



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

Prise en charge des lymphomes B cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés

Management of cutaneous B-cell lymphoma: Recommendations of the French cutaneous lymphoma study group

F. Grange^{a,*}, M. D'Incan^b, N. Ortonne^c, S. Dalac^d,
L. Laroche^e, M. Beylot-Barry^f, M.-H. Delfau-Larue^g,
B. Vergier^h, M. Bagotⁱ, pour le Groupe français
d'étude des lymphomes cutanés

^a Service de dermatologie, hôpital Robert-Debré, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France

^b Service de dermatologie, CHU, université Clermont-Ferrand 1, Clermont-Ferrand, France

^c Département de pathologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

^d Service de dermatologie, hôpital Bocage, Dijon, France

^e Service de dermatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France

^f Service de dermatologie, CHU de Bordeaux, EA 2406, université Bordeaux 2, Bordeaux, France

^g Laboratoire d'immunologie, groupe Henri-Mondor–Albert-Chenevier, AP–HP, faculté de médecine, université Paris-Est Créteil Val-de-Marne, Créteil, France

^h Service de pathologie, CHU de Bordeaux, EA2406, université Victor-Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

ⁱ Inserm U976, service de dermatologie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Reçu le 11 février 2010 ; accepté le 28 avril 2010

Disponible sur Internet le 18 juin 2010

MOTS CLÉS

Lymphome B cutané ;
Recommandations ;
Bilan ;
Traitement

Résumé

Objectif. — Fournir des recommandations de prise en charge des lymphomes B cutanés (LBC).
Méthode. — Revue de la littérature et avis d'experts du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés.

Résultats. — Le diagnostic des LBC de la zone marginale (LBC ZM), centrofolliculaires (LBC CF) ou à grandes cellules de type membre inférieur (LBCGC type MI) repose sur une confrontation clinique et anatomo-immunopathologique, au mieux complétée par une étude de clonalité. Le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fgrange@chu-reims.fr (F. Grange).

bilan d'extension comporte des examens biologiques et d'imagerie simples, complétés selon les cas par une biopsie ostéomédulelle. Le traitement peut être local : exérèse, radiothérapie à visée curative (30 Gray) ou d'appoint (faible dose : 3 Gray), corticoïdes, interféron ou rituximab intralésionnel ; ou systémique : chimiothérapies et/ou rituximab intraveineux. Pour les formes indolentes (LBC ZM et LBC CF), la radiothérapie à visée curative (30 Gray) peut être proposée en première intention sur des lésions uniques ou peu nombreuses. Pour des lésions multiples peu évolutives avec faible masse tumorale, une stratégie de simple surveillance avec traitement d'appoint local « à la demande » de lésions individuelles est acceptable. En cas de lésions multiples évolutives, un traitement par rituximab ou chlorambucil peut être proposé. Les polychimiothérapies sont réservées aux formes progressives échappant aux traitements antérieurs. Les LBGC type MI sont plus agressifs et surviennent chez des sujets plus âgés. Ils sont au mieux traités par l'association de rituximab et d'une polychimiothérapie adaptée à l'âge.

Conclusion. – Le développement d'essais thérapeutiques est souhaitable pour améliorer le niveau de preuve des recommandations actuelles.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cutaneous B-cell lymphoma;
Recommendations;
Staging;
Therapy

Summary

Aims. – To provide recommendations for the treatment of cutaneous B-cell lymphomas (CBCL).

Methods. – Literature review and expert opinions from the French Cutaneous Lymphoma Study Group.

Results. – Diagnosis of marginal zone BCL (MZ BCL), centrofollicular BCL (CF BCL) or cutaneous large B-cell lymphoma, leg type (CLBCL, LT) is based on combination of clinical signs and histopathological features, together with B-cell clonality analyses whenever possible. Staging relies on straightforward laboratory examinations and imaging, completed in selected cases with bone marrow biopsy. Treatment may be topical, including excision, curative radiotherapy (30 Gray) or adjunctive/low dose (4 Gray) radiotherapy, topical corticosteroids, interferon or intralesional rituximab; or systemic, using chemotherapy and/or intravenous rituximab. For indolent forms of the disease (MZ CBCL and CF CBCL), curative (30 Gray) may be given as first-line treatment in patients with localized lesions or few scattered skin lesions. For more numerous slow-growing lesions with a low tumour burden, simple monitoring with adjunctive ad hoc local treatment of individual lesions is acceptable. For multiple growing lesions, systemic rituximab or chlorambucil may be proposed. Polychemotherapy should only be used for progressive forms unresponsive to previous therapies. CLBCL LT forms are more aggressive and occur in older subjects. These lymphomas are best treated with age-adapted combinations of polychemotherapies and rituximab.

