



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



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. Beylot-Barry^{a,m,*}, O. Dereure^{b,1}, B. Vergier^{c,m},
S. Barette^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)**

^a Service de dermatologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

^b Service de dermatologie, hôpital Saint-Éloi, 80, rue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex, France

^c Service de pathologie, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

^d Département de dermatologie, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^e Service de dermatologie, hôpital Avicenne, APHP, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France

^f Service de dermatologie, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, 37044 Tours, France

^g Laboratoire d'immunologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

^h Service de dermatologie, Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand, boulevard Léon-Malfreyt, 63058 Clermont-Ferrand, France

ⁱ Service de Dermatologie, hôpital Robert-Debré, CHU de Reims, avenue du Maréchal-Koenig, 51092 Reims cedex, France

^j Département de pathologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

^k Service de biologie des tumeurs, hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

^l Inserm U976, service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefauc, 75475 Paris cedex, France

^m EA 2406, université Victor-Segalen Bordeaux-2, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France

Reçu le 12 février 2010 ; accepté le 22 juin 2010

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr (M. Beylot-Barry).

¹ Les deux premiers auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction du manuscrit.

MOTS CLÉS

lymphome cutané primitif ;
Lymphome T ;
Recommandations ;
Stades ;
Traitement

KEYWORDS

Primary cutaneous lymphoma;
T-cell lymphoma;
Staging;
Treatment;
Recommendations

Résumé

Introduction. — La codification des moyens diagnostiques, du bilan initial et du traitement des lymphomes cutanés T primitifs, notamment des formes épidermotropes qui sont les plus fréquentes, est un enjeu important afin de mieux rationaliser les pratiques thérapeutiques et l'évaluation des résultats.

Méthodes. — Une analyse de la littérature et des recommandations déjà existantes a été effectuée afin d'élaborer des recommandations concernant diagnostic, bilan initial et traitement des lymphomes cutanés T primitifs.

Résultats. — Les éléments fondamentaux du diagnostic et le bilan initial sont précisés. La stratégie thérapeutique choisie, nécessairement évolutive dans le temps, doit éviter d'engager trop précocement un traitement inutilement agressif, mais également des mesures trop timorées au risque de laisser évoluer les lésions vers des stades plus avancés, de traitement délicat. Elle nécessite une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque et utilise des mesures de première et deuxième ligne, au sein desquelles il est souvent difficile d'établir une hiérarchisation des méthodes, avec une tendance actuelle à privilégier notamment en deuxième ligne des traitements combinés qui permettent de limiter la toxicité de chacun des membres de l'association. La mise sur pied d'une RCP nationale de recours est un progrès significatif dans les cas difficiles.

Conclusion. — En raison du niveau de preuve souvent limité des études existantes, peu satisfaisantes sur le plan méthodologique, les recommandations émises actuellement sont ponctuelles et devront être très régulièrement mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances. L'organisation d'études cliniques et la validation de scores d'évaluation actuellement en développement doit être encouragée.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Background. — Classification of diagnostic methods, of initial staging and of the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas, particularly the most common epidermotropic forms, constitutes an essential step in rationalising therapeutic practice and in evaluating the results of treatment.

Patients and methods. — We carried out an analysis of the literature and of existing recommendations in order to create recommendations regarding the diagnosis, initial staging and treatment of primary T-cell lymphomas.

Results. — We present the key elements of diagnosis and initial staging. The selected therapeutic strategy, which necessarily changes over time, must avoid both unnecessarily aggressive early treatment as well as an overly timid therapeutic approach that could allow lesions to rapidly progress towards more advanced stages. Regular reassessment of the benefit/risk ratio is necessary and involves the use of first- and second-line measures, in which it is difficult to establish any hierarchy, with the current tendency favouring in particular combined therapy as second-line treatment in order to limit the toxicity of each individual constituent drug within the combination. The creation of a national SPC marks significant progress in difficult cases.

Conclusion. — As a result of the offer, limited level of proof in existing studies, which are generally unsatisfactory in terms of methodology, the new recommendations described herein are timely and should be updated regularly in accordance with advances in knowledge. The organisation of clinical trials and validation of the scoring systems currently being developed should be encouraged.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

ALK1	<i>anaplastic lymphoma kinase 1</i>	ISCL	<i>International society for cutaneous lymphoma</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché	LCP	lymphome cutané primitif
BOM	biopsie ostéoméduleaire	LDH	lactate déhydrogénase
CHOP	cyclophosphamide oncovin prednisone	MF	mycosis fongoïde
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	OMS	Organisation mondiale de la santé
GFELC	Groupe français d'étude des lymphomes cutanés	PCEC	photochimiothérapie extracorporelle
HTLV1	<i>human T-cell lymphotropic virus 1</i>	PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
		PUVA	psoralène + ultraviolets A
		RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
		RNA	<i>ribonucleic acid</i>

SS	syndrome de Sézary
SUV	<i>standardized uptake values</i>
SWAT	<i>severity weighted assessment tool</i>
TDM	tomodensitométrie
TEP-scan	tomographie à émission de positons
TNMB	<i>tumor node metastasis blood</i>
UVB	ultraviolets B
WHO	World Health Organization

Introduction

Les LCP sont des proliférations lymphocytaires malignes strictement localisées à la peau, sans extension extracutanée initiale. Ils sont clairement reconnus et identifiés au sein de l'ensemble des lymphomes dans la classification WHO 2008 [1]. Ils regroupent les lymphomes cutanés de type MF et SS, et d'autres lymphomes pour la plupart non épidermotropes, d'origine T ou B lymphocytaire (Tableau 1). Ces derniers se distinguent des lymphomes ganglionnaires de même nature histologique par leur pronostic différent. Les LCP T de type MF/SS représentent plus de la moitié des LCP, devant le groupe des lymphoproliférations cutanées T CD30+ (20–25 % des LCP), qui comprennent les LCP CD30+ et les papuloses lymphomatoïdes [2].

