

Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przypadku ziarniniaka grzybiastego rozpoznanego wstępnie jako *actinic reticuloid*

Diagnostic and therapeutic problems in a case of mycosis fungoides diagnosed first as actinic reticuloid

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło¹, Jadwiga Roszkiewicz¹, Jan Maciej Zaucha^{2,3}, Wioletta Barańska-Rybak¹, Hanna Ługowska-Umer¹

¹Klinika Dermatologii Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Zakład Propedeutyki Onkologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Kruszewski

³Oddział Chemioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii – Szpitala Morskiego im. PCK w Gdyni

Kierownik: dr med. Krzysztof Leśniewski-Kmak

Przeł Dermatol 2010, 97, 196–202

SŁOWA KLUCZOWE:

ziarniniak grzybiasty, *actinic reticuloid*, beksaroten, leczenie.

KEY WORDS:

mycosis fungoides, *actinic reticuloid*, bexarotene, treatment.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med.

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
e-mail:
mwojda@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF) to chłoniak o niskiej złośliwości, wywodzący się z obwodowych komórek T, pierwotnie zajmujący skórę.

Cel pracy. Przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych w MF.

Opis przypadku. Przedstawiono przypadek dotyczący 72-letniej pacjentki z MF, objętej opieką przez Klinikę od października 2007 do września 2009 roku. Zmiany skórne miały cechy melanoerytrodermii, a obraz histopatologiczny wycinków ze zmian nie upoważniał do rozpoznania rozrostu złośliwego. Początkowo rozpoznawano osutkę polekową oraz *actinic reticuloid*. Rozpoznanie MF ustalono dopiero po 19 miesiącach obserwacji. Na skórze chorej wystąpiły zmiany rumieniowo-naciekowe, które w badaniu histopatologicznym miały cechy MF. Dwa miesiące później chora zmarła, mimo leczenia cytostatycznego i naświetlań szybkimi elektronami.

Wnioski. Przedstawiony przypadek potwierdza trudności diagnostyczne wynikające z podobieństwa wczesnych okresów chłoniaka do dermatoz o podłożu zapalnym. Wyjątkowo niepomysłny przebieg choroby – pacjentka zmarła po 2 latach od momentu ustalenia rozpoznania – uzmysławia także ograniczenia możliwości terapeutycznych, szczególnie w zaawansowanych stadiach MF.

ABSTRACT

Introduction. Mycosis fungoides (MF) is one of the most frequent primary cutaneous lymphomas derived from peripheral T cells. In spite of its long lasting course, the disease is still a challenge for dermatologists, oncologists and haematologists because of the lack of effective therapeutic methods in late stages of this lymphoma.

Objective. To present diagnostic and therapeutic difficulties in a case of MF.

Case report. The patient, a 72-year-old woman, was observed in our department from October 2007 to September 2009 with melanoerythrodermic skin lesions which were inconsistent histopathologically with mycosis fungoides. The patient was treated for drug eruption and actinic reticuloid. The diagnosis of MF was established after 19 months of observation. At that time erythematous and infiltrated lesions developed and histopathological examination was of MF type. Two months later the patient died in spite of total skin electron beam and cytostatic therapies.

Conclusions. The presented case shows that mycosis fungoides can mimic inflammatory dermatoses, and its fatal course points to therapeutic limitations, especially in advanced stages of the disease.

WPROWADZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę złośliwych rozrostów limfocytów linii T, B i komórek NK. Za pierwotne chłoniaki skóry uważa się zmiany, które przez minimum 6 miesięcy od rozpoznania ograniczają się tylko do powłok skórnych i nie są wynikiem wtórnego uogólnienia chłoniaków układowych. Po grupie pierwotnych chłoniaków przewodu pokarmowego są one drugą, najczęściej występującą, grupą chłoniaków pozawęzłowych. W istocie są one klonalnymi rozrostami limfocytów B, T i/lub NK znajdujących się na różnych etapach dojrzewania. Chłoniaki skóry w 75% przypadków wywodzą się z limfocytów T. Dla wielu z nich, jak to się dzieje w przypadku *mycosis fungoides* (MF), przez wiele lat skóra stanowi jedyne umiejscowienie. Obecność komórek nowotworowych we krwi obwo-

