

Lymphomes cutanés T agressifs

GENERALITES

PLAN DU COURS

Lymphomes primitivement cutanés

```
graph TD; A[Lymphomes primitivement cutanés] --> B[Lymphomes T]; A --> C[Lymphomes B];
```

Lymphomes T

Lymphomes B

Lymphomes primitivement cutanés

```
graph TD; A[Lymphomes primitivement cutanés] --> B[Lymphomes T]; A --> C[Lymphomes B];
```

The diagram is a flowchart. At the top, a light blue box contains the text 'Lymphomes primitivement cutanés'. Two arrows point downwards from this box. The left arrow points to a light blue box containing 'Lymphomes T', which is enclosed in a red rectangular border. The right arrow points to a light blue box containing 'Lymphomes B'.

Lymphomes T

Lymphomes B

GENERALITES

PLAN DU COURS

Lymphomes primitivement cutanés

```
graph TD; A[Lymphomes primitivement cutanés] --> B[Lymphomes T]; A --> C[Lymphomes B]; B --> D[Indolents]; B --> E[Agressifs]; C --> F[Indolents]; C --> G[Agressifs];
```

Lymphomes T

Lymphomes B

Indolents

Agressifs

Indolents

Agressifs

GENERALITES

PLAN DU COURS

Lymphomes primitivement cutanés

```
graph TD; A[Lymphomes primitivement cutanés] --> B[Lymphomes T]; A --> C[Lymphomes B]; B --> D[Indolents]; B --> E[Agressifs]; C --> F[Indolents]; C --> G[Agressifs];
```

Lymphomes T

Lymphomes B

Indolents

Agressifs

Indolents

Agressifs

- 1/ Mycosis fongoide
- 2/ Lymphoprolifération CD30+
 - Papulose lymphomatoïde
 - Lymphome anaplasique à grandes cellules
- 3/ Lymphoprolifération CD4+ à petites et moyennes cellules
- 4/ Lymphome T sous cutané type panniculite
- 5/ Lymphoprolifération T CD8 acrale
- 6/ Syndrome de Sezary
- 7/ Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique
- 8/ Lymphome T gamma/delta
- 9/ Lymphome NOS

1/ Mycosis fongoide

2/ Lymphoprolifération CD30+

- Papulose lymphomatoïde

- Lymphome anaplasique à grandes cellules

3/ Lymphoprolifération CD4+ à petites et moyennes cellules

4/ Lymphome T sous cutané type panniculite

5/ Lymphoprolifération T CD8 acrale

6/ Syndrome de Sezary

7/ Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique

8/ Lymphome T gamma/delta

9/ Lymphome NOS



AGRESSIFS

1/ Syndrome de Sezary

2/ Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique

3/ Lymphome T gamma/delta

4/ Lymphome NOS

INTRODUCTION

- Association d'une **erythrodermie**, d'**adénopathies** généralisées et de **lymphocytes atypiques clonaux** (cellules de Sezary) dans la **peau, les ganglions et le sang périphérique**
- **Forme leucémique de lymphome T**
- Prolifération de lymphocytes T (LT) périphériques auxillaires clonaux dans le derme avec **épidermotropisme**
- Première description en 1938 par Albert Sézary et Yves Bouvrain

INTRODUCTION

Syndrome de Sezary et mycosis fongoide : une même entité ?

- *Historiquement :*

Nombreuses similitudes

Partagent la même classification TNM

Syndrome de Sezary = forme leucémique de MF ?

- *Actuellement :*

Etudes phénotypiques en faveur de **deux entités distinctes**

MF: CCR4+ CLA+ (skin homing), CCR7- L-selectin- = resident memory T cells

SS: CCR4+ CLA+ CCR7+ L-selectin+ (lymph node homing) = central memory T cells

EPIDEMIOLOGIE

- **2% des lymphomes cutanés**
- Très rare
Prévalence : 0,1 cas pour 1 000 000 habitants en Europe
Incidence en augmentation
- Terrain :
Exclusivement chez les adultes
Age moyen 60 ans environ

PHYSIOPATHOLOGIE

Table 3 Series of genomic analyses that recently provided extensive insight into frequent or recurrent somatic mutations in SS patients

Gene	Outcome	Gene function	Implication of finding	Patient population	Mutation frequency	Reference
<i>TP53</i>	Loss-of-function Deletion	Maintains genomic stability	Cells less susceptible to apoptosis following DNA damage	<i>N</i> = 68	30 % 72 %	Wang [64••]
<i>CCR4</i>	Gain-of-function Amplification	T cell migration into skin	Increased ability to infiltrate skin	<i>N</i> = 68	7 %	Wang [64••]
<i>PLCG1</i>	Increased expression	Mediator of TCR signaling	May play a role in transformation of MF to SS; T cell activation	<i>N</i> = 68 <i>N</i> = 80	21 % 9.1 %	Wang [64••] Kiel [9••]
<i>CARD11</i>	Amplification	Adaptor for TCR- mediated activation of NFkB signaling	Constitutive activation of NFkB resulting in T cell and B cell activation	<i>N</i> = 68 <i>N</i> = 80	15 % 6 %	Wang[64••] Kiel [9••]
<i>AIRD1A</i>	Loss-of-function Deletion	Epigenetic tumor suppressor	Ability to pass through cell cycle checkpoints	<i>N</i> = 68	8 % 40.3 %	Wang [64••] Kiel [9••]
<i>CDKN2A</i>	Deletion	Tumor suppressor	Ability to pass through cell cycle checkpoints	<i>N</i> = 68	58 %	Wang [64••]
<i>PTEN</i>	Deletion	Inhibitor of PI3K signaling	Activated AKT signaling in resident skin SS cells	<i>N</i> = 44	36 %	Cristofolletti [59•]
<i>ZEB1</i>	Loss-of-function Deletion	Tumor suppressor	Alters recruitment of HDACs	<i>N</i> = 80	45.2 %	Kiel [9••]
<i>JAK1/3</i>	Gain-of-function	Cytokine signal adaptor	Constitutive signaling	<i>N</i> = 80	3 %	Kiel [9••]
<i>STAT3/5B</i>	Gain-of-function	Ligand-dependent transcription factor	Constitutive signaling	<i>N</i> = 80	3 %	Kiel [9••]
<i>TNFR2</i>	Gain-of-function	TNF receptor	Enhanced NFkB signaling	<i>N</i> = 11 ^a	5 %	Ungewickell [67••]
<i>PDCD1</i>	Deletion	PD-1	Loss of inhibition of T cell activation; poorer prognosis	<i>N</i> = 68	36 %	Wang [64••]

^a Sample cohort included mycosis fungoides and Sézary syndrome patients

DIAGNOSTIC

- Association de critères cliniques, biologiques, histopathologiques, moléculaires et immunohistochimiques
- Critères de la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) de 2002 :

Au moins 1000 cellules de Sezary par millimètre cube de sang ;

Rapport lymphocytaire T $CD4/CD8 \geq 10$ et/ou perte d'expression aberrante des marqueurs T

Réarrangement clonal du TCR (clone identique peau et sang)

Présence d'anomalie chromosomiques du clone tumoral

> Réactualisation des critères à venir (avec marqueurs immunohistochimiques)

CLINIQUE

Erythrodermie

Prurit très intense

Ectropion

Alopécie

Hyperkératose palmo-plantaire

“Aspect linge mouillé”

Faciès léonien

Dystrophie unguéale

Oedeme

Lichénification

Poly-adénopathies

Altération de l'état général



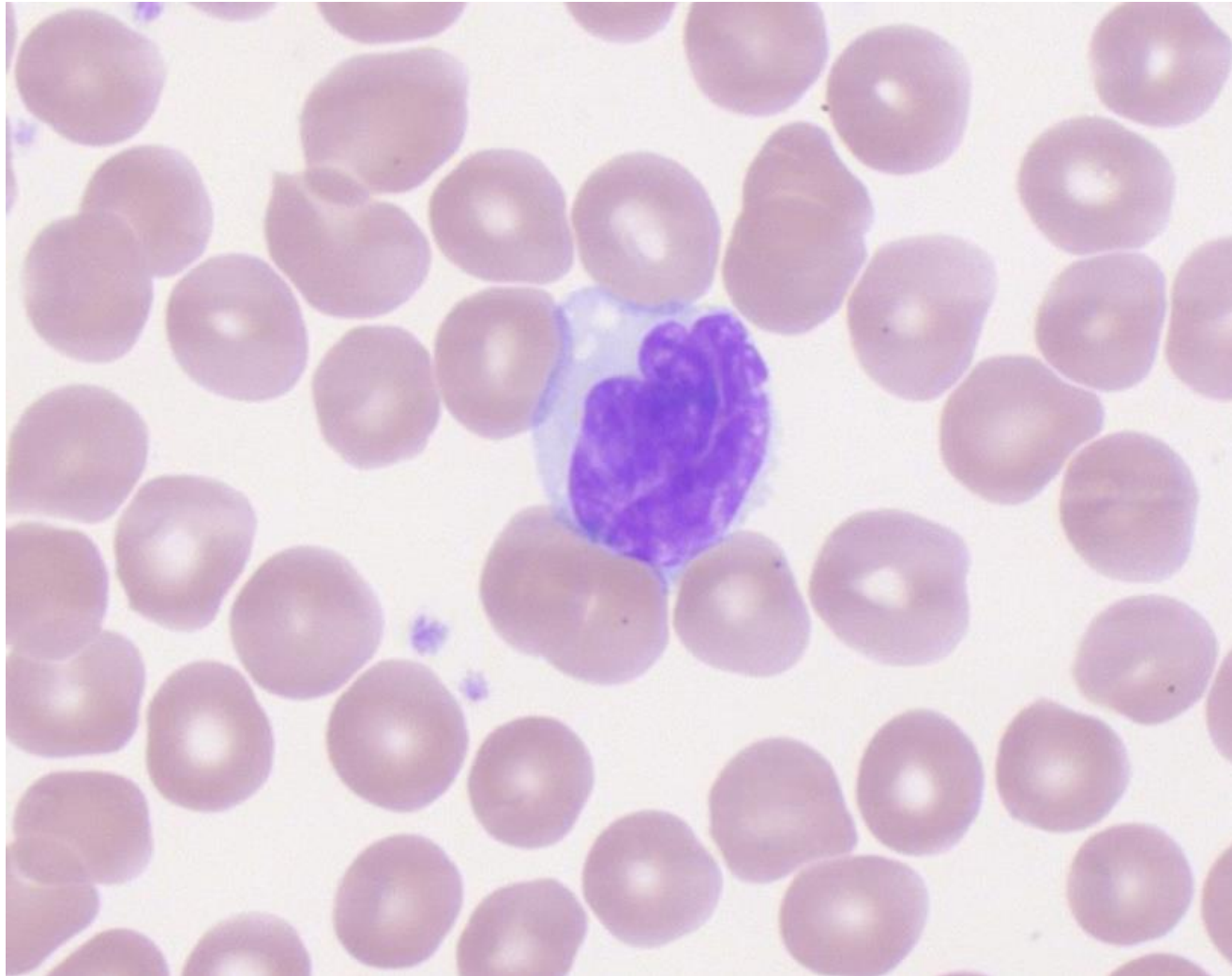
Leonine facies as a sign of leukaemia cutis
BMJ 2018; 360 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5605>

CLINIQUE



HISTOPATHOLOGIE

- Infiltrat monomorphe de **lymphocytes atypiques**
- Présence de **cellules de Sezary** (grande cellule avec noyau cérébriforme)
- Infiltrat en bande sous-épidermique et périvasculaire
- **Epidermotropisme** (peut être absent)



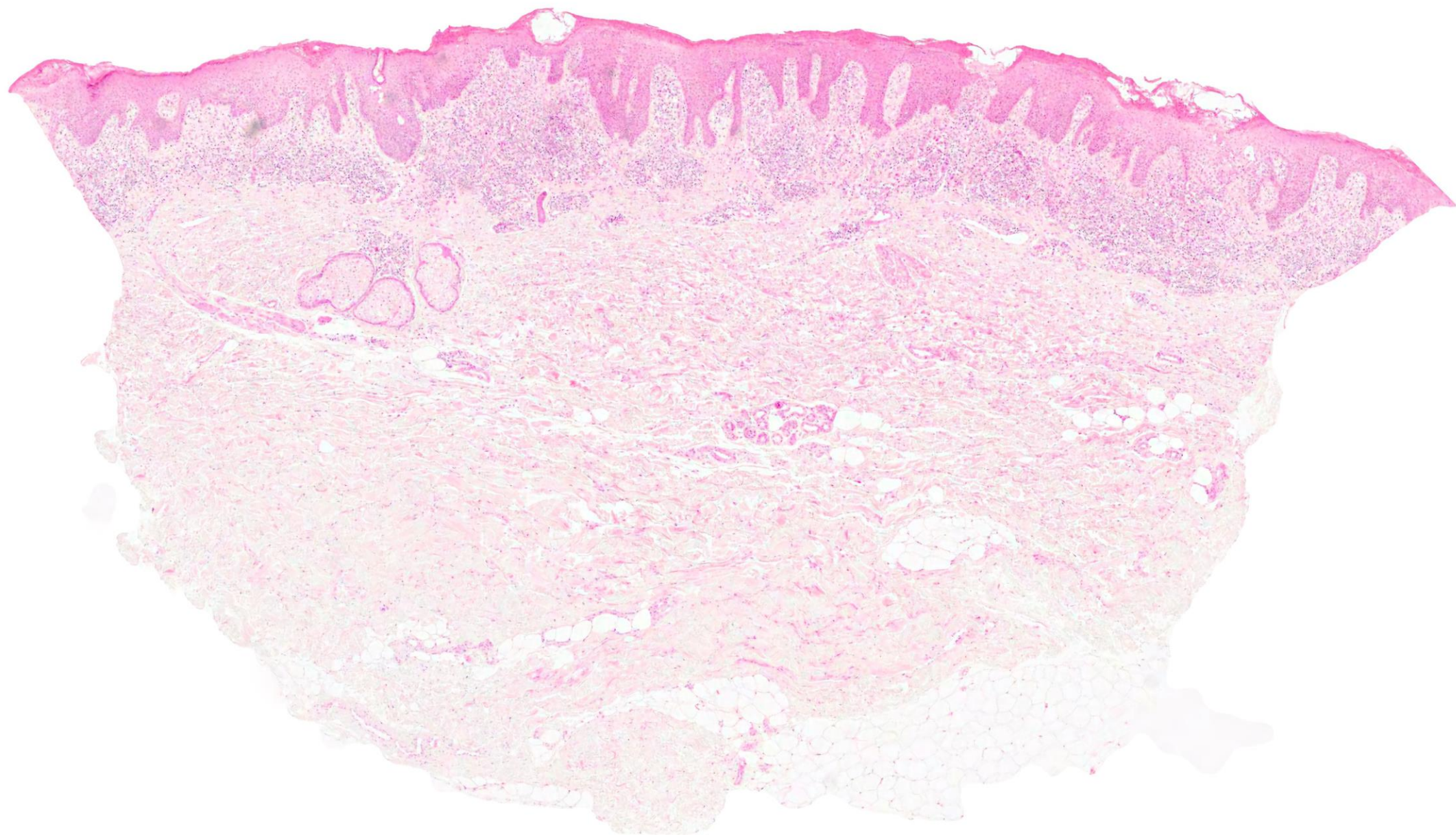
Cellule de Sezary

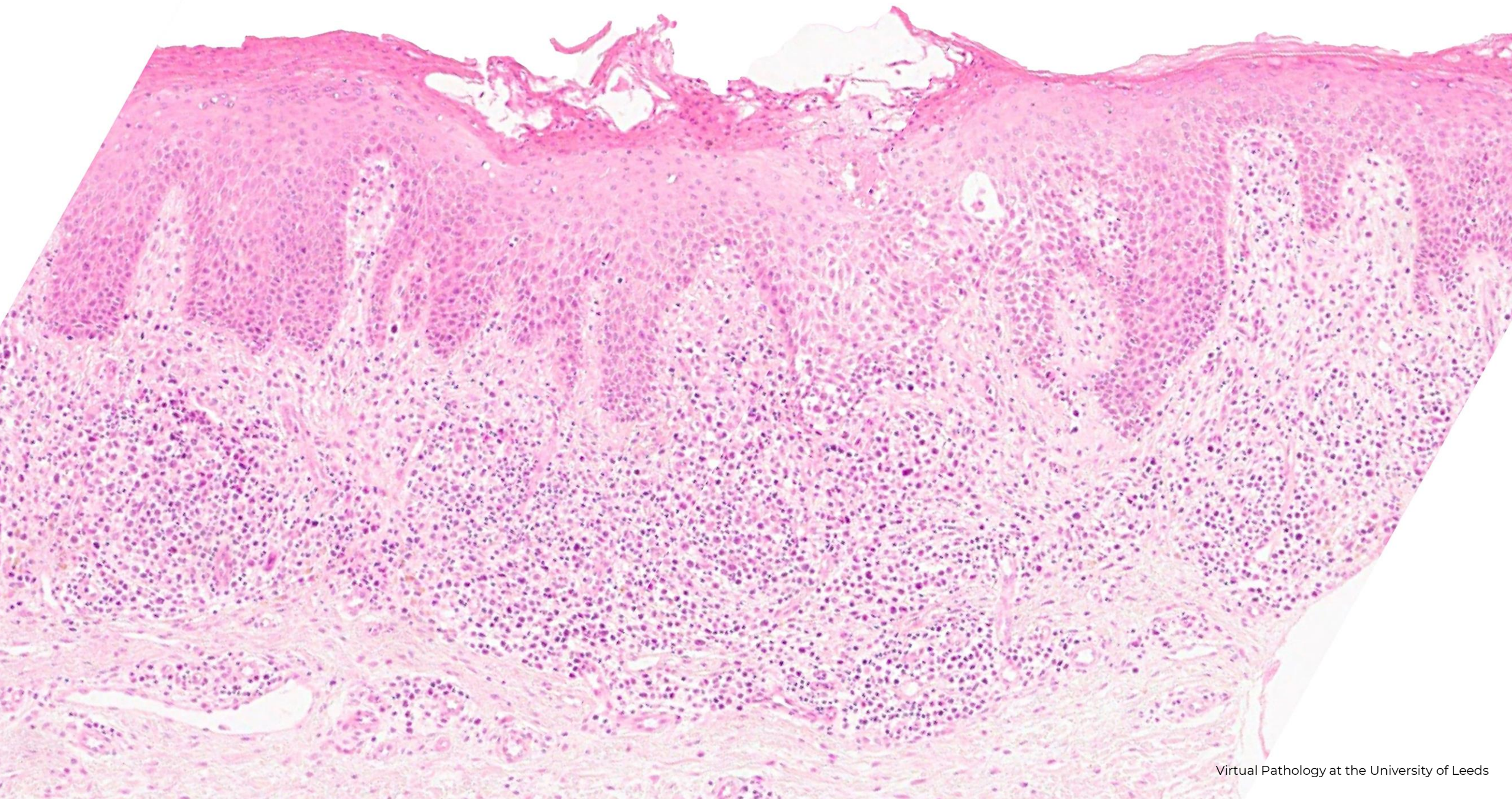


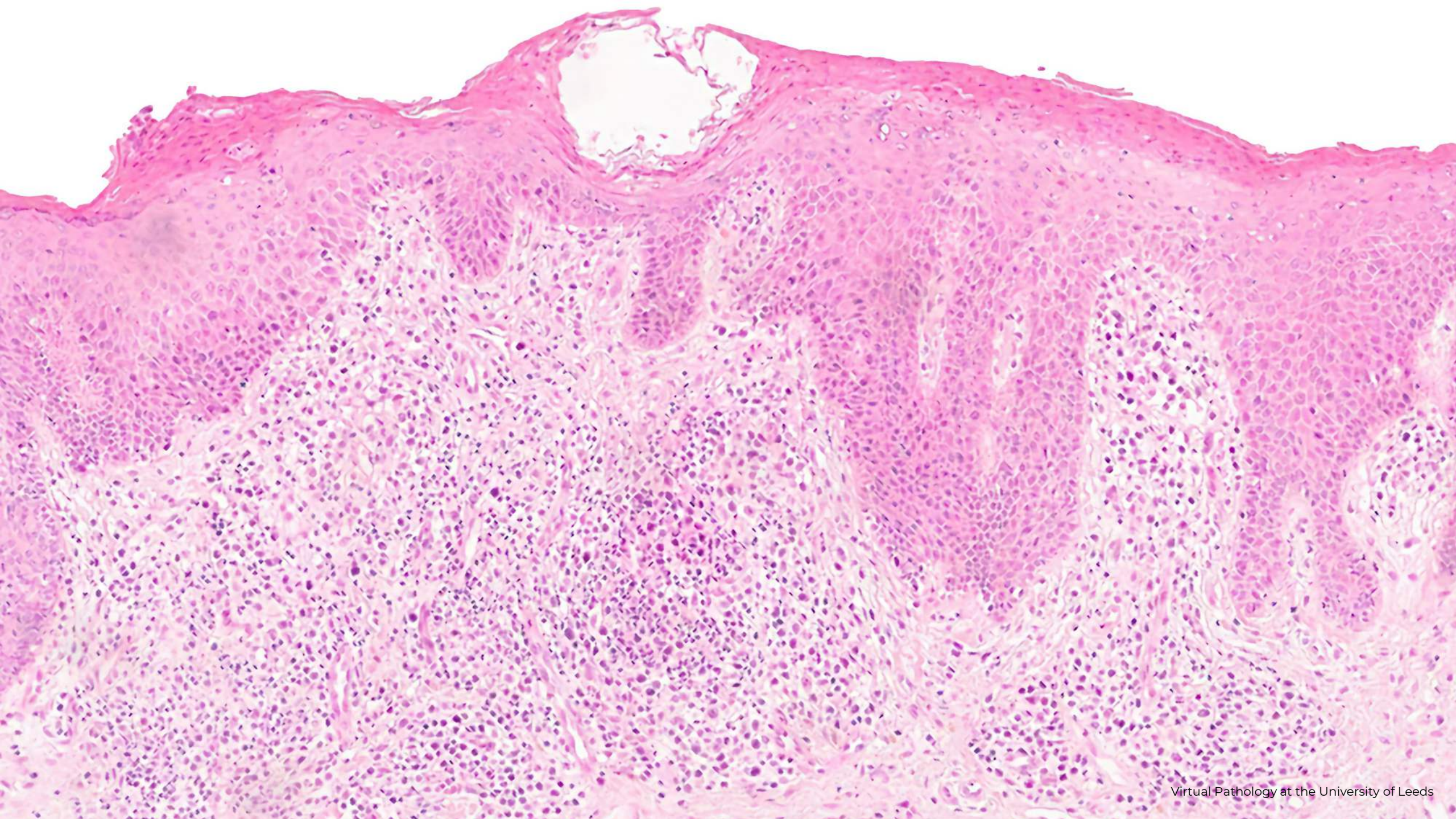
IMMUNOHISTOCHEMIE

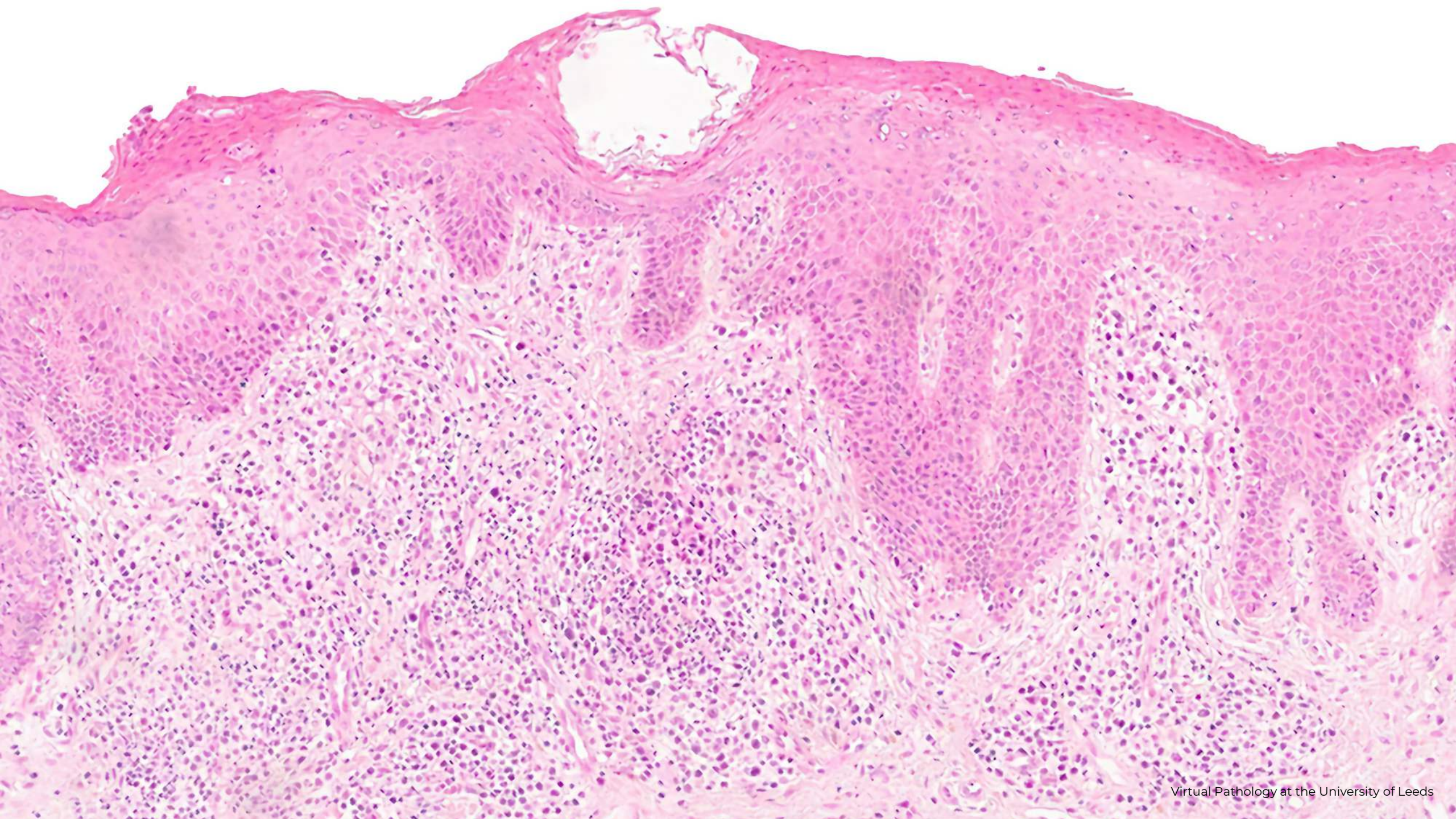
Classiquement :

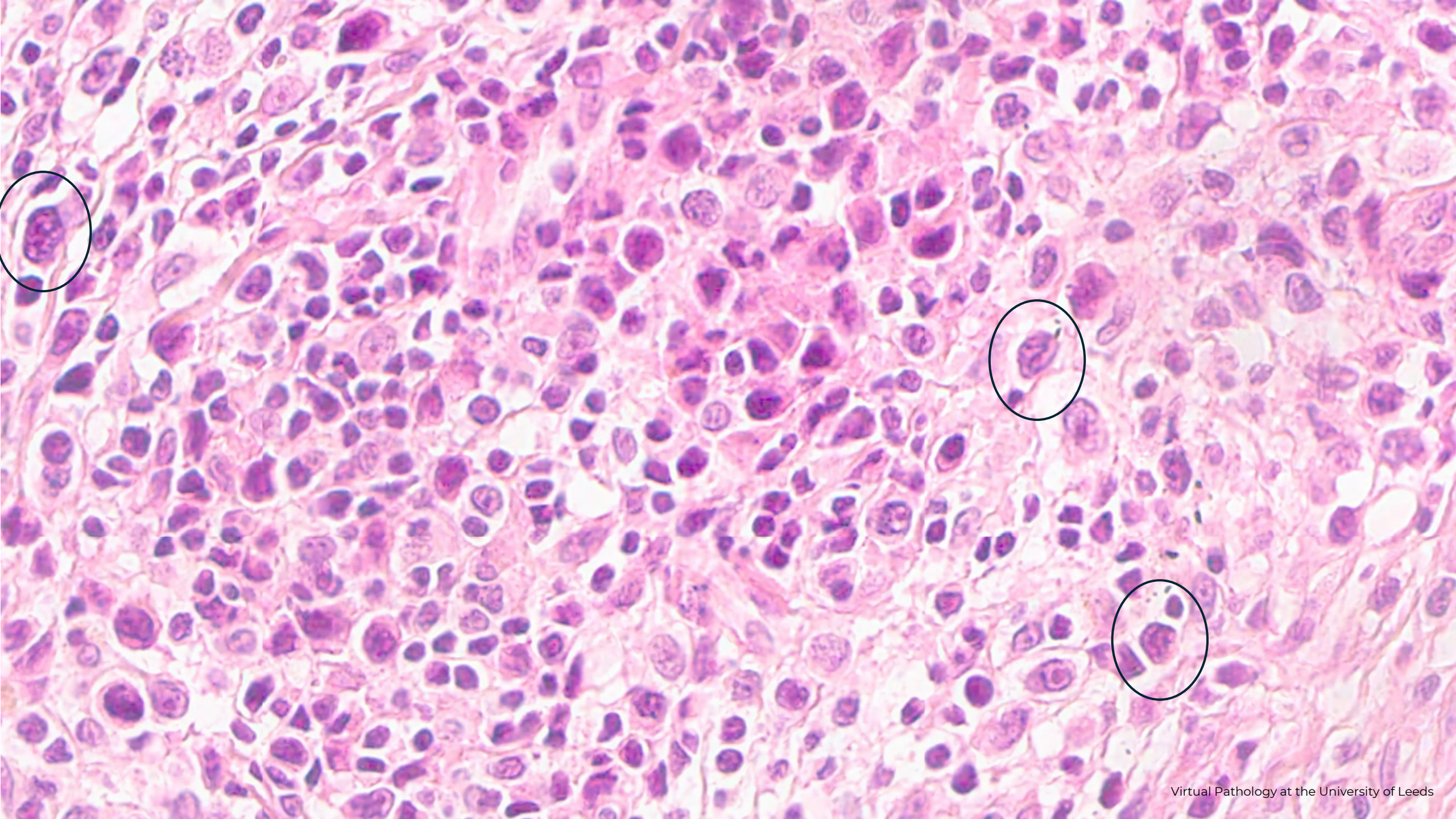
- CD3+, **CD4+**, CD8-
- Perte d'expression de CD7 ou CD26 (**CD7-** ou **CD26-**)
- CD45RO + et CD45RA-
- **Phénotype TFH : PD1/ CD279+ , ICOS, CXCL13**
- **KIR3DL2/CD158k +**
- TCRα/β+, CD25+
- Expression à des taux élevés des récepteurs de domiciliation cutanée CCR4, CCR10, CLA et CCR6



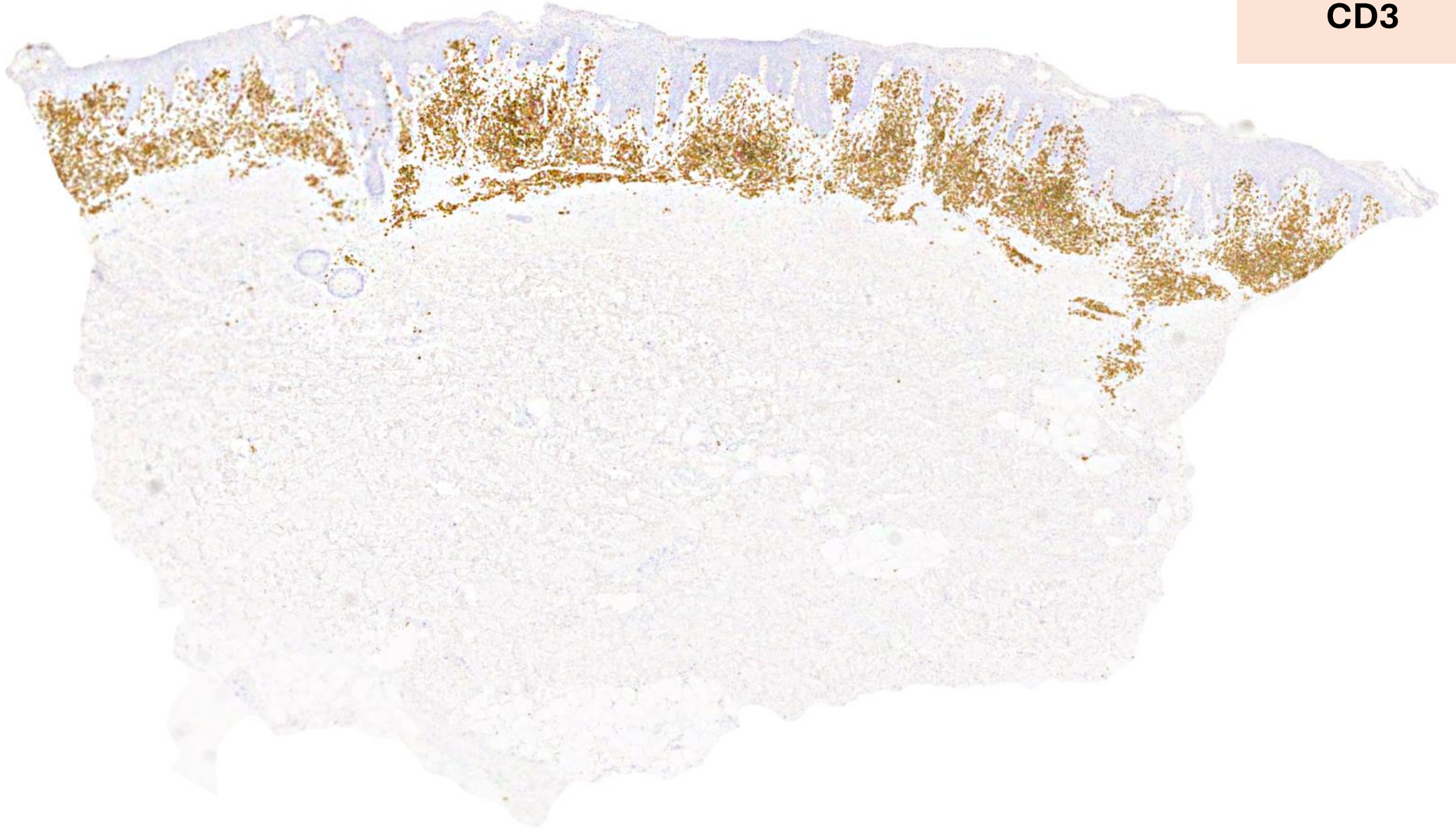








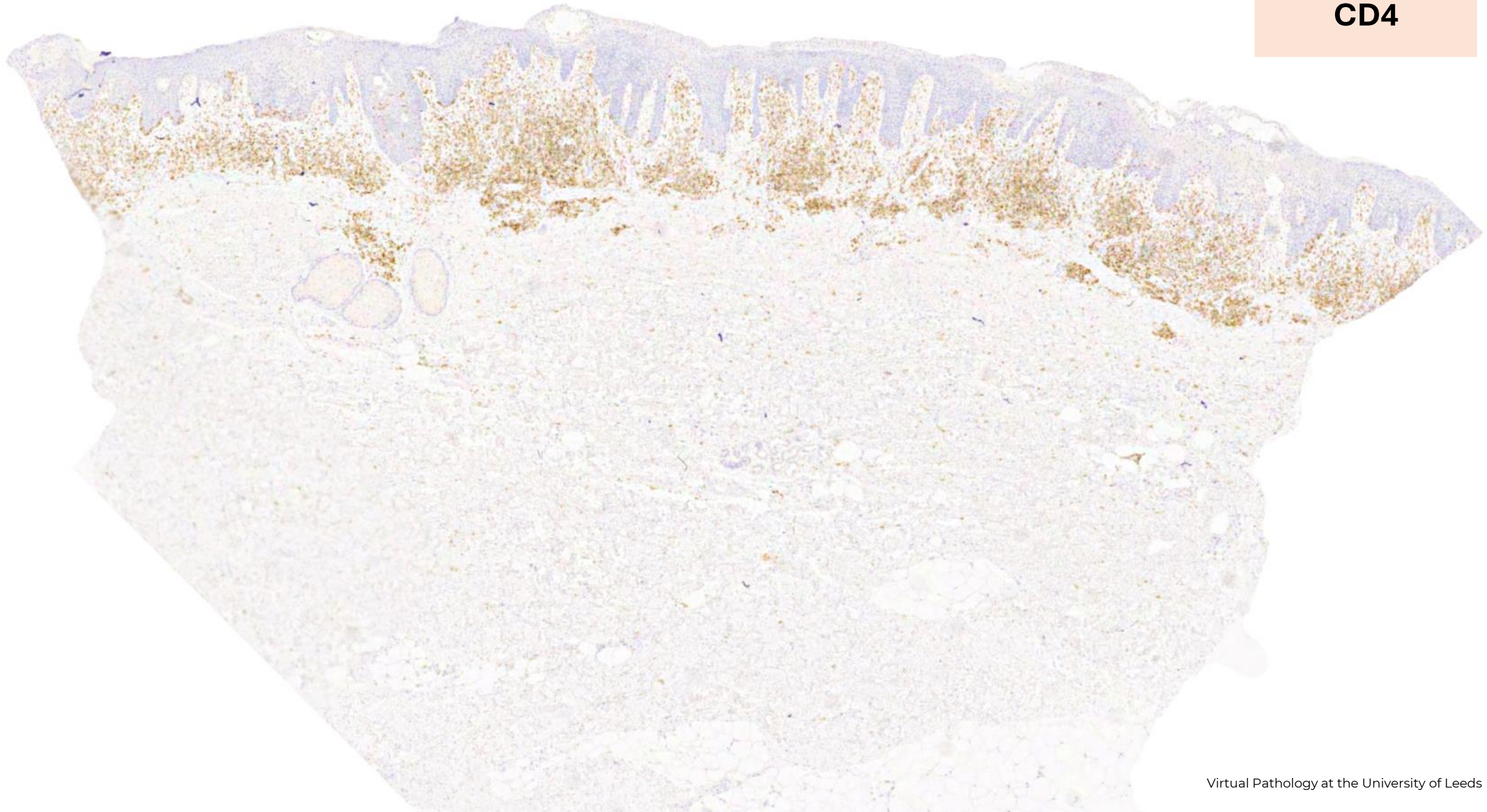
CD3



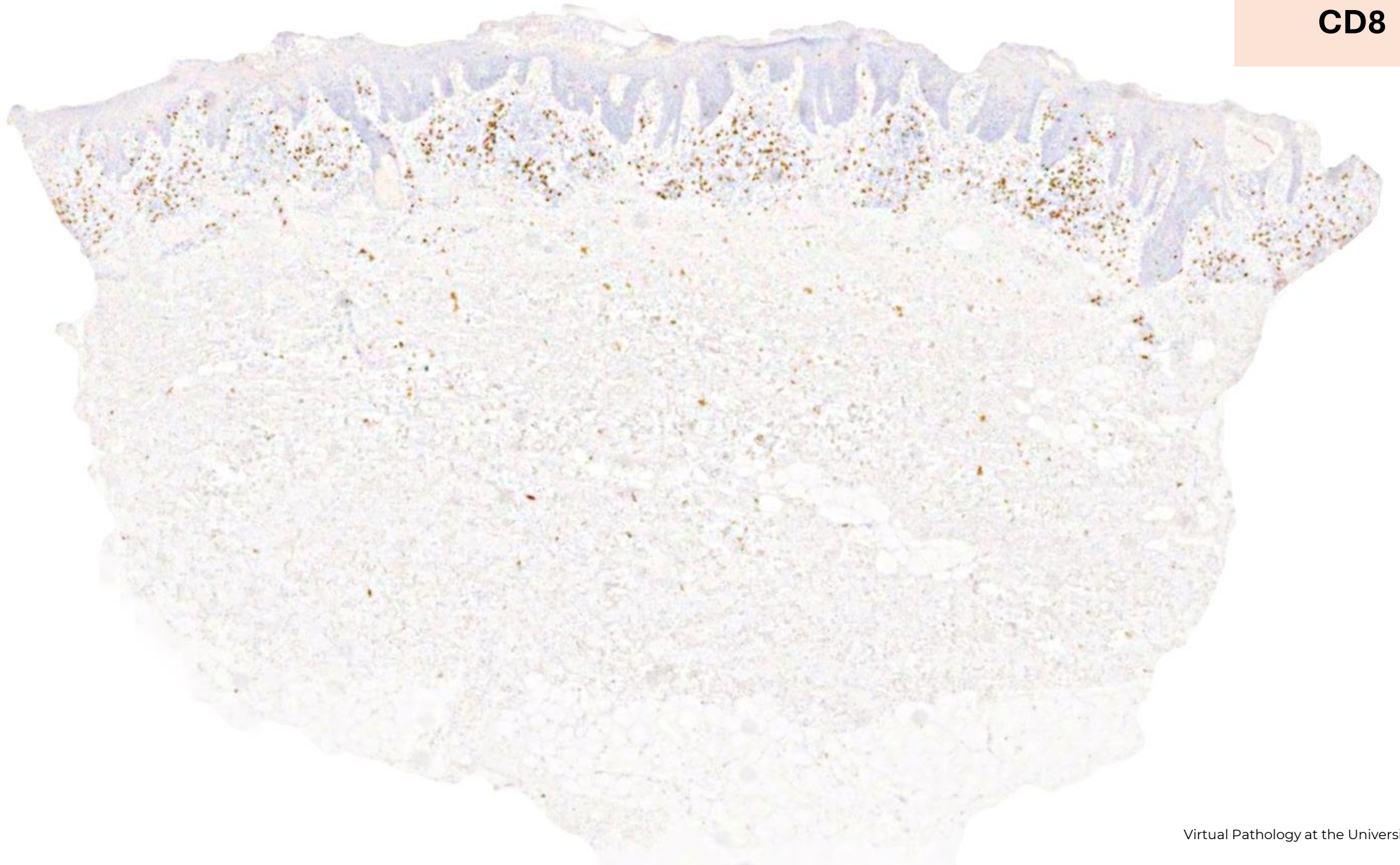
CD5



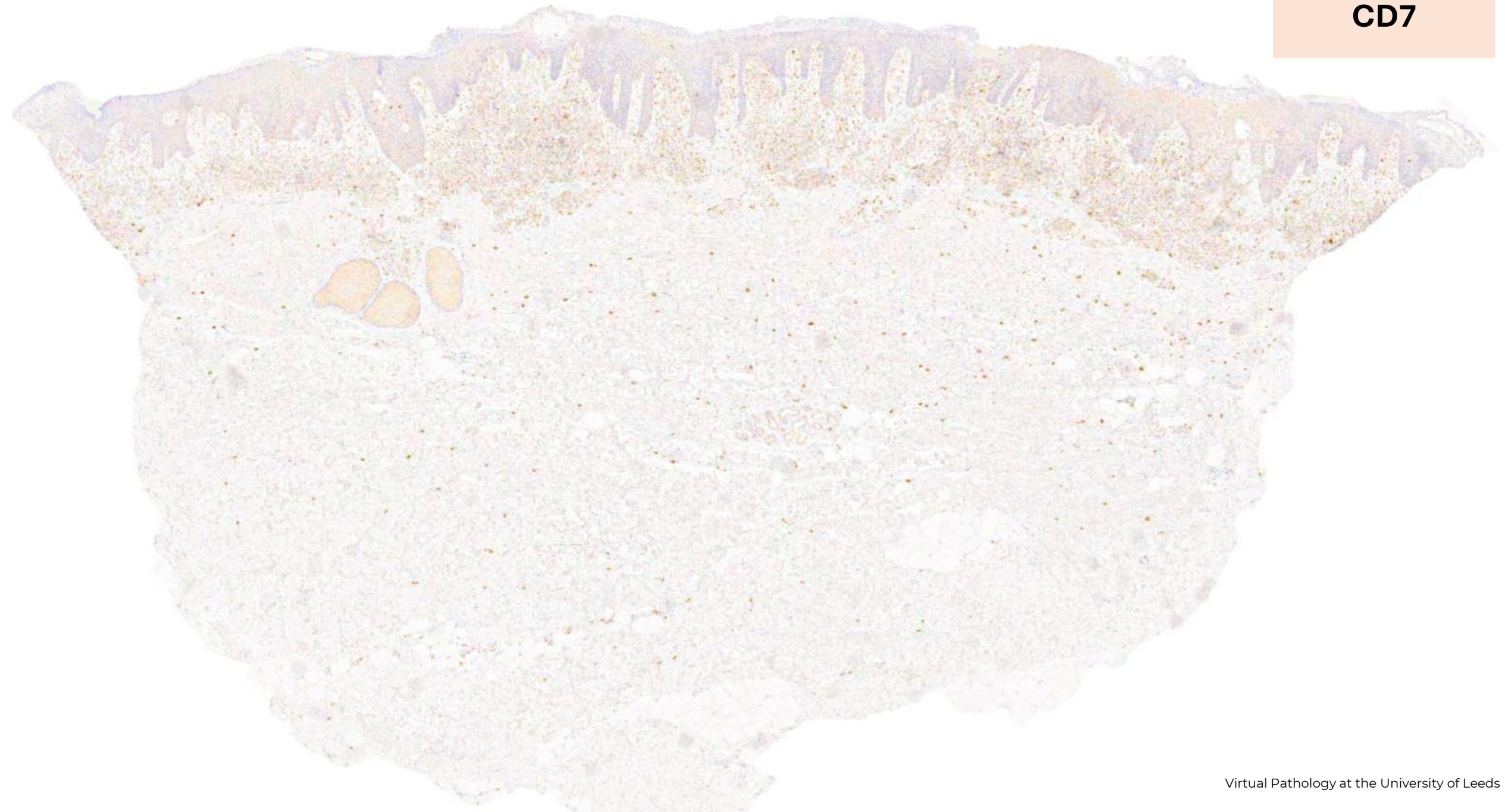
CD4



CD8



CD7



ASPECTS MOLECULAIRES

- Réarrangement monoclonal du gène TCR

IMMUNOPHENOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE SANGUIN

- **Indispensable**
- Rapport CD4/CD8 > 10
- Perte d'expression d'antigène pan-T (surtout CD7 ou CD26)
- Expression de KIR3DL2/CD158k

KIR3DL2/CD158k +



Marqueur sanguin le plus sensible et spécifique

IMMUNOPHENOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE SANGUIN

- **Indispensable**
- Rapport CD4/CD8 > 10
- Perte d'expression d'antigène pan-T (surtout CD7 ou CD26)
- Expression de KIR3DL2/CD158k

KIR3DL2/CD158k +



Marqueur sanguin le plus sensible et spécifique

Classification TNM

Compte des cellules de
Sezary sanguine

B0 < 250/μL

B1 > 250/μL et <1000 /μL
= *pré Sezary*

B2 > 1000/μL = *Sezary*

Table 4. ISCL/EORTC revision to the classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome

TNMB stages	
Skin	
T ₁	Limited patches,* papules, and/or plaques† covering < 10% of the skin surface. May further stratify into T _{1a} (patch only) vs T _{1b} (plaque ± patch).
T ₂	Patches, papules or plaques covering ≥ 10% of the skin surface. May further stratify into T _{2a} (patch only) vs T _{2b} (plaque ± patch).
T ₃	One or more tumors‡ (≥ 1-cm diameter)
T ₄	Confluence of erythema covering ≥ 80% body surface area
Node	
N ₀	No clinically abnormal peripheral lymph nodes§; biopsy not required
N ₁	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grade 1 or NCI LN ₀₋₂
N _{1a}	Clone negative#
N _{1b}	Clone positive#
N ₂	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grade 2 or NCI LN ₃
N _{2a}	Clone negative#
N _{2b}	Clone positive#
N ₃	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histopathology Dutch grades 3-4 or NCI LN ₄ ; clone positive or negative
N _x	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histologic confirmation
Visceral	
M ₀	No visceral organ involvement
M ₁	Visceral involvement (must have pathology confirmation¶ and organ involved should be specified)
Blood	
B0	Absence of significant blood involvement: ≤ 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells
B _{0a}	Clone negative#
B _{0b}	Clone positive#
B1	Low blood tumor burden: > 5% of peripheral blood lymphocytes are atypical (Sézary) cells but does not meet the criteria of B ₂
B _{1a}	Clone negative#
B _{1b}	Clone positive#
B2	High blood tumor burden: ≥ 1000/μL Sézary cells with positive clone#

DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS

- **Autres étiologies d'erythrodermie chez l'adulte :**

- Dermatoses inflammatoires :
 - Psoriasis
 - Eczema
 - Lichen plan

- Toxidermie
 - DRESS syndrome

- Idiopathique (pas de cause retrouvée)

- Dermatoses infectieuses :
 - VIH
 - Gale

DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS

- Autres lymphomes T primitivement cutané notamment mycosis fongoïde érythrodermique
- Pré Sezary
- Lymphome systémique avec manifestations cutanées

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- **Mauvais pronostic**
- Médiane de survie entre 2 et 4 ans
- Survie à 5 ans : 30% environ
- Nombreux décès secondaire aux complications de l'erythrodermie ou des traitements

LYMPHOME T

SYNDROME DE SEZARY (SS)

	INDOLENT	AGRESSIF
Lymphome T 75% des cas	MF stade précoce Lymphoprolifération CD30 -Papulose lymphomatoïde -Lymphome anaplasique Lymphoprolifération CD4 à petites et moyennes cellules Lymphoprolifération CD8 acrale Lymphome T sous cutané type panniculite	MF stade avancé Syndrome de Sezary Lymphome T γ/δ Lymphome T CD8 cytotoxique Lymphome T NOS (inclassable)
Lymphome B 25% des cas	Lymphome B de la zone marginale Lymphome B centro folliculaire	Lymphome B à grandes cellules, type jambe Lymphome B intra-vasculaire

BILAN INITIAL**Examen clinique**

➤ Type de lésion, nombre de tumeurs, surface corporelle, aires ganglionnaires

Biopsie cutanée

➤ Examen histologique et biologie moléculaire

Biologie

➤ Bilan standard avec LDH, recherche de cellules de Sezary circulantes, immunophénotypage lymphocytaire avec KIR3DL2

Radiologie

➤ Scanner TAP (ou TEP TDM)

**Biopsie
ganglionnaire**

➤ Si ADP suspecte > 1.5cm : biopsie ganglionnaire (histologie et clonalité)

TRAITEMENTS

- **En première intention :**

Photochimiothérapie associée au Methotrexate

Dermocorticoides de classe très forte en association

- **En deuxième intention :**

Mogamulizumab ou essais cliniques

- **En troisième intention :**

Chimiothérapie

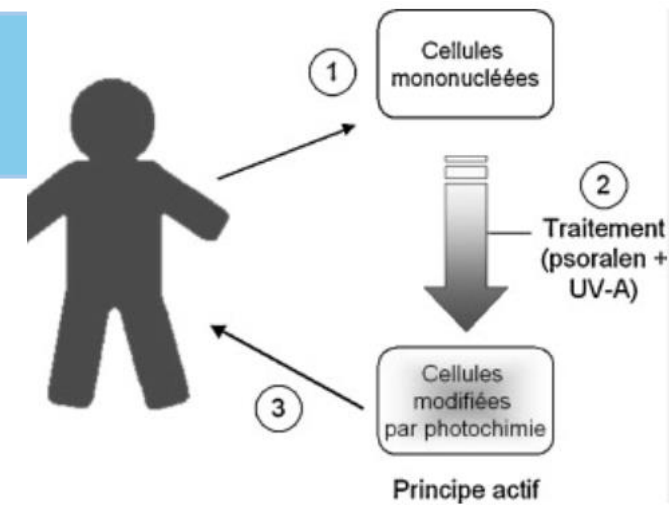
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Traitement systémique
obligatoire

TRAITEMENTS

Focus photochimiothérapie extracorporelle (PCE)

- Irradiation ex vivo des cellules mononuclées par des rayons ultraviolets A (UVA) en présence d'une molécule photoactivable (8-methoxypsoralène (8-MOP)).
- En centre spécialisé, nécessite un bon capital veineux
- Rythme : une séance toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis espacer les séances
- Traitement de première intention en cas d'atteinte érythrodermique
- Réponse dans environ 60%



SUIVI

- Clinique tous les mois à 3 mois
- Biologique avec cytométrie de flux tous les mois à 3 mois
Objectif : stade B0 = cellules de Sezay sanguine $< 250/\mu\text{L}$
- Scannographique si atteinte ganglionnaire initialement présente tous les 3 mois

2% des lymphomes cutanés
Très rare
Exclusivement chez adultes
Age moyen 60 ans

Association de critères cliniques, biologiques, histopathologiques, moléculaires et immunohistochimiques

Erythrodermie + adénopathies généralisées
+ lymphocytes atypiques clonaux peau, ganglion et **sang**

Forme leucémique de lymphome cutané

LT matures auxiliaires (CD4) avec atypies cellulaires, **cellules de Sezary**
CD7- ou CD26-, KIR3DL2/CD158k +
Epidermotropisme
Réarrangement monoclonal TCR

Mauvais pronostic
Survie à 5 ans < 30%
Bilan biologique et radiologique

Traitement systémique nécessaire
1/ Photochimiothérapie extra-corporelle associée au Methotrexate
2/ Mogamulizumab
3/ Chimiothérapie et allogreffe

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Willemze R, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.
- 2/ Kohnken R, et al. Sézary Syndrome: Clinical and Biological Aspects. Curr Hematol Malig Rep. 2016 Dec;11(6):468-479.
- 3/ Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. Hematol Oncol Clin North Am. 2019 Feb;33(1):103-120.
- 4/ Cristofolletti C, et al. Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. Chin Clin Oncol. 2019 Feb;8(1):2
- 5/ A. Caudrona et al. Actualités sur le syndrome de Sezary 2011 Elsevier Masson, doi:10.1016/j.annder.2011.09.188
- 6/ Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. Front Oncol. 2023 Apr 14;13:1141108
- 7/ SAURAT 6^e édition; 2017

BIBLIOGRAPHIE

8/ Leonine facies as a sign of leukaemia cutis, BMJ 2018; 360 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5605>

9/ Skin Lymphoma, L. Cerroni, 5e édition Wiley

10/ Olsen E, 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 Sep 15;110(6):1713-22.

11/ Van der Weyden C, et al. Rare T-Cell Subtypes. Cancer Treat Res. 2019;176:195-224

12/ Latzka J, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2023. Eur J Cancer. 2023 Dec;195:113343.

1/ Syndrome de Sezary

2/ Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique

3/ Lymphome T gamma/delta

4/ Lymphome NOS

INTRODUCTION

- **Lymphoprolifération de LT matures CD8+ avec épidermotropisme, d'évolutivité rapide avec clinique agressive**
- Terminologie anglaise « aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma »

INTRODUCTION

- Entité récemment individualisée
- Historiquement « Ketron-Goodman disease » = lymphome pagétoïde disséminé
- Mise en évidence du phénotype CD8+ par Agnarsson et al en 1990
- Dénomination « CD8 positive aggressive epidermotropic T-cell lymphoma » par Berti et al en 1999
- Classification lymphome primitivement cutané OMS 2018

EPIDEMIOLOGIE

- **1%** des lymphomes cutanés
- Possible à tout âge mais plutôt chez les adultes
- Sexe ratio équilibré

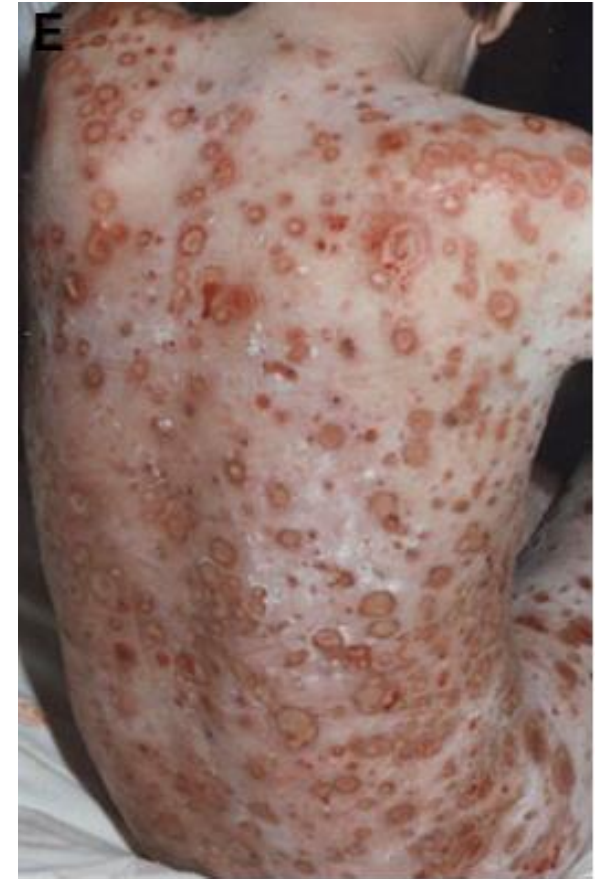
CLINIQUE

Forme classique

Papules, nodules ou tumeurs
Caractere éruptif (**rapidité d'évolution**)
Ucération et/ou **nécrose**

Pas de distribution spécifique
Lésions souvent disséminées
Atteinte muqueuse fréquente

Signes généraux avec altération de l'état général



LYMPHOME T

LYMPHOME T CUTANE CD8+ EPIDERMOTROPE AGRESSIF CYTOTOXIQUE



Marzano AV, Fatal CD8+ epidermotropic cytotoxic primary cutaneous T-cell lymphoma with multiorgan involvement. *Dermatology*. 2005;211(3):281-5. doi: 10.1159/000087025. PMID: 16205076.

LYMPHOME T

LYMPHOME T CUTANE CD8+ EPIDERMOTROPE AGRESSIF CYTOTOXIQUE



Gormley RH, Hess SD, Anand D, Junkins-Hopkins J, Rook AH, Kim EJ. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2010 Feb;62(2):300-7. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.035. Epub 2009 Nov 26. PMID: 19944484.

CLINIQUE

Forme peu fréquente

Plaques hyperkératosiques
Diffuses
“Ketron Goodman disease”



Carlesimo M, Tammaro A, Cox C, Mari E, Fidanza L, Narcisi A, Cacchi C, Camplone G. A Case of Ketron-Goodman Disease. Case Rep Dermatol. 2009 Sep 12;1(1):39-43. doi: 10.1159/000236057. PMID: 20652112; PMCID: PMC2895208.

HISTOPATHOLOGIE

- **Epidermotropisme**
- **Infiltrat lymphocytaire atypique** (souvent jusqu'au tissu sous cutané)

- *Inconstant :*

Altération épidermique avec nécrose kératinocytaire, acanthose ou atrophie épidermique

Angioinvasion

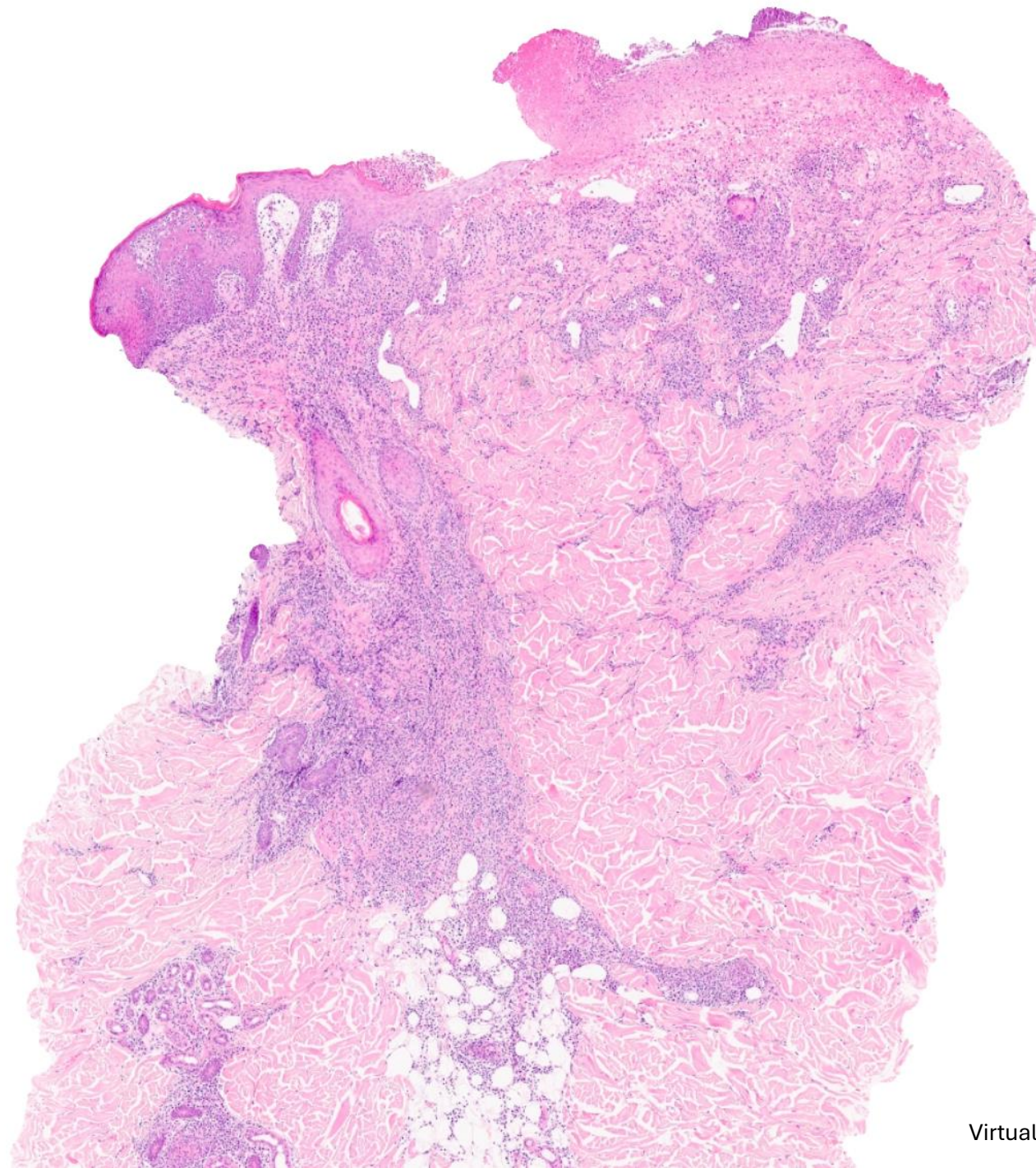
Destruction des annexes

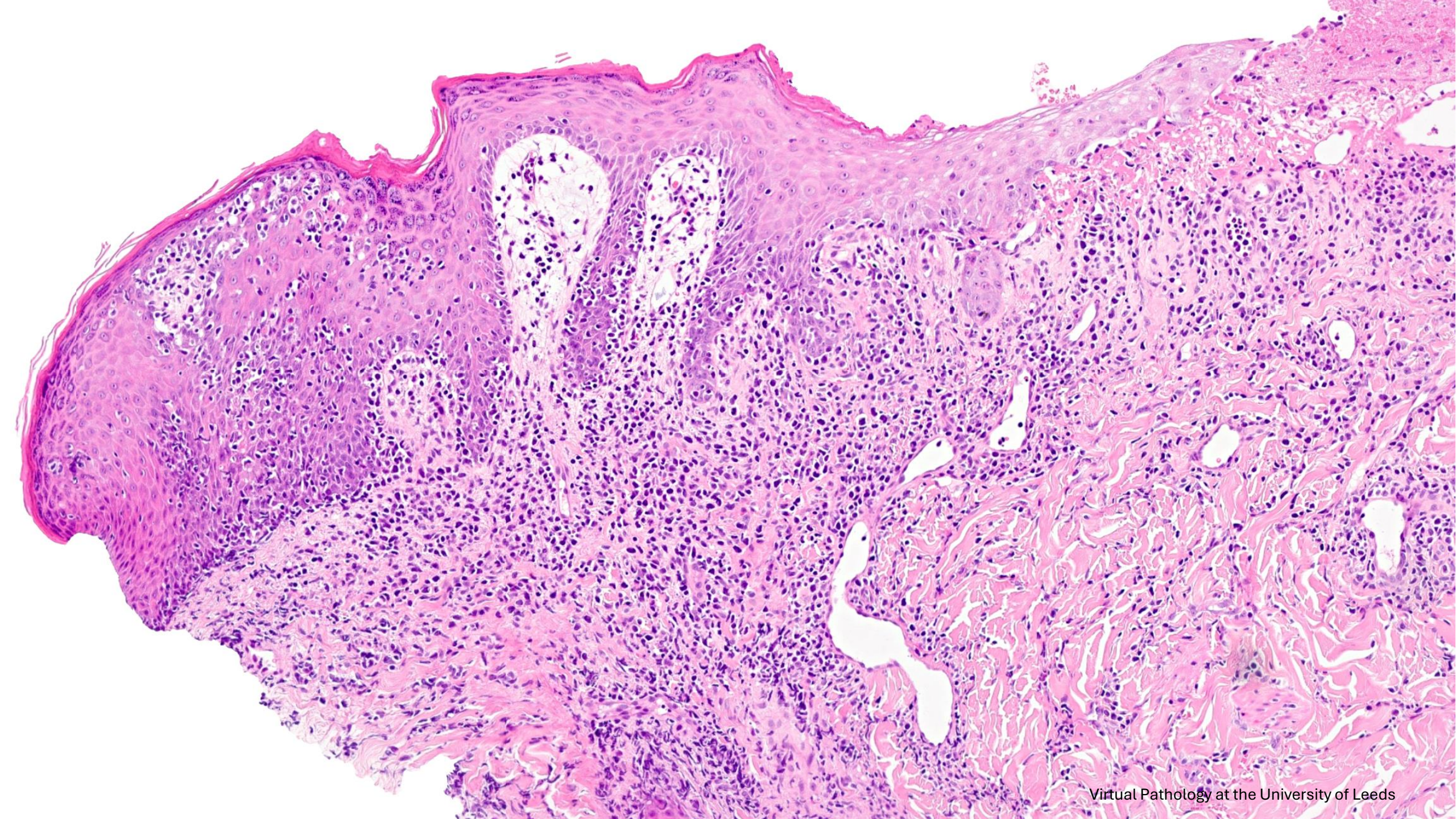
Ulcération

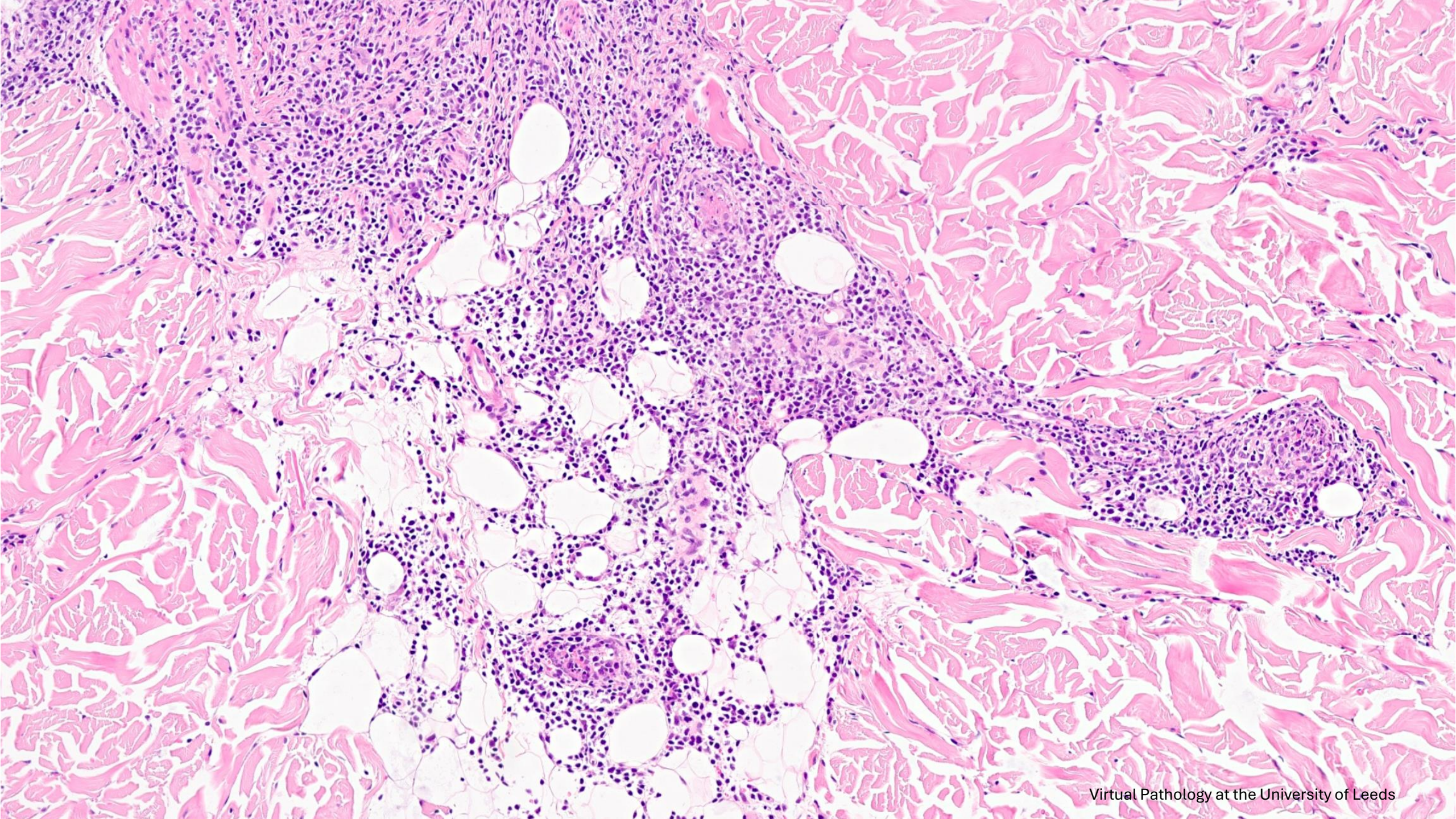
IMMUNOHISTOCHEMIE

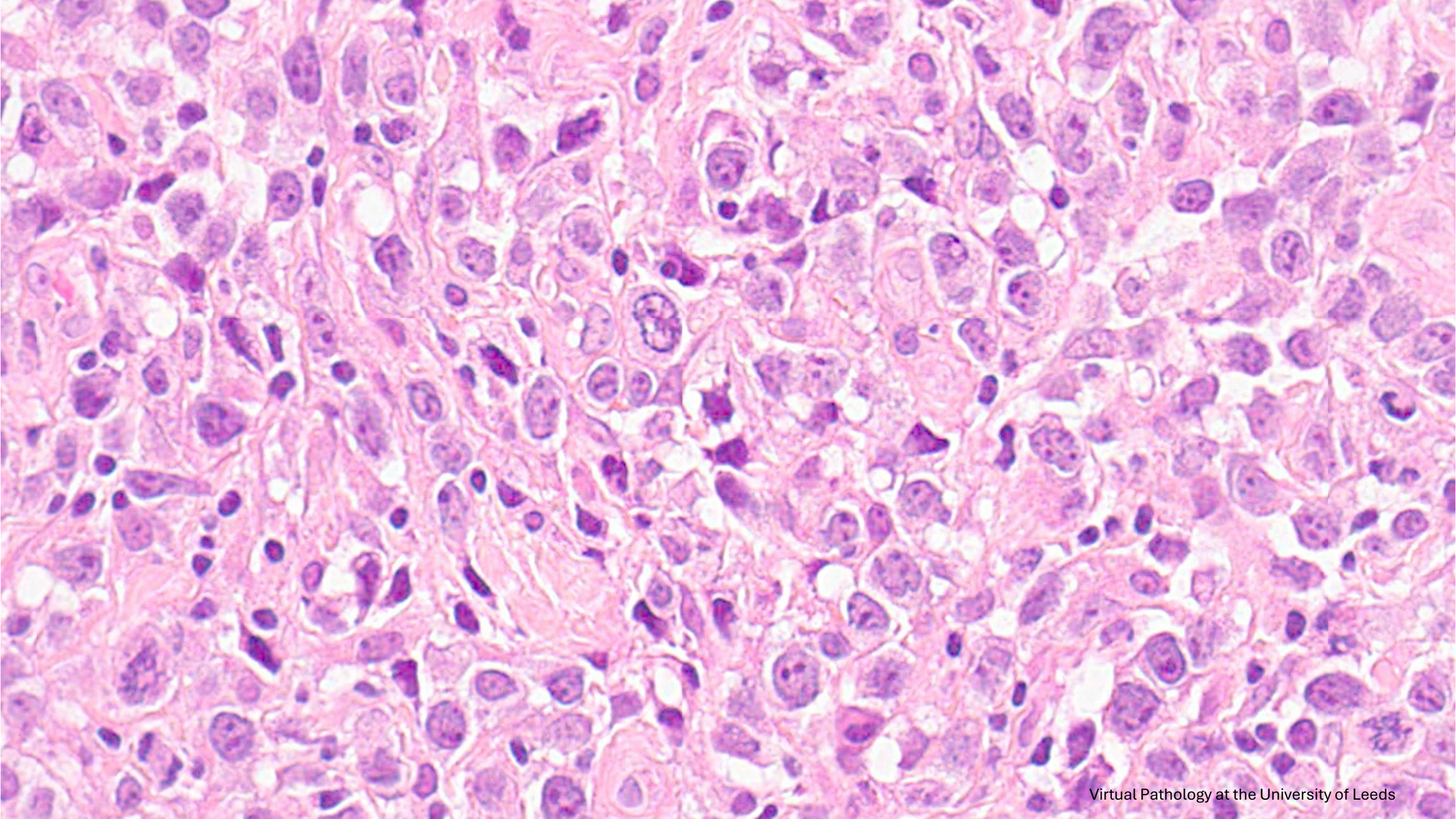
Classiquement :

- CD3+, CD4-, **CD8+**
- CD45RA+, bF-1 +, CD30-, CD45RO-
- Expression de protéines cytotoxiques (perforine, granzymeB, TIA1)
- Possible trou phénotypique (perte du CD2, CD5, CD7, CD15)
- CD56 +/- mais EBER-
- Indice de prolifération élevé (Ki67)





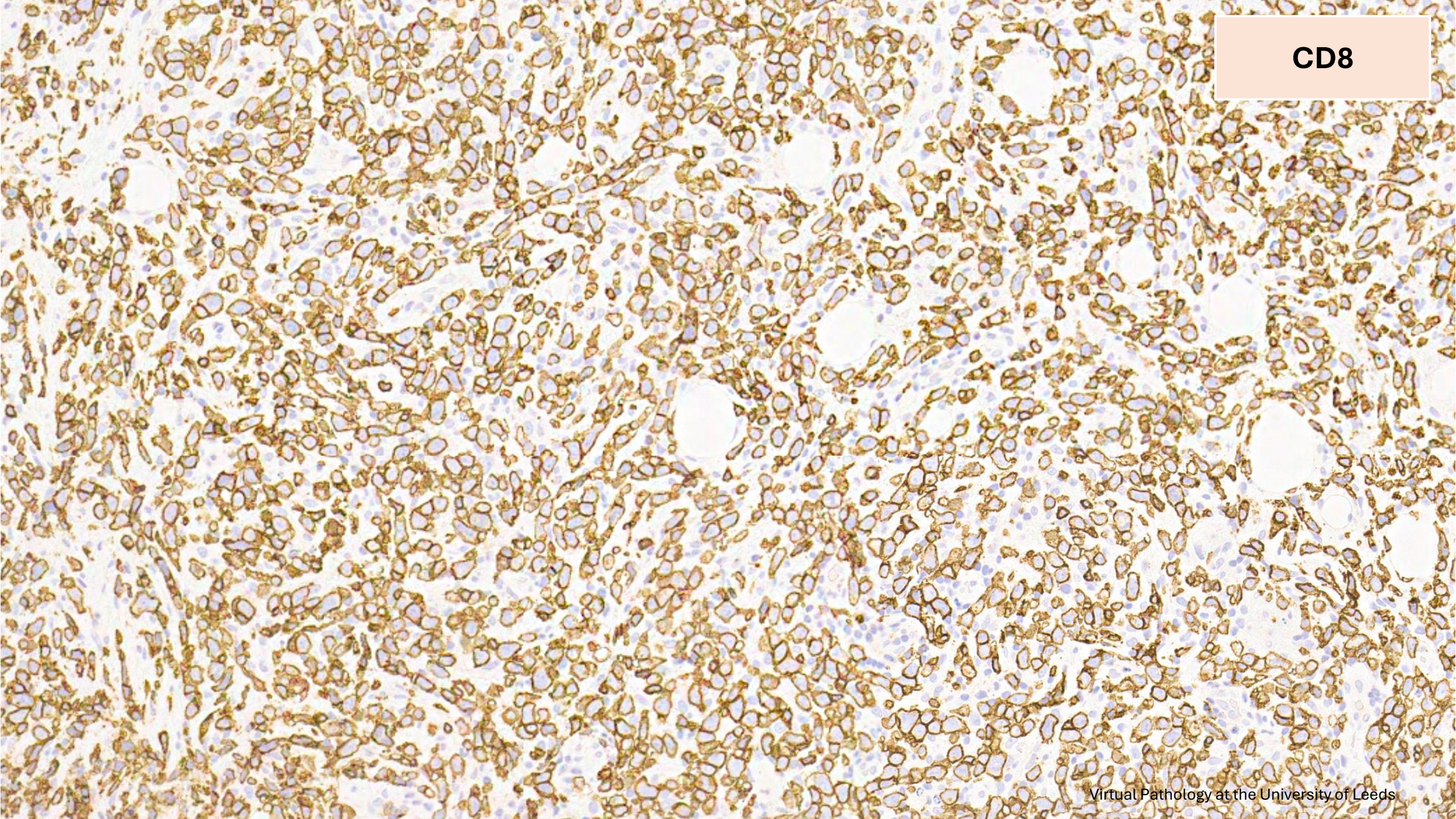




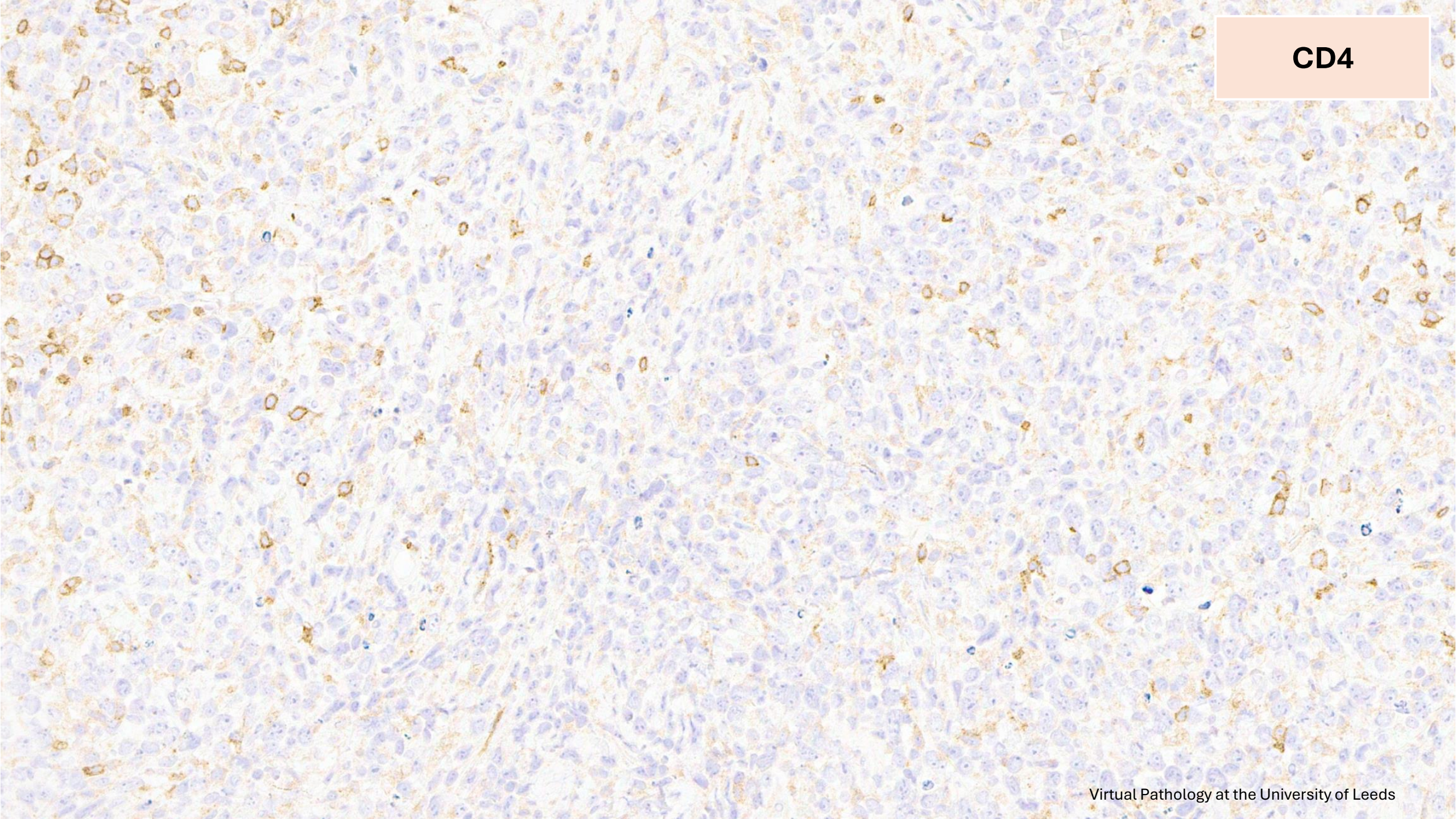
CD3



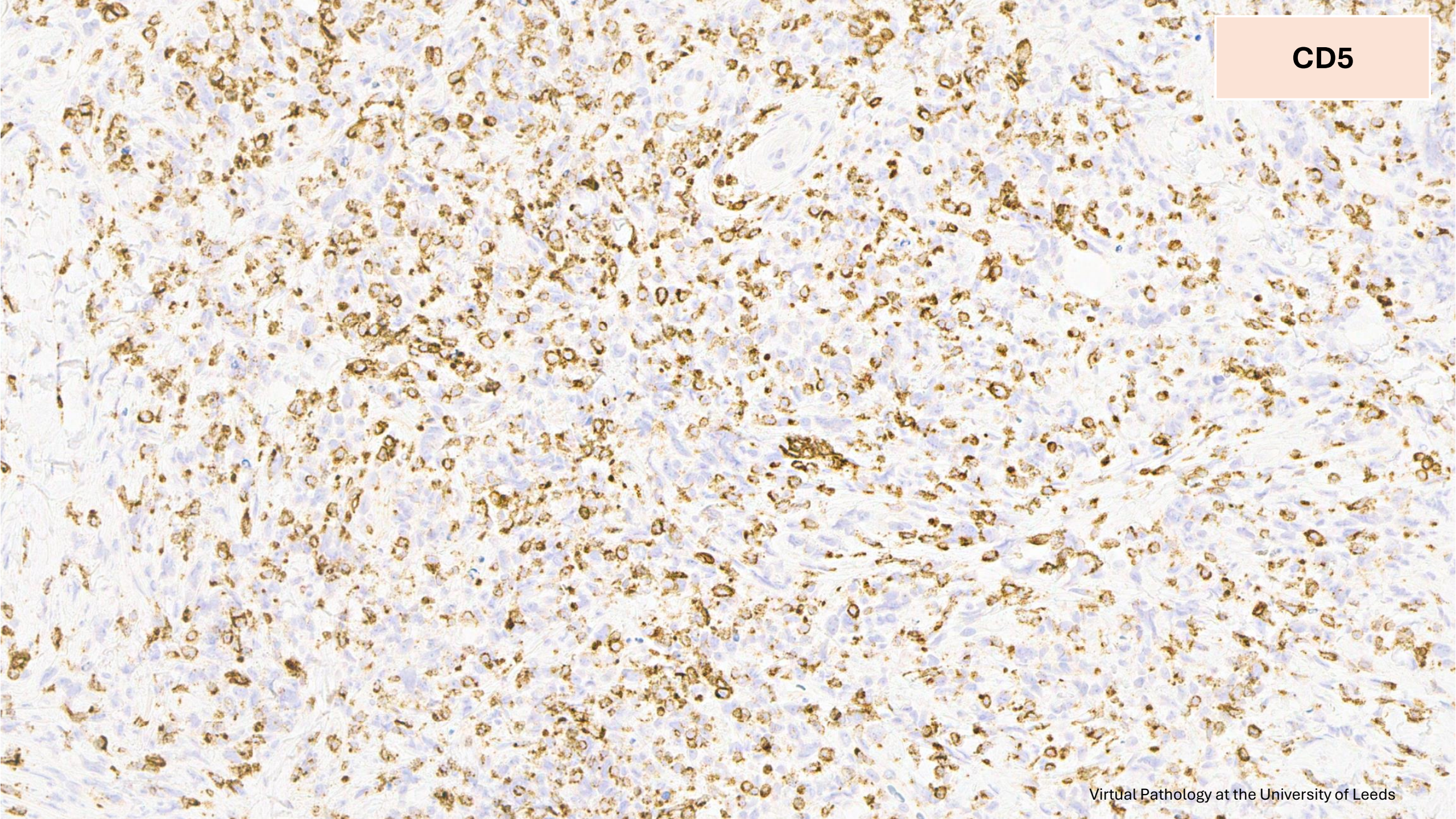
CD8



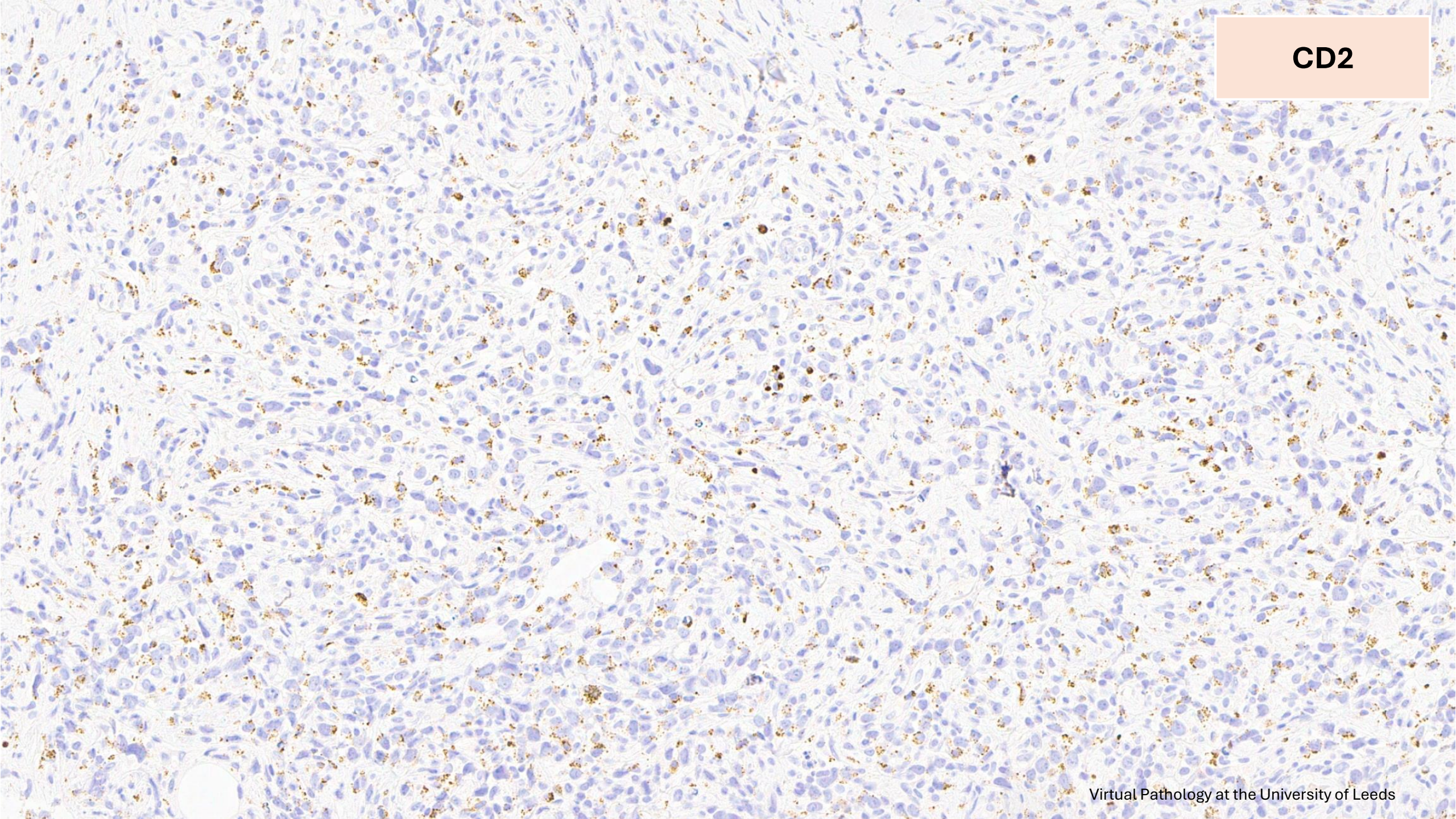
CD4



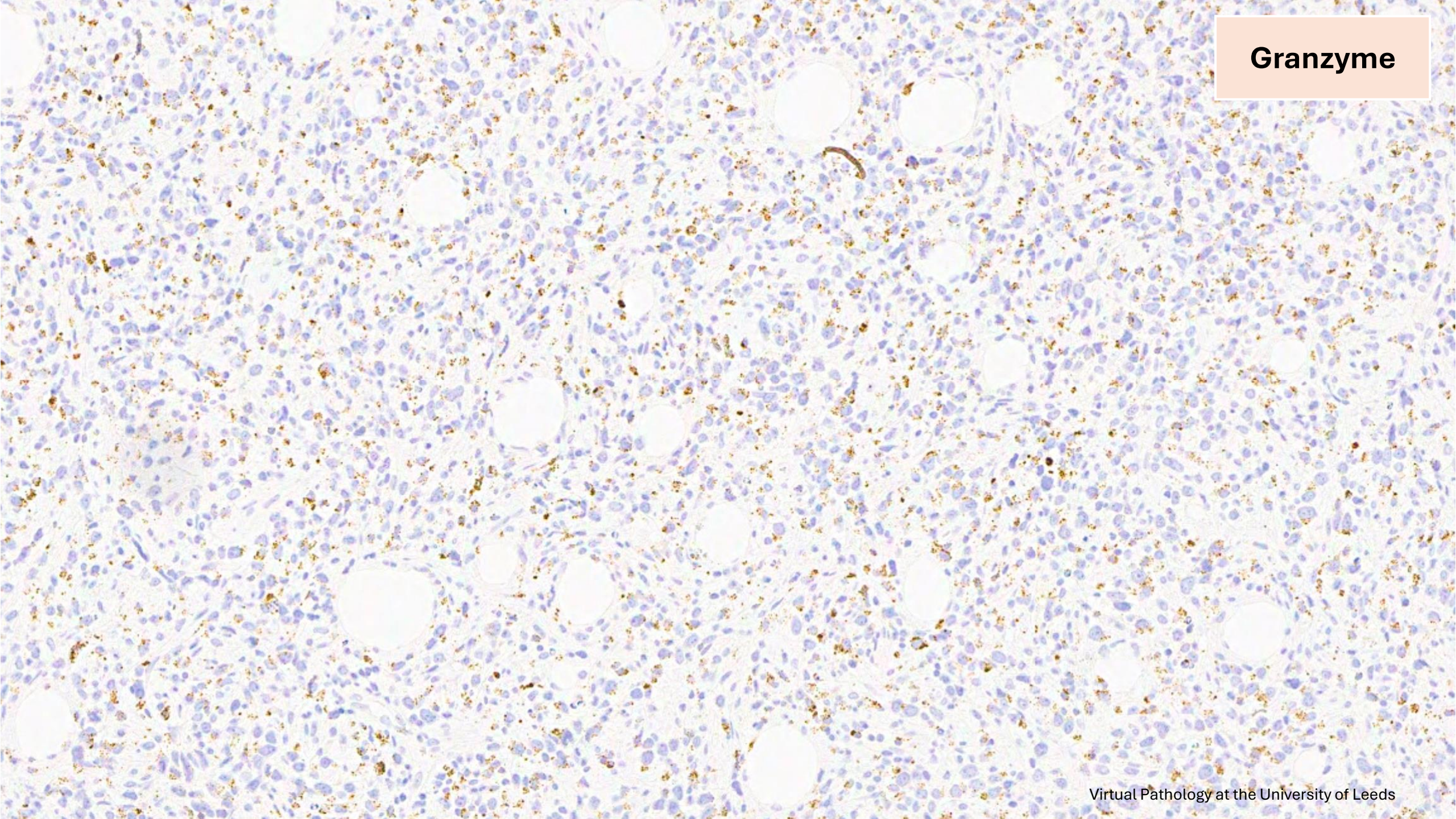
CD5



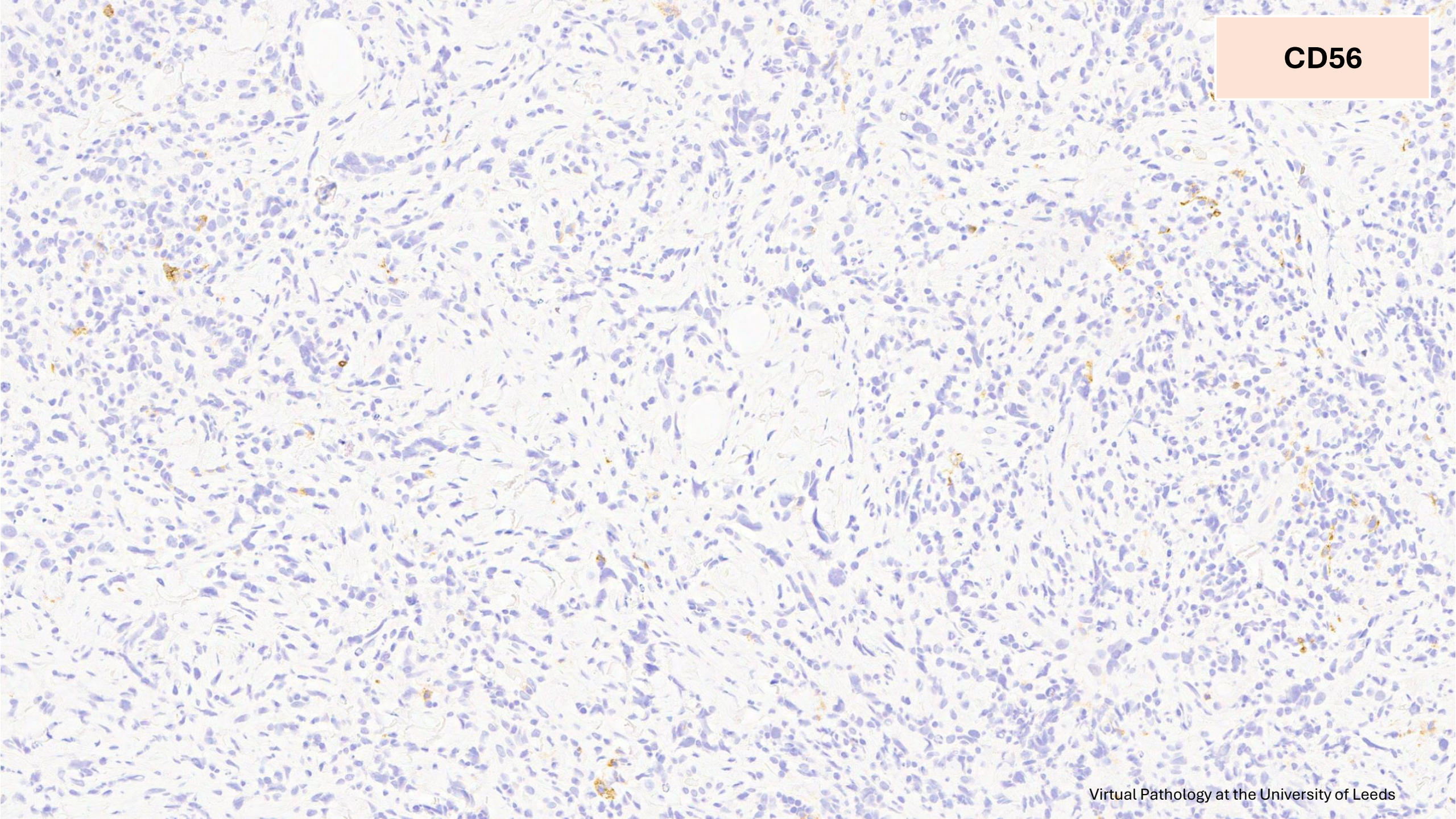
CD2



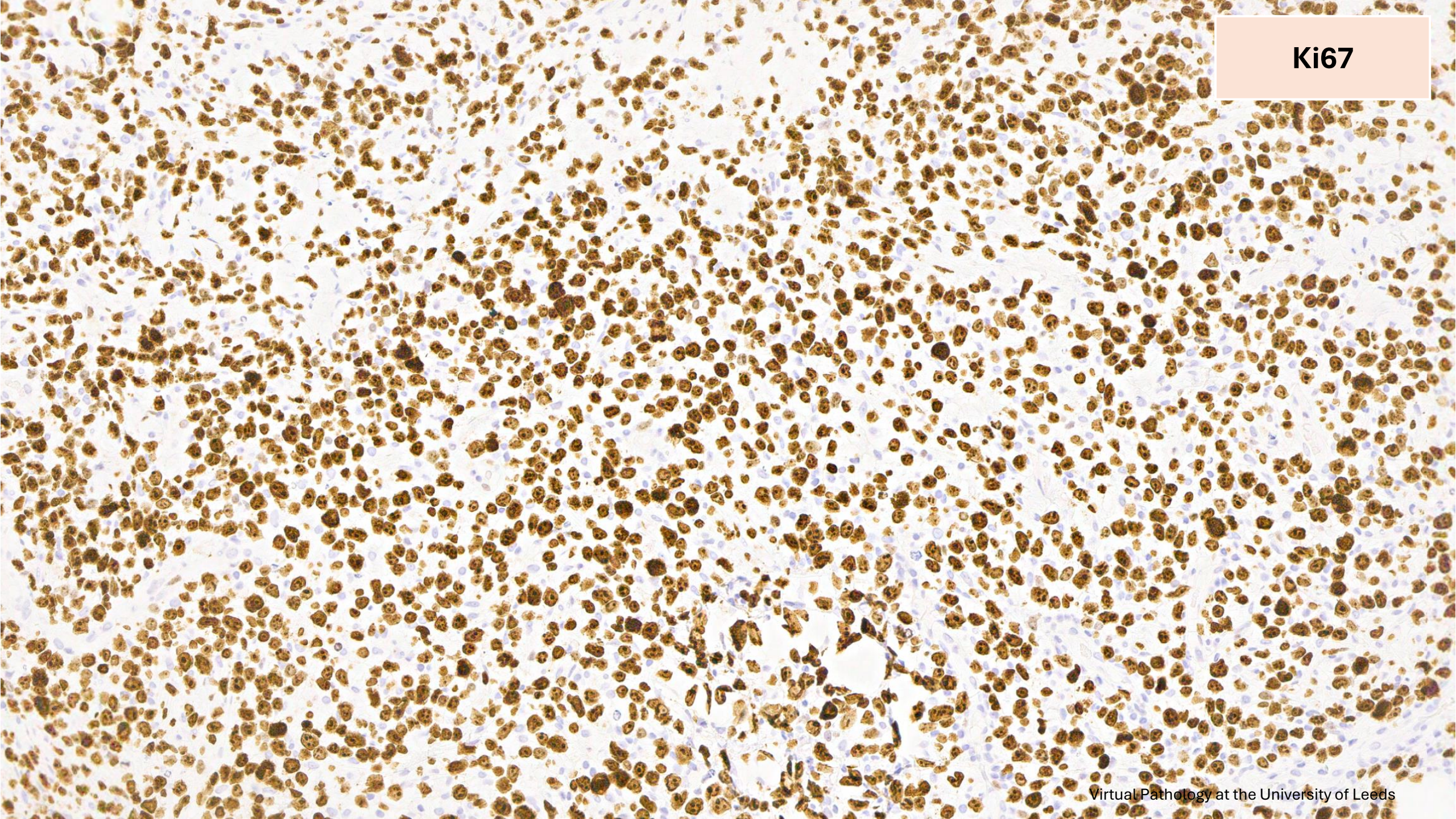
Granzyme



CD56



Ki67



MOLECULAIRE

- **Réarrangement monoclonal du TCR**
- Fusions gene JAK2
- Mutations activatrices de la voie JAK/STAT

MOLECULAIRE

- **Réarrangement monoclonal du TCR**
- Fusions gene JAK2
- Mutations activatrices de la voie JAK/STAT

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Lymphome T NK extra ganglionnaire nasal

Homme jeune

Tableau d'obstruction nasale unilatérale, rhinorrhée purulente, épistaxis récidivante et sinusite chronique

Lésions ulcéro nécrotiques des cavités nasosinusiennes et de la zone médio-faciale

CD2+

CD56+

EBER+ (association EBV)

Marqueurs cytotoxiques+

CD4- CD8-

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Mycosis fongoide CD8+

Table II. Differences between mycosis fungoides and primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8⁺ T-cell lymphoma

	Mycosis fungoides	Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8 ⁺ T-cell lymphoma
History	Long, usually years	Short, weeks to months
Clinical features		
Symptom	Itching is common	Pain is common
Precursor lesions	Usually patches at first	Plaques and tumors from start
Central ulceration	Uncommon	Very common
Extent	Localized or generalized	Generalized
Mucosal involvement	Very rare	Common
General condition	Usually good	Usually bad
Histopathology		
Epidermotropism	Early, less pronounced	All stages, marked
Keratinocyte necrosis	Rare	More common
Depth	Less deep	More deep to subcutaneous fat
Adnexal structures	In syringotropic and folliculotropic variants	Usually involved
Angiocentricity and angioinvasion	Very rare	Relatively common
Immunophenotype		
CD4	+	—
CD8	Rarely positive	Always positive
Course	Indolent, even in CD8 ⁺ cases	Aggressive
Metastatic spread		
Incidence	Rare and late	Common and early
Nodal	Common	Lymph nodes are usually spared
Extranodal	Lung, spleen, and liver	Lung, testis, and CNS
Therapy		
Conventional therapy for CD4 ⁺ CTCL	Usually effective	Not effective, some may worsen
Systemic chemotherapy	Rarely needed	Almost always needed
Prognosis	Good	Poor

CNS, Central nervous system; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma

Nofal A, Abdel-Mawla MY, Assaf M, Salah E. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. J Am Acad Dermatol. 2012 Oct;67(4):748-59. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.043. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22226429.

BILAN INITIAL

Examen clinique

➤ Type de lésion, nombre de tumeurs, surface corporelle, aires ganglionnaires

Biopsie cutanée

➤ Examen histologique et biologie moléculaire

Biologie

➤ Bilan standard avec LDH, immunophénotypage lymphocytaire, clonalité sanguine, beta2microglobulinémie

Radiologie

➤ Scanner TAP (ou TEP TDM) avec IRM cérébrale

Biopsie ganglionnaire

➤ Si ADP suspecte > 1.5cm : biopsie ganglionnaire (histologie et clonalité)

STADES

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 contiguës 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 deux régions cutanées non contiguës

T3b : multiples lésions touchant plus de trois régions du corps

N : atteinte ganglionnaire :

N0 : absence d'adnéopathie clinique ou d'envahissement histologique ganglionnaire

N1 : atteinte ganglionnaire périphérique dans l'aire ganglionnaire (1 adénopathie) de drainage de l'atteinte cutanée

N2 : atteinte d'au moins 2 adénopathies ou d'au moins une adénopathie en dehors d'une aire ganglionnaire de drainage

N3 : atteinte d'une adénopathie profonde

M0 : absence d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale : doit être documentée histologiquement

Par définition un lymphome cutané primitif non épidermotrope est N0, M0 au diagnostic.

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer ; ISCL : *International society for cutaneous lymphoma* ; MF : syndrome de Sézary ; SS : syndrome de Sézary.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- **Pronostic médiocre**
- Survie à 5 ans < 20%
- **Atteinte ganglionnaire et métastatique fréquente**
- Phénotype CD2/CD71 serait associé à une forme plus agressive
- Phénotype CD21/CD7 à une forme moins agressive
- Résistance aux traitements

LYMPHOME T

LYMPHOME T CUTANE CD8+ EPIDERMOTROPE AGRESSIF CYTOTOXIQUE

	INDOLENT	AGRESSIF
Lymphome T 75% des cas	MF stade précoce Lymphoprolifération CD30 -Papulose lymphomatoïde -Lymphome anaplasique Lymphoprolifération CD4 à petites et moyennes cellules Lymphoprolifération CD8 acrale Lymphome T sous cutané type panniculite	MF stade avancé Syndrome de Sezary Lymphome T γ/δ Lymphome T CD8 cytotoxique Lymphome T NOS (inclassable)
Lymphome B 25% des cas	Lymphome B de la zone marginale Lymphome B centro folliculaire	Lymphome B à grandes cellules, type jambe Lymphome B intra-vasculaire

TRAITEMENTS

- Non codifié
- Urgent
- Prise en charge conjointe avec hématologues
- Polychimiothérapie

1% des lymphomes cutanés
Très rare

Diagnostic repose sur clinique + histologie + immunohistochimie + moléculaire

Papules, nodules ou tumeurs
Caractere éruptif (**rapidité d'évolution**)
Caractère disséminé
Ucération et/ou **nécrose**
Atteinte muqueuse fréquente
Signes généraux

Possible forme papules hyperkératosiques diffuses (anciennement "Ketrone Goodman disease")

Lymphoprolifération clonale **LT CD8+ atypiques avec épidermotropisme**

Trou phénotypique possible
Réarrangement monoclonal TCR

Diagnostics différentiels :

MF CD8+ épidermotropisme commun mais clinique distincte

Lymphome T NK nasal

Pronostic médiocre

Atteinte ganglionnaire et métastases fréquente

Traitement non codifié, polychimiothérapie
Résistance aux thérapeutiques

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Guitart J et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas: reappraisal of a provisional entity in the 2016 WHO classification of cutaneous lymphomas. *Mod Pathol*. 2017 May;30(5):761-772.
- 2/ Berti E, et al. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*. 1999 Aug;155(2):483-92.
- 3/ Agnarsson BA, et al. Cutaneous T cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Apr;22(4):569-77.
- 4/ García-Herrera A, Calonje E. Cutaneous Lymphomas with Cytotoxic Phenotype. *Surg Pathol Clin*. 2017 Jun;10(2):409-427.
- 5/ Swallow MA et al Clinical and Histologic Variants of CD8+ Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2024 Sep 5;16(17):3087.

BIBLIOGRAPHIE

6/ Kato K, et al. Molecular genetic and cytogenetic analysis of a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2016 Feb;103(2):196-201

7/ Robson A, 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 Oct;67(4):425-41

8/ Marzano AV, Fatal CD8+ epidermotropic cytotoxic primary cutaneous T-cell lymphoma with multiorgan involvement. *Dermatology*. 2005;211(3):281-5

9/ Gormley RH, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Feb;62(2):300-7.

10/ Carlesimo M, et al. A Case of Ketrin-Goodman Disease. *Case Rep Dermatol*. 2009 Sep 12;1(1):39-43.

BIBLIOGRAPHIE

11/ Nofal A, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. J Am Acad Dermatol. 2012 Oct;67(4):748-59.

12/ Al Aoun SM, et al. Durable remission of a patient with primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021 Mar;14(1):71-75

13/ Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés, M. Beylot-Barry, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2010) 137, 611—621

14/ Cyrenne BM, et al. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8+ T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin. Int J Dermatol. 2017 Dec;56(12):1448-1450

15/ Bouayad N, et al. Lymphome T/NK nasal: à propos de deux cas rares [Nasal NK/T-cell lymphoma: about two rare cases]. Pan Afr Med J. 2018 Jun 19;30:141. French. doi: 10.11604/pamj.2018.30.141.7721. PMID: 30374387; PMCID: PMC6201606.

1/ Syndrome de Sezary

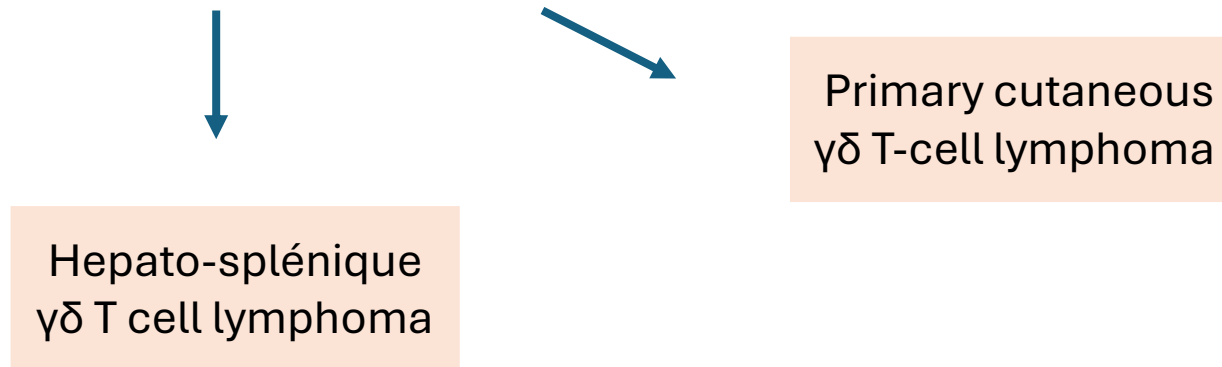
2/ Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique

3/ Lymphome T gamma/delta

4/ Lymphome NOS

INTRODUCTION

- **Lymphoprolifération clonale dans la peau et le tissu sous cutané de lymphocytes T cytotoxiques matures activés avec TCR de phénotype delta/gamma**
- Classification OMS 2016



EPIDEMIOLOGIE

- **1% des lymphomes cutanés**
- Très rare
- Age médian 60 ans
- Sexe ratio équilibré
- Peu de cas pédiatriques

PHYSIOPATHOLOGIE

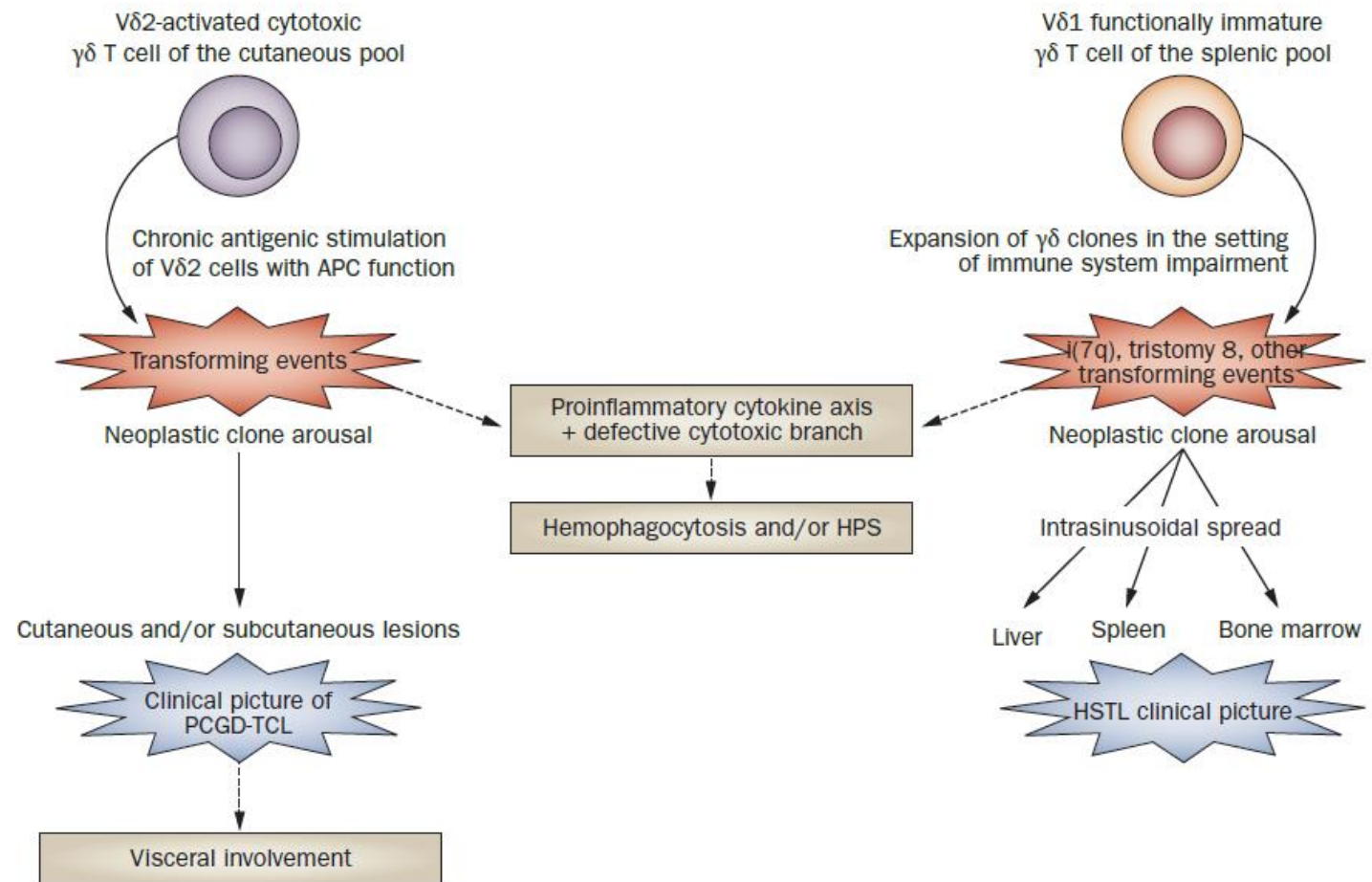


Figure 2 | A schematic overview of the presumptive pathogenesis of HSTL and PCGD-TCL, the two main $\gamma\delta$ T-cell lymphoma entities. $\gamma\delta$ T-cell homeostasis may be perturbed by different triggers that include chronic antigenic stimulation and immune system impairment. In genetically prone individuals, the accumulation of mostly unrecognized transforming events could lead to neoplastic clone arousal and overt development of the clinical picture. Abbreviations: APC, antigen-presenting cell; HPS, hemophagocytic syndrome; HSTL, hepatosplenic T-cell lymphoma; PCGD-TCL, primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma; V, variable.

Tripodo C, Iannitto E, Florena AM, Pucillo CE, Piccaluga PP, Franco V, Pileri SA. Gamma-delta T-cell lymphomas. Nat Rev Clin Oncol. 2009 Dec;6(12):707-17. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.169. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19901919.

CLINIQUE

Plaques profondes indurées ou tumeurs

Lésions souvent généralisées

Souvent **ulcérées voire nécrotiques**

Evolution rapide

Le plus souvent en regard des extrémités

Atteinte muqueuse fréquente

Lipoatrophie séquellaire

Signes généraux avec fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes

Possible atteinte extra cutanée



Alberti-Violetti S, Primary Cutaneous Gamma-Delta T Cell Lymphomas: A Case Series and Overview of the Literature. *Dermatopathology (Basel)*. 2021 Nov 17;8(4):515-524. doi: 10.3390/dermatopathology8040054. PMID: 34842638; PMCID: PMC8628721.

CLINIQUE



Skin Lymphoma, L. Cerroni,
5^e édition Wiley

CLINIQUE



Toro JR, Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3407-12. doi: 10.1182/blood-2002-05-1597. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12522013.

HISTOPATHOLOGIE

- Infiltrat de lymphocytes atypiques de moyenne à grande taille avec noyau irrégulier, chromatine dense et cytoplasme éosinophile **dans le tissu sous cutané mais aussi le derme et l'épiderme**
- 3 patterns : sous cutané, dermique et épidermique
- Angiodestruction, nécrose, phagocytose

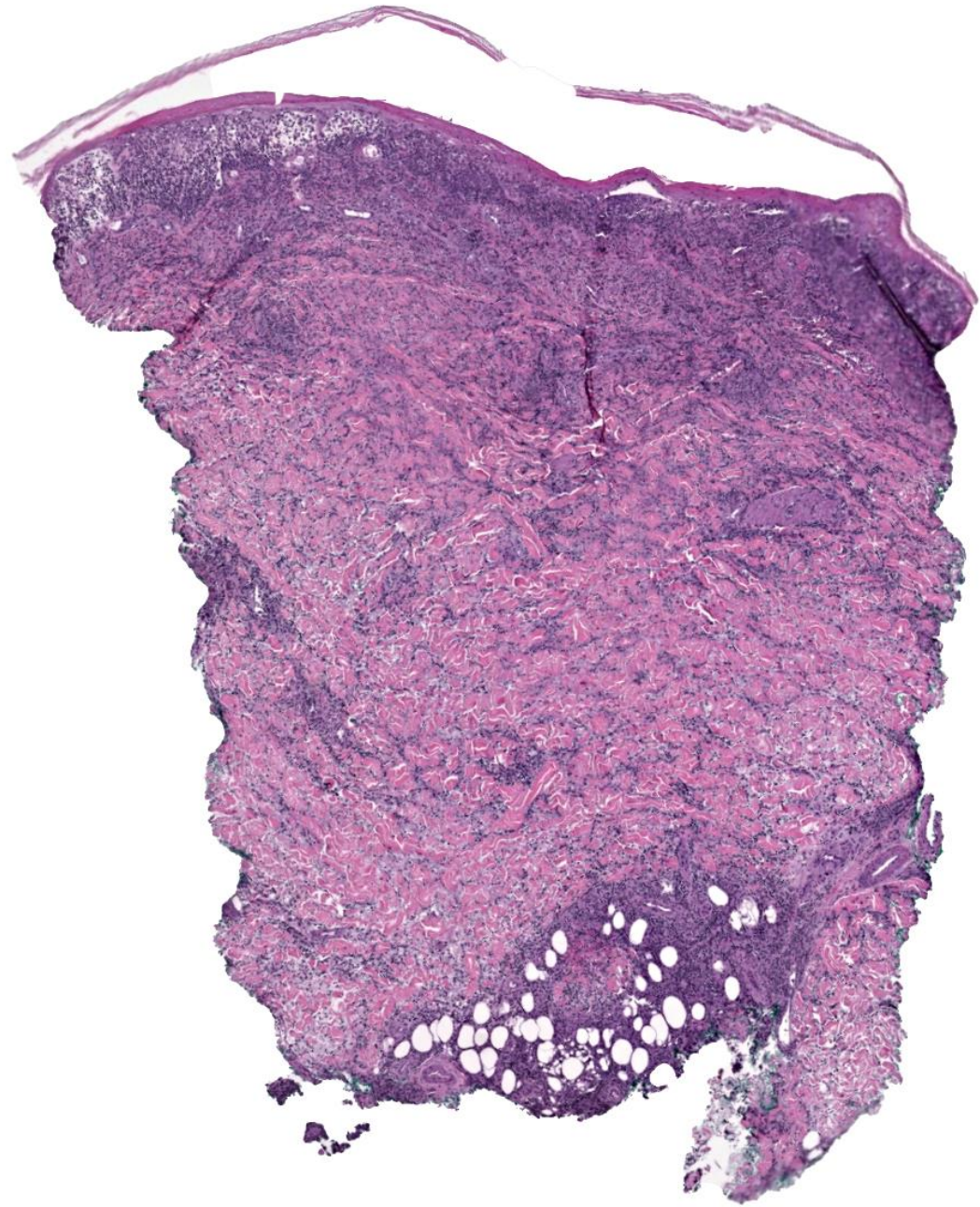
IMMUNOHISTOCHEMIE

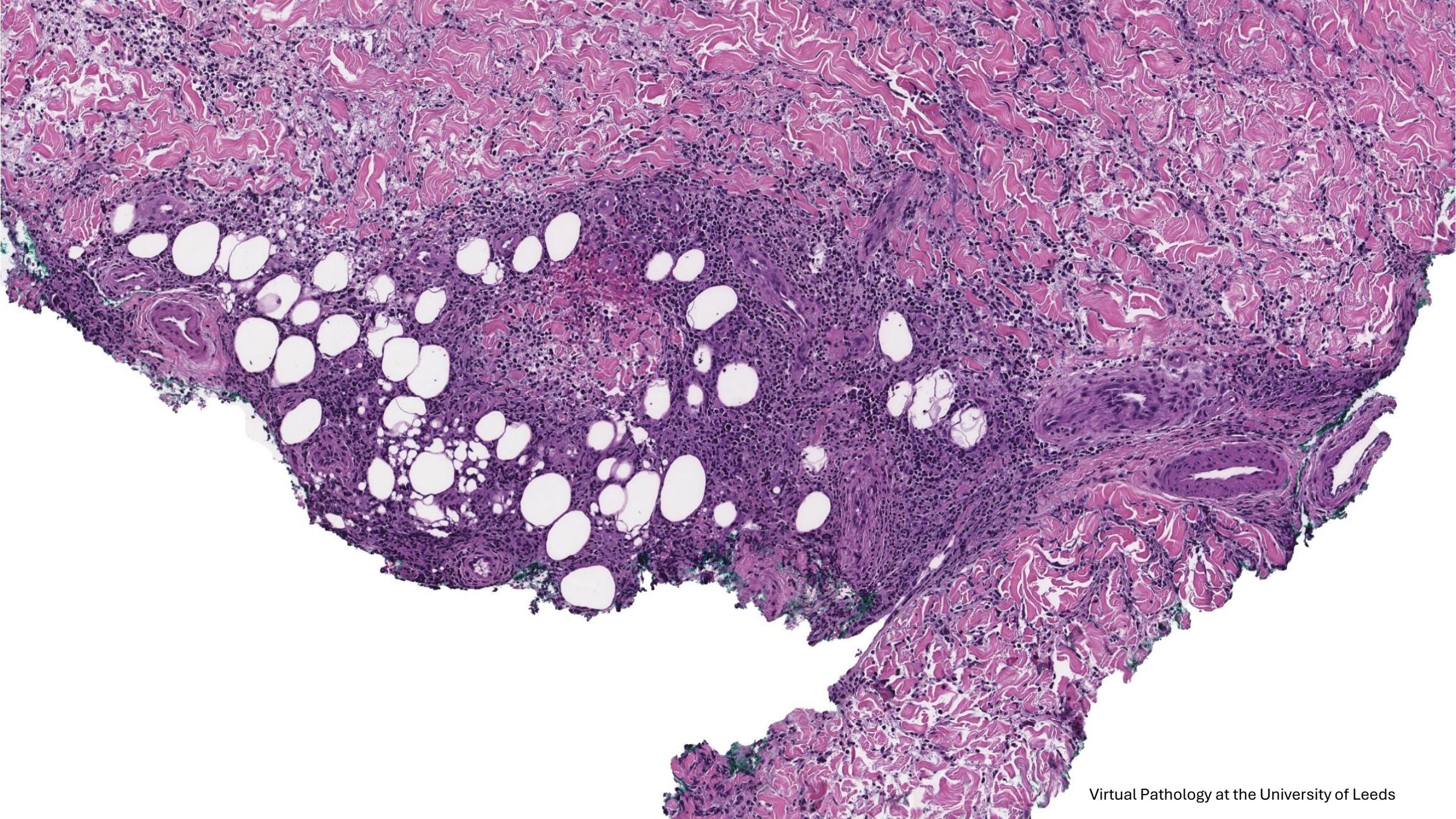
Classiquement :

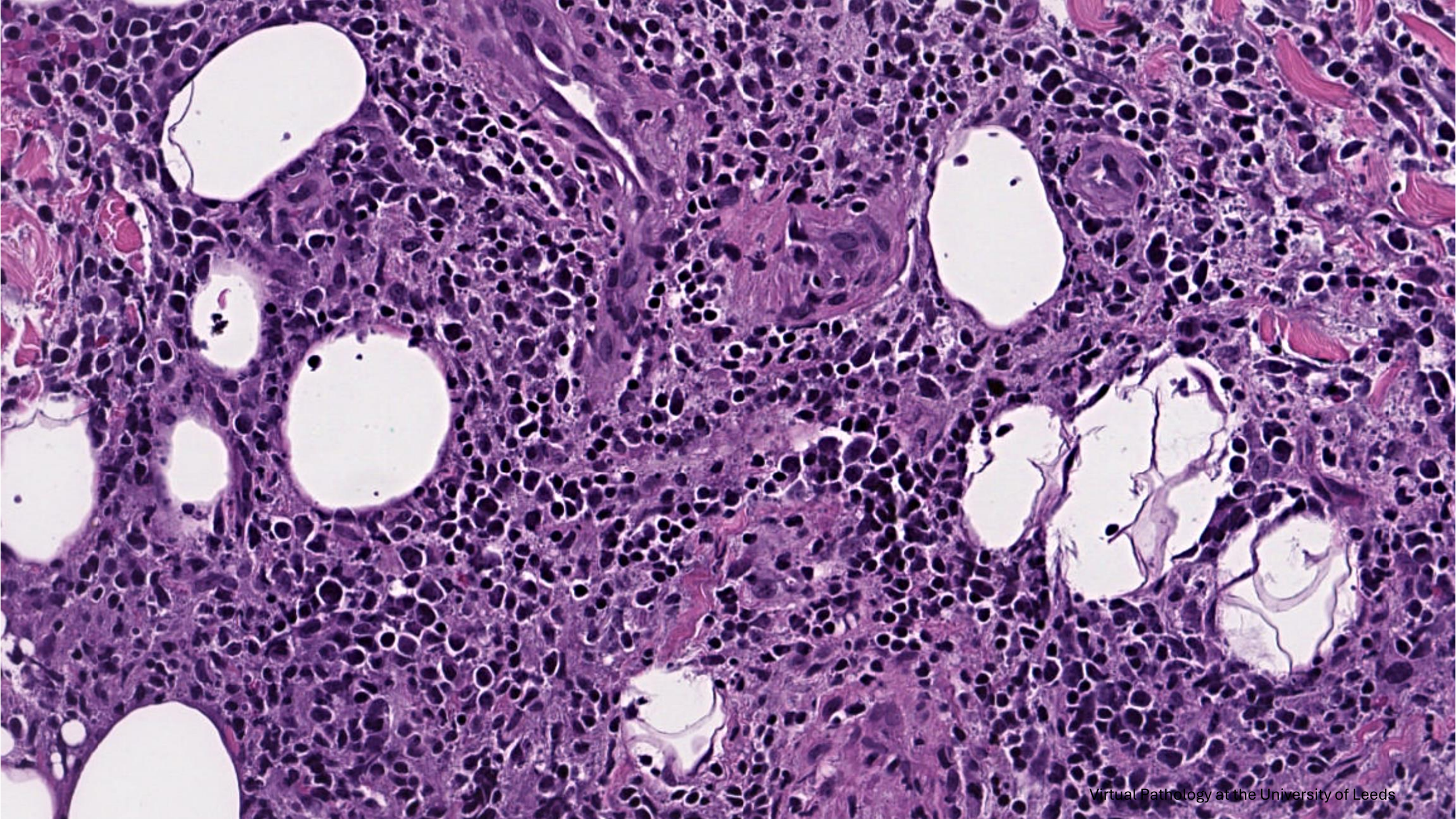
- **CD4-**, **CD8-**, **CD56+**, CD30-, CD20-, EBER-
- **TCR gamma/delta +**
- TCR alpha/beta -, Beta F1 -
- **Expression de proteines cytotoxiques**
- Perte d'expression de CD5 (majoritairement), avec CD7+ et CD2+
- Indice de proliferation élevé
- Angiotropisme

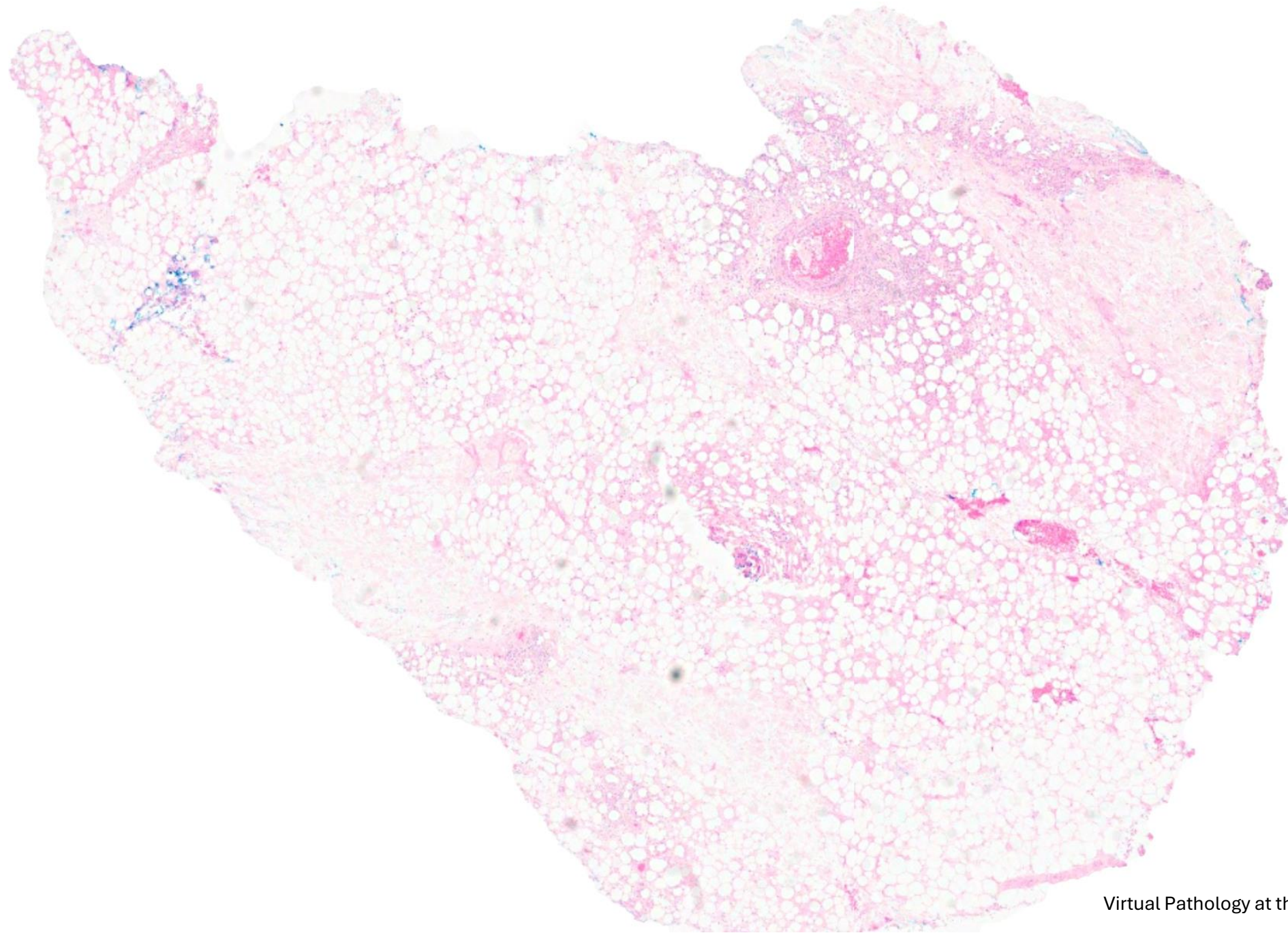
Plus rarement :

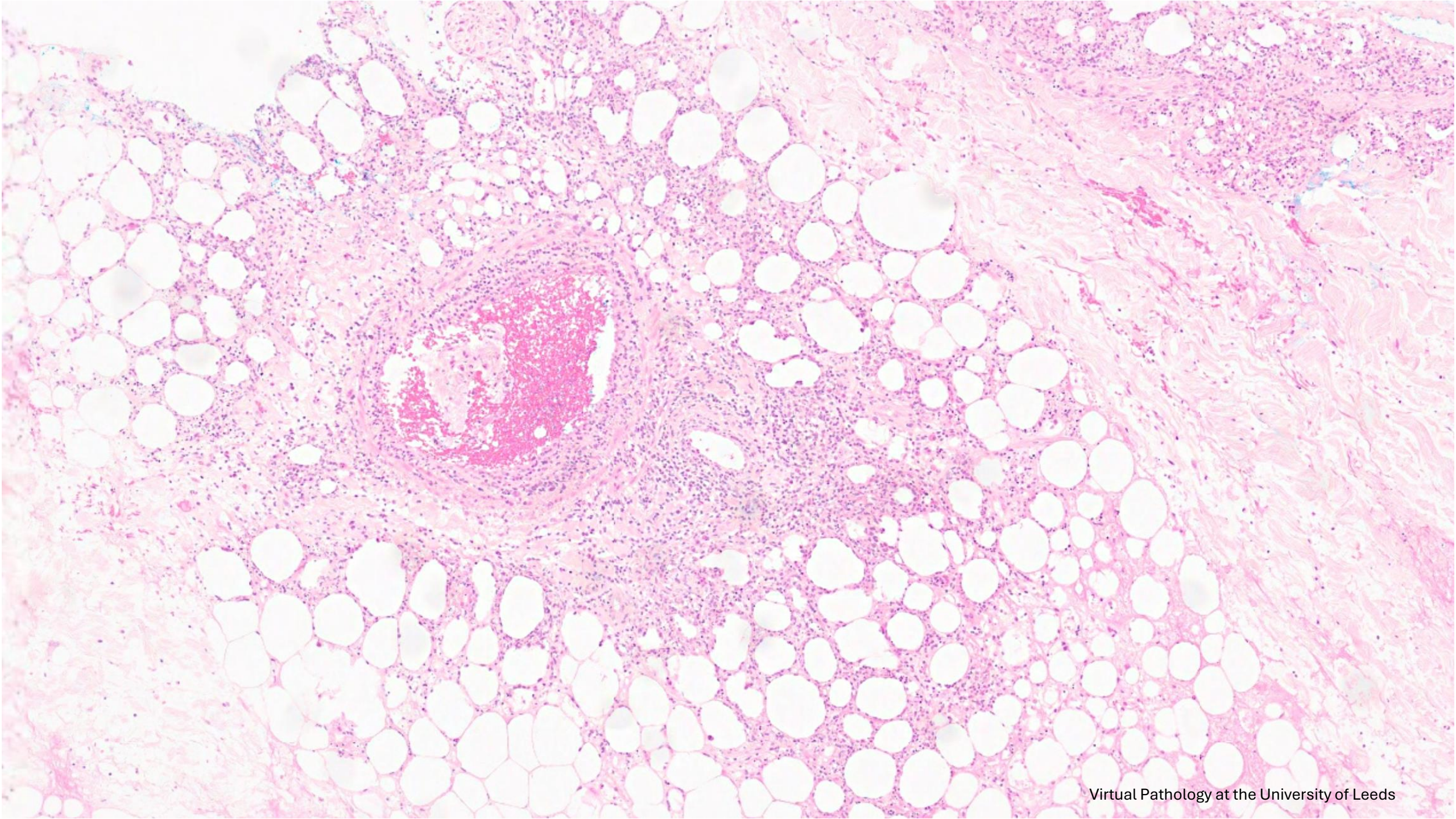
- **CD4-,CD8+**
- **CD56-**
- CD30+

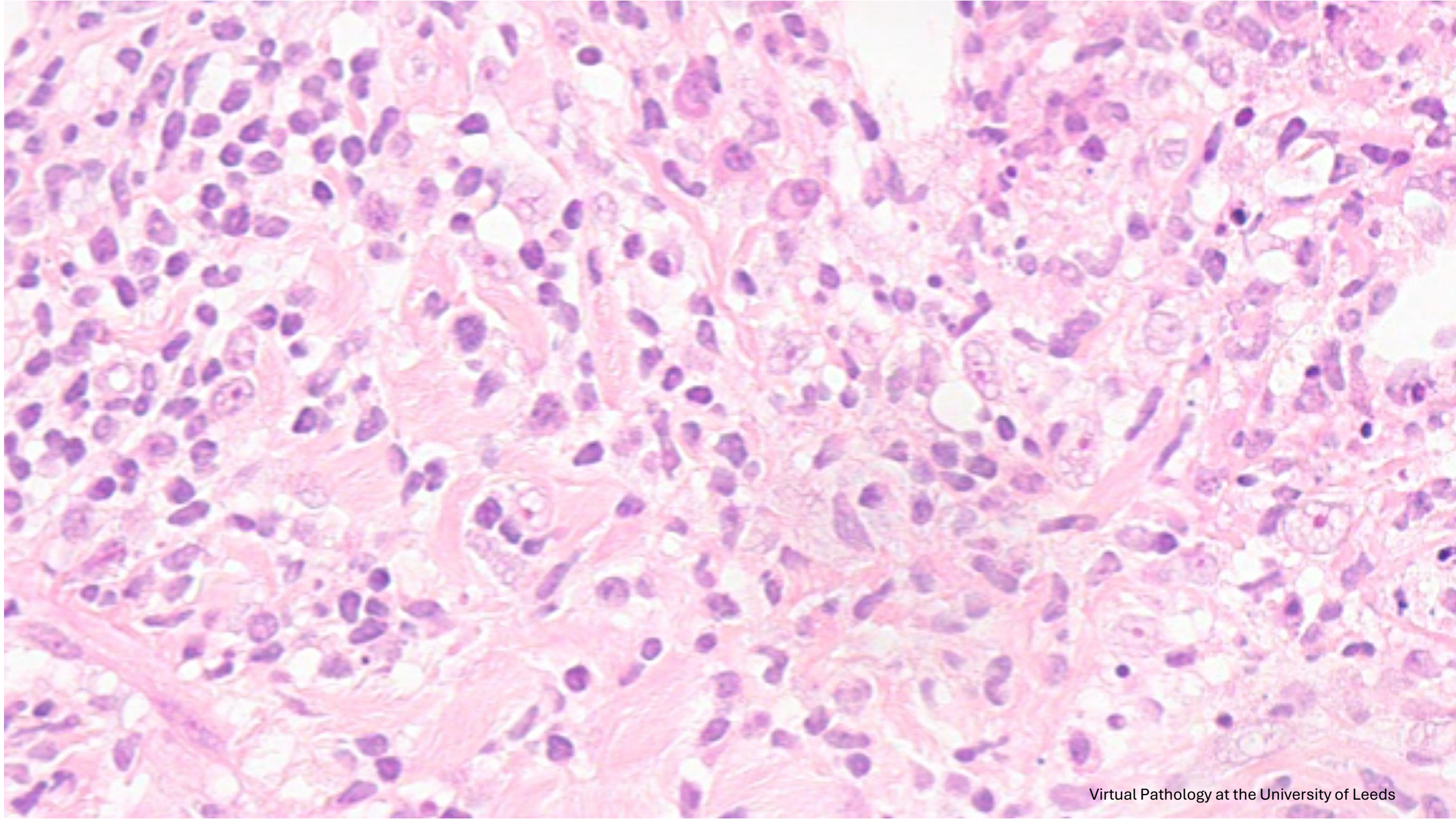




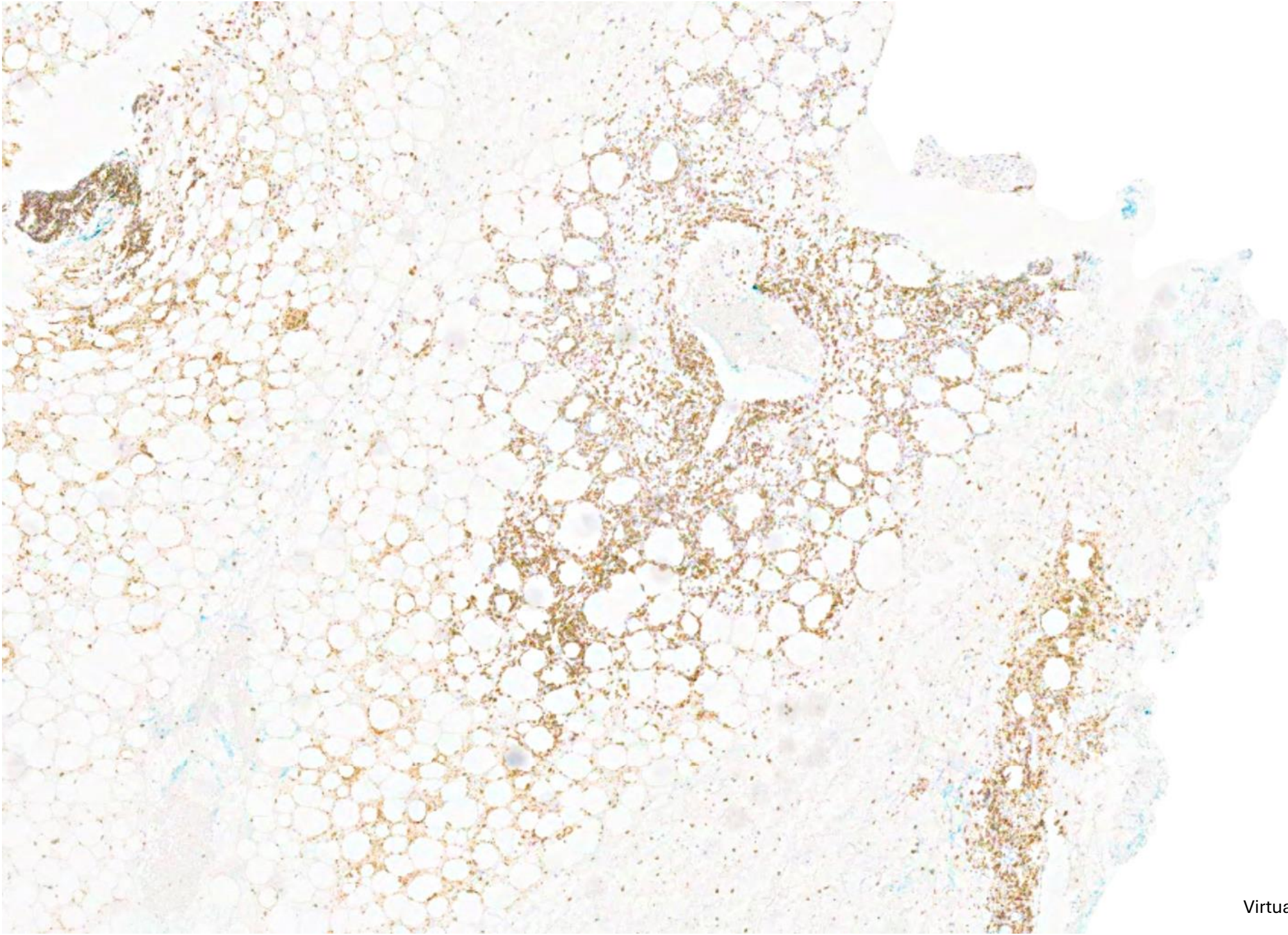




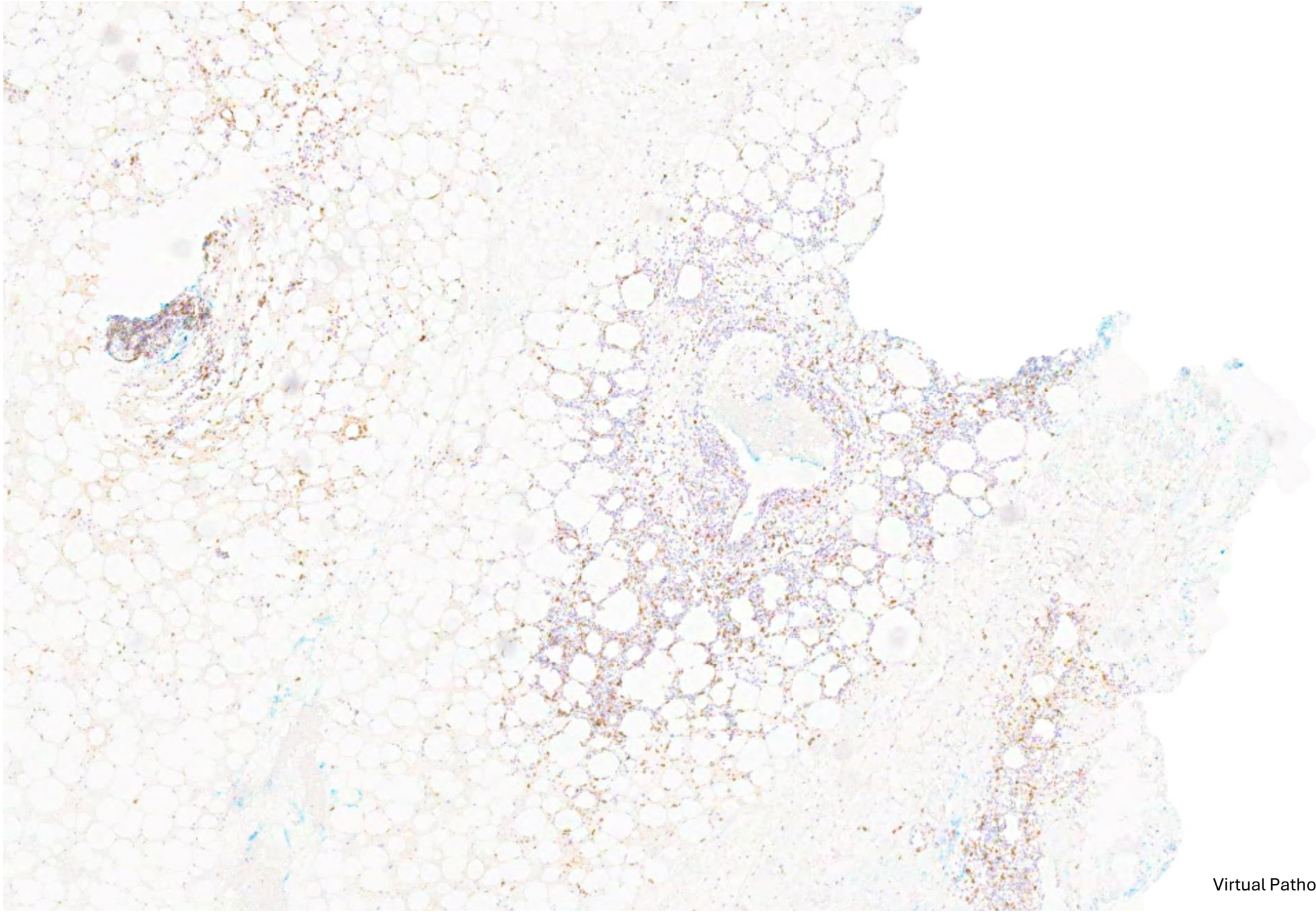




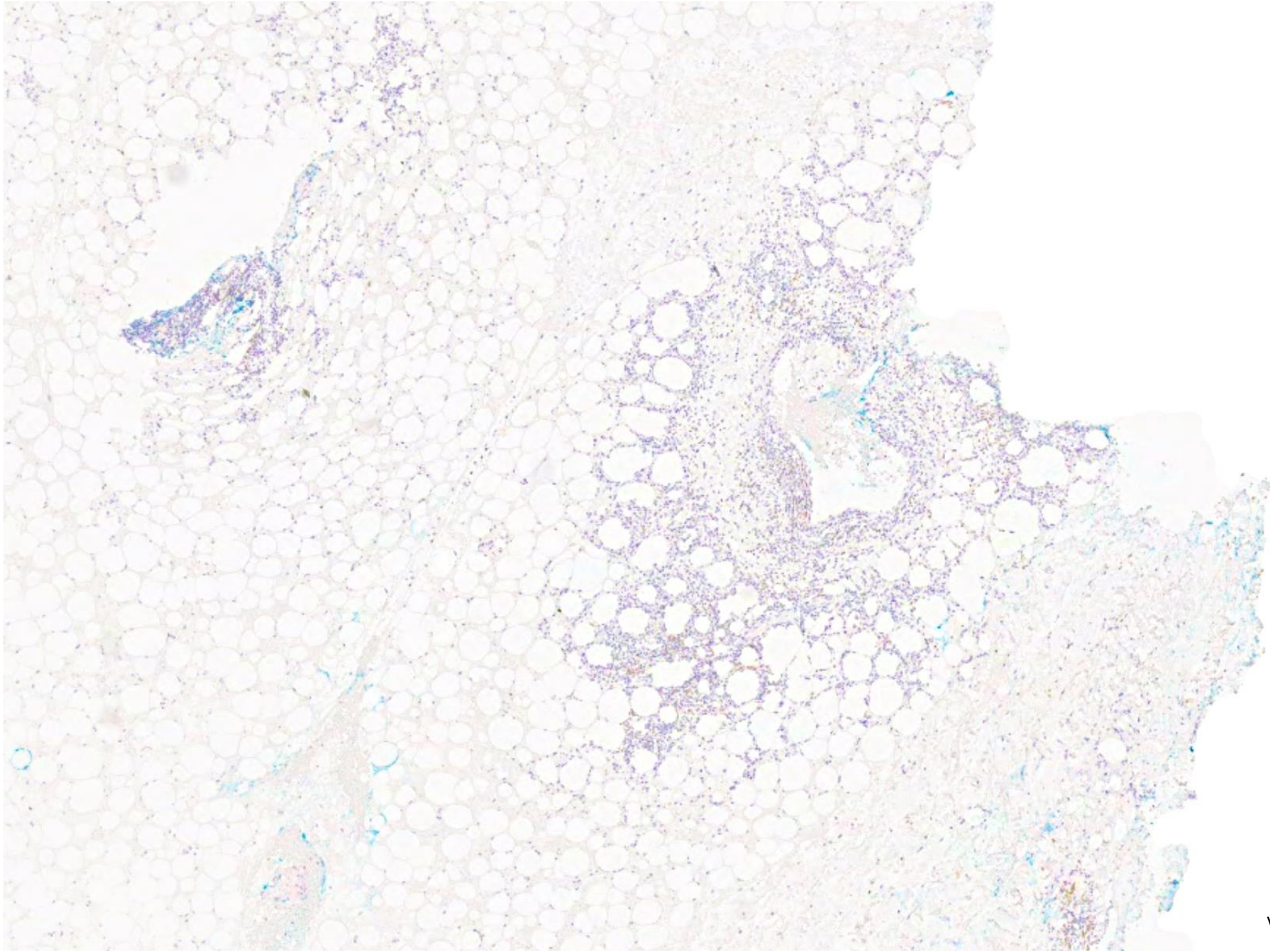
CD3



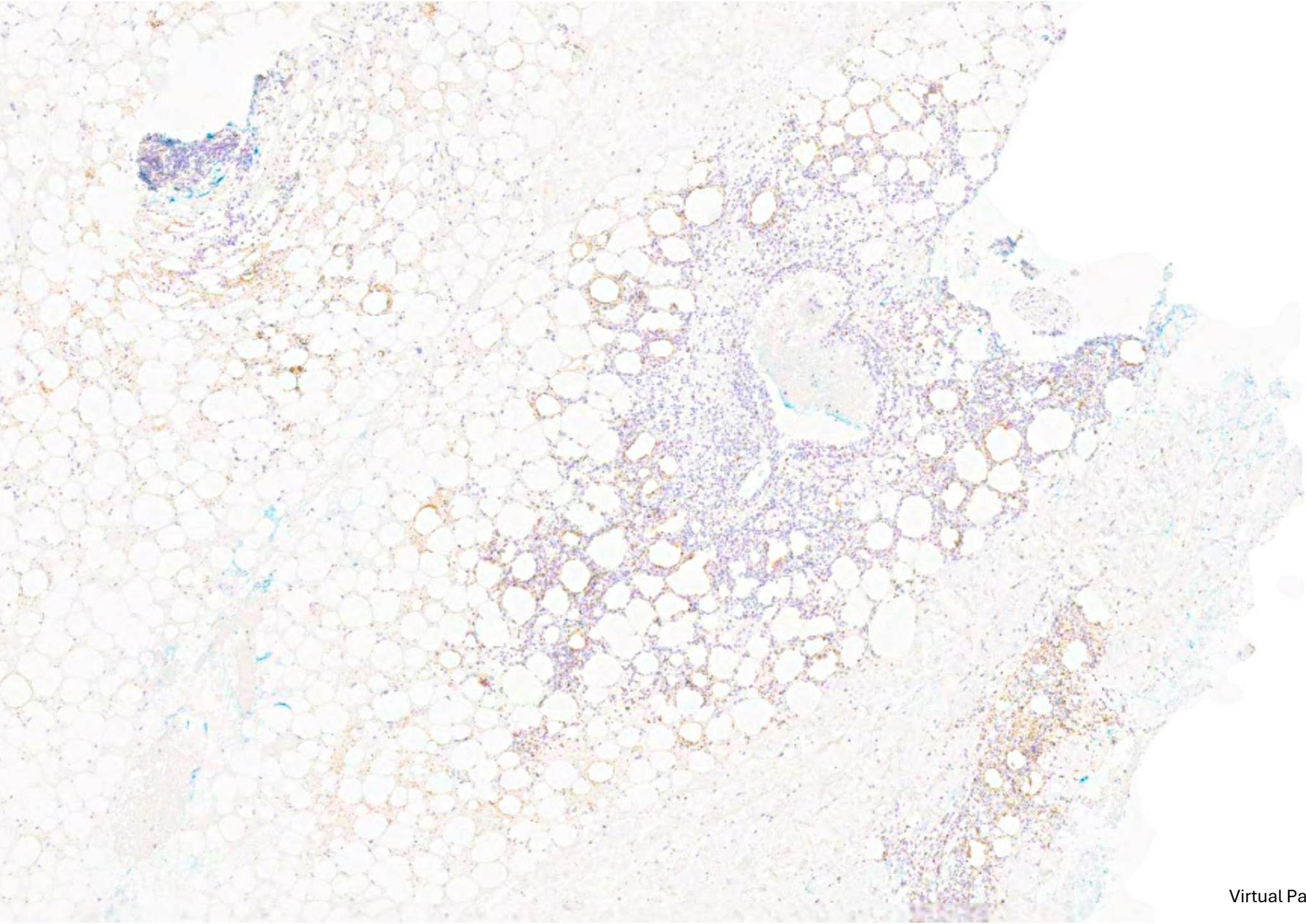
CD4



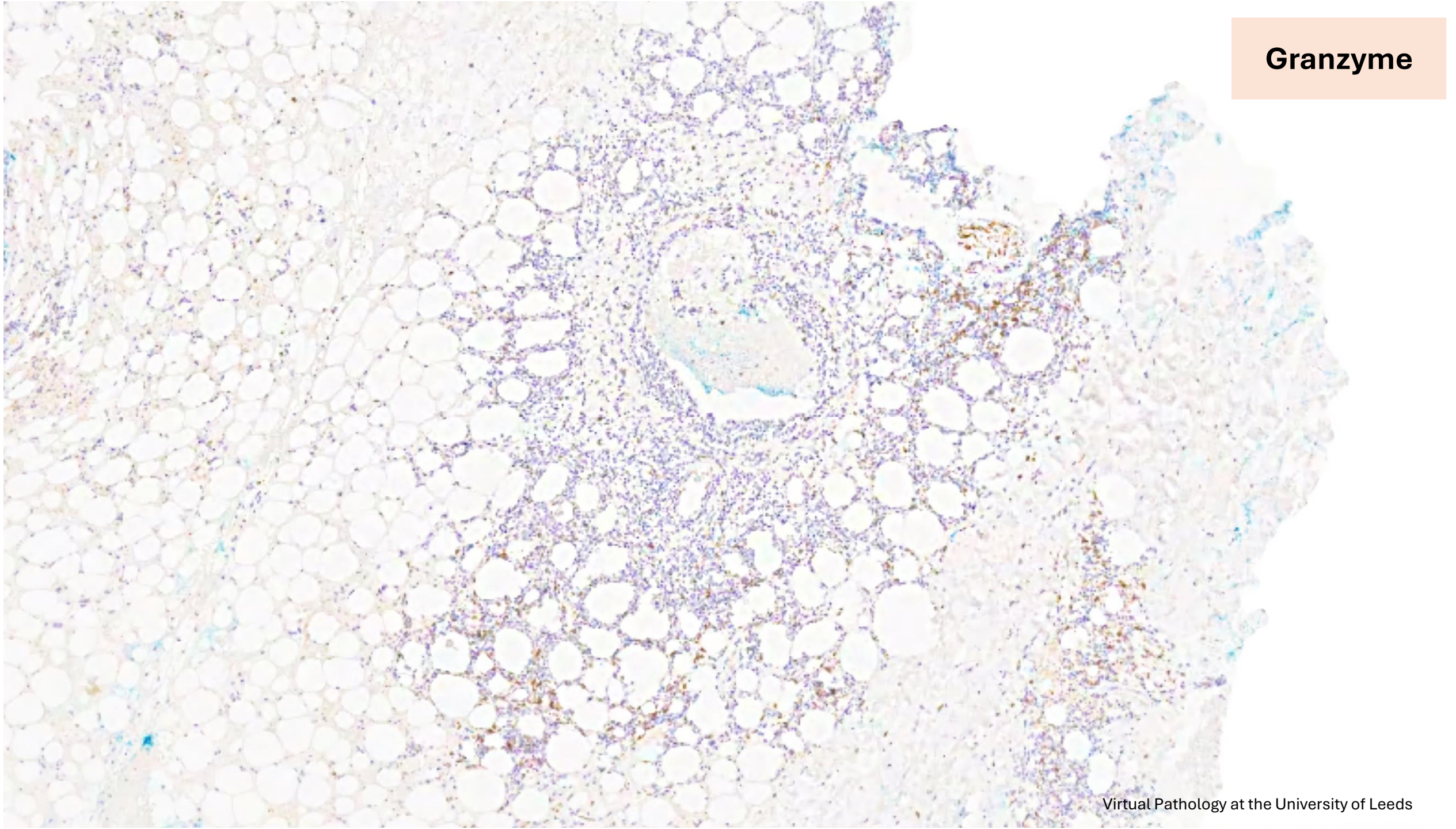
CD8



CD56



Granzyme



MOLECULAIRE

- Réarrangement clonal du TCR
- Anomalies génétiques (amplification ou délétion) chromosome 1, 15, 7, 9 et 18
- Mutation d'oncogène

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- **Pronostic médiocre**
- Survie à 5 ans < 20%
- Survenue de **syndrome d'activation macrophagique fréquent (50% des cas)**
- Résistance aux traitements

STADES

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 contiguës 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 deux régions cutanées non contiguës

T3b : multiples lésions touchant plus de trois régions du corps

N : atteinte ganglionnaire :

N0 : absence d'adnéopathie clinique ou d'envahissement histologique ganglionnaire

N1 : atteinte ganglionnaire périphérique dans l'aire ganglionnaire (1 adénopathie) de drainage de l'atteinte cutanée

N2 : atteinte d'au moins 2 adénopathies ou d'au moins une adénopathie en dehors d'une aire ganglionnaire de drainage

N3 : atteinte d'une adénopathie profonde

M0 : absence d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale : doit être documentée histologiquement

Par définition un lymphome cutané primitif non épidermotrope est N0, M0 au diagnostic.

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer ; ISCL : *International society for cutaneous lymphoma* ; MF : syndrome de Sézary ; SS : syndrome de Sézary.

LYMPHOME T

LYMPHOME T GAMMA/DELTA ($\gamma\delta$)

	INDOLENT	AGRESSIF
Lymphome T 75% des cas	MF stade précoce Lymphoprolifération CD30 -Papulose lymphomatoïde -Lymphome anaplasique Lymphoprolifération CD4 à petites et moyennes cellules Lymphoprolifération CD8 acrale Lymphome T sous cutané type panniculite	MF stade avancé Syndrome de Sezary Lymphome T γ/δ Lymphome T CD8 cytotoxique Lymphome T NOS (inclassable)
Lymphome B 25% des cas	Lymphome B de la zone marginale Lymphome B centro folliculaire	Lymphome B à grandes cellules, type jambe Lymphome B intra-vasculaire

BILAN INITIAL

Examen clinique

➤ Type de lésion, nombre de tumeurs, surface corporelle, aires ganglionnaires

Biopsie cutanée

➤ Examen histologique et biologie moléculaire

Biologie

➤ Bilan standard avec LDH, immunophénotypage lymphocytaire, clonalité sanguine, beta2microglobulinémie + bilan auto immun et quantiféron

Radiologie

➤ Scanner TAP (ou TEP TDM) avec IRM cérébrale

Biopsie ganglionnaire

➤ Si ADP suspecte > 1.5cm : biopsie ganglionnaire (histologie et clonalité)

TRAITEMENTS

- Polychimiothérapies type CHOP
- Allogreffe de cellules souches hémaopoïétiques
- Souvent inefficaces

DIAGNOSTICS DIFFENTIELS

Lymphome T panniculite

Willemze R. Cutaneous lymphomas with a panniculitic presentation. Semin Diagn Pathol. 2017 Jan;34(1):36-43. doi: 10.1053/j.semdp.2016.11.009. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27986433.

Distinguishing features between PTCL and PCGD-TCL⁵.

	SPTCL	PCGD-TCL
Immunophenotype	TCR-β, CD4–, CD8+, CD56–	TCR-γ/δ+, CD4–, CD8–, CD56+ / –
Architecture	Subcutaneous	Subcutaneous and/or epidermal/dermal
Clinical features	Nodules and plaques; rarely ulceration; association with auto-immune disorders (20%), including reported cases of coexistence of SPTLC and lupus erythematosus	Nodules and plaques Ulceration common
HPS	Uncommon (15–20%)	Common (50%)
5-year survival	80% ^a	10–20%
Treatment	Systemic steroids and immunomodulatory agents	Systemic chemotherapy

SPTCL: subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma;
PCGD-TCL: primary cutaneous γ/δ T-cell lymphoma.
HPS: hemophagocytic syndrome.

^a 5-year survival: 91% in patients with HPS, 46% in patients with HPS.⁵

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Dans une moindre mesure :

Etiologies de panniculite avec altération de l'état général :
Causes infectieuses ou auto-immunes

1% des lymphomes cutanés

Très rare

Age moyen 60 ans

Sexe ratio équilibré

Cas pédiatriques rares

**Nodules ou plaques ulcérées
nécrotiques**

Atteinte diffuse, **évolution rapide**

Atteinte extra cutanée fréquente

**Signes généraux avec AEG
importante**

Lymphoprolifération clonale **LT cytotoxique $\gamma\delta$**

Infiltrat lymphocytaires atypiques sous cutané mais aussi
dermique et épidermique

CD4-, CD8-, CD56+, protéines cytotoxiques

Réarrangement monoclonal TCR

Lymphome agressif, pronostic médiocre

Syndrome d'activation macrophagique dans 50% des cas

Survie à 5 ans < 20%

Polychimiothérapie

Résistance thérapeutique importante

BIBLIOGRAPHIE

- 1/ De Leval L, Gaulard P, Dogan A. A practical approach to the modern diagnosis and classification of T- and NK-cell lymphomas. *Blood*. 2024 Oct 31;144(18):1855-1872.
- 2/ Tripodo C, et al. Gamma-delta T-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Dec;6(12):707-17.
- 3/ Foppoli M, Ferreri AJ. Gamma-delta t-cell lymphomas. *Eur J Haematol*. 2015 Mar;94(3):206-18.
- 4/ Alberti-Violetti S, Primary Cutaneous Gamma-Delta T Cell Lymphomas: A Case Series and Overview of the Literature. *Dermatopathology (Basel)*. 2021 Nov 17;8(4):515-524.
- 5/ Koch R, et al. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Dec;7(12):1065-7.
- 6/ Kerbout M, Mekouar F, Bahadi N, El Omri N, Assoufi N, El Qatni M, Mikdame M, Ghafir D. A rare pediatric case of cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 Jul-Aug;72(4):483-5.

BIBLIOGRAPHIE

7/ Muhsen IN, et al. Diagnostic and Prognostic Characteristics of Primary Cutaneous Gamma Delta T-cell Lymphomas. Clin Hematol Int. 2022 Jun 22;4(1-2):1-10.

8/ Skin Lymphoma, L. Cerroni, 5e édition Wiley

9/ Toro JR, Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2003 May 1;101(9):3407-12

10/ Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés, M. Beylot-Barry, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2010) 137, 611—621

11/ Willemze R. Cutaneous lymphomas with a panniculitic presentation. Semin Diagn Pathol. 2017 Jan;34(1):36-43.

12/ García-Herrera A, Calonje E. Cutaneous Lymphomas with Cytotoxic Phenotype. Surg Pathol Clin. 2017 Jun;10(2):409-427.

1/ Syndrome de Sezary

2/ Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique

3/ Lymphome T gamma/delta

4/ Lymphome NOS

- Sous type de lymphome cutané T **sans critère permettant de l'intégrer dans une entité spécifique**
- Représente **2%** des lymphomes cutanés
- Diagnostic d'exclusion
- Groupe hétérogène, présentations cliniques et histologiques variées
- Pronostic sévère avec présentation agressive, résistance thérapeutique et rechute
- Traitement par polychimiothérapie

Lymphomes T classiquement CD4+ :

- Mycosis fongoide
- Syndrome de Sezary
- Lymphoprolifération CD30 + : lymphome anaplasique à grandes cellules et papulose lymphomatoïde (sauf type D)
- CD4+ lymphoprolifération à petites et moyennes cellules

Lymphomes T classiquement CD8+ :

- Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique
- Lymphome T sous cutané type panniculite (alpha/beta)
- Lymphome T delta/ gamma
- Lymphoprolifération CD8+ acrale
- Papulose lymphomatoïde (type D)

Lymphomes T avec épidermotropisme

- Mycosis fongoide
- Syndrome de Sezary
- Lymphome T CD8+ épidermotrope agressif cytotoxique
- Papulose lymphomatoide (type B)