Les recommandations portant sur le bilan et le traitement des LCP T sont basées, d'une part, sur les principales publications individuelles concernant l'intérêt des examens complémentaires et des traitements disponibles et, d'autre part, sur les recommandations, issues de ces mêmes études, qui ont été émises par diverses sociétés savantes telles que l'EORTC, l'ISCL, la British Association of Dermatology, les groupes d'experts du GFELC ou par des réseaux régionaux français tel le Réseau de cancérologie d'Aquitaine [3–9]. Il faut souligner que ces recommandations sont sou-

vent basées sur des études dont le niveau de preuve est moyen à faible en raison de défauts méthodologiques plus ou moins importants. La majorité sont des études ouvertes non comparatives et souvent monocentriques. Ainsi, c'est surtout le rapport bénéfice/risque qui est considéré dans la hiérarchisation des lignes thérapeutiques et, au sein d'une ligne donnée, il est impossible d'établir des recommandations privilégiant tel ou tel traitement faute d'études comparatives. De plus, les critères d'efficacité ne sont souvent pas spécifiés, et la définition des réponses complètes et partielles n'est pas standardisée, ce qui empêche toute méta-analyse. Enfin, certaines publications ne prennent en compte que les taux de réponse immédiate et ne mentionnent ni les taux de rechute ni la durée de vie sans progression, qui sont pourtant des indicateurs essentiels dans des affections chroniques et récidivantes qui ne menacent pas ou peu le pronostic vital, au moins aux stades initiaux. Toutefois, ces obstacles ne pourront pas être facilement levés en raison de la difficulté de mettre sur pied des études méthodologiquement satisfaisantes dans des affections rares à très rares et assez hétérogènes. Les recommandations n'ont donc qu'une validité ponctuelle et sont nécessairement évolutives en fonction des avancées thérapeutiques et des publications.

La stratégie générale initiale devant un LCP T se décline en trois étapes principales :

- établissement d'un diagnostic de certitude et classification EORTC/OMS du type de lymphome ;
- stadification ;
- choix de la méthode thérapeutique en fonction du stade, des traitements déjà effectués et de leur efficacité, avec des stratégies de première et de deuxième ligne. Il existe une tendance actuelle à privilégier, notamment en deuxième ligne, des traitements combinés qui permettent de limiter la toxicité de chacun des membres de l'association. Enfin, l'efficacité et les effets indésirables doivent être régulièrement réévalués.

D'un point de vue général, deux écueils doivent être évités :

- le premier est d'engager trop précocement un traitement inutilement agressif, dont on sait qu'il ne modifiera pas ou peu l'évolution générale de la maladie et n'améliorera pas son pronostic vital, alors qu'une altération notable de la qualité de vie due à sa toxicité est en revanche possible ;
- le second, à l'opposé, est d'être trop timoré et de laisser évoluer les lésions vers des stades où un traitement plus lourd et plus toxique devient nécessaire.

Le rapport bénéfice/risque doit donc être souvent réévalué afin de ne pas rester sur une attitude figée, peu adaptée à ces affections évolutives. Plusieurs paramètres doivent être pris en compte dans la stratégie thérapeutique ; ils concernent la maladie (type de lésions cutanées, extension et évolutivité, profil histologique et immuno-histochimique) et le patient lui-même (âge, antécédents, degré de gêne éprouvée et d'altération de la qualité de vie, traitements en cours, situations géographique, socioéconomique et professionnelle).

Cet article présente des recommandations pour la prise en charge des LCP T, établies par consensus d'experts à partir d'une revue de la littérature incluant les

Tableau 1 Lymphomes T cutanés primitifs selon la classification World Health Organization (WHO) 2008 [1].

Mycosis fongoïde (MF)
MF, variants et sous-types
MF folliculotrope (avec ou sans mucine)
Lymphome pagétoïde (Woringer-Kolopp)
Lymphome chalazodermique (<i>granulomatous slack skin</i>)
Syndrome de Sézary
Leucémie/lymphome T de l'adulte
Lymphoproliférations CD30+
Lymphome cutané à grandes cellules anaplasiques
Papulose lymphomatoïde
Lymphome sous-cutané à type de panniculite
Lymphome T cutané à cellules NK de type nasal
Lymphome T cutané périphérique SAI (grandes cellules CD30–)
Lymphome T épidermotrope agressif CD8+ (entité provisoire)
Lymphome T cutané à cellules $\gamma\delta$ + (entité provisoire)
Lymphome T pléiomorphe à petites et moyennes cellules CD4+ (entité provisoire)

SAI : sans autre indication.

précédentes recommandations, et de l'expérience clinique du GFELC. Le GFELC rassemble depuis plus de dix ans cliniciens, pathologistes et biologistes de 25 centres français lors de réunions multidisciplinaires consacrées aux discussions de dossiers de malades atteints de LCP. Depuis 2008, il organise des réunions de concertation pluridisciplinaires de recours visant à énoncer des propositions thérapeutiques pour les cas difficiles.

Pour les recommandations présentées dans cet article, une revue de la littérature sur la période 1999–2010 utilisant la base de données PubMed® et combinant les mots clés «peau» ou «cutané» et «lymphome T» a été réalisée (dernière mise à jour janvier 2010). Les articles pertinents concernant le bilan et le traitement ont été revus. Des recommandations détaillées ont ensuite été mises à jour et reformulées par deux rédacteurs (M. Beylot-Barry et O. Dereure), adressées à tous les membres du GFELC et discutées dans le cadre de deux réunions du conseil scientifique et d'une séance plénière du groupe entre juin 2009 et janvier 2010. Les différentes questions soulevées ont été résolues par consensus.

Lymphomes T cutanés à type de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary

Outils diagnostiques

Le diagnostic de MF peut être difficile, notamment dans les formes débutantes où la maladie peut simuler une dermatose inflammatoire. Ce diagnostic repose sur la confrontation de l'aspect clinique aux données histologiques et de biologie moléculaire. Un MF ne doit pas être éliminé sur la base d'une histologie qui n'est pas démonstrative, ni en raison de l'absence de clone T dans la peau. Dans ce cas, si le contexte clinique est suspect, il est important de refaire des biopsies à distance, et plusieurs séries sont parfois nécessaires avant d'avoir une confirmation définitive. Cette attitude attentiste en cas de doute diagnostique est rarement préjudiciable dans la mesure où le MF est indolent au stade débutant.

