

Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary

**Adèle de Masson, CCA
Service de Dermatologie du Pr Martine Bagot
Hôpital Saint-Louis, Paris**

Décembre 2019

Lymphomes cutanés primitifs

Primary cutaneous B-cell lymphomas 20-25%

Other

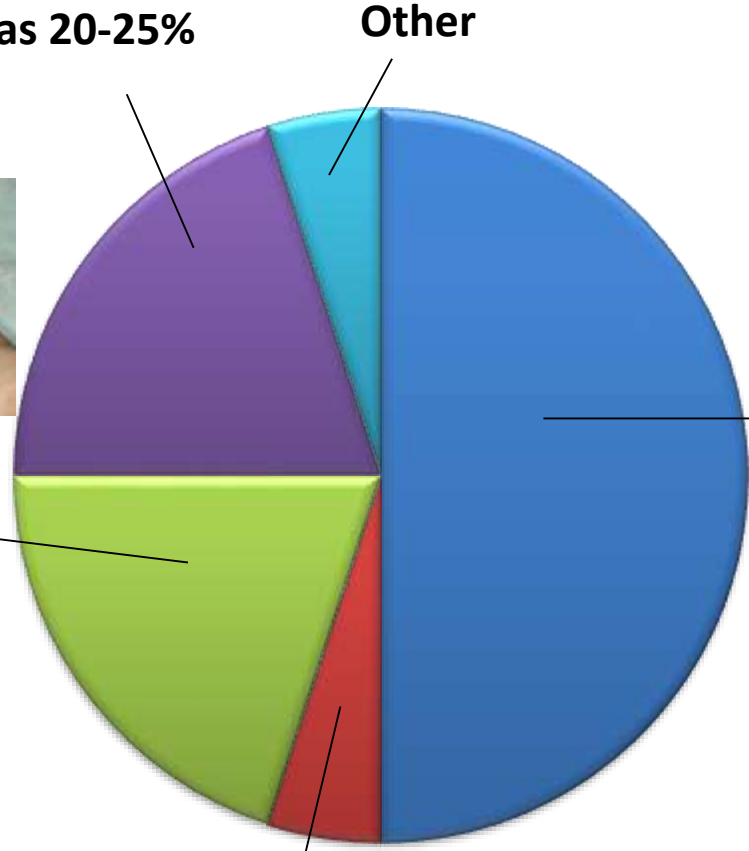
Marginal zone



Follicle center



DLBCL, leg type



Mycosis Fungoides (MF) 40-50%



CD30+ Lymphoproliferative Diseases 20%

CD30+ ALCL



Lymphomatoid papulosis



Sezary syndrome 5%



**Cutaneous lymphomas
Global incidence
1/100 000**

Stades ISCL/EORTC

MF et Sezary

T : Atteinte cutanée

- T1 lésions cutanées limitées érythémateuses en macules ou plaques < 10% de la surface corporelle
- T2 lésions cutanées érythémateuses en macules ou plaques > 10% de la surface corporelle
- T3 une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > 1 cm)
- T4 érythrodermie généralisée (surface corporelle atteinte > 80% SC)

N : Atteinte ganglionnaire

- N0 pas d'adénopathie périphérique palpable
- N1 adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 1 ou NCI LN₀₋₂)
- N2 adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 2 ou NCI LN₃)
- N3 adénopathie périphérique palpable avec atteinte histologique (grade 3-4, NCI LN₄, clone +/-)
- Nx adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation

M : Atteinte viscérale

- M0 pas d'atteinte viscérale
- M1 atteinte viscérale

B : Atteinte sanguine

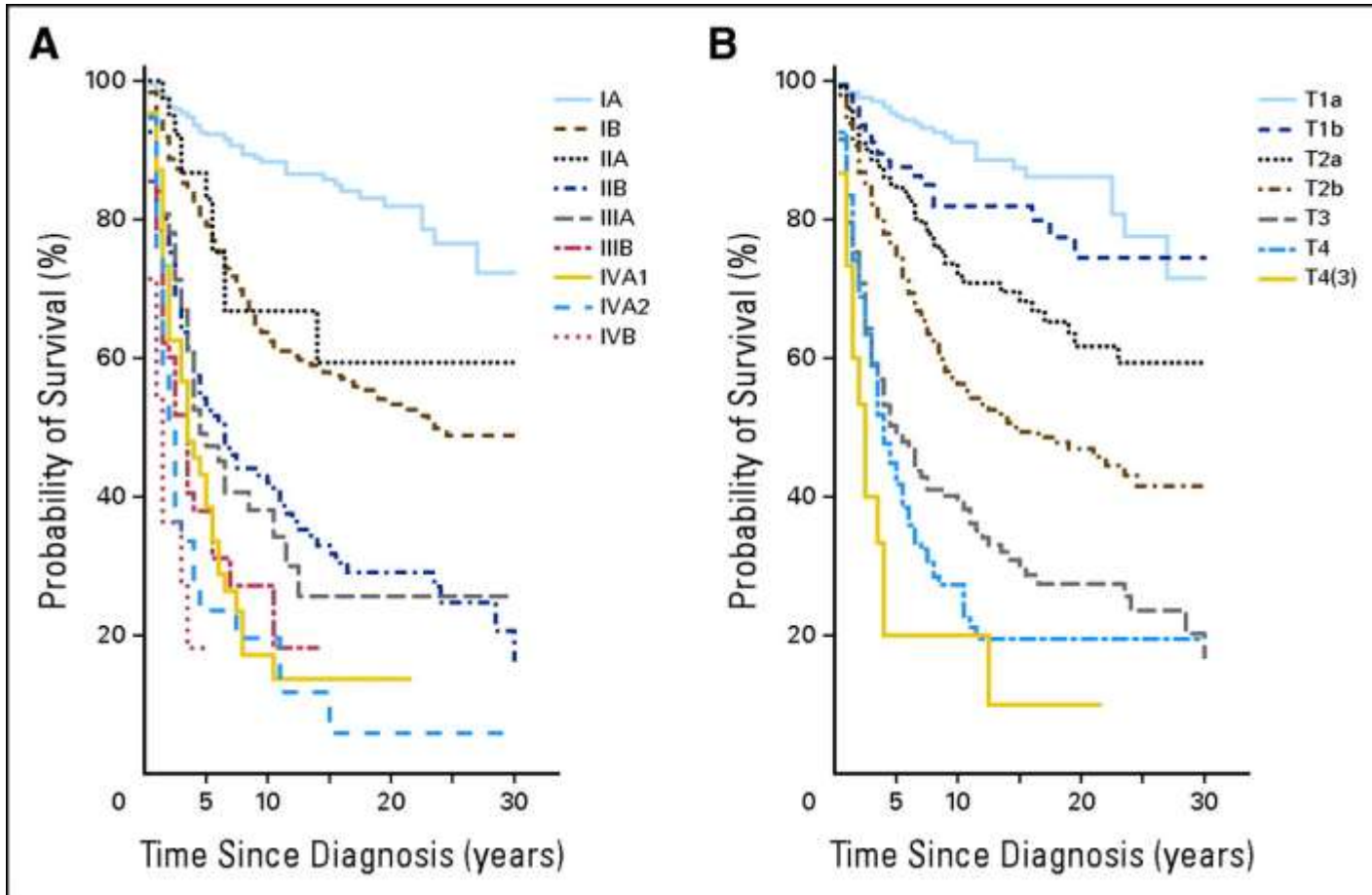
- B0 < 5% cellules de Sézary circulantes *
- B1 > 5% de cellules de Sézary circulantes, < 1000/μL *
- B2 cellules de Sézary > 1000/ μL avec un clone T majoritaire *

Stades cliniques	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	0-1
IIIB	4	0-2	0	0-1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0 à 3	1	0-2

