

Lymphomes cutanés

Cette référence, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du Réseau Régional de Cancérologie Grand-Est (NEON), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **16 juin 2021**.

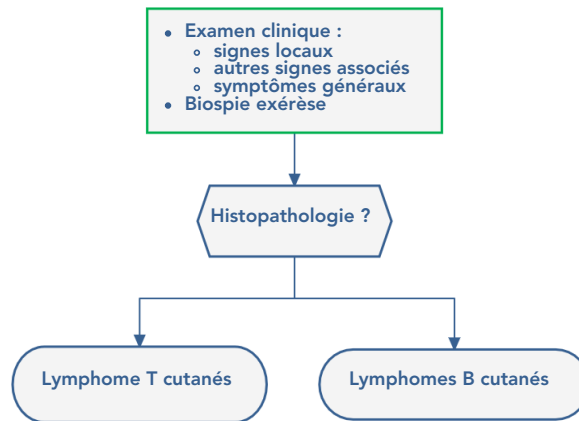
1. Généralités

(Beylot-Barry, 2011 ; Négrier, 2005 ; Kim, 2007 ; Olsen, 2007 ; Bachelez, 2007)

- Cette référence concerne les lymphomes cutanés primitifs, deuxième localisation extra-nodale la plus fréquente. Il en existe deux grands types selon l'implication des sous-populations T ou B de lymphocytes.
- De nouvelles entités, le plus **souvent** rares, sont identifiées régulièrement et de nouveaux traitements sont en voie de développement.
- Le diagnostic clinique et histologique et le bilan d'extension (cutané, ganglionnaire et viscéral) permettant la classification du lymphome sont indispensables à la prise de décision thérapeutique.

2. Diagnostic

- Le diagnostic de lymphome cutané doit être évoqué à l'examen clinique devant :
 - symptômes cutanés
 - prurit chronique
 - érythème ± kératosique, parfois atrophique durant plusieurs semaines ou mois
 - tache hypo ou hyperpigmentée
 - plaques ou nappes ± infiltrées
 - nodules tumoraux
 - érythrodermie
 - certains signes associés doivent être recherchés :
 - alopecie
 - kératose pilaire
 - kératodermie palmo-plantaire
 - ectropion
 - onychodystrophie
 - adénopathie
 - hépato-splénomégalie
 - symptômes généraux :
 - fièvre
 - sueurs nocturnes
 - perte de poids d'au moins 10 % au cours des 6 mois précédents.
- Il convient de noter les prises médicamenteuses, les antécédents et la notion d'exposition à des toxiques.
- La biopsie-exérèse doit être réalisée dans la zone la plus pathologique, sous anesthésie locale. Cette biopsie doit être large et profonde surtout en cas de nodule ou de panniculite. Le bistouri est à préférer plutôt qu'un trépan (punch).
- Plusieurs biopsies peuvent être réalisées si plusieurs lésions sont présentes.
- Il convient de réaliser un prélèvement monobloc de la lésion en totalité.
- Le transfert du prélèvement au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques est à réaliser après fixation dans le formol.
- En cas de forte suspicion de lymphome, une étude en biologie moléculaire est fortement conseillée : un deuxième prélèvement est mis dans l'azote liquide pour étude de réarrangement en faveur d'une monoclonalité :
 - si l'azote liquide n'est pas disponible, et le temps d'acheminement inférieur à une demi-journée, la biopsie peut être transférée à l'état frais, emballée dans une compresse humidifiée par du sérum physiologique
 - si l'azote liquide n'est pas disponible et le temps d'acheminement supérieur à une demi-journée, la biopsie peut être conservée dans du RNAlater.