Conclusion. – Appropriate clinical trials are still needed to strengthen the levels of evidence of current recommendations.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

CHOP	cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone
CVP	cyclophosphamide, vincristine, prednisone
Elisa	enzyme-linked immunosorbent assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FISH	fluorescent in situ hybridization
GCSF	granulocyte colony stimulating factor
GFELC	groupe français d'étude des lymphomes cutanés
HES	hématoxyline eosine safran
ISCF	International Society for Cutaneous Lymphoma
LBC	lymphome B cutané
LBGC type MI	lymphome B cutané à grandes cellules de type membre inférieur
LBC CF	lymphome B cutané centrofolliculaire
LBC ZM	lymphome B cutané de la zone marginale
LBGC	lymphome B à grandes cellules
LDH	lactate-déshydrogénase

NFS	Numération – Formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	polymerase chain reaction
PET-scan	tomographie à émission de positons
R-CHOP	rituximab-CHOP
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
R-CVP	rituximab-CVP
TDM	tomodensitométrie

Les lymphomes B cutanés (LBC) représentent 25% des lymphomes cutanés. Leur présentation et leur évolution sont très différentes de celles des lymphomes B systémiques avec localisations cutanées secondaires. Leur diagnostic nécessite une confrontation des données cliniques, immunophénotypiques et éventuellement moléculaires, reposant au mieux sur un dialogue interactif entre dermatologue et pathologiste. La majorité des LBC restent localisés à la peau et sont bien contrôlés par des traitements peu agressifs. Une minorité évolue vers des tumeurs cutanées incontrôlables ou une atteinte ganglionnaire ou viscérale.

Tableau 1 Lymphomes B cutanés primitifs selon la classification OMS-EORTC 2005 [1].

<i>Lymphomes B cutanés indolents (75% des cas)</i>	<i>Lymphomes B cutanés de pronostic intermédiaire</i>
Lymphome B cutané primitif de la zone marginale	Lymphome B cutané primitif à grandes cellules, de type membre inférieur (15–20% des cas)
Lymphome B cutané primitif centrofolliculaire	Lymphome B intravasculaire à grandes cellules
	Lymphomes B cutanés primitifs à grandes cellules, autres

La classification de 2005 des lymphomes cutanés [1] a apporté une vision consensuelle et pratique de ces lymphomes. Dans cette classification (Tableau 1), les LBC se répartissent principalement en deux entités de très bon pronostic dits LBC « indolents » : lymphomes cutanés de la zone marginale (LBC ZM) et lymphomes cutanés des centres folliculaires (LBC CF) ; et une entité plus rare et plus grave, les lymphomes B à grandes cellules de type membre inférieur (LBCGC type MI) ; les autres types représentent moins de 5 % des LBC.

La prise en charge des LBC n'a fait l'objet à ce jour d'aucune recommandation en France. Dans la littérature, les études concernant le traitement sont rares et généralement de faible niveau de preuve. En particulier, et par contraste avec les lymphomes T cutanés et les nombreux essais consacrés aux lymphomes B ganglionnaires, aucun essai thérapeutique prospectif concernant les LBC n'a été publié à notre connaissance. De ce fait, les choix thérapeutiques sont souvent individuels. Ils découlent d'une évaluation de type « bénéfique–risque » s'appuyant sur la connaissance de l'histoire naturelle et du pronostic de ces lymphomes, ainsi que sur des études rétrospectives d'effectif limité. Une revue systématique de la littérature a été publiée récemment, associée à des recommandations par un consensus d'experts de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et de l'International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) [2].

Le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) rassemble depuis plus de dix ans des cliniciens, pathologistes et biologistes de 25 centres français lors de réunions multidisciplinaires consacrées aux discussions anatomo-cliniques et thérapeutiques de dossiers des malades atteints de lymphomes cutanés. Depuis 2008, il organise des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) de recours, visant à énoncer des propositions thérapeutiques pour les cas difficiles.

Le présent article présente des recommandations pour la prise en charge des LBC, établies par consensus d'experts à partir d'une revue de la littérature incluant les précédentes recommandations et de l'expérience clinique du GFELC.

Méthode d'élaboration des recommandations

Une vigilance bibliographique régulière est assurée depuis 1990 par les membres cliniciens et pathologistes du GFELC et les articles susceptibles de modifier la prise en charge des lymphomes cutanés sont régulièrement discutés dans le cadre des réunions scientifiques du groupe français. Deux auteurs du présent article (MB, FG) ont respectivement participé à l'élaboration des recommandations européennes

de 2008 et présenté une première proposition d'adaptation française de ces recommandations lors du congrès Euro-cancer (Paris, juin 2008). Cette adaptation a été discutée en présence de quatre experts internationaux ayant participé aux recommandations européennes. Afin de compléter la revue systématique publiée en 2008 [2], une revue de la littérature sur la période 2006–2009 utilisant la base de données Pubmed et combinant les mots clé « skin » ou « cutaneous » et « B-cell lymphoma » a été réalisée par deux membres du groupe de travail (MD, FG ; dernière mise à jour septembre 2009). Les articles pertinents concernant le bilan et le traitement ont été revus. Seuls les articles se rapportant aux trois principaux types de LBC selon la classification OMS-EORTC [1] ont été considérés. Les articles concernant les autres types (en particulier les LBC à grandes cellules intravasculaires) ont été exclus.

