

## NOVÉ DIAGNOSTICKÉ, PROGNOSTICKÉ A TERAPEUTICKÉ ASPEKTY PRIMÁRNÍCH KOŽNÍCH LYMFOMŮ

### NEW DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF PRIMARY CUTANEOUS LYMPHOMAS

TICHÝ Mj.<sup>1</sup>, TICHÝ M.<sup>2</sup>, BRYCHTOVÁ S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>KLINIKA CHOROB KOŽNÍCH A POHLAVNÍCH LF UP A FN OLOMOUC

<sup>2</sup> ÚSTAV PATOLOGIE LF UP A FN OLOMOUC

#### Souhrn

Primární kožní lymfomy představují heterogenní skupinu lymfomů z T a B buněk, které se na rozdíl od identických uzlinových protějšků vyznačují zpravidla výrazně lepší prognózou a z toho důvodu vyžadují i aplikaci rozdílných, většinou méně agresivních terapeutických postupů. Diagnostické, prognostické a terapeutické aspekty primárních lymfomů kůže dnes nejlépe definuje WHO-EORTC klasifikace. I tento klasifikační systém se stejně jako předchozí bude dále vyvíjet na základě dynamického rozvoje metod molekulární genetiky a výzkumu nových genových alterací a exprese proteinů, což výsledně umožní další zdokonalení terapeutických schémat pro jednotlivé subtypy kožních lymfomů.

**Klíčová slova:** Primární kožní lymfomy - kožní T-lymfomy - kožní B-lymfomy - WHO- EORTC klasifikace

#### Summary

Primary cutaneous lymphomas (CL) represent a heterogeneous group of T-cell and B-cell lymphomas with mostly different clinical behavior and considerably better prognosis than their nodal lymphoma counterparts. Accordingly, different, usually less aggressive methods of treatment are recommended for CL. Diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of primary cutaneous lymphomas are best defined in the WHO-EORTC classification. We can await another development of this classification scheme following dynamic improvement of molecular genetics methods and investigation of novel genetic alterations and protein expression. This should result in more refined therapeutic schemes for individual subtypes of CL.

**Key words:** Primary cutaneous lymphomas - Cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) - Cutaneous B-cell lymphomas (CBCL) - WHO-EORTC classification

#### Úvod

Jako primární kožní lymfomy jsou definovány všechny T a B lymfomy, které se v době diagnózy manifestují pouze v kůži (1). Kožní lymfomy (CL - Cutaneous Lymphomas) jsou po maligních lymfomech gastrointestinálního traktu druhým nejčastějším místem výskytu extranodálních non-Hodgkinských lymfomů. Jejich roční incidence je uváděna 1: 100 000.

Klasifikace maligních lymfomů prošly mnohaletým vývojem (2). Přibližně v posledním desetiletí se soustředila pozornost na vypracování samostatné klasifikace pro primární lymfomy kůže. Důvodem pro tyto aktivity bylo zjištění, že CL mají zcela odlišné biologické vlastnosti a prognózu než jejich morfologicky identické uzlinové protějšky. Menší agresivita CL tedy vyžadovala i vypracování odlišných, méně razantních terapeutických schémat.

Výsledkem intenzivního výzkumu CL bylo vypracování EORTC klasifikace (European Organization for Research and Treatment of Cancer), která do jisté míry splňovala požadovaná kritéria (3). Současně s EORTC klasifikací však bylo až

doposud pro CL používáno i WHO (World Health Organization) klasifikační schéma (4). I když mezi oběma klasifikačními systémy byla shoda v pohledu na většinu typů kožních lymfomů z T buněk, kontraverzní pohledy na některé typy kožních lymfomů z B buněk vedly k mnoha nejasnostem.

Během let 2003 a 2004 v Lyonu a Curychu na jednáních pracovní skupiny pro CL byl mezi zastánci obou klasifikačních schémat nalezen konsenzus, jehož výsledkem se stala aktualizovaná klasifikace primárních kožních lymfomů, tzv. WHO-EORTC klasifikace (**Tab. 1**).

#### Primární kožní lymfomy z T buněk (CTCL- Cutaneous T-cell Lymphomas)

##### Mycosis fungoides (MF)

Jedná se o nejčastější formu CTCL, tvořící více než 50% všech primárních lymfomů kůže. MF je obvykle epidermotropní lymfom, postihující nejčastěji pacienty ve věku 50-60 let v přibližně stejném poměru pohlaví, vzácně je pozorován u dětí a dospívajících.

Termínem MF by měl být označován pouze klasický tzv. „Alibert-Bazinův“ typ onemocnění, vyznačující se pozvolným průběhem s postupným přechodem iniciálních ekzematoidních projevů do infiltrovaných až tumorózních lézí. Při izolovaném výskytu tumorózních lézí bez předchozích vývojových stádií je diagnóza MF vysoce nepravděpodobná a je nutno uvažovat o jiné variantě CTCL.

**Tab.1 WHO-EORTC klasifikace primárních lymfomů kůže (Blood)**

<i>Kožní lymfomy z T buněk (CTCL - cutaneous T-cell lymphoma)</i>	
<i>a NK buněk (natural killer)</i>	
Mycosis fungoides	
Subtypy mycosis fungoides	
Folikulotropní mycosis fungoides	
Pagetoidní retikulóza	
Granulomatous slack skin	
Sézaryho syndrom	
Leukémie/lymfom dospělých z T buněk	
Primární kožní CD 30+ lymfoproliferativní onemocnění	
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	
Lymfomatoidní papulóza	
Podkožní „panniculitis-like“ T buněčný lymfom	
Extranodální NK/T buněčný lymfom, nazální typ	
Primární kožní periferní T buněčný lymfom, nespecifikovaný	
Primární kožní agresivní epidermotropní T buněčný CD8+ lymfom (provizorní)	
Kožní gamma/delta T buněčný lymfom (provizorní)	
Primární kožní pleomorfní CD4+ lymfom z malých a středně velkých T buněk	
(provizorní)	
<i>Kožní lymfomy z B buněk (CBCL - cutaneous B-cell lymphoma)</i>	
Primární kožní B lymfom z buněk marginální zóny	
Primární kožní lymfom z buněk folikulárních center	
Primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom, varianta na dolních končetinách	
Primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom, ostatní	
Intravaskulární velkobuněčný B lymfom	
<i>Prekurzorové hematologické neoplazma</i>	
Blastický lymfom z NK buněk CD4+/CD56+ (hematodermic neoplasm)	

