaires de leucémie.
 - **Aspect de panniculite** = penser au rare lymphome T hypodermique $\alpha\beta$ type panniculite ($\gamma\delta$ plus rare et agressif, souvent nécrose cutanée associée et risque de syndrome d'activation macrophagique).
- **Quelles biopsies réaliser ?** : En cas de suspicion de LCP non épidermotrope, la biopsie cutanée doit être prioritairement réalisée au **bistouri à lame** et **non au punch** afin de disposer d'un matériel suffisamment représentatif pour évaluer l'architecture de l'infiltrat qui peut être un argument important pour le diagnostic.
 - **Biopsie de 1^{ère} intention** : Le médecin libéral, ou d'un centre n'ayant pas la possibilité de réaliser une biopsie à l'état frais pour une congélation, peut réaliser une 1^{ère} biopsie (fixée dans le formol et de préférence au bistouri à lame) pour confirmer l'orientation diagnostique, **sous réserve que ce prélèvement ne réalise pas l'exérèse complète de la lésion si la tumeur est unique**. Les marqueurs réalisés par l'anatomopathologiste libéral sont très variables selon les cas car tous les laboratoires ne disposent pas des mêmes anticorps. On conseille au minimum anti-CD3, anti-CD20, anti-CD30.
 - **Biopsie de confirmation diagnostique et de référence pour le bilan initial** : Le patient est alors adressé dans un centre référent au CHU de Bordeaux, où sont réalisées des biopsies complémentaires nécessaires pour la confirmation diagnostique et le bilan initial. Il est aussi possible que le clinicien libéral adresse directement au CHU le patient en cas de forte suspicion clinique de lymphome afin que les biopsies soient réalisées directement sans passer par l'étape « biopsie de 1^{ère} intention ». Les biopsies sont réalisées de manière standardisée :
 - Biopsie au bistouri à lame allant jusqu'à l'hypoderme.
 - Une moitié du prélèvement est fixée en formol, l'autre est adressée à l'état frais au laboratoire d'anatomie pathologique pour congélation puis conservation à l'état congelé à la tumorothèque.



- Les marqueurs immunohistochimiques réalisés sont variables en fonction du type de LCP et des premiers résultats avec les anticorps anti-CD3, anti-CD20 permettant d'orienter vers un LCP T ou B :
 - **En cas de suspicion de lymphome T :**
 - Marqueurs indispensables (en plus de CD3 et CD20) : CD30 (BerH2), CD8.
 - Si lymphoprolifération CD30+ faire un marquage anti-ALK1 (NB = les lymphomes CD30+ cutanés primitifs sont ALK1 négatifs).
 - En cas de lymphome T mimant une panniculite où l'infiltrat sera hypodermique : CD3, CD4, CD8, marqueurs cytotoxiques (TiA1, granzyme B, perforin), CD56.
 - **En cas de suspicion de lymphome B :**
 - Si infiltrat à petites cellules : problème de diagnostic différentiel avec une hyperplasie lymphoïde réactionnelle (pseudolymphome) et distinction entre lymphome centrofolliculaire et lymphome de la zone marginale : CD3, CD20, marqueurs folliculaires dendritiques (CNA42 ou CD21), CD10, MiB1, bcl6, bcl2 et si population plasmocytaire (CD138, lambda, kappa).
 - Si infiltrat à grandes cellules (de type jambe ou centrofolliculaire) : CD3, CD20, marqueurs folliculaires dendritiques (CNA42 ou CD21), MiB1, bcl6, bcl2, Mum1.
 - **Si infiltrat ni B ni T :** penser au diagnostic de **tumeur à cellules blastiques plasmocytoides dendritiques** (hématodermie CD4+, CD56+).
- Biologie moléculaire :
 - Etude de la clonalité T et/ou B lymphocytaire (TCR γ / IgH) par PCR sur la biopsie cutanée.
 - FISH : lymphomes B centrofolliculaires t(14 ;18) = dans LCP normalement absence t(14 ;18), si présente rechercher un primitif extra-cutané.

Bilan d'extension selon le type de lymphome

Bilan d'extension initial devant un lymphome T épidermotrope (mycosis fongoïde / syndrome de Sézary)

Examen clinique

- Il permet d'établir le « **T** » selon le type de lésions cutanées et la surface corporelle atteinte, et d'avoir une première approche du « **N** » (palpation des aires ganglionnaires), qui sera complétée en cas de biopsie ganglionnaire (cf plus bas).
- T : atteinte cutanée :
 - **T1** : lésions cutanées limitées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques < 10% SC :
 - T1a : lésions érythémateuses non infiltrées « patches »,
 - T1b : plaques,
 - **T2** : lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques > 10% SC :
 - T2a : lésions érythémateuses non infiltrées « patches »,
 - T2b : plaques,
 - **T3** : une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > à 1 cm),
 - **T4** : érythrodermie (surface corporelle atteinte > 80%).

Bilan biologique

- **Pour tous les patients :**
 - NFS, plaquettes, biochimie, fonction rénale et hépatique, LDH,
 - PCR TCR sur les lymphocytes sanguins.

Si un clone est détecté, il sera comparé au clone cutané qui est le clone de référence (pas de valeur en cas clone sanguin isolé ou de clone différent du clone cutané).