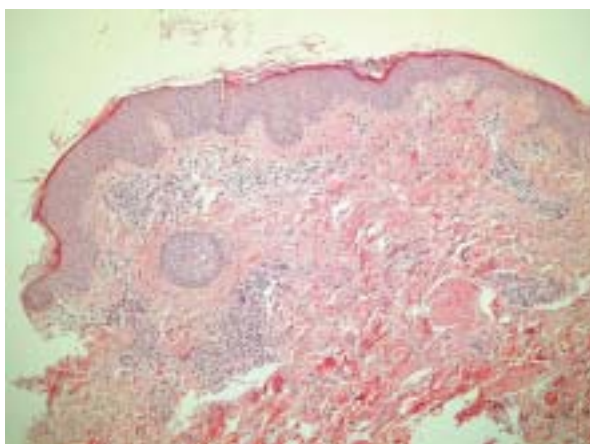
dowej, szpiku oraz zajęcie narządów wewnętrznych występuje dopiero w zaawansowanych stadiach choroby [1].

CEL PRACY

Przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych w MF.

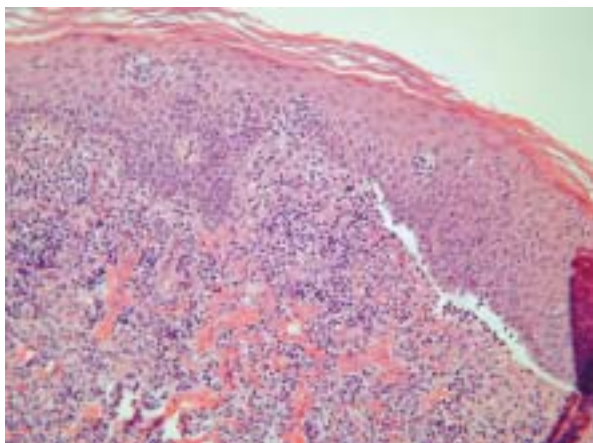
OPIS PRZYPADKU

Pierwsze zmiany o charakterze plam rumieniowych pojawiły się u pacjentki 9 lat przed pierwszą hospitalizacją w 2007 roku. Pierwotnie rozpoznano je jako zmiany polekowe (pacjentka była leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i niewydolności krążenia). Uogólnienie zmian o obrazie klinicznym melanoerythrodermii nastąpiło 6 lat później. W pobranym wycinku w październiku 2007 roku stwierdzono obfite nacieki wokół drobnych naczyń utworzone z małych i średniej wielkości komórek limfoidalnych. W części komórek widoczne były zdeformowane jądra. Granica skórno-naskórkowa była zachowana. Komórki nacieku wykazywały następujący fenotyp: CD3(+), CD4(+) i CD8(-). Obraz morfologiczny mógł odpowiadać zmianom typowym dla początkowego etapu MF (ryc. 1.), jednak w kolejnych wycinkach skóry (styczeń i maj 2008 roku) nie obserwowano zmian upoważniających do rozpoznania tego schorzenia. Po leczeniu miejscowym i ogólnym glikokortykosteroidami stwierdzono poprawę stanu skóry. Obraz kliniczny i dane z wywiadu wskazujące na wieloletnią ekspozycję chorej na promieniowanie ultrafioletowe oraz lokalizacja najbardziej nasilonych zmian skórnych mogły sugerować *actinic reticuloid*. Z tego względu pacjentkę leczono azatiopryną w dawce 100 mg, później 50 mg/dobę, jednak po kilku tygo-



Ryc. 1. Badanie histopatologiczne. Status premycoticus. Obfite nacieki wokół drobnych naczyń utworzone z małych i średnich komórek limfoidalnych. W części komórek obecne zdeformowane jądra. Granica skórno-naskórkowa zachowana

Fig. 1. Histopathology. Premycotic phase. Abundant inflammatory infiltration of small and middle-size lymphoid cells around small vessels. Disfigured nuclei present in some cells. The epidermal-dermal border well preserved



Ryc. 2. Badanie histopatologiczne. Ziarniniak grzybiasty. W skórze właściwej lity naciek z komórek limfocytarnych z hiperchromatycznymi jądrami. W naskórku widoczne mikropnie Pautriera

Fig. 2. Histopathology. Mycosis fungoides. Solid infiltration in the dermis with lymphocytes with hyperchromatic nuclei. Pautrier's microabscesses in the epidermis

