HAL
open science

Récidives des lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules de type jambe : étude rétrospective tricentrique

Alyssa Benarfa

To cite this version:

Alyssa Benarfa. Récidives des lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules de type jambe : étude rétrospective tricentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03376531

HAL Id: dumas-03376531

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03376531v1

Submitted on 13 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2021 Thèse n°3203

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2021 par

Alyssa BENARFA

Née le 21 juillet 1994 à Fontaine-Lès-Dijon (21)

Discipline : Dermatologie – Vénéréologie

Récidives des lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules de type jambe : étude rétrospective tricentrique

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Anne PHAM-LEDARD

Rapporteur externe :

Monsieur le Professeur Michel D'INCAN

Jury

Madame le Professeur Marie BEYLOT-BARRY	Présidente
Madame le Professeur Béatrice VERGIER	Membre
Madame le Docteur Émilie GERARD	Membre
Monsieur le Professeur Jean-Philippe MERLIO	Membre
Madame le Docteur Nora OUHABRACHE-BOUZID	Membre
Madame le Professeur Anne PHAM-LEDARD	Membre

REMERCIEMENTS

A la présidente du jury,

Madame le Professeur Marie Beylot-Barry

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Votre rigueur scientifique et votre implication au quotidien forcent l'admiration. J'ai toujours pu compter sur votre disponibilité et votre encadrement au cours de mon internat.
Par ces mots je vous témoigne mon profond respect et ma sincère gratitude.

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Anne Pham-Ledard

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Liên, je te remercie de m'avoir confié ce sujet de thèse et de m'avoir fait confiance pour sa réalisation. J'ai apprécié travailler à tes côtés, tu as toujours été disponible et bienveillante envers moi. Je te remercie pour ce que tu m'as enseigné, notamment en oncodermatologie.
Crois en l'expression de ma sincère reconnaissance.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Béatrice Vergier

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service d'Anatomopathologie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je suis honorée que vous fassiez partie de mon jury de thèse et je vous en remercie. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous lors de mon semestre en anatomopathologie. Votre pédagogie et votre disponibilité pour l'enseignement sont admirables.
Trouvez ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Émilie Gérard

Praticien hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Émilie, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.
C'était un plaisir de t'avoir comme chef lors de mon semestre en hôpital de jour d'oncodermatologie.
Ton empathie et ton engagement auprès des patients sont exemplaires. Tu as toujours été présente pour moi, à la fois en clinique et lors des travaux universitaires et je t'en remercie.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Merlio

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Biologie moléculaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je suis honorée que vous soyez membre de mon jury de thèse. Je vous remercie d'avoir relu mon travail et d'avoir partagé votre sens critique.
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande considération.

Madame le Docteur Nora Ouhabrache-Bouzid

Praticien hospitalier

Service de Radiothérapie, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Je suis très touchée par la bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie dans votre service pour me présenter les rudiments de la radiothérapie. Je vous remercie du temps que vous m'avez consacré à cet effet.
Trouvez ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Michel D'Incan

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Dermatologie, Hôpital d'Estaing, CHU de Clermont-Ferrand

Je suis honorée que vous ayez accepté de relire mon travail de thèse et je vous en remercie. J'ai été très touchée par vos remarques lors de votre rapport et par vos vœux de réussite.
Veuillez trouver ici l'expression de ma grande considération et de ma sincère gratitude.

Sans oublier,

Monsieur le Professeur Julien Seneschal

Je te remercie pour ta bienveillance et ta disponibilité. J'ai apprécié travailler à tes côtés et je te remercie pour tes enseignements. Trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

Madame le Docteur Brigitte Milpied

Ton sens clinique, ton dynamisme et ta franchise sont appréciés de tous. Je te remercie pour ta disponibilité et ton soutien notamment lors de mon stage aux consultations. Trouve ici l'expression de mon sincère respect.

Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre

Je vous remercie pour votre implication dans l'enseignement des internes, notamment via vos Quizz du lundi ! Trouvez ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Caroline Dutriaux

Caroline, j'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés en oncodermatologie. Ta douceur et ton engagement envers les patients sont remarquables. Je te remercie pour ton soutien et tes enseignements.

Madame le Docteur Sorilla Prey

Sorilla, travailler avec toi à l'hôpital de jour était un plaisir, toujours dans la bonne humeur et de manière efficace. Tu nous as beaucoup appris et je t'en remercie.

Mais aussi,

L'équipe de dermatologie de Saint André :

***Laure*,** tu as été une super chef de clinique au cours de mes 3 semestres dans le service, je te remercie pour ton soutien et ta bienveillance envers moi.

Diane, Séverine et Océane, j'ai moins eu l'occasion de vous avoir comme chef mais c'était toujours un plaisir de travailler avec vous !

A toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires du service, j'ai apprécié travailler au sein de votre équipe, je vous remercie pour votre gentillesse au quotidien.

L'équipe de médecine interne de Saint André : ***Claire, Mojgan, Etienne*, *Justine*,** je vous remercie pour le soutien que vous m'avez apporté en ce début difficile d'internat. J'ai toujours pu compter sur vous, votre bienveillance et vos enseignements et je vous en suis reconnaissante.

L'équipe de dermatologie de Libourne : ***Marie-Laure, Elise, Marine, Victoire*,** j'ai adoré mon semestre à vos côtés, cela m'a permis de confirmer mon attrait pour notre belle spécialité. Je vous remercie pour votre confiance, votre soutien et votre reconnaissance. Je serais très heureuse de poursuivre ma formation à vos côtés.

L'équipe d'anatomopathologie de Haut-Lévêque : ***Marie-Laure, Sarah*,** je vous remercie de m'avoir fait découvrir et aimer la dermatopathologie au sein d'une équipe très agréable et humaine.

A ma famille,

A mes **parents**, vous m'avez toujours été d'un soutien sans faille. Je vous dois beaucoup et je vous remercie pour tout l'amour que vous me portez.

A mon **frère Lucas**, qui a réussi non sans mal à me supporter pendant toutes ces années d'études !

A mon **grand-père Taou**, je regrette de ne pas t'appeler plus souvent, tu comptes beaucoup pour moi, j'espère que tu sais à quel point on t'aime. J'ai une pensée émue pour **Papi André**, **Mamie Georgette** et ma **grand-mère Ginette** qui m'accompagneront toujours.

Au **reste de ma famille** (Maryse et Patrick ; Tif, Romain et les 2 petits loups ; Léo, Laetitia et Max ; Monia, Nadia et Antonin), merci d'avoir toujours été présents pour moi et de m'avoir soutenue pendant ces longues années !

A mes amis et collègues,

A mes 3 fantastiques, **Chloé, Héloïse** et **Roxane**, pour ces 14 années d'amitié et les nombreuses prochaines à venir, je vous aime.

A **William**, pour tout ce que tu m'as apporté et pour m'avoir supportée et soutenue pendant ces années studieuses.

A mes amis de longue date : **Marie, Gabriel,** vous êtes de vrais repères pour moi **; Paul L, Esther, Nicolas, Paul E, Maxime, Gaël, Damien, Caroline, Charlotte L, Charlotte B**, merci pour tous les moments partagés ensemble, j'espère que les meilleurs resteront à venir !

A mes anciennes co-externes **Laura** et **Inès**, et tous les fou rires qu'on a pu avoir en ce début d'externat.

A **Mia, Céline, Camille** et notre mentor **Paul** grâce à qui notre belle amitié est née, je suis tellement heureuse que nos chemins se soient croisés !

A ma promo de folie : **Colin, Marie, Pauline** et **Sophie**, je n'aurais pas pu rêver mieux ! Plus que des pairs vous êtes devenus de vrais amis.

A mes co-internes de 15-16 : **Ayoub, Melissa, Nicolas, Cédric, Julie, Juliette**, merci pour la bonne ambiance que vous avez apportée dans ce stage, j'en garde de bons souvenirs.

A mes 2 antillaises de 35-36, **Margot** et **Emma**, on a eu la chance de vous avoir avec Pauline, vous avez ensoleillé notre semestre !

A mes co-internes de consultation : **Aurore, Ribal**, on formait une équipe de choc avec Marie et Colin, un vrai plaisir d'avoir partagé ce stage avec vous.

A mon co-interne de Libourne : **Simon**, qui aurait cru au collège qu'on se retrouverait un jour à faire des greffes en pastille avec des emporte-pièces de Noël !

A la dream team d'anapath : **Paul, Hugo, Zacki, Laure-Amandine, Anaïs, Jean, Madeleine** et **Dodo**, j'ai adoré mon semestre à vos côtés, je retiendrai de ce stage la bonne humeur générale qui y régnait, les cafés et les belles rencontres.

Aux anciennes promos de dermato : **Alizé, Oriane**, merci pour les bons moments qu'on a partagés au cours de l'internat ; **Aurore, Paul, Ingrid, Camille, Alexandra, Héloïse, Adeline, Marie** merci pour vos conseils en début d'internat.

Aux plus jeunes : **Gaëlle, Julie, Céline, Robin, Olivier, Tristan, Mathilde**, vous assurez ! La relève est prête ;)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION **11**

I. LES LYMPHOMES B CUTANÉS PRIMITIFS **12**
A. Généralités 12
B. Classification 12
C. Stadification 16

II. LE LYMPHOME CUTANÉ PRIMITIF B DIFFUS À GRANDES CELLULES DE TYPE JAMBE **18**
A. Généralités 18
B. Clinique 18
C. Histologie 20
D. Anomalies cytogénétiques 22
1. Profil génétique des LBDGC et voie NF-κB 22
2. Mutations identifiées dans le LCBDGC-TJ 23
E. Traitement 24
1. Historique 24
2. Recommandations actuelles 25
3. Perspectives 26
F. Survie et rechutes 27
G. Facteurs pronostiques 29
1. Cliniques 29
2. Histologiques et cytogénétiques 29

III. LA RADIOTHÉRAPIE DANS LES LYMPHOMES B CUTANÉS **30**
A. Généralités 30
B. Radiothérapie dans le LCBDGC-TJ 31
1. Indication 31
2. Modalités 31

IV. CONTEXTE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE **32**

ARTICLE **33**

DISCUSSION **51**

I. APPORT DE L'ÉTUDE **52**

II. LIMITES DE L'ÉTUDE **52**

III. PERSPECTIVES **53**

CONCLUSION **54**

BIBLIOGRAPHIE **55**

ANNEXES **60**

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC "Activated B-cell" cellule B activée
BCR "B-cell receptor" récepteur aux antigènes du lymphocyte B
EORTC European Organisation for research and Treatment of Cancer
LBDGC Lymphome B diffus à grandes cellules
LCB Lymphome cutané B
LCBDGC-TJ Lymphome cutané B diffus à grandes cellules de type jambe
LCP Lymphome cutané primitif
LCP-CF Lymphome cutané primitif centro-folliculaire
LCP-ZM Lymphome cutané primitif de la zone marginale
GC "Germinal center" centre germinatif
IGH "Immunoglobulin heavy chain" chaîne lourde d'immunoglobuline
PCT Polychimiothérapie
R-PCT Rituximab-polychimiothérapie
TEP TDM Tomographie par Émission de Positons
WHO World Health Organization

FIGURES

Figure 1 : Définition des régions atteintes selon la classification TNM 17

Figure 2 : Aspects cliniques du LCBDGC-TJ 19

Figure 3 : Algorithme de Hans permettant la distinction entre le LBDGC à centre germinatif (GC) et non-centre germinatif (non-GC) 20

Figure 4 : Aspects histologiques et immunohistochimiques du LCBDGC-TJ 21

Figure 5 : Algorithme diagnostique “lymphoprolifération B à grandes cellules” : phénotypage 22

Figure 6 : Voies moléculaires impliquées dans le LCBDGC-TJ 24

TABLEAUX

Tableau 1 : Lymphomes B cutanés primitifs selon la classification WHO-EORTC 2005..... 13

Tableau 2 : Classification WHO 2016 des hémopathies lymphoïdes B matures. 14

Tableau 3 : Fréquence relative et pronostic des lymphomes cutanés primaires inclus dans la mise à jour 2018 de la classification WHO-EORTC 15

Tableau 4 : LCB de pronostic indolent : principales caractéristiques cliniques, histologiques et pronostiques 15

Tableau 5 : Classification TNM des lymphomes primitifs cutanés hors mycosis fongoïde et syndrome de Sézary 16

Tableau 6 : Principales données issues de la littérature concernant les taux de rechute, de progression extra cutanée et de survie dans le LCBDGC-TJ 28

INTRODUCTION

I. LES LYMPHOMES B CUTANÉS PRIMITIFS

A. Généralités

Les lymphomes cutanés primitifs sont définis comme une prolifération lymphoïde atypique et clonale primitivement localisée à la peau, en l'absence d'atteinte extra cutanée au moment du diagnostic. Il s'agit d'un groupe très hétérogène dont le phénotype lymphocytaire peut être T ou B. Ils se distinguent par définition des localisations cutanées secondaires des lymphomes ganglionnaires ou extra nodaux avec qui ils peuvent parfois partager des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques mais dont l'évolution et le traitement diffèrent.

La peau est la localisation primitive extra ganglionnaire la plus fréquente des lymphomes non Hodgkinien, après le tube digestif. Les LCP sont considérés comme une maladie rare avec un taux d'incidence en France de 0,96 pour 100 000 personnes-années (1). Ils sont répartis en lymphomes cutanés de phénotype T (70 à 80%) et lymphomes cutanés de phénotype B (20 à 30%) (2,3).

B. Classification

Les LCP étaient initialement répertoriés selon deux classifications indépendantes, celle de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et celle de l'Organisation mondiale de la santé (WHO). A la suite de débats sur la classification et la terminologie des différents types de lymphomes cutanés, une nouvelle classification WHO-EORTC a été proposée en 2005, prenant en compte les caractéristiques anatomo-cliniques des LCP ainsi que leur profil évolutif « indolent » ou « intermédiaire » (4) (Tableau 1). Ces entités ont été intégrées par la suite au sein de la classification des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde WHO 2008 (5), révisée en 2016 (6) (Tableau 2). En septembre 2018, une version actualisée de la classification WHO-EORTC a été publiée dans la 4ème édition de la classification WHO des tumeurs cutanées (7) (Tableau 3).

La grande majorité des LCB sont de très bon pronostic, il s'agit des lymphomes cutanés primitifs B de la zone marginale (LCP-ZM) et des lymphomes cutanés primitifs B centro-folliculaire (LCP-CF) dont les aspects clinico-histologiques sont décrits ci-dessous (Tableau 4). Parmi les formes au pronostic intermédiaire, le lymphome cutané B diffus à grandes cellules de type jambe (LCBDGC-TJ) est le plus fréquent, il représente 11% des LCB en France (1).