- **Pour les patients présentant une érythrodermie (T4), voire T2 diffus (> 50% de la surface corporelle) demander en plus :**
 - la recherche de cellules de Sézary (en % des lymphocytes et en valeur absolue),
 - un immunophénotypage des lymphocytes circulants (avoir au minimum rapport CD4/CD8 et si possible CD4+/CD7-, CD4+/CD26-).
- Ce bilan biologique permet de déterminer le **stade « B »** (pour sang / blood).
- **B : atteinte sanguine :**
 - **B0** : < 5% de cellules de Sézary circulantes :
 - B0a : pas de clone,
 - B0b : clone +,
 - **B1** : > 5% de cellules de Sézary circulantes < 1000/microL,
 - B1a : pas de clone,
 - B1b : clone +,
 - **B2** : cellules de Sézary > 1000/microL avec un clone T majoritaire.

Bilan radiologique

- Il est variable selon le stade clinique :
 - T1 et T2 limités : pas de bilan radiologique systématique,
 - pour les autres stades, un scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé,
 - en cas de stades T3 ou T4, un TEP-Scan peut être discuté au cas par cas (peut permettre de guider la biopsie d'une adénopathie : cf plus bas).

Autres biopsies

- Une **biopsie ganglionnaire** pourra être réalisée en cas d'adénopathie > 1,5 cm, ce qui est une situation qui survient essentiellement au-delà du stade T2 (surtout au stade T4).
- Le choix du site de la biopsie peut être guidé par la valeur de la SUV du TEP-Scan (recommandations ISCL/EORTC).
- Si plusieurs sites de biopsies sont possibles, l'ordre de préférence pour la biopsie sera : cervicale, axillaire, inguinale.
- En cas de biopsie ganglionnaire, prévoir un prélèvement fixé en formol et un prélèvement à l'état frais pour la congélation (ce qui permettra notamment l'étude par PCR pour rechercher un clone T qui sera comparé au clone cutané).
- L'analyse histologique de la biopsie se fait selon les classifications suivantes :

Classification ISCL/EORTC	Classification allemande	Classification NCI-VA
N1	Grade 1 : lymphadénopathie dermatopathique	LN0 : pas de lymphocytes atypiques LN1 : lymphocytes atypiques rares et isolés LN2 : quelques lymphocytes atypiques ou 3-6 cellules regroupées en thèques
N2	Grade 2 : LD, début d'envahissement du MF (présence de noyaux cérébriformes)	LN3 : agrégats de lymphocytes atypiques, architecture nodulaire conservée
N3	Grade 3 : effacement partiel de l'architecture nodulaire, quelques cellules atypiques avec un noyau cérébriforme Grade 4 : effacement complet de l'architecture	LN4 : effacement partiel ou complet de l'architecture nodulaire par les lymphocytes atypiques



- Ceci permet de déterminer le **stade « N »** final.
- **N : statut ganglionnaire :**
 - **N0** : pas d'adénopathie périphérique palpable,
 - **N1** : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 1 allemand ou NCI LN0-2 :
 - N1a : pas de clone,
 - N1b : clone +,
 - **N2** : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 2 allemand ou NCI LN3 :
 - N2a : pas de clone,
 - N2b : clone +,
 - **N3** : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 3-4 allemand ou NCI LN4, clone +/-,
 - **Nx** : adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation.
- **La biopsie ostéo-médullaire (BOM)** n'a pas d'intérêt car soit elle est négative, soit elle ne modifie pas la prise en charge et la décision thérapeutique. Elle ne se discute que dans les stades B2 ou en cas d'anomalies hématologiques inexpliquées.
- En cas de suspicion d'atteinte viscérale (M1) au scanner ou au TEP-Scan, une confirmation histologique est recommandée.

- **L'ensemble de ce bilan permet d'établir le stade du lymphome selon les stades TNMB révisés par ISCL/EORTC (annexe n°2).**

- **Révision de la stadification des MF et SS selon ISCL/EORTC :**

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0
IB	2	0	0	0
II	1,2	1,2	0	0
IIB	3	0 à 2	0	0
IIIA	4	0 à 2	0	0
IIIB	4	0 à 2	0	1
IV1A	1 à 4	0 à 2	0	2
IV1B	1 à 4	3	0	0 à 2
IVB	1 à 4	0 à 3	1	0 à 2

- Ces stades sont corrélés au pronostic et permettent aussi de guider la prise en charge thérapeutique.

Bilan d'extension initial devant un lymphome non épidermotrope

- Par définition, s'agissant de lymphomes cutanés primitifs, qu'il est essentiel de différencier de leur équivalent histologique systémique, ces lymphomes sont au diagnostic N0 M0. Au cours de l'évolution en revanche, le N et le M peuvent se modifier en cas d'extension extra-cutanée (annexe n°3).

Examen clinique

- Il permet d'établir le « **T** » selon le type de lésions cutanées.
- **T : atteinte cutanée :**
 - **T1** : lésion cutanée solitaire :
 - T1a : lésion < 5 cm,
 - T1b : lésion > 5 cm,



- **T2** : atteinte cutanée régionale : multiples lésions limitées à 1 ou 2 régions contiguës du corps :
 - T2a : surface cutanée atteinte < 15 cm,
 - T2b : > 15 cm et < 30 cm,
 - T2c : > 30 cm,
- **T3** : atteinte cutanée généralisée :
 - T3a : multiples lésions cutanées touchant 2 régions cutanées non contiguës,
 - T3b : multiples lésions touchant plus de 3 régions du corps.

Bilan biologique

- **Pour tous les patients** : NFS plaquettes, LDH, biochimie, fonction hépatique et rénale, électrophorèse des protéides.

Une PCR TCR β et/ou IgH peut être demandée sur les lymphocytes sanguins (pas d'étude validant son intérêt cependant), avec une comparaison en cas de clone sanguin détecté, avec le clone cutané.

- **Pour les lymphomes à petites cellules** : sérologie de Lyme.

