

Le dossier – Lymphomes cutanés

Classification des lymphomes cutanés : nouveaux concepts

RÉSUMÉ : La classification OMS-EORTC des lymphomes cutanés a été revue en 2018, la version antérieure datant de 2005. Cette nouvelle classification internationale et les dernières données de la littérature ont fait évoluer les concepts nosologiques des lymphomes cutanés : nouvelles entités provisoires (lymphome acral CD8+ primitivement cutané, ulcère muco-cutané EBV+), évolution nosologique de certaines entités (lymphoprolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules primitivement cutanée, infection chronique active EBV) et nouvelles connaissances sur des entités classiques (mycosis fongoïde pilotrope, papuloses lymphomatoïdes, lymphome B à grandes cellules primitivement cutané de type jambe).



M. BATTISTELLA

Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis, Inserm U976, Université de Paris, PARIS.

La classification des lymphomes primitivement cutanés est un domaine évolutif. Régulièrement, l'OMS, en lien avec l'EORTC, en établit une mise à jour. La dernière classification a été publiée en 2018 [1], commentée en 2019 dans *Blood* par ses principaux contributeurs [2].

Dans une méta-analyse récente des données épidémiologiques sur les lymphomes cutanés, les lymphomes T (LTC) représentent jusqu'à 83 % des lymphomes cutanés et les lymphomes B moins de 20 % [3]. Cette répartition reste stable dans le temps, déjà mentionnée dans les études anciennes, et comme le démontre une analyse de l'évolution épidémiologique depuis 20 ans au sein du réseau GFELC (Groupe français d'étude des lymphomes cutanés) [4].

La classification des lymphomes cutanés a pour particularité d'être plus anatomoclinique que pour d'autres types de cancers, la présentation clinique et la cinétique évolutive étant des arguments importants de classification, notamment dans les lymphomes T cutanés.

La classification OMS-EORTC de 2018 et les données récentes de la littérature

introduisent une part moléculaire dans la classification des lymphomes cutanés, proposent de nouvelles entités ou en font évoluer nosologiquement d'autres.

Ces nouveautés ne concernent pas que les lymphomes cutanés les plus rares, touchant également les maladies les plus fréquentes que sont le mycosis fongoïde (MF, représentant 62 % des lymphomes T cutanés) et la papulose lymphomatoïde.

Nouvelles entités provisoires OMS-EORTC

Deux entités intègrent la nouvelle classification OMS-EORTC sous une forme provisoire (*provisional*). Cet épithète signifie que des études sur de plus grands nombres de cas sont nécessaires pour juger de la validation définitive de l'entité lors de la prochaine révision de la classification.

1. Lymphome T acral CD8+ primitivement cutané

Ces lymphomes ont été initialement décrits par Tony Petrella *et al.* [5]. Ce sont des proliférations T CD8+ caractérisées

Le dossier – Lymphomes cutanés

par leur localisation (oreille principalement, mais également décrites sur le nez et les extrémités) et leur histologie : infiltrat diffus de cellules moyennes CD8+ cytotoxiques TIA1+ granzyme B- perforine- avec un indice de prolifération Ki67 bas. Il s'agit souvent d'une lésion unique, d'évolution indolente et de pronostic excellent après chirurgie ou radiothérapie localisée. Des rechutes locales sont possibles, sans décès rapporté jusqu'à présent [6]. Le diagnostic nécessite une corrélation anatomoclinique pour le différencier d'autres LTC CD8+ (MF CD8+, lymphome T agressif épidermotrope CD8+).