Le diagnostic est évoqué devant plusieurs tableaux cliniques : le plus souvent des plaques érythémateuses fixes, figurées, ayant comme siège de prédilection les zones cachées de la lumière (zone du «caleçon», flancs, plis axillaires), parfois une érythrodermie sans autre cause retrouvée (pas d'eczéma ni de psoriasis, pas d'argument pour une toxidermie) ou encore des plaques dépilées, des comédons de siège inhabituel ou une hyperkératose folliculaire (spinulosisme) dans le cas des MF pilotropes [2,9].

Des biopsies cutanées doivent être prélevées, de préférence multiples, surtout dans les formes où l'infiltrat risque d'être discret (érythrodermie, suspicion de lymphome pilotrope). Les lésions étant assez superficielles, la biopsie au trépan (*punch*, en général de 4 mm de diamètre) est plus pratique que la biopsie en fuseau faite au bistouri, car elle peut être facilement répétée en plusieurs endroits, avec une rançon cicatricielle moindre. La biopsie est à fixer prioritairement dans le formol. Il est recommandé de faire également une biopsie au *punch* de 4 mm à l'état frais ou rapidement congelée (ou, si la congélation n'est

pas possible, mise dans un milieu préservant les acides nucléiques, de type *RNA later*) pour permettre l'étude de clonalité par PCR du gène du récepteur T et la conservation des échantillons dans des tumorothèques bien identifiées en vue d'éventuelles études biologiques ultérieures (qui s'inscriront le plus souvent dans des protocoles de recherche concernant notamment l'analyse des remaniements chromosomiques et de l'expression génique).

Les immunomarquages indispensables à réaliser sur la biopsie en cas de suspicion de MF sont ceux recherchant une expression de CD3, CD20, CD8 et CD30. La recherche d'un «trou phénotypique» sur les lymphocytes T n'est pas utile, sauf cas exceptionnels. Selon les résultats de l'étude immuno-histochimique, d'autres marqueurs peuvent parfois être utilisés pour le diagnostic différentiel, tels que le CD25 en zone d'endémie HTLV1, ou des marqueurs de cytotoxicité (diagnostic différentiel avec un lymphome T CD8+ agressif).

La recherche d'un clone dominant T, c'est-à-dire d'une population lymphocytaire T homogène exprimant un même récepteur T et nettement plus représentée que les autres populations de lymphocytes T par PCR (par les techniques DGGE ou Genescan) est effectuée sur biopsie cutanée fixée dans le formol ou préférentiellement sur biopsie fraîche, congelée ou adressée dans un milieu de type *RNA later*. Elle est fortement recommandée et nous la considérons même comme indispensable [11]. Elle sera effectuée en cas de suspicion de MF car elle constituera un des arguments diagnostiques, notamment si l'histologie conventionnelle est douteuse. Sa spécificité est renforcée par la mise en évidence du même clone T lymphocytaire sur différentes biopsies cutanées. Il faut cependant savoir qu'aux stades précoces, le clone T peut ne pas être détecté : un profil polyclonal n'exclut pas le diagnostic. La recherche d'un clone T est également utile pour le suivi car elle permet de disposer d'un clone de référence pour la comparaison avec un éventuel clone sanguin ou un clone mis en évidence dans d'autres tissus, ou encore pour confirmer une rechute au cours de l'évolution [11–13].

Bilan d'extension initial

L'examen clinique cutané détermine le type des lésions, la surface corporelle atteinte totale (cela définissant le «T» de la classification TNMB), le nombre de tumeurs s'il en existe, et la présence d'adénopathies périphériques.

Les examens biologiques à prélever systématiquement sont NFS, plaquettes, biochimie sanguine de base, fonctions rénale et hépatique, LDH.

Pour les érythrodermies (T4), ou en cas de T2 étendu (>50% de la surface corporelle), il faut ajouter une recherche de cellules de Sézary (chiffrée en valeur absolue) et un immunophénotypage des lymphocytes CD4+ circulants (rapport CD4/CD8, rapports CD4+CD7-/CD4+, CD4+CD26-/CD4+ et si possible phénotype KIR3DL2 [14]).

On recherche un clone dominant T par PCR sur les lymphocytes sanguins pour comparaison avec un éventuel clone cutané, un clone sanguin isolé ou différent du clone cutané de référence n'ayant pas de valeur [12]. L'étude parallèle de la peau et du sang est particulièrement utile dans les formes érythrodermiques. En effet, il a été démontré que l'existence d'un clone T identique dans la peau et le sang

dans cette situation est très en faveur du diagnostic de lymphome cutané de type MF ou SS [13].

Les examens d'imagerie nécessaires varient selon le stade. Pour T1 et T2, N0: pas d'imagerie obligatoire, même si on peut proposer de réaliser une radiographie pulmonaire de référence. Pour les autres stades: TDM thoraco-abdominopelvienne et éventuellement TEP-scan. La valeur ajoutée propre de cet examen n'a pas encore été

documentée de manière formelle mais il pourrait permettre de guider la biopsie d'une adénopathie [15,16]. De même, en cas d'adénopathie palpable, une échographie ganglionnaire peut être réalisée.

Des biopsies ganglionnaires sont nécessaires en cas d'adénopathie de plus de 1,5 cm. Le choix du site de la biopsie peut être guidé par l'échostructure ou par l'intensité de fixation du traceur (SUV) au TEP-scan. Le prélèvement

Tableau 2 Classification EORTC/ISCL 2007 des lymphomes T cutanés de type MF/SS [10].

T : atteinte cutanée

T1 : lésions cutanées limitées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques < 10 % SC :

T1a : lésions érythémateuses non infiltrées (*patches*)

T1b : plaques

T2 : lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques > 10 % SC :

T2a : lésions érythémateuses non infiltrées (*patches*)

T2b : plaques

T3 : une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > à 1 cm)

T4 : érythrodermie (surface corporelle atteinte > 80 %).