Des recommandations détaillées ont ensuite été mises à jour et reformulées par deux rédacteurs (MD, FG), adressées à tous les membres du GFELC et discutées successivement dans le cadre de deux réunions du conseil scientifique et d'une séance plénière du groupe français, entre juin et octobre 2009. Les différentes questions soulevées ont été résolues par consensus.

Diagnostic et bilan initial

Moyens

Un algorithme de prise en charge des lésions cutanées évoquant un lymphome B localisé à la peau est présenté dans la Fig. 1. L'examen clinique doit préciser le nombre, la topographie et l'extension des lésions cutanées, ainsi que la présence d'adénopathies palpables. L'interrogatoire recherche la présence de signes fonctionnels dits « signes b » pouvant dans de rares cas orienter vers un lymphome ganglionnaire ou systémique : amaigrissement, asthénie anormale, sueurs nocturnes. Il informe également sur la notion de morsures de tiques ou sur celle d'activités en zones d'endémie borrélienne, notions éventuellement complétées par un sérodiagnostic des borrélioses (Elisa, *western blot*) voire une recherche de *Borrelia* par PCR dans les lésions. Il recherche des prises médicamenteuses susceptibles d'induire une hyperplasie lymphocytaire bénigne (pseudolymphome médicamenteux) ou d'autres facteurs inducteurs de proliférations lymphocytaires réactionnelles tels que des piqûres d'arthropodes ou des injections aux sites lésionnels.

La biopsie d'une lésion doit être réalisée si possible au bistouri afin d'examiner l'architecture d'un prélèvement descendant jusqu'à l'hypoderme. Ce prélèvement sera idéalement divisé en trois afin de disposer d'un fragment pour l'étude de la clonalité et d'en conserver un autre dans