Histopatologický obraz je v iniciálních stádiích onemocnění necharakteristický a obvykle imituje různé zánětlivé dermatózy lichenoidního a psoriaziformního typu. S progresí lymfomu do infiltrativního stadia se stává příznačným hustý pruhovitý výrazně epidermotropní lymfoidní infiltrát s převahou malých cerebriformních buněk. Za charakteristický rys je považována tvorba intraepidermálních shluků nádorových T lymfocytů, tzv. Pautrierových mikroabscesů. Tento znak je však zachycen pouze v menší části případů (5). V tumorózním stadiu se stává infiltrát difúzním, ztrácí se epidermotropismus a v infiltrátu přibývá velkých buněk s prominujícím jádrem. Může transformovat do CD 30- nebo CD 30+ difúzního velkobuněčného lymfomu, což předznamenává špatnou prognózu (6).

Imunofenotyp nádorových elementů je nejčastěji CD 3+, CD 4+, CD 45 RO+, CD 8- . Vzácně je pozorován fenotyp CD 4-, CD 8+, prognosticky se tyto případy neliší (7). Expresí cytotoxických proteinů ( T-cell intracellular antigen-1 /TIA-1/, granzym B) nádorovými CD 4+ lymfocyty je detekována asi u 10% pacientů s MF, mnohem častější je však u případů s blastickou transformací.

Ve většině případů MF je detekována klonalita T buněčného

receptoru (TCR), stejně jako řada chromozomálních abnormalit. Mezi nejčastější patří delece 10q a alterace tumor supresorových genů p15, p16 a p53. Specifická chromozomální translokace asociovaná s MF však nebyla identifikována (5).

Prognóza onemocnění závisí na jeho stadiu a rozsahu. 10-leté přežití u pacientů s limitovaným postižením (do 10% kožního povrchu) u iniciálních a infiltrativních stádií se pohybuje okolo 97%, u generalizovaného postižení (více než 10% kožního povrchu) ve stejném stadiu je průměrné 10-leté přežití 83%. V tumorózním stadiu se 10-leté přežití pohybuje okolo 42% a u extrakutánní disseminace s uzlinovým postižením okolo 20% (8). Agresivní průběh onemocnění je patrný zejména při transformaci MF do velkobuněčného T lymfomu.

K tradičním metodám léčby patří místní aplikace kortikosteroidů, retinoidů nebo chlormustinu (BCNU), dále fototerapie, fotochemoterapie PUVA a radioterapie. U pokročilých stádií onemocnění je preferována chemoterapie. Stále častěji se v léčbě MF uplatňuje aplikace tzv. biologik (interferon alfa, interleukin - 12), tradičních (acitretin) i nových retinoidů (bexaroten) a na receptory cílených cytotoxických fúzních proteinů (např. DAB 389 IL-2; denileukin diftitox) (9).

### Variety a subtypy MF

Kromě klasického Alibertova-Bazinova typu MF je popsána řada dalších klinických a histologických variant tohoto onemocnění (např. bulózní nebo hyperpigmentovaná forma), které se však od klasické neliší co se týče biologického chování a prognózy a tudíž nejsou vyčleněny jako samostatné jednotky.

Výrazné odlišnosti jsou pozorovány pouze u folikulotropní MF, pagetoidní retikulózy a „granulomatous slack skin“, které budou v následujícím textu stručně charakterizovány.

### Folikulotropní MF

Tato varianta MF předilekčně postihuje kstici a šiji ve formě úporně svědících folikulárně vázaných papulí a nodulů. Ne u všech případů je přítomna mucinózní degenerace vlasových folikulů, proto WHO-EORTC klasifikace upřednostňuje termín folikulotropní MF před tradičním názvem MF s folikulární mucinózou.

Histologický obraz je charakterizován přítomností folikulotropních (pozn. folikulotropní místo epidermotropní) infiltrátů tvořených malými a středně velkými hyperchromními buňkami s cerebriformními jádry, variabilní je příměs velkých buněk. Mucinózní degenerace vlasových folikulů je přítomna ve většině případů.

Imunofenotyp nádorových buněk je obdobný jako u klasické MF, častá je přítomnost blastických CD30+ elementů.

Prognóza onemocnění s 5-letým přežitím 70-80% je podobná jako u tumorózního stadia MF (10).

Vzhledem k perifolikulární lokalizaci a hlubšímu uložení nádorového infiltrátu je onemocnění poměrně rezistentní k méně agresivním metodám léčby. Upřednostňována je radioterapie, alternativně lze použít PUVA terapii v kombinaci s celkově podávanými retinoidy nebo interferonem alfa (10).

### Pagetoidní retikulóza

Jedná se o variantu MF charakterizovanou přítomností solitárních plošných infiltrátů psoriaziformního vzhledu s intraepidermální proliferací nádorových T lymfocytů. Termín pagetoidní retikulóza by měl být rezervován pouze pro lokalizovaný typ (Woringer-Kolopp). Disseminovaný typ (Ketron-Goodman) je nutno klasifikovat jako jiný CTCL, nejčastěji agresivní epidermotropní CD8 + CTCL, kožní gamma/delta T buněčný lymfom nebo jako tumorózní stadium MF (1).

Mikroskopický obraz se shluky četných nádorových lymfocytů v hyperplastické epidermis připomíná obraz Pagetovy choroby. Imunofenotyp je stejný jako u klasické MF.

Prognóza pagetoidní retikulózy je výborná, extrakutánní disseminace nebyla popsána.

V léčbě se uplatňuje chirurgická excize a radioterapie.