Bilan radiologique

- Il est variable :
 - TDM thoraco-abdomino-pelvien \pm cou si atteinte cutanée dans ce secteur (exemple : tête),
 - un TDM cérébral sera réalisé pour les lymphomes à haut-risque d'atteinte du système nerveux central, comme les lymphomes T/NK,
 - il n'est pas nécessaire de faire d'exploration radiologique systématique en cas de papulose lymphomatoïde.

Autres biopsies et prélèvements

- **Si suspicion d'atteinte extra-cutanée et en particulier si un ganglion est supérieur à 1 cm**, il est nécessaire d'avoir une confirmation histologique. Un examen par TEP-Scan peut être réalisé pour guider le site de prélèvement.
- La **biopsie ostéo-médullaire** sera réalisée dans les lymphomes de pronostic intermédiaire ou agressif (lymphomes à grandes cellules « type jambe », lymphomes sous-cutanés à type de panniculite, lymphomes T cutanés à cellules NK de type nasal, lymphomes T cutanés périphériques SAI (grandes cellules CD30-), lymphomes T épidermotropes agressifs CD8+, lymphomes T cutanés à cellules $\gamma\delta$ +, lymphomes T pléiomorphes à petites et moyennes cellules CD4+, lymphomes intravasculaire, prolifération à cellules dendritiques blastiques CD4+, CD56+). Elle est discutée et non systématique dans les lymphomes de bon pronostic (lymphomes T CD30+, lymphomes centrofolliculaires, lymphomes de la zone marginale).
- Une **ponction lombaire** sera réalisée pour les lymphomes à haut-risque d'atteinte du système nerveux central (exemple : lymphomes T/NK).
- Ceci permet d'établir le stade du lymphome qui sera par définition N0 M0 (si N+, M+ : le dossier sera discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Hématologie).



Traitement

- Les principales orientations thérapeutiques sont données dans ce document. Elles sont basées sur les recommandations actuellement publiées (cf références) et l'avis d'experts du GFELC.
- **Il est recommandé que tous les LCP soient présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour valider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique.**
- Pour les stades précoces et les lymphomes de bon pronostic, la prise en charge est relativement consensuelle, elle est plus variable pour les stades avancés ou les lymphomes cutanés agressifs qui doivent impérativement faire l'objet d'une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale et/ou Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale de recours.

Mycosis fongoïde

Macules et/ou plaques sans atteinte ganglionnaire (stades IA, IB et IIA ; T1-2 N0-1)

- **Traitements recommandés en première intention** : dermocorticoïdes locaux niveau IV si quelques plaques.
- **En cas de lésions plus diffuses ou résistantes aux dermocorticoïdes seuls** :
 - badigeons de caryolysine ou si allergie de carmustine : médicaments délivrés exclusivement en pharmacie hospitalière dans les différents hôpitaux de la région (annexe n°5 : modalités de prescription),
 - photothérapie : PUVA (si plaques) ou UVB (si macules).

Le choix se fait en fonction des habitudes du prescripteur et de la disponibilité des traitements (résultats équivalents) en sachant que les doses cumulatives de PUVA sont limitantes ce qui n'est pas le cas de la caryolysine.
- **Si échappement ou non réponse aux traitements ci-dessus**, sont discutés, en fonction des antécédents du patient et de son âge :
 - interféron alpha (3 millions d'unités 3 fois/semaine) ou méthotrexate (10-30 mg/semaine),
 - bexarotène en cas d'échec d'un 1^{er} traitement systémique,
 - électrothérapie cutanée totale avec maintien caryolysine ; dose totale 36 à 40 Gy en 10 semaines (technique à 6 faisceaux).

En cas de lymphome pilosité, l'électrothérapie corporelle totale peut être proposée plus précocement, surtout en cas de mucinose folliculaire associée qui est un facteur de résistance au traitement.

Tumeurs sans atteinte ganglionnaire (stade IIB ; T3 N0-1)

- Pour le **traitement systémique**, sont discutés, en fonction des antécédents du patient et de son âge :
 - interféron alpha ou méthotrexate à faible dose,
 - bexarotène en cas d'échec d'un 1^{er} traitement systémique.
- **Le traitement systémique est en règle générale associé à un traitement local** qui combine le plus souvent :
 - radiothérapie sur tumeurs,
 - badigeons de caryolysine ou de carmustine sur macules / plaques associées.



- **En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements ci-dessus** le dossier doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale et/ou Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale de recours :
 - discuter en priorité l'inclusion dans un essai thérapeutique (annexe n°4),
 - autres options pouvant être discutées en cas de non inclusion dans un essai : doxorubicine liposomale, gemcitabine...

Erythrodermie avec ou sans atteinte ganglionnaire, avec ou sans cellules de Sézary circulantes (stades III et IVA ; T4 N0-3 B0-1)

- Un traitement par photophorèse (disponible pour la région Aquitaine au CHU de Bordeaux) doit être discuté.
- Il peut être associé prioritairement à un traitement immunomodulateur (interféron alpha ou bexarotène en 2^{ème} ligne).
- Autres options possibles lorsque la photophorèse n'est pas possible ou accessible :
 - méthotrexate,
 - chlorambucil ± prednisone à faible dose.
- Le traitement systémique est associé à un traitement local :
 - dermocorticoïdes,
 - badigeons de caryolysine ou de carmustine.
- **En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements ci-dessus** le dossier doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale et/ou Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale de recours :
 - discuter en priorité l'inclusion dans un essai thérapeutique (annexe n°4),
 - en cas d'érythrodermie B0, discuter électrothérapie cutanée totale avec caryolysine en relais,
 - en cas de non-inclusion dans un essai peuvent être discutés principalement : campath (si B2), doxorubicine liposomale, gemcitabine.