SC : Surface corporelle, NCI : National Cancer Institute

*En 2018, l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Cutaneous Lymphoma Task Force a proposé les modifications suivantes au staging de l'atteinte sanguine : Utiliser la valeur absolue de lymphocytes T CD4+CD26- ou CD4+CD7-
 B0<250/μL ; B1 = 250 à 1000/ μL ; B2>1000/ μL avec un clone T sang et peau identique

Pronostic - MF et Sezary



Stades IA à IIA = stades précoces
 Stades IIB à IVB = stades avancés

Mycosis fongoïde (MF)

Stade précoce :
macules «patches»
et plaques
prédominant
en zone non
photoexposée
«bathing suit»

Lésions
«encochées»

Parfois
poikilodermiques



Formes particulières de MF :

MF tumoral



- Stade IIB
- Correspond le plus souvent à une transformation en lymphomes à grandes cellules
- Biopsie cutanée pour confirmer la transformation
- Forme agressive

Formes particulières de MF : MF pilotrope / folliculotrope

- Kystes, comédons
- Dépilation
- Erythème périfolliculaire
- Parfois lésions tumorales
- Histologie : infiltration de la gaine folliculaire par des lymphocytes atypiques
+/- mucinose



Formes particulières de MF : MF chalazodermique

- « *Granulomatous slack skin disease* »
- Masses chalazodermiques prédominant dans les plis, coexistant avec des plaques de MF
- Histologie : Infiltrat granulomateux avec destruction des fibres élastiques
- Association Hodgkin et autres LNH ganglionnaires
- Traitement difficile, résistance thérapeutique fréquente



Formes particulières de MF : MF hypopigmenté

Macules hypochromiques sur
peau colorée

Plus fréquent chez l'enfant

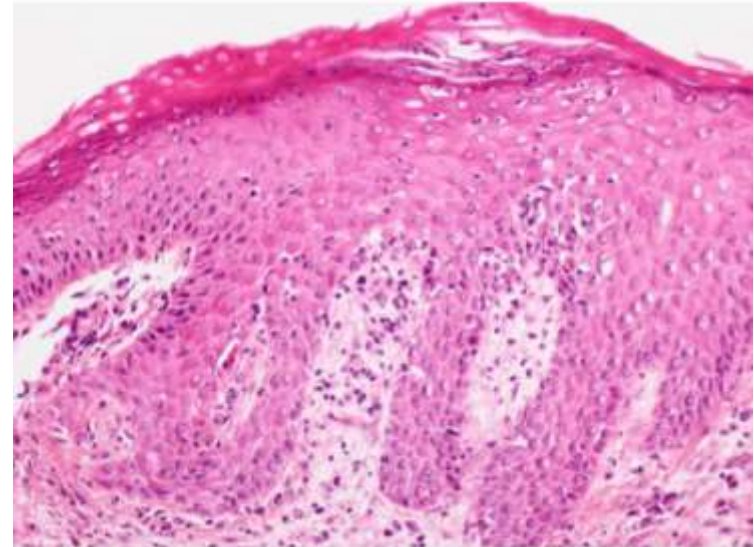
Plus souvent de phénotype
CD8

Pronostic généralement
favorable



Diagnostic du MF

- **Histologie cutanée**
 - Infiltrat lymphocytaire **en bande** du derme superficiel
 - CD3+, le plus souvent CD4+, parfois CD8+
 - **Pertes antigéniques** (CD5, CD7)
 - **Atypies** nucléaires
 - **Epidermotropisme** avec microabcès lymphocytaires dans l'épiderme sans spongiose « microabcès de Pautrier »
- **Clone T cutané** (recherche d'un clone dominant en PCR–DGGE ou par séquençage haut débit des gènes du TCR) présent dans environ 2/3 des cas. Est un critère en faveur du MF mais ni nécessaire ni suffisant au diagnostic.
- Le diagnostic est souvent retardé :
 - **répéter les biopsies en cas de doute**