### *Granulomatous slack skin*

Jde o extrémně vzácný subtyp CTCL, klinicky charakterizovaný ložisky vzhledu cutis laxa ve flexurálních lokalizacích. Asi u 1/3 pacientů je popisována asociace s Hodgkinovou chorobou nebo klasickou MF (11).

V histologickém obraze dominují granulomatózní infiltráty v korii tvořené atypickými T lymfocyty a makrofágy s příměsí mnohояderných obrovských buněk a ložiskový rozpad elastických vláken.

Prognóza je vesměs příznivá. Přes omezené zkušenosti s léčbou se jeví jako účinná metoda radioterapie a chirurgická excize.

### **Sézaryho syndrom (SS)**

SS je vzácná forma CTCL, prezentující se v klinickém obraze erythrodermií s deskvamací a lichenifikací a subjektivně intenzivním pruritem. Mezi další časté symptomy patří lymfadenopatie, palmoplantární hyperkeratóza, alopecie a onychodystrofie.

K odlišení benigních zánětlivých erythrodermií byla vypracována Mezinárodní společností pro kožní lymfomy (ISCL) tzv. minimální kritéria nemoci (12). Patří mezi ně absolutní počet atypických lymfocytů (Sézaryho buněk) v minimálním počtu 1000/mm<sup>3</sup>, imunofenotypické odchylky (např. poměr CD4/CD8 větší než 10) a zejména průkaz klonality T buněk v periferní krvi pomocí cytogenetických metod.

Histologický obraz SS je podobný jako u MF, někdy chybí epidermotropismus. V lymfatických uzlinách a v kostní dřeni bývá difúzní infiltrace nádorovými buňkami.

Imunofenotyp nádorových buněk je obvykle CD 3+, CD4+, CD8-. Klonalita TCR je důležitým diagnostickým kritériem SS. Často jsou detekovány různé chromozomální abnormality a většinou jsou identické s MF, což podporuje představu o společné patogenezi obou onemocnění. Chromozomální translokace specifická pro SS nalezena nebyla (13).

Prognóza SS je špatná, 5-leté přežití je asi 24%.

V terapii onemocnění se uplatňuje především extrakorporální fotochemoterapie (fotoférez) izolovaně nebo v kombinaci s dalšími metodami (např. interferon alfa). Další léčebnou metodou je aplikace nízkodávkované chemoterapie (chlorambucil, metotrexát). Poměrně dobrou terapeutickou odezvu má aplikace bezarotenu a alemtumuzabu (monoklonální protilátka anti CD52), zatím však pouze v rámci studií (14, 15). Mezi adjuvantní léčebné postupy patří aplikace kortikoidních extern a fotochemoterapie PUVA.

### **Leukémie/lymfom dospělých z T buněk (ATLL - adult T-cell leukemia/lymphoma)**

ATLL je onemocnění etiologicky asociované s virem HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus 1). Kožní léze jsou obvykle sekundárním projevem generalizovaného onemocnění. Jsou však popsány případy tzv. „smouldering“ (doutnající) varianty, charakterizované pouze přítomností kožních symptomů s velmi pozvolnou progresí.

ATLL se vyskytuje endemicky v oblastech s vysokou prevalencí HTLV-1 viru v populaci, jako jsou jižní oblasti Japonska, Jižní Amerika, Karibské ostrovy a centrální Afrika. Choroba se rozvíjí u 1-5% séropozitivní populace po více než dvou dekádách persistence viru v organismu. U většiny pacientů se akutní ATLL manifestuje leukémií, lymfadenopatií, organomegalií a hyperkalcémií. Přibližně 50% pacientů má kožní příznaky ve formě papul, nodulů a tumorů. Kožní symptomy u doutnající varianty jsou velmi podobné MF.

Histologický obraz kožních projevů ATLL může být téměř neodlišitelný od MF. Nádorové T lymfocyty se vyznačují pozitivní expresí CD3, CD4 a CD25. CD8 je negativní.

Klonalita TCR specifická pro HTLV-1 je přítomna ve všech případech a je důležitým znakem v odlišení chronické nebo doutnající varianty ATLL od klasické MF nebo SS (16).

Prognóza akutní formy onemocnění je špatná, přežití se pohybuje od několika týdnů do 1 roku. Doutnající varianta má pro-

trahovanější průběh a delší přežití, je však možný přechod do agresivní formy ATLL (16).

Systémová chemoterapie je nezbytná u většiny případů, u doutnající formy pouze s postižením kůže lze aplikovat léčebné metody platné pro MF (17).

### **Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění**

Skupina těchto onemocnění představuje druhý nejčastější typ kožních T buněčných lymfomů, tvoří asi 30% všech CTCL (1, 2, 3). Řadí se sem primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL), lymfomatoidní papulóza (LyP) a hraniční stavy.

Všeobecně je zastáván názor, že C-ALCL a LyP tvoří spektrum chorob, u kterých pouze histologická kritéria nestačí k jejich vzájemnému odlišení. Pro stanovení definitivní diagnózy a volbu léčebného postupu je nezbytná znalost klinického obrazu a průběhu onemocnění.

Jako hraniční stavy jsou vymezeny případy, kdy se klinickohistopatologické rysy překrývají natolik, že není možné jednoznačně zařazení onemocnění k C-ALCL nebo k LyP.

### *Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL)*

C-ALCL se vyskytuje převážně v dospělosti, 2 až 3 krát častěji u mužů. Klinicky se projevuje tvorbou solitárních, často ulcerujících papulí, nodulů a tumorů. V předchodbě není anamnéza LyP, MF nebo jiného typu CTCL. Vícečetné léze jsou přítomny asi u 20% pacientů. Spontánní regrese onemocnění je možná. Extrakutánní disseminace je popisována asi u 10% případů, přednostně do regionálních lymfatických uzlin.

Histologický obraz tvoří nodulární nebo difúzní infiltrát složený cytomorfologicky z velkých anaplastických buněk s okrouhlými nebo nepravidelými jádry a s promíjícími nukleoly. V 20-25% případů mají nádorové buňky pleomorfni nebo imunoblastický vzhled. Reaktivní pozadí tvořené malými lymfocyty, neutrofilními a eozinofilními leukocyty je výrazné zejména u lézí ulcerovaných.

