

Primarni kožni limfomi T/NK – klasifikacija in pregled bolezenskih enot

Janez Jančar

Primarni kožni limfomi (PKL) vznikajo v koži in so ob diagnozi omejeni na kožo. Predstavljajo 2,2 % vseh malignih limfomov (1) in so drugi najpogostejši ekstranodalni limfomi (2). Tako kot limfomi nasploh (nodalni, drugi ekstranodalni) tudi PKL nastanejo po neoplastični preobrazbi ene izmed limfoidnih celic B, T ali NK (celic naravnih ubijalk) in ekspanziji neoplastičnega klona (monoklonske bolezni). Biološko in klinično so heterogena skupina. Primarni kožni limfomi T predstavljajo 80 % vseh PKL (3). Njihova klinična slika, potek in prognoza se razlikujejo od nodalnih (sistemskih) limfomov T s podobno celično sestavo, ki se lahko sekundarno širijo v kožo. Zato je tudi zdravljenje drugačno.

Opredelitev tipa limfoma (diagnoza) sloni na merilih in teoretičnih predpostavkah Klasifikacije novotvorb limfatičnega tkiva SZO*, ki je bila objavljena leta 2008 skupaj z novotvorbami krvotvornega tkiva (4). Izpolnjuje 3 bistvena merila, ki veljajo za sodobne histološke klasifikacije bolezni:

- usklajena je s sodobnimi znanstvenimi dognanji,
- je klinično relevantna,
- je reproducibilna (reproducibilnost pomeni stopnjo diagnostičnega soglasja med dvema ali več patologi; izraža se v odstotkih).

Klasifikacija novotvorb limfatičnega tkiva SZO je seznam bolezenskih enot, ki so opredeljene glede na:

- celično/histološko sestavo,
- imunofenotip,
- značilne citogenetske anomalije,
- klinično sliko.

Vključuje nodalne in ekstranodalne limfome, limfoidne levkemije, Hodgkinov limfom in plazmocitom. Med ekstranodalnimi limfomi so v klasifikacijo uvrščeni tudi vsi znani in po zgornjih merilih opredeljeni primarni kožni limfomi. Seznam je odprt za vključitev morebitnih novih bolezenskih enot in preimenovanje obstoječih.

Klasifikacija novotvorb limfatičnega tkiva SZO (4. izdaja 2008) je nadomestila »hibridno« klasifikacijo primarnih kožnih limfomov EOPZR**, ki jo je prav tako izdala SZO (3. izdaja 2001) (3, 5, 6) in ki so jo doslej uporabljali patologi, onkologi in dermatologi. Razlogi za zamenjavo so predvsem dvoji:

- Klasifikacija novotvorb limfatičnega tkiva SZO (4. izdaja, 2008) vključuje vse PKL, zato posebna (ločena) klasifikacija PKL ni več potrebna. S tem je ohranjena enotna klasifikacija vseh (nodalnih, ekstranodalnih) novotvorb limfatičnega tkiva.
- Spremenila so se merila za opredelitev nekaterih primarnih kožnih limfomov B. Zato so jih v klasifikaciji novotvorb limfa-

tičnega tkiva SZO (4. izdaja, 2008) prerazporedili v biološko in klinično bolj homogene enote.

Primarni kožni zreli (periferni) limfomi T

Fungoidna mikoza
Variante:
folikulotropni tip
pagetoidna retikuloza
»granulomatous slack skin«

Sezaryjev sindrom

Levkemija T odraslih/limfom T odraslih

Primarne kožne limfoproliferativne bolezni, pozitivne za CD30

- primarni kožni anaplastični velikocelični limfom
- limfomatoidna papuloza
- mejni primeri

Podkožni panikulitisu podobni limfom T

Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni

Primarni kožni periferni limfomi T, redki tipi

- primarni kožni gama/delta limfom T
- primarni kožni agresivni epidermotropni citotoksični limfom T, pozitiven za CD8
- primarni kožni limfom T malih/srednje velikih celic, pozitiven za CD4

Novotvorba blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic (pozitivnih za CD4 ali CD56)

