

REFERENTIELS

Lymphomes cutanés ●●●

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du réseau ONCOLOR conformément aux données acquises de la science au **30 avril 2008**.*

▶ Généralités
▶ Diagnostic

▶ Bilan initial
▶ Classifications

▶ Traitement
▶ Rédacteurs 

Date de révision : **30 avril 2008**

Aspects généraux

▶ Ce référentiel concerne les lymphomes cutanés primitifs. Il en existe deux grands types selon que sont impliquées les sous-populations T ou B de lymphocytes. Cette mise à jour s'impose car plusieurs publications récentes donnent un éclairage nouveau sur cette pathologie :

- La prise en charge des lymphomes T cutanés a donné lieu à une analyse et des propositions d'un groupe d'Experts à l'usage des dermatologues et cancérologues pendant l'année 2005 (Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 5S) ;
 - Une nouvelle classification TNM pour les lymphomes cutanés primitifs autres que Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary est également proposée par les sociétés d'Experts (ISCL et EORTC) (Blood 2007 ; 110 : 479-84) ;
 - De même, une nouvelle classification et un nouveau « staging » pour le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary sont également proposés par l'ISCL et l'EORTC (Blood 2007 ; 110 : 1713-22).
- ▶ Le diagnostic clinique et histologique, le bilan d'extension (cutané, ganglionnaire et viscéral) permettant la classification du lymphome sont indispensables à la prise de décision thérapeutique.

REFERENTIELS

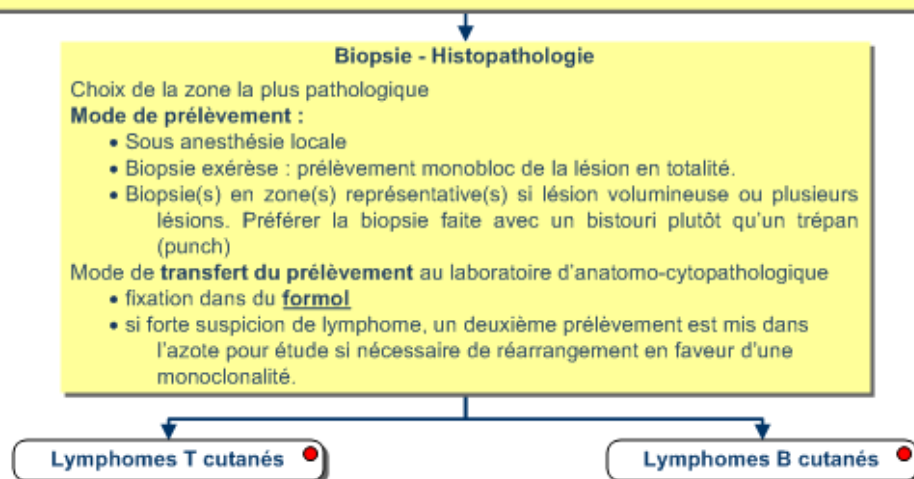
Lymphomes cutanés ●●●

Date de révision : 30 avril 2008

Diagnostic

- Le diagnostic de lymphome cutané doit être évoqué à l'examen clinique devant :**
- prurit chronique, érythème plus ou moins kératosique, parfois atrophique durant depuis 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



Les lymphomes cutanés T et B

Classification WHO-EORTC 2005 (Blood 2005 ; 105 : 3768-85)

LYMPHOMES T CUTANES	
Lymphomes cutanés T et NK	
Groupe Mycosis fongoïde (MF) et Syndrome de Sézary	
	• Mycosis fongoïde (MF)
	• MF folliculotrope
	• Lymphome pagétoïde
	• Chalazodermie granulomateuse
	• Syndrome de Sézary (SS)