2.1. Les lymphomes cutanés T et B

Classification WHO-EORTC 2018

(Buder, 2013; Willemze, 2019)

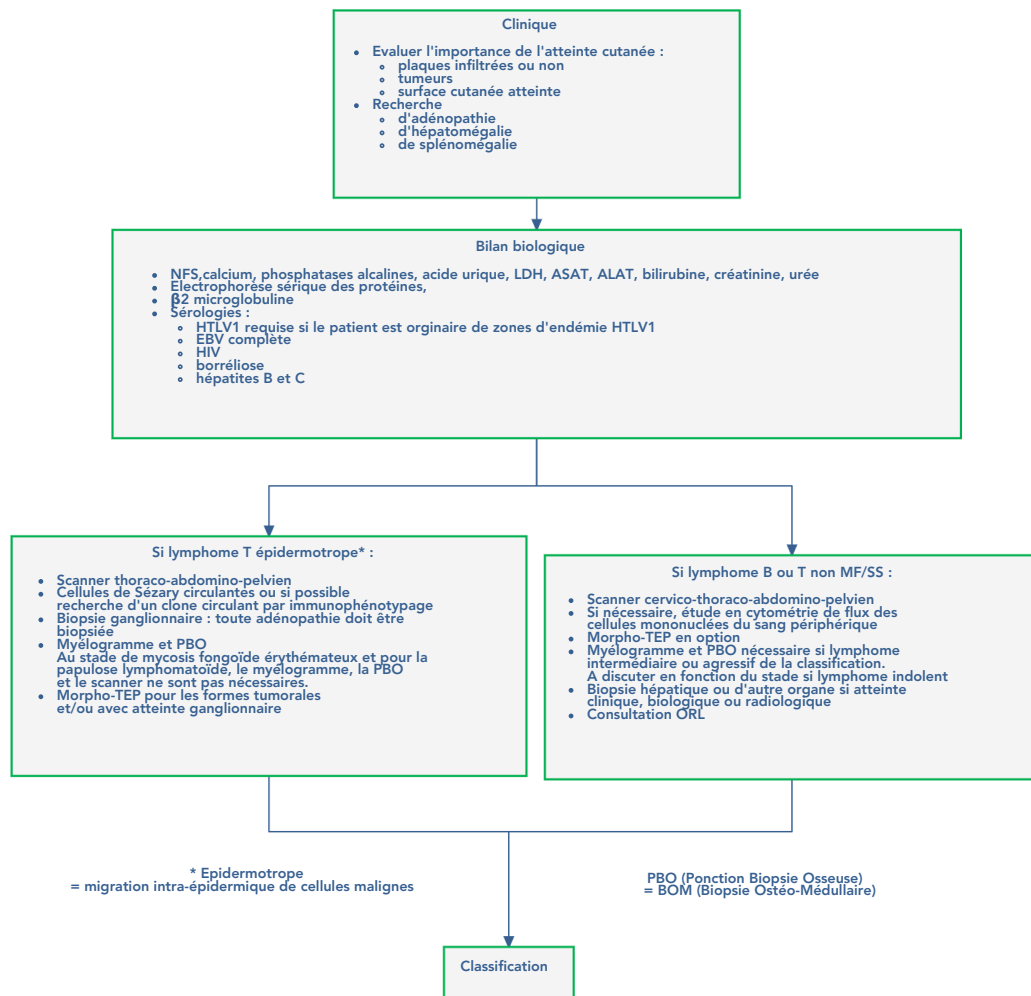
| LYMPHOMES T CUTANES | |
|---|---|
| Lymphomes cutanés à cellules T et NK | |
| Mycosis fongoïde (MF) | |
| <ul style="list-style-type: none"> MF variants et sous-types <ul style="list-style-type: none"> MF folliculotrope Lymphome pagétoïde Chalazodermie granulomateuse | |
| Syndrôme de Sézary (SS) | |
| Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte | |
| <ul style="list-style-type: none"> Lymphoproliférations primitivement cutanées CD30+ <ul style="list-style-type: none"> Lymphome anaplasique à grandes cellules Papulose lymphomatoïde Lymphome T à type de panniculite (α/β) Lymphome T/NK extranodal, de type nasal | |
| Entités provisoires | |
| | Lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+ |
| | Lymphomes cutanés γ/δ |
| | Lymphome pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ |
| | Lymphomes T cutanés périphériques CD30- |
| | Lymphome T folliculaire |
| LYMPHOMES B CUTANES | |
| <ul style="list-style-type: none"> Lymphome cutané de la zone marginale Lymphome cutané centrofolliculaire Lymphome cutané diffus à grandes cellules, du type membre inférieur Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaires Lymphome B plasmablastique | |
| PROLIFERATION DE PRECURSEURS HEMATOLOGIQUES | |
| <ul style="list-style-type: none"> Leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes (CD4+ CD56+) | |

