Revues générales

Lymphomes cutanés : avancées et perspectives en 2020

RÉSUMÉ : Une nouvelle classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés a été publiée en 2018 et intègre quelques entités nouvelles ainsi que quelques modifications dans la description de certaines entités préexistantes. Des recommandations de prise en charge du mycosis fongoïde (MF) et du syndrome de Sézary (SS) ont également été publiées récemment. Enfin, de nouveaux traitements impliquant des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary. De nombreux travaux collaboratifs sont en cours en 2020 sur le plan national *via* le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) et sur le plan international dans le domaine des lymphomes cutanés.

C. RAM-WOLFF
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La prise en charge des lymphomes cutanés primitifs a connu ces dernières années des avancées thérapeutiques, nosologiques et physiopathologiques. Ce sont le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS) qui ont bénéficié des avancées les plus marquantes.

Avancées et perspectives diagnostiques

Ces dernières décennies, la classification World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) publiée en 2005 a servi de *gold standard* pour le diagnostic et la classification des lymphomes cutanés [1]. La majeure partie de cette classification a été reprise dans la classification de l'ensemble des tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques WHO de 2008 puis de 2016 [2]. Une nouvelle classification WHO-EORTC a été publiée en 2018 et intègre quelques entités nouvelles ainsi que quelques modifications dans la description de certaines entités préexistantes. Des données de survie et de fréquence y ont également été ajoutées [3].

Parmi les nouveautés de cette classification, le MF pilotrope a longtemps été considéré comme ayant un pronostic moins bon que le MF classique. Cependant, des études anatomocliniques récentes ont défini un sous-groupe de MF pilotropes débutants (***fig. 1***), très indolents, avec un excellent pronostic, à différencier des formes plus agressives [4, 5].

Parmi les avancées diagnostiques, on peut citer la méthode de séquençage haut débit du gène du TCRβ, qui est plus sensible que la PCR dans le diagnostic des MF aux stades précoces et représente un marqueur pronostique [6]. Un PHRC comparant l'évolution du clone tumoral

Fig. 1 : Mycosis fongoïde pilotrope débutant.

Revues générales

par cette méthode chez des patients traités par électronthérapie corporelle totale *versus* photothérapie est sur le point de débuter. Par ailleurs, le PHRC national DIAPREMYF évaluant une combinaison de biomarqueurs sanguins pour le diagnostic précoce de mycosis fongoïde (dont TOX, Twist-1, PLS3/T-plastine, KIR3DL2, NKp46) vient de terminer son recrutement d'environ 600 patients.

Concernant le syndrome de Sézary, la mise en évidence de l'atteinte sanguine est cruciale pour établir le diagnostic. Selon les nouvelles recommandations européennes de l'EORTC, la cytométrie de flux est devenue la méthode de référence pour évaluer l'atteinte sanguine des lymphomes T cutanés type MF/SS, supplantant le comptage manuel sur frottis sanguin de cellules de Sézary, trop subjectif. Ainsi, en cytométrie de flux, la population T CD4+CD26- ou T CD4+CD7- peut être utilisée pour mesurer l'atteinte B de la classification TNMB. Les patients sont classés B0 si ces sous-populations lymphocytaires sont inférieures à 250/mm^3, B1 si elles sont comprises entre 250 et 1 000/mm^3 et B2, c'est-à-dire Sézary, si l'une de ces sous-populations lymphocytaires est supérieure ou égale à 1 000/mm^3, en association avec un clone T circulant significatif [7]. De nouveaux biomarqueurs diagnostiques sont également bien décrits comme le KIR3DL2 (CD158k). Une étude récente a mis en évidence que la présence d'un taux de cellules KIR3DL2+ supérieur à 200/µL est corrélé au diagnostic de syndrome de Sézary avec une très grande sensibilité et une très grande spécificité. Ce marqueur diagnostique peut être très utile, notamment chez les patients lymphopéniques [8].

Parmi les autres nouveautés de la classification, la lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules remplace l'ancienne entité provisoire "lymphome T cutané CD4 pléomorphe à petites et moyennes cellules". Cliniquement, on observe une

Fig. 2 : Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules.

plaque ou un nodule souvent unique (***fig. 2***), parfois multiples, siégeant principalement sur la tête, le cou ou le haut du tronc. Histologiquement, on observe un infiltrat dense dermique nodulaire ou diffus de cellules T CD4+ pléomorphes de taille petite et moyenne. Elles expriment les marqueurs T *helper* folliculaires. L'évolution est indolente et le pronostic excellent [3].