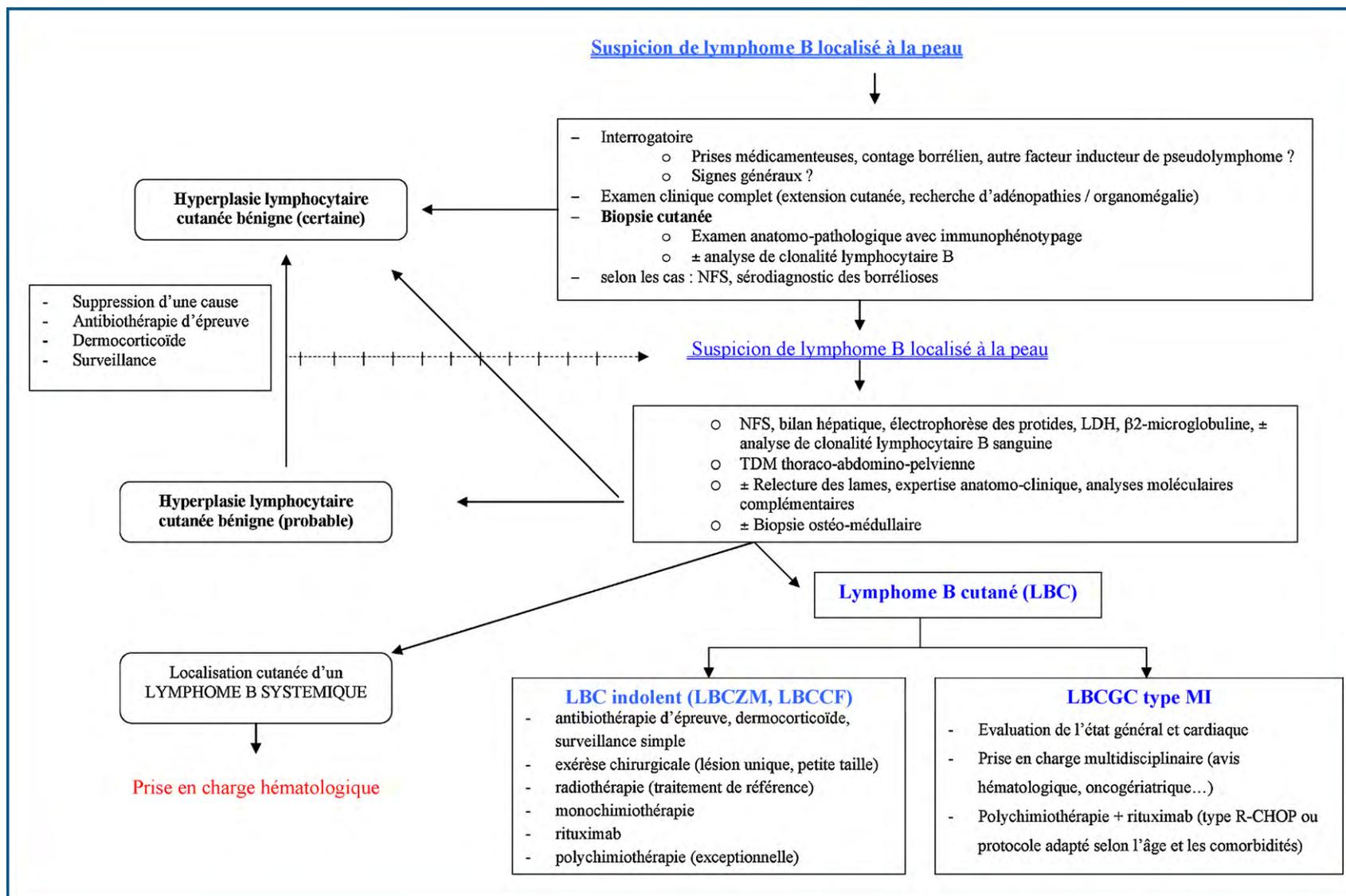


Figure 1. Algorithme de prise en charge de lésions cutanées compatibles avec un lymphome B.

le cadre d'une tumorotheque sanitaire, ces deux fragments étant immediatement congelés. A défaut, l'etude de clonalite pourra être realisée sur un prelevement fixe et inclus en paraffine.

Le fragment principal, ideallement fixe en formol, est examine en coloration standard (HES), complete par une etude immunohistochimique detaillee [2]. Les marqueurs utiles, outre les marqueurs de differentiation B et T (CD20, CD3), seront les marqueurs de differentiation des centres folliculaires (Bcl6, CD10), bcl-2 (negatif dans les LBC CF), les chaines legeres d'immunoglobulines en cas de differentiation plasmocytaire (monotypie dans les LBC ZM) et le marqueur Mum1/IRF4 en cas de LBC a grandes cellules. L'analyse du reseau de cellules folliculaires dendritiques (CD23, CD21, CNA-42) et du marqueur de proliferation Ki-67 (ou MiB1) peut egalement être utile pour distinguer des structures folliculaires benignes et neoplasiques. S'il s'agit d'une proliferation a predominance de petites cellules, il conviendra de distinguer un LBC CF a petites cellules d'un LBC ZM, et surtout d'eliminer un infiltrat reactionnel (hyperplasie lymphocytaire benigne). Dans le cas d'une proliferation a predominance de grandes cellules, il faudra distinguer un LBC CF a grandes cellules (grandes cellules aux noyaux clives n'exprimant pas Mum-1 et bcl-2) et un LBCGC type MI (grandes cellules aux noyaux arrondis le plus souvent de phenotype Mum-1+/bcl-2++). Dans un contexte clinique faisant craindre un lymphome B systemique, des marqueurs phenotypiques specifiques de certains lymphomes systemiques pourront être recherches, tels que le CD5 pour depister des localisations cutanees d'une leucemie lymphoide chronique ou d'un lymphome du manteau.

La place des analyses moleculaires pour le diagnostic des LBC primitifs est discutee. En cas de discordance entre un aspect clinique evocateur de lymphome et le resultat anatomopathologique, voire a titre d'aide systematique au diagnostic, la recherche d'une population monoclonale par PCR (recherche d'un rearrangement dominant des genes des chaines lourde et legere d'immunoglobuline) est requise. Cette PCR a une bonne specificite pour le diagnostic de lymphome B. Sa sensibilite, classiquement moins bonne que pour les lymphomes T cutanes, semble amelioree par l'analyse conjointe des chaines lourde et legere. En cas de doute entre un LBC CF et une localisation cutanee d'un lymphome folliculaire systemique, la recherche par FISH ou PCR d'une translocation t(14,18) (q32;q21) dans la tumeur (absente en regle dans les formes cutanees) est indiquee.

Finalement, le diagnostic de LBC ne sera etabli que par la confrontation des donnees cliniques, anatomopathologiques et eventuellement moleculaires.

Une fois pose ce diagnostic de lymphome B, et dans certains cas d'incertitude diagnostique persistante entre lymphome et hyperplasie lymphocytaire benigne, le bilan d'extension a pour but d'eliminer un lymphome B systemique revele par des localisations cutanees. Il fait appel aux examens biologiques usuels (hemogramme, bilan hepatique, electrophorese des protides seriques, dosage de la lactate-dehydrogenase et de la β 2-microglobuline et si possible recherche d'une population B monoclonale sanguine par cytometrie de flux ou par PCR) et aux techniques habituelles d'imagerie (radiographie thoracique, echographie abdominale et/ou TDM thoraco-abdominopelvienne). La place du

TEP-scan dans la prise en charge des LBC reste a evaluer meme si certaines etudes, prospectives sur de faibles effectifs, semblent montrer un avantage de cette technique sur la TDM en termes de sensibilite. Selon le type anatomoclinique du lymphome, l'etude de la moelle osseuse, par biopsie et non par myelogramme, peut être envisagee.