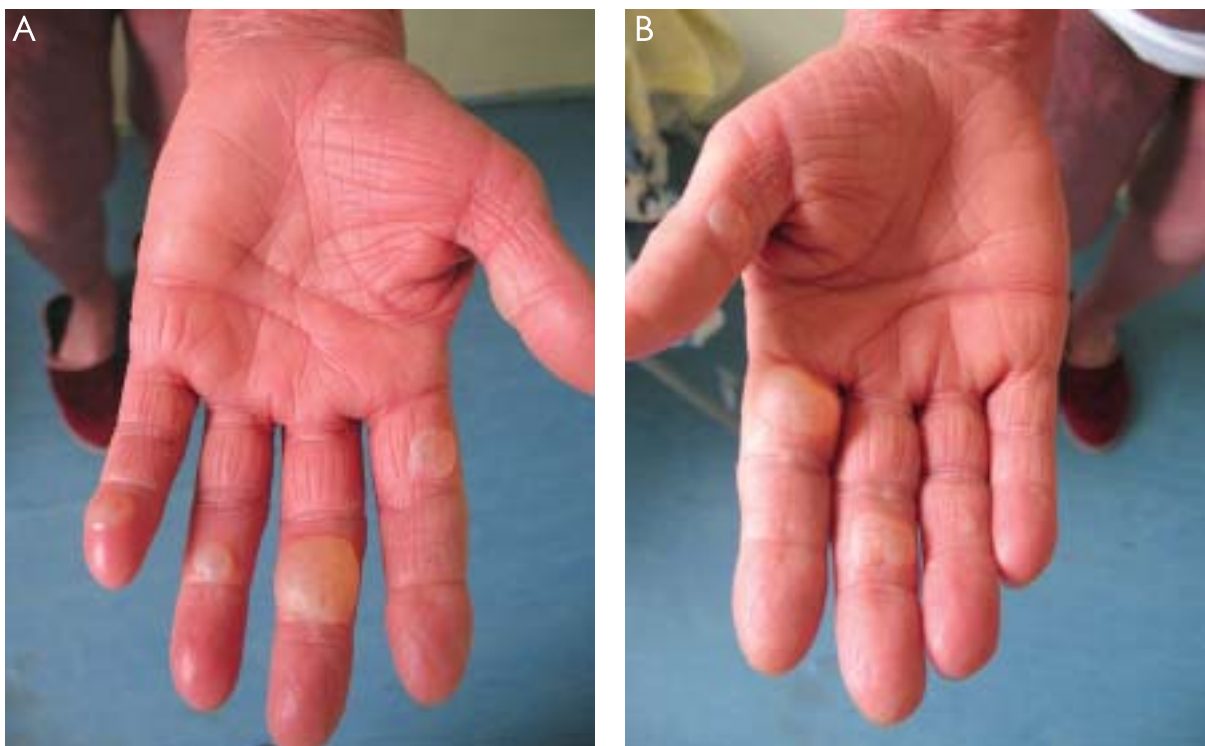
dniach lek odstawiono z powodu jego nietolerancji (masywne wymioty). Terapia izotretynoiną *p.o.* w dawce 0,5 mg/kg przez miesiąc nie przyniosła oczekiwanego efektu, natomiast spowodowała znaczne podrażnienie skóry zmuszające do odstąpienia od kontynuacji leczenia. W maju 2009 roku rozpoczęto terapię metotreksatem 2 razy w tygodniu 10 mg w dawkach podzielonych po 5 mg. Po 2 tygodniach kuracji uzyskano pewną poprawę stanu skó-