2.2. Comportement du lymphome

(Willemze, 2005 ; 2019)

| Lymphome T | Lymphome B |
|---|---|
| Indolent | |
| <ul style="list-style-type: none"> • MF • MF folliculotrope (variante de moins bon pronostic) • Lymphome chalazodermique • Lymphome pagétoïde • Lymphome anaplasique primitivement cutané à grandes cellules • Papulose lymphomatoïde • Lymphome T sous-cutané (α/β) • Lymphome pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4 | <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome cutané de la zone marginale • Lymphome cutané centrofolliculaire |
| Comportement intermédiaire | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome B à grandes cellules type membre inférieur • Lymphome diffus à grandes cellules, autres • Lymphome intravasculaire |
| Comportement agressif | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Sézary • Lymphome NK/T type nasal • Lymphome T CD8+ • Lymphomes cutanés γ/δ • Lymphome cutané à cellules T indéterminées | |

3. Bilan d'extension (clinique, ganglionnaire, viscéral)



4. Classifications

4.1. Lymphomes T épidermotropes

| T : Peau | |
|---------------|---|
| T1 | Macules ^[1] , papules et/ou plaques ^[2] <10 % de la surface corporelle |
| T2 | Plaques ≥ 10 % de la surface corporelle |
| T3 | Tumeur(s) de plus de 1 cm de diamètre ^[3] |
| T4 | Erythrodermie ≥ 80 % de la surface corporelle |
| N : Ganglions | |
| N0 | Absence d'adénopathie clinique ^[4] ; la biopsie n'est pas nécessaire |
| N1 | Adénopathie(s) périphérique(s) ; histologie ^[5] : Dutch grade 1 ou NCI LN0-2 |
| N1a | Clone négatif |
| N1b | Clone positif |
| N2 | Adénopathies périphériques ; histologie : Dutch grade 2 ou NCI LN3 |
| N2a | Clone négatif |
| N2b | Clone positif |
| N3 | Adénopathies périphériques cliniques ; histologie : Dutch grade 3-4 ou NCI LN4 ; clone positif ou négatif |
| Nx | Adénopathies périphériques avec absence de confirmation histologique |
| M : Organes | |
| M0 | Absence d'envahissement viscéral |
| M1 | Atteinte viscérale prouvée histologiquement ^[6] et organe spécifié |
| B : Sang | |
| B0 | <5 % de lymphocytes atypiques dans le sang (cellules de Sézary) ^[7] |
| B0a | Clone négatif |
| B0b | Clone positif |
| B1 | >5 % de lymphocytes atypiques dans le sang |
| B1a | Clone négatif |
| B1b | Clone positif |
| B2 | Cellules de Sézary >1000/mm ³ avec clone positif |

- ↑ **Macule** : absence de relief. Présence ou non d'hypo- ou hyperpigmentation, de squames, de croûtes, de poikilodermie doit être notée.
- ↑ **Plaque** : présence d'un relief. Présence ou non d'hypo- ou hyperpigmentation, de squames, de croûtes, de poikilodermie devrait être notée. Les caractéristiques histopathologiques telles que le folliculotropisme, la présence de grandes cellules (>25 %), CD30+ ou CD30-, le caractère clinique ulcéré sont à noter.
- ↑ **Le nombre de tumeurs**, le volume total, le plus grand diamètre, la région du corps atteinte doivent être notés. Présence ou non de grandes cellules à l'histopathologie et CD30+ ou -
- ↑ **Adénopathie(s)** ferme(s), irrégulière(s), fixée(s) ou de 1,5 cm ou plus. Les ganglions à examiner : cervicaux, sus-claviculaires, axillaires, inguinaux.
- ↑ **Classification Dutch et NCI-VA**

| Grade 1 : lymphadénopathie dermopathique |
|--|
| LN0 : absence de lymphocytes atypiques |
| LN1 : lymphocytes atypiques isolés et occasionnels (absence de cluster) |
| LN2 : beaucoup de lymphocytes atypiques ou clusters de 3 à 6 cellules |
| Grade 2 : présence de cellules à noyau cérébriforme |
| LN3 : lymphocytes atypiques groupés ; architecture ganglionnaire préservée |
| Grade 3 : effacement partiel de l'architecture ganglionnaire ; beaucoup de cellules à noyau cérébriforme |
| LN4 : Effacement partiel ou complet de l'architecture ganglionnaire |
| Grade 4 : effacement complet de l'architecture ganglionnaire par des lymphocytes atypiques |