Diagnostickým imunofenotypickým znakem je exprese CD30 antigenu většinou nádorových buněk (více než 75%) při variabilním úbytku exprimovaných pan T markerů. Na rozdíl od analogických nodulárních lymfomů, nádorové buňky C-ALCL exprimují kožní lymfocytární antigen (CLA), naopak nejsou exprimovány epiteliální membránový antigen (EMA) a kináza anaplastického lymfomu (ALK). Expresí ALK, jako důsledek chromozomální translokace (2;5) (p23;q35) a jejích variant, je charakteristická pro systémový ALCL (18).

Prognóza onemocnění je zpravidla příznivá, 10-leté přežití se pohybuje okolo 90%. Výskyt mnohočetných lézí nebo extrakutánní šíření choroby prognózu nezhoršuje, stejně tak nejsou pozorovány rozdíly v prognóze mezi jednotlivými morfologickými variantami C-ALCL (19).

Terapie solitárních ložisek spočívá v chirurgické excizi nebo radioterapii. U případů s mnohočetnými lézemi je preferována radioterapie nebo aplikace metotrexátu v nízkých dávkách, u případů s prokázanou extrakutánní disseminací je indikována polychemoterapie (19).

### *Lymfomatoidní papulóza (LyP)*

LyP je chronické onemocnění typické střídáním období exacerbací a spontánních remisí. Během 3-12 týdnů dochází spontánně k úplné regresi klinických projevů choroby a po určité době se proces opakuje. Kolem 20% případů LyP derivuje z jiného typu kožního lymfomu, nebo v něj přechází (MF, C-ALCL, m. Hodgkin). Typickým klinickým rysem je tvorba centrálně nekrotických papulí až nodulů, především na trupu a končetinách.

Histologický obraz LyP je velmi variabilní, rozlišovány jsou 3 subtypy onemocnění:

*Typ A* - vyznačuje se přítomností velkých atypických, někdy vícejaderných CD30+ buněk, které tvoří malé shluky nebo jsou roztroušeny ve smíšeném zánětlivém infiltrátu.

Typ B - je nejméně častou variantou (méně než 10% případů), která je charakterizována pruhovitým epidermotropním infiltrátem složeným z malých a středně velkých atypických lymfocytů s cerebriformními jádry stejně jako u MF.

Typ C - histologický obraz je tvořen hustým infiltrátem z velkých atypických CD30+ buněk a je v podstatě shodný s obrazem C-ALCL.

Imunofenotyp nádorových buněk typu A a C je stejný jako u C-ALCL, nádorový infiltrát typu B exprimuje pan T markery, CD3 a CD4, zatímco CD30 je negativní.

Klonalita TCR je přítomná u 60-70% případů LyP, translokace (2; 5) (p23;q35) detekována není (18).

Prognóza LyP je výborná, 5-leté přežití je prakticky 100% (19). Terapie LyP závisí na průběhu onemocnění. U mírných forem s minimem kožních lézí není léčba teoreticky nutná, u rozsáhlejšího postižení se s dobrým efektem uplatňuje nízkodávkovaný metotrexát, retinoidy - zvláště bexaroten, PUVA terapie nebo lokální chemoterapie. Po vysazení léčby dochází k relapsu choroby (19).

### Podkožní „panniculitis-like“ T buněčný lymfom (SPTL)

SPTL je onemocnění postihující děti i dospělé ve stejném poměru pohlaví. Klinický obraz je charakterizován tvorbou solitárních nebo vícečetných podkožních nodulů, které se typicky vyskytují na dolních končetinách a pouze vzácně mohou generalizovat. Extrakutánní disseminace stejně jako rozvoj hemofagocytárního syndromu se objevují zřídka.

Histologicky nacházíme pod intaktní epidermis a dermis nádorový infiltrát v podkoží, který napodobuje obraz panikulitidy. Infiltrát je tvořen malými, středně velkými a někdy i velkými pleomorfními T lymfocyty s hyperchromními jádry a hojnou příměsí makrofágů. Nekrózy, karyorrhexe a cytofagocytóza jsou častým doprovodným rysem.

Pro SPTL je typický alfa/beta+, CD3+, CD4-, CD8+ fenotyp (20). Případy exprimující fenotyp gamma/delta+, CD4-, CD8-, CD56+, které se vyznačují agresivním chováním a velmi špatnou prognózou, WHO-EORTC klasifikace vyčleňuje jako zvláštní typ lymfomu (1).

Na rozdíl od předchozích referencí, které popisovaly rychlý a fatální průběh SPTL, nedávné studie poukazují na většinou protražovaný klinický průběh s lokálními recidivami, ale pouze vzácně s extrakutánní progresí choroby. Průměrně 5-leté přežití je uváděno okolo 80% (20).

V terapii SPTL se podle nedávných studií jeví jako velmi účinné systémově podávané kortikosteroidy, efektivní je rovněž chemoterapie (doxorubicin) a radioterapie (20, 21).

### Extranodální NK/T buněčný lymfom, nazální typ

Jde o lymfom asociovaný konstantně s EBV (Epstein-Barr virus) infekcí. Kůže je druhým nejčastěji postiženým orgánem hned po oblasti nazofaryngu a nosní dutiny a její postižení může být primární nebo sekundární. V obou případech se tento lymfom vyznačuje srovnatelně agresivním chováním s aplikací stejných terapeutických postupů, a proto WHO-EORTC klasifikace upřednostňuje v názvu uvedené sjednocující označení tohoto onemocnění před někdy užívaným názvem „primární kožní NK/T buněčný lymfom, nazální typ“.

Onemocnění nejčastěji postihuje dospělé muže v oblasti Asie, Střední Ameriky a Jižní Afriky. Projevu se tvorbou mnohočetných, často ulcerujících plošných lézí a hrbolů na trupu a končetinách, u nazálního typu lymfomu destruktivními tumorózními lézemi v centrálních partiích obličeje.

Přítomny mohou být systémové příznaky v podobě horečky, celkové slabosti, váhového úbytku nebo rozvoje hemofagocytárního syndromu. Choroba má blízký vztah k leukémii z NK buněk.