Les lymphomes cutanés B
De pronostic indolent
Lymphome cutané primitif B de la zone marginale
Lymphome cutané primitif B centro-folliculaire
De pronostic intermédiaire
Lymphome cutané primitif B diffus à grandes cellules, de type-jambe
Lymphome cutané primitif B diffus à grandes cellules, autres
Lymphome cutané primitif B intravasculaire

Tableau 1 : Lymphomes B cutanés primitifs selon la classification WHO-EORTC de 2005 (4)

Hémopathies lymphoïdes à cellules B matures	
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytique	Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphocytose B monoclonale *	Lymphome à cellules du manteau
Leucémie pro-lymphocytaire B	Néoplasie à cellules du manteau in situ*
Lymphome de la zone marginale splénique	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
Leucémie à tricholeucocytes	de type B du Centre germinatif*
Lymphome / Leucémie B splénique, non classable	de type Activé B*
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique	Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes
Leucémie à tricholeucocytes - variant	DLBCL primitif du système nerveux central
Lymphome lymphoplasmocytaire	DLBCL primitif cutané, de type jambe
Macroglobulinémie de Waldenström	DLBCL EBV+, NOS*
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	Ulcère cutanéomuqueux EBV+*
Maladie des chaînes lourdes Mu	DLBCL associé à une inflammation chronique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Granulomatose lymphomatoïde
Maladie des chaînes lourdes alpha	Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Myélome multiple	Lymphome à grandes cellules B ALK positif
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome plasmablastique
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome des séreuses
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	Lymphome de Burkitt
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q
Lymphome folliculaire de type duodénal*	Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Lymphome B de haut grade, NOS*
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*	Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

Tableau 2 : Classification WHO 2016 des hémopathies lymphoïdes B matures (6)

Un astérisque à la suite de la catégorie signifie qu'elle a été soit modifiée soit ajoutée par rapport à la classification OMS 2008. Les entités surlignées correspondent aux LCB

WHO-EORTC Classification 2018	Fréquence, %*	Survie spécifique à 5 ans, %*
LCP-MZ	9	99
LCP-CF	12	95
LCBDGC-TJ	4	56
Ulcère cutanéomuqueux EBV+ (provisoire)	<1	100
Lymphome cutané primitif B intravasculaire	<1	72

Tableau 3 : Fréquence relative et pronostic des lymphomes cutanés primaires inclus dans la mise à jour 2018 de la classification WHO-EORTC (8)

*Sur la base des données incluses dans les registres néerlandais et autrichiens de lymphomes cutanés entre 2002 et 2017

	LCP-ZM	**LCP-CF**
Epidémiologie	25 à 30% des LCB Adultes d'âge moyen (sexe ratio H/F : 1,2) Parfois associé à *Borrelia burgdorferi*	55% des LCB Adultes d'âge moyen (sexe ratio H/F : 1,8)
Clinique	Papules ou nodules érythémateux ou violacés Tronc ou membres supérieurs Atteinte multifocale	Nodules ou tumeurs +/- papules ou plaques satellites Extrémité céphalique ou tronc Localisation unique ou multiples locorégionales
Histologie et immunohistochimie	Prolifération dermique +/- hypodermique à petites cellules d'architecture nodulaire à diffuse Centres germinatifs réactifs souvent visualisés CD20+ BCL2+ BCL6- CD10- Monotypie des chaînes légères kappa ou lambda possible	Prolifération dermique +/- hypodermique d'architecture nodulaire ou diffuse composée de petites et/ou grandes cellules (centrocytes clivés et centroblastes ronds) CD20+ BCL6+ CD10+/- MUM1-
Biologie moléculaire	Réarrangement clonal du gène IGH dans la majorité des cas	Réarrangement clonal gène IGH dans la majorité des cas Absence de translocation t(14;18)
Pronostic	Survie spécifique à 5 ans : 99% Récidives cutanées : 50% Dissémination extra cutanée rare	Survie spécifique à 5 ans : 95% Récidives cutanées : 30 % Dissémination extra cutanée : 10%

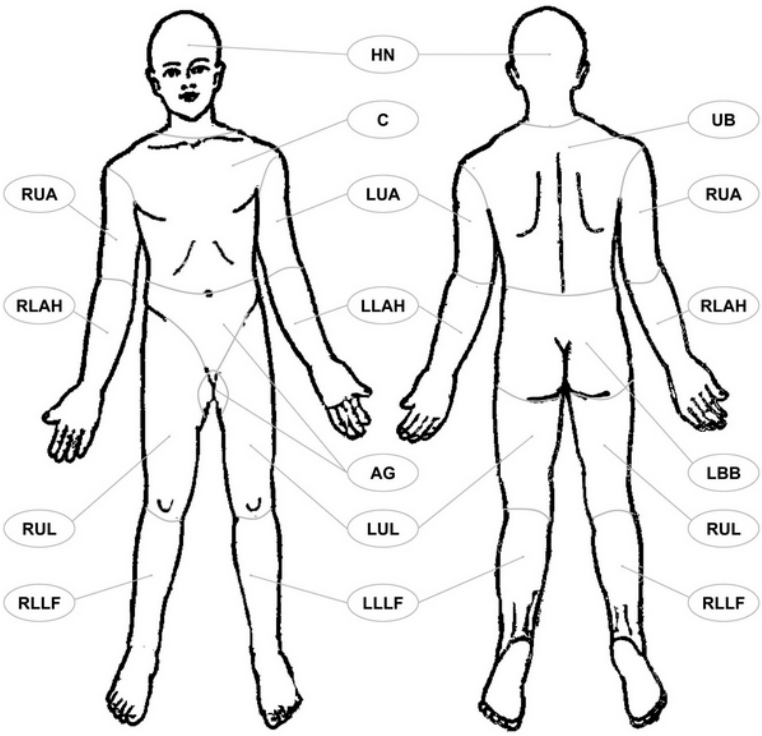
Tableau 4 : LCB de pronostic indolent : principales caractéristiques cliniques, histologiques et pronostiques (2,4,5,8–11)

C. Stadification

En 2007, l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et la société internationale des lymphomes cutanés (ISCL) ont publié un tableau de stadification des lymphomes cutanés hors mycosis fongoïde et syndrome de Sézary (Tableau 5). Cette stadification est adaptée aux lésions nodulaires et tumorales observées dans les LCB. Elle prend en compte la diffusion des lésions cutanées (lésion unique, atteinte locorégionale ou disséminée) et permet d'évaluer la sévérité clinique de la maladie (12). La définition des différentes zones anatomiques atteintes est représentée ci-dessous (Figure 1). Le bilan initial comprend un examen physique rigoureux avec palpation des aires ganglionnaires, une biopsie cutanée en fuseau en cas de lésions tumorales, une numération formule sanguine complète, une biochimie sérique de routine avec taux de lactate déshydrogénase (LDH) et une imagerie (scanner ou TEP-scanner) du thorax, de l'abdomen, du pelvis et du cou (dans les cas d'atteinte de la tête ou du cou). Par définition, les lymphomes cutanés primitifs sont TxN0M0 lors du diagnostic.

Stade T
T1 Lésion cutanée solitaire : T1a : lésion cutanée solitaire ≤ 5 cm de diamètre T1b : lésion cutanée solitaire > 5 cm de diamètre T2 Atteinte cutanée locorégionale : plusieurs atteintes cutanées limitées à une zone corporelle ou deux zones contiguës : T2a : toutes les lésions sont regroupées sur une zone ≤ 15 cm de diamètre T2b : toutes les lésions sont regroupées dans une zone entre 15 et 30 cm de diamètre T2c : toutes les lésions sont regroupées sur une zone > 30 cm de diamètre T3 Atteinte cutanée généralisée : T3a : multiples lésions situées dans deux régions corporelles non contiguës T3b : multiples lésions situées dans ≥ 3 zones corporelles
Stade N
N0 Absence d'envahissement ganglionnaire N1 1 adénopathie dans l'aire de drainage d'une lésion cutanée actuelle ou ancienne N2 ≥ 2 adénopathies de l'aire de drainage ou atteinte d'une aire ganglionnaire à distance de l'air de drainage des lésions cutanées anciennes ou actuelles N3 Envahissement ganglionnaire central
Stade M
M0 Absence de métastase extra-cutanée extra-ganglionnaire M1 Présence de métastase extra-cutanée extra-ganglionnaire

Tableau 5 : Classification TNM des lymphomes primitifs cutanés hors mycosis fongoïde et syndrome de Sézary (12)



HN	Head & Neck
C	Chest
LUA	Left Upper Arm
LLAH	Left Lower Arm & Hand
AG	Abdominal & Genital
LUL	Left Upper Leg
LLLF	Left Lower Leg & Feet
RUA	Right Upper Arm
RLAH	Right Lower Arm & Hand
RUL	Right Upper Leg
RLLF	Right Lower Leg & Feet
UB	Upper Back
LBB	Lower Back & Buttock

Figure 1 : Définition des régions atteintes selon la classification TNM (12)

II. LE LYMPHOME CUTANÉ PRIMITIF B DIFFUS À GRANDES CELLULES DE TYPE JAMBE

A. Généralités

En 1996, l'équipe de Vermeer et al. s'est intéressée à un sous-groupe de patients âgés présentant des lésions cutanées initialement classées LCP-CF mais qui se distinguaient par leur localisation préférentielle au membre inférieur et quelques particularités cytologiques. Après avoir observé que cette population avait un pronostic moins favorable que les LCP-CF, le terme de lymphome cutané primitif B à grandes cellules de type jambe a été proposé pour cette entité clinicopathologique distincte (13). Cette entité figure parmi les hémopathies lymphoïdes de la classification WHO depuis 2008 (5).

Le LCBDGC-TJ représente environ 11% des LCB et 3 % des LCP en France (1). Ses aspects histologiques et son paysage génétique sont proches du LBDGC ganglionnaire de sous type "cellule B activée (ABC)" ou "non-centre germinatif (non-GC)" dont il serait une forme cutanée isolée.

B. Clinique

Ce type de lymphome cutané atteint préférentiellement les femmes âgées (sex ratio : 1,47) avec un âge médian de 78 ans (14). Il se présente dans la majorité des cas sous la forme de tumeurs érythémateuses ou violacées (70%) ou de plaques (20%) (15). De rares cas se manifestant sous une forme panniculite-like ont été décrits (16). Les lésions peuvent devenir dans un second temps ulcérées voire nécrotiques. L'évolution en l'absence de traitement est caractérisée par une croissance et une multiplication rapide des lésions. (Figure 2)

Bien que la jambe soit le site de prédilection du LCBDGC-TJ, ce dernier peut survenir dans d'autres localisations dans 15 à 20% des cas, parfois de manière exclusive. (8,9,17). Les lésions peuvent être uniques, multiples et regroupées dans une zone anatomique ou diffuses (cf chapitre stadification).

Figure 2 : Aspects cliniques du LCBDGC-TJ

a: T1aN0M0; b: T1bN0M0; c: T1aN0M0; d: T2bN0M0; e: T2cN0M0; f: T3N0M0; g: clinique panniculite-like

C. Histologie

Il s'agit d'une prolifération en nappes diffuses de grandes cellules rondes s'étendant dans le derme voire l'hypoderme avec un respect habituel de l'épiderme. Au niveau cytologique, la population lymphoïde est monotone, centroblastique (i.e. avec nucléole périphérique) ou immunoblastique (i.e. avec nucléole centrale) et contient de nombreuses images de mitoses. Les cellules sont considérées comme larges car avoisinant la taille d'un kératinocyte ou deux fois la taille d'un lymphocyte non atypique. Il peut exister un infiltrat réactionnel T, souvent peu abondant (4).

D'un point de vue immunohistochimique, les cellules lymphocytaires malignes sont de phénotype B (CD20+, CD79a+, CD3-, CD5-) et possèdent les mêmes caractéristiques phénotypiques que le LBDGC de sous type "ABC" ou "non-GC" d'après l'algorithme de Hans : CD10-, BCL6+/-, MUM1+ (18) (Figure 3). Elles expriment également quasi systématiquement le marqueur BCL2 et dans une moindre mesure FOXP1 et IgM. MYC est exprimé dans 65% des cas (15,19–21).

Le LCP-CF à grandes cellules représente le principal diagnostic différentiel du LCBDGC-TJ et relève parfois d'un véritable challenge diagnostique. Leur distinction est très importante en raison de leurs pronostic et approche thérapeutique différents. Un algorithme validé par le GFELC en 2015 prenant en compte la clinique, la cytologie (cellules clivées dans le LCP-CF) et l'immunohistochimie (profil "non-GC" du LCBDGC-TJ) constitue une aide à la distinction de ces deux entités (22) (Figure 5). L'apport de la biologie moléculaire peut également être déterminant en raison de l'incidence élevée de la mutation *MYD88*^{L265P} dans le LCBDGC-TJ, qui n'est pas retrouvée dans le LCP-CF (23).

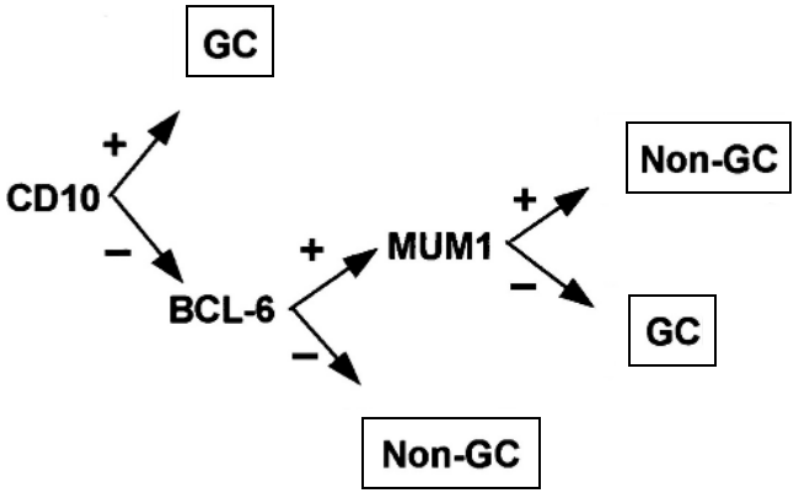
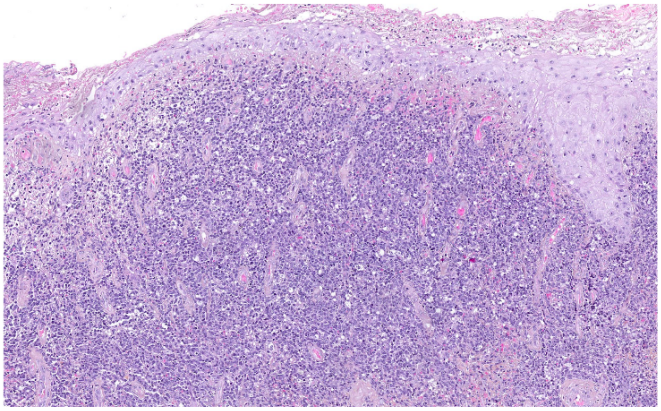
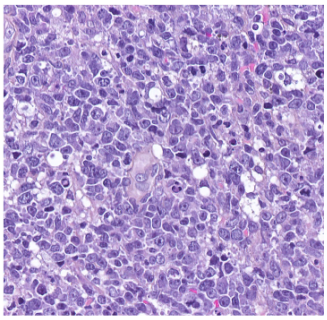


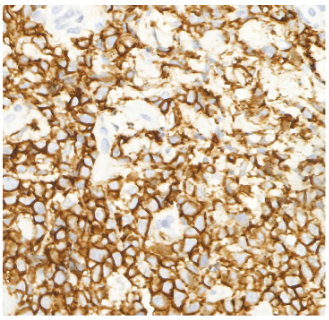
Figure 3 : Algorithme de Hans permettant la distinction entre le LBDGC à centre germinatif (GC) et non-centre germinatif (non-GC) (18)