- ↑ **La rate et le foie** sont étudiés par imagerie.
- ↑ **Les cellules de Sézary** sont définies comme des lymphocytes ayant un noyau clivé (encoche en "coup d'ongle") et parfois cérébriforme. Un des critères suivants peut également être utilisé : réarrangement clonal du TCR :
 - prolifération cellulaire CD4 ou CD3 avec CD4/CD8 ≥ 10

- o prolifération CD4 avec immunophénotypage anormal (perte de CD7 ou de CD26)
- o positivité CD158K.

Stades cliniques des lymphomes T de type MF et SS

| Stades | T | N | M | B |
|------------------|-------|----------|---|-------|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0 - 1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0 - 1 |
| IIA | 1 - 2 | 1 - 2, X | 0 | 0 - 1 |
| IIB | 3 | 0 - 2, X | 0 | 0 - 1 |
| IIIA | 4 | 0 - 2, X | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0 - 2, X | 0 | 1 |
| IVA ₁ | 1 - 4 | 0 - 2, X | 0 | 2 |
| IVA ₂ | 1 - 4 | 3 | 0 | 0 - 2 |
| IVB | 1 - 4 | 0 - 3, X | 1 | 0 - 2 |

X : ganglion cliniquement anormal sans confirmation histologique ou incapacité de remplir totalement les critères histopathologiques.

4.2. Classification TNM des lymphomes B primitivement cutanés et des lymphomes T autres que MF et SS

(Kim, 2007 ; Campo, 2011)

| T | |
|-----|--|
| T1 | Tumeur cutanée isolée |
| T1a | tumeur <5 cm de diamètre |
| T1b | tumeur >5 cm de diamètre |
| T2 | Atteinte cutanée régionale : multiples lésions sur une région du corps ou sur deux régions contiguës |
| T2a | l'ensemble des lésions est sur un territoire <15 cm de diamètre |
| T2b | l'ensemble des lésions est sur un territoire >15 cm et <30 cm |
| T2c | l'ensemble des lésions est sur un territoire >30 cm |
| T3 | Atteinte cutanée généralisée |
| T3a | lésions multiples touchant deux territoires non contigus |
| T3b | lésions multiples touchant trois ou plus de trois territoires |
| N | |
| N0 | Pas d'atteinte ganglionnaire clinique ou histopathologique |
| N1 | Atteinte d'une aire ganglionnaire périphérique de drainage d'un territoire cutané actuellement ou antérieurement touché |
| N2 | Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires périphériques ou atteinte de n'importe quelle aire ganglionnaire ne drainant pas un territoire cutané actuellement ou antérieurement touché |
| N3 | Atteinte de ganglions centraux (médiastin, hile pulmonaire, aortique, iliaque) |
| M | |
| M0 | Pas d'atteinte extra-cutanée et non ganglionnaire |
| M1 | Atteinte extra-cutanée et non ganglionnaire |

- Il n'y a pas de stades cliniques adaptés à ces tumeurs. A défaut, la classification d'Ann Arbor pour les lymphomes ganglionnaires continue d'être employée.

5. Traitements des lymphomes cutanés

5.1. Lymphomes T cutanés

(Négrier, 2005 ; Beylot-Barry, 2011)

Mycosis fongoïde

Stades IA, IB, IIA (T1-2, N0-1)

- Traitements recommandés :
 - corticoïdes locaux (si quelques plaques)
 - chlorméthine (LEDAGA[®]) topique
en cas d'échec ou d'allergie : carmustine (BICNU[®]) topique
 - photothérapie : PUVA (± rétinoïdes) ou UVB
 - photothérapie dynamique (Quéreux, 2013)
- Si échappement ou non-réponse aux traitements ci-dessus :
 - interféron alpha (± PUVA) (INTRONA[®], ROFERON[®])
 - méthotrexate
 - bexarotène (TARGRETIN[®])
 - électrothérapie avec maintien chlorméthine.