Histologicky se tento typ lymfomu vyznačuje přítomností hustého nádorového infiltrátu v korii a podkoží s variabilním epidermotropismem. Cytologicky se jedná o polymorfní infiltrát složený z malých, velkých a převážně středně velkých buněk

s nepravidelnými jádry a světlou cytoplazmou, který má výrazně angiocentrický a angiodestruktivní charakter. Doprovodný smíšený zánětlivý infiltrát je velmi intenzivní.

Nádorové buňky exprimují CD2, CD56, cytoplazmatický CD3E(eta) a cytotoxické proteiny (TIA-1, granzym B, perforin). Povrchový CD3 je negativní. U vzácných CD56- případů je k verifikaci diagnózy nutná detekce EBV in situ hybridizací a pozitivní exprese cytotoxických proteinů (22).

Prognóza nazálního NK/T buněčného lymfomu je nepříznivá, průměrné přežití je méně než 1 rok. Nejvýznamnějším prediktivním faktorem je přítomnost extrakutánního postižení v době diagnózy, jež významně zkracuje dobu přežití (23).

Primární léčebnou metodou je systémová chemoterapie. Variantou onemocnění je tzv. „*Hydroa vacciniforme-like CTCL*“. Jedná se o EBV+, CD8+ T lymfom, postihující děti prakticky výlučně v oblastech Latinské Ameriky a Asie. Klinický obraz se velmi podobá hydroa vacciniformia, prognóza je špatná (24).

### Primární kožní periferní T buněčný lymfom, nespecifikovaný

WHO klasifikace do této kategorie zahrnuje všechny typy T buněčných lymfomů, které není možno přesněji zařadit k některému subtypu lymfomu z T buněk. Na základě nedávných studií byly v této skupině vyčleněny a blíže definovány zatím jako provizorní jednotky *primární kožní agresivní epidermotropní cytotoxický T buněčný CD8+ lymfom*, *kožní gamma/delta T buněčný lymfom* a *primární kožní lymfom z malých a středně velkých CD4+ T buněk*. Všechny ostatní případy, které nesplňují kritéria ani jedné z uvedených provizorních jednotek, jsou klasifikovány jako *primární kožní periferní T buněčný lymfom nespecifikovaný*.

#### *Primární kožní agresivní epidermotropní cytotoxický T buněčný CD8+ lymfom*

(*provizorní jednotka*)

Onemocnění se manifestuje lokalizovaným, častěji však erupitivním výsevem centrálně nekrotických papulí a nodulů. Progrese lymfomu do vnitřních orgánů je běžná.

V histologickém obraze dominuje epidermotropní infiltrát z malých a středně velkých atypických CD8+ lymfocytů s příležitostnou angioinvasivitou. V diferenciální diagnóze je nutno odlišit ostatní CTCL exprimující CD8, tedy část případů MF, pagetoidní retikulózy, LyP a C-ALCL. Odlišení je možné zejména na základě rozdílného klinického obrazu a průběhu jednotlivých onemocnění. Epidermotropní CD8+ cytotoxický lymfom se chová velmi agresivně (25). Průměrné přežití se pohybuje okolo 32 měsíců.

Imunofenotyp nádorových buněk je betaF1+, CD3+, CD4-, CD8+, CD45 RO-, granzym B+, perforin +, TIA-1 +. EBV je negativní.

V léčbě se uplatňuje doxorubicin v kombinaci s dalšími cytostatiky.

#### *Kožní gamma/delta T buněčný lymfom (CGD-TCL; provizorní jednotka)*

Klinický obraz CGD-TCL připomíná výsevem ulceronekrotických papulí a nodulů na trupu a končetinách předchozí jednotku. Vzácná je progrese do uzlin a do kožní dřevě, naopak časté je postižení sliznic, které může být prvotní. Rozlišení primárního a sekundárního kožního postižení není s ohledem na identicky špatnou prognózu účelné stejně jako u extranodálního NK/T buněčného lymfomu. Průměrné přežití se pohybuje okolo 15 měsíců. Onemocnění může být provázeno hemofagocytárním syndromem (1, 26).

Histologicky je přítomen epidermotropní dermální a podkožní infiltrát tvořený klonální proliferací malých a středně velkých gamma/delta pozitivních T lymfocytů. Tyto případy byly dříve klasifikovány jako SPTL s gamma/delta fenotypem. Frekventním rysem je invaze do cév, přítomnost nekrotických a apoptotických buněk.

Imunofenotyp nádorových buněk je gamma/delta +, betaF1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD56+. Naprostá většina CGD-TCL je CD4 a CD8 negativních, naopak intenzivní je exprese cytotoxických proteinů. EBV je negativní (26).

Chemoterapie je nezbytná u všech případů, výsledky léčby jsou neuspokojivé.

#### *Primární kožní pleomorfní CD4+ lymfom z malých a středně velkých T buněk*

(provizorní jednotka).

Klinicky se tento typ CTCL manifestuje tvorbou solitárních tuberů v obličeji, na krku a horních partiích trupu. Výskyt mnohočetných lézí je méně obvyklý.

Pro histologický obraz je charakteristický hustý, difúzní nebo nodulární infiltrát v dermis s variabilně vyjádřeným epidermotropismem. Cytomorfologicky převažují malé a středně velké pleomorfní T lymfocyty nad relativně malou příměsí buněk velkých. Pro odlišení MF je nezbytná absence pro toto onemocnění typických klinických příznaků (3).

Imunofenotyp nádorových buněk je CD3+, CD4+, CD8-, CD30- s variabilní ztrátou exprese pan T markerů. Cytotoxické proteiny exprimovány nejsou (27). Kromě klonality TCR nejsou jiné cytogenetické abnormality detekovány.

Prognóza je velmi dobrá zejména u případů se solitárními lézemi, 5-leté přežití je 60-80% (1, 27).

Optimální léčebná metoda není zatím standardizována. U solitárních lézí je účinná chirurgická excize a radioterapie, u rozsáhlejšího postižení s vícečetnými lézemi je pozorován dobrý efekt cyklofosfamidu a interferonu alfa (1).