Pronostic MF et Sézary

- **Facteurs de mauvais pronostic des MF et Sézary**
 - Transformation à grandes cellules
 - Stade avancé (tumeurs, érythrodermie, atteinte ganglionnaire ou viscérale)
 - LDH élevées
 - Hyperéosinophilie
 - Age avancé
- **Facteurs de mauvais pronostic du MF au stade précoce**
 - Surface corporelle atteinte >10%
 - Existence de plaques
 - % du clone tumoral en peau atteinte par séquençage haut débit du TCR

Traitements du MF

- **Stade précoce**
 - En première intention «*skin-directed therapies*»
 - Dermocorticoïdes très forts (clobétasol)
 - Chlorméthine gel (Ledaga®) : EI : dermites de contact et allergique fréquentes
 - Photothérapie : UVB si macules, PUVA si plaques
 - En cas d'échec, contre-indication ou forme étendue
 - Interféron- α sous-cutané (Roferon®)
 - Rétinoïdes : bexarotène (Targrétin®)
 - Méthotrexate PO ou SC 15 à 25 mg/semaine
- **Formes avancées ou réfractaires**
 - Radiothérapie localisée ou électrothérapie corporelle superficielle totale
 - Chimiothérapie IV : gemcitabine, doxorubicine liposomale, ifosfamide-VP16
 - Inhibiteurs d'histone désacétylase : romidepsine (Istodax®) IV
 - Anticorps monoclonaux IV
 - Brentuximab vedotin (Adcetris® , anti-CD30 couplé à un poison du fuseau, EI : neuropathies périphériques)
 - Anti-KIR3DL2 : actuellement en phase II multicentrique internationale
 - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en rémission complète (sujet < 70 ans)

Bexarotène (Targretin®)



- Réxinoïde
- Liaison des RXR α , β , γ
- Ces récepteurs fonctionnent comme facteurs de transcription
- Régulent différenciation et prolifération cellulaire, apoptose
- AMM : Lymphomes T cutanés épidermotropes de l'adulte, de stade avancé et réfractaires à au moins un traitement systémique
- 300 mg/m²/j, prescription hospitalière (oncologues ou hématologues)
- Effets secondaires constants :
 - Hypothyroïdie centrale à substituer
 - Hypertriglycéridémie parfois considérable : régime, fibrates, statines, arrêt si >7 g/l malgré cela (pancréatite)
 - Tératogénicité
 - Plus rares : cytolyse, leucopénie, anémie, dépression

Syndrome de Sezary



- Forme avancée de lymphome T
- Erythrodermie, cellules de Sezary circulantes (stade B2 ou IV), clone T sang et peau identique
- A suspecter devant érythrodermie
 - Aspect « cuivré »
 - Dépilation (en cas de pilotropisme)
 - Lacs réservés de peau saine
 - Signe du drapé (infiltration cutanée)
- Peut aussi évoluer vers la transformation, atteinte ganglionnaire et/ou viscérale

Syndrome de Sezary transformé



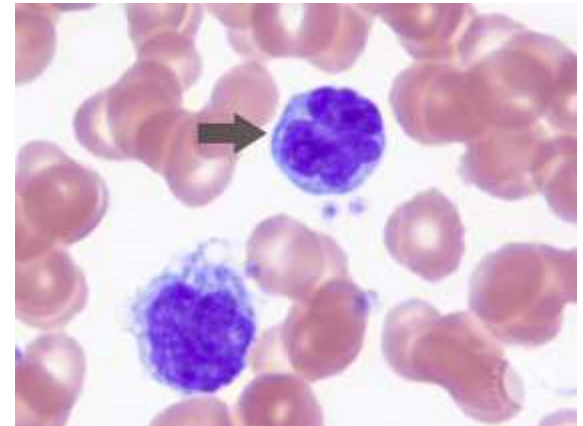
Tumeurs



Faciès léonin

Diagnostic Syndrome de Sezary

- **Histologie** : mêmes éléments que le MF
- **Clone T** sanguin et cutané identiques
- Cytologie : présence de **cellules de Sézary** au frottis sanguin (noyau cérébriforme) $>1000/\text{mm}^3$
- Cytologie de + en + supplantée par la **cytométrie de flux** :
 - Expansion de lymphocytes T CD4+
 - Avec perte d'expression de CD26 et/ou CD7 :
 - lymphocytes T CD4+ CD26⁻ $>30\%$
 - Et/ou lymphocytes T CD4+ CD7⁻ $>40\%$
 - Rapport CD4/CD8 >10
 - Expression aberrante de KIR3DL2 (CD158k) par les lymphocytes tumoraux