Groupe lymphome T et NK non MF/SS	
	• Lymphoproliférations primitivement cutanées CD 30+
	- Lymphome anaplasique à grandes cellules
	- Papulose lymphomatoïde
	• Leucémie/lymphome à grandes cellules T anaplasiques de l'adulte
	• Lymphome T sous-cutané (α/β)
	• Lymphome T/NK extranodal, de type nasal
Entités provisoires	
	• Lymphome cutané agressif épidermotrope CD 8+
	• Lymphomes cutanés γ/δ
	• Lymphome pléomorphe à petites et moyennes cellules CD 4+
	• Lymphomes T cutanés périphériques CD30-

LYMPHOMES B CUTANES	
	• Lymphome cutané de la zone marginale
	• Lymphome cutané des centres folliculaires
	• Lymphome cutané diffus à grandes cellules, du type membre inférieur
	• Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres
	• Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire
Prolifération de précurseurs hématologiques	
	• Hématodermie CD 4+ CD 56+ (leucémie/lymphome à cellules dendritiques plasmacytoïdes)

Comportement du Lymphome (Blood 2005 ; 105 : 3768-85)

Lymphome T	Lymphome B
Indolent	
MF	Lymphome cutané de la zone marginale
MF folliculotrope	Lymphome cutané des centres folliculaires
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	
Comportement intermédiaire	

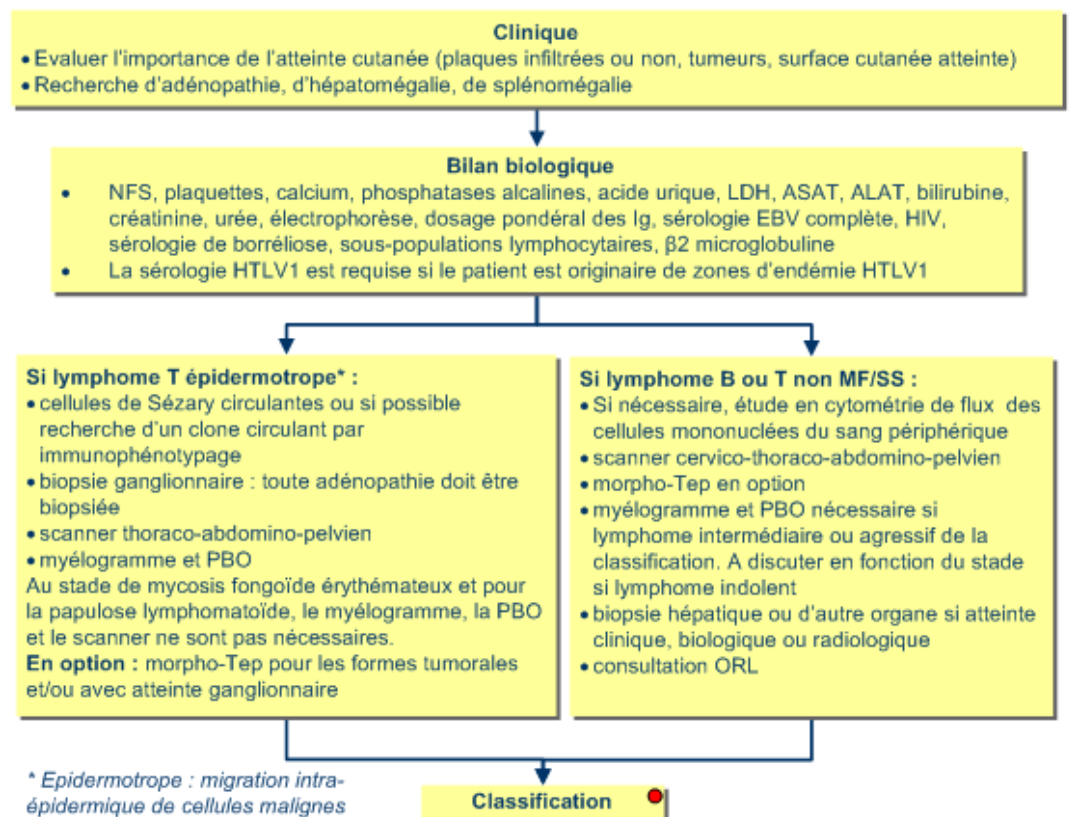
	<p>Lymphome B à grandes cellules type membre inférieur</p> <p>Lymphome diffus à grandes cellules, autres</p> <p>Lymphome intravasculaire</p>
Comportement agressif	
<p>Syndrome de Sézary</p> <p>Lymphome NK/T type nasal</p> <p>Lymphome T CD8</p> <p>Lymphomes cutanés γ/δ</p>	