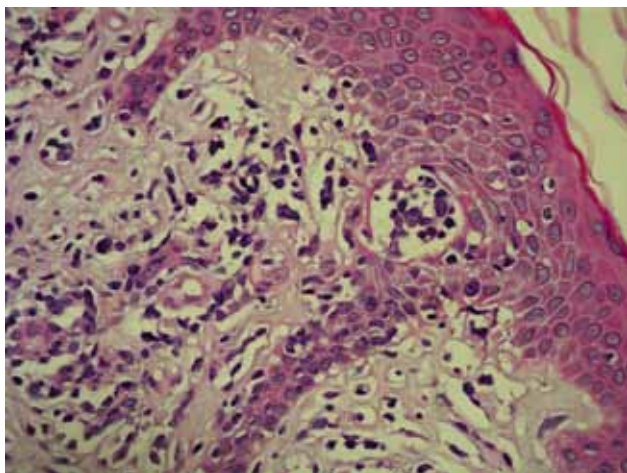
Fungoidna mikoza (slika 1) predstavlja 40 % vseh PKL in je najpogostejši primarni kožni limfom T.

Poteka v 3 zaporednih fazah: začetni ekcematoidni fazi sledi ta faza plakov (tipnih zatrdlin v koži) in tumorska faza (eksofitične, neredko eksulcerirane tvorbe). Bolezen je indolentna (napreduje počasi) in dolgotrajna (lahko traja 10 let in več). V napredujevali fazi se lahko razširi na tkiva in organe zunaj kože (bezgavke, kostni mozeg, periferno kri, notranje organe). V začetni fazi so bolezenske spremembe navadno nespecifične, neredko premalo značilne, da bi postavili zanesljivo histološko diagnozo.

Za bolezen značilne histološke spremembe se razvijajo v stadiju plaka. Histološko najdemo v zgornjem delu dermisa

* SZO: Svetovna zdravstvena organizacija (World Health Organization, WHO)

** EOPZR: Evropska organizacija za proučevanje in zdravljenje raka (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)

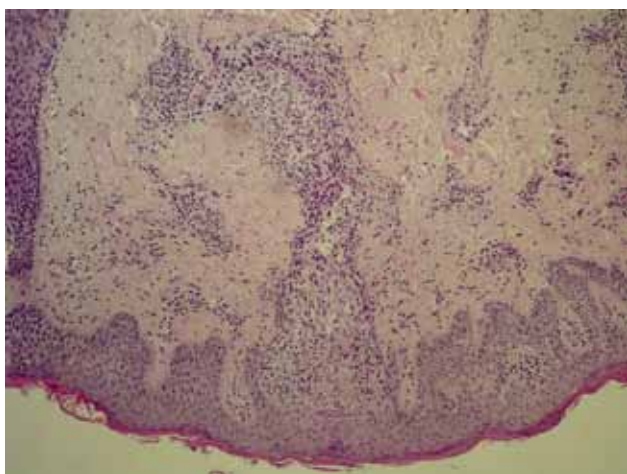


Slika 1. Fungoidna mikoza.

gost, pasast celični infiltrat, ki ga sestavljajo male do srednje velike limfoidne celice T z nepravilno oblikovanimi (cerebriformnimi) jedri. Navadno so infiltratu primešani še eozinofili in v manjši meri plazmatke. Značilen je epidermotropizem s tvorbo skupkov neoplastičnih celic v epidermisu (Pautrierjevi mikroabscesi). Limfoidne celice T so praviloma pozitivne za antigen CD4, redkeje za antigena CD8 in CD56. V tumorski fazi se v infiltratu pojavijo velike, blastne celice, ki so pogosto pozitivne za CD30.

Molekularna detekcija klonalnosti in s tem neoplastične narave lezije s polimerazno verižno reakcijo (PCR) je odvisna od faze bolezni. V začetni fazi je ta preiskava zaradi pičlosti neoplastičnega klona pogosto negativna.