Traitement

Syndrome de Sézary

1^{ère} ligne : photochimiothérapie extracorporelle +/- IFN alpha ou bexarotène

2^{ème} ligne : mogamulizumab (anti-CCR4), romidepsine

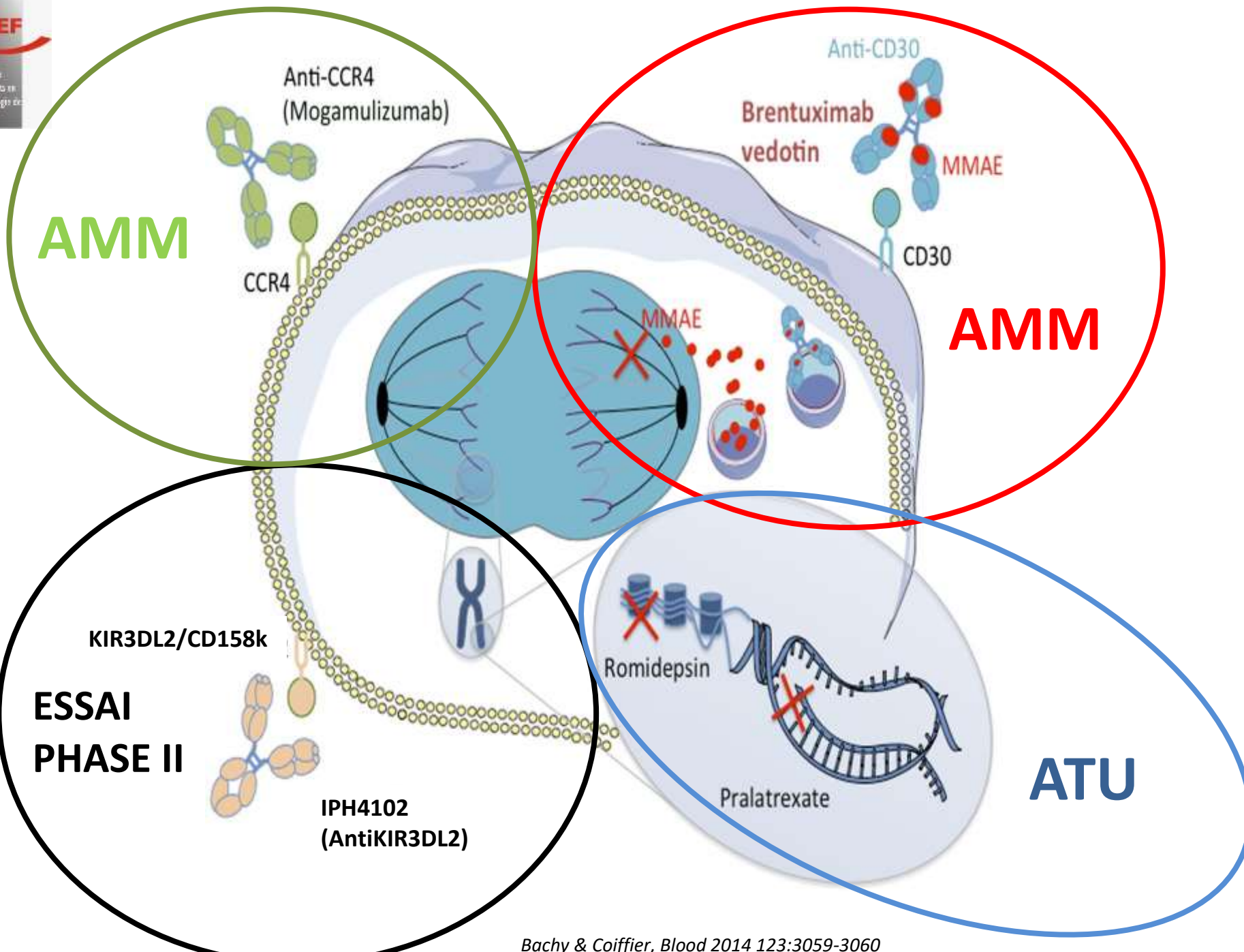
3^{ème} ligne : mogamulizumab (anti-CCR4), anti-KIR3DL2, romidepsine