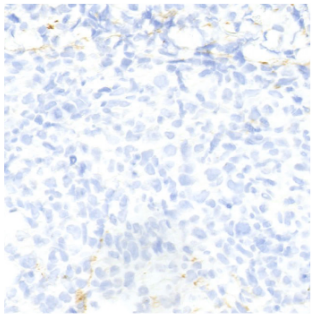
HES x100



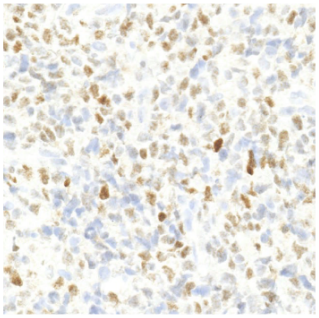
HES x400



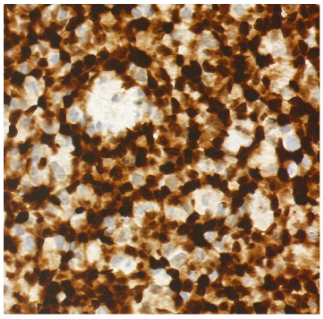
CD20 x300



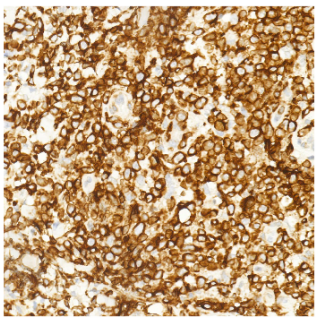
CD10 x300



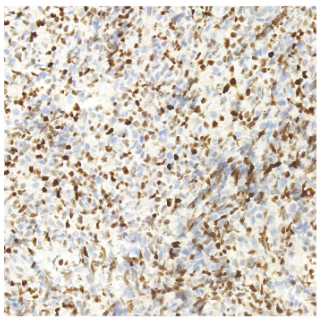
CD6 x300



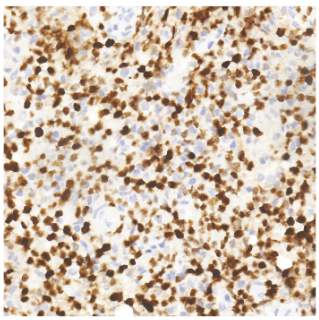
MUM1 x300



BCL2 x300



c-MYC x300



Ki67 x300

Figure 4 : Aspects histologiques et immunohistochimiques du LCBDGC-TJ

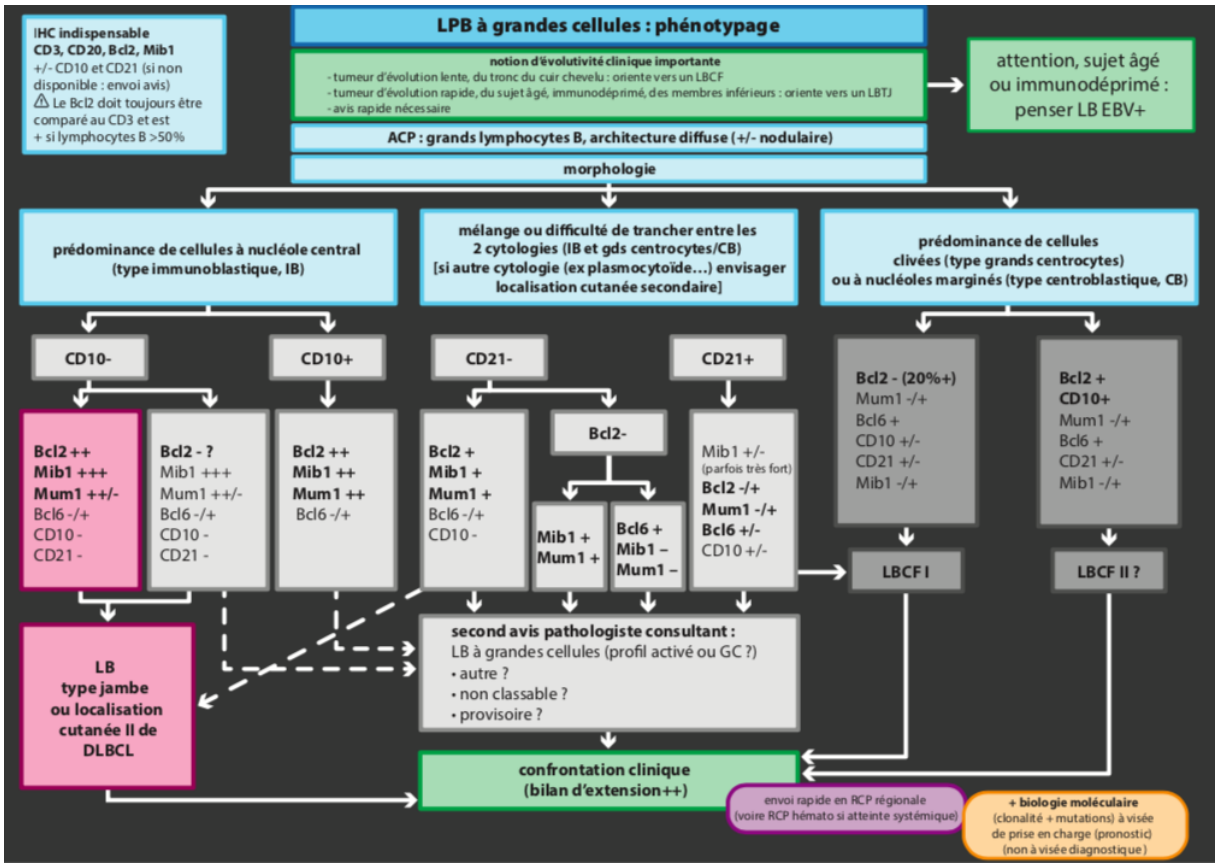


Figure 5 : Algorithme diagnostique “lymphoprolifération B à grandes cellules” : phénotypage (22)

D. Anomalies cytogénétiques

1. Profil génétique des LBDGC et voie NF-κB

Initialement étudié dans les LBDGC, le profilage de l’expression génétique des cellules tumorales par puces d’expression a permis de distinguer 2 entités : le LBDGC de sous type “centre germinatif (GC)” et le LBDGC de sous type “cellule B activée (ABC)” ou “non-GC”, de pronostic moins favorable. Ils correspondent à 2 phénotypes provenant de cellules d’origines distinctes. L’une au dépend du lymphocyte du centre germinatif avant son contact avec le lymphocyte T folliculaire helper, responsable de son switch isotypique. L’autre, étant passée par le centre germinatif et ayant effectué la commutation isotypique.

De nombreuses mutations impliquant les gènes cibles de la voie NF-κB ont été observées dans le LBDGC de sous type “ABC”, contribuant à l’activation constitutive de la voie NF-κB. Inhibée en conditions physiologiques, la voie NF-κB favorise la survie et la prolifération cellulaire ainsi que l’inhibition de l’apoptose. Son activation joue donc un rôle dans la lymphomagenèse (24,25). Ces mutations peuvent cibler les molécules du récepteur du lymphocytes B (BCR) (*CD79A* et *CD79B*) ou

les régulateurs négatifs (*TNFAIP3/A20*) et positifs (*CARD11*, *TRAF2*, *TRAF5*, *MAP3K7/TAK1*, et *TNFRSF11A/RANK*) du NF-κB (26).

2. Mutations identifiées dans le LCBDGC-TJ

L'expression génétique des lymphomes cutanés a été analysée secondairement, à la lumière des données issues des lymphomes nodaux. Il a été suggéré que le LCBDGC-TJ présentait un profil proche de celui du LBDGC de sous type "ABC" tandis que le LCP-CF se rapprochait davantage du LBDGC de sous type "GC"(27). Les principales voies moléculaires impliquées dans le LCBDGC-TJ sont représentées ci-dessous (Figure 6).

La première anomalie génétique historiquement observée est l'inactivation de *CDKN2A*, soit par délétion du gène, soit par méthylation du promoteur. Elle est présente dans près de 100% des cas mais n'est pas spécifique du LCBDGC-TJ puisqu'elle peut également se rencontrer dans d'autres hémopathies et tumeurs solides (28–30).

Le profil mutationnel du LCBDGC-TJ est caractérisé par la forte prévalence de la mutation *MYD88* (70% contre 17 à 29% dans le LBDGC de sous type "ABC") (23,31,32). Cette mutation *MYD88* est également retrouvée de manière récurrente dans deux autres LBDGC extra nodaux : celui du système nerveux central (75%) et du testicule (71%) (33).

D'autres mutations de gènes codant pour divers composants de la voie de signalisation du récepteur des lymphocytes B (BCR) tels que *CD79B* (45%), *CARD11* (3%), et *NFKBIE* (10%) ont été identifiées, renforçant l'hypothèse d'une activation constitutive de NF-κB dans le LCBDGC-TJ (34).

En 2014, l'équipe de Pham Ledard et al a montré que 96% des 23 cas étudiés de LCBDGC-TJ possédaient au moins une anomalie génétique parmi les gènes suivants : *MYD88* (mutation), *BLIMP1* (inactivation), *BCL6* (réarrangement) et *CDKN2A/P16* (délétion de la région chromosomique 9p21.3), *MYC* (réarrangement) (35) (Figure 7).

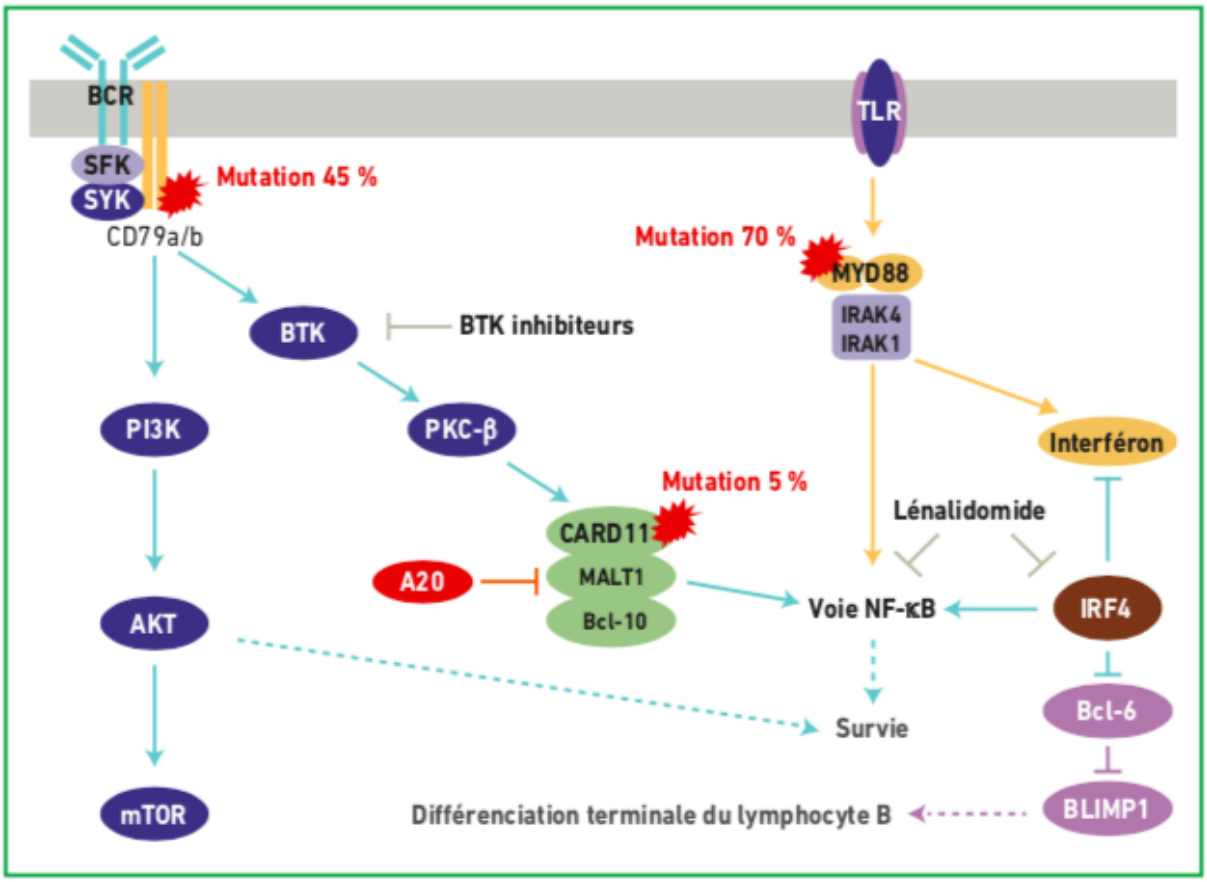


Figure 6 : Voies moléculaires impliquées dans le LCBDGC-TJ
(Pr Pham-Ledard, réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie 2021)

E. Traitement

La prise en charge du LCBDGC-TJ relève d'un véritable challenge thérapeutique étant donné son caractère agressif et sa prédominance chez le sujet âgé, souvent fragile et comorbide. De plus, la rareté de cette entité et le faible nombre d'études prospectives et randomisées limitent les connaissances pour orienter le choix thérapeutique.

1. Historique

Avant 2010, le LCBDGC-TJ était principalement traité en monothérapie par radiothérapie ou Rituximab (anticorps monoclonal anti CD20), par analogie aux LCB indolents. Malgré un taux de réponse complète satisfaisant, des récidives au niveau de la zone traitée et en dehors du champ d'irradiation étaient observées dans 58% des cas avec un taux de progression extra cutanée d'environ 30% (3). Le Rituximab en monothérapie permettait l'obtention d'une réponse objective dans 75% des cas après 4 cures mais la totalité des patients rechutait avec une médiane de survie sans progression de 5,25 mois (36).

Après avoir mis en avant des caractéristiques communes entre le LCBDGC-TJ et le LBDGC, la polychimiothérapie CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), CHOP-like ou COP, validée initialement dans le LBDGC, a été étudiée chez 32 patients atteints de LCBDGC-TJ issus de 8 études indépendantes. Une réponse complète était observée dans 81% des cas, avec un taux de rechute de 54% (3).

L'association du Rituximab à la polychimiothérapie CHOP (R-CHOP) a nettement amélioré la survie sans progression et globale des patients atteints de LBDGC, devenant alors le traitement de référence. Le bénéfice clinique et la tolérance du R-CHOP ont été confirmés sur le long terme (37–39). Ces résultats ont rationalisé par la suite l'utilisation du R-CHOP dans le LCBDGC-TJ (3,17,40,41).

2. Recommandations actuelles

D'après les dernières recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), le LCBDGC-TJ doit être traité comme un LBDGC de sous type "ABC" avec un protocole de 4 à 6 cures de R-CHOP. En cas de maladie localisée, le traitement systémique peut être associé à de la radiothérapie. Le Rituximab et la radiothérapie en monothérapie ne sont prescrits qu'à visée palliative, chez les patients fragiles ne pouvant tolérer une PCT ou en cas de récidives multiples (42,43). Les posologies de la PCT peuvent être diminuées selon l'âge physiologique et la tolérance au traitement (mini CHOP) (17). De même, l'anthracycline peut être supprimée (COP) en cas de cardiopathie contre indiquant son utilisation ou si l'âge est avancé, sans impact sur la survie spécifique (14). La prescription de facteurs de croissance granulocytaire est recommandée afin de limiter le risque de toxicité hématologique chimio-induite (44).