Atteinte viscérale (stade IVB ; T1-4 N0-3 M+)

- Le traitement n'est souvent que palliatif avec un effet transitoire des chimiothérapies, et les traitements immunomodulateurs sont inefficaces.

Lymphoproliférations cutanées CD30+

Papulose lymphomatoïde

- **Attitude recommandée** : ABSTENTION en première intention car les lésions sont auto-régressives. Des dermocorticoïdes peuvent être éventuellement proposés.
- **Si lésions multiples et/ou invalidantes**, en fonction de la disponibilité, de l'âge du patient et de ses antécédents : PUVAthérapie ou badigeons de caryolysine.
- **En cas d'échec** (rare), d'autres traitements systémiques peuvent être proposés au cas par cas, tels que : méthotrexate, bexarotène, interféron alpha (ordre selon le nombre de publications disponibles).



Lymphome cutané à grandes cellules CD30+ (bilan d'extension négatif)

- **En cas de régression spontanée complète** (30% des cas) : abstention, surveillance.
- **Lésions non régressives :**
 - unique ou localisée (T1a, T1b, T2a) : exérèse le plus souvent suivie d'une radiothérapie ; dose 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine,
 - multifocales (> T2a) : le méthotrexate est proposé en 1^{ère} intention,
 - d'autres traitements sont parfois discutés en cas d'échec ou de contre-indication : interféron alpha, bexarotène et exceptionnellement polychimiothérapie type CHOP (sur avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire exclusivement).
- **Si atteinte ganglionnaire** : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Hématologie.

Lymphomes cutanés B**Lymphomes cutanés B centروفolliculaires**

- **Lésion unique ou localisée** (T1a, T1b, T2a) : radiothérapie.
- **Lésions multiples** (> T2a) : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale :
 - radiothérapie multichamps (si < 5 champs) ; dose 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine,
 - rituximab (4 injections hebdomadaires).

Lymphomes cutanés zone marginale

- **Lésion unique ou localisée** (T1a, T1b, T2a) :
 - excision si petite taille ou injection intra-lésionnelle de corticoïdes retards,
 - radiothérapie si > T1a ; dose 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine.

Dans des régions à forte endémie de borréliose il a été discuté de mettre en route une antibiothérapie par cyclines ou amoxicilline 15 jours – 3 semaines avant de décider de traiter (ce qui n'est pas le cas de l'Aquitaine).
- **Lésions multiples** : discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire régionale :
 - injections intralésionnelles de corticoïdes (si petites lésions),
 - radiothérapie multichamps (< 5 champs) ; dose 40 Gy délivrés en 20 fractions de 2 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine,
 - rituximab (4 injections hebdomadaires).

Lymphomes cutanés B à grandes cellules « type jambe »

- Rituximab + polychimiothérapie (CHOP/miniCHOP).



Surveillance post-thérapeutique

- Il existe peu de consensus quant au suivi post-thérapeutique. Il est proposé le plus souvent (ISCL/EORTC, avis d'experts GFELC) :
 - lymphomes « indolents » ou stades précoces : suivi clinique tous les 6 à 12 mois ; ce suivi peut être réalisé par le dermatologue libéral avec un suivi espacé à l'hôpital une à 2 fois par an,
 - lymphomes agressifs ou avancés : suivi clinique toutes les 4 à 6 semaines.
- La réalisation d'exams complémentaires ne se justifie qu'en cas de progression ou de modification du tableau clinique et seront guidés par ces points d'appel cliniques.
- Cas particulier des MF : en cas d'infiltration ou d'apparition de tumeur, une biopsie cutanée est nécessaire pour rechercher une transformation cytologique (MF transformé) de mauvais pronostic.



Cas particuliers : localisations cutanées d'une hémopathie

- Les dermatologues peuvent être amenés à voir des patients pour lesquels des tumeurs cutanées ou des nodules sont en fait révélateurs d'hémopathie. Les localisations cutanées sont essentiellement rencontrées au cours des myélodysplasies et des LAM4 et 5. Au cours des leucémies lymphoïdes chroniques, les localisations cutanées surviennent le plus souvent au cours de l'évolution d'une LLC déjà connue et leur présentation clinique est souvent trompeuse.
- **Quand les suspecter** : Il s'agit le plus souvent de nodules multiples d'apparition rapide, ce qui ne rentre pas dans le cadre clinique des LCP les plus fréquents.
- Une NFS normale n'exclut pas le diagnostic : myélogramme ++.
- La biopsie doit être réalisée comme pour les infiltrats non épidermotropes au bistouri à lame et le prélèvement partagé en 2 pour la fixation en formol et pour la congélation.
- **Pour l'anatomopathologiste : quand y penser ?**
 - quand il existe un infiltrat périvasculaire sur toute la hauteur du prélèvement,
 - en cas de suspicion de leucémie myélo-monocytaire (aigüe ou chronique), faire les marqueurs suivants : myéloperoxydase, CD14, CD15, CD68, CD163, CD34, lysozyme. Le rôle du pathologiste est de porter le diagnostic de localisation cutanée d'une leucémie myélo-monocytaire mais le typage précis est du domaine de l'hématologie (sang-moelle), d'autant que les marqueurs ne sont pas toujours positifs sur la peau,
 - en cas de suspicion de LLC B : faire CD23, Mib1 (à compléter) afin de différencier des lymphocytes B réactionnels et « tumoraux », faire comparaison clone B peau et sang.



Références

Loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 4-3-2002.

Classification

Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.

Staging

Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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 Sep 15;110(6):1713-22.

Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary 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 Jul 15;110(2):479-84.