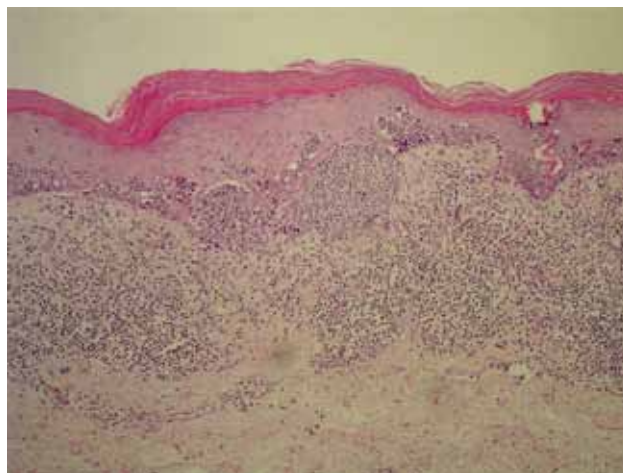
Prepoznavna variant fungoidne mikoze (7) je prognostično pomembna.



Slika 2. Folikulotropni tip fungoidne mikoze.

Folikulotropno varianto (slika 2) (8) pogosto – ne pa v vsakem primeru – spremlja mucinska degeneracija lasnih foliklov. Bolniki s to varianto imajo krajše 5-letno preživetje kot bolniki s klasično obliko bolezni.

Boljšo prognozo kot bolniki s klasično obliko pa imajo bolniki s **pagetoidno retikulozo (Woringer-Koloppovo boleznijo)**



Slika 3. Pagetoidna retikuloza.

(**slika 3**) (9). Klinično je za to varianto značilna solitarna eritematozna psoriatiformna lezija, najpogosteje na spodnjih okončinah. Histološko je značilen poudarjen epidermotropizem srednje velikih in velikih limfoidnih celic, s pičlo, optično prazno citoplazmo (»halojem«) in hiperkromatskimi, cerebriformnimi jedri. Neoplastične celice so pogosto pozitivne za CD30 in imajo večji proliferacijski potencial (več kot 30 % za MIB1 pozitivnih celic) kot celice klasične oblike (manj kot 10 % MIB1 pozitivnih celic). Bolezen se nikoli ne širi na druge organe in tkiva.

Za »**granulomatous slack disease**« (10) je klinično značilna tvorba izstopajočih kožnih gub v pregibih (pazduhah, dimljah). Histološko gre za obsežno proliferacijo malih do srednje velikih pleomorfih limfoidnih celic v koži in podkožju, z diskretnimi granulomi (podobnimi granulomom pri tuberkulozi, sarkoidozi) in za obsežen propad elastičnih vlaken v koži. »Granulomatous slack skin« je posebna oblika bolezni in jo moramo razlikovati od fungoidne mikoze z granulomi, ki ima slabšo prognozo (5-letno preživetje v 66 %). Ker se obe obliki pogosto histološko prekrivata, je za diagnozo odločilna klinična slika.

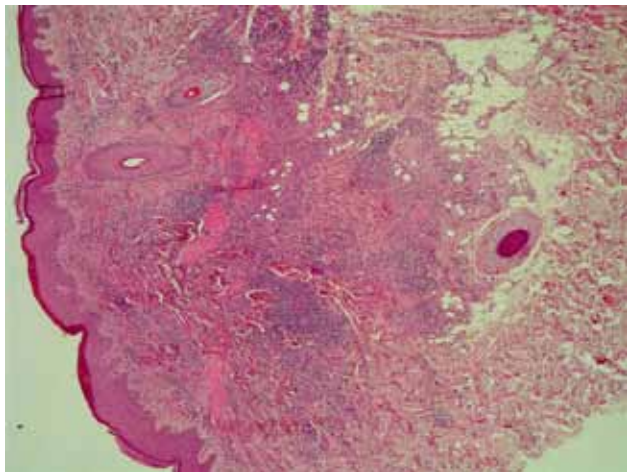
Sezaryjev sindrom je redka bolezen, saj predstavlja le 3 % primarnih kožnih limfomov T (11). Eritrodermijo, alopecijo in palmarno hiperkeratozo spremljajo neoplastična infiltracija bezgavk in kostnega mozga ter levkemija z velikimi atipičnimi limfoidnimi Sezaryjevimi celicami (več kot 1000 celic v 1 ml krvi). Histološke spremembe v koži so neznačilne (epidermotropizem je redek) (12, 13). Bolezen ima slabo prognozo, povprečno preživetje je od 2 do 4 leta.