Transformation :

Chimio (bendamustine brentuximab, ifosfamide VP16, doxorubicine, gemcitabine)

Romidepsine

Allogreffe



Take-home messages

- Les lymphomes T cutanés représentent la **majorité** des lymphomes cutanés primitifs
- La moitié des lymphomes cutanés primitifs sont des **MF**
- Le diagnostic de MF est difficile, l'histologie parfois non spécifique
→ il faut répéter les biopsies
- L'évolution du MF de **stade précoce est en général indolente**
→ stade IA : survie égale à la population générale
- **20-25% des MF évoluent au stade avancé** (tumeurs, érythrodermie, atteinte ganglionnaire ou viscérale)
- MF de stade avancé et Sezary : **rechutes ou résistances** fréquentes, multiples lignes de traitements successives, complications infectieuses
- Traitements actuels des **MF de stade avancé et Sezary** : anticorps monoclonaux, inhibiteurs d'HDAC, chimiothérapie et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les sujets jeunes en bon état général

Références

Staging et critères internationaux de réponse

- Olsen EA, et al; International Society for Cutaneous Lymphomas; United States Cutaneous Lymphoma Consortium; Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous

Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2598-607.

- Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Evison F, Knobler R, Quaglino P, Vermeer MH. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*. 2018 Apr;93:47-56.

- Roelens M, de Masson A, Ram-Wolff C, Maki G, Cayuela JM, Marie-Cardine A, Bensussan A, Toubert A, Bagot M, Moins-Teisserenc H. Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker. *Br J Dermatol*. 2019 Sep 5. doi: 10.1111/bjd.18481.

Pronostic

- Scarisbrick JJ, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3766-73.

- de Masson A, O'Malley JT, Elco CP, Garcia SS, Divito SJ, Lowry EL, Tawa M, Fisher DC, Devlin PM, Teague JE, Leboeuf NR, Kirsch IR, Robins H, Clark RA, Kupper TS. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Transl Med*. 2018 May 9;10(440).

Traitements

- Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A, Battistella M, William BM, Vermeer M, Whittaker S, Rotolo F, Ram-Wolff C, Khodadoust MS, Bensussan A, Patrel C, Bonnafous C, Sicard H, Azim HA Jr, Kim YH. IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Aug;20(8):1160-1170.

- Dumont M, Ram-Wolff C, Roelens M, Brice P, Peffault de Latour R, Battistella M, Madeline I, Delyon J, Herms F, Bouaziz JD, Moins-Teisserenc H, Lebbé C, Bagot M, de Masson A. Efficacy and safety of brentuximab vedotin plus bendamustine in advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1315-1317.

- Wang Y, Bagot M. Updates in cutaneous lymphoma: evidence-based guidelines for the management of cutaneous lymphoma 2018. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):443-444.

- Kim YH, Bagot M, et al; MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1192-1204.

- Prince HM, et al, ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):555-566.

- de Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, Aubin F, Garcia S, d'Incan M, Dereure O, Dalle S, Domp Martin A, Suarez F, Battistella M, Vignon-Pennamen MD, Rivet J, Adamski H, Brice P, François S, Lissandre S, Turlure P, Wierzbicka-Hainaut E, Brissot E, Dulery R, Servais S, Ravinet A, Tabrizi R, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Socié G, Bagot M; French Study Group on Cutaneous Lymphomas and Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire. Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*. 2014 Mar;99(3):527-34.