Lymphomes T

Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 2000 Apr 1;95(7):2212-8.

Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3653-61.

Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, Assaf C, Rüdiger T, Willemze R, Meijer CJ, Berti E, Cerroni L, Santucci M, Hallermann C, Berneburg M, Chimenti S, Robson A, Marschalko M, Kazakov DV, Petrella T, Fraitag S, Carlotti A, Courville P, Laeng H, Knobler R, Golling P, Dummer R, Burg G; Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol*. 2008 Dec;144(12):1609-17

Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):838-45.

Dummer R, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008 May;19 Suppl 2:ii72-6.

Lymphomes B

Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1205-11.

Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1144-50.

Grange F., Petrella T., Beylot-Barry M., Joly P., D'Incan M., Delaunay M., Machet L., Avril MF., Dalac S. ? Bernard P., Carlotti A. ? Estève E., Vergier B. Dechelotte P., Cassagnau E., Courville P., Saiag P.,



Laroche L., Bagot M., Wechsler J. bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*. 2004 May 15;103 : 3662-8.

Autres

Petrella T, Bagot M, Willemze R, Beylot-Barry M, Vergier B., Delaunay M et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review *Am J Clin Pathol*. 2005 ;123:662-75.

Traitements

Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sezary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2007 Apr;33(2):146-60.

Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan M, Ranki A, Pimpinelli N, Ortiz-Romero P, Dummer R, Estrach T, Whittaker S. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(8):1014-30.

Bachelez H, Bagot M, Beylot-Barry M, Claudy A, Grange F, Grob JJ, Dereure O, Dréno B, D'Incan M, Laroche L, Viraben R; Groupe d'Experts. [Therapy algorithm for cutaneous T-cell lymphomas] *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Sep;132 Spec No 2:5S43-4.

Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study.

De Quatrebarbes J., Esteve E., Bagot M., Bernard P., Beylot-Barry M., Delaunay M., D'Incan M., Souteyrand P., Vailland L., Cordel N., Courville P., Joly P. *Arch Dermatol*. 2005;141:1117-20.

Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001 May;137(5):581-93.

Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2456-71.

Duarte RF; Schmitz N, Servitje O., Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41(7):597-604

Molina A, Zain J, Arber DA, Angelopolou M, O'Donnell M, Murata-Collins J, Forman SJ, Nademanee A.

Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6163-71.

Duvic M. Systemic monotherapy vs combination therapy for CTCL: rationale and future strategies. *Oncology* 2007 Feb;21(2 Suppl 1):33-40.

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, Bendandi M, Modugno G, Gherlinzoni F, Orcioni GF, Ascani S, Simoni R, Pileri SA, Tura S. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000 Jul;18(13):2603-6

Scarlsbrick J; Taylor P; Holtick U; Makar Y et al. UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic GVHD. *Br J Dermatol* 2008;158:659-78

Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, Dummer R, Duvic M, Hoppe RT, Pimpinelli N, Rosen ST, Vermeer MH, Whittaker S, Willemze R; European Organization for Research and Treatment of Cancer; International Society for Cutaneous Lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1600-9

Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R; Dutch Cutaneous Lymphoma Group. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1520-6.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, Pacheco TR, Foss FM, Parker S, Frankel SR, Chen C, Ricker JL, Arduino JM, Duvic M. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3109-15



Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, Muellauer L, Der-Petrossian M, Jonak C, Binder M, Raderer M. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol*. 2008 Oct 3

Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, Kim YH. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Dec;59(6):953-7.

Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, Fierro MT. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica*. 2007 Jun;92(6):784-94.

Duvic M. Systemic monotherapy vs combination therapy for CTCL: rationale and future strategies. *Oncology (Williston Park)*. 2007 Feb;21(2 Suppl 1):33-40.

Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'incan M, Dereure O, Puzenat E, Claudy A, Martin L, Joly P, Delaunay M, Beylot-Barry M, Vabres P, Celerier P, Sasolas B, Grange F, Khammari A, Dreno B. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 2008 Jun;144(6):727-33.

Beylot-Barry M. Bexarotene (Targretin) *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Dec;134(12):987-91.



Elaboration du référentiel

Contributeurs

Groupe de travail Lymphomes cutanés (coordonnatrices en gras)

Pr Marie BEYLOT-BARRY	<i>Dermatologue</i>	Hôpital Haut Lévêque – Pessac
Dr Jean-Luc DUCOURS	<i>Chirurgien Plasticien</i>	Clinique Esquirol-Saint Hilaire – Agen
Dr Olivier FITOUSSI	<i>Hématologue</i>	Polyclinique Bordeaux Nord - Bordeaux
Dr Nathalie LALANNE	<i>Dermatologue</i>	Hôpital Saint André - Bordeaux
Pr Jean-Philippe MERLIO	<i>Anatomopathologiste</i>	Hôpital Haut Lévêque - Pessac
Pr Noël MILPIED	<i>Hématologue</i>	Hôpital Haut Lévêque - Pessac
Dr Nora OUHABRACHE	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Hôpital Saint André - Bordeaux
Dr Anne-Sophie RICARD	<i>Chirurgien maxillo-facial</i>	Hôpital Pellegrin – Bordeaux
Dr Laurence THOMAS	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Institut Bergonié – Bordeaux
Dr Josette STOKKERMANS	<i>Dermatologue</i>	Hôpital Haut Lévêque – Pessac
Pr Béatrice VERGIER	<i>Anatomopathologiste</i>	Hôpital Haut Lévêque - Pessac