Stade IIB (T3 N0-1)

- Traitements recommandés :
 - traitement systémique :
 - interféron alpha (INTRONA[®])
 - méthotrexate à faible dose
 - bexarotène (TARGRETIN[®])
 - photochimiothérapie extracorporelle
 - ± traitement local
 - radiothérapie sur tumeurs localisées
 - chlorméthine (LEDAGA[®]) ou carmustine (BICNU[®]) sur macules-plaques
 - PUVAthérapie.
- Si échappement ou non-réponse aux traitements ci-dessus :
 - doxorubicine liposomale (CAELYX[®])
 - polychimiothérapie (CHOP...)
 - alemtuzumab (CAMPATH[®])
 - gemcitabine (GEMZAR[®])
 - inhibiteur des histones deacétylases (romidepsine : ISTODAX[®])
 - anticorps monoclonal anti CD30 : brentuximab (ADCETRIS[®])

Stade III et IVA (T4 N0-3 B0-1)

= stade érythrodermique avec ou sans atteinte ganglionnaire avec ou sans cellules de Sézary circulantes.

- Traitements recommandés :
 - traitement systémique :
 - interféron alpha (INTRONA[®])
 - méthotrexate à faible dose
 - photochimiothérapie extracorporelle seules ou association avec interféron alpha
 - chlorambucil (CHLORAMINOPHENE)[®] ± prednisone à faible dose (Beylot-Barry, 2011)
 - bexarotène (TARGRETIN[®])
 - ± traitement local :
 - corticoïdes
 - chlorméthine (LEDAGA[®]) ou carmustine (BICNU[®])
 - PUVAthérapie.
- Si échappement ou non-réponse aux traitements ci-dessus :
 - électrothérapie avec maintien de chlorméthine
 - doxorubicine liposomale (CAELYX[®])
 - alemtuzumab (CAMPATH[®])
 - gemcitabine (GEMZAR[®])
 - HDAC inhibiteurs : romidepsine (ISTODAX[®]) - vorinostat (ZOLINZA[®])
 - polychimiothérapie (CHOP...)

Stade IVA (T2-3 N2-3)

- Traitements recommandés :
 - traitement systémique :
 - photochimiothérapie extracorporelle
 - méthotrexate à faible dose
 - bexarotène (TARGRETIN®)
 - doxorubicine liposomale (CAELYX®)
 - polychimiothérapie (CHOP...)
 - alemtuzumab (CAMPATH®)
 - gemcitabine (GEMZAR®)
 - denileukine diftitox (ONTAK®)
 - greffe allogénique
 - inhibiteur du protéasome : bortézomid (VELCADE®)
 - HDAC inhibiteurs : vorinostat (ZOLINZA®) - romidepsine (ISTODAX®)
 - inclusion dans un protocole
 - ± traitement local :
 - radiothérapie sur tumeurs localisés
 - chlorméthine (LEDAGA®) ou carmustine (BICNU®) sur macules-papules
 - PUVAthérapie.

Stade IV B (T1-4 N0-3 M+)

- **inclusion dans un protocole**
- polychimiothérapie (CHOP...)
- bexarotène (TARGRETIN®)
- alemtuzumab (CAMPATH®)
- gemcitabine
- denileukine diftitox (ONTAK®)
- greffe allogénique
- inhibiteur du protéasome : bortézomid (VELCADE®)
- HDAC inhibiteurs : vorinostat (ZOLINZA®)- romidepsine (ISTODAX®)
- soins palliatifs.

Papulose lymphomatoïde

- Attitude recommandée : abstention.
- En cas de lésions multiples et invalidantes :
 - PUVAthérapie
 - chlorméthine (LEDAGA®) ; si échec ou allergie, carmustine (BICNU®)
 - méthotrexate
 - interféron alpha (INTRONA®)
 - bexarotène (TARGRETIN®).

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

- Régression spontanée : abstention, surveillance.
- Lésions non régressives :
 - unique ou localisée : exérèse et/ou radiothérapie
 - multifocales :
 - interféron alpha
 - méthotrexate
 - bexarotène.

Autres entités

- RCP systématique car pathologies très rares : orientations proposées :
 - leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte : si forme disséminée, aiguë
 - lymphome T sous-cutané (α/β) : corticoïdes ± méthotrexate
 - lymphome T/NK extranodal, de type nasal
 - lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires) :
 - lymphome cutané agressif épidermotrope CD8+
 - lymphomes cutanés γ/δ
 - lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD4+
les formes localisées peuvent être traitées par excision chirurgicale ou radiothérapie et les formes disséminées par interféron, cyclophosphamide ou méthotrexate
 - lymphome à grandes cellules CD30- : polychimiothérapie
 - leucémie à cellules plasmacytoïdes CD4+ CD56+ : hyper rare : protocole en cours.

5.2. Lymphome B cutané

Lymphome cutané de la zone marginale

- Abstention et surveillance ou exérèse chirurgicale ou radiothérapie.
- Forme disséminée : chlorambucil (CHLORAMINOPHENE®), interféron (INTRONA®), rituximab (MABTHERA®).

Lymphome cutané centrofolliculaire

- Forme localisée :
 - abstention et surveillance ou
 - radiothérapie
- Forme disséminée :
 - rituximab, interféron
 - si lésions résistantes, extensives et/ou atteinte extra-cutanée : polychimiothérapie.

Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur

- Radiothérapie
- Polychimiothérapie adaptée à l'âge ± rituximab et anthracyclines (R CHOP like).

Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres lymphomes B diffus à grandes cellules intravasculaires

- Polychimiothérapie adaptée à l'âge ± rituximab et anthracyclines (R CHOP like).

6. Essais cliniques



Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des Essais Cliniques et Thérapeutiques en Oncologie Régional) : <http://hector-essais-cliniques.fr>

- **NIVEAU** : Etude de phase II, randomisée, comparant un traitement standard composé de rituximab, gemcitabine et oxaliplatine associé ou non à du nivolumab chez des patients ayant un lymphome non-hodgkinien agressif en première rechute ou réfractaires primaires, non éligibles à une greffe hématopoïétique.
 - Status : Ouvert (05-12-2017 - 30-11-2024)
 - Promoteur : Université de Sarre
- **CUTALLO** : Etude prospective, contrôlée, multicentrique évaluant l'intérêt de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes T cutanés épidermotropes de stade avancé avec facteurs de mauvais pronostic.
 - Status : Ouvert (30-07-2016 - 31-12-2024)
 - Promoteur : APHP

7. Bibliographie

- Bachelez H.
Les lymphomes cutanés.
[Rev Prat. 2007; 57:469-75.](#)
- Battistella M.
Cutaneous lymphoma at the Dermatology Day conference, Paris 2010
[Ann Dermatol Venereol. 2011 ;138\(5 Suppl 2\):H1-11.](#)
- Beylot-Barry M, Battistella M.
Management of cutaneous lymphoma.
[Ann Dermatol Venereol. 2011; 138\(5 Suppl 2\): H13-18.](#)
- Buder K, Poppe LM, Bröcker EB, Goebeler M et al.
Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: diagnostic pitfalls of this new lymphoma subtype.
[J Cutan Pathol. 2013 ;40:903-8.](#)
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S et al.
The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications.
[Blood. 2011;117 :5019-32.](#)
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, et al.
Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers.
[J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70:205.e1-16](#)
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, et al.
Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions.
[J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70:223.e1-17](#)
- Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S 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 ;110:479-84.](#)
- Kun L, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy NM.
Novel therapeutic strategies for cutaneous T-cell lymphoma in advanced stages.
[Semin Hematol 2014; 51:35-41.](#)
- Négrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O et al.
Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the 1998 Standards, Options, and Recommendations.
[Ann Dermatol Venereol. 2005;132:1053-10585.](#)
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze 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;110:1713-22.](#)
- Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Peuvrel L et al.
Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature.
[J Am Acad Dermatol. 2013;69:890-7.](#)
- Roelens M, de Masson A, Ram-Wolff C, Maki G et al.
Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker.
[Br J Dermatol. 2020;182:1415-1422.](#)
- Sassolas B, Battistella M.
Therapeutic perspectives of cutaneous T-cell lymphoma
[Ann Dermatol Venereol. 2011 ;138\(5 Suppl 2\):H19-22.](#)
- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E et al.
The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas
[Blood. 2019;133:1703-1714.](#)