La majorité des patients ayant un âge supérieur à 75 ans au diagnostic, une évaluation onco-gériatrique est souhaitable dès le début de la prise en charge. Elle prend en compte les comorbidités et les besoins nutritionnels, sociaux et environnementaux du patient afin de proposer le traitement le plus adapté et de mettre en place si besoin des soins de support limitant la perte d'autonomie (compléments alimentaires, kinésithérapie, etc) (44).

Dans les cas réfractaires ou récidivants, les options thérapeutiques sont limitées en raison de l'âge avancé et de l'état général souvent altéré. Alors qu'il n'existe pas de consensus sur leur prise en charge, de nouvelles thérapeutiques sont à l'étude.

3. Perspectives

Le lenalidomide

Le lenalidomide (REVLIMID®) est un agent anticancéreux oral appartenant à la famille des immunomodulateurs. Il possède des propriétés cytotoxiques, immunomodulatrices et anti-angiogéniques. Son action sur le facteur de régulation de l'interféron (IRF)-4 et le facteur de transcription Spi-B permet l'inhibition de la voie NF-κB (45), habituellement activée dans le LCBDGC-TJ. Son efficacité chez 19 patients réfractaires ou récidivants a été étudiée par Beylot-Barry et al. lors d'un essai de phase II à bras unique. Il s'agit de la seule étude prospective thérapeutique dans cette maladie rare. Le taux de réponse objective était de 58%, la réponse globale à 6 mois de 26,3% et la durée médiane de survie sans progression de 4,86 mois. Les doses réduites avaient tendance à être associées à un taux de réponse globale et une survie sans progression plus élevés à 6 mois. Les principaux effets indésirables de grade 3 étaient la neutropénie et la thrombocytopénie. A noter que deux patients sont décédés au cours de l'étude (septicémie due à une agranulocytose et embolie pulmonaire) (46).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton

Des anomalies génétiques ciblant la voie du récepteur des lymphocytes B (BCR) tel que *CD79B* ont été mises en évidence dans le LCBDGC-TJ (cf chapitre anomalies cytogénétiques). L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) qui bloque l'activation du facteur nucléaire NF-κB en aval de la signalisation BCR. Son utilisation en monothérapie dans une étude de phase 1/2 comportant 80 cas de LBDGC réfractaires ou récidivants retrouvait un taux de réponse globale de 37% chez les sous type "ABC" contre 5% chez les sous type "GC" (47).

L'ibrutinib a également été étudié dans d'autres LBDGC extra nodaux de sous type "ABC" comme le LBDGC vitréo-rétiniens et le LBDGC du système nerveux central. Dans une étude de 55 patients réfractaires ou en rechute, les médianes de survie sans progression et globale étaient respectivement de 4,8 mois et 19,2 mois (48).

Son efficacité dans le LCBDGC-TJ a été rapportée chez 2 patients multi réfractaires, permettant l'obtention d'une réponse complète (49,50).

Les inhibiteurs des check-points immunitaires

Dans une série de 29 cas de LCBDGC-TJ, Menguy et al. a observé une expression constante du ligand de mort programmée (PD-L1) par les cellules immunitaires macrophagiques CD68+ CD163+ appartenant au microenvironnement tumoral. En revanche, PD-L1 et/ou PD-L2 n'étaient exprimés par les cellules tumorales que chez 3 patients (51). A l'occasion de l'étude du séquençage de l'exome des LCBDGC-TJ, Zhou et al. a rapporté des altérations récurrentes du locus *PD-L1/PD-L2* dans 40% des

cas (34). L'abondance des cellules macrophagiques associées aux tumeurs et l'existence d'anomalies génétiques du locus *PD-L1/PD-L2* pourraient justifier l'étude des inhibiteurs de check-points immunitaires (ICI) anti PD-1 ou anti PD-L1 dans le LCBDGC-TJ (51).

Un essai de phase II évaluant l'efficacité du nivolumab (anticorps anti PD1) dans les LBDGC primitif du système nerveux central et testiculaire en rechute ou réfractaire est en cours (NCT02857426). Les résultats ne sont pas encore connus.

Concernant le LCBDGC-TJ, la Mayo Clinic a rapporté 3 cas de réponse complète sous ICI parmi 5 patients réfractaires ou récidivants, avec une durée médiane de réponse de 23 mois et une médiane de survie sans progression de 10,2 mois (52).

F. Survie et rechutes

Dans la littérature, les données concernant les rechutes et la survie des patients atteints de LCBDGC-TJ sont très hétérogènes (tableau 6).

Avec un taux de survie spécifique à 5 ans initialement estimé entre 40 et 50% (9,53,54), le pronostic des patients atteints de LCBDGC-TJ a évolué depuis la généralisation du traitement par R-CHOP. Concernant les patients diagnostiqués et traités entre 2004 et 2010, l'étude menée par Grange et al. a rapporté un taux de survie spécifique à 5 ans de 66% indépendamment du traitement administré et atteignant jusqu'à 74% chez les patients traités par immunochimiothérapie (14).

Ces résultats diffèrent de ceux annoncés par les articles et revues récemment publiés où le taux de survie spécifique à 5 ans se situe davantage entre 50 et 60% (8,21,55)

Les rechutes dans le LCBDGC-TJ sont fréquentes, avec un taux oscillant entre 39 et 76%. La distinction entre les rechutes cutanées et extra-cutanées n'est pas toujours précisée dans la littérature et la localisation des récidives cutanées par rapport aux lésions primitives rarement détaillée.

Entre 8 et 50% des LCBDGC-TJ développent une atteinte extra-cutanée au cours de leur évolution. Le système nerveux central est une des localisations secondaires les plus fréquentes (4%), de pronostic sombre (56).

Article (étude ou revue)	Nombre de patient	Rechutes et progression extra-cutanée	Survie à 3 et 5 ans
Grange et al. 2001 (54)	48 (dont 39 RC)	rechutes : 69% progression extra-cutanée : 50%	OS à 5 ans : 42% SS à 5 ans : 52%
Kodama et al. 2005 (20)	31	NC	OS à 5 ans : 52% SS à 5 ans : 61%
Zinzani et al. 2006 (57)	51 (dont 42 RC)	rechutes : 54% progression extra-cutanée : 16%	OS à 5 ans : 73% PFS à 5 ans : 45%
Grange et al. 2007 (53)	60 (dont 41 en RC)	rechutes : 63% progression extra-cutanée : 28%	SS à 3 ans : 53% SS à 5 ans : 41%
Senff et al. 2007 (9)	58 (dont 49 en RC)	rechutes : 69% progression extra-cutanée : 46%	OS à 5 ans : 36% SS à 5 ans : 50%
Grange et al. 2009 (17)	25 (dont 23 en RC)	rechutes : 39% progression extra-cutanée : 8%	SS à 3 ans : 87%
Hamilton et al 2013 (58)	25 (dont 23 en RC)	totales : 40% dont 71% cutanées 1 dans le champ d'irradiation 4 régionales 5 à distance	OS à 5 ans : 26% SS à 5 ans : 61% PFS à 5 ans : 54%
Grange et al. 2014 (14)	115 (dont 87 RC)	rechutes : 60% progression extra cutanée : 24%	SS à 3 ans : 66% SS à 5 ans : 58%
Grange et al. 2014 (14)	63 (dont 55 RC)	NC	SS à 3 ans : 80% SS à 5 ans : 74%
Pham Ledard et al. 2014a (35)	23 (dont 17 en RC)	rechutes : 76% progression extra-cutanée : 47%	NC
Pham Ledard et al. 2014b (31)	58 (dont 42 en RC)	rechutes cutanées : 57% progression extra cutanée : 36%	OS à 3 ans : 66% SS à 3 ans : 74% OS à 5 ans : 51% SS à 5 ans : 64%
Schrader et al. 2018 (21)	44 (dont 41 en RC)	rechutes cutanées : 52% progression extra-cutanée : 34%	PFS médiane : 12 mois (0-105) OS à 5 ans : 46% SS à 5 ans : 52% PFS à 5 ans : 39%
Willemze et al. 2019 (8) *revue*	NC	rechutes : 70% progression extra-cutanée : 45%	SS à 5 ans : 56%
Menguy et al. 2018 (59)	23	rechutes cutanées : 39% progression extra-cutanée : 26%	NC
Menguy et al. 2019 (60)	32 (dont 24 en RC)	rechutes cutanées : 38% progression extra-cutanée : 25%	NC
Ducharme et al. 2019 (55)	32 (dont 14 en RC)	rechutes : 41% progression extra-cutanée : 28%	PFS médiane : 23 mois PFS à 3 ans : 42 % PFS à 5 ans : 32% OS à 3 ans : 65% SS à 3 ans : 74% OS à 5 ans : 38% SS à 5 ans : 59%

OS : overall survival, SS : specific survival, PFS : progression free survival, RC : réponse complète, NC : non connu
Les données issues de cohortes traitées exclusivement par R-PCT sont surlignées

Tableau 6 : Principales données issues de la littérature concernant les taux de rechute, de progression extra cutanée et de survie dans le LCBDGC-TJ

G. Facteurs pronostiques

1. Cliniques

En analyse multivariée, les principaux facteurs cliniques de mauvais pronostic identifiés au sein des cohortes de LCBDGC-TJ sont la multiplicité des lésions cutanées et la localisation à la jambe (31,53,54).

Depuis la généralisation du traitement par immunochimiothérapie, ces facteurs ne semblent plus être associés à un pronostic défavorable (14).

2. Histologiques et cytogénétiques

La double expression par les cellules tumorales de MYC et BCL2, observée dans 83% des cas, serait associée à une survie globale et spécifique diminuée (59).

L'inactivation de *CDKN2A/P16* par délétion de la région 9p.21 (28,29) et la mutation $MYD88^{L265P}$ (31) sont les deux principales anomalies génétiques associées à une diminution de la survie spécifique, retrouvées dans 70% des cas.

Enfin, les mutations de *CD79A/B* ou *CARD11*, codant pour des membres de la voie de signalisation BCR, ont été rapportées comme étant un facteur de résistance thérapeutique dans une cohorte de 58 patients traités par immunochimiothérapie en première ligne. Les patients arborant une de ces mutations avaient une survie sans progression et spécifique réduite (55).

III. LA RADIOTHÉRAPIE DANS LES LYMPHOMES B CUTANÉS

A. Généralités

Du fait de la grande radiosensibilité des lymphocytes, la radiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique des lymphomes cutanés. Elle peut être utilisée seule ou en complément d'un traitement systémique (61).

Il s'agit du traitement de première intention des lymphomes cutanés B indolents localisés (LCP-CF et LCP-ZM), avec un taux de réponse complète de 99% (3,9). Plusieurs techniques d'irradiation peuvent être utilisées selon le matériel disponible et les habitudes de chaque centre :

-*la photonthérapie de basse énergie* aussi appelée *"contacthérapie"* délivre des rayons X de basse énergie (photons) via un applicateur positionné en regard des lésions cutanées. La taille de l'applicateur varie selon celle de la zone à traiter (de 1,5 à 15 cm). Afin de protéger la peau péri lésionnelle et les organes à risque adjacents, des caches plombés personnalisés et adaptés à la présentation tumorale sont appliqués sur le patient. L'énergie délivrée est maximale au contact de la peau puis décroît rapidement en profondeur. L'intensité peut être modulée selon l'épaisseur de la tumeur (de 30 à 150 kV). Cette technique permet de réduire rapidement le volume tumoral même en cas de lésions de grande taille. Les doses habituellement utilisées sont plus faibles que dans la radiothérapie conformationnelle même si aucune recommandation officielle n'est disponible.

-*l'électronthérapie localisée,* émettant un rayonnement particulaire, peut être utilisée en alternative ou en complément d'une autre technique d'irradiation. Les limites de cette technique sont la taille minimale du champ d'irradiation (4,5cm) et la nécessité d'appliquer un bolus directement sur le patient afin d'obtenir le maximum de la dose au niveau de la lésion.

-*la radiothérapie conformationnelle,* émettant des photons de haute énergie via un accélérateur linéaire, est proposée lorsque les techniques ci-dessus ne sont pas disponibles ou en cas de lésions très épaisses. Un scanner de centrage est nécessaire au préalable afin de réaliser le contourage des lésions et des organes à risque adjacents ainsi que le calcul de la dosimétrie.

B. Radiothérapie dans le LCBDGC-TJ

1. Indication

Concernant le LCBDGC-TJ, les recommandations européennes actuelles positionnent la radiothérapie en complément du traitement par immunochimiothérapie en cas de maladie localisée (42). Au niveau national, les recommandations anglo-saxonnes préconisent une radiothérapie de la zone initialement concernée par la tumeur à titre systématique après traitement par R-CHOP (62). En France cependant, la radiothérapie est habituellement proposée en complément du traitement systémique si la réponse clinique est incomplète ou dans les cas réfractaires et localisés. Elle peut également être bénéfique en situation palliative en cas de douleurs, saignements ou gêne fonctionnelle.

2. Modalités

Une marge d'irradiation circonférentielle et profonde de 1 à 2 cm est préconisée afin de limiter le risque de récidive. En cas de radiothérapie post chimiothérapie, le volume à irradier doit correspondre au volume tumoral pré chimiothérapie auquel sont ajoutées les marges décrites ci-dessus. Classiquement, la dose recommandée est de 36 à 40 Gy. En l'absence de traitement systémique associé, une irradiation exclusive à la dose de 40 Gy est proposée (61). Le risque de récidive est alors majeur (64% dont 44% de récidives cutanées et 36% de progression extra-cutanée) (63).

IV. CONTEXTE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Le LCBDGC-TJ est un lymphome cutané rare au pronostic sombre malgré l'homogénéisation récente de sa prise en charge. Les recommandations actuelles préconisent un traitement par immunochimiothérapie (4 à 6 cures de R-CHOP ou équivalent). La réalisation d'une radiothérapie de clôture en regard de la zone initialement atteinte est suggérée en cas de maladie localisée dans certaines recommandations (42,62). Les rechutes sont fréquentes, à la fois au niveau cutané et extra-cutané. L'efficacité de la radiothérapie de clôture sur la fréquence des récidives cutanées et la survie spécifique n'a jamais été étudiée. De la même façon, la localisation précise des récidives cutanées par rapport à la zone initiale et/ou la zone irradiée est rarement précisée dans la littérature.

L'objectif principal de notre étude était de décrire les récidives cutanées et extra-cutanées du LCBDGC-TJ après traitement par immunochimiothérapie en détaillant précisément la localisation des rechutes cutanées par rapport aux lésions primitives, afin de déterminer si une radiothérapie de clôture aurait pu éviter certaines rechutes.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les survies sans progression, spécifique et globale d'une cohorte de LCBDGC-TJ traitée selon les standards actuels.