REFERENTIELS

Lymphomes cutanés ●●●

Date de révision : 30 avril 2008

■ Bilan d'extension (clinique, ganglionnaire, viscéral)



REFERENTIELS

Lymphomes cutanés ●●●

Date de révision : 30 avril 2008

Classification

Lymphomes T épidermotropes

T : Peau		
	T1	Macules ^a , papules et/ou plaques ^b < 10% de la surface corporelle
	T2	Plaques > 10% de la surface corporelle
	T3	Tumeur(s) de plus de 1 cm de diamètre
	T4	Erythrodermie
N : Ganglions		
	N0	Absence d'adénopathie clinique ^c ; la biopsie n'est pas nécessaire
	N1	Adénopathie(s) périphérique(s) ; histologie ^e : 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 ^f et organe spécifié
B : Sang		
	B0	< 5% de lymphocytes atypiques dans le sang (cellules de Sézary) ^g
	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 devrait être notée.

¶**Plaqué** : 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 CD 30 + 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.

¶**La rate et le foie** sont étudiés par imagerie.

¶**Les cellules de Sézary** sont définies comme des lymphocytes ayant un noyau cérébriforme. Un des critères suivants peut également être utilisé : réarrangement clonal du TCR : prolifération cellulaire CD4 ou CD3 avec CD4/CD8 = ou > à 10 ; prolifération CD4 avec immunophénotypage anormal (perte de CD7 ou CD 26).

¶**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

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	0	0 - 1
IIB	3	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
-----	-------	-------	---	-------

Classification TNM des lymphomes B primitivement cutanés et des lymphomes T autres que MF et SS (Blood 2007 ; 110 : 479-84)

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.

REFERENTIELS

Lymphomes cutanés ●●●

Date de révision : 30 avril 2008

■ Traitements des lymphomes cutanés

Lymphomes T cutanés Propositions du Groupe français d'Experts (Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 5S43-4)	
Mycosis fongoïde	
<p><u>Stades IA, IB, IIA (T1-2 N0-1)</u></p> <p><u>Traitements recommandés</u></p> <p>Corticoïdes locaux (si quelques plaques) Caryolysine®</p> <p>En cas d'échec de la Caryolysine® ou d'allergie : BCNU</p> <p>Photothérapie : PUVA (± rétinoïdes) ou UVB</p> <p><u>Si échappement ou non-réponse aux traitements ci-dessus</u></p> <p>Interféron alpha (± PUVA)</p> <p>Méthotrexate</p> <p>Bexarotène (hors AMM)</p> <p>Electronthérapie avec maintien Caryolysine®</p>	<p><u>Stade III et IVA (T4 N0-3 B0-1)</u></p> <p>Stade érythrodermique avec ou sans atteinte ganglionnaire, avec ou sans cellules de Sézary circulantes</p> <p><u>Traitements recommandés</u></p> <p>Traitements systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interféron alpha • Méthotrexate à faible dose • Photophérèses (surtout si B1) seules ou association avec interféron alpha • Chlorambucil ± prednisone à faible dose • Bexarotène <p>± Traitement local</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes • Caryolysine ou BCNU • Puvathérapie <p><u>Si échappement ou non-réponse aux traitements ci-dessus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Electronthérapie avec maintien Caryolysine® • Doxorubicine liposomale • Alemtuzumab • Polychimiothérapie