N : statut ganglionnaire

N0 : pas d'adénopathie périphérique palpable

N1 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 1 allemand ou NCI LN0-2 :

N1a : pas de clone

N1b : clone +

N2 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 2 allemand ou NCI LN3 :

N2a : pas de clone

N2b : clone +

N3 : adénopathie périphérique palpable, histologie grade 3–4 allemand ou NCI LN4, clone +/-

Nx : adénopathie périphérique palpable, pas d'histologie de confirmation

M : statut viscéral

M0 : pas d'atteinte viscérale

M1 : atteinte viscérale (à documenter histologiquement)

B : atteinte sanguine

B0 : < 5 % de cellules de Sézary circulantes :

B0a : pas de clone

B0b : clone +

B1 : > 5 % de cellules de Sézary circulantes < 1000/μL

B1a : pas de clone

B1b : clone +

B2 : cellules de Sézary > 1000/μL avec un clone T majoritaire

Soit la stadification	T	N	M	B
IA (plaques infiltrées ou non < 10 % surface corporelle)	1	0	0	0
IB (plaques infiltrées ou non > 10 % surface corporelle)	2	0	0	0
IIA (plaques infiltrées ou non avec adénopathie périphérique palpable, histologiquement non spécifique)	1,2	1,2	0	0
IIB (tumeurs)	3	0 à 2	0	0
IIIA (érythrodermie sans envahissement sanguin)	4	0 à 2	0	0
IIIB (érythrodermie avec envahissement sanguin limité)	4	0 à 2	0	1
IVA1 (envahissement sanguin important sans adénopathie spécifique)	1 à 4	0 à 2	0	2
IVA2 (adénopathie spécifique)	1 à 4	3	0	0 à 2
IVB (atteinte viscérale)	1 à 4	0 à 3	1	0 à 2

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

sera fixé en formol et adressé à l'état frais pour congélation, afin de disposer d'une étude de clonalité T par PCR et de comparer un éventuel clone avec le clone cutané de référence.

La BOM n'a pas d'intérêt car elle est dans la très grande majorité des cas négative et s'il existe un infiltrat lymphomateux, sa présence ne modifie pas la prise en charge [17,18]. Elle ne sera discutée que dans les stades B2 (plus de 1000 cellules de Sézary circulantes par millimètre cube) ou surtout en cas d'anomalies hématologiques inexplicables [10].

En cas de suspicion d'atteinte viscérale au scanner ou au TEP-scan, une confirmation histologique est très fortement recommandée.

En fonction des divers paramètres recueillis, le stade du lymphome sera précisé dans la classification TNMB révisée par ISCL/EORTC [10] (Tableau 2). Ces stades sont corrélés au pronostic et permettent de guider la prise en charge thérapeutique.

Traitement

Les recommandations sont établies en fonction du stade tel que défini par la nouvelle classification TNMB et la classification en stades spécifiques de Ia à IVb [3–10]. Il est recommandé que tous les lymphomes cutanés primitifs soient présentés en RCP locale ou régionale, comprenant des cliniciens et pathologistes référents pour les LCP, afin de valider le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. Si, pour les stades précoces et les lymphomes de bon pronostic, la prise en charge est relativement consensuelle, elle est plus variable pour les stades avancés et les lymphomes cutanés agressifs. Ceux-ci doivent impérativement faire l'objet d'une discussion en RCP régionale ou nationale de recours (telle que celle organisée par le GFELC). Il devra y être discuté l'inclusion dans des essais thérapeutiques disponibles pouvant utiliser entre autres des molécules telles que le lenalidomide, des inhibiteurs de désacétylase, la forodesine, etc. (liste non exhaustive, certains essais étant en cours de développement).

Stade Ia à IIa (T1-2/N0-1/M0/B0) : mycosis fongoïde au stade des macules ou plaques infiltrées sans atteinte ganglionnaire clinique ni histologique

En première ligne, les traitements à visée « dermatologique » sont systématiquement privilégiés, sauf cas particulier. Les corticoïdes locaux très forts (niveau IV) peuvent être utilisés seuls si lésions limitées (T1). La chlorméthine (Caryolysine®) ou, en cas d'indisponibilité ou d'allergie de contact, la carmustine (BICNU®), sont appliquées en badigeons. Ces médicaments sont délivrés en pharmacie hospitalière. Ils sont utilisés en diluant, pour la chlorméthine une ampoule dans 50 ml d'eau et pour la carmustine, 5 ml d'une solution mère à 2 mg/ml dans 45 ml d'eau. Les badigeons sont en règle générale réalisés initialement au rythme de trois par semaine jusqu'à l'obtention d'une rémission [19,20]. Les photothérapies de type PUVA et UVB (cette dernière en cas de plaques non infiltrées seulement) sont une alternative [21]. Le choix entre les badigeons de chlorméthine ou de carmustine et la photothérapie se fait en fonction des habitudes du

prescripteur et de la disponibilité des traitements (résultats équivalents), en sachant que les doses cumulatives de PUVA sont limitantes, ce qui n'est pas le cas de la chlorméthine. Il est difficile actuellement de recommander une photothérapie d'entretien après l'obtention d'un bon résultat initial, aucune étude démontrant l'intérêt de cette méthode ne venant à l'appui de la pertinence médicale de ce concept alors que la toxicité cumulée d'une photothérapie au long cours, notamment son risque carcinogène, est en revanche bien établie. Enfin, la photothérapie dynamique est à évaluer, potentiellement intéressante dans les zones « bastion » [22].

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents (cela concerne essentiellement les stades T2/1b–1a), différentes alternatives sont discutées, selon les antécédents du patient, son âge et le type de lésions. On peut passer à un traitement systémique comme l'interféron alpha, seul ou associé à la PUVAthérapie (en faisant attention aux photosensibilisations induites par l'interféron) ou à un rétinoïde. L'acitrétine est possible aussi, seule ou en association avec l'interféron alpha ou la PUVA. Le méthotrexate peut être prescrit à faible dose (en général 15 à 25 mg/semaine). Le bexarotène (Targretin®) est une autre possibilité, seul ou en association avec l'interféron alpha ou la PUVA [23–25]; il s'agit d'une prescription hors AMM car il est en principe réservé aux formes avancées; la dose recommandée est de 300 mg/m² par jour en débutant progressivement, habituellement à 150 mg/m² par jour, avec une surveillance lipidique et thyroïdienne [26]. Une électrothérapie corporelle totale est possible [27], avec ou sans traitement d'entretien ensuite par chlorméthine ou carmustine topiques. Ce traitement peut être parfois proposé plus précocement dans les formes folliculotropes étendues, en particulier avec mucinose, ce qui paraît un facteur de résistance au traitement (voir infra).