ry, lecz wkrótce nastąpiło ponowne pogorszenie. W obrębie zmienionej melanodermicznie skóry pojawiły się zmiany o charakterze rumieniowym i naciekowym, którym towarzyszył nasilony świąd. Obraz kliniczny odpowiadał MF, co potwierdzono w badaniu histopatologicznym (ryc. 2.). Po konsultacji hematologicznej wdrożono reksynoid – beksaroten, uwzględniając standardowo obowiązujące zalecenia (jednoczesne leczenie hiperlipidemii oraz profilaktyka niedoczynności tarczycy). Początkowo lek stosowano w dawce 300 mg/dobę i uzyskano złagodzenie świądu oraz spłaszczenie zmian naciekowych. Po 4 tygodniach terapii zwiększono dawkę do 450 mg, dążąc do zalecanej dawki terapeutycznej (300 mg/m²). Po kolejnych 2 tygodniach leczenia pojawiły się objawy nietolerancji, manifestujące się bolesnością i pieczeniem skóry, obecnością pęcherzy w miejscach urazu, spęłaniem naskórka przypominającym toksyczną nekrolizę naskórka (ryc. 3A.–B., 4A.–B.). Nastąpiła gwałtowna progresja choroby. Stwierdzono obecność klonu nowotworowego we krwi: 19% komórek Lütznera o fenotypie CD4(+), CD7(-), CD26(-) i wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej, na skórze pojawiły się liczne guzy, a wyniki badania histopatologicznego potwierdziły rozpoznanie MF. Mimo chemioterapii 2-chlorodeoksyadenozyną (2-CdA), obserwowano gwałtowne pogorszenie stanu skóry. Twarz zniekształciła się, przybierając wygląd twarzy lwiej (*facies leonina*) (ryc. 5A.–C.). Utrzymała się erythrodermia oraz



Ryc. 3A.–B. Erythrodermia w przebiegu ziarniniaka grzybiastego – progresja choroby, mimo terapii beksarotenem

Fig. 3A.–B. Erythroderma in the course of mycosis fungoides – progression of the disease in spite of oral bexarotene therapy



Ryc. 4A.–B. Pęcherze na dłoniach i progresja ziarniniaka grzybiastego w trakcie leczenia beksarotenem
Fig. 4A.–B. Bullae on the palms and progression of mycosis fungoides observed during the treatment with bexarotene

zmiany guzowate. Wobec nieskuteczności leczenia odstąpiono od 2-CdA i w maju 2009 roku wdrożono chemioterapię według schematu CHOP (cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna = onkowina i prednizon). Łącznie zastosowano 8 tur. Guzy i nacieki ustępowały po każdej turze cytostatyków na 7–10 dni, po czym znów się pojawiały. We wrześniu 2009 roku pacjentkę leczono w Centrum Onkologii w Poznaniu naświetlaniem szybką wiązką elektronów (ang. *total skin electron beam* – TSEB). Uzyskano poprawę w obrębie skóry, ale doszło do zajęcia szpiku i pacjentka zmarła w listopadzie 2009 roku.

OMÓWIENIE

Opisany przypadek przedstawia problemy, z którymi dermatolog spotyka się podczas diagnostyki i leczenia pierwotnych chłoniaków skóry. Szczegółne trudności sprawiają zmiany skórne we wczesnym stadium choroby, mogące imitować dermatozy zapalne, takie jak: łuszczyca, *neurodermitis*, wyprysk, atopowe zapalenie skóry, świerzbiączka guzkowa, bądź manifestujące się erytrodermią o nieznanym podłożu [2–4].

Patogeneza pierwotnych chłoniaków skóry (ang. *cutaneous T cell lymphoma* – CTCL), których najczęstszym przedstawicielem jest ziarniniak grzybiasty, pozostaje niewyjaśniona [5–7]. Nie potwierdzono związku ryzyka zachorowania na CTCL ze statusem

materiałnym, paleniem papierosów, stosowaniem leków, ekspozycją na promieniowanie ultrafioletowe i rentgenowskie czy spożywaniem alkoholu [6]. Mimo że często chorują rolnicy, rybacy oraz ludzie narażeni zawodowo na promieniowanie słoneczne, nie udowodniono związku zachorowań na CTCL z ekspozycją na słońce [6–8].

W przypadku przedstawionej pacjentki obraz jej skóry oraz wywiad (wieloletnia praca w ogrodzie) skłoniły autorów do rozpoznania *actinic reticuloid*. Należy zaznaczyć, że dermatoza ta przez niektórych autorów uważana jest za stan przedchłoniakowy, co prawdopodobnie miało miejsce w przypadku tej chorej [9–11]. Początkowo zmiany erytrodermiczne rozpoznawano u pacjentki jako osutkę polekową. Zmiany kliniczne i histologiczne imitujące MF oraz inne chłoniaki skóry mogą być związane ze stosowaniem niektórych leków, np. hydantoiny. Lek ten może powodować rozrosty rzekomochłoniakowe, których odróżnienie od chłoniaka jest niekiedy bardzo trudne i które w części przypadków mogą utrzymywać się latami, co zmusza do czujności onkologicznej [12].

