

Lymphomes cutanés T hors MF/SS

Marie Beylot-Barry

Service de Dermatologie – CHU de Bordeaux

INSERM U1053 UMR BaRITON – Equipe Oncogénèse des lymphomes cutanés

Université de Bordeaux

Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés

Marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr





Déclaration de lien d'intérêt (5 ans)

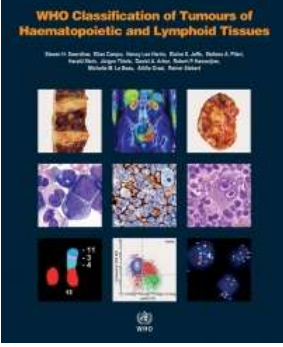
- **Research funding : Celgene**
- **Advisory board member : Roche, Takeda, Kyowa**
- **Principal Investigator : Celgene, Kyowa Hakko, Millenium, Roche, Biocryst, ArgenX, 4SC, Galderma, Miragen**

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

Steven H. Swerdlow,¹ Elias Campo,² Stefano A. Pileri,³ Nancy Lee Harris,⁴ Harald Stein,⁵ Reiner Siebert,⁶ Ranjana Advani,⁷ Michele Ghilmini,⁸ Gilles A. Salles,⁹ Andrew D. Zelenetz,¹⁰ and Elaine S. Jaffe¹¹

Blood. 2016;127(20):2375-2390



Mature B-cell neoplasms
 Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 Monoclonal B-cell lymphocytosis*
 B-cell prolymphocytic leukemia
 Splenic marginal zone lymphoma
 Hairy cell leukemia
 Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable
 Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma
 Hairy cell leukemia-variant
 Lymphoplasmacytic lymphoma
 Waldenström macroglobulinemia
 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
 μ heavy-chain disease
 γ heavy-chain disease
 α heavy-chain disease
 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
 Plasma cell myeloma
 Solitary plasmacytoma of bone
Extranodal plasmacytoma
 Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 Nodal marginal zone lymphoma
 Pediatric nodal marginal zone lymphoma
 Follicular lymphoma
 In situ follicular neoplasia*
 Duodenal-type follicular lymphoma*
 Pediatric-type follicular lymphoma*
 Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*
Primary cutaneous follicle center lymphoma
 Mantle cell lymphoma
 In situ mantle cell neoplasia*
 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 Germinal center B-cell type*
 Activated B-cell type*
 T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
 Primary DLBCL of the central nervous system (CBCL)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV+ DLBCL, NOS
 EBV+ mucocutaneous ulcer*
 DLBCL associated with chronic inflammation
 Lymphomatoid granulomatosis
 Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Anaplastic large B-cell lymphoma
 ALK+ large B-cell lymphoma

Plasmablastic lymphoma
 Primary effusion lymphoma
ANNA+ DLBCL, NOS*
 Burkitt lymphoma
 Burkitt-like lymphoma with t(14;18) translocation*
 High-grade B-cell lymphoma, with MYC and/or BCL2 and/or NCLF rearrangements*
 High-grade Burkitt lymphoma, NOS*
 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
Mature T and NK neoplasms
 T-cell prolymphocytic leukemia
 T-cell large granular lymphocytic leukemia
 Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
 Systemic T-BV T-cell lymphoma of childhood*
 Hydroxychloroquine-like lymphoproliferative disorder*
 Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
 Enteropathy-associated T-cell lymphoma
 Monomorphic epitheliotropic atypical T-cell lymphoma*
 Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*
 Hepatoerythrocytic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorder
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma*
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
 Peripheral T-cell lymphoma, NOS
 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
Follicular T-cell lymphoma*
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*
 Anaplastic large-cell lymphoma, ALK+
 Anaplastic large-cell lymphoma, ALK-
 Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*

CME Article

blood 18 APRIL 2019 | VOLUME 133, NUMBER 16

The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas

Rein Willemze,¹ Lorenzo Cerroni,² Werner Kempf,³ Emilio Berti,⁴ Fabio Facchetti,⁵ Steven H. Swerdlow,⁶ and Elaine S. Jaffe⁷

WHO-EORTC Classification 2018	Frequency, %*	5-y DSS, %*
CTCL		
MF	39	88
MF variants		
Folliculotropic MF	5	75
Pagetoid reticulosis	<1	100
Granulomatous slack skin	<1	100
SS	2	36
Adult T-cell leukemia/lymphoma	<1	NDA
Primary cutaneous CD30+ LPDs		
C-ALCL	8	95
LyP	12	99
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	1	87
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	<1	16
Chronic active EBV infection	<1	NDA
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes		
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma	<1	11
CD8+ AECTCL (provisional)	<1	31
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder (provisional)	6	100
Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphoma (provisional)	<1	100
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	2	15
CBCL		
PCMZL	9	99
PCFCL	12	95
PCDLBCL, LT	4	56
EBV+ mucocutaneous ulcer (provisional)	<1	100
Intravascular large B-cell lymphoma	<1	72



Nouveaux biomarqueurs moléculaires spécifiques de pathologies identifiés (NGS, WES...)

- Amélioration des critères diagnostiques et pronostiques d'entités déjà existantes
- Nouvelles entités.





LES Lymphomes cutanés T (et B) non MF /SS : Nodules et tumeurs

→ Un groupe hétérogène au pronostic très variable



Données cliniques

- Age , Contexte ?
- Progression lente ou rapide ?
- Localisation ?
- Régression spontanée ?
- Unique ? Multiple ?

1



2



3

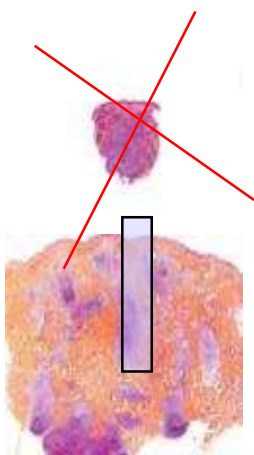
De bons outils... pour un bon diagnostic

Bilan extra-cutané
(clinique, biologie, TDM, +/- BOM...), TEP



Biopsie large et profonde au bistouri à lame
Analyse architecture ++
Si possible ne pas enlever totalement le nodule ou tumeur

Formol
Congélation/RNA later



4

Déterminer le stade du lymphome

TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary 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)

Youn H. Kim,¹ Rein Willemze,² Nicola Pimpinelli,³ Sean Whittaker,⁴ Elise A. Olsen,⁵ Annamari Ranki,⁶ Reinhard Dummer,⁷ and Richard T. Hoppe,⁸ for the ISCL and the EORTC *Blood.* 2007;110:479-484)

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



T1



T2

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



T3

Lymphoproliférations cutanées CD30+

20-25 % des lymphomes cutanés

Papulose
lymphomatoïde

Lymphomes
cutanés
primitifs à grandes
cellules T CD30+

Mais aussi **formes « frontières »** cliniques ou histologiques et **associations** chez un même patient, simultanément ou successivement



Lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques T CD30+

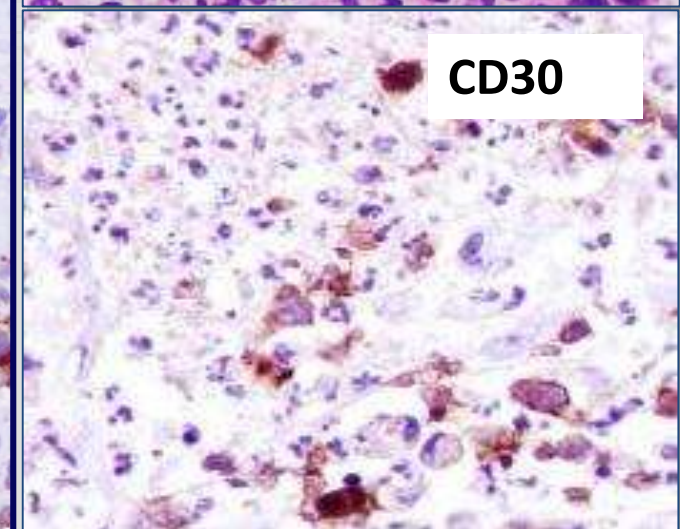
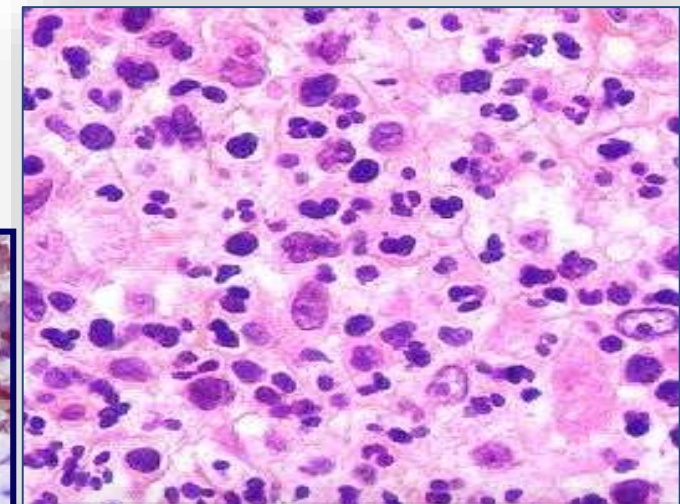
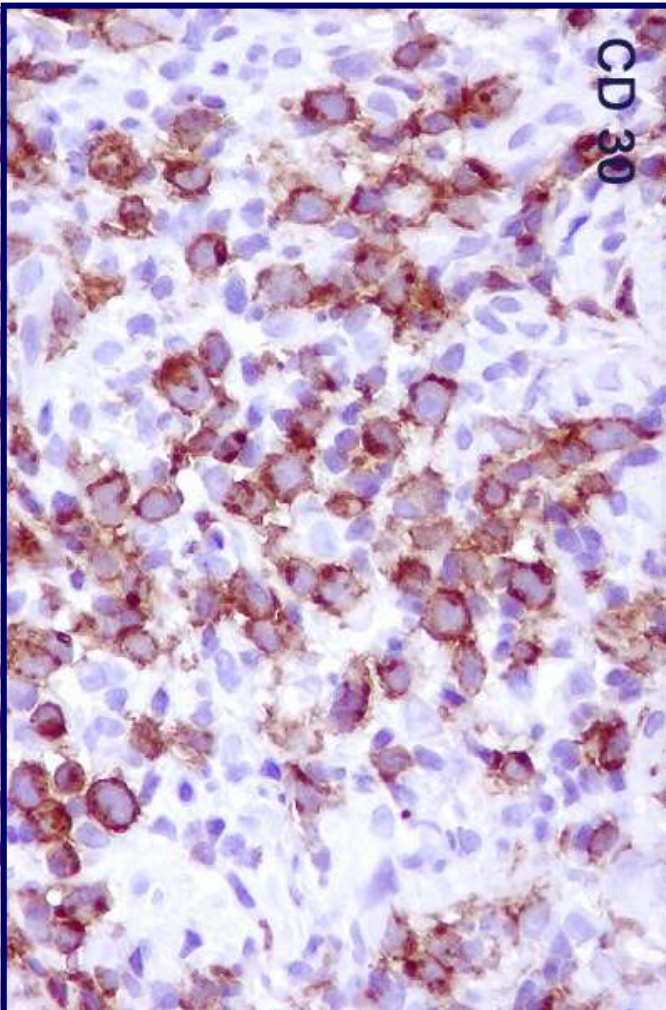
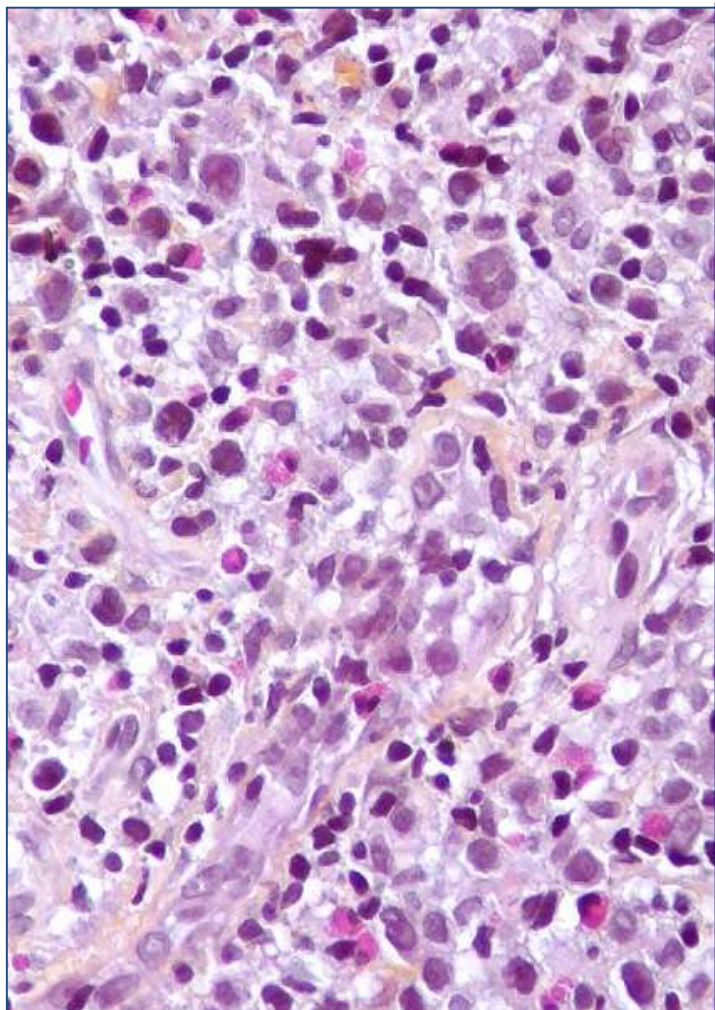
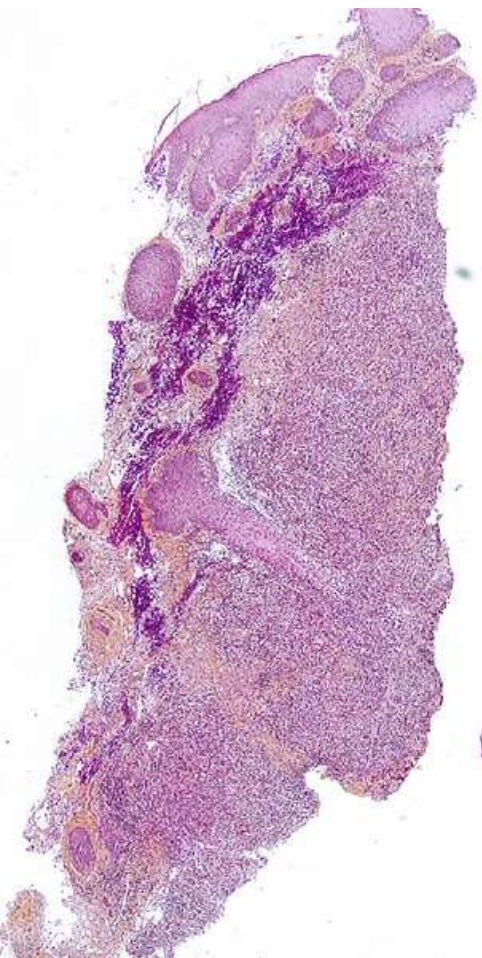
- Age moyen 60 ans
- Surtout unique ou localisé
- Nodules ou tumeurs
- Evolution rapide
- Ulcérés, nécrotique
- Régression spontanée (30%)

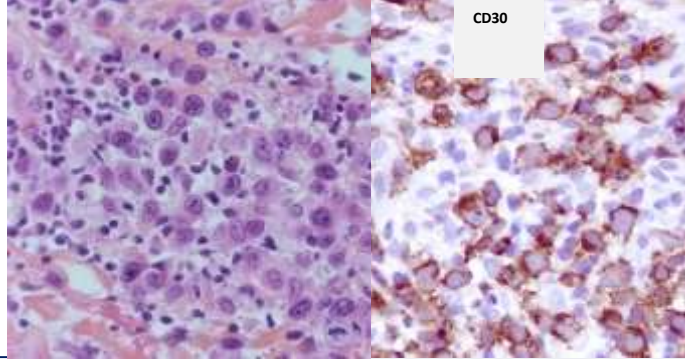
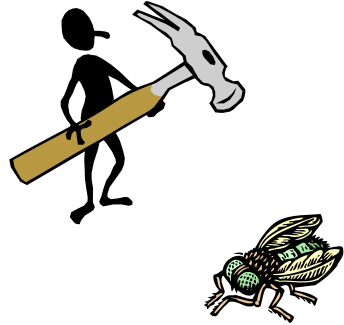


Une présentation clinique impressionnante mais un excellent pronostic dans la plupart des cas : survie 5 ans 90-95%



CD3+/-, CD4+/-, CD8+/-, ALK négatif
Marqueurs cytotoxiques (perforine, granzyme, TiA1)





Comment s'orienter ?

Papulose lymphomatoïde ?

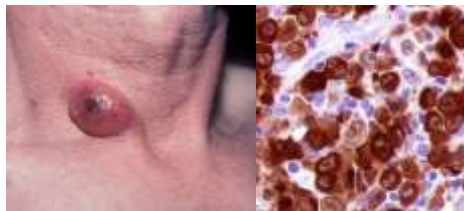


Taille, nombre des lésions, rythme évolutif

Lymphome cutané primitif T CD30+?