Relecteurs

Dr Philippe BOUDARD	<i>Chirurgien Plasticien</i>	Cabinet libéral - Bordeaux
Dr Christel BUZENET	<i>Dermatologue</i>	Cabinet libéral - Bayonne
Dr Denis Michel CHEBROU	<i>Anatomopathologiste</i>	Cabinet d'Anatomie Pathologique - Bergerac
Dr Vanessa CONRI	<i>Chirurgien gynécologique</i>	Hôpital Saint André - Bordeaux
Dr Franck FALKENRODT	<i>Chirurgien Plasticien</i>	Cabinet libéral - Bordeaux
Dr Thomas JOUARY	<i>Dermatologue</i>	Hôpital Saint André - Bordeaux
Dr Delphine MERIGOU-GOMEZ	<i>Dermatologue</i>	Cabinet libéral - La Teste
Dr Françoise PERRAUDEAU	<i>Anatomopathologiste</i>	Laboratoire d'Anatomie Pathologique - Agen
Dr Nicolas PONTIER	<i>Oncologue radiothérapeute</i>	Centre Hospitalier - Dax
Dr Daniel SCHLAIFER	<i>Oncologue médical</i>	Centre de Radiothérapie et d'Oncologie - Pau
Dr Julie VERSAPUECH	<i>Dermatologue</i>	Hôpital Saint André - Bordeaux
Dr Isabelle VINCENT-CANTINI	<i>Pharmacien</i>	Polyclinique Bordeaux Nord - Bordeaux

Méthodologistes du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Mme Isabelle CIRILO-CASSAIGNE	<i>Chargée d'études</i>
Dr Hélène DEMAUX	<i>Médecin coordonnateur</i>

Méthode d'élaboration et de validation

Depuis la création du RCA en 2000, des Groupes Thématiques Régionaux (GTR) se sont mis en place sur différentes thématiques (par localisation cancéreuse et par discipline transversale). Au sein du GTR Dermatologie, un groupe de travail pluridisciplinaire Lymphomes cutanés a été constitué avec deux coordonnateurs.

Les coordonnateurs du groupe de travail ont proposé des recommandations régionales à partir des recommandations nationales et internationales. Le référentiel a ensuite été validé en interne par les 3 groupes de travail (Mélanomes, Carcinomes, Lymphomes cutanés), puis la version corrigée a été soumise à validation externe par un groupe de lecture (Groupes Thématiques Régionaux Dermatologie, Radiothérapie, Oncologie médicale, Anatomopathologie, Centres de Coordination en Cancérologie d'Aquitaine (CCC), et groupe régional pharmaciens cancérologie OMEDIT). Ce groupe de lecture,

composé d'experts de compétence, mode d'exercice et origine géographique divers, a été consulté par courrier pour apprécier la qualité méthodologique, la validité scientifique, la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du référentiel.

Le référentiel était accompagné d'un questionnaire d'évaluation établi à partir de la « Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique » (AGREE Collaboration - janvier 2002).

Seules les personnes ayant répondu figurent de façon nominative dans le paragraphe « Relecteurs » de ce document.

Publication et diffusion

Ce référentiel est disponible sous forme :

- de « version intégrale » présentant la méthode d'élaboration, les recommandations, les indicateurs de qualité, les références bibliographiques, les contributeurs, les annexes,
- de « version abrégée » présentant uniquement les recommandations pour la pratique clinique.

Le référentiel est diffusé sous forme papier dans chaque CCC, et mis à disposition sur le site du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine (<http://www.canceraquitaine.org>).

Mise à jour

La mise à jour du référentiel se fera à intervalles réguliers qui seront définis par le Groupe Thématique Régional Dermatologie :

- chaque fois que les recommandations nationales et internationales connaissent des avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques significatives,
- au minimum tous les deux ans.

Les coordonnateurs du groupe de travail proposent des modifications des recommandations qui sont ensuite validées par l'ensemble des membres des groupes de travail pluridisciplinaires.

Indépendance par rapport aux organismes de financement

L'élaboration de ce référentiel n'a fait appel à aucun financement extérieur, notamment de l'industrie pharmaceutique.

Prévention des conflits d'intérêts

Les membres du groupe de travail participant à la rédaction du référentiel ont effectué une « Déclaration publique d'intérêts » auprès du RCA afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels qu'ils pourraient avoir vis à vis de l'industrie pharmaceutique concernant la thématique traitée dans le référentiel. Ils s'engagent à rester indépendants de la dite industrie pharmaceutique au cours de leurs travaux sur ce référentiel.

La déclaration est actualisée à chaque mise à jour du référentiel.



Annexe n°1 : Modalités de la RCP régionale et de la RCP nationale de recours GFELC

RCP régionale lymphomes cutanés (1 jeudi soir par mois) à Bordeaux :

- Responsable : Pr Marie Beylot-Barry.
- Contact = marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr; christine.alfaro@chu-bordeaux.fr (ARC)
- Fiche téléchargeable sur site de la Société Française de Dermatologie (www.sfdermato.org),
- Il est souhaitable d'avoir au minimum une photo clinique et une biopsie relue par le Pr Béatrice Vergier. En pratique, les patients sont pour la plupart adressés au CHU de Bordeaux dans un des deux services de Dermatologie, dans les jours qui précèdent la RCP pour le bilan initial
- **Il est souhaitable que le dossier de tous les patients atteints de LCP soit présenté au moins une fois en RCP régionale pour validation diagnostique et thérapeutique.**
- Il est proposé aux patients Aquitains dont le dossier est validé au cours de cette réunion d'entrer dans la cohorte pronostique aquitaine des lymphomes cutanés actuellement en cours (financement INCA cf annexe 4)

Pour cas difficiles il existe une **RCP de recours nationale du GFELC (groupe français d'étude des lymphomes cutanés)** reconnue par l'INCa. Elle se réunit physiquement tous les 3 mois à Paris, et une vidéo-transmission est organisée une fois par mois.