En cas de progression malgré ces différentes lignes, il faut envisager l'inclusion dans un essai thérapeutique.

Stade IIb (T3/N0-2/M0/B0) : mycosis fongoïde au stade des tumeurs sans atteinte ganglionnaire histologique spécifique

Un traitement systémique est en général proposé. Le choix se fait là aussi selon les antécédents et l'âge du patient.

En première ligne, on peut choisir l'interféron alpha seul ou associé à la PUVA ou à un rétinoïde; le méthotrexate à faibles doses (en général 15 à 25 mg/semaine); le bexarotène (en principe en cas d'échec d'un premier traitement systémique selon l'AMM) [28,29]. Le traitement systémique est habituellement associé à un traitement local qui combine le plus souvent, selon les lésions, radiothérapie sur tumeurs et badigeons de chlorméthine ou de carmustine sur les plaques associées.

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents, on peut envisager une monochimiothérapie telle que la doxorubicine liposomale ou la gemcitabine, et privilégier si possible l'inclusion dans un essai thérapeutique [30–33]. La polychimiothérapie est utilisée en dernier recours, sauf à visée palliative ou en préalable d'une intensification thérapeutique avec discussion d'allogreffe avec les hématologues [34–37].

Stades III et IVa

Il peut s'agir d'une érythrodermie (T4) sans (III ou IVa1) ou avec (IVa2) atteinte ganglionnaire clinique ou histologique et sans (B0) ou avec cellules de Sézary circulantes (B1 à B2 selon le nombre de cellules de Sézary). L'atteinte T4/N0-3/B2 correspond au SS. Le stade IVa peut aussi correspondre à un MF avec présence de plus de 1000 cellules de Sézary circulantes par millimètre cube (B2) quel que soit le stade T, mais sans atteinte ganglionnaire spécifique (stade IVa1) ou un MF avec atteinte ganglionnaire histologique (N3) quels que soient les stades T et B (stade IVa2).

Un traitement systémique est systématiquement proposé en première ligne. En cas d'érythrodermie, quelle que soit l'atteinte ganglionnaire, la PCEC, ou photophérèse, doit être envisagée en première intention s'il existe un envahissement sanguin même modéré (IIIb) et selon la disponibilité du dispositif. Il s'agit en effet d'un traitement dont les meilleurs résultats sont obtenus à ce stade, qui est bien toléré avec très peu d'effets secondaires et qui n'a pratiquement aucune contre-indication. La photophérèse est réalisée selon un rythme variable (en moyenne deux séances par mois), soit en monothérapie (au moins lors de l'initiation du traitement), soit en association d'emblée ou plus souvent secondairement avec un autre traitement systémique, notamment méthotrexate à faible dose, interféron alpha ou bexarotène en cas de réponse insuffisante. La réalisation d'un tel traitement nécessite d'être à proximité d'un centre disposant de l'équipement adéquat, ce qui représente un facteur limitant [38,39]. Si la PCEC est impossible ou non accessible, peuvent se discuter : l'interféron alpha, le bexarotène, le méthotrexate à faibles doses ou le chlorambucil associé à de faibles doses de prednisone [3-9,40]. Dans les formes érythrodermiques mais sans envahissement sanguin, l'intérêt de la PCEC est moins clair et il est difficile de la proposer en première intention en monothérapie ; dans ces formes, les traitements systémiques sus-cités seront proposés, éventuellement en combinaison. La PCEC peut être associée en complément à cette stratégie thérapeutique soit en première intention, soit secondairement. Pour les patients au stade IVa non érythrodermiques, la PCEC n'est pas indiquée, mais les traitements systémiques sus-cités seront proposés.

Ces traitements peuvent également être combinés entre eux, notamment pour le SS en fonction de la réponse (par exemple, interféron alpha et bexarotène, bexarotène et PUVA ou bexarotène et méthotrexate, etc.). Parallèlement, on peut associer, selon l'état du patient et ses lésions, un traitement local par dermocorticoïdes, PUVAthérapie, chlorméthine, carmustine, voire électrothérapie corporelle totale.

En cas d'échappement ou de non réponse aux traitements précédents, le dossier du patient doit être discuté en RCP régionale ou nationale de recours et une inclusion dans un essai thérapeutique doit lui être proposée en priorité. Dans le cas contraire, on peut discuter une électrothérapie corporelle totale avec ou sans traitement d'entretien par chlorméthine pour les stades B0, voire B1 ; de l'alemtuzumab pour les stades B2 non tumoraux [41] ; de la doxorubicine liposomale, de la gemcitabine [30-32], du denileukin diftotox à titre exceptionnel ou une polychimiothérapie en dernier recours. Enfin, une intensification

avec allogreffe (plutôt qu'autogreffe) médullaire peut être proposée dans des cas exceptionnels, notamment de MF transformés ou de SS, en particulier chez des sujets jeunes [32-37,42].

Le traitement n'est que palliatif, avec un effet souvent transitoire. On peut discuter des monochimiothérapies (doxorubicine liposomale, gemcitabine), des polychimiothérapies (CHOP), de l'alemtuzumab ou des soins palliatifs éventuellement associés à une radiothérapie sur des lésions localisées, de la chlorméthine ou de la carmustine sur des macules ou des plaques, une PUVAthérapie. Une intensification avec allogreffe médullaire peut être proposée dans des cas exceptionnels.