Niektóre CTCL, w tym MF, cechują się powolnym przebiegiem. Wyniki badań molekularnych wykazały, że we wczesnym etapie CTCL występuje niewielka liczba klonalnych komórek nowotworowych T i duża liczba komórek poliklonalnych (ang. *tumour infiltrating lymphocytes* – TIL) o fenotypie CD8(+).



Ryc. 5A.–B. Twarz lwia – rozwój guzów nowotworowych, zniekształcających rysy twarzy w trakcie terapii 2-chlorodeoksyadenozyną

Fig. 5A.–C. Facies leonina – tumours disfiguring the face evolving in spite of 2-chlorodeoxyadenosine therapy

Sugeruje to, że początkowo rozrost CTCL jest pod kontrolą, przynajmniej częściową, układu odpornościowego. W trakcie postępu choroby odporność

komórkowa, odpowiedzialna za rozpoznawanie i niszczenie komórek nowotworowych, stopniowo zanika. Być może przetrwałe reakcje nadwrażliwości kontaktowej lub inna stymulacja układu immunologicznego wywołają klonalną proliferację limfocytów CD4(+), co doprowadza do szybkiej progresji choroby. Potwierdzeniem tej teorii może być znany fakt, że w ciężkich i długo trwających przypadkach atopowego zapalenia skóry opisano rozwój chłoniaków typu MF lub zespołu Sezary'ego [3, 13–18]. W świetle tych doniesień staje się zrozumiałe, dlaczego w przebiegu MF zjawiska zapalne i nowotworowe przeplatają się, a rozwój chłoniaka następuje dopiero, gdy złośliwy klon komórek umknie nadzorowi immunologicznemu i zacznie proliferować w sposób niekontrolowany [1, 19, 21].

Mimo na ogół łagodnego przebiegu, rokowanie w MF jest niepomyślne. Po kilku, kilkunastu latach dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, krwi obwodowej i narządów wewnętrznych oraz zgonu pacjenta. Nie ma skutecznego leczenia powstrzymującego rozwój choroby. Chemioterapia stosowana w zaawansowanych stadiach MF stanowi formę leczenia paliatywnego i często, zamiast przedłużyć życie, skraca je z powodu powikłań, najczęściej infekcyjnych typu posocznicy.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami (konsensus) nie powinno się wdrażać chemioterapii w stadiach, gdy choroba jest ograniczona wyłącznie do skóry. W stadium IA zaleca się stosowanie miejscowych kortykosteroidów z najsilniejszej grupy, a także nitrogranulogenu oraz karmustyny. Terapią drugie-

go wyboru są naświetlania promieniowaniem ultrafioletowym typu B (UVB) oraz miejscowe stosowanie beksarotenu w żelu. W przypadku pojedynczych zmian naciekowych i guzowatych do rozważenia pozostają radioterapia promieniami X oraz naświetlanie wąskim pasmem elektronów. W stadiach IB-IIA MF dodatkowo zaleca się fotochemioterapię klasyczną z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. *psoralen ultra-violet A* – PUVA) oraz PUVA w połączeniu z interferonem α (INF- α) bądź z beksaroteniem. W tym stadium można już rozważyć podanie metotreksatu (25–75 mg raz w tygodniu) lub beksarotenu doustnie, a także radioterapię w przypadku wystąpienia guzów. W stadium III MF metodą z wyboru pozostaje PUVA z INF- α , a także: metotreksat, doustny beksaroten, naświetlanie całego ciała wąską wiązką elektronów i telerentgenoterapia [1, 20, 21]. Dopiero w przypadku niepowodzenia tych metod należy zastanowić się nad chemioterapią.

Początkowo zaleca się zastosowanie terapii biologicznej preparatem difitoksu denileukiny (ONTAK – białko stanowiące połączenie toksyny tężca z domeną wiążącą receptor IL-2) lub monochemioterapii o największej aktywności i najmniejszej liczbie działań niepożądanych, takiej jak: chlorambucyl z prednizolonem, doksorubicyna liposomalna lub gemcytabina. Analogi puryn – 2-CdA – obarczone są powikłaniami infekcyjnymi wynikającymi z immunosupresji. Chemioterapię systemową skojarzoną, taką jak CHOP, stosuje się w ostateczności ze względu na znaczną toksyczność i krótki czas działania [1, 20, 21].