2. Ulcère muco-cutané EBV+

L'ulcère muco-cutané EBV+ est une lymphoprolifération liée au virus d'Epstein-Barr (EBV) chez des patients ayant une immunosuppression liée à l'âge ou d'origine iatrogène (méthotrexate, azathioprine, ciclosporine, notamment), décrite par l'équipe d'Elaine Jaffe en 2010 [7]. Il s'agit typiquement d'une lésion ulcérée unique, cutanée ou muqueuse (oropharyngée ou digestive), dont l'analyse histologique révèle un infiltrat lymphoïde contenant des cellules de type Hodgkin, PAX5+ CD30+ EBV+. Il s'agit d'une image histologique particulière, pour laquelle la corrélation à la clinique est primordiale, afin d'éviter de diagnostiquer à tort une localisation de lymphome de Hodgkin. Habituellement, l'ulcère muco-cutané EBV+ est indolent, autolimité et, dans les cas iatrogènes, la baisse de l'immunosuppression entraîne une amélioration clinique.



Fig. 1 : Lymphoprolifération B EBV-induite chez un patient sous méthotrexate. Lésion nasale ayant régressé ultérieurement à la diminution de l'immunosuppression.

D'un point de vue clinique, il faut garder en tête qu'à la fois l'âge élevé (immunosénescence) et les traitements immunosuppresseurs (notamment le méthotrexate) sont responsables de lymphoproliférations B souvent EBV+, de manifestation cutanée possible et de pronostic variable (**fig. 1**) [8, 9].

Évolution nosologique d'entités connues

1. Prolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules : du lymphome (2005) à la lymphoprolifération (2018)

En 2005, la classification OMS-EORTC avait reconnu le lymphome T CD4+ à petites et moyennes cellules parmi les nouvelles entités "provisoires". Il s'agissait de patients avec 1 plaque/nodule unique ou plus rarement avec des lésions multiples, sans aspect clinique de MF connu, avec un infiltrat dermique pléomorphe T CD4+ clonal.

Dans les dernières années, des données complémentaires ont révélé que les lésions uniques de ce type avaient souvent une expression immunohisto-chimique des marqueurs T *helper* folliculaires (PD-1, BCL6, CXCL13 ou ICOS), une prolifération faible et un excellent pronostic (régression spontanée ou réponse complète persistante après corticothérapie locale, chirurgie ou radiothérapie) [10, 11]. Compte tenu de l'aspect histologique, de la ressemblance anatomoclinique avec ce qui était auparavant diagnostiqué comme "pseudo-lymphome T" et du profil évolutif de ces lésions uniques, l'OMS-EORTC a décidé de "rétrograder" ces lésions de lymphome à lymphoprolifération, pour témoigner de leur bénignité (**fig. 2**) [2].

Les rares patients ayant des lésions nodulaires multiples, de croissance rapide, avec un infiltrat T CD4+ pléomorphe clonal ne sont pas considérés dans cette catégorie, mais doivent être diagnostiqués comme lymphome T



Fig. 2 : Lymphoprolifération T CD4+ à petites et moyennes cellules. Lésion unique ayant disparu ultérieurement sous dermocorticoïdes topiques.

primitivement cutané SAI (sans autre indication) [2].

2. Lésions cutanées de l'infection chronique active à EBV

Le concept nosologique d'infection chronique active à EBV (CAEBV) était jusqu'alors principalement utilisé en hématologie. La classification 2018 OMS-EORTC des lymphomes cutanés introduit cette notion pour regrouper des tableaux de proliférations lymphocytaires liées à l'EBV, principalement chez l'enfant : *hydroa vaccini*forme (HV) et hypersensibilité aux piqûres d'insecte. Ce sont des manifestations cutanées de CAEBV qui ont un risque évolutif vers des lymphomes systémiques associés à l'EBV, de phénotype T ou NK.

On distinguait auparavant l'HV classique du lymphome T cutané à type d'HV. Les études de cohorte ont montré que ces patients avaient le même profil évolutif et ces diagnostics ont donc été regroupés [12].

L'HV est classiquement une éruption papulo-vésiculeuse des zones photo-exposées, de rythme saisonnier, chez des enfants et adolescents d'origine asiatique, des populations indigènes d'Amérique centrale et du Sud. Il existe un continuum qui va de lésions cutanées isolées à des cas plus sévères avec ulcérations cutanées, symptômes systémiques, adénopathies et hépatosplénomégalie. Les lésions récidivent pendant des années avant une éventuelle progression vers un lymphome systémique [12].