ARTICLE

Cutaneous relapses in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type treated with immunochemotherapy are rarely restricted to the initial affected area

A Benarfa[1], S Ingen-Housz-Oro[2,3,4], M Beylot-Barry[1,4,5], O Ducharme[1], E Gérard[1], N Ouhabrache[6], B Vergier[4,5,7], JP Merlio[4,5,8], N Ortonne[4,9,10], E Durot[11], F Grange[4,12], A Pham-Ledard[1,5]

Authors Affiliations:

[1] Department of Dermatology, Bordeaux University Hospital, 33000 Bordeaux, France.
[2] Department of Dermatology, AP-HP, Henri Mondor Hospital, 94010 Créteil, France.
[3] University Paris Est Créteil EpiDermE, 94010 Créteil, France.
[4] French Cutaneous Lymphomas Study Group (GFELC), Paris, France.
[5] INSERM U1053, Bordeaux Research in Translational Oncology (BaRITOn), Team 3 oncogenesis of cutaneous lymphomas, Bordeaux University, 33000 Bordeaux, France.
[6] Department of Radiotherapy, Bordeaux University Hospital, 33604 Pessac, France.
[7] Department of Pathology, Bordeaux University Hospital, 33604 Pessac, France.
[8] Tumor Bank and Tumor Biology Laboratory, Bordeaux University Hospital, 33604 Pessac, France.
[9] Department of Pathology, AP-HP, Henri Mondor Hospital, 94010 Créteil, France.
[10] Paris Est Créteil University (UPEC) and IMRB, INSERM U955 Team Ortonne (NFL), 94010 Créteil, France.
[11] Department of Hematology, University Hospital of Reims and UFR Médecine, 51100 Reims, France.
[12] Department of Dermatology, Hospital of Valence, 26000 Valence, France.

Corresponding author:

Pr Anne Pham-Ledard

Dermatology Department Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux

1 rue Jean Burguet

33075 Bordeaux Cedex, FRANCE

INSERM U1053 BaRiTOn

Tel :33 5 56 79 47 05

Fax :33 5 56 79 49 75

anne.pham-ledard@chu-bordeaux.fr

Funding sources: none

Conflicts of interest: none to declare

Word count body section: 2971

Word count abstract: 307

Table = 2 Figure = 3

Bulleted statements

What is already known about this topic ?

- Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCDLBCL, LT) is a rare disease with a poor prognosis and a high relapse rate.
- PCDLBCL, LT has the phenotype and gene expression profile of activated B cell (ABC)-type diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and should be treated as other ABC-type DLBCLs with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP).
- Current European guidelines recommend treatment with R-CHOP that can be combined with initial affected field radiotherapy in localized disease.

What does this study add ?

- We describe the rate of cutaneous and extra-cutaneous relapses in a cohort of patients treated according to current guidelines, without consolidation radiotherapy.
- We specify the exact location of cutaneous relapses in comparison to the initial lesions to determine whether they could have been prevented by local consolidation therapy.
- We update survival and relapse rates in a cohort treated according to current guidelines.

SUMMARY

Background

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCDLBCL, LT) is a rare aggressive primary cutaneous lymphoma, predominantly affecting the elderly. It is considered to be a localized activated B cell (ABC)-type diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and should be managed in the same way with R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) or adapted polychemotherapies. Consolidation radiation therapy (RT) in localized disease is recommended in option. Relapses are common and can involve the skin or extracutaneous organs.

Objectives

To accurately describe the location of cutaneous and extra-cutaneous relapses in PCDLBCL, LT and to update overall, specific and progression-free survival rates.

Methods

This is a multicenter retrospective study including all PCDLBCL, LT cases treated with R-polychemotherapy between 2008 and 2020. Recurrence location after complete remission (CR) and survival of the entire cohort were studied.

Results

Forty-four patients from three dermatology departments were included. Of the 37 cases (84.1%) who achieved complete remission after R-PCT combined with radiotherapy for 7 patients, 22 patients (59.4%) relapsed. These recurrences were cutaneous in 19 patients (51.3%) and extra-cutaneous in 4 patients (10.8%) including 1 patient with both cutaneous and extra cutaneous involvement. The central nervous system was the most frequently extra-cutaneous organ affected. Among the skin recurrences, lesions were restricted to the initial affected area (IAA) in 5 patients (26.3%) while they were observed elsewhere in 14 patients (73.7%). Specific, overall, progression-free and specific progression-free survival rates of the entire cohort at 5 years were 59%, 39%, 19% and 30% respectively.

Conclusions

PCDLBCL, LT frequently recurs in the skin but in the majority of cases involves an area distant from the initial lesions. This may suggest that these recurrences could not have been prevented by RT. The benefit of involved-field RT should be confirmed by prospective studies. PCDLBCL, LT remains a disease with a poor prognosis despite treatment with immunochemotherapy.

Introduction

Primary cutaneous B-cell lymphomas (PCBCL) are defined as extranodal non-Hodgkin B-cell lymphomas without extracutaneous involvement at diagnosis. According to 2018 update of WHO-EORTC classification[1], 5 distinct entities are described: primary cutaneous marginal zone lymphoma (PCMZL), primary cutaneous follicle-center cell lymphoma (PCFCL), primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCDLBCL, LT), EBV mucocutaneous ulcer and intravascular large B-cell lymphoma.

PCDLBCL, LT mainly occurs in the elderly as rapidly progressive nodules and tumors affecting preferentially the lower limb. As opposed to PCMZL and PCFCL, it is an aggressive disease with an approximate 5-year specific survival of 55%[2]. Histologically, it appears as a monotonous proliferation of large centroblastic and immunoblastic cells expressing CD20, CD79a, Bcl-2, MUM1, FOXP1 and usually negative for CD10[1,3]. Its phenotypic and genetic profile is closely related to ABC-type DLBCL, its systemic counterpart[4,5]. As other ABC-type extra nodal DLBCL, oncogenic mutation of *MYD88* ^{L265P} affecting the nuclear factor-κB pathway is detected in 70% of PCDLBCL, LT and is associated with a poorer prognosis[6–8].

According to the European recommendations, R-polychemotherapy (R-PCT) such as R-CHOP has become the benchmark treatment of PCDLBCL, LT, by analogy with DLBCL[9]. Since its widespread use, this immunochemotherapy has been shown to significantly improve prognosis, with a specific 5-year survival reaching 74% in the last decade as reported in a retrospective study[10]. In very old and comorbid patients, multidrug regimens doses can be reduced and anthracycline withdrawn without impact on survival[10,11]. Cutaneous and extra-cutaneous relapses are commonly reported, with rates ranging from 39% to 76% and 8% to 50% respectively[1,3,4,7,10–19]. However, the precise location of relapses is rarely documented and their treatment not codified.

The role of radiative therapy (RT) in the management of PCDLBCL, LT is not clearly defined. Some guidelines suggest the use of an involved-field consolidation RT following systemic treatment in localized disease[9,20]. Yet, its efficacy as an adjuvant treatment on relapse prevention and survival has never been evaluated. The aim of this study was to describe cutaneous and extracutaneous relapses in PCDLBCL, LT treated with R-PCT and to accurately describe the precise location of cutaneous relapses in comparison with the primary lesions, in order to determine whether some recurrences could be prevented by a consolidation RT. The secondary objective was to evaluate the overall, specific and progression-free survival rates of a cohort of PCDLBCL, LT treated according to current standards.

Materials and methods

Patient selection and data collection

The study was performed after registration of absence of opposition according to the guidelines of the French Bioethical law for retrospective non interventional research studies.

A retrospective review of PCDLBCL, LT cases diagnosed from 2008 to 2020 was performed in 3 French University Hospital Centers (Bordeaux, Reims and Créteil). The diagnosis was confirmed by review of cases by pathologists and physicians of the French Group of Cutaneous Lymphoma (GFELC), according to the WHO-EORTC classification. Inclusion criteria were: (1) a diagnosis of PCDLBCL, LT validated by an expert panel, (2) absence of nodal or visceral involvement at diagnosis, (3) frontline treatment with at least 4 cycles of R-PCT including anthracycline (i.e. standard or age-adapted rituximab-CHOP) or R-PCT without anthracycline.

The following data were collected in medical files: age; sex; time to diagnosis; age of lesions; characteristics and location of primary and relapsing lesions (plaque, nodule, ulceration, necrosis, panniculitis, neuropathic pain); TNM clinical category at diagnosis according to the International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization of Research and Treatment of Cancer classification[21]; performance status; B-signs at diagnosis; type of R-PCT received and number of cycles; date of last cycle; completion of consolidation radiotherapy or not and subsequent treatments received in relapsing patients. Follow-up data were recorded until May 2021, including achievement of a complete response, cutaneous relapse, extracutaneous progression of the disease, final status and date and cause of death. Causes of death were ascertained by physician members of the GFELC who monitored the patient or by questioning general practitioners.

Location of the primary skin lesions and recurrences were recorded by each center investigator on a graph or accurately described in the medical record. Clinical photographs of the initial lesions were available for all but one patient. Of the patients who had cutaneous relapse, only two did not have clinical photographs of the recurrence. The precise location of the recurrence was then detailed in the medical record. The initial affected area (IAA) was defined as the volume occupied by the primary lesion(s) plus 2 cm of margin. Assessment of the distance in centimeters between the initial lesions and the cutaneous recurrences was performed centrally by one investigator using clinical photographs and data from medical records.

Pathological routine data at diagnosis were collected for all patients. Lymphopanel analysis investigating alterations within 36 genes important for lymphomagenesis was reported in 27 patients of this cohort by Ducharme et al[19]. *MYD88* status determined by allele-specific polymerase chain reaction with TaqMan probes was available for 10 patients.

Statistical analysis

Quantitative characteristics were described by median and range, qualitative characteristics were described by number and frequency. Overall survival (OS) was defined as the time from diagnosis to

death of any cause and disease specific survival (DSS) from diagnosis to disease-related death. Progression-free survival (PFS) was calculated from diagnosis to progression, relapse or death of any cause and specific PFS from diagnosis to progression, relapse or disease-related death, whichever came first. Patients without an event at the last date of follow-up were censored. For the DSS and the specific PFS, patients who died from an unrelated cause were considered censored at death time. Prognostic factors were identified using the log-rank test in univariate analysis. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. A two-sided $p<0.05$ was considered significant. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software version 9.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Results

Baseline Characteristics

Forty-four patients with PCLBCL-LT met the inclusion criteria. The median follow-up was 25 months (range 6 to 162). The main clinical characteristics, treatment regimens and follow-up data are reported in Table 1. Age at presentation ranged from 62 to 97 years (median 84 years). The female to male ratio was 1.93. The performance status was ≤2 in 97.7% of cases. Forty (90.9%) patients had lesions on the lower limb whereas 4 (9.1%) had lesions exclusively located elsewhere (trunk :3 cases, upper limb :1 case). The lesions were classified as T1, T2 and T3 in 29.6%, 63.6% and 6.8% of cases respectively. At diagnosis, most patients presented with nodules or tumoral lesions (35 cases; 79.5%), followed by infiltrated plaques (27 cases; 61.4%). Ulceration was observed in 21 (47.7%) patients and necrosis in 4 (9.1%). Five (11.4%) patients had panniculitis-like lesions. Associated neuropathic pain was reported in 4 (9.1%) patients, of which 2 had panniculitis-like lesions. At diagnosis, B-signs were present in 2 (4.5%) patients and 15 (34.1%) had elevated LDH.

Skin lesions showed a diffuse infiltrate of centroblasts and immunoblasts throughout the entire dermis, in some cases extending into the subcutaneous tissue. Tumor cells expressed BCL2 in 93%, BCL6 in 70% and MUM1 in 90% of cases. CD10 staining was positive in 3 patients (7.7%) and doubtful in 3 others. The median Ki67 proliferation index was 80% (range 50 to 100). There was a high prevalence of mutation in *MYD88* (75.7%), mostly in the mutational hotspot L265P (85.7%). Among the 27 patients analyzed by Ducharme et al, 16 (59.2%) harbored a mutation in *CD79A*, *CD79B* or *CARD11*, leading to BCR pathway activation.

First Therapy and Initial Response

All patients received R-PCT, the most frequently administered protocol was R-mini CHOP in 43.2% of cases. Although anthracycline was sometimes withdrawn in cases of heart disease or advanced age, 26 patients (59.0%) received at least 2 cycles of full or reduced dose anthracyclines. The dosage of multidrug therapy was reduced and adapted to age in 27 patients (61.3%). Of note, vincristine was replaced by vindesine in a few patients, mainly due to the development of sensory neuropathy.

A complete remission was obtained in 37 patients (84.1%), 30 (68.2%) with R-PCT alone and 7 (15.9%) with additional RT on residual lesions (6 were in partial response after R-PCT and 1 patient was refractory). Of the total cohort, 7 patients (15.9%) were refractory. Patients who received supplementary RT were irradiated on the lower limb for 6 patients and on the upper limb for 1. Three of these patients had localized disease (T1), 3 had locoregional spreading (T2c) and 1 had generalized skin disease (T3) prior to immunochemotherapy. Of the patients who had multiple lesions before R-PCT, most were irradiated only on the residual lesions and not on the initial involved field. Patients were treated with high energy photons or electrontherapy depending on the center. The median dose delivered was 37.5 Gy (range 15 to 40). Complete remission was achieved in all patients who underwent RT.

Relapse Rate and Description of Relapses

The characteristics of relapses are presented in Table 2. During follow-up, 22 of the 37 patients (59.4%) who reached CR after R-PCT with or without RT experienced a relapse with a median time of 4 months after achieving a complete response. Nineteen patients (51.3%) had a cutaneous relapse, of which 1 was associated with extracutaneous progression. Isolated extracutaneous progression was observed in 3 patients (8.1%). Cutaneous relapses presented as nodules or tumors in 15 patients (78.9%), plaques in 7 (36.8%) and panniculitis in 3 (15.8%). One patient (5.3%) had an ulcerated lesion.

Among the 19 patients with skin recurrences, 5 (26.3%) had recurrent lesions restricted to the IAA (i.e. 5 of the 37 patients (13.5%) who achieved CR), while 14 patients (73.7%) experienced at least one recurrence outside the IAA. The precise location of cutaneous relapses occurring outside the IAA is shown in Figure 1 and Figure 2 and their distance from initial lesions is indicated in Table 2.

Of the 7 patients who received RT, one had extracutaneous progression and 5 had skin relapses: 1 within the radiation field, 1 within and outside the radiation field and 3 outside the radiation field. Median time from the end of radiation to skin relapse was 5 months (range 1 to 25).

Second-line treatment, Survival and Prognostic Factors

Second-line treatments included multidrug therapy (7 cases) of which 6 with rituximab, lenalidomide (6 cases) associated with rituximab in 2 cases, RT (4 cases), stem cell auto transplantation (1 case) and palliative supportive care (corticosteroid therapy in 2 cases of which 1 with methotrexate, symptomatic treatment in 1 case). No treatment was given in one patient due to spontaneous remission of a solitary lesion. A response after second-line treatment was observed in 17 of the 22 relapsing patients (77.3%) of whom 11 achieved a second complete response.

Among the entire series of 44 patients treated with immunochemotherapy, 13 (29.5%) died from lymphoma and 12 (27.3%) from unrelated disease. Survival curves are shown in Figure 3. The median DSS was 107 months. The 3- and 5-year DSS rates were 69% and 59% whereas the 3- and 5-year OS rates were 59% and 39%, respectively. Regarding progression, the 3- and 5 years PFS rates were 27%

and 19% respectively while the 3- and 5 years specific PFS rates were both 30%. (Table 1 and Figure 3).