Concernant les lymphomes B, les 3 principaux types de lymphomes B cutanés sont le lymphome B cutané de la zone marginale, le lymphome B cutané centrofolliculaire et le lymphome B cutané de type membre inférieur. Une étude rétrospective a montré que la mutation MYD88^{L265P} est très fréquente dans les lymphomes B cutanés de type membre inférieur, ce qui peut être une aide diagnostique et c'est aussi un facteur indépendant de mauvais pronostic [9]. Parmi les nouveautés, l'ulcère cutanéomuqueux EBV+ apparaît dans la classification WHO-EORTC de 2018 des lymphomes B cutanés comme entité provisoire. Il s'agit d'une ulcération unique cutanée ou muqueuse EBV induite apparaissant chez les sujets immunodéprimés [3].

Avancées et perspectives thérapeutiques

Conformément aux recommandations de l'EORTC actualisées en 2017, le traitement de première intention du MF (sans érythrodermie ni tumeur, ni adénopathie) est un traitement local : dermocorticoïdes, gel de chlorméthine ou photothérapie type PUVA ou UVB, voire une radiothérapie locale (si paucilésionnel) [10]. Un essai clinique de phase II évaluant le resiquimod topique est actuellement en cours.

En cas de forme érythrodermique d'emblée ou de syndrome de Sézary ou en cas de MF échappant aux traitements locaux, on propose un traitement systémique comme l'interféron α (3 millions d'unités 3 fois par semaine en injections sous-cutanées, la dose pouvant être augmentée en cas de réponse insuffisante, seul ou associé à la PUVAthérapie). Le méthotrexate peut également être prescrit à faible dose (15 à 25 mg/semaine). Le bexarotène est une autre alternative, seul ou en association avec l'interféron ou la PUVAthérapie. L'électronthérapie corporelle totale est également une possibilité dans les formes étendues de MF. Elle consiste en une irradiation superficielle de l'ensemble du revêtement cutané. Ce traitement n'est cependant disponible en France que dans très peu de centres et il existe un taux élevé de rechute justifiant d'un traitement d'entretien au décours. Dans les formes érythrodermiques ou les syndromes de Sézary, on peut également proposer des séances de photophérèse en association ou non aux traitements systémiques précédents.

De nouveaux traitements impliquant des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary :

>>> La romidepsine est un inhibiteur d'histone déacétylase initialement approuvé aux États-Unis après 2 études pivot de phase II. Cette molécule est

disponible en France en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans les lymphomes T cutanés ayant échappé à au moins une ligne systémique. Elle s'utilise en intraveineux à la dose de 14 mg/m^2 à J1, J8, J15, par cycles de 28 jours. Les études montrent un taux de réponse globale d'environ 33 %. Les effets secondaires sont nombreux mais de grade faible à modéré : cytopénies, fatigue, nausées, vomissements, dysgueusie, diarrhées, anorexie, infections, principalement [11]. Le vorinostat est un autre inhibiteur d'histone déacétylase *per os* disponible en ATU.

POINTS **FORTS**

- Une nouvelle classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés a été publiée en 2018.
- La cytométrie de flux est devenue la méthode de référence pour évaluer l'atteinte sanguine des lymphomes T cutanés type MF/SS.
- De nouveaux traitements impliquant des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary en ATU, AMM ou dans le cadre d'essais cliniques.

>>> Le brentuximab vedotin est un anticorps anti-CD30 couplé à un poison du fuseau. Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché dans les lymphomes cutanés exprimant CD30. Il s'utilise en intraveineux à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. Une récente étude de phase III montre une réponse globale dans les MF de 50 % dont 10 % de réponses complètes. L'apparition d'une neuropathie périphérique est très fréquente, limitant l'utilisation de ce traitement [12].