La derniere etape du bilan pretherapeutique consiste a rechercher les facteurs de risque et contre-indications a certains traitements eventuellement requis, en particulier rituximab ou chimiotherapie: etat general precaire, insuffisances cardiaque ou renales, diabete, hepatite virale active ou latente susceptible d'être reactivee. Chez les malades tres ages ou candidats a recevoir un traitement intensif (en particulier pour les LBCGC type MI), une evaluation pluridisciplinaire impliquant des hematologues et des oncogeriatres est souhaitable.

Indications

Quelle que soit la forme anatomoclinique du lymphome, l'interrogatoire, l'examen clinique complet, des biopsies cutanees informatives, un bilan biologique minimal et la recherche par l'imagerie de localisations profondes sont necessaires. L'interet d'une etude de la moelle osseuse, quant a elle, se discute selon les cas.

Lymphomes B cutanes de la zone marginale

Une atteinte viscerale ou ganglionnaire a été detectee chez 11% des patients se presentant avec des lesions cutanees de type lymphome de la zone marginale [3]. En l'absence d'atteinte ganglionnaire ou viscerale, la biopsie medullaire n'est pas recommandee car la presence isolee d'une atteinte medullaire (souvent tres focale) ne semble modifier ni le taux de survie ni le traitement des LBC ZM cutanes [3,4].

Lymphomes B cutanes centrofolliculaires

Une etude recente a suggere que la presence d'une atteinte medullaire isolee aggravait nettement le pronostic par rapport aux formes purement cutanees, diminuant le taux de survie a cinq ans de 90% a 60% [4]. Bien que cette donnee n'ait pas été confirmee a ce jour dans d'autres series, la realisation d'une biopsie medullaire doit être discutee systematiquement pour les LBC CF. La presence d'un envahissement medullaire (ou ganglionnaire) exclut le lymphome du champ des LBC, le malade devant alors être pris en charge en collaboration avec les hematologues.

Lymphomes B cutanes a grandes cellules de type membre inferieur

«En theorie», l'existence d'une extension extracutanee lors du bilan initial exclut egalement ces lymphomes du champ des LBC, mais celle-ci ne modifie habituellement pas «en pratique» le choix therapeutique (traitement systemique, cf. infra). La biopsie medullaire, geste invasif, n'est donc habituellement pas recommandee, notamment chez le malade tres age. Elle peut être discutee au cas par cas en concertation avec les hematologues chez les sujets jeunes ou d'age moyen.

Suivi

Le suivi des LBC est essentiellement clinique et peut être partagé entre un service hospitalier spécialisé et un médecin spécialiste de ville, à raison d'une consultation trimestrielle à semestrielle pendant deux à trois ans puis annuelle jusqu'à cinq ans voire plus, en particulier dans les formes récidivantes. L'examen clinique recherche une récurrence des lésions cutanées, l'apparition d'adénopathies superficielles ou d'autres signes d'évolutivité. Il peut être complété par la réalisation d'un hémogramme systématique à un rythme semestriel pendant deux à trois ans. La répétition de l'imagerie n'est nécessaire que pour les LBC type MI, pour lesquels le risque d'extension extracutanée est important même après rémission complète. Il n'existe pas de consensus concernant le type d'imagerie à réaliser ni le rythme des examens. Le TEP-scan aurait une meilleure spécificité que la TDM pour la détection de la maladie résiduelle extracutanée après traitement [5].

Traitement

Moyens thérapeutiques

Excision chirurgicale

L'excision chirurgicale est encore souvent réalisée en première intention, en particulier en cas de lésion unique, lorsque le diagnostic de lymphome n'est pas connu et le patient adressé à un chirurgien. Les inconvénients d'une exérèse première sont, d'une part, que la fixation de l'ensemble de la tumeur (souvent réalisée dans la méconnaissance du diagnostic) empêche de recourir aux analyses biologiques nécessitant du tissu frais et, d'autre part, que le risque de récurrence en bordure de cicatrice est élevé si les marges sont faibles.

La littérature rapporte plus de 150 cas de LBC traités par exérèse chirurgicale [2]. Il s'agit presque toujours de types histologiques « indolents » (LBC ZM ou LBC CF). Le taux de rémission complète après exérèse est proche de 100% mais des récurrences sont signalées dans plus de 40% des cas malgré des durées de suivi souvent faibles.