In univariate analysis, the DSS was not related to sex (P = .38), age over 70 (P = .28), PCT containing ≥ 2 vs < 2 cycles of anthracyclines (P = .83), reduced vs full dose PCT (P = .34), elevated LDH (> UNV) (P = .58), location on the leg (P = .84) and number of skin lesions (corresponding to T2 or T3 categories vs a single lesion corresponding to T1 category) (P = 0.60). Patients with ulcerated lesions tended to have a poorer prognosis (P = .09). Genetic factors, including the *MYD88* mutation (*P* = .39) and mutations affecting the BCR pathway (*CD79A/B* or *CARD11*; *P* = .42) had no prognostic value in subgroups of patients with available data (37 and 27 cases, respectively).

Discussion

In this retrospective study we aimed to investigate the precise location of PCDLBCL, LT relapses and update our knowledge about OS, DSS, PFS and specific PFS in this disease. We observed that 84.1% of patients achieved a complete response after standard R-PCT therapy, combined with RT in 7 patients. Relapse rate was 59.4% with a median time to relapse of 4 months. Most of the recurrences (86.3%) involved the skin, which confirms the cutaneous tropism of this disease. Cutaneous recurrences were restricted to the IAA in only 5 patients out of 19 with skin relapse (26.3%), while they occurred outside the IAA in 14 patients (73.7%), predominantly at more than 5 cm from the original lesions. Extra-cutaneous recurrences were less common, occurring in only 10.8% of patients who achieved CR and involving the central nervous system in 5.4% of cases, as previously reported[22].

The European recommendations[9] suggest that involved-field radiation therapy should be performed in addition to R-PCT for localized disease while the British guidelines[20] seem to require radiation more systematically. However, its efficacy as an adjuvant treatment on relapse prevention and survival has never been demonstrated in PCDLBCL, LT. In localized extranodal DLBCL, consolidation radiotherapy appeared to be associated with improved overall and progression-free survival in patients that were positron emission tomography (PET) positive at the end of immunochemotherapy[23]. In our cohort, systematic radiation was not done if CR was obtained after R-PCT, which allowed us to study the natural evolution of the disease without radiotherapy. Our results strongly suggest that if a consolidation RT on the IAA had been proposed in patients with CR, a relapse would have been prevented in only 13,5% of them, as 5 of the 37 patients with CR recurred exclusively in the IAA. In addition, the rate of skin relapses in the subgroup of patients who underwent additional RT was high (5 out of 7) and these relapses occurred within the irradiation field in 2 patients.

PCDLBCL, LT is considered as an aggressive disease with an estimated 5-year specific survival of about 50% in the pre-rituximab era[12,14,15]. Grange et al. showed a clear improvement in survival in patients diagnosed with a PCDLBCL, LT between 2004 and 2010, as compared to those diagnosed between 1988 and 2003, mainly due to the widespread use of immunochemotherapy[10]. In this study, the

specific 5-year survival in patients treated with immunochemotherapy reached 74% at 5 years[10]. In our study of 44 patients, the specific 5- year survival rate was 59%, which is consistent with more recent studies[1,19]. This difference can be explained by a higher median age at diagnosis (84 years) and a larger proportion of patients over 80 years (70%), probably reflecting our tendency to treat elderly patients with age-adapted R-PCT with less hesitation than before. In addition, the categorization of cutaneous B-cell lymphomas has improved since 2014 especially through the use of extensive phenotyping including BCL2, MUM1 and CD10 as well as molecular biology such as the *MYD88* mutation that may help for some difficult cases. Large cell PCFCL is the main differential diagnosis of PCDLBCL, LT and its distinction is fundamental given its indolent course with a specific 5-year specific survival of 95%[1]. Since the discovery of the diagnostic value of the *MYD88* mutation identified in up to 70% of PCDLBCL,LT[6,19], its detection can help to differentiate it from PCFCL[6]. In our study, *MYD88* mutations were found in 75% of cases with only 7 missing data, which is consistent with rates reported in the literature, therefore limiting the selection bias.

$MYD88^{L265P}$ mutation has been reported to be a negative prognostic factor associated with reduced specific survival. This negative prognostic value was not found in our cohort, as in another study of patients treated with immunochemotherapy[19]. Identification of mutations affecting the BCR pathway which is involved in lymphomagenesis, such as *CD79A*, *CD79B* or *CARD11*, was found to be associated with chemoresistance and decreased survival[19]. This result could not be confirmed in our cohort, possibly due to the small number of patients with available mutational status. The previously described clinical adverse prognostic factors, including leg location and multiple skin lesions at diagnosis were not associated with reduced survival in our study, possibly because these factors may be counteracted by the use of immunochemotherapy, as previously reported[10,12,14]. Regarding immunochemotherapy treatment, we found no significant difference in overall, specific and progression-free survival in patients who received reduced doses of PCT (61%) or less than 2 cycles of anthracycline (41%), in accordance with what was previously described[10,11].

Our study has some limitations including its small size and retrospective nature. Moreover, few patients received additional radiotherapy (7 cases) and most of those with regional involvement were irradiated solely on residual lesions after R-PCT and not on the entire initially involved field, in contrast to current recommendations. Furthermore, complete response was assessed clinically and not by PET scan as recommended in DLBCL. The relevance of metabolic imaging at the end of immunochemotherapy treatment should be investigated to determine whether patients with residual metabolic activity would benefit from consolidation RT. Finally, the hypothesis that maximizing initial disease control by R-PCT and consolidation RT could prevent not only local recurrence but also relapse outside the IAA and extra-cutaneous progression should be discussed. Prospective studies with a larger number of patients would be needed to show the effectiveness of consolidation RT in preventing relapse and improving survival.

In conclusion, PCDLBCL, LT is a rare lymphoma with a high relapse rate after R-PCT, mainly involving the skin. Cutaneous relapses are rarely confined to the IAA, as they occur elsewhere in almost three quarters of cases. This would suggest that these distant cutaneous recurrences could not have been avoided by consolidation RT and that the benefit of involved field RT should be further evaluated in prospective studies. Lastly, PCDLBCL, LT remains a disease with a poor prognosis affecting very old patients, with a disease specific survival rate of 59% at 5 years.

Acknowledgments

The authors thank the patients who have contributed to this study and their families. They also acknowledge the contribution of Dr Anne Durlarch (CHU Reims, Reims, France) for providing pathological data.

Supporting Information

None

Figure Legends

Figure 1: Cutaneous Relapses Location in PCLBCL, LT
Each patient's tumor burden is illustrated by a different color, all patients who experienced a skin relapse are represented (n=19). On the left are the primary lesions before treatment and on the right the cutaneous relapses that occurred after R-PCT. Figures were created with BioRender.com

Figure 2: Clinical photographs of cutaneous relapses involving other areas than the IAA
On the left are the primary lesions before treatment and on the right the cutaneous relapses that occurred outside the initial affected area after R-PCT

Figure 3: Kaplan Meier Survival Curves of 44 Patients with PCLBCL, LT Treated with Immunochemotherapy

Table 1 : Main Findings at Diagnosis and Follow-up Data

Characteristic	Patients (N=44)
Age at diagnosis, median [range], years	84 [62-97]
≥ 80 years, No. (%)	31 (70.0)
Female gender, No. (%)	29 (65.9)
Performance status, No. (%)	
0	14 (31.8)
1	23 (52.3)
2	6 (13.6)
3	1 (2.3)
TNM category, No. (%)	
T1	13 (29.6)
Size, median [range], cm	5 [2.5-30]
T2a	7 (15.9)
T2b	7 (15.9)
T2c	14 (31.8)
T3	3 (6.8)
Age of lesions at diagnosis, median [range], months[a]	4 [0-24]
Location, No. (%)	
exclusive lower limb	37 (84.1)
lower limb and extra-lower limb	3 (6.8)
exclusive extra-lower limb	4 (9.1)
Increased LDH level at diagnosis, No. (%)	15 (34.1)
First-line therapy, No. (%)[b]	
R-CHOP	7 (15.9)
R-COP	10 (22.7)
R-miniCHOP	19 (43.2)
R-miniCOP	8 (18.2)
Number of cycles, median [range]	6 [4-8]
Complete response, No (%)	
after R-PCT alone	30 (68.2)
after R-PCT and radiotherapy (n=7)	37 (84.1)
Refractory disease, No (%)	7 (15.9)
Duration of follow-up, median [range], months	25 [6-162]
Status, No. (%)	
Alive, disease free	14 (31.8)
Alive, with disease	5 (11.4)
Died of lymphoma	13 (29.5)
Died, other cause	12 (27.3)
Specific survival rates, %	
3-year survival	69
5-year survival	59
Overall survival rates, %	
3-year survival	59
5-year survival	39
Progression-free survival rates, %	
3-year survival	27
5-year survival	19
Specific progression-free survival rates, %	
3-year survival	30
5-year survival	30

Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; R-CHOP, rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R-COP, rituximab and cyclophosphamide, vincristine, prednisone; R-mini CHOP, rituximab and reduced CHOP; R-mini COP, rituximab and reduced COP; R-PCT, rituximab and polychemotherapy

[a] data were missing for 7 cases.

[b] patients who received multiple chemotherapy protocols were classified according to the most frequently administered protocol. In case of equivalence, the most intensive therapy was recorded.

Table 2 : Main Characteristics of Relapses

Relapses, No (%)[a]	22 (59.4)
cutaneous only	18 (48.6)
cutaneous and extracutaneous[b]	1 (2.7)
extracutaneous only[c]	3 (8.1)
Time between complete remission and relapse, median, months (IQR) [range]	4 [1-119]
Brain imaging at the time of relapse, No (%)	
available[d]	15 (68.2)
detection of brain dissemination	2 (13.3)
TNM at the time of relapse, No (%)[e]	
T1	4 (21.0)
T2	13 (68.4)
T3	2 (10.5)
Location of cutaneous relapses, No (%)[e]	
restricted to IAA[f]	5 (26.3)
other zone than IAA	14 (73.7)
2 to 5 cm from initial lesion(s)	4 (21.0)
> 5 cm from initial lesion(s), same anatomical zone	10 (52.6)
different homolateral anatomical zone	3 (15.7)
contralateral	2 (10.5)

Abbreviations : IQR, interquartile range; IAA, initial affected area

[a] relapses were considered only in patients who achieved complete remission (37 cases).

[b] brain (1 case).

[c] brain (1 case); colon, breast and bone (1 case); ear nose throat (ENT) and lymph nodes (1 case).

[d] the denominator corresponds to the number of patients with at least 1 cutaneous or extra-cutaneous relapse (22 patients).

[e] the denominator corresponds to the number of patients with at least 1 cutaneous relapse (19 patients).

[f] pre-treatment affected area plus 2 cm margins.

Figure 1: Cutaneous Relapses Location in PCLBCL, LT

Each patient's tumor burden is illustrated by a different color, all patients who experienced a skin relapse are represented (n=19). On the left are the primary lesions before treatment and on the right the cutaneous relapses that occurred after R-PCT. Figures were created with BioRender.com