Levkemija T odraslih/limfom T odraslih se pojavlja endemsko na Japonskem (otok Kiushu) in v Karibih. V 5 % primerov nastanek novotvorbe povezujejo z dolgotrajno okužbo z virusom HTVL-1. Bolezen je lahko akutna ali kronična. V polovici primerov se kaže s prizadetostjo kože (tumorji, papule, eritemom). Histološko je značilna infiltracija dermisa in podkožja z velikimi limfoidnimi celicami T z bizarnimi jedri in Pautrierjevimi mikroabscesi v epidermisu (14, 15). Za bolezen je značilno kratko preživetje.

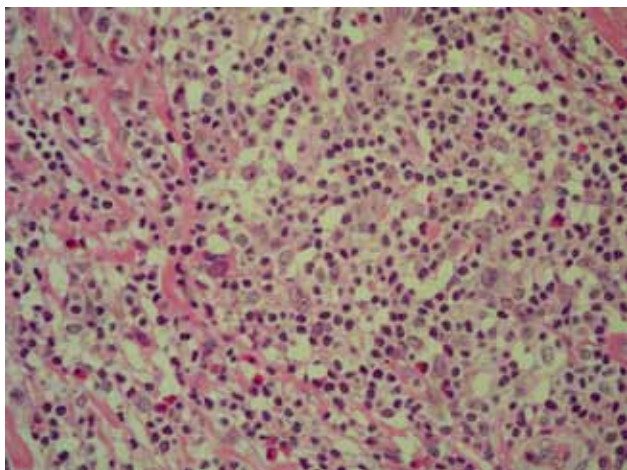
Primarne kožne limfoproliferativne bolezni, pozitivne za CD30 (6, 16), so po pogostosti druga skupina primarnih kož-

nih limfomov T. Predstavlja jih spekter sorodnih bolezni:

- primarni kožni anaplastični velikocelični limfom,
- limfomatoidna papuloza,
- mejni primeri.

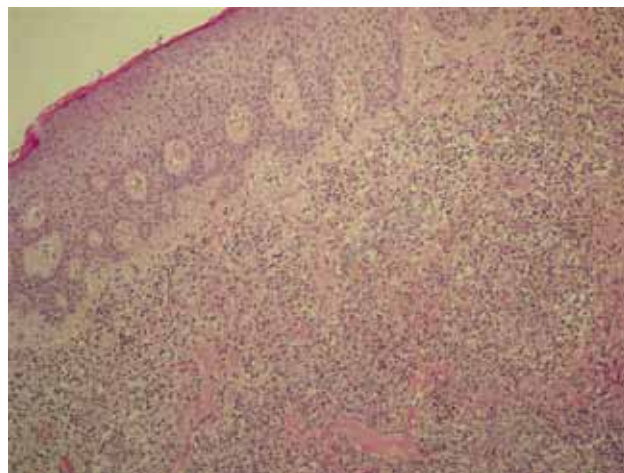


Slika 4A. Limfomatoidna papuloza (povečava 20x).

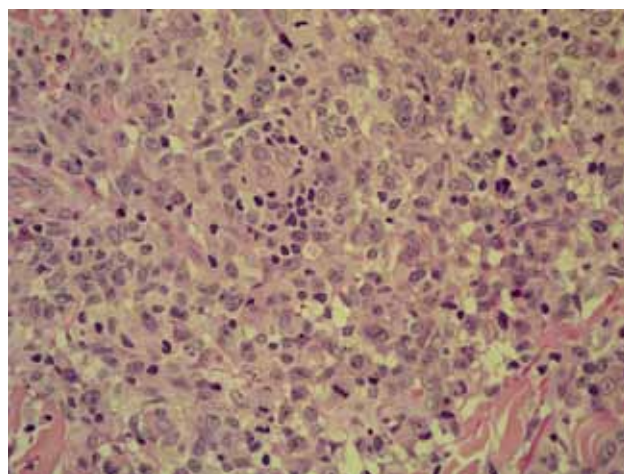


Slika 4B. Limfomatoidna papuloza (povečava 40x).