Radiothérapie

La radiothérapie est considérée comme un traitement de référence des formes indolentes [1,6–12]. Elle utilise classiquement des doses de 30 à 45 Gray, délivrées en trois à quatre semaines avec des marges de 1 à 3 cm. La tendance récente est de limiter les doses à visée curative à environ 30 Gray [2]. L'utilisation de doses beaucoup plus faibles (4 Gray) à visée « palliative » a récemment été rapportée [13]. Son intérêt est de pouvoir traiter au cas par cas des lésions symptomatiques lorsqu'une stratégie de surveillance avec traitement à la demande est privilégiée.

Les avantages de la radiothérapie sont son excellente efficacité dans les formes indolentes, avec des taux de réponse de près de 100% pour chaque lésion traitée aux doses classiques et une extrême rareté des récurrences en zone irradiée. Ses limites sont liées à la difficulté de multiplier les champs d'irradiation en cas de lésions multiples, à l'alopécie possible en cas de lésions du cuir chevelu, à une effica-

cité souvent insuffisante dans les LBCGC type MI (réponses incomplètes, récurrences en zone irradiée) et aux récurrences à distance. Le taux de récurrence a été évalué à 60% pour les LBC ZM et 29% pour les LBC CF dans la plus grande étude disponible (série rétrospective de 153 cas) [9]. Les délais médians de survenue des récurrences étaient respectivement de 16 et 12 mois.

Antibiotiques

Une (faible) proportion des LBC ZM étant associée à l'infection borrelienne dans des pays européens endémiques, l'intérêt d'une antibiothérapie première a été suggéré. Des réponses complètes inconstantes (< 50%) ont été rapportées dans des LBC ZM confirmés et associés à l'infection borrelienne [2,14,15]. L'intérêt d'une antibiothérapie première systématique en zone d'endémie tient aussi à son efficacité dans les lymphocytomes borrelieux qui, dans certaines formes, peuvent être très difficiles à distinguer histologiquement d'authentiques LBC ZM ou LBC CF [16]. Le traitement de première ligne du lymphocytome borrelien repose sur la doxycycline [17] mais l'utilisation des céphalosporines pourrait être plus efficace dans les LBC ZM associés à l'infection borrelienne [2].

Interféron alpha intralésionnel

L'utilisation de l'interféron intralésionnel n'a été rapportée que dans des cas isolés ou de petites séries de LBC CF ou LBC ZM (une quinzaine de cas au total) [2], à des doses variant d'un à six millions d'unités trois fois par semaine en fonction de la taille des lésions traitées. Les taux de réponse complète étaient élevés. Des récurrences survenaient dans 20 à 30% des cas, suivies de nouvelles rémissions après reprise des injections d'interféron. Du fait du petit nombre de cas rapportés et de reculs évolutifs généralement faibles, l'évaluation de ce traitement reste insuffisante.

Rituximab et radio-immunothérapie

Récemment, des résultats reproductibles ont été rapportés avec le rituximab en monothérapie, dans de petites séries de faibles effectifs de LBC ZM ou de LBC CF, comportant au total plus de 60 cas [18–25]. Une réponse complète a été obtenue dans plus de 80% des cas, avec des schémas d'administration variables, tant pour la voie d'administration (intra-lésionnelle ou intraveineuse) que pour le nombre d'injections (d'une à deux injections systémiques jusqu'à six mois de traitement intralésionnel, avec le plus souvent quatre perfusions de 375 mg/m² à une semaine d'intervalle et dans certains cas jusqu'à huit perfusions). Des récurrences sont survenues dans près de 50% des cas après traitement intralésionnel, mais moins d'un tiers des cas après traitement systémique. Les malades ne recevaient pas de traitement d'entretien. Dans les LBC de type MI, seules cinq rémissions complètes ont été observées sur 13 cas rapportés après quatre à huit perfusions de rituximab [2], et les faibles reculs évolutifs ne permettaient pas d'évaluer les taux de récurrence ni de survie.

Une radio-immunothérapie associant l'Yttrium 90 et l'ibritumomab tiuxetan a été récemment administrée après deux perfusions de rituximab à faible dose (250 mg/m²) dans huit cas de LBC CF et deux cas de LBC GC type MI. Une rémission complète a été obtenue dans tous les cas mais

une récurrence est survenue dans six cas, incluant les deux cas de LBCGC type MI [26].

Monochimiothérapies

Seule l'utilisation du chlorambucil a été rapportée dans plusieurs séries, avec au total 14 malades traités pour un LBC ZM [2]. Neuf malades ont obtenu une réponse complète (suivie dans trois cas de récurrences, dont un cas avec dissémination extracutanée) et les cinq autres une réponse partielle. D'autres agents comme la fludarabine ou le cyclophosphamide sont parfois utilisés mais les données manquent dans la littérature.

Dans les LBCGC de type MI, les monochimiothérapies classiques ne permettent généralement pas de contrôler l'évolution [27]. Dans une série récente de quatre cas traités par la doxorubicine liposomale pegylée (Caelyx®), une rémission complète a été obtenue chez tous les malades mais une récurrence suivie d'une évolution fatale est survenue dans un cas [28].