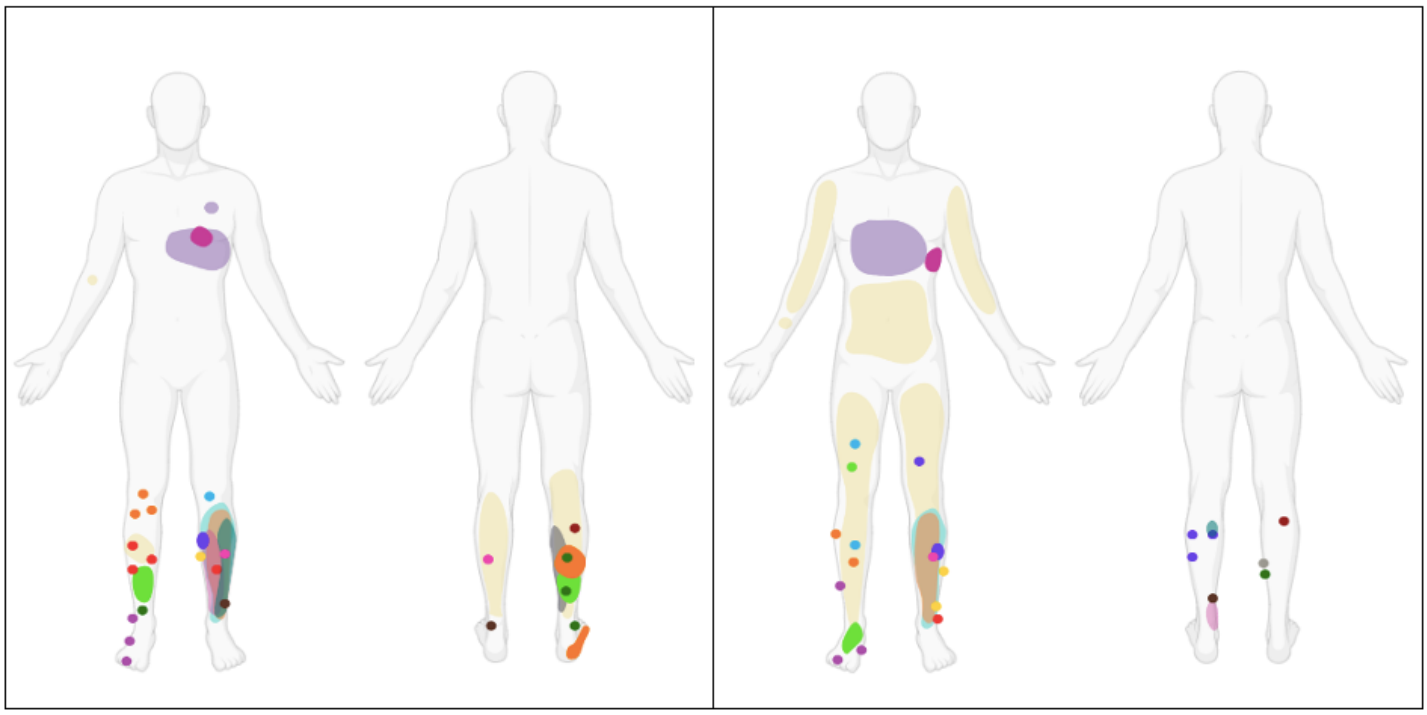
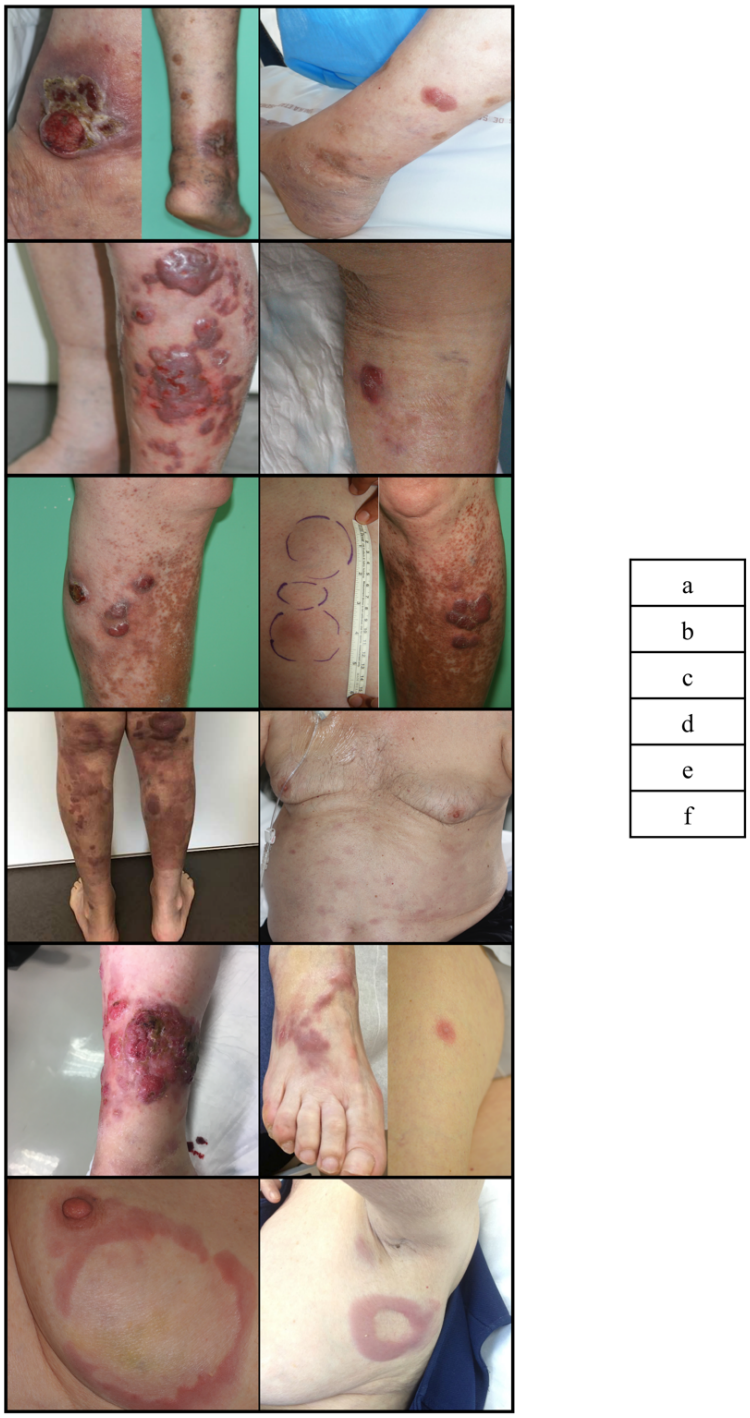
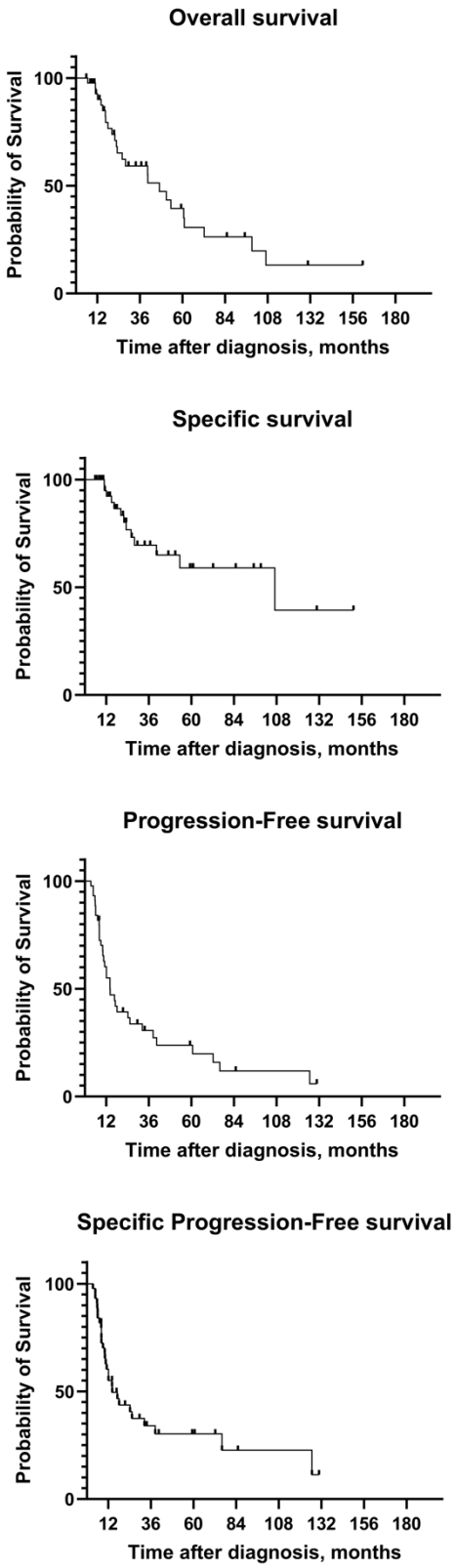


Figure 2: Clinical photographs of cutaneous relapses involving other areas than the IAA
On the left are the primary lesions before treatment and on the right the cutaneous relapses that occurred outside the initial affected area after R-PCT



a: relapse > 2 cm and < 5 cm from initial lesions; b: relapse > 5 cm from initial lesions, same anatomical zone; c: relapses > 5 cm from initial lesions, same anatomical zone and in a different homolateral anatomical zone; d: relapse in a different homolateral anatomical zone; e: relapses > 5 cm from initial lesions, same anatomical zone and in a different homolateral anatomical zone; f : relapse > 5 cm from initial lesions, same anatomical zone

Figure 3: Kaplan Meier Survival Curves of 44 Patients with PCLBCL, LT Treated with Immunochemotherapy



References

1 Willemze R, Cerroni L, Kempf W, *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood* 2019; **133**:1703–14.

2 Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; **105**:3768–85.

3 Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 World Health Organization classification: clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. *Histopathology* 2019; **74**:1067–80.

4 Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, *et al.* Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2014; **27**:402–11.

5 Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, *et al.* Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005; **105**:3671–8.

6 Pham-Ledard A, Cappellen D, Martinez F, *et al.* MYD88 Somatic Mutation Is a Genetic Feature of Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; **132**:2118–20.

7 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.

8 Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M, *et al.* High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer Journal* 2013; **3**:e139–e139.

9 Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, *et al.* Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; **29**:iv30–40.

10 Grange F, Joly P, Barbe C, *et al.* Improvement of Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. *JAMA Dermatol* 2014; **150**:535.

11 Grange F, Maubec E, Bagot M, *et al.* Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol* 2009; **145**:329–30.

12 Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, *et al.* Prognostic Factors in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphomas: A European Multicenter Study. *JCO* 2001; **19**:3602–10.

13 Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N, *et al.* Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *JCO* 2006; **24**:1376–82.

14 Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, *et al.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007; **143**:1144–50.

15 Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, *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. *JCO* 2007; **25**:1581–7.

16 Hamilton SN, Wai ES, Tan K, *et al.* Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The BC Cancer Agency Experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 2013; **87**:719–25.

17 Schrader AMR, Jansen PM, Vermeer MH, *et al.* High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *American Journal of Surgical Pathology* 2018; **42**:1488–94.

18 Menguy S, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, *et al.* Double-hit or dual expression of MYC and BCL2 in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Mod Pathol* 2018; **31**:1332–42.

19 Ducharme O, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, *et al.* Mutations of the B-Cell Receptor Pathway Confer Chemoresistance in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. *Journal of Investigative Dermatology* 2019; **139**:2334-2342.e8.

20 Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, *et al.* British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol* 2019; **180**:496–526.

21 Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than 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**:479–84.

22 Gardette E, Maraval A, Brunet-Possenti F, *et al.* Central nervous system involvement of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: 13 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; **31**:e498–501.

23 Bobillo S, Joffe E, Lavery JA, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of extranodal stage I diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood* 2021; **137**:39–48.

DISCUSSION

I. APPORT DE L'ÉTUDE

Il s'agit à notre connaissance de la première étude décrivant la localisation précise des récidives cutanées par rapport aux lésions initiales chez les patients atteints de LCBDGC-TJ traités par immunochimiothérapie. Ce travail rétrospectif a permis de confirmer le taux élevé de récidives (59,4%) dans cette maladie, principalement cutanées. Nous avons observé que seul une faible proportion (13,5%) des patients ayant obtenu une rémission complète récidivait de manière exclusive au niveau de la zone initialement atteinte. Ces données laissent supposer que la majorité des récidives cutanées n'auraient pas pu être évitées si une radiothérapie de clôture avait été réalisée sur la zone initialement atteinte. Les récidives extra-cutanées étaient plus rares (10.8%) et impliquaient le système nerveux central dans la moitié des cas.

Cette étude a également permis d'actualiser les taux de réponse au traitement et de survie au sein d'une cohorte de 44 patients traités selon les recommandations actuelles. Le taux de réponse complète après R-PCT seul était de 68% mais atteignait 84% après complément par radiothérapie sur les lésions résiduelles de 7 patients. Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 59%, ce qui est inférieur au 74% annoncés par Grange et al.(14) mais pouvant être expliqué par l'âge avancé de notre cohorte composée à 70% de patients de 80 ans ou plus.

II. LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre travail étant rétrospectif et observationnel, nous avons été limités dans le recueil des données et le suivi des patients. Malgré les photographies cliniques et les informations provenant des différents centres, la précision de la localisation des récidives est moindre que lors d'une étude prospective standardisée.

Par ailleurs, le rôle de la radiothérapie de clôture n'a pas pu être étudié puisque l'irradiation n'a été proposée qu'à un faible nombre de patients (n=7) en cas de lésions réfractaires et non de manière systématique à la suite du traitement par immunochimiothérapie. De plus, le champ d'irradiation ne concernait la plupart du temps que les lésions résiduelles et non l'ensemble de la zone initialement atteinte, comme préconisé dans les recommandations européennes.

Enfin, la réponse au traitement était évaluée cliniquement et non par imagerie métabolique (TEP TDM), utilisée dans les LBDGC, ne permettant pas d'isoler les patients ayant une activité métabolique résiduelle au sein des lésions, les rendant peut-être plus à risque de récidive.

III. PERSPECTIVES

Étant donné le faible taux de rechutes impliquant uniquement la zone initialement atteinte au sein de notre cohorte, il serait nécessaire de réaliser une étude prospective avec un plus grand nombre de patients afin de prouver l'efficacité de la radiothérapie de clôture sur la prévention des rechutes et l'amélioration de la survie. Même si la radiothérapie est habituellement bien tolérée ou responsable d'effets indésirables le plus souvent bénins, elle impose des trajets réguliers aux patients généralement très âgés et représente un coût pour la société. Son utilisation à titre systématique en complément de l'immunochimiothérapie devrait être justifiée.

Le choix des thérapeutiques de deuxième ligne dans le LCBDGC-TJ est souvent limité en raison de l'âge, de la fragilité et des fréquentes comorbidités des patients. La seule étude prospective thérapeutique de phase II réalisée dans le LCBDGC-TJ évaluait le lénalidomide en monothérapie chez les patients réfractaires ou récidivants, montrant des résultats modestes mais encourageants (46). De nouveaux traitements ciblant les différentes molécules des voies impliquées dans la lymphomagenèse sont à l'étude.

CONCLUSION

Notre étude a permis de décrire plus précisément les récidives notamment cutanées des patients atteints de LCBDGC-TJ, mettant en évidence un taux élevé de rechutes (59,4%) mais qui ne concernaient la zone initialement atteinte de manière exclusive que chez 13.5% des patients à risque de récidive. Ces résultats font discuter l'intérêt d'une radiothérapie de clôture de la zone initialement impliquée, supposant que la plupart des récidives n'auraient pas pu être prévenues par ce traitement. L'efficacité sur la prévention des rechutes et l'augmentation de la survie de la radiothérapie de clôture réalisée à titre systématique après immunochimiothérapie devrait être étudiée dans le cadre d'une étude prospective de plus grande ampleur.

Enfin, le LCBDGC-TJ reste un lymphome agressif de pronostic sombre malgré la généralisation du traitement par R-PCT.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Ortonne N, et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry*. Br J Dermatol. juin 2021;184(6):1059-67.

2. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. Blood. 21 mai 2009;113(21):5064-73.

3. Senff NJ, 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. 1 sept 2008;112(5):1600-9.

4. Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 15 mai 2005;105(10):3768-85.

5. Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC. Lyon; 2008.

6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 19 mai 2016;127(20):2375-90.

7. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2018.

8. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 18 avr 2019;133(16):1703-14.

9. 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. JCO. 20 avr 2007;25(12):1581-7.

10. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, Monsálvez V, Garcia-Muret MP, Gallardo F, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: Response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. sept 2013;69(3):357-65.

11. Kempf W, Zimmermann A, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas—An update 2019. Hematological Oncology. juin 2019;37(S1):43-7.

12. 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 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. 15 juill 2007;110(2):479-84.

13. Vermeer MH, Geelen FA, 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. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. Arch Dermatol. nov 1996;132(11):1304-8.

14. Grange F, Joly P, Barbe C, Bagot M, Dalle S, Ingen-Housz-Oro S, et al. Improvement of

Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. JAMA Dermatol. 1 mai 2014;150(5):535.

15. Lucioni M, Berti E, Arcaini L, Croci GA, Maffi A, Klersy C, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone: clinicopathologic analysis of 161 cases: Comparison with current classification and definition of prognostic markers. Cancer Med. oct 2016;5(10):2740-55.

16. Levy A, Randall MB, Henson T. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma, Leg Type Restricted to the Subcutaneous Fat Arising in a Patient With Dermatomyositis. The American Journal of Dermatopathology. déc 2008;30(6):578-81.

17. Grange F, Maubec E, Bagot M, Beylot-Barry M, Joly P, Dalle S, et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. Arch Dermatol. mars 2009;145(3):329-30.

18. Hans CP. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 1 janv 2004;103(1):275-82.

19. Koens L, Vermeer MH, Willemze R, Jansen PM. IgM Expression on Paraffin Sections Distinguishes Primary Cutaneous Large B-cell Lymphoma, Leg Type From Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma. American Journal of Surgical Pathology. juill 2010;34(7):1043-8.

20. Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. Blood. 1 oct 2005;106(7):2491-7.

21. Schrader AMR, Jansen PM, Vermeer MH, Kleiverda JK, Vermaat JSP, Willemze R. High Incidence and Clinical Significance of MYC Rearrangements in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. American Journal of Surgical Pathology. nov 2018;42(11):1488-94.

22. Laban É, Beylot-Barry M, Ortonne N, Battistella M, Carlotti A, de Muret A, et al. Lymphoproliférations cutanées : proposition d'algorithmes diagnostiques à partir de l'expérience sur 2ans des réseaux INCa (LYMPHOPATH et GFELC) sur 2760 lymphoproliférations cutanées. Annales de Pathologie. avr 2015;35(2):131-47.

23. Menguy S, Gros A, Pham-Ledard A, Battistella M, Ortonne N, Comoz F, et al. MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. Journal of Investigative Dermatology. août 2016;136(8):1741-4.

24. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive Nuclear Factor κB Activity Is Required for Survival of Activated B Cell–like Diffuse Large B Cell Lymphoma Cells. Journal of Experimental Medicine. 17 déc 2001;194(12):1861-74.