>>> Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CCR4, molécule impliquée dans la domiciliation cutanée et exprimée de façon constante par les cellules de Sézary et certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs. Il est disponible après échec d'une ligne de traitement systémique. Le mogamulizumab a montré son efficacité sur la survie sans progression dans l'étude de phase III randomisée ouverte *versus* vorinostat MAVORIC. L'efficacité semble supérieure dans les SS par rapport aux MF. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on observe des réactions à la perfusion et des *rash* cutanés [13]. Des effets indésirables auto-immuns sont également rapportés.

Dans le cadre d'essais thérapeutiques, de nombreux anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation dans le MF/SS : l'anticorps anti-KIR3DL2, l'anticorps anti-CD70, l'anticorps anti-PDL1…

Concernant l'anti-KIR3DL2, les résultats de l'étude de phase I montrent un taux de réponse globale de 36,4 % dans les MF/SS et, parmi eux, 43 % de réponse chez les patients Sézary. La tolérance est excellente [14]. L'essai clinique de phase II est actuellement en cours chez des patients en rechute après mogamulizumab.

Chez les patients atteints de MF de stade avancé ou de syndrome de Sézary, il faudra envisager une allogreffe médullaire. Plusieurs études rétrospectives ont démontré son intérêt, une étude montre une survie globale à 2 ans de 57 %. L'allogreffe implique la disponibilité d'un donneur compatible (fratrie ou sur fichier), l'absence de comorbidités lourdes, un âge classiquement inférieur à 65 ans et une rémission prégreffe quasi complète, voire complète [15]. Actuellement, en France, l'étude prospective CUTALLO (NCT02520908) vise à étudier l'efficacité de l'allogreffe dans ces maladies.

Concernant les autres lymphomes cutanés, il a été montré l'efficacité de l'association corticothérapie + méthotrexate dans le lymphome sous-cutané type panniculite αβ, plus efficace et mieux tolérée que la chimiothérapie [16]. Une série récente a mis en évidence que la mutation du gène *HAVCR2* est associée à des formes plus sévères de la maladie avec syndrome d'activation macrophagique [17].

Dans le lymphome B cutané de type membre inférieur, une étude du GFELC a montré l'intérêt de l'association rituximab + polychimiothérapie dans l'amélioration de la survie [18]. Le lénalidomide pourrait représenter un intérêt en seconde ligne [19].

Conclusion

De nombreux travaux collaboratifs sont en cours en 2020 dans l'étude des lymphomes cutanés, dans le cadre national avec le GFELC ou dans le cadre de collaborations internationales comme le registre international PROCLIPI qui permet de générer des études à grande échelle [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105:3768-3785.
2. Swerlow SH, Campo E, Pileri S *et al.* The 2016 revision of World Health Organization classification of lymphoid neoplams. *Blood*, 2016;127:2375-2390.

Revues générales

3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
4. Van Santen S, Roach RE, Van Doorn R *et al.* Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*, 2016;152: 992-1000.
5. Hodak E, Amitay-Laish I, Atzmony L *et al.* New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): a single-center experience. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:347-355.
6. De Masson A, O'Malley JT, Elco CP. High-throughput sequencing of the T cell receptor β gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Trans Med*, 2018;10.
7. Scarisbrick J, Hodak E, Bagot M *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*, 2018;93:47-56.
8. Roelens M, De Masson A, Ram-Wolff C. Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker. *Br J Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print].
9. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C *et al.* High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1173-1179.
10. Trautinger F, Eder J, Assaf C *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommandations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.
11. Deschamps O, Ram-Wolff C, Beylot-Barry M *et al.* Treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome with romidepsin: a series of 32 cases from the French Study Group for Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol*, 2019;180:423-424.
12. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566.
13. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L *et al.* Mogamulizumab *versus* vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1192-1204.
14. Bagot M, Porcu P, Marie-Cardine A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.
15. De Masson A, Beylot-Barry M, Bouaziz JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
16. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N *et al.* Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:358-364.
17. Sonigo G, Battistella M, Beylot-Barry M *et al.* HAVCR2 mutations are associated with severe hemophagocytic syndrome in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood*, 2020. [Epub ahead of print]
18. Grange F, Joly P, Barbe C *et al.* Improvment of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg-type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.
19. Beylot-Barry M, Mermin M, Maillard A *et al.* A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1982-1989.
20. Scarisbrick J, Quaglino P, Prince HM *et al.* The PROCLIPI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*, 2019;181:350-357.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : sub-investigateur pour essais Kyowa Kirin, Innate Pharma.