Limfomatoidno papulozo (LP) (slika 4, A in B) 17 predstavljajo multiple papulo-nodularne tvorbe, ki največkrat v nekaj tednih ali mesecih spontano regresirajo. Čeprav lahko bolezen traja več let in ima navadno odlično prognozo, se lahko v 5 do 25 % primerov po daljšem obdobju razvije maligni limfom (npr. Hodgkinov limfom). Histološko je za lezijo značilen klinasto oblikovan dermalni infiltrat, ki ga tvorijo posamične, razsejane anaplastične limfoidne celice T (glej spodaj) in med njimi v različnem odstotku vnetne celice (eozinofili, nevtrofilci, histioci). Glede na histološke značilnosti (npr. število vnetnih celic, ki spremljajo anaplastične celice) ločimo podtipne bolezni A, B, C. Ker se histološka slika pogosto prekriva z AVCL, sta za diagnozo LP lahko pomembni pozitivni reakciji na transkripcijski dejavnik TRAF1 (tumor necrosis factor receptor-associated factor-1) in MUM1 (18). Neredko je za končno diagnozo odločilna klinična slika.



Slika 5A. Anaplastični velikocelični limfom (povečava 20x).

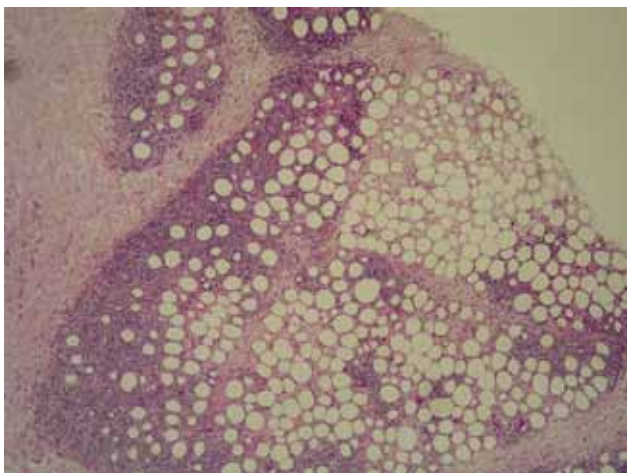


Slika 5B. Anaplastični velikocelični limfom (povečava 40x).

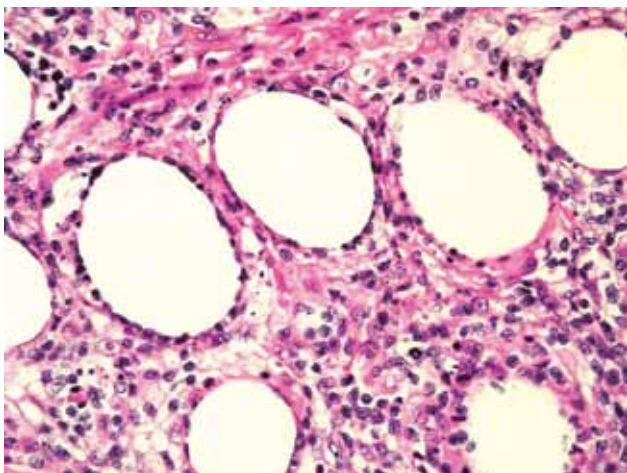
Primarni kožni anaplastični velikocelični limfom (AVCL) (slika 5, A in B) (19) navadno nastane kot solitarni vozlič, najpogosteje na okončinah in na glavi. Pozneje lahko eksulcerira. Histološko ga tvorijo sklenjeni limfoidni infiltrati v dermisu in podkožju, ki jih sestavljajo velike limfoidne celice T, z nepravilno oblikovanimi in neredko multiplimi jedri (anaplastične celice), med katerimi so številne v mitози. Najmanj 75 % neoplastičnih celic je pozitivnih za aktivacijski antigen CD30. Čeprav se morfološko in deloma po imunofenotipu primarni kožni AVCL in nodalni AVCL prekrivata, se razlikujeta po:

- etiologiji (primarni kožni AVCL je pogost pri HIV-pozitivnih osebah),
- imunofenotipu (celice primarnega kožnega AVCL so negativne za protein ALK),
- molekularnih značilnostih (pri primarnem kožnem AVCL ni za nodalni AVCL značilne translokacije t(2;5)) (20),
- prognozi (primarni kožni AVCL ima boljšo prognozo, in sicer 95-odstotno 5-letno preživetje, kot nodalni AVCL) (21).