#### *Primární kožní periferní T buněčný lymfom, nespecifikovaný*

Do této kategorie spadají všechny CTCL, které nelze zařadit do některé skupiny výše definovaných provizorních jednotek. Postižení jsou obvykle dospělí v podobě solitárních nebo častěji generalizovaných nodulů v kterékoliv lokalizaci.

Histologický obraz je tvořen nodulárními nebo difúzními infiltráty středně velkých a velkých pleomorfních T lymfocytů. Velké nádorové buňky mají nejméně 30% zastoupení (28). Epidermotropismus je nevýrazný nebo chybí úplně.

Nádorové buňky ve většině případů exprimují aberantní CD4 fenotyp s variabilní ztrátou pan T markerů. CD30 je negativní, vzácná je koexprese CD56 (29).

Prognóza je špatná s 5-letým přežitím méně než ve 20% případů. Léčba spočívá v chemoterapii (29).

### **Prekurzorové hematologické neoplazma**

#### **Blastický lymfom z NK buněk CD4+/CD56+ (hematodermic neoplasm)**

Ve WHO klasifikaci je toto onemocnění definováno jako agresivní lymfom s vysokou incidencí kožního postižení a rizikem leukemizace (4). Oproti původním předpokladům nedávné studie ukázaly, že onemocnění nederivuje z NK prekurzorových buněk, ale z plazmacytoidního dendritického prekurzoru (30). V kůži se choroba obvykle manifestuje ve formě solitárních nebo vícečetných nodulů. Více než polovina pacientů má v době diagnózy současné postižení uzlin a kostní dřeni, u ostatních nemocných se v dalším průběhu záhy rozvíjí. Onemocnění je třeba odlišit od myelomonocytární leukémie kůže (20).

Histologicky je přítomen infiltrát bez epidermotropismu, který tvoří převážně středně velké T buňky připomínající lymfoblasty nebo imunoblasty (30). Mitotická aktivita je vysoká. Obvyklý imunofenotyp nádorových buněk je CD4+, CD56+, CD8-, CD7+/-, CD2-/-, CD45 RA+, cytotoxické proteiny ani povrchový či cytoplazmatický CD3 exprimovány nejsou. Pozitivní exprese CD123 a TCL1 je v souladu s předpokládanou histogenezí onemocnění.

Jedná se o chorobu s agresivním průběhem a špatnou prognózou, průměrné přežití je 14 měsíců. Léčba spočívá v chemoterapii v režimech obvyklých pro akutní leukémie (23).

### **Primární kožní lymfomy z B buněk (CBCL-Cutaneous B-cell Lymphomas)**

#### **Primární kožní lymfom z B buněk marginální zóny (PCMZL)**

Do skupiny PCMZL se řadí případy dříve označované jako *primární kožní imunocytom*, dále případy *kožní folikulární lymfoidní hyperplázie s monotypickými plazmocytami* a rovněž případy velmi vzácného *primárního kožního plazmacytomu*. PCMZL je považován za součást širokého spektra extranodálních lymfomů z B buněk marginální zóny často postihujících sliznice, tzv. *MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymfomů* (1). Klinicky se PCMZL zpravidla projevuje tvorbou vícečetných, zpravidla neulcerujících papulí, plaků a nodulů, predilekčně na trupu a končetinách, zvláště na pažích. U malého počtu „evropských“ případů je popisována asociace s infekcí *Borrelia burgdorferi*.

Histologický obraz tvoří nodulární nebo difúzní cytologicky polymorfní infiltráty, složené z malých lymfocytů, centrocytoidních a lymfoplazmacytoidních buněk, plazmocytů a s variabilní příměsí buněk centroblastického nebo imunoblastického vzhledu. Charakteristické jsou folikuly s reaktivními centry a s nápadně rozšířenou marginální zónou, ve které převažují monocytoidní B buňky s nepravidelnými jádry a obšírnou světlou cytoplazmou. V případech s výskytem hojných monotypických plazmocytů a lymfoplazmacytoidních buněk bývají přítomné intracytoplazmatické a intranukleární PAS pozitivní inkluze (31).

Pro imunofenotyp PCMZL je typická exprese pan B markerů (CD20, CD79a) a bcl-2 proteinu. Plazmocytů exprimují CD138, CD79a a monotypický cytoplazmatický Ig (cIg) (31). Reaktivní centra folikulů jsou CD10+, bcl-6+, bcl-2-.

V poslední době byly detekovány některé genetické odchylky. Prokazována je klonalita těžkého řetězce imunoglobulinu (IgH). U části případů PCMZL je přítomna t(14;18)(q32;q21) postihující IGH gen na chromozómu 14 a MLT gen na chromozómu 18 a dále t(3;14)(p14.1; q32) postihující IGH a FOXP1 geny. Ostatní translokace typické pro gastrické MALT lymfomy prokázány nebyly (32).

Prognóza PCMZL je vynikající, 5-leté přežití je 100%. U malého počtu případů byla popsána transformace do difúzního velkobuněčného B lymfomu (31).

V terapii se uplatňuje chirurgická excize solitárních lézí. Radioterapie, systémově podávaný chlorambucil, intralezionálně nebo podkožně aplikovaný interferon alfa a v poslední době i intralezionální aplikace monoklonální protilátky anti CD20 (rituximab) jsou metody rezervované pro pacienty s rozsáhlejšími postiženími (33). U nemocných s častými lokálními recidivami je doporučována topická nebo intralezionální aplikace kortikosteroidů. V případech asociované infekce *Borrelia burgdorferi* je primární léčba antibiotiky (34).