Polychimiothérapies

Concernant les LBC indolents (LBC CF et LBC ZM), des données extraites de séries rétrospectives hétérogènes ont été colligées par Senff et al. pour plus de 130 malades [2]. La plupart avaient des lésions cutanées disséminées et ont reçu des chimiothérapies de type CHOP. Le taux de réponse complète était de 85 %, avec des récurrences rapportées dans environ la moitié des cas.

Dans les LBCGC type MI, l'utilisation des polychimiothérapies a longtemps été limitée par l'âge souvent très élevé des malades (médiane : 77 ans) [27]. L'utilisation large des polychimiothérapies de type CHOP associées au rituximab (R-CHOP) dans les LBCGC ganglionnaires [29] et l'expérience acquise par les hématologistes pour le traitement des sujets âgés [30] ont conduit récemment à une utilisation plus systématique dans les formes cutanées (LBCGC de type MI) de combinaisons associant le rituximab et des polychimiothérapies adaptées à l'âge et à l'état cardiaque des malades, de type R-CHOP, R-mini-CHOP ou R-CVP. Des données récentes suggèrent que ce type de traitement améliore de façon très significative non seulement les taux de réponse complète mais également les taux de survie [31].

Indications thérapeutiques

En l'absence d'essais contrôlés, les choix thérapeutiques découlent des données rétrospectives de la littérature et d'une bonne connaissance de l'histoire naturelle et du pronostic de ces lymphomes. Parmi les trois entités anatomocliniques individualisées dans la classification OMS-EORTC, deux (LBC ZM et LBC CF) ont un excellent pronostic indépendamment de l'extension cutanée des lésions, avec un taux de survie à cinq ans supérieur ou égal à 95 %; la troisième (LBCGC type MI) a une évolution plus agressive, corrélée à l'extension cutanée des lésions, avec des taux de survie à cinq ans d'environ 50 % [1,27,32–37]. Des données récentes suggèrent que le siège aux membres inférieurs serait aussi un facteur de mauvais pronostic pour d'authentiques LBC CF n'ayant pas les caractéristiques histologiques de LBCGC type MI [33,37].

Lymphomes B cutanés de la zone marginale

En cas de lésions uniques ou peu nombreuses de taille significative, une radiothérapie (environ 30 Gray) peut être réalisée en première intention. Selon la localisation, une exérèse chirurgicale peut être discutée. En cas de lésions multiples peu évolutives avec faible masse tumorale, une stratégie de simple surveillance est acceptable, avec éventuel traitement à la demande de lésions individuelles par dermocorticoïdes, exérèse chirurgicale ou radiothérapie à faible dose [1,2,13].

En cas de lésions multiples évolutives ou de masse tumorale plus élevée, un traitement par chlorambucil (limité à quelques mois) ou rituximab peut être proposé [2]. Les polychimiothérapies sont très rarement indiquées dans les LBC ZM.

En zone d'endémie, la recherche d'une infection borélienne et une antibiothérapie première peuvent être proposées.

Lymphomes B cutanés centrofolliculaires

En cas de lésions uniques, localisées ou peu nombreuses, la radiothérapie (environ 30 Gray) est le traitement de choix [1,2]. En cas de lésions multiples peu évolutives avec faible masse tumorale, une attitude de surveillance et traitement à la demande peut être proposée. En cas de lésions multiples évolutives, de masse tumorale plus élevée, de lésions étendues du cuir chevelu avec risque alopecique, le rituximab par voie intraveineuse est le meilleur choix thérapeutique [2,23,25].

Les polychimiothérapies, volontiers associées au rituximab (R-CHOP, R-CVP), doivent être réservées aux rares formes progressives échappant aux autres traitements, aux cas avec extension extracutanée, ou aux formes (surtout étendues) localisées aux membres inférieurs [2,37].

Lymphomes B cutanés à grandes cellules de type membre inférieur

Contrairement aux autres types de LBC, les LBCGC type MI peuvent engager rapidement le pronostic vital [27,37]. Par analogie avec les lymphomes B à grandes cellules ganglionnaires, la chimiothérapie de type R-CHOP est le traitement de référence [2,29]. Toutefois, ses risques sont élevés chez les sujets très âgés, en mauvais état général ou ayant une fonction cardiaque altérée. Une approche au cas par cas consistant à réduire les doses d'anthracyclines (R-mini-CHOP) ou à les supprimer (R-CVP) chez les sujets de plus de 80 ans ou fragiles, permet de limiter les effets secondaires graves, en particulier hématologiques, infectieux et cardiaques [27,31,38]. Une étude rétrospective récente chez 25 malades traités selon ces modalités a montré un taux de réponse complète de 92 % et un taux de survie à trois ans de 87 %, soit une nette amélioration par rapport aux séries historiques [27,31,38]. L'incidence des effets secondaires de grade 3–4 était de 36 %. Parmi ceux-ci, les neutropénies et leurs complications septiques étaient les plus importants, ce qui conduit à recommander l'utilisation systématique du G-CSF dans ce contexte, en accord avec les bonnes pratiques hématologiques chez les sujets âgés [30].