Med **mejne primere** med AVCL in LP uvrščamo tiste lezije, ki jih kljub skrbni klinično-patološki primerjavi ne moremo z gotovostjo opredeliti ne kot AVCL in ne kot LP. Pogosto lahko šele s sledenjem bolezni ugotovimo njihovo pravo naravo.



Slika 6A. Podkožni panikulitis podoben limfomu T (povečava 20x).



Slika 6B. Podkožni panikulitis podoben limfomu T (povečava 40x).

Podkožni panikulitisu podobni limfom T (slika 6, A in B) nastane v obliki multiplih vozličev v podkožju trupa in okončin. Predstavlja manj kot 1 % vseh malignih limfomov (22). Dermis in epidermis nad infiltrati navadno nista prizadeta. Limfomske infiltrate tvorijo male in srednje velike limfoidne celice s pleomorfniimi jedri in reaktivni histioci. Značilne so obsežne nekroze. Neoplastične celice so limfoidne alfa/beta celice T citotoksičnega tipa, pozitivne za CD8 in citotoksične molekule (3, 4). Širjenje novotvorbe na bezgavke in druge organe je redko. Prognoza bolezni je večinoma ugodna (5 let po diagnozi živi 80 % bolnikov). Zaradi hemofagocitnega sindroma in posledičnih citopenij, ki v nekaterih primerih spremljajo novotvorbo, lahko bolezen poteka klinično agresivno (23).

Ekstranodalni limfom NK/T, nazalni, je za EBV pozitivna novotvorba malih, srednje velikih in velikih celic, ki so po imunofenotipu NK ali – redkeje – celice T citotoksičnega tipa. Koža je druga najpogostejša lokalizacija (za nosno votlino) (24). Infiltrat malih, velikih, najpogosteje pa srednje velikih limfoidnih celic zajema dermis in podkožje, epidermis pa le izjemoma. Neoplastične celice vraščajo v kožne žile (angioin vazija). Značilne so obsežne nekroze (25). Najpogosteje

so neoplastične celice pozitivne za CD56 (označevalec celic NK), CD43 in citotoksične molekule. Bolezen poteka agresivno, povprečno preživetje je manj kot 15 mesecev.

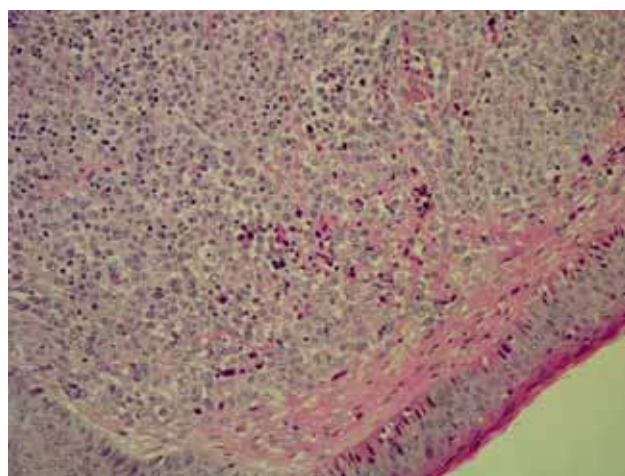
Primarni kožni periferni limfom T, brez drugih oznak (BDO), so tisti primeri, ki jih ne moremo uvrstiti v nobeno izmed omenjenih bolezenskih enot. Iz te skupine so na podlagi kliničnih, morfoloških in prognostičnih značilnosti ločili 3 podtipe:

- primarni kožni gama/delta limfom T,
- primarni kožni agresivni epidermotropni citotoksični limfom T, pozitiven za CD8,
- primarni kožni limfom T malih/srednje velikih celic, pozitiven za CD4.

