



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

Recommandations régionales

Prise en charge des lymphomes cutanés

- novembre 2009 -

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.

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 RCP 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 : centrolliculaires 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 plasmocytoïdes dendritiques** (hématodermie CD4+, CD56+).
 - Biologie moléculaire :
 - Etude de la clonalité T et/ou B lymphocytaire (TCR α / 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). mesure de la plus petite marge d'exérèse macroscopique.

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 inexplicables.

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.

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.

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 contigües 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 contigües,
- 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 RCP 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 RCP 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 RCP régionale et/ou RCP 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,
- 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 pilotrope, 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 RCP régionale et/ou RCP nationale de recours :

- discuter en priorité l'inclusion dans un essai thérapeutique,
- 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 RCP régionale et/ou RCP nationale de recours :

- discuter en priorité l'inclusion dans un essai thérapeutique,
- 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 ; 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 1ère 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 RCP exclusivement).

Si atteinte ganglionnaire : discussion en RCP Hématologie.

Lymphomes cutanés B

Lymphomes cutanés B centrofolliculaires

Lésion unique ou localisée (T1a, T1b, T2a) : radiothérapie.

Lésions multiples (> T2a) : discussion en RCP régionale :

- radiothérapie multichamps (si < 5 champs) ; 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 ; 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 RCP régionale :

- injections intralésionnelles de corticoïdes (si petites lésions),
- radiothérapie multichamps (< 5 champs) ; 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'examens 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 : myélopéroxydase, 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.

Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.


Le référentiel complet avec les participants à sa réalisation est disponible sur le site internet du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : www.canceraquitaine.org

Contacts :

Isabelle CIRILO-CASSAIGNE : *Chargée d'études*

 icirilo@canceraquitaine.org

Suzy VEIGA : *Assistante du RCA*

 sveiga@canceraquitaine.org