Les données actuelles ne permettent pas de valider la radiothérapie comme traitement de première intention,

même en cas de lésion isolée. Son intérêt en cas de lésion unique de très petite taille peut toutefois être discuté au cas par cas. La place de la doxorubicine liposomale pegylée (Caelyx®) en monothérapie doit être précisée sur un plus grand nombre de malades.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] 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.
- [2] Senff N, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600–9.
- [3] Bathelier E, Thomas L, Balme B, Coiffier B, Salles G, Berger F, et al. Asymptomatic bone marrow involvement in patients presenting with cutaneous marginal zone-B cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2008;159:498–500.
- [4] Senff NJ, Kluijn-Nelemans HC, Willemze R. Results of bone marrow aspiration in 275 patients with histological features that suggest an indolent form of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;142:152–6.
- [5] Kuo PH, McClennan BL, Carlson K, Wilson LD, Edelson RL, Heald PW, et al. FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2008;10:74–81.
- [6] Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases. *Cancer* 1991;67:2311–26.
- [7] Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, van Voorst Vader PC, Sanders CJ, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139–45.
- [8] Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Cerroni L, Bernengo M, Meijer CJ, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3602–10.
- [9] Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007;133:1520–6.
- [10] Smith BD, Glusac EJ, McNiff JM, Smith GL, Heald PW, Cooper DL, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma treated with radiotherapy: a comparison of the EORTC and the WHO classification systems. *J Clin Oncol* 2004;22:634–9.
- [11] Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, Noordijk EM, Heule F, van Voorst Vader PC, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J Clin Oncol* 1999;17:2471–8.
- [12] Zinzani PL, Quaglini P, Pimpinelli N, Berti E, Baliva G, Rupoli S, et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian study group for cutaneous lymphomas. *J Clin Oncol* 2006;24:1376–82.
- [13] Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, Senff NJ, Willemze R, Noordijk EM. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:154–8.
- [14] Kütting B, Bonsmann G, Metz D, Luger TA, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:311–4.
- [15] Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangiacomo C, Pedrinis E, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31:263–8.
- [16] Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, Jauhac B, Tortel MC, et al. *Borrelia burgdorferi* infection simulating a primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:530–4.
- [17] Société de pathologie infectieuse de langue française. 16th consensus conference on treatment of infectious diseases. Lyme disease (borreliosis) diagnostic approach, therapy and prevention. *Rev Neurol* 2007;163:1273–9.
- [18] Fink-Puches R, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:847–53.
- [19] Gitelson E, Al-Saleem T, Millenson M, Lessin S, Smith MR. Cutaneous B-cell lymphoma responds to rituximab: a report of 5 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1902–7.
- [20] Kyrtonis MC, Siakantaris MP, Kalpadakis C, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, Kontopidou FN, et al. Favorable outcome of primary cutaneous marginal zone lymphoma treated with intralesional rituximab. *Eur J Haematol* 2006;77:300–3.
- [21] Kerl H, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of 8 cases. *Br J Dermatol* 2006;155:1197–200.
- [22] Gellrich S, Muche JM, Wilks A, Jasch KC, Voit C, Fischer T, et al. Systemic 8 cycles anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) therapy in primary cutaneous B-cell lymphomas. an applicational observation. *Br J Dermatol* 2005;153:167–73.
- [23] Valencak J, Wehsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009;20:326–30.
- [24] Paul T, Radny P, Kröber, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2001;144:1239–43.
- [25] Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:953–7.
- [26] Maza S, Gellrich S, Assaf C, Beyer M, Spilker L, Orawa H, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: first results of a prospective, monocentre study. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1702–9.
- [27] Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144–50.
- [28] Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Bettacchi A, et al. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. *Eur J Haematol* 2009;82:184–93.
- [29] Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- [30] Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1916–23.
- [31] Grange F, Maubec E, Bagot M, Beylot-Barry M, Joly P, Dalle S, et al. Treatment of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009;145:329–30.

- [32] Vermeer MH, Geelen FAMJ, van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. *Arch Dermatol* 1996;132:1304–8.
- [33] Kodama K, Massone C, Chott A, Metzger D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005;106:2491–7.
- [34] Grange F, Bagot M. Pronostic des lymphomes B cutanés primitifs. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:30–40.
- [35] Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphoma other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used by the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2007;157:1205–11.
- [36] Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification for primary cutaneous lymphomas other than MF/SS: 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.
- [37] Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokx WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581–7.
- [38] Guyot A, Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bagot M. Combined treatment with rituximab and anthracycline-containing chemotherapy for primary cutaneous large B-cell lymphomas, leg type, in elderly patients. *Arch Dermatol* 2010;146:89–91.