Le dossier – Lymphomes cutanés

Nouveautés dans les entités classiques

1. Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde folliculotrope/pilo-trope (FMF) a fait l'objet de plusieurs études ces dernières années. Jusqu'à récemment, on considérait le pilotro-pisme comme un facteur de gravité, associé à une moins bonne survie que dans le MF classique.

Des études néerlandaise, israélienne et très récemment américaine ont montré qu'il existe au sein des FMF des formes "précoces" et des formes "avancées", dont le pronostic est différent [13-15]. Ces formes sont différenciées en fonction du degré d'infiltration lymphocytaire autour du follicule pileux. Un infiltrat minime périfolliculaire (se traduisant cliniquement le plus souvent par des macules à renforcement folliculaire, des comédons ou des papules folliculaires) est de meilleur pronostic qu'un infiltrat dense périfolliculaire s'étendant au derme interfolliculaire (qui se traduit par des plaques infiltrées et des tumeurs).

Ces études de cohorte monocentrique rapportent des résultats cohérents entre elles, et un effort international est en cours afin d'essayer de déterminer plus précisément les critères cliniques et histologiques définissant un FMF précoce (fig. 3) et un FMF avancé (fig. 4).



Fig. 3 : Mycosis fongoïde pilotrope "précoce". Lésion maculeuse dépilée à renforcement papuleux folliculaire inflammatoire.



Fig. 4 : Mycosis fongoïde pilotrope "avancé". Plaques infiltrées et tumeurs sur le cuir chevelu et le front.

2. Lymphoproliférations CD30 : toujours des nouveautés

La classification OMS-EORTC 2018 valide plusieurs nouveaux variants anatomocliniques de papulose lymphomatoïde (en plus des classiques types A, B et C) :
 – le type D, qui est une forme CD8+ dont le diagnostic différentiel histologique est le lymphome T CD8+ épidermotrope agressif ;
 – le type E, qui est une forme angio-centrique et angiodestructrice CD8+ avec des lésions nécrotiques escarrotiques ;
 – la papulose lymphomatoïde avec réarrangement *DUSP22-IRF4*, qui a quelques particularités histologiques pouvant faire discuter (histologiquement) un MF transformé.

Le paysage moléculaire des lymphomes T anaplasiques CD30+ primitivement cutanés est mieux connu. Les réarrangements du gène *ALK* ou du gène *TP63*, classiquement rapportés dans les formes systémiques, sont exceptionnels (mais pas impossibles) dans les formes primitivement cutanées. En revanche, les réarrangements *DUSP22-IRF4* et *NPM1-TYK2* semblent assez fréquents dans les formes cutanées [2].

3. Mutation de MYD88 et lymphome B diffus à grandes cellules de type jambe

Les études moléculaires dans le domaine des lymphomes B cutanés ont surtout concerné les lymphomes B à grandes cellules (fig. 5). Plusieurs études ont démontré la présence de la mutation *MYD88 L265P* dans environ 60 % des cas



Fig. 5 : Lymphome B diffus à grandes cellules primitivement cutané de type jambe, caractérisé par la présence d'une mutation somatique *MYD88 L265P*.

de lymphomes B diffus à grandes cellules de type jambe, alors que cette mutation n'est pas présente dans les autres lymphomes B primitivement cutanés. Cette mutation est donc un bon outil de classification dans les formes de diagnostic difficile (tout en gardant à l'esprit qu'elle est présente dans certains lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques et dans les maladies de Waldenström) [16].

Les domaines restant à explorer

Cette classification OMS-EORTC 2018 sera très certainement amenée à évoluer dans les prochaines années, possible-ment grâce aux données moléculaires qui se multiplient dans le champ des lymphomes cutanés, à l'instar des autres cancers. Les altérations moléculaires pourraient prendre plus de poids dans la définition des entités.

Certaines entités ont encore des contours flous dans leur définition de 2018. C'est notamment le cas des lymphomes T primitivement cutanés gamma-delta. Il en

existe en effet des formes dites “superficielles” et des formes “profondes” atteignant l’hypoderme. Le pronostic des formes superficielles serait bien meilleur que celui des formes profondes et les données moléculaires très récentes montrent des divergences également [17, 18]. L’individualisation des formes superficielles est complexe, sur le plan anatomoclinique, car on considère que certains MF peuvent avoir un phénotype gamma-delta.

Enfin, un certain nombre de lymphomes T primitivement cutanés restent inclasés, ne correspondant pas aux entités diagnostiques pour l’instant établies. Ce groupe des lymphomes T primitivement cutanés SAI est d’exploration difficile, car les cas sont rares et leur phénotype hétérogène. Analysés collectivement, leur évolution est relativement agressive, avec 15 à 50 % de survie à 5 ans selon les études [19].

BIBLIOGRAPHIE

- ELDER DE, MASSI D, SCOLYER RA *et al.* editors (2018). *WHO classification of skin tumours*. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- 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.
- DOBOS G, POHRT A, RAM-WOLFF C *et al.* Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of 16,953 Patients. *Cancers*, 2020;12:2921.
- DOBOS G, DE MASSON A, RAM-WOLFF C *et al.*; French Study Group on Cutaneous Lymphomas (GFELC). Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol*, 2020. Epub ahead of print.
- PETRELLA T, MAUBEC E, CORNILLIET-LEFEBVRE P *et al.* Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of the ear: a distinct primary cutaneous T-cell lymphoma? *Am J Surg Pathol*, 2007;31:1887-1892.
- MAUBEC E, MARINHO E, LAROCHE L *et al.* Primary cutaneous acral CD8+ T-cell lymphomas relapse more frequently in younger patients. *Br J Haematol*, 2019; 185:598-601.
- DOJGINOV SD, VENKATARAMAN G, RAFFELD M *et al.* EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol*, 2010;34: 405-417.
- DOJGINOV SD, VENKATARAMAN G, PITTALUGA S *et al.* Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western population: a spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood*, 2011;117:4726-4735.
- KOENS L, SENFF NJ, VERMEER MH *et al.* Methotrexate-associated B-cell lymphoproliferative disorders presenting in the skin: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*, 2014;38:999-1006.
- BELTRAMINELLI H, LEINWEBER B, KERL H *et al.* Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol*, 2009; 31:317-322.
- BELTZUNG F, ORTONNE N, PELLETIER L *et al.* Primary Cutaneous CD4+ Small/Medium T-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Clinical, Pathologic, and Molecular Study of 60 Cases Presenting With a Single Lesion: A Multicenter Study of the French Cutaneous Lymphoma Study Group. *Am J Surg Pathol*, 2020 44:862-872.
- KIMURA H, ITO Y, KAWABE S *et al.* EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood*, 2012;119: 673-686.
- 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.
- 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.
- CHARLI-JOSEPH Y, KASHANI-SABET M, McCALMONT TH *et al.* Association of a Proposed New Staging System for Folliculotropic Mycosis Fungoides With Prognostic Variables in a US Cohort. *JAMA Dermatol*, 2021;157:157-165.
- MENGUY S, GROS A, PHAM-LEDARD A *et al.* MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1741-1744.
- MERRILL ED, AGBAY R, MIRANDA RN *et al.* Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas Showing Gamma-Delta ($\gamma\delta$) Phenotype and Predominantly Epidermotropic Pattern are Clinicopathologically Distinct From Classic Primary Cutaneous $\gamma\delta$ T-Cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol*, 2017;41:204-215.
- DANIELS J, DOUKAS PG, ESCALA MEM *et al.* Cellular origins and genetic landscape of cutaneous gamma delta T cell lymphomas. *Nat Commun*, 2020;11:1806.
- KEMPF W, MITTELDORF C, BATTISTELLA M *et al.* Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS): results of a multicenter EORTC cutaneous lymphoma task-force study on the clinico-pathological and prognostic features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:658-668.

L’auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.