Les cas difficiles y sont présentés et discutés via Marie Beylot-Barry et Béatrice Vergier, qui sont membres du GFELC, et tous les cas de LCP sont enregistrés.

Les cas frontières (MF réfractaires agressifs surtout si ils surviennent chez des sujets jeunes) et tous les cas de lymphomes non épidermotropes N+ sont présentés à la **RCP Hématologie** (comité lymphome du service des maladies du sang du CHU de Bordeaux, Pr N. Milpied).





Fiche de soumission pour RCP régionale Lymphome cutané

Hôpital Haut-Lévêque 1 jeudi/mois 18h-20h

Responsable : marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr

Nom du médecin adressant le patient

Nom du médecin traitant

Patient :

Nom : Prénom :

Date de naissance : Sexe : F H

Nature du lymphome :

Dossier déjà présenté (diagnostic validé / observatoire Aquitain lymphome cutané) : OUI/NON

Histoire de la maladie et traitement reçus :

Bilan biologique :

Minimum : NFS, LDH / Immunophénotypage lymphocytes sanguins pour Sézary et MF erythrodermique

Biologie moléculaire :

PCR peau – sang / Autre

Bilan d'extension :

Antécédents notables susceptibles de modifier la prise en charge :

Question posée :

Décision de la RCP :

Nécessité de renseignements complémentaire :

Demande avis RCP nationale de recours GFELC

Proposition de prise en charge (cf CR standardisé RCA)



Annexe n°2 : Classification ISCL/EORTC des lymphomes MF/SS

Extraits de : Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary 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 Sep 15;110(6):1713-22.

Table 5. Histopathologic staging of lymph nodes in mycosis fungoides and Sézary syndrome

Updated ISCL/EORTC classification	Dutch system ⁵⁸	NCI-VA classification ^{13,57,59}
N ₁	Grade 1: dermatopathic lymphadenopathy (DL)	LN ₀ : no atypical lymphocytes LN ₁ : occasional and isolated atypical lymphocytes (not arranged in clusters) LN ₂ : many atypical lymphocytes or in 3-6 cell clusters
N ₂	Grade 2: DL; early involvement by MF (presence of cerebriform nuclei > 7.5 µm)	LN ₃ : aggregates of atypical lymphocytes; nodal architecture preserved
N ₃	Grade 3: partial effacement of LN architecture; many atypical cerebriform mononuclear cells (CMCs) Grade 4: complete effacement	LN ₄ : partial/complete effacement of nodal architecture by atypical lymphocytes or frankly neoplastic cells

Table 4. ISCL/EORTC revision to the classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome

TNMB stages	
Skin	
T ₁	Limited patches,* papules, and/or plaques† covering < 10% of the skin surface. May further stratify into T _{1a} (patch only) vs T _{1b} (plaque ± patch).
T ₂	Patches, papules or plaques covering ≥ 10% of the skin surface. May further stratify into T _{2a} (patch only) vs T _{2b} (plaque ± patch).
T ₃	One or more tumors‡ (≥ 1-cm diameter)
T ₄	Confluence of erythema covering ≥ 80% body surface area
Node	
N ₀	No clinically abnormal peripheral lymph nodes§; biopsy not required
N ₁	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grade 1 or NCI LN ₀₋₂
N _{1a}	Clone negative#
N _{1b}	Clone positive#
N ₂	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN ₃
N _{2a}	Clone negative#
N _{2b}	Clone positive#
N ₃	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grades 3-4 or NCI LN ₄ ; clone positive or negative
N _x	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histologic confirmation
Visceral	
M ₀	No visceral organ involvement
M ₁	Visceral involvement (must have pathology confirmation¶ and organ involved should be specified)
Blood	
B ₀	Absence of significant blood involvement: ≤ 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells
B _{0a}	Clone negative#
B _{0b}	Clone positive#
B ₁	Low blood tumor burden: > 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells but does not meet the criteria of B ₂
B _{1a}	Clone negative#
B _{1b}	Clone positive#
B ₂	High blood tumor burden: ≥ 1000/µL Sézary cells with positive clone#

Table 7. ISCL/EORTC revision to the staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2



Annexe n°3 : Classification ISCL/EORTC des lymphomes non MF/SS

Extrait de : Kim YH et al. Blood 2007 Jul 15;110(2):479-84.

Table 2. ISCL/EORTC proposal on TNM classification of cutaneous lymphoma other than MF/SS

Classification
T
T1: Solitary skin involvement
T1a: a solitary lesion <5 cm diameter
T1b: a solitary >5 cm diameter
T2: Regional skin involvement: multiple lesions limited to 1 body region or 2 contiguous body regions*
T2a: all-disease-encompassing in a <15-cm-diameter circular area
T2b: all-disease-encompassing in a >15- and <30-cm-diameter circular area
T2c: all-disease-encompassing in a >30-cm-diameter circular area
T3: Generalized skin involvement
T3a: multiple lesions involving 2 noncontiguous body regions
T3b: multiple lesions involving ≥3 body regions
N
N0: No clinical or pathologic lymph node involvement
N1: Involvement of 1 peripheral lymph node region† that drains an area of current or prior skin involvement
N2: Involvement of 2 or more peripheral lymph node regions† or involvement of any lymph node region that does not drain an area of current or prior skin involvement
N3: Involvement of central lymph nodes
M
M0: No evidence of extracutaneous non-lymph node disease
M1: Extracutaneous non-lymph node disease present



Annexe n°4 : Essais thérapeutiques ouverts (septembre 2010)

La liste des essais thérapeutiques en cours est disponible sur les sites internet :

- du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine www.canceraquitaine.org,
- www.dermatobordeaux.fr,
- de l'INCa www.e-cancer.fr,
- www.clinicaltrials.gov.