Cas particulier : lymphomes T cutanés annexotropes et notamment pilotropes

Ils semblent avoir une évolutivité, un pronostic et un profil de sensibilité thérapeutique différents des autres lymphomes T épidermotropes, avec une résistance thérapeutique surtout pour les formes avec mucinose [43]. Il est difficile actuellement de proposer des recommandations spécifiques sur des bases suffisantes, mais les traitements locaux (photothérapie et surtout badigeons de chlorméthine ou de carmustine) sont proposés en première intention, volontiers associés à des rétinoïdes ou réxinoïdes per os en cas de réponse insuffisante et dans les formes profuses. En cas de résistance, la radiothérapie localisée ou l'électrothérapie dans des formes étendues peuvent être discutées plus précocement que dans les MF non pilotropes, mais pas en première intention toutefois.

Lymphoproliférations cutanées CD30+

Les lymphoproliférations cutanées CD30+ représentent le second groupe de lymphoproliférations T après les lymphomes épidermotropes. Elles comprennent les papuloses lymphomatoïdes et les LCP T à grandes cellules – le plus souvent anaplasiques – CD30+, et des formes frontières entre les deux. Certains patients peuvent présenter simultanément ou successivement les deux types de lymphoproliférations [44,45]. Il est essentiel de s'assurer de la nature primitivement cutanée de ce type de lymphome (le bilan d'extension doit être négatif), car leur pronostic et leur prise en charge se distinguent de ceux d'un lymphome ganglionnaire de même type qui pourrait s'être secondairement étendu à la peau. Il est également indispensable de les distinguer de lymphoproliférations cutanées «secondairement CD30+» comme les MF transformés. La distinction se fait dans ce cas sur les antécédents et la clinique.

Outils diagnostiques

Le diagnostic est évoqué pour la papulose lymphomatoïde devant des lésions papulonodulaires souvent multiples évoluant par poussées spontanément régressives ; ou pour le lymphome CD30+ devant une ou plusieurs tumeurs volontiers nécrotiques (lésion unique ou atteinte locorégionale surtout), pouvant régresser spontanément mais pas toujours complètement.

Le diagnostic est affirmé par la confrontation de la clinique et des résultats de la biopsie cutanée, qui est effectuée préférentiellement au bistouri à lame, et partagée en deux pour fixation dans le formol et pour envoi à l'état frais pour congélation. Le diagnostic de LCP CD30+ repose sur la caractérisation de lymphocytes de grande taille, de morphologie variable, classiquement anaplasiques, parfois pléomorphes, exprimant pour plus de 75% d'entre eux l'antigène CD30. Dans les papuloses lymphomatoïdes, l'infiltrat, souvent à renforcement vasculaire, est beaucoup plus polymorphe et contient une proportion variable de grandes cellules CD30+ mêlées à des cellules inflammatoires (polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, histiocytes et plasmocytes). Différents variants (type A, B, C) ont été décrits; cette classification, qui est surtout basée sur la proportion de lymphocytes CD30+, n'a pas de signification évolutive ou pronostique particulière et concerne surtout la question du diagnostic différentiel avec un LCP CD30+ [44,45].

Les marqueurs immuno-histochimiques à réaliser prioritairement sont les suivants: CD3, CD20, CD30, ALK1. Les lymphoproliférations cutanées primitives sont en règle ALK1 négatives, c'est-à-dire sans translocation $t(2;5)$ sous-jacente, à la différence de leur équivalent ganglionnaire. S'il existe une expression d'ALK1, une atteinte extracutanée doit être redoutée [45]. À l'inverse, l'absence d'expression d'ALK1 ne signifie pas forcément qu'il s'agit d'une forme cutanée primitive et ne dispense pas d'un bilan d'extension. En effet, certains lymphomes systémiques T anaplasiques CD30+ peuvent ne pas exprimer ALK1 et sont d'ailleurs de plus mauvais pronostic. Enfin, d'autres marqueurs T peuvent être réalisés, en cas de trou phénotypique notamment.

La mise en évidence d'un clone T par PCR peut conforter le diagnostic de LCP CD30+ ou de papulose lymphomatoïde, sans être formelle toutefois.

Bilan d'extension initial

L'interrogatoire élimine un MF préexistant (diagnostic différentiel avec un MF transformé où les grandes cellules peuvent être CD30+). L'examen clinique précise le type d'atteinte cutanée avec la taille et la répartition des lésions afin de définir le «T», note le caractère régressif avec ou sans cicatrice et l'évolution naturelle des lésions, vérifie l'absence d'adénopathies (Tableau 3).

Le bilan biologique comporte NFS plaquettes, LDH, examens biochimiques courants, fonctions hépatique et rénale.

La recherche de clone T par PCR sur les lymphocytes sanguins est optionnelle.

Le bilan d'imagerie des lymphomes cutanés CD30+ doit comprendre une TDM thoraco-abdominopelvienne. En revanche, cet examen n'est pas recommandé pour les papuloses lymphomatoïdes, sauf point d'appel particulier. En effet, si les papuloses lymphomatoïdes peuvent être associées, précéder ou succéder à un lymphome dans environ 10% des cas, cette association concerne principalement des lymphomes cutanés, MF ou LCP T CD30+ et beaucoup plus exceptionnellement des lymphomes ganglionnaires CD30+ ou des maladies de Hodgkin, ce qui justifie non pas des examens complémentaires systématiques mais uniquement une surveillance clinique [44,46,47].

En cas de suspicion clinique d'atteinte extracutanée, un prélèvement histologique est indispensable car s'il existe une atteinte spécifique, il ne s'agit plus d'un LCP mais d'un lymphome systémique avec atteinte cutanée secondaire; la prise en charge doit alors se faire en concertation avec les hématologues. Un examen par TEP-scan peut être réalisé pour guider le site du prélèvement [48].

La BOM n'est pas réalisée dans les papuloses lymphomatoïdes et est optionnelle dans les lymphomes cutanés CD30+ [48,49].

Tableau 3 Stadification EORTC/ISCL des lymphomes cutanés non MF/SS [43].

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'adénopathie 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.

Recommandations thérapeutiques

Le traitement tiendra compte du type de lésion et de leur évolutivité [44,50,51].