#### **Primární kožní lymfom z buněk folikulárního centra (PCFCL)**

Poměrně charakteristickým klinickým rysem PCFCL je tvorba pozvolna rostoucích papul a hrbolů predilekčně lokalizovaných ve křtici, na čele nebo na trupu, velmi vzácně jsou postiženy dolní končetiny. Typický je výskyt solitárních ložisek, vícečetné léze se objevují pouze u malého počtu nemocných. Extrakutánní diseminace je i u neléčených pacientů vzácná. Histologický obraz je variabilní v závislosti na stádiu excidované léze a na její lokalizaci. V nádorovém infiltrátu, který má nodulární nebo difúzní charakter s charakteristickou hraniční zónou (Grenz zone - intaktní proužek papilárního koría), dominují velké centrocyty s variabilní příměsí centroblastů. Typická folikulární struktura je patrná pouze u iniciálních lézí a s progresí onemocnění se postupně stírá (35).

Pro imunofenotyp nádorových buněk je charakteristická exprese pan B markerů CD20, CD79a. Exprese monotypického povrchového Ig (sIg) je variabilní. Pozitivní exprese CD10 je při-

tomna pouze u lézí s folikulární strukturou (36). MUM-1/IRF4 je negativní. Konstatně je ve všech případech exprimován bcl-6 protein, zatímco bcl-2 protein je negativní na rozdíl od identických nodálních FCCL (37). Pozitivní exprese bcl-2 proteinu a přítomnost translokace t(14;18) popsaná v poslední době u některých případech PCFCL není jednoznačně objasněna, rozhodně však tyto změny zvyšují podezření na sekundární postižení kůže v rámci systémového lymfomu (38).

Konstatně je detekována klonalita lehkých a těžkých řetězců imunoglobulinů. Chromozomální translokace t(14;18), charakteristická pro nodální FCCL a část systémových difúzních velkobuněčných B lymfomů, není u PCFCL většinou přítomna (35).

Prognóza PCFCL je bez ohledu na variabilitu histologického obrazu a rozsah klinického postižení výborná, 5-leté přežití se pohybuje kolem 95%. Silná exprese bcl-2 přítomná u některých případech PCFCL signalizuje horší prognózu (39).

Radioterapie se s dobrým efektem uplatňuje u primárního postižení i u lokálních recidiv, které se objevují asi u 20% nemocných. Dobrý efekt stejně jako u PCMZL má rituximab, chybí však údaje od většího počtu pacientů. Terapie antracyklinem v kombinaci s dalšími cytostatiky je rezervována pro pacienty s rozsáhlým kožním nebo extrakutánním postižením (37).

### **Primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom (PCLBCL) dolních končetin („leg type“)**

Jde o CBCL postihující především starší jedince nad 70 let věku, častěji ženy. Klinicky se onemocnění projevuje tvorbou červenolividných nodulů na dolních končetinách, velmi vzácně i na trupu nebo na hlavě (40). Extrakutánní diseminace je poměrně častá a je spojena s horší prognózou.

Pro histologický obraz jsou typické difúzní infiltráty expandující do podkoží, v nichž prevaluje monotónní populace buněk vzhledu centroblastů a imunoblastů. Mitotická aktivita je vysoká (40).

Nádorové buňky exprimují pan B markery CD20 a CD79a, monotypický sIg a (nebo) cIg. V kontrastu s PCFCL je markantní silná exprese bcl-2 proteinu, a to i v lokalizacích mimo dolní končetiny (41). Většina případů se vyznačuje pozitivní expresí bcl-6 proteinu a MUM-1/IRF4 proteinu, CD10 je vždy negativní (41, 42).

Translokace t(14;18) není navzdory silné expresi bcl-2 proteinu detekována. Mezi časté abnormality patří chromozomální nestabilita 18q a 7p, ztráta 6q a podle posledních studií i translokace myc, bcl-6 a IgH genů (43).

Průměrné 5-leté přežití se pohybuje okolo 55%. Prognózu zhoršuje výskyt mnohočetných lézí. Mírnější průběh mají PCLBCL s lézemi mimo dolní končetiny (40).

Radioterapie je rezervována pouze pro malý počet případů se solitárními lézemi, většinou je nezbytná chemoterapie antracyklinem v kombinaci s dalšími cytostatiky (40). Nadějně se jeví stejně jako u dalších CBCL rituximab, v indikaci PCLBCL však zatím chybí rozsáhlejší zkušenosti (44).

### **Primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom (PCLBCL), ostatní**

Do této kategorie jsou zahrnuty různé morfologické varianty PCLBCL, které nepatří do skupiny PCFCL ani PCLBCL dolních končetin.

*Plazmoblastický lymfom* prakticky výhradně provází HIV infekci nebo jiné imunodeficitní stavy (45).

*Primární kožní „T-cell/histiocyte-rich“ B lymfom* se klinicky a prognosticky velmi podobá PCFCL a PCMZL. Mikroskopický obraz tvoří roztroušené velké B lymfocyty v bohaté doprovodné populaci malých T lymfocytů a histiocytů (46). *Intravaskulární velkobuněčný B lymfom* převážně postihuje CNS, plíce a kůži. U většiny pacientů se jedná o diseminované onemocnění, vyskytují se však i případy s izolovaným postižením kůže. Kožní léze se tvoří zejména na dolních končetinách a na trupu a mají charakter lividních indurovaných plaků, často s přítomností viditelných teleangiektazií. V histologickém obraze dominuje intravaskulární a perivaskulární proliferace velkých B lymfocytů (47). Prognóza diseminovaného onemocnění je špatná, 3leté přežití je asi 22%. Lepší prognózu mají pacienti s izolovaným kožním postižením, kde se 3-leté přežití pohybuje okolo 56%. V léčbě se uplatňuje chemoterapie (47).

### **Závěr**

Vypracování WHO-EORTC klasifikačního schématu primárních lymfomů kůže sjednocuje a upřesňuje některé aspekty výchozích WHO a EORTC klasifikací a je jednoznačným přínosem z pohledu dané problematiky.

Podrobná analýza skupiny primárních kožních lymfomů z B buněk umožňuje detailní rozlišení jednotek indolentních a agresivních, což z pohledu klinika znamená možnost dalšího zdokonalení terapeutických postupů. Další výzkum v oblasti CBCL se v současnosti zaměřuje zejména na sledování prognostického a diagnostického významu bcl-2 a MUM-1/IRF4 proteinů.