Code de l'essai	Titre	Promoteur	Investigateur régional	Etablissement
CP99/04	Valeur de la recherche de KIR3DL2/CD158 dans les suspicions de lymphomes cutanés T	AP-HP Créteil / INSERM	Pr M. Beylot-Barry	CHU de Bordeaux
DERMA	Cohorte pronostique prospective des lymphomes cutanés en Aquitaine = plateforme internet en vue de disposer d'une tumorothèque annotée dynamique + étude facteurs environnementaux	INCa	Pr M. Beylot-Barry Co-investigateurs : Prs JP. Merlio, B. Vergier, Drs T. Jouary, Pr G. Chêne	CHU de Bordeaux
EORTC 21081	A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking with gemcitabine or liposomal doxorubicin +/- radiotherapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma not previously treated with intravenous chemotherapy	AP-HP Créteil / INSERM	Pr M. Beylot-Barry	CHU de Bordeaux

+ collaboration avec le laboratoire du Pr Jean-Philippe Merlio : EA 2406, Université Bordeaux 2 = thèmes d'intérêt prioritaires = MF transformés, Syndromes de Sézary, Lymphomes CD30+

Publications récentes :

1. Cornejo MG, Kharas MG, Werneck MB, Le Bras S, Moore SA, Ball B, Beylot-Barry M, Rodig SJ, Aster JC, Lee BH, Cantor H, Merlio JP, Gilliland DG, Mercher T. Constitutive JAK3 activation induces lymphoproliferative syndromes in murine bone marrow transplant models. *Blood*. 2009 Jan 12.
2. Belaud-Rotureau MA, Marietta V, Vergier B, Mainhaguet G, Turmo M, Idrissi Y, Ferrer J, Beylot-Barry M, Dubus P, Merlio JP. Inactivation of p16INK4a/CDKN2A gene may be a diagnostic feature of large B cell lymphoma leg type among cutaneous B cell lymphomas. *Virchows Arch*. 2008 Jun;452(6):607-20
3. Marty M, Prochazkova M, Laharanne E, Chevret E, Longy M, Jouary T, Vergier B, Beylot-Barry M & Merlio JP Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas Do not Show Specific NAV3 Gene Deletion or Translocation. *J Invest Dermatol* 2008; 128(10):2458-66
4. Prochazkova M, Chevret E, Mainhaguet G, Sobotka J, Vergier B, Belaud-Rotureau MA, Beylot-Barry M, Merlio JP Common chromosomal abnormalities in mycosis fungoides transformation. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007;46:828-38
5. Chevret E, Prochazkova M., Beylot-Barry M., Merlio JP A suggested protocol for obtaining high-quality skin metaphases from primary cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2006;167:89-91
6. Prochazkova M, Chevret E, Beylot-Barry M, Vergier B, Sobotka J, Merlio JP. Large cell transformation of mycosis fungoides: tetraploidization within skin tumor large cells. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;163:1-6
7. Beylot-Barry M, Parrens M, Delaunay M, Thiebault R, Vergier B, Demascarel A, Dubus P, Beylot C, Merlio JP Is bone marrow biopsy necessary in patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome? A histological and molecular study at diagnosis and during follow-up ? *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152:1378-9.
8. Beylot-Barry M., Sibaud V., Thiebaut R., Vergier B., Beylot C., Delaunay M., Chene G., Dubus P., Merlio JP. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independant prognostic factor un primary cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2001 ; 117 : 920-26.



Annexe n°5 : Prescription CARYOLYSINE ET CARMUSTINE

La Caryolysine et la Carmustine sont délivrées en pharmacies hospitalières sur prescription d'un médecin hospitalier.

ORDONNANCE POUR DES BADIGEONS DE CARYOLYSINE

Diluer 1 ampoule de CARYOLYSINE dans 50 ml d'eau du robinet

Appliquer cette dilution en badigeon

sur

au rythme de

.....

.....

QSPmois

Signature

ORDONNANCE POUR DES BADIGEONS DE CARMUSTINE

Préparation de la solution base dosée à 2 mg/ml à la pharmacie hospitalière :

- 100 mg de CARMUSTINE soit 1 ampoule dans 50 ml d'éthanol à 95 %
- Conserver cette solution base au réfrigérateur à 4°C. La stabilité de cette solution est de 2 mois).

Kit matériels et consommables selon les recommandations de l'AFSSAPS

QSP 2 mois maximum

Réalisation au domicile des solutions pour badigeons :

- Diluer 5 ml de la solution base (à prélever avec les seringues de 5 ml du kit) dans 45 ml d'eau versable stérile fournie dans le kit (à prélever avec la grosse seringue).
- Préparer la dilution dans les flacons selon la procédure de reconstitution fournie par la pharmacie hospitalière.
- Appliquer cette dilution en badigeons.
- Sur
- Au rythme de :

Pour les 2 prescriptions, rajouter les recommandations suivantes :

- Pour l'application, utiliser des gants jetables, faire le badigeon avec une compresse imbibée de la dilution, sans repasser plusieurs fois au même endroit.
- Bien laisser sécher dans les plis avant de vous rhabiller.
- Ne pas s'exposer au soleil juste après (faire de préférence les badigeons le soir).
- S'il vous reste de la dilution ainsi préparée, la jeter.
- En cas de sensation d'irritations ou d'apparition de plaques rouges, prévenir le service au xxxxxxx.
- Pas de manipulation par une femme enceinte.