<p><u>Stade IIB (T3 N0-1)</u></p> <p><u>Traitements recommandés</u></p> <p>Traitement systémique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interféron alpha • Méthotrexate à faible dose • Bexarotène <p>± Traitement local</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie sur tumeurs localisées • Caryolysine® ou BCNU sur macules-plaques • Puvathérapie <p><u>Si échappement ou non-réponse aux traitements ci-dessus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine liposomale • Polychimiothérapie • Alemtuzumab 	<p><u>Stade IVA (T2-3 N2-3)</u></p> <p><u>Traitements recommandés</u></p> <p>Traitements systémiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interféron alpha • Méthotrexate à faible dose • Bexarotène • Doxorubicine liposomale • Polychimiothérapie <p>± traitement local</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie sur tumeurs localisées • Caryolysine® ou BCNU sur macules-papules • Puvathérapie
<p style="text-align: center;"><u>Stade IVB (T1-4 N0-3 M+)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Polychimiothérapie • Alemtuzumab • Bexarotène • Soins palliatifs 	
<p style="text-align: center;">Papulose lymphomatoïde</p> <p><u>Attitude recommandée</u> : Abstention</p> <p><u>En cas de lésions multiples et invalidantes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Puvathérapie - Caryolysine® - En cas d'échec de la Caryolysine® ou d'allergie : BCNU - Méthotrexate - Interféron alpha - Bexarotène 	<p style="text-align: center;">Lymphome cutané à grandes cellules CD30 + (bilan d'extension négatif)</p> <p><u>Régression spontanée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Abstention, surveillance <p><u>Lésions non régressives</u></p> <p>Unique ou localisée : exérèse et/ou radiothérapie</p> <p>Multifocales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interféron alpha • Méthotrexate • Bexarotène

► Il n'y a pas de traitement bien codifié pour les entités suivantes mais certaines orientations peuvent être proposées :

- Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte : polychimiothérapie si forme disséminée, aiguë
- Lymphome T sous-cutané (α/β) : corticoïdes ± méthotrexate
- Lymphome T/NK extranodal, de type nasal : polychimiothérapie
- Lymphomes T cutanés périphériques (entités provisoires) :
 - Lymphome cutané agressif épidermotrope CD 8+ : polychimiothérapie
 - Lymphomes cutanés γ/δ : polychimiothérapie
 - Lymphome pléiomorphe à cellules petites et moyennes CD 4+ : les formes localisées

peuvent être traitées par excision chirurgicale ou radiothérapie et les formes disséminées par interféron, cyclophosphamide ou méthotrexate.

- Lymphome à grandes cellules CD 30- : polychimiothérapie
- Hématodermie CD4+ CD56+ : polychimiothérapie.

Lymphome B cutané

▶ Lymphome cutané de la zone marginale

- Forme localisée
 - Abstention et surveillance ?
 - Exérèse chirurgicale ou radiothérapie
- Forme disséminée
 - Chlorambucil, interféron, rituximab

▶ Lymphome cutané des centres folliculaires

- Forme localisée
 - Abstention et surveillance ?
 - Radiothérapie
- Forme disséminée
 - Rituximab, interféron
 - Si lésions résistantes, extensives et/ou atteinte extracutanée : polychimiothérapie

▶ Lymphome cutané diffus à grandes cellules, de type membre inférieur

- Radiothérapie (?)
- Polychimiothérapie adaptée à l'âge ± rituximab

▶ Lymphome cutané diffus à grandes cellules, autres Lymphome B diffus à grandes cellules intravasculaire

- Polychimiothérapie

REFERENTIELS

Lymphomes cutanés ●●●

Date de révision : **30 avril 2008**

■ Rédacteurs du référentiel

Jean-François CUNY	Hôpital Bon Secours (Metz)
Annick BARBAUD	Hôpital Fournier - CHU (Nancy)
Philippe BEUREY	Cabinet d'Anatomopathologie (Nancy)
Florence GRANEL	Hôpital Fournier - CHU (Nancy)
Pierre LEDERLIN	Hôpital d'Adultes - CHU Brabois (Vandoeuvre-les-Nancy)
Jean-Luc SCHMUTZ	Hôpital Fournier - CHU (Nancy)
Yolande VERAN	HIA Leguest (Metz Armées)



Copyright, Oncolor 2008