Klasifikace některých skupin primárních kožních lymfomů z T buněk je stále poměrně složitá i přes značný pokrok v definování jejich vlastností. Pro stanovení správné diagnózy je nutno věnovat náležitou pozornost správné korelaci klinických, histologických, imunohistochemických a molekulárně genetických aspektů. I přes další pokrok v diagnostice zůstává i v klasifikaci WHO-EORTC kategorie jednotek provizorně řazených. Jde zejména o skupinu primárních kožních periferních T buněčných lymfomů, ve které jsou sice přesněji vyčleněny definované subtypy, často však dochází k překrývání jejich některých charakteristik a bude proto nutné dalším výzkumem řadu těchto nejasností vyřešit. Příkladem mohou být GD-TCL a primární kožní agresivní CD8+ CTCL.

Tyto a některé další vzácné subtypy CTCL, stejně jako pokročilá stadia MF a SS, se vyznačují velmi agresivním chováním a špatnou prognózou. Předětem dalších studií je v těchto případech aplikace nových terapeutických schémat včetně alogenní transplantace kostní dřeně.

Vzhledem k dynamickému rozvoji molekulárně biologických metod lze očekávat další zdokonalování a upřesňování v současné době neaktuálnějšího klasifikačního systému primárních lymfomů kůže a tím i další zlepšování perspektivy nemocných. Relativně nízká incidence této skupiny chorob a složitost problematiky předurčuje soustředění pacientů do specializovaných center zaměřených na diagnostiku a léčbu s nezbytnou úzkou spoluprací dermatologa, hematologa a histopatologa.

### **Literatura**

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785
2. Tichý Mj, Tichý M. Primární lymfomy kůže - aktuální pohled. *Čes-slov Derm*. 2000;75, č.6, s. 312-318

3. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 1997; 90:354-371
4. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of*

- Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press;2001
5. Smoller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:1277-1311
  6. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Farad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*. 1998;92:1150-1159
  7. Whittam LR, Calonje E, Orchard G, Fraser-Andrews EA, Woolford A, Russell-Jones R. CD8-positive juvenile onset mycosis fungoides: an immunohistochemical and genotypic analysis of six cases. *Br J Dermatol*. 2000;143:1199-1204
  8. van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst PC, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136:504-510
  9. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell-Jones R. Joint British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*. 2003;149:1095-1107
  10. van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides: a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. *Arch Dermatol*. 2001;138:191-198
  11. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology*. 2003;206:393-397
  12. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:95-106
  13. Mao X, Lillington D, Scarisbrick JJ, et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sezary syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2002;147:464-475
  14. Duvic M, Cather JC. Emerging new therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatology Clinics*. 2000;18:147-156
  15. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase II study of alemtumuzab (anti-CD52 monoclonal antibody, CAMPATH-1H) in patients with advanced mycosis fungoides. *Blood*. 2003;101:4267-4272
  16. Oshima K, Suzumiya Y, Sato K, et al. Nodal T-cell lymphoma in n HTLV-I-endemic area: proviral HTLV-I DNA, histological classification and clinical evaluation. *Br J Haematol*. 1998;101:703-711
  17. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:611-618
  18. De Couteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large cell lymphoma of nodal origin. *Blood*. 1996;87:3437-3441
  19. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood*. 2000;95:3653-3661
  20. Massone C, Chott A, Metzger D, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:719-735
  21. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol*. 2003;148: 516-525
  22. Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas. *Semin Hematol*. 2003;40:175-184
  23. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004;15: 1097-1108
  24. Chen HH, Hsiao CH, Chiu HC. Hydroa vacciniforme-like primary cutaneous CD8-positive T-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2002;147: 587-591
  25. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJLM, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol*. 1999;155: 483-492
  26. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, et al. Gamma-delta-T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2003;101:3407-3412
  27. von den Driesch P, Coors EA. Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases for years. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:531-535
  28. Beljaards RC, Meijer CJLM, van der Putte SCJ, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma. *J Pathol*. 1994;172:53-60
  29. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*. 2003;102:2213-2219
  30. Jacob MC, Chaperot C, Mossuz P, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003;88:941-955
  31. Li C, Inagaki H, Kuo TT, Huo S, Okabe M, Eimoto T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 Asian cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1061-1069
  32. Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J, et al. t(14;18)(q32; q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood*. 2003;101:2335-2339
  33. Soda R, Constanza A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:207-208
  34. Zenahlik P, Pink-Fuches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L. Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt*. 2000;51:19-24
  35. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: a clinicopathologic and molecular study of 16 cases in support of a distinct entity. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:733-741
  36. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Janssen PM, Fleuren GJ, Meijer CJLM, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol*. 2003;149:1183-1191
  37. Cerroni L, Arzberger E, Pütz B, et al. Primary cutaneous follicular centre cell lymphoma with follicular growth pattern. *Blood*. 2000;95: 3922-3928
  38. Mirza I, Macpherson S, Paproski S, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic, and molecular features. *J Clin Oncol*. 2002;20:647-655
  39. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103:3662-3668
  40. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol*. 2001;19:3602-3610
  41. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance and clinicopathologic subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1538-1545
  42. Paulli M, Viglio A, Vivenza D, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphoma of the leg: histogenetic analysis of a controversial clinicopathologic entity. *Hum Pathol*. 2002;33:937-943
  43. Hallermann C, Kaune K, Siebert R, et al. Cytogenetic aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1495-1502
  44. Brogan BL, Zic JA, Kinney MC, Hu JY, Hamilton KS, Greer JP. Large B-cell lymphoma of the leg: clinical and pathologic characteristics in a North American series. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:223-228
  45. Colomo L, Loong F, Rives S, et al. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic differentiation represent a heterogeneous group of disease entities. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:736-747
  46. Li S, Griffin CA, Mann RB, Borowitz MJ. Primary cutaneous T-cell rich B-cell lymphoma: clinically distinct from its nodal counterpart? *Mod Pathol*. 2001;14:10-13
  47. Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases with special emphasis on the „cutaneous variant“. *Br J Haematol*. 2004;127:173-183

Došlo: 19. 1. 2006  
Prijato: 18. 4. 2006