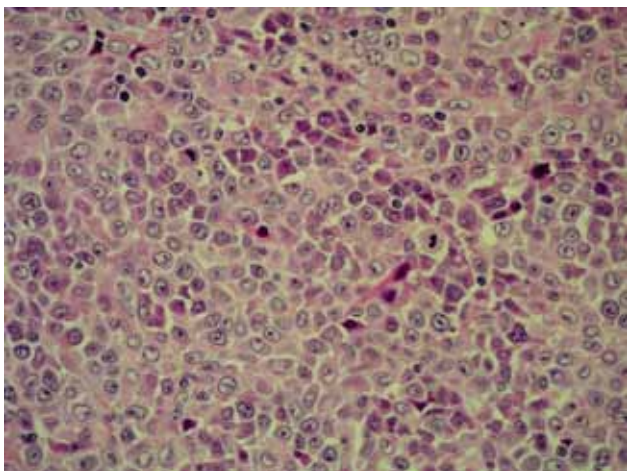
Primarni kožni gama/delta limfom T je novotvorba gama/delta celic T, pozitivnih za citotoksične molekule. Poleg kože skoraj vedno zajema tudi različne sluznice. Neoplastični infiltrati, ki jih tvorijo srednje velike in velike blastne celice, se lahko razraščajo v epidermisu ali dermisu ali pa v podkožju okončin. Neoplastične celice so pozitivne za označevalce celic T (CD2, CD3, CD7), citotoksične molekule in pogosto negativne za CD4 in CD8. Za bolezen je značilen agresivni potek in kratko povprečno preživetje (15 mesecev) (26, 27).

Primarni kožni agresivni epidermotropni citotoksični limfom T, pozitiven za CD8 (3, 4, 28), je v klasifikaciji začasna enota s polimorfno celično sestavo, s pagetoidnim vraščanjem v epidermis, lahko pa tudi z obsežnimi infiltrati v dermisu, nekrozami, ulceracijami in tvorbo mehurjev. Značilen je citotoksični imunofenotip s pozitivnimi imunoreakcijami za CD8 in citotoksične molekule. Za bolezen je značilen agresivni klinični potek in povprečno preživetje 32 mesecev.

Primarni kožni limfom T malih/srednje velikih celic, pozitiven za CD4, je začasna enota (3, 4, 29), za katero je značilen solitarni plak/vozlič na glavi, vratu ali zgornjem delu trupa. Infiltrat se pojavlja predvsem v dermisu in podkožju, v epidermisu pa le redko (v nasprotju s fungoidno mikozo). Poleg prevladujočih malih in srednje velikih pleomorfih limfoidnih celic T so v infiltratu še vnetne celice in normalni limfociti B, zaradi katerih je včasih novotvorbo težko ločiti od reaktivne



Slika 7A. Novotvorba blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic (povečava 20x).



Slika 7B. Novotvorba blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic (povečava 40x).

limfoidne lezije (pseudolimfoma). Bolezen poteka klinično indolentno in ima dobro prognozo.

Za **novotvorbo blastnih plazmacitoidnih dendritičnih celic** (slika 7, A in B) 4, 30) so značilni multipli plaki po koži, prizadetost ustne sluznice in v napreduvali fazi širjenje na bezgavke in v kostni mozeg. Bolezen ima slabo prognozo, navadno se konča z akutno levkemijo (31). Histološko so v dermisu pasasti infiltrati neoplastičnih celic z nežno strukturo jedrnega kromatina (blastov), pozitivnih za CD4 in CD56. Širijo se v podkožje.

Sklep

Primarni kožni limfomi vznikajo v koži in so ob diagnozi omejeni na kožo. Predstavljajo 2,2 % vseh malignih limfomov. 80 % vseh primarnih kožnih limfomov so primarni kožni limfomi T. Po klinični sliki, poteku, odzivu na zdravljenje in prognozi se razlikujejo od nodalnih malignih limfomov podobne celične sestave, ki se sekundarno širijo v kožo.

Klasificiramo jih v skladu z načeli sodobne univerzalne klasifikacije malignih limfomov SZO iz leta 2008. Ta klasifikacija med ekstranodalnimi limfomi vključuje vse bolezenske enote (tudi začasne) PKL. Osnovno merilo za opredelitev in razvrščanje bolezenskih enot je integracija cito-histoloških značilnosti, imunofenotipa, klinične slike in včasih tudi molekularnobioloških značilnosti. Klasifikacija sloni na sodobnih znanstvenih dognanjih, je klinično relevantna in uporabna v diagnostiki (z visoko stopnjo reproducibilnosti). Predstavlja odprto sistem, ki dopušča vključevanje novo opredeljenih enot in preimenovanje obstoječih.

Diagnostiko lahko kompetentno opravljajo le patologi z izkušnjami iz patologije malignih limfomov ob tesnem sodelovanju s strokovnjaki ustreznih kliničnih usmeritev (dermatologji, onkologi).

Viri

- Rosen ST, Querfeld C, Kuzel TM, Guitart J. Epidemiology. In: Cutaneous T-cell lymphomas. A guide for the community oncologist. New York: CMP Medica, 2006: 6.
- Koh HK, Charif M, Weinstock MA. Epidemiology and clinical manifestations of cutaneous T-cell lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 1995; 9: 943–960.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G in sod. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768–3785.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2008.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 3rd edn. Lyon: IARC Press, 2001.
- Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas – an update. Histopathology 2010; 56: 57–70.
- Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; 18: 397–415.
- Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. Arch Dermatol. 2002; 138: 191–198.
- Haghghi B, Smoller BR, LeBoit PE in sod. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular and clinicopathologic study. Mod Pathol. 2000; 13: 502–510.
- Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M in sod. Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Arch Dermatol 2008; 144: 1609–1614.
- Russell-Jones R, Whittaker SJ. Sezary syndrome: diagnostic criteria and therapeutic options. Sem Cutan Med Surg 2000; 19: 100–108.
- Trotter MJ, Whitaker SJ, Orchard GE in sod. Cutaneous histopathology of Sezary syndrome: a study of 41 cases with a proven circulating T-cell clone. J Cutan Pathol 1997; 24: 286–291.
- Vonderheid EC, Bernengo MC, Burg G in sod. Update of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 95–106.
- Setoyama, Katahira I, Kanzaki T. Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia / lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought. J dermatol 1999; 26: 785–790.
- Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984–87). Br J Haematol 1991; 79: 428–437.
- Kempf W, Willemze R, Jaffe ES in sod. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. In LeBoit P, Burg G, Weedon D in sod. (eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC press, 2006; 179–181.
- El Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B and C. Arch Dermatol 2004; 140: 441–447.
- Benner MF, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. Diagnostic and prognostic evaluation of phenotypic markers TRAF1, MUM1, BCL2 and CD15 in cutaneous CD30 positive lymphoproliferative disorders. Brit J Dermatol 2009; 161: 121–127.
- Massone C, El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H in sod. The morphologic spectrum of primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma: a histopathologic study on 66 biopsy specimens from 47 patients with report of rare variants. J Cutan Pathol 2008; 35: 46–53.
- DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC in sod. 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.
21. Bekkenk MW, Geelen FA, van Woorst Vader PC in sod. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
 22. Kumar S, Krenacs L, Medeiros J in sod. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T-lymphocytes. *Hum Pathol* 1998; 29: 397–403.
 23. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L in sod. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
 24. Mraz-Gernard S, Natkunam Y, Hoppe RT in sod. Natural killer/natural killer-like T-cell lymphoma, CD56+, presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2179–2188.
 25. Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL in sod. Aggressive Cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas: Clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 571–581.
 26. Wolf-Peeters C, Achten R. Gamma delta T-cell lymphomas: a homogenous entity? *Histopathology* 2000; 36: 294–305.
 27. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N in sod. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101: 3407–3412.
 28. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH in sod. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behaviour. *Am J Pathol* 1999; 155: 483–492.
 29. Von den Driesch P, Coors EA. Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 531–535.
 30. Petrella T, Bagot M, Willemze R in sod. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 662–675.
 31. Kazakov DV, Mentzel T, Burg G in sod. Blastic natural killer-cell lymphoma of the skin associated with myelodysplastic syndrome or myelogenous leukaemia: a coincidence or more? *Br J Dermatol* 2003; 149: 869–876.
-