Localisation secondaire d'un lymphome T CD30+ ganglionnaire



Clinique non discriminante, ATCD, ALK+ (80%) et Bilan d'extension

Mycosis fongoïde transformé à grandes cellules CD30+



ATCD de MF, plaques

80% ALK+ (enfants, adultes jeunes) **Survie à 5 ans : 70%** mais polychimiothérapie +/- intensification
20% ALK- (adultes âgés) **Survie à 5 ans : 49%**, polychimiothérapie et intensification



La clinique
Le bilan d'extension : NFSpl, LDH, TDM (+/- TEP si doute), vérifier ALK sur biopsie, PAS DE BOM



Deux pièges possibles !

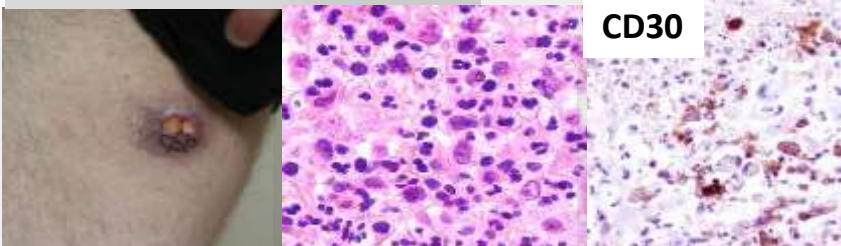
Des kératoacanthomes qui n'en sont pas



> Hyperplasie pseudoépithéliomateuse

*Courville P, et al. Br J Dermatol. 1999; Kreuter A et al. Clin Exp Dermatol 2018. Hoashi T et al. J Dermatol 2018; Price A. Et al. J Cutan Pathol 2015
Beylot-Barry M. et al. JDP 2017*

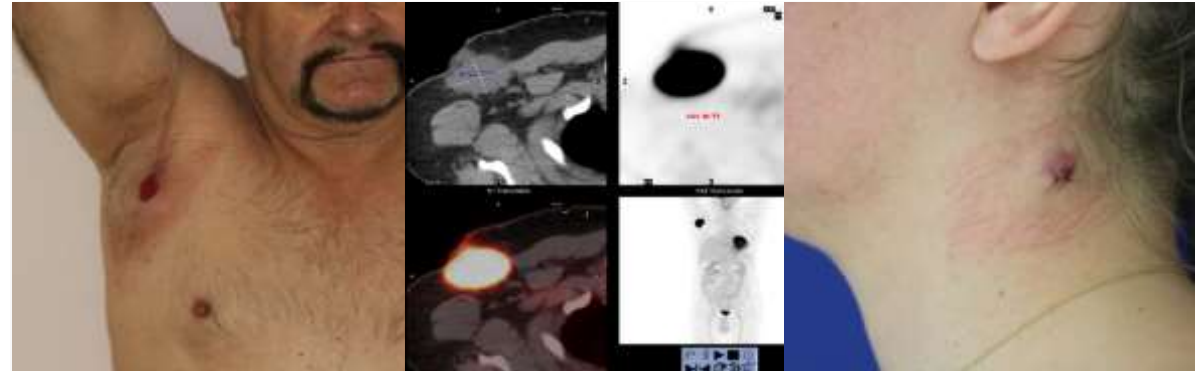
Un drôle de furoncle..



> Variant pyogénique

Burg G. et al. Br J Dermatol 2003; Papalas JA et al. Am J Dermatopathol 2010; Hees H et al. JDDG 2017

Des incertitudes ...



Atteinte ganglionnaire dans l'aire de drainage...



Risque de récurrence ?

Pronostic des formes à lésions multiples ?

Le traitement depend du stade "T" et de la regression spontanée



RCP

Suivi clinique alterné hôpital > ville

Lésion unique (T1) ou atteinte loco-régionale (T2 a-b)
si regression spontanée : abstention
Radiothérapie ou (selon la taille) chirurgie

Une fois le traitement réalisé
 Suivi clinique à 6 mois puis annuel ville >> hôpital

Blood 2011

EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma*

Werner Kempf,^{1,2} †Katrin Pfaltz,² †Maarten H. Vermeer,³ Antonio Cozzio,¹ Pablo L. Ortiz-Romero,⁴ Martine Bagot,⁵ Elise Olsen,⁶ Youn H. Kim,⁷ Reinhard Dummer,¹ Nicola Pimpinelli,⁸ Sean Whittaker,⁹ Emilia Hodak,¹⁰ Lorenzo Cerroni,¹¹ Emilio Berti,¹² Steve Horwitz,¹³ H. Miles Prince,¹⁴ Joan Guitart,¹⁵ Teresa Estrach,¹⁶ José A. Sanches,¹⁷ Madeleine Duvic,¹⁸ Annamari Ranki,¹⁹ Brigitte Dreno,²⁰ Sonja Ostheeren-Michaelis,² Robert Knobler,²¹ Gary Wood,²² and Rein Willemze³

Atteinte loco-régionale étendue ou multiple (T2c-T3)
Méthotrexate (Bexarotène, Interferon)
Atteinte multiple réfractaire

Suivi et prise en charge hospitalière

Vinblastine ? Brentuximab? > CHOP
Atteinte avec adénopathie de drainage
? (chimio + radioTTT ? radioTTT seule ?)

Atteinte avec atteinte ganglionnaire à distance
RCP hématologie

Laly P. et al. JAMA Dermatol 2015; Prince. Lancet 2017

2017 BJD
British Journal of Dermatology

REVIEW ARTICLE

Brentuximab vedotin in CD30⁺ cutaneous lymphoma: How do we treat, how shall we treat? A review of the literature

R. Stranzenbach,¹ E. Dippel,² M. Schlaak³ and R. Stadler¹

GENERAL DERMATOLOGY 2018 British Journal of Dermatology

Evaluation of treatment results in multifocal primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: report of the Dutch Cutaneous Lymphoma Group

R.C. Melchers,¹ R. Willemze,¹ M.W. Bekkenk,² E.R.M. de Haas,³ B. Horvath,⁴ M.M. van Rossum,⁵ C.J.G. Sanders,⁶ J.C.J.M. Veraart,⁷ M.H. Vermeer¹ and K.D. Quint¹

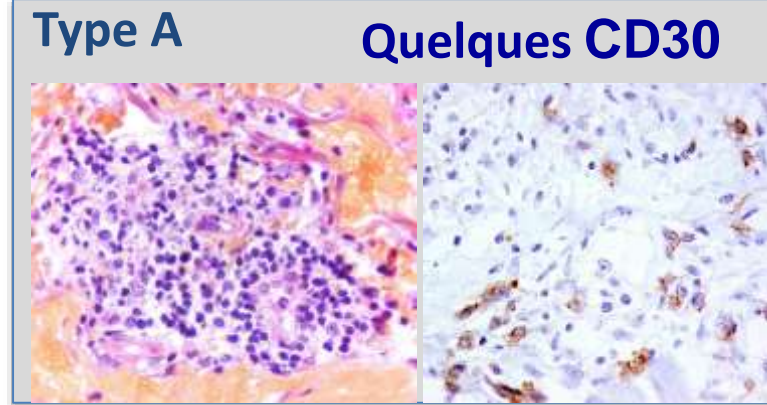


Papulose lymphomatoïde



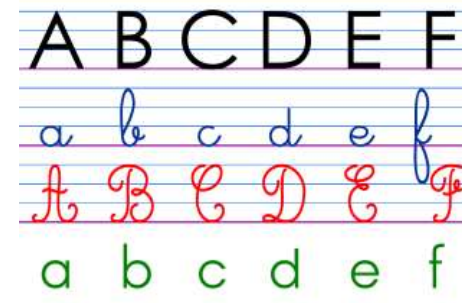
- Age moyen 45 ans
- Papules disséminées auto-régressives
- Voire nodules
- Souvent nécrotiques
- 99% survie à 5 ans
- Association possible avec MF, Maladie de Hodgkin, lymphome CD30+

Une papulose...des papuloses



Pas d'impact clair sur le pronostic et plusieurs types possibles chez le même patient

Une papulose...des papuloses



- Si clinique ou histologie atypique ou **forme rare de papulose (type D, E, ..)**

Type A Quelques CD30

Type B MF-like Très rares CD30+

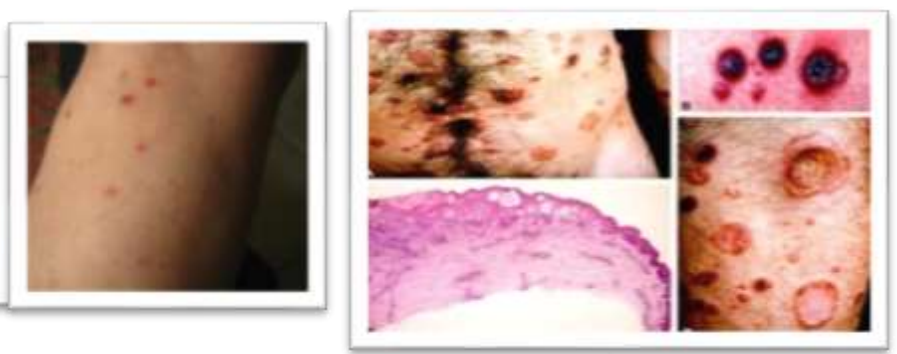
Type C Beaucoup de CD30

Type D CD8+

Am J Surg Pathol 2010;34:1168–1175)

A Variant of Lymphomatoid Papulosis Simulating Primary Cutaneous Aggressive Epidermotropic CD8+ Cytotoxic T-cell Lymphoma. Description of 9 Cases

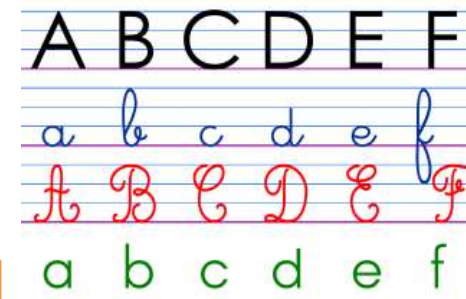
Andrea Suggini, MD,†, Andrea Gallo, MD,*‡, Zsolt Argyovics, MD,§, Regina Fink-Puchner,*
Anelia Lissit, MD||, Mario Megaritis, MD,* Luis Requena, MD,¶
Ingrid Simonitsch, MD,** and Lorenzo Cerroni, MD**



Diagnostic différentiel : Lymphome T épidermotrope CD8+ cytotoxique agressif

Expertise pour diagnostic

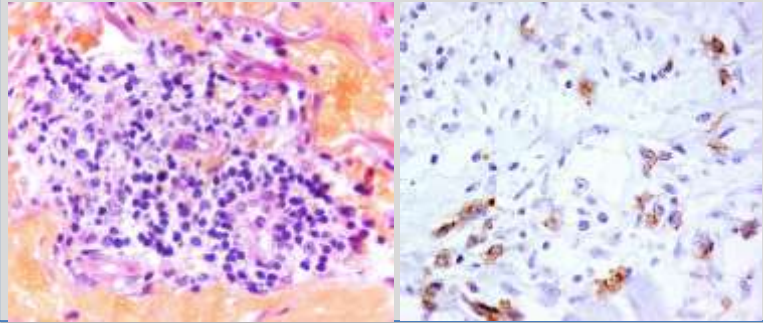
Une papulose...des papuloses



- Si clinique ou histologie atypique ou **forme rare de papulose (type D, E, ..)**

Type A

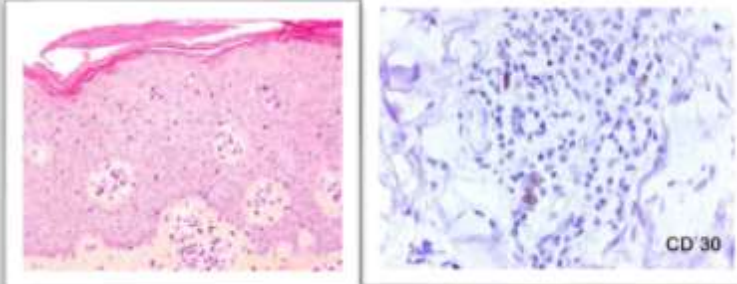
Quelques CD30



Type B

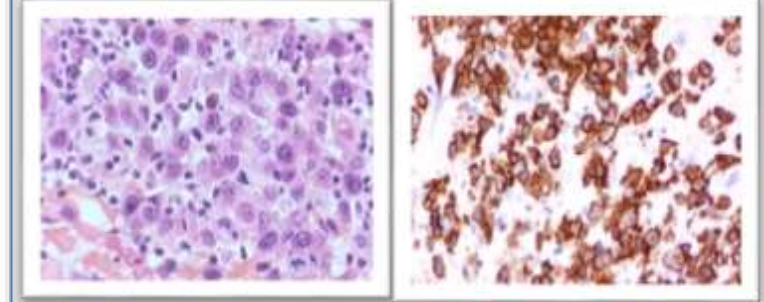
MF-like

Très rares CD30+

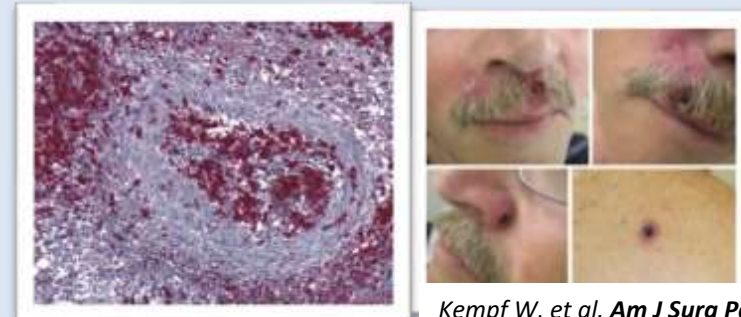


Type C

Beaucoup de CD30



Type E (angiocentrique, CD8+)



Kempf W, et al. Am J Surg Pathol 2013

Type F (MF-like+CD30+, 6p25.3 réarrangement)...

Expertise pour diagnostic

Faut-il faire « un bilan » ?

Et Pourquoi ?

- Papulose lymphomatoïde et lymphomes associés...
 - 5 à 10% d'association à des lymphomes : L cutanés CD30+, MF, ggl CD30+, Hodgkin...
 - Plus rare mais possible chez l'enfant
- Pas de bilan autre que clinique
- Surveillance clinique
- Pas de facteur clairement prédictif



The Oncologist 2016 Hematologic Malignancies

Frequency and Risk Factors for Associated Lymphomas in Patients With Lymphomatoid Papulosis

NADÈGE CORDEL,^a BENOÎT TRESSIÈRES,^b MICHEL D'INCAN,^c LAURENT MACHET,^d FLORENT GRANGE,^e ÉRIC ESTÈVE,^f SOPHIE DALAC,^g SASKIA INGEN-HOUSZ-ORO,^h MARTINE BAGOT,ⁱ MARIE BEYLOT-BARRY,^j PASCAL JOLY,^k FOR THE FRENCH STUDY GROUP ON CUTANEOUS LYMPHOMA

Comment traiter ?

- Adapté au type de lésions, à leur nombre et aux poussées...

Du « wait and see » au méthotrexate

- Dermocorticoïdes
- Photothérapie
- Ledaga

[*Blood*. 2011;118(15):4024-4035]

EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma*

Werner Kempf,^{1,2} †Katrin Pfaltz,² †Maarten H. Vermeer,³ Antonio Cozzio,¹ Pablo L. Ortiz-Romero,⁴ Martine Bagot,⁵ Elise Olsen,⁶ Youn H. Kim,⁷ Reinhard Dummer,¹ Nicola Pimpinelli,⁸ Sean Whittaker,⁹ Emilia Hodak,¹⁰ Lorenzo Cerroni,¹¹ Emilio Berti,¹² Steve Horwitz,¹³ H. Miles Prince,¹⁴ Joan Guitart,¹⁵ Teresa Estrach,¹⁶ José A. Sanchez,¹⁷ Madeleine Duvic,¹⁸ Annamari Ranki,¹⁹ Brigitte Dreno,²⁰ Sonja Ostheeren-Michaelis,² Robert Knobler,²¹ Gary Wood,²² and Rein Willemze³

Annales de Dermatologie et de Séderologie (2016) 117, 611-621



OPINION D'EXPERT

Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés

Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group

M. Bèyrol-Barry^{a,m,n,o,p}, O. Dereure^{b,t}, B. Vergier^{c,m}, S. Barete^d, L. Laroche^e, L. Machet^f, M.-H. Delfau-Larue^g, M. D'Incan^h, F. Grangeⁱ, N. Ortonne^j, J.-P. Merlio^{k,m}, M. Bagot^l, pour le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC)



Papulose: parfois des difficultés thérapeutiques

- Lésions diffuses subintrales justifiant un traitement systémique
- Méthotrexate, Bexarotène
- Brentuximab...
- Penser aussi au Ledaga®



Blood. 2011;118(15):4024-4035)

EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma*

Werner Kempf,^{1,2} †Katrin Pfaltz,² †Maarten H. Vermeer,³ Antonio Cozzio,¹ Pablo L. Ortiz-Romero,⁴ Martine Bagot,⁵ Elise Olsen,⁶ Youn H. Kim,⁷ Reinhard Dummer,¹ Nicola Pimpinelli,⁸ Sean Whittaker,⁹ Emilia Hodak,¹⁰ Lorenzo Cerroni,¹¹ Emilio Berti,¹² Steve Horwitz,¹³ H. Miles Prince,¹⁴ Joan Guitart,¹⁵ Teresa Estrach,¹⁶ José A. Sanches,¹⁷ Madeleine Duvic,¹⁸ Annamari Ranki,¹⁹ Brigitte Dreno,²⁰ Sonja Ostheeren-Michaelis,² Robert Knobler,²¹ Gary Wood,²² and Rein Willemze³

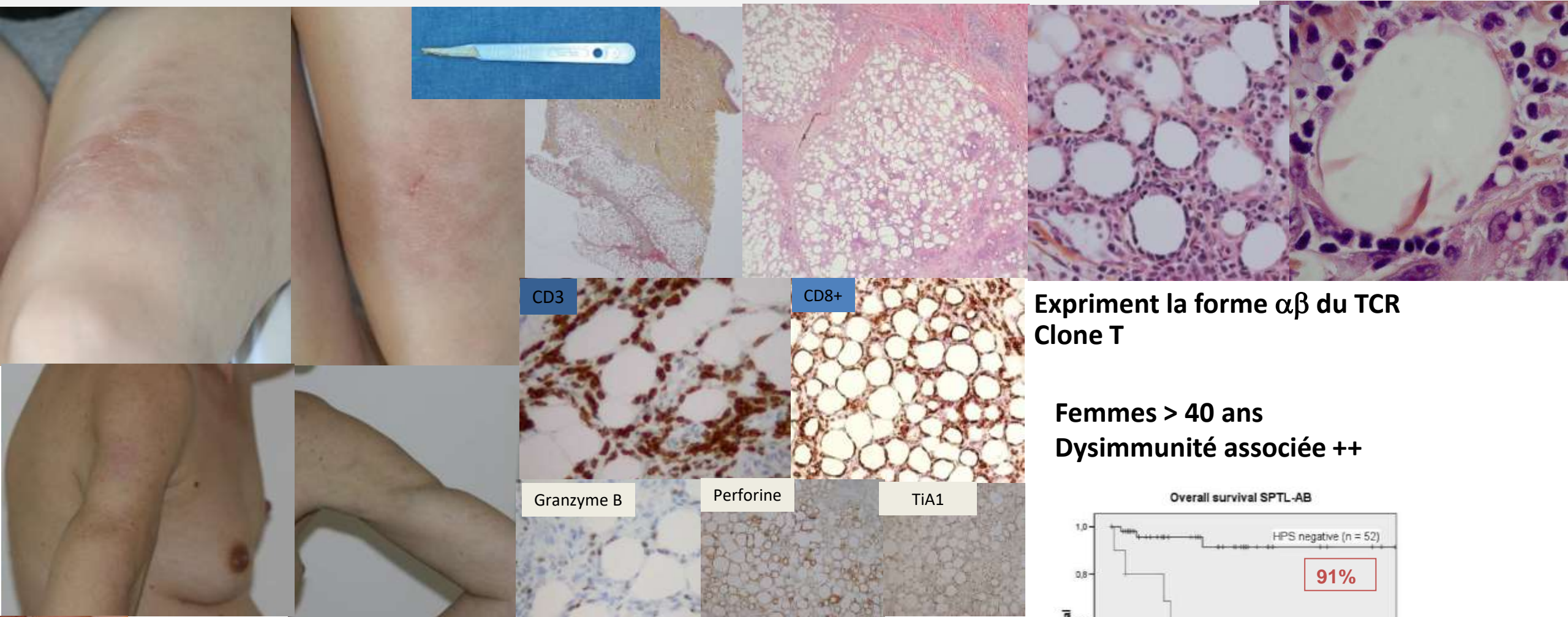
JAMA Dermatology | Brief Report

Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis
An Analysis of Phase 2 Results

Daniel J. Lewis, BA; Rakhshandra Talpur, MD; Auris O. Huen, MD, PharmD; Michael T. Tetzlaff, MD, PhD; Madeleine Duvic, MD

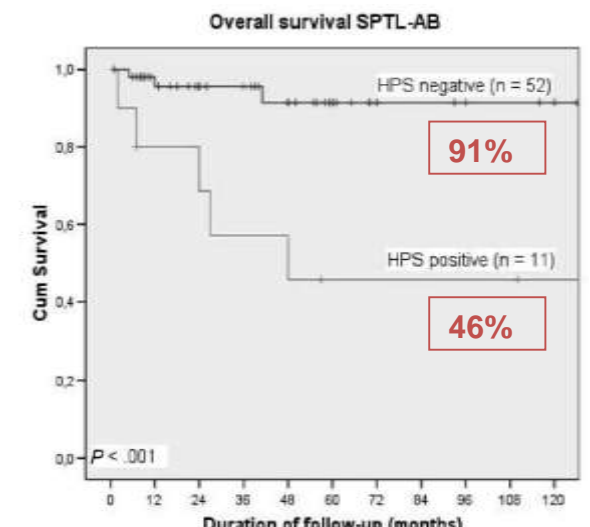
Avis hospitalier pour diagnostic, prise en charge puis suivi alterné, surveillance clinique prolongée

Lymphome cutané T $\alpha\beta$ à type de panniculite



Expriment la forme $\alpha\beta$ du TCR
Clone T

Femmes > 40 ans
Dysimmunité associée ++



Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases

Rein Willemze,¹ Patty M. Jansen,² Lorenzo Cerroni,³ Emilio Berti,⁴ Marco Santucci,⁵ Chalid Assaf,⁶ Marijke R. Canninga-van Dijk,⁷ Agnes Carlotti,⁸ Marie-Louise Geerts,⁹ Sonja Hahtola,¹⁰ Michael Hummel,¹¹ Leila Jeskanen,¹⁰ Werner Kempf,¹² Cesare Massone,³ Pablo L. Ortiz-Romero,¹³ Marco Paulli,¹⁴ Tony Petrella,¹⁵ Annamari Ranki,¹⁰ José L. Rodriguez Peralto,¹⁶ Alistair Robson,¹⁷ Nancy J. Senff,¹ Maarten H. Vermeer,¹ Janine Wechsler,¹⁸ Sean Whittaker,¹⁷ and Chris J. L. M. Meijer¹⁹

Blood 2008



Lymphome cutané T $\alpha\beta$ à type de panniculite

- Que doit-on vérifier ?
syndrome d'activation macrophagique?
- Quel est LE meilleur examen pour le bilan d'extension ?
TEP scan

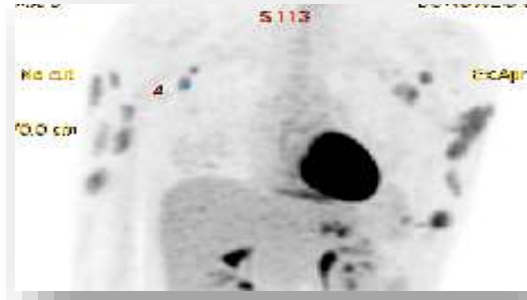


Image N. Franck

- Quel est votre traitement de 1^{ère} intention ?
 - corticothérapie, méthotrexate, ciclosporine

ActaDV

Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy 2017

David MICHONNEAU^{1,2}, Tony PETRELLA³, Nicolas ORTONNE⁴, Saskia INGEN-HOUSZ-ORO⁵, Nathalie FRANCK⁶, Stéphane BARETE⁷, Maxime BATTISTELLA⁸, Marie BEYLOT-BARRY⁹, Beatrice VERGIER¹⁰, Marc MAYNADIÉ¹¹, Christine BODEMER¹², Olivier HERMINE^{2,13}, Martine BAGOT^{14,15}, Nicole BROUSSE^{1,13} and Sylvie FRAITAG¹

JDP2017/ABS-2545

Lymphome T à type de panniculite α/β : Un lymphome de bon pronostic...pas toujours !

Océane Ducharme^{1,2}, Anne Pham-Ledard^{1,2}, Anne-Sophie Darrigade¹, Cécile Cazorla³, Pierre Duffau⁴, Béatrice Vergier^{2,5}, Marie Beylot-Barry^{1,2}

¹Service de Dermatologie, CHU, Bordeaux, ²INSERM 1053 Oncogenèse des lymphomes cutanés, Université de Bordeaux, France, ³Service de médecine interne, Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle Calédonie, Nouméa, Nouvelle-calédonie, ⁴Service de médecine interne, ⁵Service d'anatomie pathologique, CHU, Bordeaux, France



Revue de 29 cas avec SAM => 9/29 ont **moins de 16 ans** et 8 d'origine **asiatique**

Pour les 26 avec suivi : 9 traités par CHOP + intensification greffe ou relais par immunosuppresseurs => 100% RP ou RC

17 traités par Chimiothérapie sans intensification ni relais d'IS => 12 décès et 5 RC

LETTERS
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0251-4>
2018
nature genetics
Corrected: Author Correction

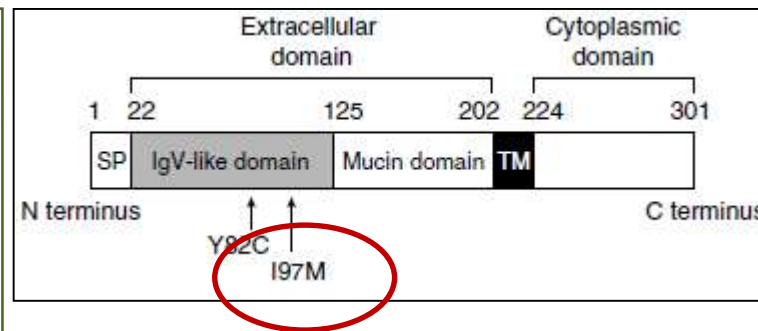
Germline *HAVCR2* mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome

Tenzin Gayden^{1,32}, Fernando E. Sepulveda^{2,32}, Dong-Anh Khuong-Quang^{3,4,32}, Jonathan Pratt^{1,32}, Elvis T. Valera^{1,5}, Alexandrine Garrigue², Susan Kelso^{6,7}, Frank Sicheri^{6,7}, Leonie G. Mikael¹, Nancy Hamel⁸, Andrea Bajic¹, Rola Dali⁹, Shriya Deshmukh¹⁰, Dzana Dervovic⁶, Daniel Schramek^{6,7}, Frédéric Guerin², Mikko Taipale⁷, Hamid Nikbakht^{1,9}, Jacek Majewski^{1,11}, Despina Moshous¹², Janie Charlebois¹³, Sharon Abish¹³, Christine Bole-Feysot¹⁴, Patrick Nitschke¹⁵, Brigitte Bader-Meunier¹², David Mitchell¹³, Catherine Thieblemont^{16,17}, Maxime Battistella^{17,18}, Simon Gravel¹¹, Van-Hung Nguyen¹⁹, Rachel Conyers^{3,4}, Jean-Sebastien Diana¹², Chris McCormack^{20,21}, H. Miles Prince^{22,23}, Marianne Besnard²⁴, Stephane Blanche¹², Paul G. Ekert^{3,4}, Sylvie Fraitag²⁵, William D. Foulkes^{1,8}, Alain Fischer^{12,26,27}, Bénédicte Neven^{12,27,33}, David Michonneau^{17,28,33}, Geneviève de Saint Basile^{2,29,33*} and Nada Jabado^{1,30,31,33*}

Même mutation germinale p.Tyr82Cys chez 12 patients of Asie de l'est et polynésiens. Autre mutation p.Ile97Met + rare chez 3 patients européens.

16 cas mutés : début précoce (med 15 vs 41 ans), atteinte médullaire (11/16 vs 0/11) SAM (14/16 vs 3/11) et évolution agressive

Germline *HAVCR2* mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome



Mutations dans le domaine conservé de TIM-3

TIM-3: molécule récepteur de contrôle immunitaire régulant l'immunité anti-tumorale, l'immunité innée (inhibition LT effecteurs, réponses Th1 et Th17)

Altération de TIM3 : ↗ cytokines pro-inflammatoires, activation macrophagique et ↘ Treg dans la peau.

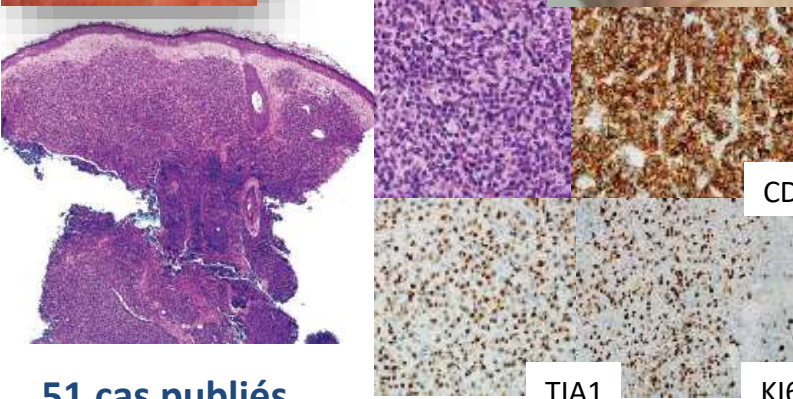
Déficience TIM3 – activation immunitaire incontrôlée

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: *HAVCR2* mutations and long-term outcome: a study by the GFELC

G. Sonigo¹, M. Battistella², M. Beylot-Barry³, S. Oro⁴, N. Franck⁵, S. Barete⁶, S. Boulinguez⁷, O. Dereure⁸, N. Bonnet⁹, G. Socie¹⁰, P. Brice¹¹, O. Boccara¹², C. Bodemer¹², H. Adamski¹³, M. D'Incan¹⁴, N. Ortonne¹⁵, S. Fraitag¹⁶, F. Brunet-Possenti¹⁷, S. Dalle¹⁸, F. Suarez¹⁹, A. Marçais¹⁹, F. Skowron²⁰, D. Haidar²¹, E. Maubec²², G. Bohelay²², L. Laroche²², A. Mahé²³, E. Birckel²³, J.D. Bouaziz¹, I. Brochériou²⁴, R. Dubois²⁵, S. Faiz²⁶, J. Fadlallah²⁷, C. Ram-Wolff¹, A. Carlotti²⁸, G. Bens²⁹, B. Balme³⁰, B. Vergier³¹, S. Laurent-Roussel³², L. Deschamps³³, O. Carpentier³⁴, P. Moguelet²⁴, G. Herve²⁴, F. Comoz³⁵, F. Le Gall³⁶, G. Leverger³⁷, A. Finon²⁹, O. Augereau³¹, C. Bléchet³⁸, R. Kerdraon³⁸, L. Lamant³⁹, E. Tournier³⁹, F. Franck⁴⁰, V. Costes Martineau⁴¹, V. Szablewski⁴¹, S. Taix⁴², I. Beschet⁴³, F. Guérin⁴⁴, F. Sepulveda⁴⁴, M. Bagot^{1*}, G. de Saint-Basile^{44*}, D. Michonneau^{10*}, A. de Masson^{1*}; French Cutaneous Lymphoma Group, France

Autres lymphomes CD8+

Lymphome T CD8+ acral



51 cas publiés

oreille > Nez, paupières, mains, pieds.

Indolent, mais récurrences cutanées possibles. Pas d'extension extra-cutanée ou de DC

Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of acral sites: three further cases of a rare entity and an update on a unique patient

J Cutan Pathol 2016; 43: 125-136

Justine Kluk¹, Anneke Kai¹, Dimitra Koch², Saleem M. Taibjee², Simon O'Connor², Mojca Persic⁴, Stephen Morris¹, Sean Whittaker¹, Lorenzo Cerroni⁵, Werner Kempf⁶, Tony Petrella⁷ and Alistair Robson⁸

Lymphome T cytotoxique épidermotrope CD8+

American Journal of Pathology, Vol. 155, No. 2, August 1999

Primary Cutaneous CD8-Positive Epidermotropic Cytotoxic T Cell Lymphomas

Emilio Berti,* Dario Tomasini,[†] Maarten H Vermeer,[‡] Chris JLM Meijer,[‡] Elvio Alessi,* and Rein Willemze[‡]

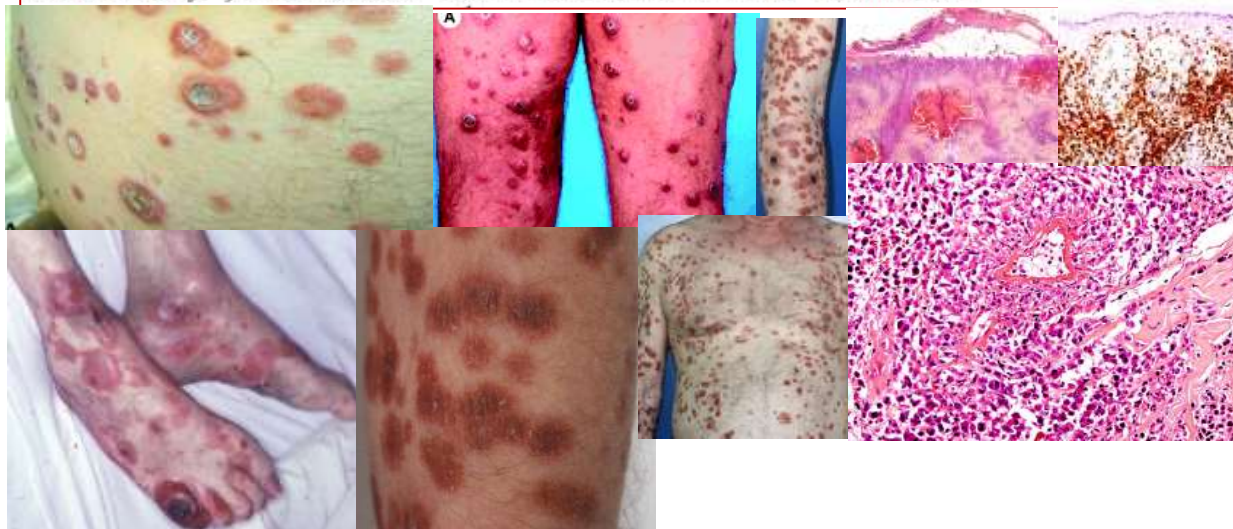
A Distinct Clinicopathological Entity with an Aggressive Clinical Behavior

Aggressive epidermotropic cutaneous CD8⁺ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop

Histopathology 2015, 67, 425-441.

Alistair Robson, Chalid Assaf,¹ Martine Bagot,² Gunter Burg,³ Eduardo Calonje, Christine Castillo,⁴ Lorenzo Cerroni,⁵ Nicola Chimenti,⁶ Pierre Dechelotte,⁷ Frederic Franck,⁷ Maria Geerts,⁸ Sylke Gellrich,¹ John Goodlad,⁹ Werner Kempf,³ Robert Knobler,¹⁰ Cesare Massone,⁵ Chris Meijer,¹¹ Pablo Ortiz,¹² Tony Petrella,¹³ Nicola Pimpinelli,¹⁴ Joclim Roewert,¹ Robin Russell-Jones, Marco Santucci,¹⁵ Mattias Steinhoff,¹ Wolfram Sterry,¹ Janine Wechsler,¹⁶ Sean Whittaker, Rein Willemze¹⁷ & Emilio Berti¹⁸

Survie 5 ans = 38%
Médiane de survie :
10-12 mois



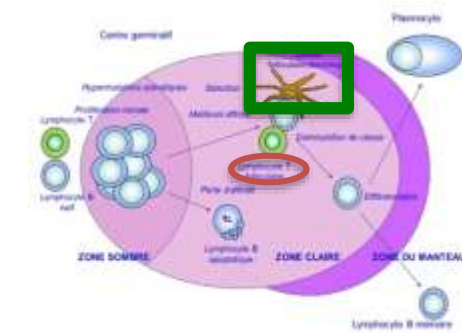
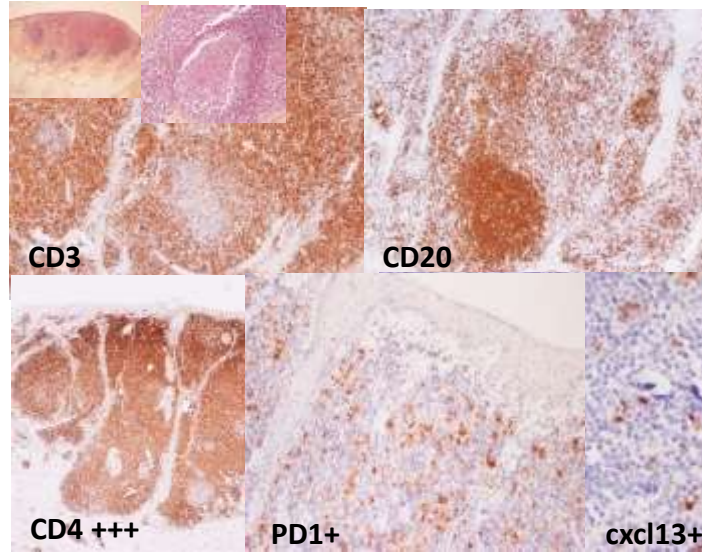
Une nouvelle « entité » de moins en moins rare !!!...

JAMA Dermatol 2012

Primary Cutaneous Follicular Helper T-cell Lymphoma

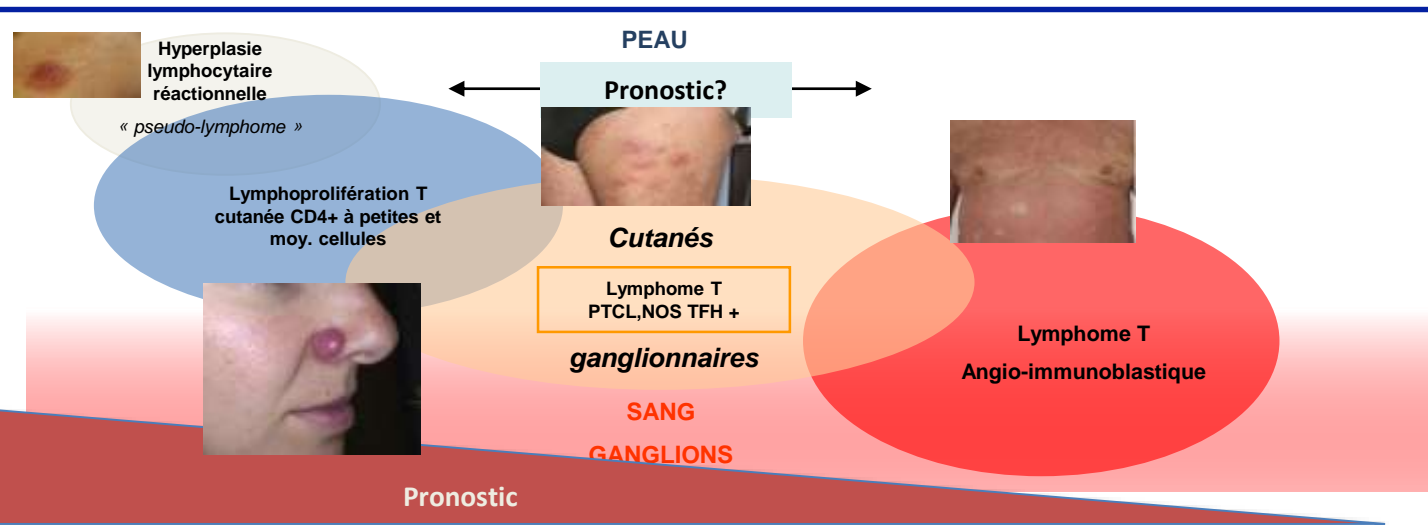
A New Subtype of Cutaneous T-cell Lymphoma Reported in a Series of 5 Cases

Maxime Battistella, MD; Marie Beylot-Barry, MD, PhD; Herve Bachelez, MD, PhD; Jacqueline Rivet, MD, PhD; Beatrice Vergier, MD, PhD; Martine Bagot, MD, PhD



Lymphocytes TFH : rôle dans l'immunité humorale signal de survie et de différenciation des lymphocytes B vers plasmocytes ou cellules B mémoires.

Localisés dans le centre germinatif, Expression CD10, ICOS, PD1, CXCL13



Au moins deux formes anatomo-cliniques à présentation cutanée

Forme à lésion unique (ou paucilésionnel) caractéristique = lymphome T CD4+ pléomorphe CD4+ à petites et moyennes cellules



- **Nodule solitaire tête et cou ++**
- Evocateur de piqûre d'insecte, kyste, lymphome B, Merkel...
- Régression spontanée possible
- Excellent pronostic



RCP

- Faire bilan d'extension (biologie, scanner)
- Traitement: exérèse / radiothérapie / Clobetasol
- Surveillance clinique

Formes à lésions multiples



RCP

Expertise relecture
Prise en charge hospitalière
Pas de consensus thérapeutique



Mature T and NK neoplasms

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*
- Aggressive NK-cell leukemia
- Systemic EBV⁺ T-cell lymphoma of childhood*
- Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
- Adult T-cell leukemia/lymphoma
- Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type**
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma



Survie = 11 mois

- Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
- Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract**
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Mycosis fungoides
- Sézary syndrome
- Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
- Lymphomatoid papulosis
- Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
- Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma**
- Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
- Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*
- Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*
- Peripheral T-cell lymphoma, NOS**
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Follicular T-cell lymphoma*



J. AM. ACAD. DERMATOL.
NOVEMBER 2016

Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: A single-center prognostic analysis

Stanislav N. Tolkachjov, MD,¹ Roger H. Weenig, MD,² and Nneka I. Comfere, MD^{3*}
Rochester and Fridley, Minnesota

Primary cutaneous T-cell lymphoma not otherwise specified: a comparative clinicopathological analysis of 6 cases

Julie Castagna¹, Marie Parrens², Charlée Nardin¹, Régis Angonin³, Isabelle Bédjedjian⁴, Béatrice Vergier², Jean-Philippe Merlio⁵, François Aubin¹, Marie Beylot-Barry⁵⁻⁶

EORTC 26-28 September ATHENS GREECE
CLTF2019



Prise en charge « standardisée » pour les lymphomes les plus fréquents (indolents++)

- Mycosis fongoïde en plaques, lymphome CD30+, papulose lymphomatoïde, lymphomes B centrofolliculaires, zone marginale...
- **Suivi clinique**, ville ++ - hôpital

Pour les lymphomes rares ou agressifs

- Expertise diagnostique
- Expertise thérapeutique
- Essais thérapeutiques
- Rôle des RCP régionales
- **RCP nationale de recours**
- Prise en charge hospitalière



Collaborations et réseaux internationaux



PROCLIPi facilitating international research in rare cancers: a web-based data system designed to collect clinical pathological, radiological, treatment and quality of life data in cutaneous lymphoma

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

2015

Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model

Julia J. Scarisbrick, H. Miles Prince, Maarten H. Vermeer, Pietro Quaglino, Steven Horwitz, Pierluigi Porcu, Rudolf Stadler, Gary S. Wood, Marie Beylot-Barry, Anne Pham-Ledard, Francine Foss, Michael Girardi, Martine Bagot, Laurence Michel, Maxime Battistella, Joan Guitart, Timothy M. Kuzel, Maria Estela Martinez-Escala, Teresa Estrach, Evangelia Papadavid, Christina Antoniou, Dimitris Rigopoulos, Vassiliki Nikolaou, Makoto Sugaya, Tomomitsu Miyagaki, Robert Gniadecki, José Antonio Sanchez, Jade Cury-Martins, Denis Miyashiro, Octavio Servitje, Cristina Muniesa, Emilio Berti, Francesco Onida, Laura Corti, Emilia Hodak, Iris Amitay-Laish, Pablo L. Ortiz-Romero, Jose L. Rodriguez-Peralta, Robert Knobler, Stefanie Porkert, Wolfgang Bauer, Nicola Pimpinelli, Vieri Grandi, Richard Cowan, Alain Rook, Ellen Kim, Alessandro Pileri, Annalisa Patrizi, Ramon M. Pujol, Henry Wong, Kelly Tyler, Rene Stranzelbach, Christiane Querfeld, Paolo Fava, Milena Maule, Rein Willemze, Felicity Evison, Stephen Morris, Robert Twigger, Rakhshandra Talpur, Jinah Kim, Grant Ognibene, Shufeng Li, Mahkann Tavallaei, Richard T. Hoppe, Madeleine Duvic, Sean J. Whittaker, and Youn H. Kim

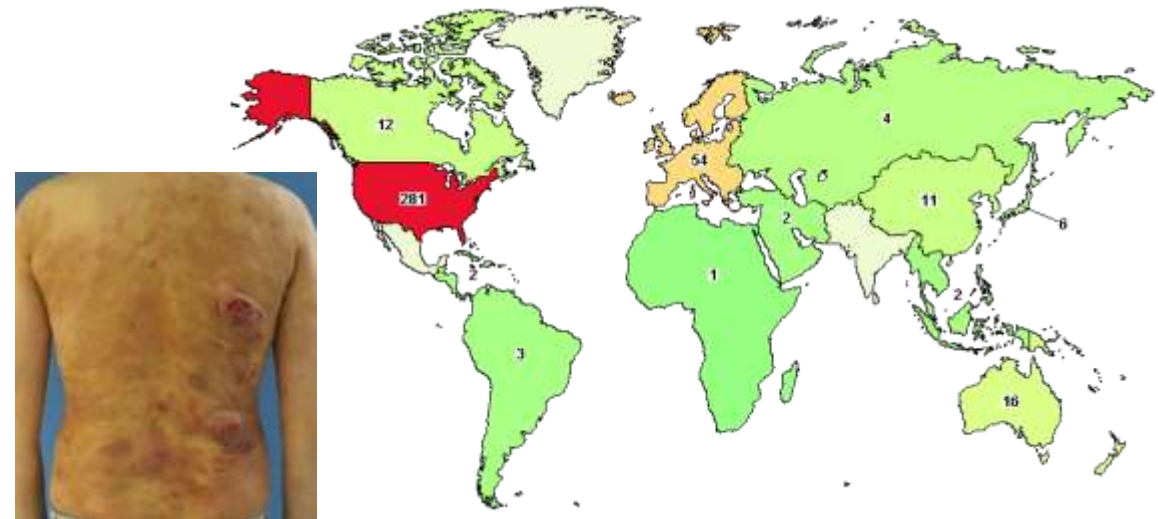


Julia Scarisbrick

University Hospitals
Birmingham, UK.



INTERNATIONAL SOCIETY FOR CUTANEOUS LYMPHOMAS
Dedicated to the treatment, research and caring of patients with cutaneous lymphomas



ClinicalTrials.gov



Rôle du dermatologue

- Faire le bilan
- Expliquer la maladie
- Dédramatiser (ou non..)
- Expliquer le pronostic
- Instituer le traitement
- Organiser le suivi
- Guider vers des informations
- Expliquer aux médecins correspondants



Co-auteurs /Comité éditorial :
M. Bagot, S. Barete, M. Beylot-Barry, P. Combemale, S. Dalac, S. Dalle, O. Dereure, M. D'Incan, N. Franck, F. Grange, L. Laroche, C. Lok, N. Ortonne, T. Petrella, C. Ram-Wolff, C. René, B. Vergier, J. Wechsler

Savoir expliquer au patient, répondre à ses questions

- Qu'est-ce que c'est?
- Est-ce un cancer?
- Sur internet, on parle de cancer du sang et des ganglions...je suis très inquiète
- Peut-on me donner une totale certitude sur le diagnostic de mon mari? Y a-t-il d'autres examens à faire?
- Est-ce que ça risque de s'étendre? De métastaser?
- Quel est le pronostic? Peut-on en mourir?
- Peut-on le guérir?
- Est-ce héréditaire?

Trouver les mots

Se préparer à y répondre, s'entraîner...

Expliquer et ré-expliquer

Diriger sur des sites adéquats....



<https://www.gfelc.org/>

BASE DE DONNÉES ANATOMO-CLINIQUES
DU GROUPE FRANÇAIS D'ÉTUDE DES LYMPHOMES CUTANÉS

Se connecter | Mot de passe oublié

Information patient : lymphomes cutanés

A côté des cancers de la peau les plus fréquents, carcinomes ou mélanomes, il existe des cancers plus rares développés à partir des lymphocytes, cellules immunitaires normalement présentes dans la peau. Il s'agit des lymphomes cutanés dont il existe plusieurs types. Il faut les différencier des lymphomes développés à partir des ganglions, car leur évolution et leur traitement sont différents.

Les étapes du diagnostic

1) Suspicion de cancer

Le lymphome cutané le plus fréquent s'appelle le mycosis fongoïde. Il est développé à partir des lymphocytes T qui se multiplient dans les couches superficielles de la peau. Il survient plus souvent chez l'adulte autour de 50 ans et se manifeste par des plaques rouges qui démangent et sont situées au début sur les zones cachées de la lumière (les fesses, les faces internes des bras ou des cuisses). Au début les plaques peuvent disparaître toutes seules ou avec l'exposition au soleil, mais ensuite, elles persistent et peuvent s'étendre. L'évolution de ce lymphome est en général lente sur plusieurs dizaines d'années. Le stade de plaques ne met pas en jeu le pronostic vital. D'autres lymphomes cutanés plus rares existent qui peuvent se révéler soit sous la forme de nodules rosés à violacés, soit parfois sous forme d'une rougeur de l'ensemble du corps que l'on appelle une érythrodermie.

2) Confirmation du diagnostic : déterminer le type de lymphome

Le premier examen à réaliser est une biopsie de peau qui consiste à prélever un fragment de la peau atteinte sous anesthésie locale. Ce geste peut être réalisé, sur la dermatologue en ville. La biopsie est envoyée au laboratoire, où, après le type de...

France Lymphome Espoir

Comprendre les lymphomes cutanés

Un guide d'information pour les patients et leurs proches

11 mai septembre 2013