25. Jardin F. Next generation sequencing and the management of diffuse large B-cell lymphoma: from whole exome analysis to targeted therapy. Discov Med. août 2014;18(97):51-65.

26. Compagno M, Lim WK, Grunn A, Nandula SV, Brahmachary M, Shen Q, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-κB in diffuse large B-cell lymphoma. Nature. juin 2009;459(7247):717-21.

27. Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K, Jansen PM, Hallermann C, Willemze R, et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Blood. 1 mai 2005;105(9):3671-8.

28. Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH, Assaf C, Berti E, Cerroni L, et al. Fine-Mapping Chromosomal Loss at 9p21: Correlation with Prognosis in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Journal of Investigative Dermatology. mai 2009;129(5):1149-55.

29. Dijkman R, Tensen CP, Jordanova ES, Knijnenburg J, Hoefnagel JJ, Mulder AA, et al. Array-Based Comparative Genomic Hybridization Analysis Reveals Recurrent Chromosomal Alterations and Prognostic Parameters in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. JCO. 10 janv 2006;24(2):296-305.

30. Mareschal S, Pham-Ledard A, Viailly PJ, Dubois S, Bertrand P, Maingonnat C, et al. Identification of Somatic Mutations in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type by Massive Parallel Sequencing. Journal of Investigative Dermatology. sept 2017;137(9):1984-94.

31. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, Leduc M, Petrella T, Vergier B, et al. High Frequency and Clinical Prognostic Value of MYD88 L265P Mutation in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg-Type. JAMA Dermatol. 1 nov 2014;150(11):1173.

32. Koens L, Zoutman WH, Ngarmlertsirichai P, Przybylski GK, Grabarczyk P, Vermeer MH, et al. Nuclear Factor-κB Pathway–Activating Gene Aberrancies in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Journal of Investigative Dermatology. janv 2014;134(1):290-2.

33. Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M, Schilder-Tol EJM, Oud MECM, Scheepstra C, et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. Blood Cancer Journal. sept 2013;3(9):e139-e139.

34. Zhou XA, Louissaint A, Wenzel A, Yang J, Martinez-Escala ME, Moy AP, et al. Genomic Analyses Identify Recurrent Alterations in Immune Evasion Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Journal of Investigative Dermatology. nov 2018;138(11):2365-76.

35. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, Cappellen D, Vergier B, Martinez F, et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. Mod Pathol. mars 2014;27(3):402-11.

36. Fenot M, Quereux G, Brocard A, Renaut J-J, Dreno B. Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-leg type. Eur J Dermatol. déc 2010;20(6):753-7.

37. 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. 24 janv 2002;346(4):235-42.

38. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 23 sept 2010;116(12):2040-5.

39. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-Term Results of the R-CHOP Study in the Treatment of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. JCO. 20 juin 2005;23(18):4117-26.

40. 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 [Internet]. 1 janv 2010 [cité 6 août 2021];146(1). Disponible sur: http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archdermatol.2009.345

41. Grange F, D'Incan M, Ortonne N, Dalac S, Laroche L, Beylot-Barry M, et al. Prise en charge des lymphomes B cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. août 2010;137(8-9):523-31.

42. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. oct 2018;29:iv30-40.

43. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet. déc 2019;394(10216):2271-81.

44. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in Older Patients. JCO. 10 mai 2007;25(14):1916-23.

45. Yang Y, Shaffer AL, Emre NCT, Ceribelli M, Zhang M, Wright G, et al. Exploiting Synthetic Lethality for the Therapy of ABC Diffuse Large B Cell Lymphoma. Cancer Cell. juin 2012;21(6):723-37.

46. Beylot-Barry M, Mermin D, Maillard A, Bouabdallah R, Bonnet N, Duval-Modeste A-B, et al. A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Journal of Investigative Dermatology. sept 2018;138(9):1982-9.

47. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. Nat Med. août 2015;21(8):922-6.

48. Soussain C, Choquet S, Blonski M, Leclercq D, Houillier C, Rezai K, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. European Journal of Cancer. août 2019;117:121-30.

49. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW. Excellent Outcome of Immunomodulation or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Rare Tumors. 29 déc 2015;7(4):164-6.

50. Pang A, Au-Yeung R, Leung RYY, Kwong Y-L. Addictive response of primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma leg type to low-dose ibrutinib. Ann Hematol. oct 2019;98(10):2433-6.

51. Menguy S, Prochazkova-Carlotti M, Beylot-Barry M, Saltel F, Vergier B, Merlio J-P, et al. PD-L1 and PD-L2 Are Differentially Expressed by Macrophages or Tumor Cells in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. American Journal of Surgical Pathology. mars 2018;42(3):326-34.

52. Kraft RM, Ansell SM, Villasboas JC, Bennani NN, Wang Y, Habermann TM, et al. Outcomes in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. JCO. 20 mai 2021;39(15_suppl):e19547-e19547.

53. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. Arch Dermatol. sept 2007;143(9):1144-50.

54. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJLM, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphomas: A European Multicenter Study. JCO. 15 août 2001;19(16):3602-10.

55. Ducharme O, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Bohers E, Viailly P-J, Bandres T, et al. Mutations of the B-Cell Receptor Pathway Confer Chemoresistance in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma Leg Type. Journal of Investigative Dermatology. nov

2019;139(11):2334-2342.e8.

56. Gardette E, Maraval A, Brunet-Possenti F, Quereux G, Beltraminelli H, Templier I, et al. Central nervous system involvement of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: 13 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. nov 2017;31(11):e498-501.

57. Zinzani PL, Quaglino 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. JCO. 20 mars 2006;24(9):1376-82.

58. Hamilton SN, Wai ES, Tan K, Alexander C, Gascoyne RD, Connors JM. Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The BC Cancer Agency Experience. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. nov 2013;87(4):719-25.

59. Menguy S, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Dalle S, Dereure O, Boulinguez S, et al. Double-hit or dual expression of MYC and BCL2 in primary cutaneous large B-cell lymphomas. Mod Pathol. août 2018;31(8):1332-42.

60. Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, Ledard A, Frison E, Comoz F, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 World Health Organization classification: clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. Histopathology. juin 2019;74(7):1067-80.

61. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT. Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. mai 2015;92(1):32-9.

62. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol. mars 2019;180(3):496-526.

63. Senff NJ. Results of Radiotherapy in 153 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas Classified According to the WHO-EORTC Classification. Arch Dermatol. 1 déc 2007;143(12):1520.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil de données des patients

Fiche recueil récidive cutanée lymphome B type jambe

Responsables de l'étude : Anne Pham Ledard, Alyssa Benarfa

Critère d'inclusion : Lymphome LBGC-TJ traités en première ligne par RCHOP ou équivalent à partir de 2010

Critère d'exclusion : Patients n'ayant pas reçu une première ligne de traitement par RCHOP ou équivalent
Patients ayant reçu moins de 4 cures de RCHOP ou équivalent
Patients ayant une atteinte systémique/ganglionnaire au moment du diagnostic

---

CENTRE : □ Créteil □ Reims □ Bordeaux

MEDECIN RESPONSABLE : _

PATIENT

Nom (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (3 premières lettres) : _ _ _ Sexe : M □ F □

Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Numéro d'inclusion (cf excel ci joint à remplir) : _ _ _ _ _ _ _ _ _

CARACTERISTIQUES DU LYMPHOME CUTANE PRIMITIF

Date du diagnostic du Lymphome (= date de la biopsie ayant permis le diagnostic) : _ _ /_ _ /_ _

Ancienneté des lésions : _ _ _ _ mois

Lésion(s) initiale(s) en début de traitement :

☐ unique (Si oui, taille plus grand axe : _ _ _ _ _ _ _ _ cm)

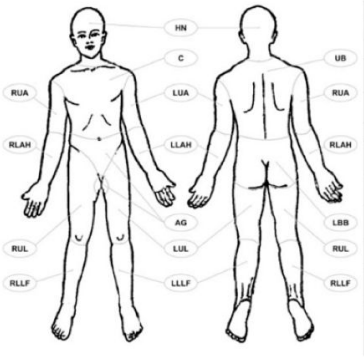
Si multiples,

☐ toutes les lésions sont regroupées sur une zone ≤15 cm

☐ toutes les lésions sont regroupées sur une zone de 15 à 30 cm

☐ toutes les lésions sont regroupées sur une zone >30 cm

☐ atteinte cutanée généralisée (>2 zones contigües)



HN	Head & Neck
C	Chest
LUA	Left Upper Arm
LLAH	Left Lower Arm & Hand
AG	Abdominal & Genital
LUL	Left Upper Leg
LLLF	Left Lower Leg & Feet
RUA	Right Upper Arm
RLAH	Right Lower Arm & Hand
RUL	Right Upper Leg
RLLF	Right Lower Leg & Feet
UB	Upper Back
LBB	Lower Back & Buttock

Merci de hachurer la (les) zone(s) initialement atteinte(s)

Caractéristiques *(plusieurs réponses possibles)* :

Plaque(s) :	☐ Oui	☐ Non
Nodule(s) / Tumeur(s) :	☐ Oui	☐ Non
Ulcération :	☐ Oui	☐ Non
Nécrose :	☐ Oui	☐ Non
Atteinte de type panniculite :	☐ Oui	☐ Non
Douleurs neuropathiques a/n de la lésion :	☐ Oui	☐ Non
Présence de signes B au diagnostic :	☐ Oui	☐ Non
OMS au diagnostic :	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
Dosage LDH au diagnostic :	☐ Normal ☐ Augmenté ☐ Ne sait pas	

TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

☐ R-CHOP ☐ R-COP (ou CVP) ☐ R-miniCHOP ☐ Autre (préciser : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _)

Nombre de cures reçues : _ _ _ _ _ _ _ Date dernière cure : _ _ /_ _ /_ _

RC après chimiothérapie : ☐ Oui (si oui date : _ _ /_ _ /_ _) ☐ Non (si non, ne pas remplir la section RECIDIVE)

Radiothérapie de clôture : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, présence de lésions résiduelles actives sur la zone traitée avant radiothérapie ? ☐ Oui ☐ Non

Localisation : _

Dose totale reçue (Gy) : _ _ _ _ _ _ _ _ _

Rémission obtenue après radiothérapie : ☐ Oui (si oui, date RC : _ _/_ _/_ _) ☐ Non

---

DERNIERES NOUVELLES

Date des dernières nouvelles : _ _/_ _/_ _

Etat aux dernières nouvelles :
- ☐ Vivant en rémission
- ☐ Vivant avec lymphome
- ☐ Décédé du lymphome
- ☐ Décédé d'autre cause

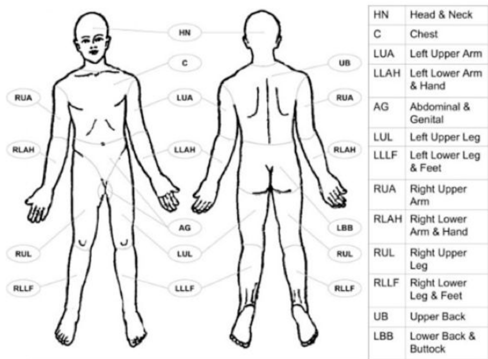
RECIDIVE : ☐ Oui ☐ Non (si non, ne pas remplir la suite du questionnaire)

Date de la récidive : _ _/_ _/_ _

Localisation récidive :

☐ cutanée ☐ extra cutanée (préciser : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
_)

Bilan d'extension avec imagerie cérébrale ? ☐ Oui ☐ Non



Merci de hachurer la (ou les) zone(s) de récidive

Si récidive cutanée (plusieurs réponses possibles) :

Plaque :	☐ Oui	☐ Non	
Nodule(s) / Tumeur(s) :	☐ Oui	☐ Non	
Ulcération :	☐ Oui	☐ Non	
Nécrose :	☐ Oui	☐ Non	
Atteinte de type panniculite :	☐ Oui	☐ Non	
Douleurs neuropathiques a/n de la lésion :	☐ Oui	☐ Non	
Atteinte de la zone initiale * :	☐ Oui	☐ Non	☐ Ne sait pas
Autres zones atteintes : (préciser sur le schéma)	☐ Oui	☐ Non	☐ Ne sait pas

* zone atteinte initialement + marge de 2 cm

Traitement 2ème ligne : ☐ Oui (si plusieurs traitements, préciser séquence) ☐ Non

☐ Chimiothérapie (préciser : _) Nombre de cures : _ _ _ _ _ _ _ _

☐ Radiothérapie

☐ Autre (préciser : _)

Réponse : ☐ complète ☐ partielle ☐ poursuite évolutive

Traitement ultérieur par thérapie ciblée : ☐ Oui (si oui, ☐ REVLIMID) ☐ Non

☐ IBRUTINIB

☐ Autre (préciser : _)

Photos souhaitées pour toutes les récidives au niveau d'un même membre/unité anatomique

Photos initiales + photos récidives

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Récidives des lymphomes cutanés B diffus à grandes cellules de type jambe après immunochimiothérapie : étude rétrospective tricentrique

Contexte : Le lymphome cutané B diffus à grandes cellules de type jambe (LCBDGC-TJ) est un lymphome cutané primitif agressif rare, touchant principalement les personnes âgées. Considéré comme une forme extranodale localisée du lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) de type "cellule B activée" (ABC), les recommandations actuelles préconisent un traitement par R-CHOP (rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-oncovin-prednisone) ou polychimiothérapies adaptées à l'âge et aux comorbidités. Une radiothérapie (RT) de clôture sur la zone initialement atteinte est recommandée en option en cas de maladie localisée. Les rechutes sont fréquentes mais leur localisation précise est rarement détaillée dans la littérature.

Objectifs : Décrire avec précision la localisation des rechutes cutanées et extra-cutanées dans le LCBDGC-TJ et mettre à jour les taux de survie globale, spécifique et sans progression.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant tous les cas de LCBDGC-TJ traités par R-polychimiothérapie. La localisation des récidives et la survie ont été étudiées.

Résultats : 44 patients ont été inclus. Parmi les 37 cas (84,1%) ayant obtenu une rémission complète (RC), 22 patients (59,4%) ont rechuté. Ces récidives étaient cutanées chez 19 patients (51,3 %) et extra-cutanées chez 4 patients (10,8 %) dont 1 présentant à la fois une atteinte cutanée et extra-cutanée. Le système nerveux central était l'organe extra-cutané le plus fréquemment atteint. Parmi les récidives cutanées, les lésions étaient restreintes à la zone initialement affectée (IAA) chez 5 patients (26,3%) alors qu'elles étaient observées à distance chez 14 patients (73,7%). Les taux de survie spécifique, globale et sans progression à 5 ans étaient respectivement de 59%, 39% et 19%.

Conclusion : Le taux de rechute dans le LCBDGC-TJ est élevé avec un tropisme cutané marqué. Ces récidives cutanées se situent dans la majorité des cas à distance des lésions initiales. Parmi les patients ayant obtenu une RC, seuls 13,5% ont récidivé uniquement au niveau de l'IAA. Enfin, le LCBDGC-TJ reste une maladie de mauvais pronostic malgré la généralisation du traitement par immunochimiothérapie.

DISCIPLINE : Dermatologie-Vénérologie

MOTS-CLÉS : Lymphome cutané B diffus à grandes cellules de type jambe, récidive, survie

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux