



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement des
lymphomes cutanés localisés**

Présentée et soutenue publiquement le 23 mars 2023 à 18h
au Pôle Formation
par **Elise TOULEMONDE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Monsieur le Docteur Olivier CARPENTIER

Monsieur le Docteur Henry ABI RACHED

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sarah FAIZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres aux auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations	5
1^{ère} Partie : Cadre du sujet	6
I. La photothérapie dynamique	6
A. Généralités	6
1) Les principes de la photothérapie dynamique	6
2) Les agents photosensibilisants	8
3) La source lumineuse	9
4) Le déroulement d'une séance	10
B. Indications en dermatologie	13
C. Outils pour améliorer l'efficacité de la photothérapie dynamique	14
1) Ionophorèse	14
2) Agent chimique	14
3) Agent thermique	15
4) Agent mécanique	15
5) Incubation prolongée du photosensibilisant.....	17
D. Photothérapie dynamique textile	17
1) Principes et indications	17
2) Déroulement d'une séance	19
II. Les mycosis fongoïdes	20
A. Épidémiologie	20
B. Clinique	21
C. Stades et pronostics	22
D. Traitements	25
1) Topiques	25
2) Photothérapie	26
3) Radiothérapie	27
4) Photothérapie dynamique	28
5) Systémiques	29
6) Combinaison de thérapies	31
7) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	31
III. Les lymphomes cutanés B indolents (centrofolliculaire et zone marginale) 31	
A. Épidémiologie	31
B. Clinique	32

C. Stades et pronostics	33
D. Traitements	34
1) Locaux	35
2) Généraux	36
3) Photothérapie dynamique	37
VI. Rationnel de l'étude	37
A. Utilisation de la photothérapie dynamique textile dans 2 cas de lymphomes T cutanés localisés	37
B. Utilisation de la photothérapie dynamique dans 4 cas de lymphomes B cutanés localisés	38
2^{ème} Partie : Articles	39
I. Efficacy of textile photodynamic therapy for mycosis fungoides	39
A. Introduction	39
B. Case n°1	40
C. Case n°2.....	42
D. Discussion	44
E. Conclusion	44
F. References	45
II. Photodynamic therapy for the treatment of primary cutaneous B-cell marginal zone lymphoma: a series of 4 patients	46
A. Introduction	46
B. Patients and methods	48
C. Results.....	48
D. Discussion	51
E. Conclusion	53
F. References	54
Conclusion	55
Références bibliographiques	56
Annexe	65

Liste des abréviations

ALA : 5-aminolevulinic-acid : Acide 5 Amino-Lévulinate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CBC : Carcinome Basocellulaire

CTCL : Cutaneous T cell lymphoma : Lymphome T primitivement cutané

CBCL : Cutaneous B cell lymphomas : Lymphome B primitivement cutané

FCL : Follicle center lymphoma : lymphomes B centro-folliculaires

EVA : Echelle visuelle analogique

J/cm² : Joules par centimètre carré

KA : Kératoses actiniques

MAL : Methyl Aminolevulinate : Methyl Amino-Lévulinate

MF : Mycosis fungoïde : Mycosis fongoïde

MZL : Marginal zone lymphoma : Lymphome de la zone marginale

PDT : Photodynamic therapy : Photothérapie dynamique

PpIX : Protoporphyrin IX : Protoporphyrine IX

PS : Photosensibilisant

SS : Sezary Syndrom : Syndrome de Sézary

tPDT : Textile photodynamic therapy : Photothérapie dynamique textile

Par soucis de clarté et uniformisation, nous avons utilisé les mêmes abréviations que celles utilisées dans les deux articles

Nous les avons rédigé sous le format – abréviation : nom anglais : nom français

1^{ère} partie : Cadre du sujet

I. La photothérapie dynamique

A. Généralités

1) Les principes de la photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement non invasif qui détruit les cellules anormales par l'interaction d'un agent photosensibilisant (PS) avec une source lumineuse et l'oxygène présent dans les tissus entraînant une apoptose des cellules cibles par création de radicaux libres responsables d'altérations moléculaires (Figure 1).

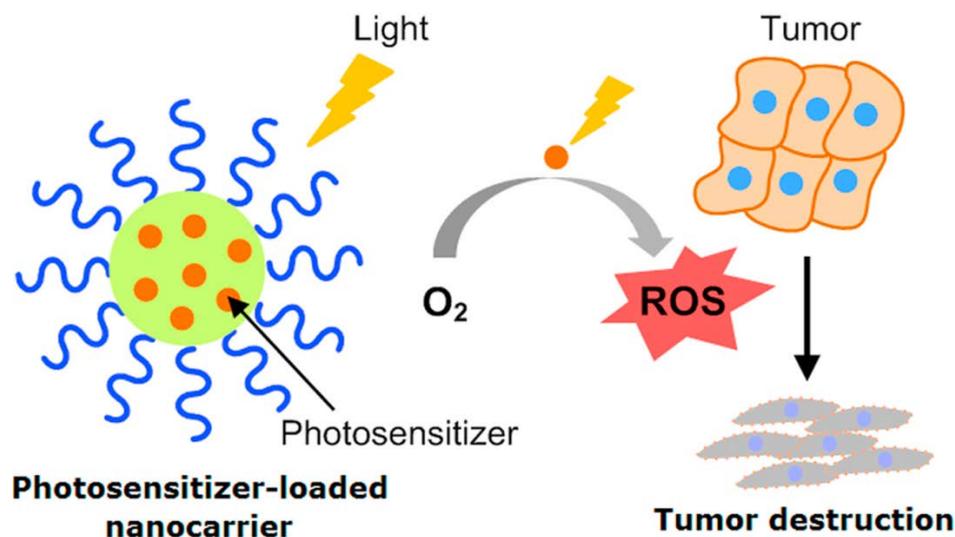


Figure 1 : Illustration du mécanisme de PDT [1] (*Photosensitizer* : photosensibilisant, *ROS* : reactive oxygen species)

La PDT cible les cellules anormales à l'aide d'un PS appliqué directement sur les lésions. Le PS, précurseur de la protoporphyrine IX (PpIX), s'accumule sélectivement dans les cellules cancéreuses et se métabolise en PpIX durant l'incubation via le cycle de biosynthèse de l'hème [2] (Figure 2).

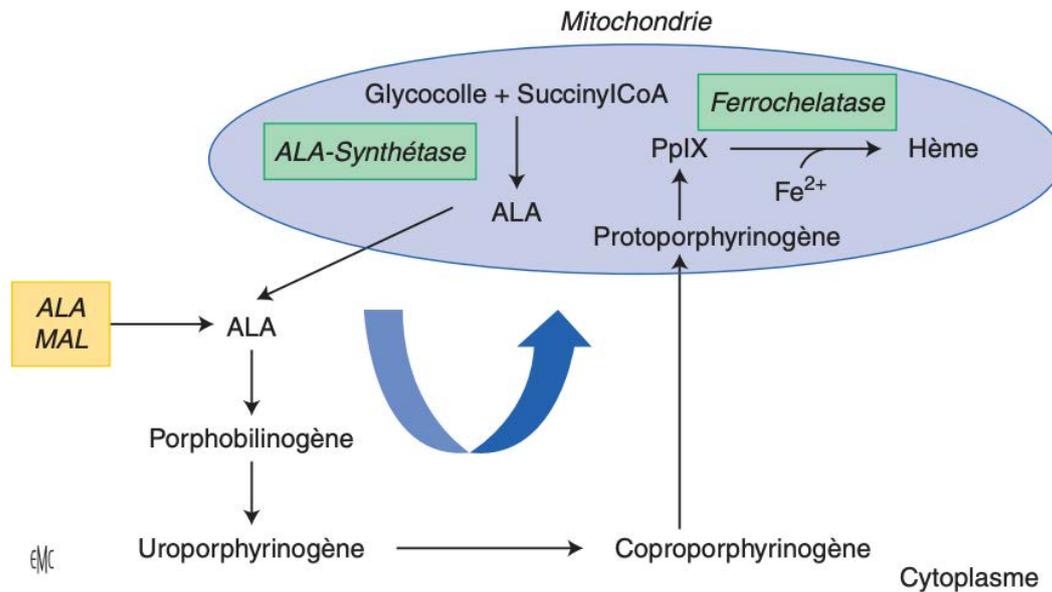


Figure 2 : Cycle de biosynthèse de l'hème illustrant la transformation des PS en PpIX au sein des cellules cibles (*ALA* : acide 5 amino-lévulinate, *MAL* : méthyl amino-lévulinate) [2]

Les lésions cibles sont ensuite exposées à une source lumineuse de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption de PpIX. Cela conduit à une réaction phototoxique par création de radicaux libres qui réagissent avec l'oxygène entraînant un stress oxydatif et l'apoptose des cellules cibles. [3]

La réaction phototoxique se produit sélectivement dans les cellules pathologiques en contact avec le PS. En effet, les cellules cancéreuses absorbent le PS en plus grande quantité que les cellules normales. L'hypothèse de cette absorption repose sur une affinité du PS à se combiner avec des lipoprotéines de faibles densités, présentes à des taux augmentés dans les cellules cancéreuses, pouvant ainsi servir de transporteur pour faciliter la pénétration du PS [4].

2) Les agents photosensibilisants

Il existe deux principaux PS utilisés en dermatologie, sous forme de topique : l'acide 5 amino-lévulinate (ALA) et le méthyl amino-lévulinate (MAL). Le PS le plus souvent utilisé en France est le MAL. Il est plus lipophile que l'ALA, lui conférant une meilleure pénétration cutanée et une meilleure stabilité. Ainsi, le MAL pourrait être plus efficace dans le traitement des lésions cutanées profondes [5].

De plus, plusieurs études suggèrent une meilleure tolérance de la PDT après utilisation de MAL comparé à l'ALA [6,7]. L'hypothèse repose sur une moins grande sélectivité de l'ALA pour les cellules anormales pouvant engendrer une accumulation de PpIX dans les cellules normales ainsi qu'une absorption et un transport d'ALA dans les terminaisons nerveuses provoquant plus de douleur [8].

Il existe quelques mises en garde et précautions d'emploi à l'usage de PS. Ils sont notamment contre-indiqués en cas de porphyrie ou allergies connues aux porphyrines, à la cacahuète ou au soja (présence d'huile d'arachide). L'utilisation de PS n'est pas recommandée pendant la grossesse car il n'existe aucune donnée clinique. L'allaitement doit être interrompu, pendant 48h après l'application de MAL et 12h après l'application d'ALA du fait d'une quantité de PS excrété dans le lait maternel inconnue [9,10].

Le PS ne doit pas être appliqué sur les paupières ou les muqueuses devant un risque d'irritation. Il existe également un risque de sensibilisation se manifestant cliniquement par un eczéma de contact. En cas de suspicion d'eczéma de contact un bilan allergologique avec réalisation de patch tests doit être effectué pour ne pas méconnaître une allergie pouvant contre-indiquer l'utilisation du PS [11].

Il est nécessaire de respecter l'éviction solaire des zones traitées pendant quelques jours.

Les PS se conservent au frigo.

3) La source lumineuse

La source lumineuse utilisée pendant la PDT doit avoir une longueur d'onde comprise dans le spectre d'absorption de PpIX et adaptée à une bonne pénétration cutanée. Différentes sources lumineuses existent : lumière du jour [12], lumière rouge [13], lumière bleue [14], lumière pulsée [15] etc.

La lumière rouge est le plus souvent utilisé en France. Elle permet d'atteindre en profondeur les tissus cutanés et a une longueur d'onde à 630 nm, comprise dans le pic d'absorption de PpIX. Le PpIX a plusieurs pics d'absorption, le plus important a une longueur d'onde de 405 nm, et d'autres pics moins importants entre 500 et 630 nm (Figure 3) [16].

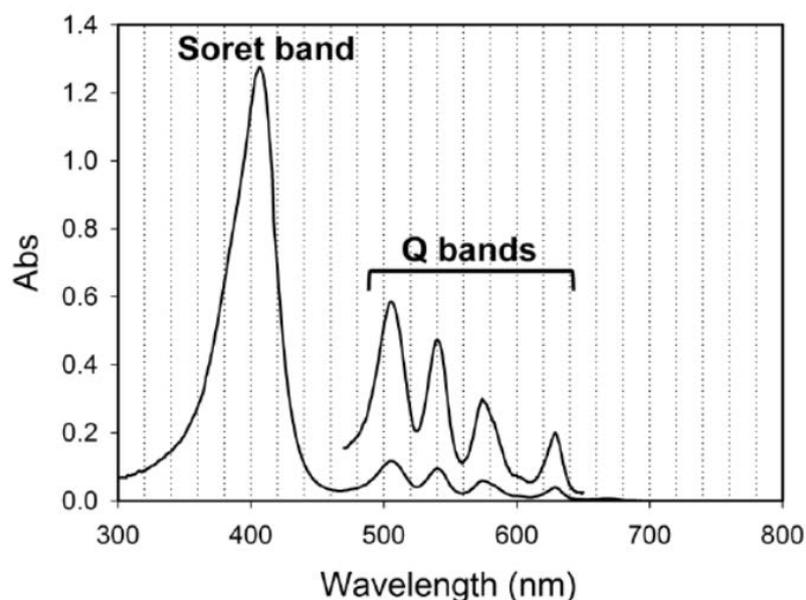


Figure 3 : Spectre d'absorption de PpIX en fonction de la longueur d'onde [16]

4) Le déroulement d'une séance

La lésion cutanée à traiter est préalablement préparée, en cas de lésion hyperkératosique et/ou épaisse, pour faciliter la pénétration du PS au sein de la barrière cutanée (détersion mécanique à la curette, crème kératolytique, détersion par microaiguilles etc). Le PS est ensuite appliqué en fine couche sur la lésion (environ 1mm d'épaisseur) en débordant de 0,5 à 1 cm au pourtour [17], sous occlusion pendant 2,5h. L'illumination est ensuite réalisée à l'aide d'une source lumineuse. Le dispositif médical AKTILITE© (Galderma, Paris), est une lumière rouge fréquemment utilisé en France (Figure 4). L'illumination dure 7 min 28 sec à la fluence de 37 J/cm².



Figure 4 : Dispositif médical AKTILITE © (Galderma, Paris) (photographie issue du site interne du fabricant Galderma)

La lumière rouge émise par le dispositif AKTILITE © a une longueur d'onde de 630 nm, comprise dans le spectre d'absorption de PpIX (indiqué sous le terme PAP dans la Figure 5).

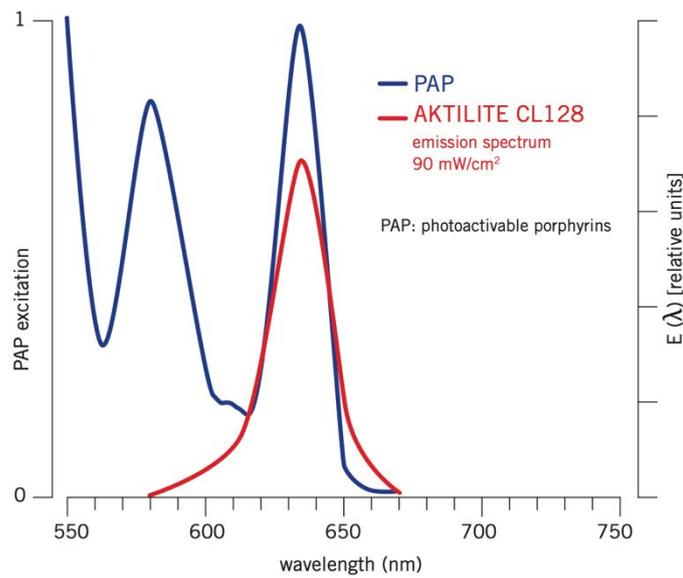


Figure 5 : Illustration de la longueur d'onde émise par le dispositif médical AKTILITE © comprise dans le spectre d'absorption de la PpIX (figure issue du site internet du fabricant Galderma)

La lumière rouge pénètre la peau en profondeur permettant de traiter aussi bien les lésions superficielles (kératoses actiniques (KA)) que les lésions plus profondes (carcinomes basocellulaires (CBC)) (Figure 6).

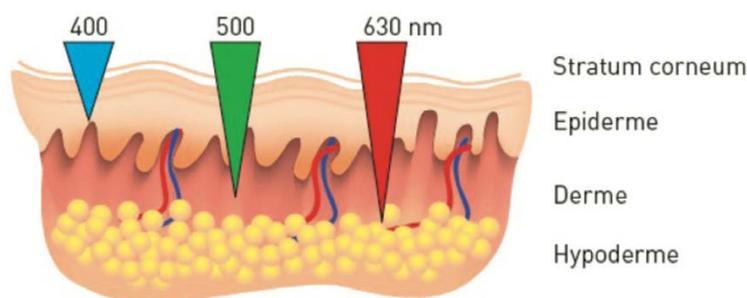


Figure 6: Illustration de la pénétration cutanée de la lumière en fonction de la longueur d'onde (figure issue du site internet du fabricant Galderma)

Il s'agit d'un traitement facile d'utilisation, réalisable à l'hôpital comme dans un cabinet libéral. Les indications de traitement sont nombreuses (cancérologie,

infectiologie, cicatrisation...). Les effets secondaires sont locaux, à type de réaction inflammatoire (érythème, œdème, chaleur) avec une toxicité minime aux tissus sains adjacents. Le traitement peut être répété dans le temps, n'altérant pas son efficacité. Il n'existe pas de risque de résistance [18].

Cependant, ce traitement a quelques limites. La principale limite de la PDT repose sur sa tolérance, engendrant parfois des douleurs pouvant influencer sur la compliance du traitement. La tolérance moyenne sur une échelle visuelle analogique (EVA) est de plus de 5 sur 10 [19]. Plusieurs éléments peuvent jouer sur la tolérance [20] :

- Le PS utilisé : une meilleure tolérance du MAL comparé à l'ALA est décrite
- La localisation des lésions : certaines régions sont plus sensibles car plus innervées (tête et mains)
- La taille des lésions : plus la surface à traiter est grande et plus la PDT semble être douloureuse
- Le type de lésion : les KA sont plus douloureuses à traiter que les CBC ou maladie de Bowen. Cependant, il est possible que cela soit en lien avec l'étendue du champ de traitement des KA (il est fréquent de traiter des champs de cancérisation)
- L'irradiance et la fluence : plus l'énergie délivrée est importante et plus la douleur est ressentie par le patient
- La source lumineuse : il a été suggéré que la source lumineuse pouvait influencer sur la douleur pendant la PDT, mais les études ont des résultats inconstants

La source lumineuse étant plane, l'illumination des surfaces concaves ou convexes est non homogène. De plus, certaines zones sont difficilement accessibles au traitement du fait des caractéristiques de la lampe (appareil raide, volumineux et peu maniable) notamment les plis, le périnée, la face interne des cuisses, le cou etc.

B. Indications en dermatologie

La PDT est utilisée dans de nombreuses indications en dermatologie pour le traitement de lésions cancéreuses ou pré cancéreuses : KA, maladie de Bowen, CBC superficiel [21].

Elle est également décrite comme un traitement efficace pour la prise en charge de pathologies inflammatoires et infectieuses (virale, parasitaire, fongique, bactérienne).

Le PS s'accumule sélectivement dans les cellules anormales ou infectées [22]. La PDT agirait en inactivant les microorganismes et en favorisant la prolifération cellulaire permettant une cicatrisation. Parmi les indications décrites dans la littérature, on retrouve : acné sévère, rosacée, chéilite actinique folliculite décalvante, pied diabétique chronique, ulcère chronique, lichen plan buccal, maladie de Hailey-Hailey, maladie de Darier, lymphomes T cutanés (CTCL), infections virales (verruës), infections fongiques (intertrigo mycosique) et bien d'autres [17,23–26].

A ce-jour les directives Européennes recommandent l'utilisation de la PDT avec autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de KA non hypertrophiques, non pigmentées du visage et du cuir chevelu (1 séance puis réévaluation à 3 mois), de maladie de Bowen (2 séances à 1 semaine d'intervalle) et de CBC superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou (1 séance puis réévaluation à 3 mois) [27].

C. Outils pour améliorer l'efficacité de la photothérapie dynamique

De nombreuses nouveautés ont été développées au fil des années dans le but d'améliorer la PDT en agissant sur l'amélioration de la pénétration du PS, l'augmentation de la synthèse de PpIX et la modification des paramètres d'illumination [28].

Le principal facteur limitant de la PDT repose sur une faible pénétration du PS à travers les couches épidermiques [29] entraînant une moins bonne métabolisation du PpIX dans les couches profondes du derme. En effet, afin de pénétrer la barrière cutanée, les médicaments doivent avoir un bas poids moléculaire et une lipophilicité acceptable [30]. Il est fréquent de réaliser une détersion mécanique en cas de lésions hypertrophiques avant l'application du PS afin de faciliter sa pénétration et diminuer la durée d'incubation.

Nous détaillerons ici les techniques d'amélioration de PDT par augmentation de diffusion du PS et par augmentation de synthèse du PpIX.

1) Ionophorèse

La ionophorèse est une technique facilitant la pénétration cutanée de molécules à l'aide d'un courant électrique. Cette pratique a montré son efficacité dans l'augmentation de la pénétration d'ALA [31].

2) Agent chimique

L'application de dimethylsulfoxyde, produit chimique utilisé comme agent cryoprotecteur lors de la congélation de cellules ou organes, a été étudié dans l'amélioration de la pénétration cutané de médicaments. Il agirait en altérant la barrière cutanée en s'associant aux lipides et protéines du stratum corneum [32].

L'application de dimethylsulfoxyde en association à l'ALA a montré une majoration significative du flux d'ALA à travers la peau in vitro [33].

3) Agent thermique

Une augmentation de la température cutanée pendant l'application d'ALA pourrait majorer la pénétration cutanée du PS [34] et la métabolisation de PpIX du fait d'une relation température dépendante [35]. Par ailleurs, elle provoque une vasodilatation des vaisseaux et majore la quantité d'oxygène dans les tissus pouvant interagir avec les radicaux libres créés par la PDT et augmenter l'apoptose des cellules cibles [36]. Willey et al ont montré une amélioration significative du taux de réponse chez les patients ayant bénéficié d'une augmentation de la température cutané avant application de PS pour un traitement par PDT, sans majoration des effets secondaires [37].

4) Agent mécanique

La détersion par micro-aiguilles permet de créer des micropores au sein du stratum corneum rendant moins efficace la fonction de barrière cutanée et entraînant une majoration de pénétration des médicaments topiques [5,38] (Figures 7 et 8).



Figure 7 : Dermaroller issu du site interne du manufacturier pour représentation

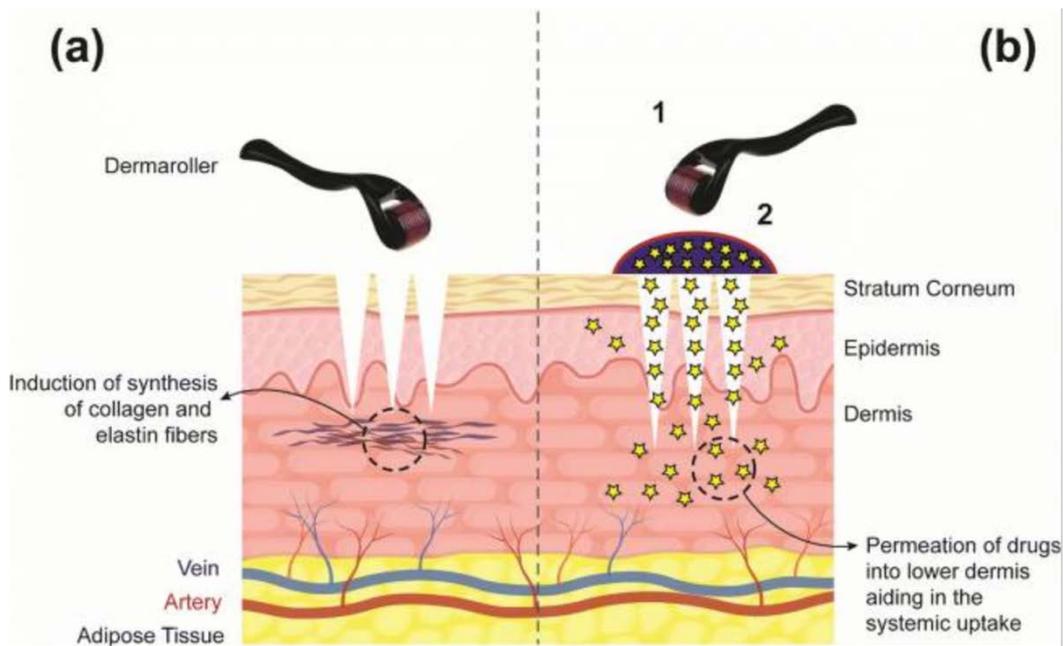


Figure 8 : Détersion par micro-aiguilles à l'aide d'un dermaroller (a) pour améliorer la pénétration des médicaments topiques (b) [39]

L'utilisation de microaiguilles précédant l'application du PS a montré un augmentation de production de PpIX [30].

Quelques études ont évalué l'utilisation de micro-aiguilles avant la PDT pour des KA et maladie de Bowen, chez des patients antérieurement traités (sans efficacité) par PDT avec détersion mécanique classique. La détersion par microaiguilles avant la PDT a montré une très bonne efficacité du traitement en obtenant des réponses complètes [40].

En plus de faciliter la pénétration du PS, il semblerait que l'utilisation des micro-aiguilles pourraient réduire l'incubation tout en maintenant une efficacité équivalente du traitement [41]. En majorant la diffusion tissulaire des médicaments, cela pourrait améliorer l'efficacité du traitement et entraîner une diminution de dose et d'effet secondaire [42].

Le laser fractionné peut également s'utiliser afin d'effectuer une détersion mécanique de la barrière cutanée et faciliter la pénétration du PS de manière similaire à la détersion par micro-aiguilles. Lippert et al ont montré l'efficacité de la PDT pour le traitement de CBC nodulaires suite à une détersion par laser fractionné [43].

5) Incubation prolongée du photosensibilisant

Afin d'augmenter la synthèse du PpIX et l'efficacité de la PDT certains auteurs suggèrent de majorer la durée d'incubation du PS [44]. Cependant, cela pourrait majorer les effets secondaires et entraîner un arrêt prématuré du traitement.

Ces données sont controversées avec de récentes études retrouvant une efficacité similaire de la PDT en diminuant la durée d'incubation du PS [45].

D. La photothérapie dynamique textile

1) Principes et indications

La photothérapie dynamique textile (tPDT) est une nouvelle technique d'illumination similaire à la PDT conventionnelle mais dont la source lumineuse provient d'un textile lumineux flexible. Le textile lumineux est composé de fibres optiques tissées dans un tissu (Figure 9), initialement développé en collaboration avec l'École Nationale des Arts et Industries textiles de Roubaix. Le textile est ensuite branché à une source lumineuse dont la lumière d'onde peut être modifiée, puis directement apposé sur la lésion cutanée à traiter (après application préalable de PS avec une durée d'incubation adaptée) [46,47].

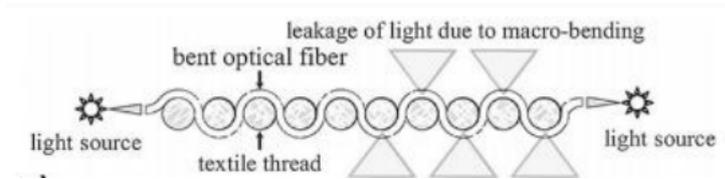


Figure 9 : illustrant le principe du textile lumineux [47]

La tPDT comporte de nombreux avantages : la source lumineuse est flexible permettant une illumination homogène de surfaces convexes/concaves, la maniabilité de la source lumineuse permet de traiter des zones du corps difficilement accessibles par PDT conventionnelle et elle est dotée d'une meilleure tolérance. En effet, l'illumination se réalise à basse irradiance ce qui permet d'améliorer la tolérance du traitement. La douleur moyenne durant le traitement pour des KA, mesurée par EVA (variant de 0 à 10) était de 0,4 pendant la première séance de tPDT puis 0,2 pendant la deuxième comparée à 5 pendant le traitement par PDT conventionnelle (pour les deux séances) [48].

Le dispositif médical actuellement sur le marché est FLUXMEDICARE® by Texinov (Figure 10). A ce-jour il n'existe pas d'AMM pour l'utilisation de la tPDT mais un marquage CE et une étude de non infériorité comparant la tPDT à la PDT conventionnelle pour la prise en charge de KA [48].



Figure 10 : Dispositif médical FLUXMEDICARE® by Texinov (photographie issue du site internet du fournisseur Texinov)

2) Déroulement d'une séance

Les modalités de traitement sont similaires à la PDT conventionnelle. Cependant, l'application du PS sous occlusion est réalisée pour une durée de 30 min et l'illumination est effectuée à une fluence 12 J/cm² pendant 2,5 h (Figure 11).



Figure 11 : Illustration d'une séance de PDTt du scalp avec le dispositif médical FLUXMEDICARE® by Texinov (photographie issue du site internet du fournisseur Texinov)

L'excellente tolérance des séances pourrait s'expliquer par la diminution de la fluence et de l'irradiance, ainsi que la diminution d'accumulation de PpIX secondaire à une diminution du temps entre l'application de PS et le début de l'illumination [49].

Peu de données existent sur les indications thérapeutiques et l'efficacité de la tPDT en dehors de la prise en charge de KA. Cependant, nous pouvons supposer que ce traitement pourrait être utilisé pour les mêmes indications thérapeutiques que la PDT conventionnelle (cf I. La photothérapie dynamique, B. Indications en dermatologie) notamment pour la prise en charge de lésions difficilement accessibles, localisations douloureuses ou surfaces non planes. Des études supplémentaires sont nécessaires pour développer son utilisation et obtenir une AMM.

II. Les mycosis fongoïdes

A. Épidémiologie

Les lymphomes primitivement cutanés sont un groupe hétérogène de lymphomes T et B non Hodgkinien qui sont présents dans la peau [50] sans signe d'atteinte extracutanée au diagnostic mais avec un risque de progression systémique [51]. Ils représentent environ 19% des lymphomes non hodgkinien extranodaux, soit le 2^{ème} site après les lymphomes gastro-intestinaux [52]. L'incidence est estimée à 1.06 pour 100 000 personnes.année, et est en constante augmentation [53]. Les CTCL sont les lymphomes primitivement cutanés les plus fréquents, ils représentent entre 71 et 75% de l'ensemble des lymphomes cutanés [51,53,54]. Parmi eux, les deux plus fréquents (environ 70% des CTCL), sont le mycosis fongoïdes (MF) et le syndrome de Sézary (SS) [55]. Nous nous intéresserons ici au MF qui est le plus représenté et correspond à environ 44% des lymphomes cutanés [51]. Il touche plus fréquemment les hommes avec une médiane d'âge autour de 50-60 ans [53,56].

B. Clinique

Il existe différentes lésions cutanées de MF, caractérisées par des macules et des papules pouvant évoluer vers des tumeurs et une érythrodermie (Figure 12).

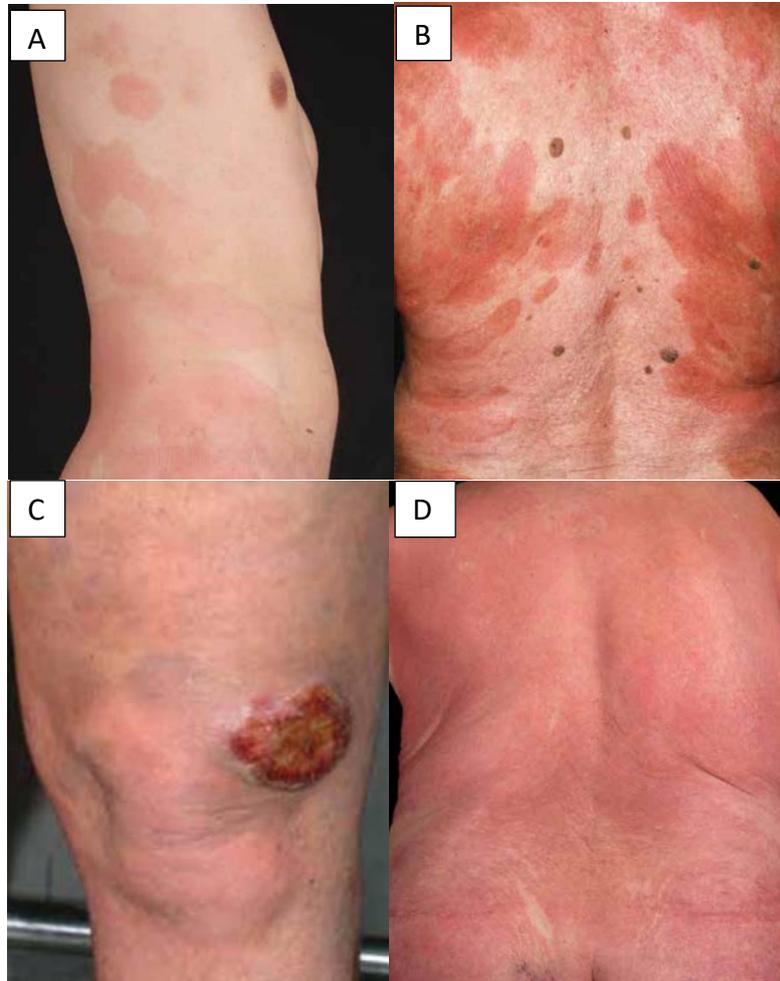


Figure 12 : Les différents stades du MF ; A. macules/patchs ; B. papules/plaques ; C. tumeur ; D. érythrodermie [57]

Les **macules (ou patchs)** sont les lésions présentes aux stades précoces de MF pouvant également se voir à des stades évolués associés à des tumeurs ou plaques. Les lésions sont principalement retrouvées dans les zones non-photoexposées et sont décrites comme des lésions érythémato-squameuses non infiltrées.

Les **plaques** se différencient des macules par l'aspect infiltré des lésions. On les retrouve en continuité des plaques sur d'autres parties du corps.

Les **tumeurs** peuvent être localisées, uniques ou généralisées et se voient dans des stades avancés de MF.

Le **stade érythrodermique** se caractérise par la présence de lésions érythémateuses infiltrées recouvrant plus de 90% de la surface cutanée [57]. Il se différencie du SS par l'absence de cellules de Sézary dans le sang circulant [58] recherchés par cytométrie de flux.

Le diagnostic repose sur la clinique et l'analyse histologique caractérisée par un infiltrat dans l'épiderme de lymphocytes T. L'épidermotropisme et les microabcès de Pautriers, deux éléments histologiques caractéristiques du MF ne sont pas toujours présents [57]. Le diagnostic peut parfois être difficile à établir, nécessitant des biopsies répétées.

C. Stades et pronostics

Une fois le diagnostic de MF établi, il faut évaluer le stade de la maladie en fonction du type de lésions et de l'étendue, et vérifier l'absence d'atteinte extra-cutanée par la recherche d'adénopathie et la réalisation d'un bilan biologique avec cytométrie de flux (dont l'indication pour les stades débutants reste discutable) [59,60].

Le pronostic et le traitement varient en fonction du stade de la maladie et de l'atteinte extracutanée (hématologique, ganglionnaire, viscérale). L'âge > 60 ans et le sexe masculin sont des facteurs de mauvais pronostics quel que soit le stade TNM [54]. Les patients atteints de MF de bas stade, avec atteinte cutanée limitée (patchs et plaques) ont une espérance de vie similaire à celle de la population générale [56]. En cas de stade plus avancé, la survie est altérée avec une survie à 5 ans de l'ordre de 40-41% pour les stades T3 et T4 [61]. La classification du stade est réalisée à partir du TNM des Mycosis Fongoïdes (Figure 13A et B).

A	<i>Classification</i>	<i>Description</i>
	T: Skin	
	T0	Clinically and/or histopathologically suspicious lesions
	T1	Limited plaques, papules, or eczematous patches <10% of the skin surface
	T2	Generalized plaques, papules, or erythematous patches covering >10% of the skin surface
	T3	Tumors—one or greater
	T4	Generalized erythroderma
	N: Lymph Nodes	
	N0	No clinically abnormal peripheral lymph nodes, pathology negative for CTCL
	N1	Clinically abnormal peripheral lymph nodes, pathology negative for CTCL
	N2	No clinically abnormal peripheral lymph nodes, pathology positive for CTCL
	N3	Clinically abnormal peripheral lymph nodes, pathology positive for CTCL
	B: peripheral blood	
	B0	Atypical circulating cells not present (<5%)
	B1	Atypical circulating cells present (>5%); record total WBC and total lymphocyte counts and no. of atypical cells/100 lymphocytes
	M: visceral organs	
	M0	No visceral organ involvement
	M1	Visceral involvement (must have pathology confirmation and organ involved should be specified)

B	Stage	T	N	M	B
	IA	1	0	0	0.1
	IB	2	0	0	0.1
	IIA	1.2	1.2	0	0.1
	IIB	3	0–2	0	0.1
	IIIA	4	0–2	0	0
	IIIB	4	0–2	0	1
	IVA1	1–4	0–2	0	2
	IVA2	1–4	3	0	0–2
	IVB	1–4	0–3	1	0–2

Figure 13 : A) Classification TNMB des MF et SS ; B) Stadification des MF

La transformation du MF est également un facteur pronostic. C'est un terme histologique correspondant à la présence de grandes cellules lymphocytaires (\geq à 4 fois la taille d'un lymphocyte) au sein de l'infiltrat histologique à un taux supérieur à

25% de l'infiltrat lymphoïde total. Ces grandes cellules lymphocytaires peuvent exprimer l'antigène CD30. La transformation est très souvent corrélée à l'apparition clinique de lésions tumorales, ulcérées [62] et donc par analogie nous pouvons parler de transformation clinique.

Tous les MF ne se transforment pas. Cependant, la transformation d'un MF est un tournant évolutif de mauvais pronostic que l'on retrouve dans 7,4% des MF/SS tous stades confondus [63] et 20 à 55% des MF avancés [62]. La durée médiane de survie au diagnostic de transformation est estimée à environ 3 ans [64].

Des études avec réalisation de panels moléculaires sont actuellement en cours afin de rechercher les facteurs de risques. Les mutations pathogènes des voies de signalisations oncogènes ont été retrouvées à des taux plus élevés en cas de MF transformé ou agressif. Il s'agirait de marqueurs de pronostic défavorable pouvant motiver une surveillance très attentive et une instauration plus précoce de thérapies agressives [65].

En l'absence d'anomalie moléculaire identifiée, la recherche d'un clone T cellulaire par séquençage pourrait être intéressante à réaliser au diagnostic sur prélèvement cutané et sanguin, pour évaluer le risque de progression et adapter les stratégies thérapeutiques. En effet, la présence d'un clone de cellules T identique dans la peau et dans le sang serait un facteur pronostic de progression dans le MF. La détection de clones circulants pour des MF de stade débutants peut faire discuter l'introduction d'un traitement systémique d'emblée avant la progression du MF [66].

D. Traitements

La prise en charge thérapeutique dépend du stade de la maladie et des comorbidités du patient. Elle repose sur les recommandations des sociétés savantes nationale GFELC, européenne EORTC et ESMO, et internationale ISCL [50,51,59,67–70]. En cas de MF de bas stade des traitements localisés sont indiqués en première intention à savoir les topiques et la photothérapie. Les traitements systémiques sont à réserver aux formes résistantes ou avancées [54].

En cas de MF stade IA une stratégie de surveillance peut se discuter [71]. En effet, le MF au stade débutant est indolent avec une évolution très progressive au fil des années et des décennies [56].

1) Topiques

L'application de **dermocorticoïdes de classe très forte** est souvent utilisée en première intention. L'efficacité du traitement a été décrite dans l'étude de Zackheim et al, rapportant une très bonne réponse clinique chez les patients de stade T1. L'étude décrit une réponse complète chez 63% des patients et une réponse partielle chez 31% [72]. Le mécanisme d'action résulte en l'inhibition de l'adhésion intracellulaire des lymphocytes à l'endothélium [73].

La **chlorméthine**, agent cytostatique alkylant, est un autre traitement topique le plus souvent utilisée pour les stades débutants, son efficacité est également prouvée pour les stades avancés. Ce traitement a été retiré du marché pendant plusieurs années du fait d'utilisations non conventionnelles mais est de nouveau disponible depuis quelques années sous une nouvelle forme, stable (Ledaga® 160 µg/g gel).

L'application de chlorméthine gel a montré un taux de réponse objective de 37,9% à 1 mois de traitement versus 80,8% à 9 mois avec une persistance de réponse

objective à 4 mois chez 64,2% des patients traités (tous stades confondus). Ceci montre la nécessité de poursuivre le traitement dans le temps. Un taux plus élevé de persistance de réponse objective à 4 mois était décrit chez les patients à un stade débutant par rapport aux stades avancés [70]. Il présente des effets indésirables à type d'hypersensibilité, de dermite d'irritation et de prurit. Il faut éviter l'application sur le visage (notamment les paupières) et les muqueuses [74]. La délivrance est uniquement hospitalière.

2) Photothérapie

Les **UVA ou UVB** (pour les plaques non infiltrées), utilisés au rythme de 2 à 3 séances par semaine, peuvent être efficaces dans le traitement des formes localisées de MF [75,76]. Cependant, du fait d'un risque de réponse insuffisante ou rechute immédiate à l'arrêt de la photothérapie, une combinaison avec un traitement systémique est possible [77]. L'UVA est plus fréquemment utilisé, permettant une plus grande pénétration à travers les différentes couches cutanées et donc une meilleure efficacité pour le traitement de lésions de MF avec infiltration dermique (Figure 14).

C'est un traitement simple d'utilisation limité en nombre de séance du fait d'un risque de toxicité carcinologique à long terme.

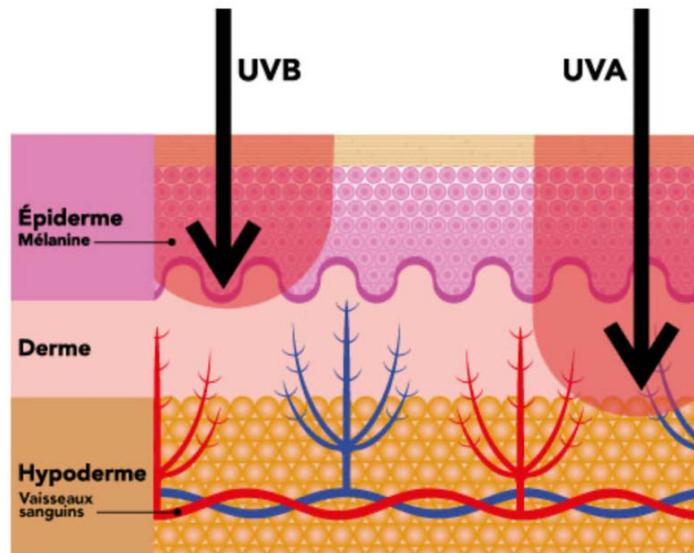


Figure 14 : schéma illustrant la pénétration des UVA et UVB à travers les différentes couches cutanées (photographie issue du site gouvernementale du Québec)

3) Radiothérapie

La **radiothérapie** est envisageable dans les MF unilésionnels, permettant une bonne efficacité [71]. Elle peut également être réalisée à faible dose pour le traitement de MF évolutif à visée symptomatique [78].

L'**électronthérapie corporelle totale** est une alternative thérapeutique pour les formes étendues permettant une irradiation de la totalité de la surface cutanée par des faisceaux d'électrons. Ce traitement est peu toxique au niveau viscéral du fait d'une faible pénétration des électrons mais présente une toxicité superficielle, cutanée diminuée depuis la réalisation de protocoles à faibles doses (alopécie, dystrophie unguéale, sensibilité cutanée etc.). L'efficacité du traitement est bonne, mais le risque de rechute n'est pas négligeable. La limite principale repose sur la difficulté d'accès car ce traitement est réalisé dans peu de centres en France [75,79].

4) Photothérapie dynamique

La PDT semble être un traitement efficace pour la prise en charge de CTCL, les premiers cas ont été rapportés en 1994 [80,81]. Depuis, plusieurs cas ou séries de cas ont été publiés. Cependant, en l'absence de protocole codifié, les paramètres varient d'une étude à l'autre (espacement entre deux séances, durée d'incubation du PS, PS utilisé, durée d'illumination, nombre de séances). Parmi les publications, le taux de réponse objective (réponse complète et partielle) varie de 70% à 100% [82,83] (Tableau I). Fernandez et al ont conduit une revue de la littérature sur plusieurs séries de patients, un total de 45 patients atteints de MF ont été traités par PDT avec une réponse objective de 84% [84]. Ainsi, l'efficacité du traitement semble être similaire aux autres thérapeutiques locales.

Le traitement par PDT présente de nombreux avantages : non invasif, simple d'utilisation, peu d'effets secondaires, pas de cicatrice ni séquelle à long terme, un suivi rapproché du patient, une adhérence au traitement, une accessibilité à tout dermatologue. Les effets secondaires décrits sont principalement locaux de type de brûlure et/ou douleur pendant l'illumination (*cf chapitre I. La photothérapie dynamique*), avec une douleur médiane de 4,5 sur une EVA (de 0 à 10) variant de 0,5 à 7 rapportée dans l'étude de Quéreux et al [85].

La PDT est un traitement qui a montré un rationnel scientifique dans la prise en charge des MF mais ne dispose pas d'une AMM dans cette indication (*cf partie I. Photothérapie dynamique, B. Indications en dermatologie*).

La tableau 1 reprends quelques cas rapportés ou séries de cas retrouvés dans la littérature.

Nombre de patients traités	Nombre de séances	Réponse au traitement	Réponse globale	Référence
5	6 séances médiane (variant de 1-9)	4 RC 1 RP	100%	[86]
12	NC	6 RC 5 RP 1 NR	91%	[87]
10	NC	5 RC 2 RP 3 NR	70%	[83]
12	6	6 RC 3 RP 3 NR	75%	[85]
4	NC	2 RC 2 RP	100%	[82]
24	3 séances moyenne	9 RC 11 RP 4 NR	83%	[88]
10	2,5 séances médiane (variant de 2 à 11)	7 RC 1 RD 2 NR	70%	[89]

Tableau I : Revue des grandes séries de cas rapportés dans la littérature (NC = non connue, NR = non répondeur (stabilité ou progression), RD = réponse dissociée des lésions comprenant l'association de RC et NR)

5) Systémiques

Les traitements systémiques sont principalement indiqués en cas d'atteinte cutanée étendue ou stade avancé (tumoral, érythrodermie). Ils peuvent également être proposés en cas de résistance ou rechute à l'arrêt de traitements locaux [90]. En cas d'atteinte cutanée étendue sans lésion tumorale un traitement par **méthotrexate** ou **interféron alpha** (plus fréquemment utilisé dans les SS) peut être proposé. En 2^{ème} ligne, après échec d'un traitement systémique, un traitement par **bexarotène** (famille des rétinoïdes) peut être prescrit [91].

Les inhibiteurs d'histones désacétylases, la **romidepsine** (voie intraveineuse) et le **vorinostat** (voie orale) ont été approuvés par la Food and Drug Administration pour le traitement des CTCL évolués, récidivants ou réfractaires à un traitement systémique [92]. En France, ils sont disponibles sous la forme d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative.

Les développements récents de thérapies ciblées ont amélioré le pronostic des formes avancées de CTCL. Parmi ces traitements, le **brentuximab** cible les anticorps anti CD30 exprimés par les cellules tumorales et le **mogamulizumab** est un anticorps humanisé contre CCR4 [71].

Pour les **formes plus avancées, réfractaires, agressives** ou **transformées**, le traitement de choix repose sur la **chimiothérapie**. Plusieurs molécules de **chimiothérapies** peuvent être utilisées, notamment en mono-chimiothérapie comme la doxorubicine liposomale pégylée ou la gemcitabine. Les formes plus graves, récidivantes, ou avant la réalisation d'une greffe de cellules souches, sont traitées par des polychimiothérapies [68].

En cas de **MF transformé**, un traitement par radiothérapie peut être proposé pour des lésions localisées. Si les lésions sont diffuses, un traitement systémique se discute, plusieurs options peuvent alors s'envisager : gemcitabine, doxorubicine liposomale pégylée, romidepsine, brentuximab vedotin et pralatrexate [93].

6) Combinaison de thérapies

Une combinaison de thérapies peut se discuter, donnant le plus souvent des meilleurs taux de réponse (traitement concomitant ou séquentiel) [58].

Dans certaines situations, une combinaison de traitements à la **photophérèse extracorporelle** se discute pour les MF avancés. La photophérèse extracorporelle est un traitement qui consiste à isoler les leucocytes du patient et à les irradier par UVA en présence d'un photosensibilisant puis à les réinjecter. Ce traitement est plus fréquemment utilisé dans les lymphomes T avec atteinte sanguine mais a également montré son efficacité dans la prise en charge des MF avancés [94].

7) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif à ce jour. Cependant, elle présente une morbi-mortalité importante et de ce fait se discute chez les patients jeunes, en bon état général avec une maladie agressive. Elle fait l'objet d'une discussion en réunion pluri-collégiale dans un centre de référence. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est conditionnée par la présence d'un donneur compatible [58,95,96].

III. Les lymphomes cutanés B indolents (centrofolliculaire et zone marginale)

A. Épidémiologie

Les lymphomes B primitivement cutanés (CBCL) sont composés de 3 entités principales : les lymphomes B de la zone marginale (MZL) et les lymphomes centrofolliculaire (FCL) qui sont des lymphomes indolents, et les lymphomes B à grandes cellules type jambe, très agressifs. Ils représentent environ 25% des lymphomes cutanés [97]. L'incidence est estimée à 3,92/1 000 000 personnes.année

[98], plus fréquemment chez les hommes [99], d'âge similaire aux CTCL [53]. Nous nous intéresserons ici aux CBCL indolents.

Le FCL est le plus fréquent et représente 45 à 60% des CBCL [100] et 12% des lymphomes cutanés [51]. Le FCL touche les personnes d'âge médian autour de 50 ans [99,100]. Il est plus souvent indolent avec un risque de récurrence de 20 à 30% et un risque de dissémination extra-cutanée dans 5 à 10% [67,101]. Il peut se transformer en lymphomes B à grandes cellules nécessitant l'introduction d'un traitement plus agressif. De ce fait, une surveillance plus attentive est nécessaire avec réalisation de biopsies en cas de modification clinique rapide ou extensive [100,102]. Dans ce contexte de risque de transformation, l'introduction d'un traitement se discute plus facilement pour les FCL.

Le MZL est un peu moins fréquent, il a une fréquence estimée à 30 à 40% des CBCL [103] et représente 9% des lymphomes cutanés [51], touchant des personnes plus jeunes avec une médiane d'âge variant entre 39 et 55 ans [104–106]. Les récurrences cutanées sont fréquentes mais les disséminations extracutanées sont très rares [67].

B. Clinique

Le MZL se distingue cliniquement du FCL par une atteinte multifocale du tronc et des membres supérieurs. A l'inverse, le FCL se manifeste fréquemment par une lésion unique de la tête et du scalp, plus rarement plusieurs lésions regroupées [107].

Cependant, ils peuvent également se présenter sous la forme d'une papule érythémateuse aspécifique pouvant faire évoquer le diagnostic différentiel de pseudolymphome (lymphocytome borrélien, pseudolymphome médicamenteux, vaccinal, sur tatouage etc) rendant parfois le diagnostic difficile [101].

L'histologie et l'immunohistochimie sont nécessaires pour poser le diagnostic de CBCL [67].

C. Stades et pronostics

Le pronostic des lymphomes dépend du stade TNM. Une classification TNM pour les lymphomes cutanés autres que MF et SS a été établie (Figure 14) [108].

Classification
T
T1: Solitary skin involvement
T1a: a solitary lesion <5 cm diameter
T1b: a solitary >5 cm diameter
T2: Regional skin involvement: multiple lesions limited to 1 body region or 2 contiguous body regions*
T2a: all-disease-encompassing in a <15-cm-diameter circular area
T2b: all-disease-encompassing in a >15- and <30-cm-diameter circular area
T2c: all-disease-encompassing in a >30-cm-diameter circular area
T3: Generalized skin involvement
T3a: multiple lesions involving 2 noncontiguous body regions
T3b: multiple lesions involving ≥ 3 body regions
N
N0: No clinical or pathologic lymph node involvement
N1: Involvement of 1 peripheral lymph node region that drains an area of current or prior skin involvement
N2: Involvement of 2 or more peripheral lymph node regions or involvement of any lymph node region† that does not drain an area of current or prior skin involvement
N3: Involvement of central lymph nodes
M
M0: No evidence of extracutaneous non-lymph node disease
M1: Extracutaneous non-lymph node disease present

Figure 14 : Classification TNM des lymphomes cutanés autres que MF et SS [108]

Les MZL et FCL sont généralement de bons pronostics avec une évolution indolente malgré le risque de récurrence [109]. La survie à 5 ans du FCL est estimée à 95%, celle des MZL à 98% [110]. La dissémination extracutanée est quant à elle très rare [56].

Pour confirmer le diagnostic de CBCL primitif, une atteinte systémique doit être éliminée [111]. Plusieurs examens complémentaires sont recommandés (Figure 15) : bilan biologique, imagerie (scanner ou TEP scanner), +/- biopsie de moelle, afin d'établir le stade du lymphome.

Complete history/review of systems and physical examination
Laboratory studies
Complete blood count, comprehensive serum chemistries, serum LDH
Whenever indicated, relevant flow cytometric studies of peripheral blood mononuclear cells
Imaging studies*
CT of chest, abdomen and pelvis with contrast alone or with whole-body PET (¹⁸ F-FDG); include CT or ultrasound of neck if clinically indicated
Whole-body integrated PET/CT (as alternative imaging study to the standard contrast-enhanced CT)
Bone marrow biopsy and aspirate†
Required in cutaneous lymphomas with intermediate to aggressive clinical behavior as categorized in the WHO-EORTC classification
Should be considered in cutaneous lymphomas with indolent clinical behavior, but not required unless indicated by other staging assessments
Additional studies as indicated clinically

Figure 15 : Examens complémentaires recommandés pour la classification [108]

D. Traitements

Plusieurs options thérapeutiques existent pour la prise en charge des CBCL. Du fait d'évolutions le plus souvent indolentes, les traitements locaux sont généralement

suffisant et à considérer en première intention pour les formes localisées.

Cependant, une abstention thérapeutique et une surveillance se justifient en cas de lésion unique ou de plusieurs petites lésions.

1) Locaux

Les **topiques** comme les dermocorticoïdes et l'imiquimod sont des options thérapeutiques [102].

La **chirurgie** est un traitement envisageable pour la prise en charge de CBCL localisé. Son efficacité semble similaire à la radiothérapie, sans les complications locales (à savoir une ulcération chronique sans cicatrisation, une atrophie cutanée, une dépilation, des télangiectasies en regard de la zone traitée...) [111,112].

Cependant, en cas de grande lésion localisée ou d'atteinte du visage, la radiothérapie est à privilégier afin d'éviter des cicatrices délabrantes [102].

En cas de lésion résécable, le plus souvent unique, la chirurgie est à envisager comme première option thérapeutique [67].

La **radiothérapie** est un traitement efficace pour la prise en charge de CBCL permettant une réponse objective chez 100% des patients traités dont 99% de réponse complète. Le taux de rechute n'est cependant pas négligeable variant de 29% à 60% en fonction du sous-type histologique mais avec une survie spécifique à 5 ans de 95 à 97% [113]. Cependant, les effets secondaires aigus et tardifs sont fréquents [111].

La **radiothérapie faible dose** est une alternative thérapeutique. Elle permet une réponse objective et un contrôle local similaire ainsi qu'une diminution des effets secondaires. Il pourrait s'agir d'une nouvelle stratégie thérapeutique pour les patients

atteints de CBCL avec possibilité de ré irradiation selon le schéma standard en l'absence de réponse complète obtenue [114–116]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir sa place dans la stratégie thérapeutique des CBCL indolents.

2) Généraux

Le **rituximab** est un traitement systémique fréquemment utilisé pour la prise en charge des CBCL.

Plusieurs séries rétrospectives ont été publiées rapportant l'efficacité du rituximab **intraveineux** dans de petites cohortes avec un taux de réponse objective variant de 87 à 100% [117,118]. Ce traitement est une option thérapeutique pour la prise en charge de CBCL avec multiples lésions cutanées lorsqu'un traitement local ne semble pas envisageable.

L'injection **intra-lésionnelle** de rituximab a également montré son efficacité avec un taux de réponse objective de 94% [119]. Il pourrait s'agir d'une alternative aux perfusions de rituximab pour des formes pauci-lésionnelles. Les effets secondaires sont minimes, le plus souvent liés à la douleur provoquée par l'injection n'entraînant pas de toxicités systémiques ni cutanées. Les doses nécessaires pour obtenir une réponse complète seraient plus faibles que celles utilisées en traitement intraveineux [119,120]. Cependant, l'efficacité du traitement est uniquement locale, ne prévenant pas l'apparition de nouvelles lésions à distance.

Enfin, le rituximab en **sous-cutanée** est une autre alternative permettant une meilleure tolérance et une diminution du temps d'administration tout en maintenant une efficacité similaire [121]. Il dispose d'une AMM, en relais de la forme

intraveineuse, dans la prise en charge des lymphomes non hodgkinien folliculaires et agressif diffus à grandes cellules B [122]. Par extension, cela pourrait se discuter dans la prise en charge des FCL.

3) La photothérapie dynamique

La PDT a également été décrite comme une option thérapeutique dans une petite série de 3 patients (2 MZL et 1 FCL) avec une atteinte cutanée limitée. Une réponse complète clinique et histologique a été observée chez 100% des patients traités après 1 à 2 séances : 2 patients ont bénéficié d'une seule séance, le 3ème patient a nécessité 2 séances (espacées d'une semaine). Il s'agissait du seul patient antérieurement traité pour son CBCL. Il avait reçu un traitement par radiothérapie avec une rechute clinique à 6 mois de la fin du traitement (malgré une réponse complète initiale) [123].

Cependant, en cas de grandes et/ou multiples lésions, les traitements systémiques, comme le rituximab, semblent plus justifiés [109].

IV. Le rationnel de l'étude

A. Utilisation de la photothérapie dynamique textile dans 2 cas de lymphomes T cutanés localisés

La PDT est un traitement efficace dans la prise en charge des MF. Cependant, la principale limitation repose sur la douleur provoquée pendant les séances (EVA moyenne autour de 5 sur 10) qui peut varier en fonction des sites à traiter (la tête et les mains sont souvent plus sensibles car plus innervées). La tPDT est une nouvelle thérapeutique qui a démontré sa non infériorité dans la prise en charge de KA avec une meilleure tolérance (EVA moyenne proche de 0). Nous avons donc proposé un

traitement par tPDT en alternative à la PDT conventionnelle pour traiter 2 cas de MF pilotrope en raison de la localisation au visage [124] (cf 2ème partie : Article).

En effet, pour les MF de bas stades, localisés les traitements topiques sont recommandés en 1^{ère} intention. Cependant, du fait des effets secondaires, les dermocorticoïdes à répétition sur le visage sont à éviter et la chlorméthine n'est pas recommandée. Les autres thérapeutiques semblent déraisonnables pour des atteintes cutanées très limitées.

B. Utilisation de la photothérapie dynamique dans 4 cas de lymphomes B cutanés localisés

Par ailleurs, suite au travail de Mori et al rapportant l'efficacité de la PDT dans la prise en charge de 3 patients atteints de CBCL [123], nous rapportons 4 cas de CBCL avec multiples lésions traités par PDT [125] (cf 2ème partie : Article).

Du fait de multiples lésions cutanées, les traitements par chirurgie et radiothérapie étaient peu indiqués avec un risque de séquelle esthétique. Le traitement par rituximab avait déjà été réalisé chez 2 des 4 patients, sans efficacité, motivant la réalisation d'un autre traitement, facilement réalisable et avec peu d'effets secondaires, notamment peu de séquelles cicatricielles.

2^{ème} Partie : Articles

Les deux articles ont l'objet d'une publication dans le JAAD Case Report pour la revue de février et mars 2023.

I. Efficacy of textile photodynamic therapy for mycosis fungoides

Elise Toulemonde^{1*}BA, Marion Douxami¹ BA, Sarah Faiz^{1,2} MD, Romain Dubois³ MD, Marie Verhasselt-Crinquette³ MD, Olivier Carpentier^{1,4} MD, Henry Abi Rached¹ MD, Laurent Mortier⁵ MD-PhD

¹ Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, F-59000 Lille, France

² Department of Dermatology, Hospital of Douai, Douai, France

³ Department of Anatomopathology, Biology and Pathology Center Pierre-Marie Degand, CHU Lille, Lille, France

⁴ Department of Dermatology, Hospital of Roubaix, Roubaix, France

⁵ Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, CARADERM and University of Lille, U1189 Inserm, F-59000 Lille

Keyword: Cutaneous T-cell lymphoma, CTCL, mycosis fungoides, conventional photodynamic therapy, textile photodynamic therapy, methyl-aminolevulinate, dermaroller, microneedling

A. Introduction

Conventional photodynamic therapy (cPDT) is a useful treatment option in many neoplastic and non-neoplastic skin conditions (1). Multiple studies have shown the efficacy of cPDT in the treatment of early-stage mycosis fungoide (MF) (2), which is the most frequent type of cutaneous lymphoma. It has been shown to have an approximately 50% response rate in some studies (3,4,5). However, this treatment has some limitations. It is often painful which can sometimes lead to treatment discontinuation. *Barrachin et al* published a retrospective study of 24 patients with

early-stage MF treated by cPDT; the average pain scale was score 5 in 33% of the patients (based on a Visual Analog Scale score 0-10) (6). Moreover, some skin regions are difficult to treat (inner thighs, intergluteal fold, neck, and genitals) because of the lamp's characteristics (a stiff, voluminous, and poorly maneuverable device). Additionally, a nonplanar lesion can lead to a nonhomogeneous illumination (7).

On the other hand, textile photodynamic therapy (tPDT) is a new technique of illumination based on a textile flexible light source. It has multiple advantages: the light source is flexible allowing a homogenous illumination of curved surfaces and the treatment is well tolerated (8). It has been described as a noninferior treatment for actinic keratosis compared with cPDT (AKTILITE®, Galderma) and has a significantly lower pain score (9). Indeed, the mean pain level (using a visual analog scale) reported was of 0.4 during the first treatment session and 0.2 during the second session compared with a level of 5 during treatment by cPDT (for both treatment sessions) (8).

We report 2 patients treated by tPDT for early-stage MF showing excellent tolerance during illuminations and good clinical outcomes.

B. Case n°1

An 18-year-old man presented 3 lesions of follicular MF located on the right side of his cheek and neck and left supraclavicular region, with no prior treatment. Diagnosis was established by routine histopathology and immunohistochemistry of skin biopsy samples by a trained pathologist. Histology showed a dense lymphoid pilotropic infiltrate with an important exocytosis, follicular mucin deposits, and positive CD3 and negative CD8 stains (Figure 1). Molecular biology was compatible with follicular MF.

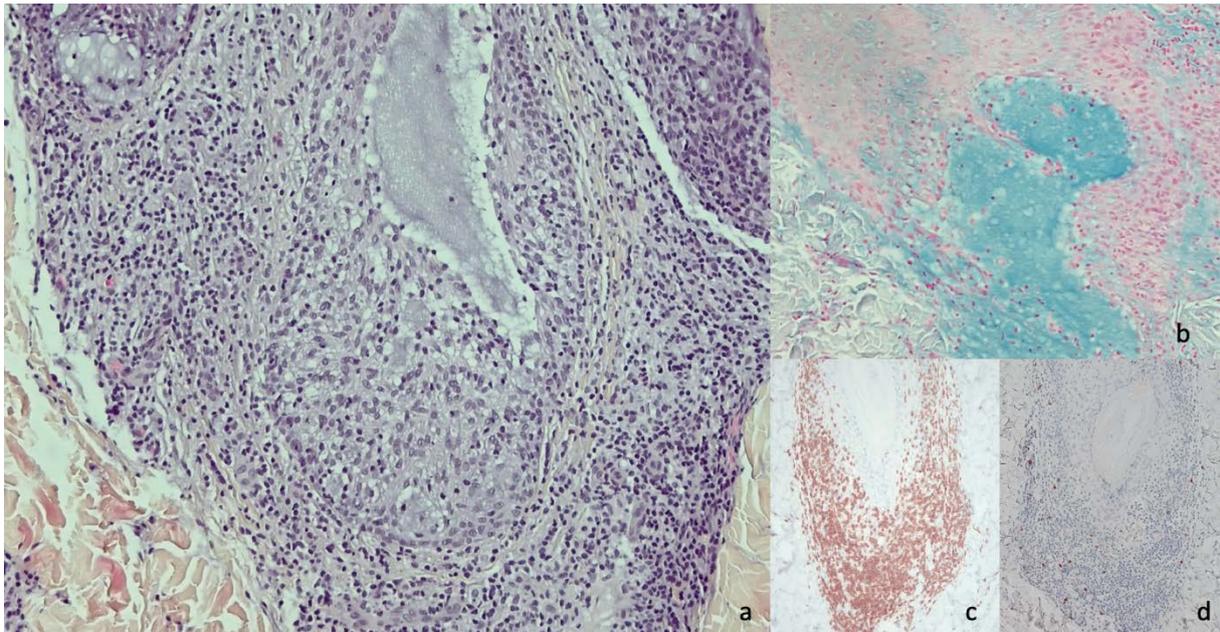


Figure 1: Skin biopsy sample of patient 1 confirming the diagnosis of follicular mycosis fungoid. **(A)** dense pilotropic lymphoid infiltrates and **(B)** mucin deposits. **(C)** Positivity for CD3 staining and **(D)** negativity for CD8 staining.

On clinical examination, no abnormal lymph nodes were found and body surface area involvement was estimated at 1.5%. The MF was stage 1A. The patient was treated with 6 sessions of tPDT, using a protocol involving tPDT illuminations of each MF skin lesion every month for a total of 6 months using methyl aminolevulinate as a photosensitizer. We performed a microneedle abrasion of the skin lesions to enhance targeted drug penetration (10). We then immediately applied methyl aminolevulinate 160 mg/g of cream under a light occlusive dressing for 30 minutes and proceeded to perform illumination (FLUXMEDICARE®, Texinov) for 2.5 hours at a light dose of 12 J/ cm². The tolerance was excellent with an average pain scale of 1.5 varying from 0 to 3. During follow-up, all the treated lesions had a significant reduction in size, infiltration, and associated symptoms, such as pruritus (Figure 2). For example, the lesion on his left supraclavicular region measured 3.6 x 3.9 cm during his first illumination and 1.8 x 1.6 cm at his last illumination.



Figure 2: Mycosis fungoides in patient 1 at **(A)** baseline, with pink plaque on the cheek with follicular accentuation, and **(B)** after the fifth treatment.

However, a couple months after treatment, the patient showed progression of the skin lesions. This suggests that the number of tPDT sessions were insufficient for this patient to achieve a durable response. Following a relapse of his localized skin lesions, we initiated a topical treatment of chlormethine and corticosteroids.

C. Case n°2

A 73-year-old man presented 2 skin lesions of follicular MF located on the right side of the temple and right wrist, confirmed by histopathology and immunohistochemistry. The skin biopsy samples showed a dense follicular lymphocytic infiltrate with comedones, but without mucin deposits. Immunophenotyping results revealed positive stains for CD3 with partial loss of CD7 (Figure 3). Molecular biology was compatible with follicular MF.

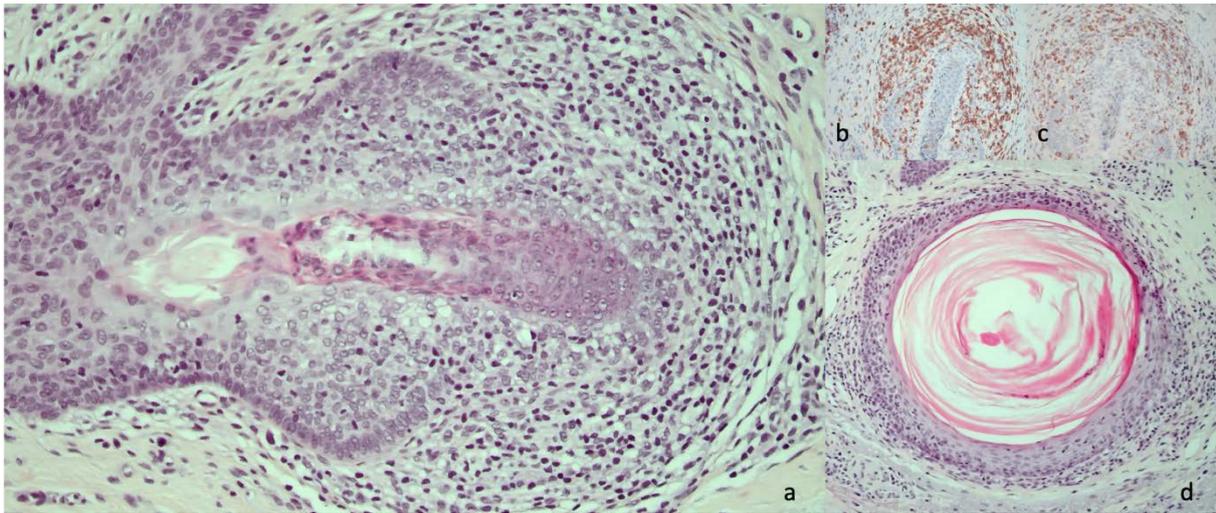


Figure 3: Skin biopsy sample of patient 2 confirming the diagnosis of follicular mycosis fungoide: **(A)**, Dense pilotropic infiltrates without deposition of mucin with **(B)** CD3 expression. **(C)** partial loss of CD7, and **(D)** comedones

He had been previously unsuccessfully treated by topical corticosteroids and tacrolimus. His body surface area involvement was 1% and he had no lymphadenopathy by physical examination, consistent with stage IA disease. Three sessions of tPDT were performed on each follicular MF skin lesion. The protocol used was based on illuminations of each MF skin lesion with tPDT every month. A total of 6 sessions were initially scheduled. However, the patient only completed 3 sessions due to an unrelated medical event. The illumination protocol was identical to the case of patient 1. The illuminations were well tolerated with an average pain scale of 1.5. The patient was evaluated 3 months after the last illumination (Figure 4). The lesions showed partial response to treatment with a decrease in size, lesion infiltration, and associated symptoms.

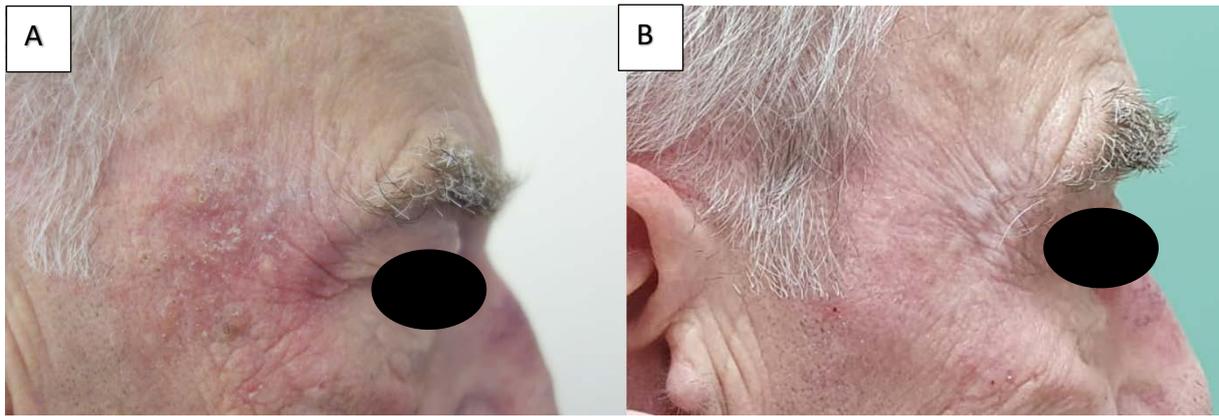


Figure 4: Mycosis fungoides in patient 2 at (A) baseline and (B) 3 months after the 3rd treatment.

D. Discussion

The decision to treat these 2 patients with tPDT was on the basis of the anatomic location of the lesions on the face (cheek and temple). In contrast, cPDT might have resulted in poor tolerance and nonhomogeneous illuminations. These 2 observations highlight the positive clinical outcome of tPDT in the treatment of early-stage MF and associated symptoms, without disease progression during treatment and an excellent tolerance with an average pain scale score of 1.5 for both patients. No treatment discontinuation was observed. Additionally, the technique proved to be easy to use and allowed close patient follow-up.

Additionally, we used a microneedle abrasion of the MF skin lesions to create abrasions of the stratum corneum and increase the penetration of methyl aminolevulinate, assuming that it could boost efficacy of treatment (10).

E. Conclusion

In the treatment of early-stage MF, tPDT appears to be an interesting alternative to cPDT. It has many advantages, especially the low pain scores, which allowed us to perform multiple treatment sessions with good patient adherence to treatment.

Additional studies on larger series are necessary to confirm efficacy of the treatment.

F. References

- (1) Kalka K, Merck H, Mukhtar ARH. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:389-413. DOI: 10.1016/s0190-9622(00)90209-3
- (2) Seyed Jafari S M, Cazzaniga S, Hunger R E. Photodynamic therapy as an alternative for mycosis fungoides: a systemic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018; 153(6):827-832. DOI : 10.23736/S0392-0488.18.05977-1
- (3) Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Peuvrel L, Knol A-C, Allix R et al. Photodynamic therapy with MAL for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(6):890-7. DOI: 10.1016/j.aad.2013.07.047
- (4) Tae Kim S, Young Kang D, Seuk Kang J, Woo Baek J, Seung Jeon Y, Suck Suh K. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol*. 2012. 92(3): 264-8. DOI : 10.2340/00015555-1261
- (5) Fernandez-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Montull C, De Las Heras E, Jaén. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy : results from 12 patients. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2010. 101(9): 785-791.
- (6) Barrachin C, Debu A, Du Tanh A, Girard C, Labau D, Kolonte A et al. Traitement du mycosis fongoïde par photothérapie dynamique: étude rétrospective de 24 cas. *Ann Dermatol et Vénérol*. 2015 ; 142(12) : 451-452. DOI : 10.1016/j.annder.2015.10.061
- (7) Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Lecomte F, Béhal H, Maire C and al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp with the Aklilite CL 128: Is there a cut-off value for PpIX-weighted irradiance for effective treatment? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Jul;35(4):232-237. DOI: 10.1111/phpp.12457
- (8) Vicentini C, Vignion-Dewalle A S, Thecua E, Lecomte F, Maire C, Deleporte P and al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority of a new protocol involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight protocol) compared with the conventional protocol involving irradiation with the Aklilite CL128 lamp. *Br J Dermatol*. 2019. 180(4):765-773. DOI: 10.1111/bjd.17350
- (9) Abi Rached H, Mordon S, Vicentini C, Maire C, Thecua E, Lecomte F and al. Etude de phase II évaluant la non-infériorité et la tolérance du dispositif textile lumineux PHOS-ISTOS comparé à la photothérapie dynamique conventionnelle: un essai randomisé, contrôlé, bi-centrique. *Ann Dermatol et Vénérol*. 2019. 146(125) :A92. DOI : 10.1016/j.annder.2019.09.090
- (10) Champeau M, Vignoud S, Mortier L, Mordon S. Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration? *Journal of Photochemistry and Photobiology B:Biological*. 2019. 197; 111544. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111544

II. **Photodynamic therapy for the treatment of primary cutaneous B-cell marginal zone lymphoma: a series of 4 patients**

Elise Toulemonde¹ BA, Sarah Faiz^{1,2} MD, Romain Dubois³ MD, Marie Verhasselt-Crinquette³ MD, Olivier Carpentier^{1,4} MD, Henry Abi Rached¹ MD, Laurent Mortier⁵ MD-PhD

¹ Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, F-59000 Lille, France

² Department of Dermatology, Hospital of Douai, Douai, France

³ Department of Anatomopathology, Biology and Pathology Center Pierre-Marie Degand, CHU Lille, Lille, France

⁴ Department of Dermatology, Hospital of Roubaix, Roubaix, France

⁵ Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, CARADERM and University of Lille, U1189 Inserm, F-59000 Lille

Keywords: Primary Cutaneous B-cell lymphoma, Cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone lymphoma, photodynamic therapy, methyl-aminolevulinate, dermaroller, microneedling

A. Introduction

Photodynamic therapy (PDT) aims to destroy targeted abnormal cells with the use of a photosensitizer that selectively accumulates in cancerous cells and metabolizes into protoporphyrin IX (PpIX) during incubation. The skin lesions are then exposed to a light source at a specific wavelength based on the absorption spectrum of PpIX (1). This results in a phototoxic reaction leading to the apoptosis of targeted cells (2). Two main photosensitizers are used: 5-aminolevulinic-acid (ALA) and methyl-aminolevulinic (MAL). MAL is described as more lipophilic with deeper penetration of the skin and higher stability than ALA (3,4). MAL-PDT could possibly be more effective for the treatment of deep skin lesions (3).

PDT is used in numerous non-melanoma skin cancers (5,6) and in non-oncological diseases such as infectious or inflammatory pathologies.

A handful of studies have shown promising results of PDT in the treatment of early-stage mycosis fungoides (MF) (7,8). However, little data regarding PDT in cutaneous B-cell lymphomas (CBCL) has been published (9). We report a case series of four patients with marginal zone lymphoma (MZL)-type CBCL treated by PDT.

B. Patients and methods

Four patients with MZL-type CBCL were treated with MAL-PDT. The patients' characteristics are shown in table I. The mean age was 51 years, ranging from 27 to 64. The sex ratio was 1 (2 females and 2 males). All the patients had multiple target skin lesions ranging from 5 to 7 thus PDT was preferred over surgical excision or radiotherapy. The diagnosis was established in all patients by routine histopathology and immunophenotyping on skin biopsy samples by a trained pathologist, with experience in cutaneous lymphomas.

Patient n°	Age	Gender	Prior treatment lines	Number of skin lesions treated
1	64 years old	F	None	5
2	55 years old	M	rituximab, clobetasol	7
3	61 years old	M	rituximab, clobetasol	5
4	27 years old	F	None	7

Table I: clinical characteristics of patients

The patients were staged and confirmed to have skin limited diseases. Half of them had received at least one treatment prior to our study. The treatments were topical high potency corticosteroids (patient 2 and patient 3) and rituximab (patient 2 and patient 3). Both patients previously treated by rituximab had received 8 infusions prior to PDT.

We performed a micro-needle abrasion of the skin lesions by using a dermaroller to enhance drug penetration on the targeted skin lesions. We immediately applied a thin layer of MAL 0.5-1cm beyond the skin lesions (10). MAL was applied under light occlusive dressing for two and a half hours. We then removed the dressing and the excess topical MAL and carried out illumination for 7min30sec with the AKTILITE© device (Galderma, Paris) with a light dose of 37 J/ cm² (11).

Every patient received multiple sessions: patient 1 and patient 2 were treated initially every two weeks, and patient 3 and patient 4 every four weeks. Treatment was carried out until 6 illuminations were completed. Early discontinuation was possible in case of a clinical response confirmed by histopathology.

C. Results

PDT showed effectiveness in all four patients of varying degrees, with both partial and complete responses in one or several lesions. The results are summarized in table II. Out of the four patients treated, two patients (50%) experienced clinical and histological remission of all treated skin lesions (patient 2 and patient 4) after 5 to 6 MAL-PDT sessions (Figure 2A and 2B, 4A and 4B).

Patient n°	Number of PDT sessions	Response to treatment	Duration of response
1	9	2 complete clinical response (Figure 1A and 1B) 1 complete clinical response followed by tumor recurrence 2 partial clinical response	12 and a half months
2	5	Complete clinical and histological response (Figure 2A and 2B)	16 and a half months ongoing response
3	6	Complete clinical response with histological evidence of persistent disease (Figure 3A and 3B)	16 months ongoing clinical response
4	5	Complete clinical and histological response (Figure 4A and 4B)	3 and a half months

Table II: Results to treatment

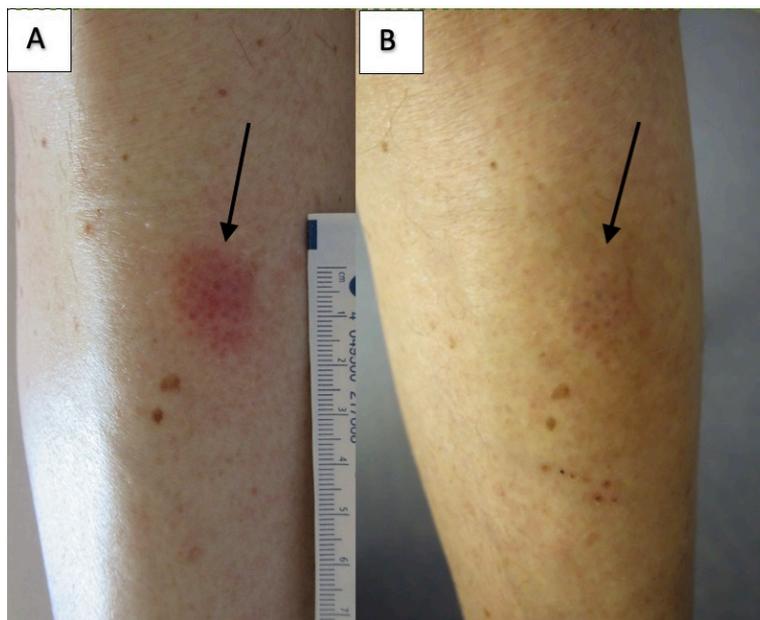


Figure 1A and 1B: Cutaneous B-cell lymphoma of patient n°1 (arrow pointing the skin lesion): A. Before 2nd illumination, B. Before 6th illumination

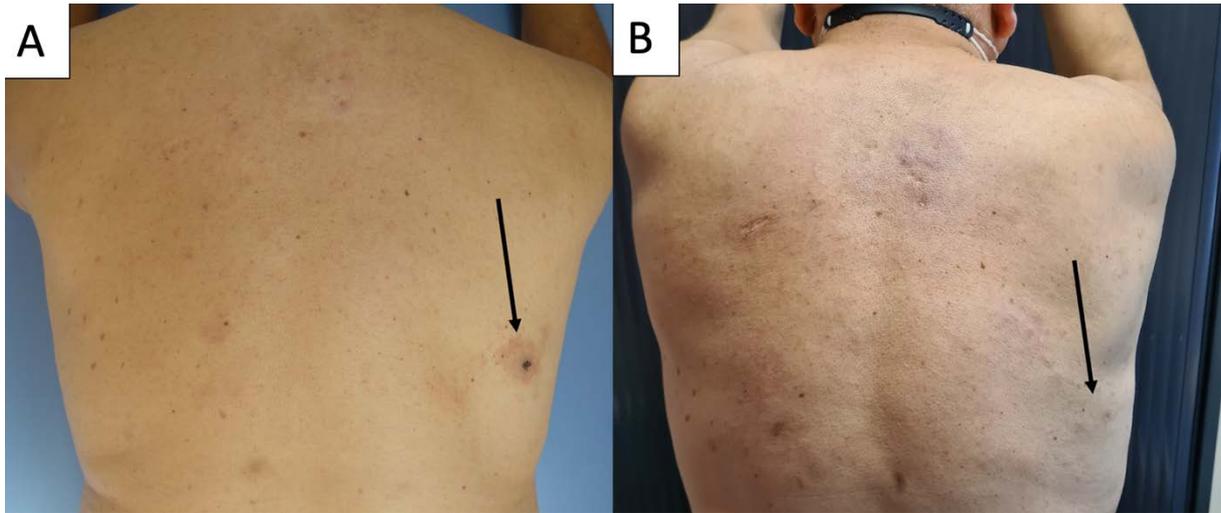


Figure 2A and 2B: Cutaneous B-cell lymphoma of patient n°2: A. Before the 3rd illumination, B. Reevaluation 16 months after the last illumination

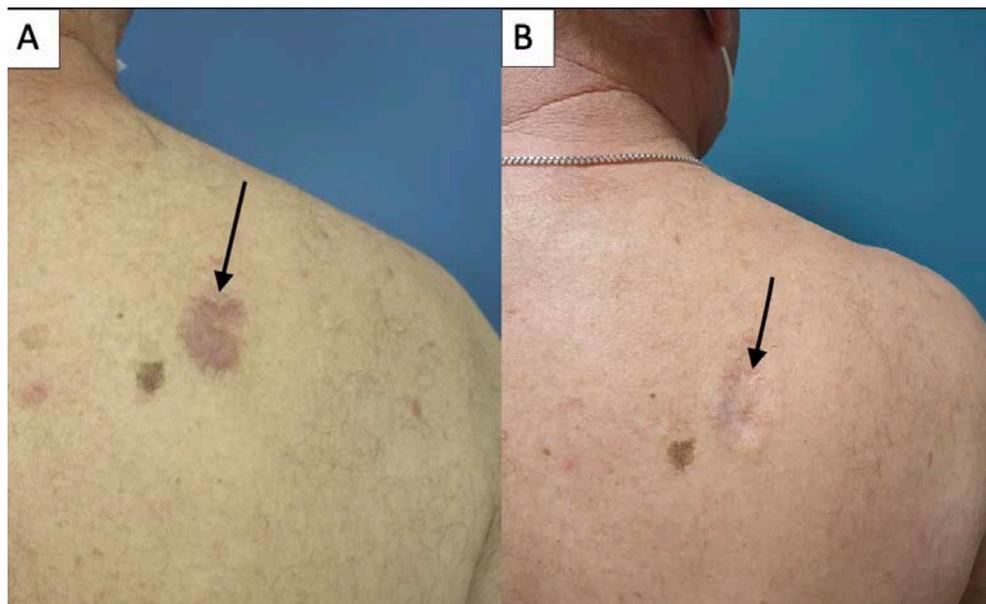


Figure 3A and 3B: Cutaneous B-cell lymphoma of patient n°3 (arrow pointing the skin lesion): A. Before 2nd illumination, B. During follow-up showing clinical response

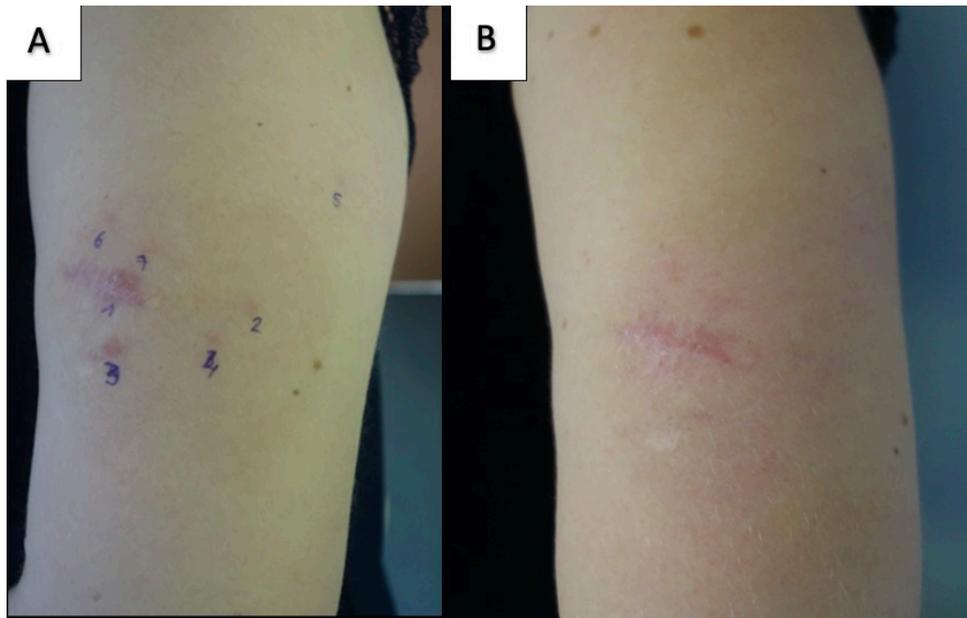


Figure 4A and 4B: Cutaneous B-cell lymphoma of patient n°4: A. Before 2nd illumination, B. One month after 5th illumination

Patient 3 showed clinical response, however a skin biopsy demonstrated histological evidence of persistent disease (Figure 3A and 3B). Patient 1 had a mixed response, with complete resolution of 3 lesions (1 of which later relapsed) and stable disease in 2 others (Figures 1A and 1B). During treatment and follow-up no new lesions were observed.

The tolerance of treatment was moderate for each patient. Patient 1, however, had early termination during two sessions due to pain. Average pain scale was 4.15 ranging from 2 to 9 (based on a Visual Analog Scale score 0-10).

D. Discussion

Several treatment options are available for CBCL, including radiotherapy, high potency topical corticosteroids, local excision, intralesional steroids, topical imiquimod,

and rituximab (2). Our study supports PDT as a potential treatment option for MZL-type CBCL.

Previous studies suggest effectiveness of PDT for the treatment of localized cutaneous T-cell lymphomas such as MF (7,8) which led us to believe it could be a plausible treatment for MZL-type CBCL. The mechanism is based on an accumulation of PpIX in the lymphocytic infiltrate of CBCL after topical use of a photosensitizer (7) and apoptosis of targeted cells during illumination.

A novel aspect of our treatment includes, a micro-needle abrasion of the skin lesions, with the use of a dermaroller, to improve efficacy by enhancing drug penetration as atypical lymphocytes are present in deep skin layers (10,12,13). Photosensitizers such as ALA poorly penetrate intact skin (13) and therefore poorly metabolize to PpIX in the deeper dermis. Microneedling of the skin causes abrasion of the stratum corneum by creating micropores and increases penetration of topical drugs to the dermal layer (3,12,14). The use of microneedles prior to the application of photosensitizers has shown higher PpIX production (15).

By increasing skin penetration of photosensitizers, it could boost the efficacy of PDT, lead to a reduction in dose and a decrease in potential side effects (16).

To our knowledge, only one other study reports the efficacy of PDT in CBCL (1 follicle center, 2 MZL). Our four patients therefore add substantially to the current literature on this topic (9).

We had close follow-up of our patients for a median of 14.25 months. Recurrence after treatment was seen in one patient: patient 4 had local recurrence of 3 lesions measuring 1mm each, three and a half months after the last PDT illumination. PDT,

similar to local treatments, like topical corticosteroids or imiquimod, treats visible lesions and does not prevent the risk of distant relapse. In some cases, efficacy of PDT can be seen after several months of treatment, as we observed in patient 3 who showed clinical response four months after the last PDT illumination. This highlights the need to pursue follow-up after treatment so as not to overlook delayed effectiveness of treatment as well as disease recurrence.

The limits of our study include the small number of patients, the variable illumination protocols based on the absence of codified protocols. Additionally, spontaneous remission of CBCL can be seen, therefore creating a possible confusion bias. Moreover, two patients had a prior treatment by several cycles of rituximab which can take time to show effectiveness and could have altered presumed efficacy of PDT.

In our four cases, PDT was an effective treatment with mild and short-term side effects and could be considered a treatment option for patients with multiple lesions of MZL-type CBCL who fail topical therapy and prefer conservative treatment.

E. Conclusion

PDT seems to be an interesting therapeutic option for localized MZL-type CBCL. Microneedles could increase the efficacy of treatment by enhancing drug penetration. However, illumination protocols are not codified. Further studies with larger series of patients are needed to validate this treatment and establish an optimal illumination scheme. Clinical examination must be pursued as recurrence of skin lesions have been seen.

F. References

- (1) Bartosińska J, Szczepanik-Kułak P, Raczkiewicz D, Niewiedziół M, Gerkowicz A, Kowalczyk D, et al. Topical Photodynamic Therapy with Different Forms of 5-Aminolevulinic Acid in the Treatment of Actinic Keratosis. *Pharmaceutics* 2022;14:346.
- (2) Lang CCV, Ramelyte E, Dummer R. Innovative Therapeutic Approaches in Primary Cutaneous B Cell Lymphoma. *Front Oncol* 2020;10:1163.
- (3) Champeau M, Vignoud S, Mortier L, Mordon S. Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration? *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2019;197:111544.
- (4) Lee C-N, Hsu R, Chen H, Wong T-W. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. *Molecules* 2020;25:5195.
- (5) Piccolo D, Kostaki D. Photodynamic Therapy Activated by Intense Pulsed Light in the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Biomedicines* 2018;6:18.
- (6) Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;42:389–413.
- (7) Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994;31:678–80.
- (8) Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Peuvrel L, Knol A-C, Allix R, et al. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: A prospective open study and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69:890–7.
- (9) Mori M, Campolmi P, Mavilia L, Rossi R, Cappugi P, Pimpinelli N. Topical photodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: A pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:524–6.
- (10) Shi L, Wang H, Chen K, Yan J, Yu B, Wang S, et al. Chinese guidelines on the clinical application of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in dermatology (2021 edition). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2021;35:102340.
- (11) Wulf HC, Heerfordt IM, Philipsen PA. How Much Protoporphyrin IX Must Be Activated to Obtain Full Efficacy of Methyl Aminolevulinate Photodynamic Therapy? Implication for Treatment Modifications. *Pharmaceutics* 2021;14:333.
- (12) Mikolajewska P, Donnelly RF, Garland MJ, Morrow DIJ, Singh TRR, Iani V, et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. *Pharm Res* 2010;27:2213–20.
- (13) Tsai J-C, Chen I-H, Wong T-W, Lo Y-L. In vitro/in vivo correlations between transdermal delivery of 5-aminolevulinic acid and cutaneous protoporphyrin IX accumulation and effect of formulation. *Br J Dermatol* 2002;146:853–62.
- (14) Li D, Hu D, Xu H, Patra HK, Liu X, Zhou Z, et al. Progress and perspective of microneedle system for anti-cancer drug delivery. *Biomaterials* 2021;264:120410.
- (15) Gracielli Sousa RP, de Menezes PFC, Fujita AKL, Requena MB, Govone AB, Escobar A, et al. Microneedles rollers as a potential device to increase ALA diffusion and PpIX production: evaluations by wide-field fluorescence imaging and fluorescence spectroscopy 2014;8926:892614.
- (16) Kulkarni D, Damiri F, Rojekar S, Zehravi M, Ramproshad S, Dhoke D, et al. Recent Advancements in Microneedle Technology for Multifaceted Biomedical Applications. *Pharmaceutics* 2022;14:1097.

Conclusion

La photothérapie dynamique textile semble être une option envisageable pour la prise en charge de mycosis fongoïdes notamment en cas de lésions affichantes et gênantes du visage chez des patients au-delà de toute ressource thérapeutique.

Par ailleurs, la photothérapie dynamique conventionnelle semble être intéressante pour la prise en charge des lymphomes B cutanés, permettant une alternative thérapeutique en cas de multiples lésions résistantes à un traitement local chez des patients fragiles où un traitement par rituximab semble déraisonnable.

Cependant, des études supplémentaires sur de plus grands effectifs sont nécessaires pour confirmer l'efficacité et la tolérance de la photothérapie dynamique textile dans les mycosis fongoïdes et de la photothérapie dynamique conventionnelle dans les lymphomes B cutanés indolents.

Références

- [1] Hong EJ, Choi DG, Shim MS. Targeted and effective photodynamic therapy for cancer using functionalized nanomaterials. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2016;6:297–307. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.01.007>.
- [2] Vicentini C, Tylcz J-B, Maire C, Mordon S, Mortier L. Photothérapie dynamique. *EMC - Dermatologie* 2017;12(2):1–7. [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(16\)41100-3](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(16)41100-3).
- [3] Lang CCV, Ramelyte E, Dummer R. Innovative Therapeutic Approaches in Primary Cutaneous B Cell Lymphoma. *Front Oncol* 2020;10:1163. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01163>.
- [4] Cruz P, Mo H, McConathy W, Sabnis N, Lacko A. The role of cholesterol metabolism and cholesterol transport in carcinogenesis: a review of scientific findings, relevant to future cancer therapeutics. *Frontiers in Pharmacology* 2013;4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00119>.
- [5] Champeau M, Vignoud S, Mortier L, Mordon S. Photodynamic therapy for skin cancer: How to enhance drug penetration? *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2019;197:111544. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111544>.
- [6] Wiegell SR, Stender I-M, Na R, Wulf HC. Pain Associated With Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid or 5-Aminolevulinic Acid Methyl ester on Tape-Stripped Normal Skin. *Archives of Dermatology* 2003;139:1173–7. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.9.1173>.
- [7] Gaál M, Otrosinka S, Baltás E, Ocsai H, Oláh J, Kemény L, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma skin cancer with methyl aminolaevulinate is associated with less pain than with aminolaevulinic acid. *Acta Derm Venereol* 2012;92:173–5. <https://doi.org/10.2340/00015555-1223>.
- [8] Fink C, Enk A, Gholam P. Photodynamic therapy – Aspects of pain management. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2015;13:15–22. <https://doi.org/10.1111/ddg.12546>.
- [9] Acide 5-aminolévulinique : substance active à effet thérapeutique. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-5-aminolevulinique-23012.html> (accessed February 6, 2023).
- [10] Notice patient - METVIXIA 168 mg/g, crème - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=69082804> (accessed February 6, 2023).
- [11] Korshøj S, Sølvsten H, Erlandsen M, Sommerlund M. Frequency of sensitization to methyl aminolaevulinate after photodynamic therapy. *Contact Dermatitis* 2009;60:320–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01548.x>.
- [12] Lee C-N, Hsu R, Chen H, Wong T-W. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. *Molecules* 2020;25:5195. <https://doi.org/10.3390/molecules25215195>.
- [13] Bartosińska J, Szczepanik-Kułąk P, Racziewicz D, Niewiedziół M, Gerkowicz A, Kowalczyk D, et al. Topical Photodynamic Therapy with Different Forms of 5-Aminolevulinic Acid in the Treatment of Actinic Keratosis. *Pharmaceutics* 2022;14:346. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020346>.
- [14] Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler J Joseph F, Glazer SD, Goodman JJ, et al. Photodynamic Therapy With Aminolevulinic Acid Topical Solution and Visible Blue Light in the Treatment of Multiple Actinic Keratoses of the Face and Scalp: Investigator-Blinded, Phase 3, Multicenter Trials. *Archives of Dermatology* 2004;140:41–6. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.1.41>.
- [15] Piccolo D, Kostaki D. Photodynamic Therapy Activated by Intense Pulsed Light in the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer. *Biomedicines* 2018;6:18. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010018>.

- [16] Sawamura T, Tanaka T, Ishige H, Iizuka M, Murayama Y, Otsuji E, et al. The Effect of Coatings on the Affinity of Lanthanide Nanoparticles to MKN45 and HeLa Cancer Cells and Improvement in Photodynamic Therapy Efficiency. *International Journal of Molecular Sciences* 2015;16:22415–24. <https://doi.org/10.3390/ijms160922415>.
- [17] Shi L, Wang H, Chen K, Yan J, Yu B, Wang S, et al. Chinese guidelines on the clinical application of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in dermatology (2021 edition). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2021;35:102340. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102340>.
- [18] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, et al. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011;61:250–81. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>.
- [19] Arits A, Van De Weert M, Nelemans P, Kelleners-Smeets N. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010;24:1452–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03670.x>.
- [20] Ozog DM, Rkein AM, Fabi SG, Gold MH, Goldman MP, Lowe NJ, et al. Photodynamic Therapy: A Clinical Consensus Guide. *Dermatologic Surgery* 2016;42:804. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000800>.
- [21] Queirós C, Garrido PM, Maia Silva J, Filipe P. Photodynamic therapy in dermatology: Beyond current indications. *Dermatologic Therapy* 2020;33:e13997. <https://doi.org/10.1111/dth.13997>.
- [22] Prażmo EJ, Kwaśny M, Łapiński M, Mielczarek A. Photodynamic Therapy As a Promising Method Used in the Treatment of Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016;25:799–807. <https://doi.org/10.17219/acem/32488>.
- [23] Akram Z, Javed F, Hosein M, Al-Qahtani MA, Alshehri F, Alzahrani AI, et al. Photodynamic therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34:167–74. <https://doi.org/10.1111/phpp.12371>.
- [24] Yang L, Chen J, Tong X, Gao L, Ding S, Guo A. Photodynamic therapy should be considered for the treatment of folliculitis decalvans. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2021;35:102356. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102356>.
- [25] Nesi-Reis V, Lera-Nonose DSSL, Oyama J, Silva-Lalucci MPP, Demarchi IG, Aristides SMA, et al. Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2018;21:294–305. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.12.015>.
- [26] Morton C a., McKenna K e., Rhodes L e., on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee and the British Photodermatology Group. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *British Journal of Dermatology* 2008;159:1245–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08882.x>.
- [27] Morton CA, Szeimies R-M, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:536–44. <https://doi.org/10.1111/jdv.12031>.
- [28] Thunshelle C, Yin R, Chen Q, Hamblin MR. Current Advances in 5-Aminolevulinic Acid Mediated Photodynamic Therapy. *Curr Dermatol Rep* 2016;5:179–90. <https://doi.org/10.1007/s13671-016-0154-5>.
- [29] Tsai J-C, Chen I-H, Wong T-W, Lo Y-L. In vitro/in vivo correlations between transdermal delivery of 5-aminolaevulinic acid and cutaneous protoporphyrin IX accumulation and effect of formulation. *Br J Dermatol* 2002;146:853–62. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04715.x>.
- [30] Gracielli Sousa RP, de Menezes PFC, Fujita AKL, Requena MB, Govone AB,

- Escobar A, et al. Microneedles rollers as a potential device to increase ALA diffusion and PpIX production: evaluations by wide-field fluorescence imaging and fluorescence spectroscopy 2014;8926:892614. <https://doi.org/10.1117/12.2040618>.
- [31] Krishnan G, Roberts MS, Grice J, Anissimov YG, Benson HAE. Enhanced transdermal delivery of 5-aminolevulinic acid and a dipeptide by iontophoresis. *Peptide Science* 2011;96:166–71. <https://doi.org/10.1002/bip.21520>.
- [32] Allenby AC, Creasen NH, Edington JAG, Fletcher JA, Schock C. Mechanism of action of accelerants on skin penetration. *British Journal of Dermatology* 1969;81:47–55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1969.tb16061.x>.
- [33] De Rosa FS, Marchetti JM, Thomazini JA, Tedesco AC, Bentley MVLB. A vehicle for photodynamic therapy of skin cancer: influence of dimethylsulphoxide on 5-aminolevulinic acid in vitro cutaneous permeation and in vivo protoporphyrin IX accumulation determined by confocal microscopy. *Journal of Controlled Release* 2000;65:359–66. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00213-8).
- [34] Akker J, Boot K, Vernon D, Brown S, Groenendijk L, Rhoon G, et al. Effect of elevating the skin temperature during topical ALA application on in vitro ALA penetration through mouse skin and in vivo PpIX production in human skin. *Photochemical & Photobiological Sciences : Official Journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* 2004;3:263–7. <https://doi.org/10.1039/b309284d>.
- [35] Gerritsen MJP, Smits T, Kleinpenning MM, Kerkhof PCM van de, Erp PEJ van. Pretreatment to Enhance Protoporphyrin IX Accumulation in Photodynamic Therapy. *DRM* 2009;218:193–202. <https://doi.org/10.1159/000183753>.
- [36] Mamalis A, Koo E, Sckisel GD, Siegel DM, Jagdeo J. Temperature-dependent impact of thermal aminolaevulinic acid photodynamic therapy on apoptosis and reactive oxygen species generation in human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol* 2016;175:512–9. <https://doi.org/10.1111/bjd.14509>.
- [37] Willey A, Anderson RR, Sakamoto FH. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A Pilot Study. *Dermatologic Surgery* 2014;40:1094–102. <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452662.69539.57>.
- [38] Mikolajewska P, Donnelly RF, Garland MJ, Morrow DIJ, Singh TRR, Iani V, et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. *Pharm Res* 2010;27:2213–20. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0227-2>.
- [39] Dsouza L, Ghate VM, Lewis SA. Derma rollers in therapy: the transition from cosmetics to transdermal drug delivery. *Biomed Microdevices* 2020;22:77. <https://doi.org/10.1007/s10544-020-00530-3>.
- [40] Kolde G, Rowe E, Meffert H. Effective photodynamic therapy of actinic keratoses and Bowen's disease using microneedle perforation. *British Journal of Dermatology* 2013;168:450–2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11153.x>.
- [41] Lev-Tov H, Larsen L, Zackria R, Chahal H, Eisen DB, Sivamani RK. Microneedle-assisted incubation during aminolaevulinic acid photodynamic therapy of actinic keratoses: a randomized controlled evaluator-blind trial. *Br J Dermatol* 2017;176:543–5. <https://doi.org/10.1111/bjd.15116>.
- [42] Kulkarni D, Damiri F, Rojekar S, Zehravi M, Ramproshad S, Dhoke D, et al. Recent Advancements in Microneedle Technology for Multifaceted Biomedical Applications. *Pharmaceutics* 2022;14:1097. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051097>.
- [43] Lippert J, Šmucler R, Vlk M. Fractional Carbon Dioxide Laser Improves Nodular Basal Cell Carcinoma Treatment with Photodynamic Therapy with Methyl 5-Aminolevulinic acid. *Dermatologic Surgery* 2013;39:1202–8. <https://doi.org/10.1111/dsu.12242>.
- [44] Hauschild A, Popp G, Stockfleth E, Meyer K-G, Imberger D, Mohr P, et al. Effective

photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Exp Dermatol* 2009;18:116–21. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00770.x>.

[45] Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, Fritsch C, Gardlo K, Morken T, et al. Short incubation with methyl aminolevulinic acid for photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:550–5. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.03029.x>.

[46] Cochrane C, Mordon SR, Lesage JC, Koncar V. New design of textile light diffusers for photodynamic therapy. *Materials Science and Engineering: C* 2013;33:1170–5. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.12.007>.

[47] Vicentini C. Évaluation de dispositifs d'illumination textiles permettant d'améliorer l'efficacité et la tolérance de la Thérapie Photodynamique en Dermatologie: modèle des kératoses actiniques 2019.

[48] Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, Lecomte F, Maire C, Deleporte P, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority of a new protocol involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight protocol) compared with the conventional protocol involving irradiation with the Aktelite CL 128 lamp. *Br J Dermatol* 2019;180:765–73. <https://doi.org/10.1111/bjd.17350>.

[49] Dubois M, Abi Rached H, Dezoteux F, Maire C, Vicentini C, Behal H, et al. Real-life evaluation of the treatment of actinic keratoses by textile photodynamic therapy (FLUXMEDICARE® device). *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2021;34:102213. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102213>.

[50] Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, Pinter-Brown L, Foss F, Geskin L, et al. Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood* 2022;140:419–37. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012057>.

[51] 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* 2019;133:1703–14. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>.

[52] Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064–73. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-184168>.

[53] 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* 2021;184:1059–67. <https://doi.org/10.1111/bjd.19644>.

[54] Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 2023;98:193–209. <https://doi.org/10.1002/ajh.26760>.

[55] Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, Lebbé C, Bouaziz J-D, Battistella M, et al. Epidemiology of Cutaneous T-Cell Lymphomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of 16,953 Patients. *Cancers (Basel)* 2020;12:2921. <https://doi.org/10.3390/cancers12102921>.

[56] Willemze R. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768–85. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3502>.

[57] Cerroni L. Mycosis fungoides—clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2018;37:2–10. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2018.002>.

[58] Wollina U. Cutaneous T cell lymphoma: update on treatment. *International Journal of Dermatology* 2012;51:1019–36. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05337.x>.

[59] 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* 2018;29:iv30–40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy133>.

- [60] Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer* 2018;93:47–56. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.076>.
- [61] Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. *Archives of Dermatology* 2003;139:857–66. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.857>.
- [62] Pulitzer M, Myskowski PL, Horwitz SM, Querfeld C, Connolly B, Li J, et al. Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology* 2014;46:610–6. <https://doi.org/10.1097/PAT.000000000000166>.
- [63] Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood* 2008;112:3082–7. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-154609>.
- [64] Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *British Journal of Dermatology* 2007;157:284–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08008.x>.
- [65] Wobser M, Roth S, Appenzeller S, Houben R, Schrama D, Goebeler M, et al. Targeted Deep Sequencing of Mycosis Fungoides Reveals Intracellular Signaling Pathways Associated with Aggressiveness and Large Cell Transformation. *Cancers* 2021;13:5512. <https://doi.org/10.3390/cancers13215512>.
- [66] Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, Vergier B, Beylot C, Delaunay M, et al. Evidence that an Identical T Cell Clone in Skin and Peripheral Blood Lymphocytes is an Independent Prognostic Factor in Primary Cutaneous T Cell Lymphomas. *J Invest Dermatol* 2001;117:920–6. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01476.x>.
- [67] 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* 2008;112:1600–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-152850>.
- [68] Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. Prise en charge des lymphomes T cutanés : recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2010;137:611–21. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2010.06.021>.
- [69] 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 Vénérologie* 2010;137:523–31. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2010.04.016>.
- [70] Mehta-Shah N, Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, et al. NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2020;18:522–36. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0022>.
- [71] Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas—An update 2021. *Hematological Oncology* 2021;39:46–51. <https://doi.org/10.1002/hon.2850>.
- [72] Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949–54. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.8.949>.
- [73] Pitzalis C, Pipitone N, Bajocchi G, Hall M, Goulding N, Lee A, et al. Corticosteroids inhibit lymphocyte binding to endothelium and intercellular adhesion: an additional mechanism for their anti-inflammatory and immunosuppressive effect. *J Immunol* 1997;158:5007–16.
- [74] Fiche info - LEDAGA 160 microgrammes/g, gel - Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees->

- publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64465866# (accessed February 20, 2023).
- [75] Knobler E. Current management strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Clinics in Dermatology* 2004;22:197–208. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.12.003>.
- [76] Trautinger F. Phototherapy of mycosis fungoides. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2011;27:68–74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2011.00559.x>.
- [77] Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *European Journal of Cancer* 2017;77:57–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>.
- [78] Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatologic Therapy* 2003;16:347–54. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2003.01647.x>.
- [79] Maingon P, Truc G, Dalac S, Barillot I, Lambert D, Petrella T, et al. Radiotherapy of advanced mycosis fungoides: indications and results of total skin electron beam and photon beam irradiation. *Radiother Oncol* 2000;54:73–8. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(99\)00162-0](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00162-0).
- [80] Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994;31:678–80. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81742-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81742-2).
- [81] Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical δ -amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *British Journal of Dermatology* 1994;130:743–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb03412.x>.
- [82] Pileri A, Sgubbi P, Agostinelli C, Infusino SD, Vaccari S, Patrizi A. Photodynamic therapy: An option in mycosis fungoides. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2017;20:107–10. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.004>.
- [83] Kim ST, Kang DY, Kang JS, Baek JW, Jeon YS, Suh KS. Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2012;92:264–8. <https://doi.org/10.2340/00015555-1261>.
- [84] Fernández-Guarino M, Jaén-Olasolo P. Photodynamic therapy in mycosis fungoides. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:393–9. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2012.11.017>.
- [85] Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, Peuvrel L, Knol A-C, Allix R, et al. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: A prospective open study and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69:890–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.047>.
- [86] Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid as a valuable treatment option for unilesional cutaneous T-cell lymphoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006;22:254–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2006.00246.x>.
- [87] Fernández-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Montull C, De Las Heras E, Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results from 12 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:785–91. [https://doi.org/10.1016/S1578-2190\(10\)70717-4](https://doi.org/10.1016/S1578-2190(10)70717-4).
- [88] Barrachin C, Debu A, Du Tanh A, Girard C, Labau D, Kolonte A, et al. Traitement du mycosis fongoïde par photothérapie dynamique : étude rétrospective de 24 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2015;142:S451–2. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.061>.
- [89] Edström DW, Hedblad M-A. Long-term follow-up of photodynamic therapy for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2008;88:288–90. <https://doi.org/10.2340/00015555-0409>.
- [90] Kim YH, Hoppe RT. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Semin Oncol* 1999;26:276–89.
- [91] Panchal MR, Scarisbrick JJ. The utility of bexarotene in mycosis fungoides and Sézary

- syndrome. *Onco Targets Ther* 2015;8:367–73. <https://doi.org/10.2147/OTT.S61308>.
- [92] Duvic M. Histone Deacetylase Inhibitors for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatologic Clinics* 2015;33:757–64. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.05.010>.
- [93] NCCN Guidelines for Patients Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome 2021.
- [94] Zic JA. Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatologic Clinics* 2015;33:765–76. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.05.011>.
- [95] Duarte RF, Boumendil A, Onida F, Gabriel I, Arranz R, Arcese W, et al. Long-Term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A European Society for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party Extended Analysis. *JCO* 2014;32:3347–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5597>.
- [96] Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:4492–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.3241>.
- [97] Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2019;33:149–61. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.08.006>.
- [98] Korgavkar K, Weinstock MA. Changing Incidence Trends of Cutaneous B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol* 2014;134:840–2. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.393>.
- [99] Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, Race, Sex, Stage, and Incidence of Cutaneous Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2012;12:291–6. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.06.010>.
- [100] Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, Franco R, Argenziano G. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. *Frontiers in Oncology* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00651>.
- [101] Russo I, Fagotto L, Sernicola A, Alaibac M. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas in Patients With Impaired Immunity. *Frontiers in Oncology* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01296>.
- [102] Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: Part II. Therapy and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69:343.e1–343.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.06.011>.
- [103] Fava P, Rocuzzo G, Alberti-Violetti S, Grandi V, Pileri A, Pimpinelli N, et al. Cutaneous B-cell lymphomas: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *La Presse Médicale* 2022;51:104109. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104109>.
- [104] Malachowski SJ, Sun J, Chen P-L, Seminario-Vidal L. Diagnosis and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Dermatologic Clinics* 2019;37:443–54. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.004>.
- [105] 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* 2006;24:1376–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6285>.
- [106] Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, van Voorst Vader PC, Sanders CJG, et al. Primary Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma: Clinical and Therapeutic Features in 50 Cases. *Archives of Dermatology* 2005;141:1139–45. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.9.1139>.
- [107] Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018;93:1427–30. <https://doi.org/10.1002/ajh.25224>.
- [108] 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* 2007;110:479–84. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-054601>.

[109] Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab in the Treatment of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: A Review. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:438–45. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.04.001>.

[110] Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokx WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007;25:1581–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6396>.

[111] Krenitsky A, Klager S, Hatch L, Sarriera-Lazaro C, Chen PL, Seminario-Vidal L. Update in Diagnosis and Management of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:689–706. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00704-0>.

[112] Parbhakar S, Cin AD. Primary cutaneous B-cell lymphoma: Role of surgery. *Can J Plast Surg* 2011;19:e12–4. <https://doi.org/10.1177/229255031101900208>.

[113] Senff NJ, Hoefnagel JJ, Neelis KJ, Vermeer MH, Noordijk EM, Willemze R, et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007;143:1520–6. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.12.1520>.

[114] Imber BS, Chau KW, Lee J, Lee J, Casey DL, Yang JC, et al. Excellent response to very-low-dose radiation (4 Gy) for indolent B-cell lymphomas: is 4 Gy suitable for curable patients? *Blood Advances* 2021;5:4185–97. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004939>.

[115] Goyal A, Carter JB, Pashtan I, Gallotto S, Wang I, Isom S, et al. Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:408–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.053>.

[116] Oertel M, Elsayad K, Weishaupt C, Steinbrink K, Eich HT. De-escalated radiotherapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphoma. *Strahlenther Onkol* 2020;196:126–31. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01541-7>.

[117] Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, Trautinger F, Chott A, Streubel B, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009;20:326–30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn636>.

[118] Morales AV, Advani R, Horwitz SM, Riaz N, Reddy S, Hoppe RT, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:953–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.08.005>.

[119] Peñate Y, Hernández-Machín B, Pérez-Méndez L i., Santiago F, Rosales B, Servitje O, et al. Intralesional rituximab in the treatment of indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: an epidemiological observational multicentre study. The Spanish Working Group on Cutaneous Lymphoma. *British Journal of Dermatology* 2012;167:174–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10902.x>.

[120] Maillet-Lebel N, Thibeault M-M. Intralesional rituximab for cutaneous manifestations of systemic B-cell lymphoma. *JAAD Case Rep* 2016;2:334–6. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2016.07.006>.

[121] García-Muñoz R, Quero C, Pérez-Persona E, Domingo-García A, Pérez-López C, Villaescusa-de-la-Rosa T, et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study. *British Journal of Haematology* 2020;188:661–73. <https://doi.org/10.1111/bjh.16227>.

[122] MABTHERA 1 400 mg SC (rituximab) : nouvelle formulation prête à l'emploi dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. VIDAL n.d.

<https://www.vidal.fr/actualites/15943-mabthera-1-400-mg-sc-rituximab-nouvelle-formulation-prete-a-l-emploi-dans-le-traitement-des-lymphomes-non-hodgkiniens.html>

(accessed February 8, 2023).

[123] <. Journal of the American Academy of Dermatology 2006;54:524–6.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.016>.

[124] Toulemonde E, Douxami M, Faiz S, Dubois R, Verhasselt-Crinquette M, Carpentier O, et al. Efficacy of textile photodynamic therapy for mycosis fungoides. JAAD Case Reports 2023;32:11–4. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2022.11.009>.

[125] Toulemonde E, Faiz S, Dubois R, Verhasselt-Crinquette M, Carpentier O, Rached HA, et al. Photodynamic therapy for the treatment of primary cutaneous B-cell marginal zone lymphoma: A series of 4 patients. JAAD Case Reports 2023;33:62–6.

<https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2022.12.020>.

Annexe 1: Article *Efficacy of textile photodynamic therapy for mycosis fungoides* – publié dans le JAAD Case Report en Février 2023

CASE REPORT

Efficacy of textile photodynamic therapy for mycosis fungoides



Elise Toulemonde, BA,^a Marion Douxami, BA,^a Sarah Faiz, MD,^{a,b} Romain Dubois, MD,^c Marie Verhasselt-Crinquette, MD,^c Olivier Carpentier, MD,^{a,d} Henry Abi Rached, MD,^a and Laurent Mortier, MD, PhD^c

Key words: conventional photodynamic therapy; CTCL; cutaneous T-cell lymphoma; dermaroller; methyl aminolevulinate; microneedling; mycosis fungoides; textile photodynamic therapy.

INTRODUCTION

Conventional photodynamic therapy (cPDT) is a useful treatment option in many neoplastic and non-neoplastic skin conditions.¹ Multiple studies have shown the efficacy of cPDT in the treatment of early-stage mycosis fungoides (MF),² which is the most frequent type of cutaneous lymphoma. It has been shown to have an approximately 50% response rate in some studies.³⁻⁵ However, this treatment has some limitations. It is often painful, which can sometimes lead to treatment discontinuation. Barrachin et al⁶ published a retrospective study of 24 patients with early-stage MF treated with cPDT; the average pain scale was score 5 in 33% of the patients (based on a visual analog scale score of 0-10). Moreover, some skin regions are difficult to treat (inner thighs, intergluteal fold, neck, and genitals) because of the lamp's characteristics (a stiff, voluminous, and poorly maneuverable device). Additionally, a nonplanar lesion can lead to a nonhomogeneous illumination.⁷

On the other hand, textile photodynamic therapy (tPDT) is a new technique of illumination based on a textile flexible light source. It has multiple advantages: the light source is flexible allowing a homogeneous illumination of curved surfaces and the treatment is well tolerated.⁸ It has been described as a noninferior treatment for actinic keratosis compared with cPDT (AKTILITE, Galderma) and has a significantly lower pain score.⁹ Indeed, the mean pain level (using a visual analog scale)

Abbreviations used:

cPDT: Conventional photodynamic therapy
MF: Mycosis fungoides
tPDT: Textile photodynamic therapy

reported was of 0.4 during the first treatment session and 0.2 during the second session compared with a level of 5 during treatment with cPDT (for both treatment sessions).⁸

We report 2 patients treated by tPDT for early-stage MF showing excellent tolerance during illuminations and good clinical outcomes.

CASE 1

An 18-year-old man presented 3 lesions of follicular MF located on the right side of his cheek and neck and the left side of the supraclavicular region, with no prior treatment. Diagnosis was established by routine histopathology and immunohistochemistry of skin biopsy samples by a trained pathologist. Histology showed a dense lymphoid pilotropic infiltrate with an important exocytosis, follicular mucin deposits, and positive CD3 and negative CD8 stains (Fig 1). Molecular biology was compatible with follicular MF. On clinical examination, no abnormal lymph nodes were found and body surface area involvement was estimated at 1.5%. The MF was stage 1A. The patient was treated with 6 sessions of tPDT, using a protocol involving tPDT

From the Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, Lille, France^a; Department of Dermatology, Hospital of Douai, Douai, France^b; Department of Anatomopathology, Biology and Pathology Center Pierre-Marie Degand, CHU Lille, Lille, France^c; Department of Dermatology, Hospital of Roubaix, Roubaix, France^d; and Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, CARADERM and University of Lille, Lille, France.^e

Funding sources: None.

IRB approval status: Reviewed and approved by the University of Lille Hospital (1189).

Correspondence and reprint requests to: Elise Toulemonde, BA, Department of Dermatology, CHRU de Lille: Centre Hospitalier Universitaire de Lille, 2 avenue Oscar Lambret, 59000, Lille, France. E-mail: elise.toulemonde.etu@univ-lille.fr.

JAAD Case Reports 2023;32:11-4.

2352-5126

© 2022 by the American Academy of Dermatology, Inc. Published by Elsevier, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.jdc.2022.11.009>

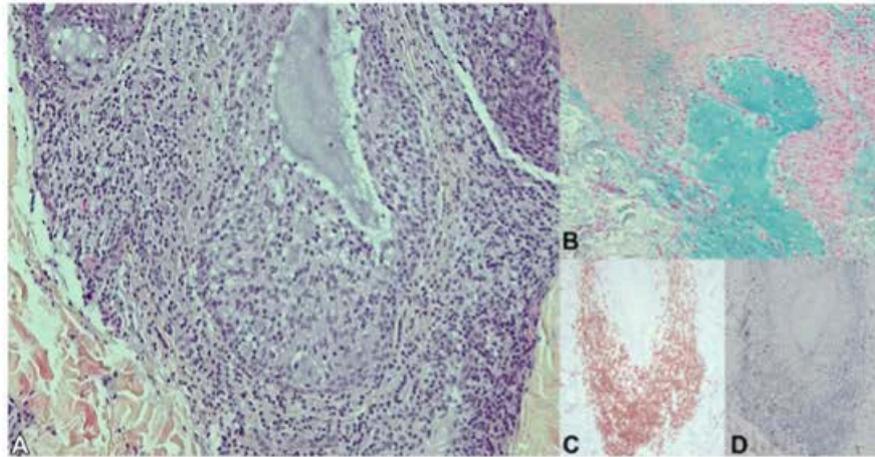


Fig 1. Skin biopsy sample of patient 1 confirming the diagnosis of follicular mycosis fungoides. **A**, dense pilotropic lymphoid infiltrates and **(B)** mucin deposits. **C**, Positivity for CD3 staining. **D**, Negativity for CD8 staining.



Fig 2. Mycosis fungoides in patient 1 at **(A)** baseline, with pink plaque on the cheek with follicular accentuation, and **(B)** after the fifth treatment.

illuminations of each MF skin lesion every month for a total of 6 months using methyl aminolevulinate as a photosensitizer. We performed a microneedle abrasion of the skin lesions to enhance targeted drug penetration.¹⁰ We then immediately applied methyl aminolevulinate 160 mg/g of cream under a light-occlusive dressing for 30 minutes and proceeded to perform illumination (FLUXMEDICARE, Texinov) for 2.5 hours at a light dose of 12 J/cm². The tolerance was excellent with an average pain scale score of 1.5 varying from 0 to 3. During follow-up, all the treated lesions had a significant reduction in size, infiltration, and associated symptoms, such as pruritus (Fig 2). For example, the lesion on his left supraclavicular region measured 3.6 × 3.9 cm during his first illumination and 1.8 × 1.6 cm at his last illumination.

However, a couple of months after the treatment, the patient showed progression of the skin lesions.

This suggests that the number of tPDT sessions were insufficient for this patient to achieve a durable response. Following a relapse of his localized skin lesions, we initiated a topical treatment of chlormethine and corticosteroids.

CASE 2

A 73-year-old man presented 2 skin lesions of follicular MF located on the right side of the temple and right wrist, confirmed by histopathology and immunohistochemistry. The skin biopsy samples showed a dense follicular lymphocytic infiltrate with comedones, but without mucin deposits. Immunophenotyping results revealed positive stains for CD3 with a partial loss of CD7 (Fig 3). Molecular biology was compatible with follicular MF. He had been previously unsuccessfully treated with topical corticosteroids and tacrolimus. His body surface area

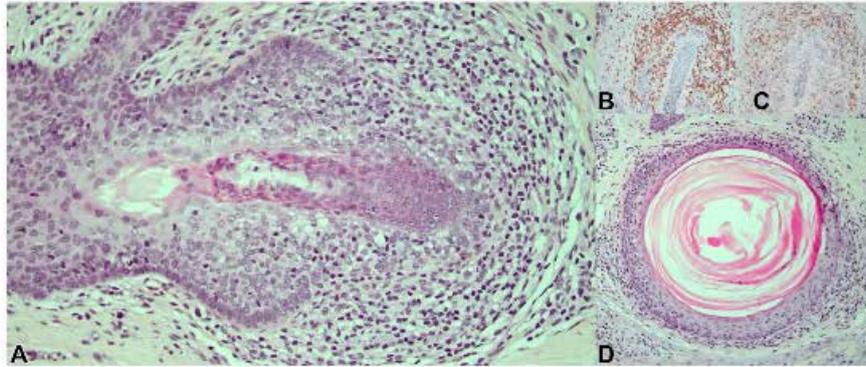


Fig 3. Skin biopsy sample of patient 2 confirming the diagnosis of follicular mycosis fungoides. **A**, Dense pilotropic infiltrates without deposition of mucin with **(B)** CD3 expression, **(C)** partial loss of CD7, and **(D)** comedones.



Fig 4. Mycosis fungoides in patient 2 at **(A)** baseline and **(B)** 3 months after the third treatment.

involvement was 1% and he had no lymphadenopathy by physical examination, consistent with stage IA disease. Three sessions of tPDT were performed on each follicular MF skin lesion. The protocol used was based on illuminations of each MF skin lesion with tPDT every month. A total of 6 sessions were initially scheduled. However, the patient only completed 3 sessions due to an unrelated medical event. The illumination protocol was identical to the case of patient 1. The illuminations were well tolerated with an average pain scale score of 1.5. The patient was evaluated 3 months after the last illumination (Figs 1 and 4). The lesions showed partial response to treatment with a decrease in size, lesion infiltration, and associated symptoms.

DISCUSSION

The decision to treat these 2 patients with tPDT was on the basis of the anatomic location of the lesions on the face (cheek and temple). In contrast, cPDT might have resulted in poor tolerance and nonhomogeneous illuminations. These 2 observations highlight the positive clinical outcome of tPDT in the treatment of early-stage MF and associated

symptoms, without disease progression during treatment and an excellent tolerance with an average pain scale score of 1.5 for both patients. No treatment discontinuation was observed. Additionally, the technique proved to be easy to use and allowed a close patient follow-up.

Additionally, we used a microneedle abrasion of the MF skin lesions to create abrasions of the stratum corneum and increase the penetration of methyl aminolevulinate, assuming that it would boost efficacy of treatment.¹⁰

In the treatment of early-stage MF, tPDT appears to be an interesting alternative to cPDT. It has many advantages, especially the low pain scores, which allowed us to perform multiple treatment sessions with good patient adherence to treatment. Additional studies on larger series are necessary to confirm the efficacy of the treatment.

Conflicts of interest

None disclosed.

REFERENCES

1. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(3):389-413. *J Am*

- Acad Dermatol.* 2000;43(4):609. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(1):150. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90209-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90209-3)
2. Seyed Jafari SM, Cazzaniga S, Hunger RE. Photodynamic therapy as an alternative treatment for mycosis fungoides: a systemic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(6):827-832. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.18.05977-1>
 3. Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, et al. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):890-897. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.047>
 4. Kim ST, Kang DY, Kang JS, Baek JW, Jeon YS, Suh KS. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):264-268. <https://doi.org/10.2340/00015555-1261>
 5. Fernández-Guarino M, Harto A, Pérez-García B, Montull C, De Las Heras E, Jaén P. Plaque-phase mycosis fungoides treated with photodynamic therapy: results from 12 patients. Article in Spanish. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(9):785-791.
 6. Barrachin C, Debu A, Du Tanh A, et al. Traitement du mycosis fongioïde par photothérapie dynamique: étude rétrospective de 24 cas. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2015;142(12):451-452. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.061>
 7. Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp with the Aktelite CL 128: is there a cut-off value for PpIX-weighted irradiance for effective treatment? *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(4):232-237. <https://doi.org/10.1111/phpp.12457>
 8. Vicentini C, Vignion-Dewalle AS, Thecua E, et al. Photodynamic therapy for actinic keratosis of the forehead and scalp: a randomized, controlled, phase II clinical study evaluating the noninferiority of a new protocol involving irradiation with a light-emitting, fabric-based device (the Flexitheralight protocol) compared with the conventional protocol involving irradiation with the Aktelite CL 128 lamp. *Br J Dermatol.* 2019;180(4):765-773. <https://doi.org/10.1111/bjd.17350>
 9. Abi Rached H, Mordon S, Vicentini C, et al. Etude de phase II évaluant la non-infériorité et la tolérance du dispositif textile lumineux PHOS-ISTOS comparé à la photothérapie dynamique conventionnelle: un essai randomisé, contrôlé, bi-centrique. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2019;146(125):A92. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.090>
 10. Champeau M, Vignoud S, Mortier L, Mordon S. Photodynamic therapy for skin cancer: how to enhance drug penetration? *J Photochem Photobiol B.* 2019;197:111544. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111544>

Annexe 2 : Article *Photodynamic therapy for the treatment of primary cutaneous B-cell marginal zone lymphoma : a series of 4 patients* – version préliminaire avant corrections finales dans le JAAD Case Report en Mars 2023

CASE SERIES

Photodynamic therapy for the treatment of primary cutaneous B-cell marginal zone lymphoma: A series of 4 patients



Elise Toulemonde, BA,^a Sarah Faiz, MD,^{a,b} Romain Dubois, MD,^c Marie Verhasselt-Crinquette, MD,^c Olivier Carpentier, MD,^{a,d} Henry Abi Rached, MD,^a and Laurent Mortier, MD, PhD^c

Key words: cutaneous B-cell lymphoma; dermaroller; marginal zone lymphoma; methyl-aminolevulinic acid; microneedling; photodynamic therapy; primary Cutaneous B-cell lymphoma.

INTRODUCTION

Photodynamic therapy (PDT) aims to destroy targeted abnormal cells with the use of a photosensitizer that selectively accumulates in cancerous cells and metabolizes into protoporphyrin IX (PpIX) during incubation. The skin lesions are then exposed to a light source at a specific wavelength based on the absorption spectrum of PpIX.¹ This results in a phototoxic reaction leading to the apoptosis of targeted cells.²

Two main photosensitizers are used: 5-aminolevulinic acid and methyl-aminolevulinic acid (MAL). MAL is described as more lipophilic with deeper penetration of the skin and higher stability than 5-aminolevulinic acid.^{3,4} MAL-PDT could possibly be more effective for the treatment of deep skin lesions.³

PDT is used in numerous non-melanoma skin cancers^{5,6} and in non-oncological diseases such as infectious or inflammatory pathologies.

A handful of studies have shown promising results of PDT in the treatment of early-stage mycosis fungoides.^{7,8} However, little data regarding PDT in cutaneous B-cell lymphomas (CBCL) have been published.⁹ We report a case series of 4 patients with marginal zone lymphoma (MZL)-type CBCL treated by PDT.

Abbreviations used:

CBCL: cutaneous B-cell lymphoma
MAL: methyl aminolevulinic
MZL: marginal zone lymphoma
PDT: photodynamic therapy
PpIX: protoporphyrin IX

PATIENTS AND METHODS

Four patients with MZL-type CBCL were treated with MAL-PDT. The patients' characteristics are shown in [Table 1](#). The mean age was 51 years, ranging from 27 to 64. The sex ratio was 1 (2 females and 2 males). All the patients had multiple target skin lesions ranging from 5 to 7 thus PDT was preferred over surgical excision or radiotherapy. The diagnosis was established in all patients by routine histopathology and immunophenotyping on skin biopsy samples by a trained pathologist, with experience in cutaneous lymphomas. The patients were staged and confirmed to have skin limited diseases. Half of them had received at least 1 treatment prior to our study. The treatments were topical high potency corticosteroids (patient 2 and patient 3) and rituximab (patient 2 and patient 3). Both patients previously treated by rituximab had received 8 infusions prior to PDT.

From the Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, Lille University Hospital, Lille, France^a; Department of Dermatology, Hospital of Douai, Douai, France^b; Department of Anatomopathology, Biology and Pathology Center Pierre-Marie Degand, CHU Lille, Lille, France^c; Department of Dermatology, Hospital of Roubaix, Roubaix, France^d; Department of Dermatology, Claude Huriez Hospital, CARADERM and University of Lille, U1189 Inserm, Lille, France.^e

Funding sources: None.

IRB approval status: We have declared our research to the CNIL (request number 1189).

Patient consent: Consent for the publication of recognizable patient photographs or other identifiable material was

obtained by the authors and included at the time of article submission to the journal stating that all patients gave consent with the understanding that this information may be publicly available.

Correspondence to: Elise Toulemonde, BA, 2 Ave Oscar Lambret, 59000, Lille, France. E-mail: elise.toulemonde.etu@univ-lille.fr. JAAD Case Reports 2023;33:62-6. 2352-5126

© 2023 by the American Academy of Dermatology, Inc. Published by Elsevier, Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.12.020>

Table I. Clinical characteristics of patients

Patient no	Age	Gender	Prior treatment lines	Number of skin lesions treated
1	64 y old	F	None	5
2	55 y old	M	Rituximab, clobetasol	7
3	61 y old	M	Rituximab, clobetasol	5
4	27 y old	F	None	7

We performed a micro-needle abrasion of the skin lesions by using a dermaroller to enhance drug penetration on the targeted skin lesions. We immediately applied a thin layer of MAL 168 mg/g 0.5 to 1 cm beyond the skin lesions.¹⁰ MAL was applied under light occlusive dressing for 2 and a half hours.

We then removed the dressing and the excess topical MAL and carried out illumination for 7 minutes and 30 seconds with the AKTILITE® device (Galderma) with a light dose of 37 J/cm².¹¹



Fig 1. Cutaneous B-cell lymphoma of patient n° 1 (arrows pointing the skin lesion): **(A)** before second illumination. **B,** Before sixth illumination.



Fig 2. Cutaneous B-cell lymphoma of patient n° 2: **(A)** before the third illumination. **B,** Reevaluation 16 months after the last illumination (arrows pointing the skin lesion).

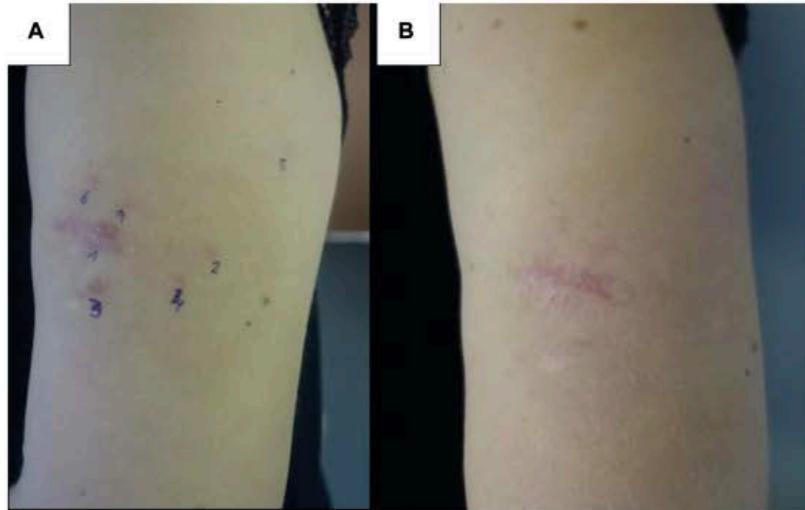


Fig 3. Cutaneous B-cell lymphoma of patient n° 4: (A) before second illumination. B, One month after fifth illumination.

Every patient received multiple sessions: patient 1 and patient 2 were treated initially every 2 weeks and patient 3 and patient 4 every 4 weeks. Treatment was carried out until 6 illuminations were completed. Early discontinuation was possible in case of a clinical response confirmed by histopathology.

RESULTS

PDT showed effectiveness in all 4 patients of varying degrees, with both partial and complete responses in 1 or several lesions. Out of the 4 patients treated, 2 patients (50%) experienced clinical and histological remission of all treated skin lesions (patient 2 and patient 4) after 5 to 6 MAL-PDT sessions (Figs 2, A and B, and 3, A and B). Patient 3 showed clinical response, however a skin biopsy demonstrated histological evidence of persistent disease (Fig 4, A and B). Patient 1 had a mixed response, with complete resolution of 3 lesions (1 of which later relapsed) and stable disease in 2 others (Fig 1, A and B). During treatment and follow-up no new lesions were observed. The results are summarized in Table II.

The tolerance of treatment was moderate for each patient. Patient 1, however, had early termination during 2 sessions due to pain. Average pain scale was 4.15 ranging from 2 to 9 (based on a Visual Analog Scale score 0 to 10).

DISCUSSION

Several treatment options are available for CBCL, including radiotherapy, high potency topical

corticosteroids, local excision, intralesional steroids, topical imiquimod, and rituximab.² Our study supports PDT as a potential treatment option for MZL-type CBCL.

Previous studies suggest effectiveness of PDT for the treatment of localized cutaneous T-cell lymphomas such as mycosis fungoides^{7,8} which led us to believe it could be a plausible treatment for MZL-type CBCL. The mechanism is based on an accumulation of PpIX in the lymphocytic infiltrate of CBCL after topical use of a photosensitizer⁷ and apoptosis of targeted cells during illumination.

A novel aspect of our treatment includes, a micro-needle abrasion of the skin lesions, with the use of a dermaroller, to improve efficacy by enhancing drug penetration as atypical lymphocytes are present in deep skin layers.^{10,12,13} Photosensitizers such as 5-aminolevulinic acid poorly penetrate intact skin¹³ and therefore poorly metabolize to PpIX in the deeper dermis. Microneedling of the skin causes abrasion of the stratum corneum by creating micropores and increases penetration of topical drugs to the dermal layer.^{3,12,14} The use of microneedles prior to the application of photosensitizers has shown higher PpIX production.¹⁵

By increasing skin penetration of photosensitizers, it could boost the efficacy of PDT, lead to a reduction in dose and a decrease in potential side effects.¹⁶

To our knowledge, only 1 other study reports the efficacy of PDT in CBCL (1 follicle center, 2 MZL). Our 4 patients therefore add substantially to the current literature on this topic.⁹

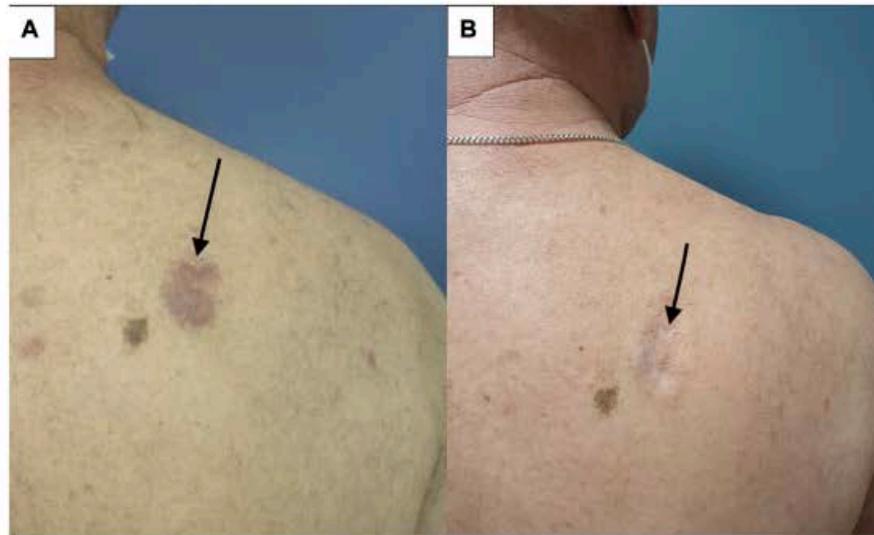


Fig 4. Cutaneous B-cell lymphoma of patient n° 3 (arrows pointing the skin lesion): (A) Before second illumination. B, during follow-up showing clinical response.

Table II. Results to treatment

Patient no	Number of PDT sessions	Response to treatment	Duration of response
1	9	2 complete clinical response (Fig 1, A and B) 1 complete clinical response followed by tumor recurrence 2 partial clinical response	12 and a half months
2	5	Complete clinical and histological response	16 and a half months ongoing response
3	6	Complete clinical response with histological evidence of persistent disease (Fig 2, A and B)	16 months ongoing clinical response
4	5	Complete clinical and histological response (Fig 4, A and B)	3 and a half months

PDT, Photodynamic therapy.

We had close follow-up of our patients for a median of 14.25 months. Recurrence after treatment was seen in 1 patient: patient 4 had local recurrence of 3 lesions measuring 1 mm each, 3 and a half months after the last PDT illumination. PDT, similar to local treatments, like topical corticosteroids or imiquimod, treats visible lesions and does not prevent the risk of distant relapse. In some cases, efficacy of PDT can be seen after several months of treatment, as we observed in patient 3 who showed clinical response 4 months after the last PDT illumination. This highlights the need to pursue follow-up after treatment so as not to overlook delayed effectiveness of treatment as well as disease recurrence.

The limits of our study include the small number of patients, the variable illumination protocols based on the absence of codified protocols. Additionally, spontaneous remission of CBCL can be seen,

therefore creating a possible confirmation bias. Moreover, 2 patients had a prior treatment by several cycles of rituximab which can take time to show effectiveness and could have altered presumed efficacy of PDT.

In our 4 cases, PDT was an effective treatment with mild and short-term side effects and could be considered a treatment option for patients with multiple lesions of MZL-type CBCL who fail topical therapy and prefer conservative treatment.

CONCLUSION

PDT seems to be an interesting therapeutic option for localized MZL-type CBCL. Microneedles could increase the efficacy of treatment by enhancing drug penetration. However, illumination protocols are not codified. Further studies with larger series of patients are needed to validate this treatment and establish an

optimal illumination scheme. Clinical examination must be pursued as recurrence of skin lesions have been seen.

Conflicts of interest

None disclosed.

REFERENCES

- Bartosńska J, Szczepanik-Kulak P, Racziewicz D, et al. Topical photodynamic therapy with different forms of 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratosis. *Pharmaceutics*. 2022; 14:346. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020346>
- Lang CCV, Rameleyte E, Dummer R. Innovative therapeutic approaches in primary cutaneous B cell lymphoma. *Front Oncol*. 2020;10:1163. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01163>
- Champeau M, Vignoud S, Mortier L, Mordon S. Photodynamic therapy for skin cancer: how to enhance drug penetration? *J Photochem Photobiol B*. 2019;197:111544. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111544>
- Lee C-N, Hsu R, Chen H, Wong T-W. Daylight photodynamic therapy: an update. *Molecules*. 2020;25:5195. <https://doi.org/10.3390/molecules25215195>
- Piccolo D, Kostaki D. Photodynamic therapy activated by intense pulsed light in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Biomedicines*. 2018;6:18. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010018>
- Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:389-413. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(00\)90209-3](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(00)90209-3)
- Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:678-680. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(08\)81742-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(08)81742-2)
- Quéreux G, Brocard A, Saint-Jean M, et al. Photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid for paucilesional mycosis fungoides: a prospective open study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:890-897. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.047>
- Mori M, Campolmi P, Mavilia L, Rossi R, Cappugi P, Pimpinelli N. Topical photodynamic therapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:524-526. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.016>
- Shi L, Wang H, Chen K, et al. Chinese guidelines on the clinical application of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in dermatology (2021 edition). *Photodiagnosis Photodynamic Ther*. 2021;35:102340. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102340>
- Wulf HC, Heerfordt IM, Philipsen PA. How much protoporphyrin IX must be activated to obtain full efficacy of methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy? Implication for treatment modifications. *Pharmaceutics*. 2021;14:333. <https://doi.org/10.3390/ph14040333>
- Mikolajewska P, Donnelly RF, Garland MJ, et al. Microneedle pre-treatment of human skin improves 5-aminolevulinic acid (ALA)- and 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL)-induced PpIX production for topical photodynamic therapy without increase in pain or erythema. *Pharm Res*. 2010;27:2213-2220. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0227-2>
- Tsai J-C, Chen I-H, Wong T-W, Lo Y-L. In vitro/in vivo correlations between transdermal delivery of 5-aminolevulinic acid and cutaneous protoporphyrin IX accumulation and effect of formulation. *Br J Dermatol*. 2002;146:853-862. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04715.x>
- Li D, Hu D, Xu H, et al. Progress and perspective of microneedle system for anti-cancer drug delivery. *Biomaterials*. 2021;264:120410. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120410>
- Gracielli Sousa RP, de Menezes PFC, Fujita AKL, et al. Microneedles rollers as a potential device to increase ALA diffusion and PpIX production: evaluations by wide-field fluorescence imaging and fluorescence spectroscopy. *Proc SPIE - Int Soc Opt Eng*. 2014;8926:892614. <https://doi.org/10.1117/12.2040618>
- Kulkarni D, Damiri F, Rojekar S, et al. Recent advancements in microneedle technology for multifaceted biomedical applications. *Pharmaceutics*. 2022;14:1097. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051097>

AUTEUR : Nom : Toulemonde**Prénom :** Elise**Date de soutenance :** 23/03/2023**Titre de la thèse :** Efficacité de la photothérapie dynamique dans le traitement des lymphomes cutanés localisés**Thèse - Médecine - Lille 2023****Cadre de classement :** *Dermatologie et Vénérologie***DES + FST/option :** *Dermatologie et Vénérologie, FST Cancérologie***Mots-clés :** Lymphomes cutanés, Lymphomes T cutanés, Lymphomes B cutanés, Mycosis fongoïdes, Lymphomes B zone marginale, Lymphome B centrolliculaire, photothérapie dynamique, photothérapie dynamique textile**Résumé :**

Introduction : La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement fréquemment utilisé en dermatologie pour la prise en charge de pathologies cancéreuses et non cancéreuses. Elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de kératose actinique, carcinome basocellulaire et maladie de Bowen. Plusieurs publications rapportent son efficacité dans les lymphomes cutanés, notamment les mycosis fongoïdes (MF) et une étude sur des lymphomes B cutanés indolents. Ainsi, nous avons réalisé ce traitement chez 4 patients atteints d'un lymphome B cutané de la zone marginale (MZL). La limite principale du traitement repose sur une tolérance modérée des illuminations dans des zones très innervées comme le visage. La PDT textile (tPDT) a récemment été développée, dotée d'une meilleure tolérance et ayant démontré sa non infériorité pour la prise en charge de KA, laissant supposer une possible efficacité dans les autres indications de la PDT. Nous avons donc réalisé un traitement par tPDT chez 2 patients atteints de MF avec localisation au visage.

Matériel et méthode : Nous avons effectué une dermabrasion des lésions cutanées par dermaroller préalablement à l'application de méthyl amino-lévulinate (MAL) (agent photosensibilisant), dans l'hypothèse d'améliorer l'efficacité de la PDT en facilitant la pénétration de MAL à travers la barrière cutanée. Puis nous avons laissé le MAL sous occlusion pour permettre son incubation. Enfin, nous avons réalisé une illumination des lésions par lumière rouge. Chaque patient a reçu des séances espacées d'un mois.

Résultats : La PDT a montré une efficacité dans la prise en charge des 4 patients atteints de MZL dont une réponse complète clinique et histologique chez 2 patients. La tPDT quant à elle a permis un bon contrôle local avec une diminution en taille et infiltration des lésions. La tolérance pendant les séances de tPDT était excellente avec un score moyen de douleur sur une échelle visuelle analogique de 1,5 (variant de 0 à 10).

Conclusion : La PDT semble être une option thérapeutique pour la prise en charge des MZL. Des études supplémentaires sur de plus gros effectifs restent nécessaire afin de confirmer son efficacité et d'établir sa place dans la stratégie thérapeutique. La tPDT pourrait être une alternative thérapeutique à la PDT en cas de lésion difficilement accessible, non plane et sur des localisations douloureuses.

Composition du Jury :**Président :** Professeur Laurent MORTIER**Assesseurs :** Professeur Franck MORSCHHAUSER, Docteur Olivier CARPENTIER, Docteur Henry ABI RACHED**Directeur de thèse :** Docteur Sarah FAIZ