Papulose lymphomatoïde

On recommande l'abstention en première intention car les lésions sont autorégressives. Des dermocorticoïdes peuvent être éventuellement proposés.

En cas de lésions multiples ou invalidantes, en fonction de la disponibilité, de l'âge du patient et de ses antécédents, on peut proposer PUVAthérapie ou des badigeons de chlorméthine ou de carmustine.

En cas d'échec (rare), d'autres traitements systémiques peuvent être proposés au cas par cas, tels que méthotrexate surtout, voire bexarotène ou interféron alpha (ordre selon les rares publications disponibles et avis d'experts).

Lymphome cutané à grandes cellules CD30+

En cas de régression spontanée complète (30% des cas), on peut proposer une abstention thérapeutique avec surveillance.

Pour les lésions non régressives, on peut recourir à la radiothérapie en cas de lésion unique ou localisée (T1a, T1b, T2a), et au méthotrexate en première intention pour les lésions multifocales (> T2a).

D'autres traitements sont parfois discutés en cas d'échec ou de contre-indication : interféron alpha, bexarotène et exceptionnellement polychimiothérapie de type CHOP (sur avis d'une RCP exclusivement).

En cas d'atteinte ganglionnaire ou d'autre atteinte extracutanée, l'indication thérapeutique doit être discutée en RCP d'hématologie.

Autres lymphomes cutanés T primitifs

En ce qui concerne cette catégorie de LCP (Tableau 1), il est difficile d'établir des recommandations étant donné la rareté des différentes entités en cause et le faible nombre de publications disponibles, qui font surtout référence à des cas isolés et à quelques séries rétrospectives. Le pronostic de ces entités est très variable, allant de formes plutôt indolentes comme les lymphomes T à type de panniculite, à des formes très agressives comme les lymphomes CD8+ épidermotropes agressifs ou les lymphomes T gamma-delta.

Pour le diagnostic de ces lymphomes rares, l'analyse histopathologique doit être faite dans un laboratoire de pathologie disposant d'un échantillon très complet de marqueurs phénotypiques et moléculaires. La réalisation de prélèvements multiples, avec notamment biopsie fraîche pour congélation (pour immunomarquage, recherche d'un clone dominant et conservation en tumorothèque en vue d'études ultérieures dans de cadre de protocoles de recherche) est là encore nécessaire, car certaines analyses moléculaires pourront être cruciales pour le diagnostic. De même, pour ce type de LCP qui nécessite une expertise anatomoclinique, une discussion en RCP régionale et le plus souvent RCP nationale de recours est indispensable pour la validation diagnostique et pour la décision thérapeutique.

Évaluation et surveillance

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement et de sa toxicité est un enjeu fondamental dans les lymphomes cutanés T type MF/SS, le but principal du traitement étant d'améliorer la qualité de vie (prurit, étendue et caractère visible des lésions) si possible sans trop de toxicité. Une échelle d'évaluation reproductible élaborée par l'EORTC et l'ISCL est actuellement en préparation pour publication. Elle prend en considération plusieurs éléments : le score SWAT, un score de réponse de l'atteinte sanguine, la réponse globale (réponse complète, partielle, stabilisation, progression de la maladie) qui tient compte la réponse cutanée mais aussi ganglionnaire et sanguine ; le délai et la durée de la réponse au traitement, le délai de progression ou d'échec du traitement et la survie.

Cependant, l'obtention d'une réponse clinique ou histologique complète n'est pas toujours le but à poursuivre, en raison d'un risque de toxicité non négligeable, sans bénéfice additionnel réel dans certains cas. En effet, il n'a pas été démontré qu'une réponse complète soit un facteur pronostique pertinent concernant la survie sans récurrence, la progression ou la survie globale, alors que la qualité de vie sera probablement dégradée [52].

L'évaluation de la tolérance en cours de traitement portera sur les aspects cliniques et biologiques en fonction du moyen thérapeutique choisi, qu'il s'agisse de la toxicité « directe » ou de facteurs adjacents qui peuvent la modifier, comme par exemple la fonction rénale. La tolérance à plus long terme est plus difficile à évaluer (carcinogénèse cutanée, toxicité viscérale tardive notamment) et n'est d'ailleurs pas encore bien connue dans tous les cas.

La surveillance dépend de la situation clinique (stable ou instable) et des moyens thérapeutiques en cours. Elle pourra ainsi varier d'un rythme mensuel à semestriel et portera principalement sur les résultats cliniques, parfois biologiques (MF érythrodermiques ou SS surtout) ou histologique (par exemple, biopsie d'une nouvelle lésion à la recherche d'une transformation histologique), ainsi que sur la recherche d'effets indésirables du traitement. En l'absence de point d'appel cliniquement pertinent, il n'est pas nécessaire de réitérer les explorations morphologiques, en particulier la tomодensitométrie [9,10].

Ainsi, les stades précoces de MF, les lymphomes T CD30+ et les papuloses lymphomatoïdes ne nécessitent souvent qu'un suivi clinique tous les six mois qui peut être réalisé en alternance entre le dermatologue libéral et le référent hospitalier. Pour les stades avancés de MF et les SS, le suivi est principalement hospitalier et beaucoup plus rapproché, souvent mensuel. Le traitement devra être réévalué à chaque visite pour le rapport bénéfices/risques, la poursuite ou non du traitement, son éventuelle adaptation et la gestion des effets indésirables.

Au diagnostic et au cours du suivi, il est important d'expliquer et de réexpliquer la stratégie au patient, dont l'anxiété n'est pas toujours proportionnelle à la sévérité potentielle de son lymphome. L'arrêt d'un traitement au profit d'une simple surveillance, quelle que soit sa motivation, devra notamment être dûment expliquée sous peine de prolongation induite par un patient inquiet qui a constaté sur Internet que sa maladie était un lymphome et donc un

« cancer » nécessitant par définition un traitement très actif, voire agressif.

Conflit d'intérêt

M. Beylot-Barry, O. Dereure, L. Laroche, F. Grange et M. Bagot sont membres du comité scientifique Cephalon.

Références

- [1] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology* 2009;1:523–31.
- [2] Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768–85.
- [3] Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014–30.
- [4] Bachelez H, Bagot M, Beylot-Barry M, Claudy A, Grange F, Grob JJ, et al. Algorithme thérapeutique pour les lymphomes T cutanés. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:5543–44.
- [5] Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer* 2007;43:2321–9.
- [6] Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2007;33:146–60.
- [7] Willemze R, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl. 4):115–8.
- [8] Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How we treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009;114:4337–53.
- [9] <http://sircamt.canceraquitaine.org/rca/documents/referentiels/RefLymphomesCutanes.pdf>.
- [10] Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of 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). *Blood* 2007;110:1713–22.
- [11] Delfau-Larue MH, Dalac S, Lepage E, et al. Prognostic significance of a polymerase chain reaction-detectable dominant T-lymphocyte clone in cutaneous lesions of patients with mycosis fungoides. *Blood* 1998;92:3376–80.
- [12] Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, Vergier B, Beylot C, Delaunay M, et al. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2001;117:920–6.
- [13] Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood* 2000;96:2987–92.
- [14] Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M, Echchakir H, Musette P, Ortonne N, et al. KIR3DL2 is a new phenotypic marker of Sézary cells: relevance for the diagnosis and follow-up of Sézary syndrome. *J Invest Dermatol* 2004;122:820–3.
- [15] Kumar R, Xiu Y, Zhuang HM, Alavi A. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in evaluation of primary cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2006;155:357–63.
- [16] Tsai EY, Taur A, Espinosa L, Quon A, Johnson D, Dick S, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sézary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol* 2006;142:577–84.
- [17] Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebaut R. Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003;119:414–23.
- [18] Beylot-Barry M, Parrens M, Delaunay M, Thiebaut R, Vergier B, DeMascarel A, et al. Is bone marrow biopsy necessary in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome? A histological and molecular study at diagnosis and during follow-up. *Br J Dermatol* 2005;152:1378–9.
- [19] de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M, et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:1117–20.
- [20] Estève E, Grange F. Chlorméthine (Caryolysine), carmustine (Bicnu). *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:992–6.
- [21] Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1–6.
- [22] Recio ED, Zambrano B, Alonso ML, de Eusebio E, Martín M, Cuevas J, et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of unilesional mycosis fungoides: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47:410–3.
- [23] Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, Crowley CA, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene [Targretin capsules] for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581–93.
- [24] Lokitz ML, Wong HK. Bexarotene and narrowband ultraviolet B phototherapy combination treatment for mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:255–7.
- [25] Papadavid E, Antoniou C, Nikolaou V, Siakontaris M, Vassilakopoulos TP, Stratigos A, et al. A safety and efficacy of low-dose bexarotene and PUVA in the treatment of patients with mycosis fungoides. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:169–73.
- [26] Beylot-Barry M. Bexarotene. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:987–91.
- [27] Goujon E, Truc G, Petrella T, Maingon P, Jeudt G, Collet E, et al. Electronthérapie corporelle totale du mycosis fungoïde aux stades précoces: 68 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:249–55.
- [28] Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456–71.
- [29] Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ, et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol* 2009;160:1299–307.
- [30] Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Tasseti A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Haematologica* 2007;92:686–9.
- [31] Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'Incan M, Dereure O, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727–33.
- [32] Jidar K, Ingen-Housz-Oro S, Beylot-Barry M, Paul C, Chaoui D, Sigal-Grinberg M, et al. Gemcitabine treatment in cutaneous T-cell lymphoma: a multicentre study of 23 cases. *Br J Dermatol* 2009;161(3):660–3.
- [33] Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoides with intermittent low-dose gemcitabine. *Oncology* 2007;73:130–5.

- [34] Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597–604.
- [35] Introcaso CE, Leber B, Greene K, Ubriani R, Rook AH, Kim EJ. Stem cell transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:645–9.
- [36] Wu PA, Kim YH, Lavori PW, Hoppe RT, Stockerl-Goldstein KE. A meta-analysis of patients receiving allogeneic or autologous hematopoietic stem cell transplant in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:982–90.
- [37] Duvic M, Donato M, Dabaja B, Richmond H, Singh L, Wei W, et al. Total skin electron beam and non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Clin Oncol* 2010;28:2365–72.
- [38] Scarisbrick J, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, et al. UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic GVHD. *Br J Dermatol* 2008;158:659–78.
- [39] Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JL, French LE, Jaksch P, et al. Extracorporeal photopheresis: past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:652–65.
- [40] Ranki A. Bexarotene combination therapy for patients with Sézary syndrome. *Dermatol Clin* 2008;26(Suppl. 1):55–7.
- [41] Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, Ortoncelli M, Novelli M, Lisa F, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007;92:784–94.
- [42] Molina A, Zain J, Arber DA, Angelopolou M, O'Donnell M, Murata-Collins J, et al. Durable clinical, cytogenetic, and molecular remissions after allogeneic hematopoietic cell transplantation for refractory Sezary syndrome and mycosis fungoides. *J Clin Oncol* 2005;23:6163–71.
- [43] Muniesa C, Estrach T, Pujol RM, Gallardo F, Garcia-Muret P, Climent J, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome in a series of 20 cases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:418–26.
- [44] Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30[+] lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000;95:3653–6.
- [45] Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, de Muret A, et al. Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of cutaneous CD30+ lymphoproliferations. Study of 65 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1192–202.
- [46] Nijsten T, Curiel-Lewandrowski, Kadin ME. Lymphomatoid Papulosis in children. A retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol* 2004;140:306–12.
- [47] Zachkeim HS, Jones C, LeBoit PE, Kashani-Sabet M, McCalmont TH, Zehnder J. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:620–3.
- [48] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:479–84.
- [49] Benner MF, Willemze R. Bone marrow examination has limited value in the staging of patients with an anaplastic large cell lymphoma first presenting in the skin. Retrospective analysis of 107 patients. *Br J Dermatol* 2008;159:1148–51.
- [50] Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J, Rosen ST. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: new insights into biology and therapy. *Oncology* 2007;21:689–96.
- [51] Kadin ME. Current management of primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *Oncology* 2009;23:1158–64.
- [52] Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, et al. Randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784–90.