Mimo tak dużej liczby leków, leczenie MF wciąż pozostaje wyzwaniem. U przedstawianej pacjentki albo nie obserwowano poprawy, albo występowały działania niepożądane po leczeniu retinoidami, fototerapią i metotreksatem (choć w świetle aktualnych doniesień można przypuszczać, że dawka stosowanego leku była zbyt mała). Z trudem zdobyty przez hematologa z Centrum Onkologii beksaroten, niedostępny w Polsce do leczenia dermatologicznego, mimo zaleceń w konsensusach EORTC (ang. *European Organisation of Research and Treatment of Cancer*) [21] i WHO (ang. *World Health Organization*) [1], okazał się początkowo skuteczny, ale już po kilku tygodniach rozwinęły się rzadko opisywane działania niepożądane (pęcherze w miejscach niewielkich urazów, spęłzanie naskórka) oraz zaobserwowano gwałtowną progresję choroby. Leczenie 2-CdA okazało się niewystarczające, gdyż po pierwszym podaniu leku rozwinęła się m.in. twarz lwa, pojawiły się nowe zmiany guzowate na tułowiu, a ponadto skóra pozostawała nadal erytrodermiczna. Leczenie CHOP wdrożono ze świadomością, że jest to terapia paliatywna. Zmiany guzowate, wchłaniające się błę-

skawicznie, po 5–7 dniach gwałtownie nawracały, co zmusiło do zaniechania tej terapii po 8 turach. Nie skuteczne okazało się również leczenie metodą TSEB, ponieważ choroba zajęła szpik kostny i chora zmarła.

Nie ulega wątpliwości, że CTCL wymagają interdyscyplinarnego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego. Lekarze dermatolodzy nie mają dostępu do takich preparatów, jak beksaroten czy interferon. Z kolei onkolodzy i hematolodzy wyjątkowo rzadko podejmują się leczenia wczesnych stadiów MF czy innych chłoniaków skóry wymagających zastosowania IFN w połączeniu z terapią PUVA. W 2009 roku powstała Sekcja Chłoniaków Skóry (ang. *Polish Research Lymphoma Group* – PRLG) i podjęto interdyscyplinarną dyskusję na temat diagnostyki oraz leczenia pacjentów z chłoniakami pierwotnymi skóry, co – mamy nadzieję – zaowocuje poprawą systemu leczenia tej rzadkiej grupy chorób nowotworowych.

Piśmiennictwo

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Bert E., Swerdlow S.H. i inni: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 106, 3768-3785.
2. McKee P.H., Colonie E., Grauter S.R. (red.): *Pathology of the skin*. Elsevier Mosby, Edinburgh, 2005, 1357-1458.
3. Roszkiewicz J., Roszkiewicz A., Placek W., Jasiel-Walikowska E., Wilkowska A., Kobierska G. i inni: Poikilodermiczna postać ziarniniaka grzybiastego u 14-letniego chłopca. *Przeg Dermatol* 1999, 86, 575-581.
4. Sokolowska-Wojdyło M., Roszkiewicz J., Kobierska-Gulida G.: Chłoniak pierwotnie skórny z komórek T CD30+ o obrazie klinicznym liszaja płaskiego u pacjenta z łuszczycą. *Przeg Dermatol* 2006, 93, 437-441.
5. Barcos M.: Mycosis fungoides diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 1993, 99, 452-458.
6. Morales Suarez-Varela M.M., Llopis Gonzales A., Marquina Vila A., Bell J.: Mycosis fungoides: review of epidemiological observation. *Dermatology* 2000, 201, 21-28.
7. Toro J.R., Stoll H.L., Stomper P.C., Oseroff A.R.: Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997, 37, 58-67.
8. Weinstock M.A., Horn J.W.: Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988, 260, 42-46.
9. Bakels V., van Oostveen J.W., Preesman A.H., Meijer C.J., Willemze R.: Differentiation between actinic reticuloid and cutaneous T cell lymphoma by T cell receptor gamma gene rearrangement analysis and immunophenotyping. *J Clin Pathol* 1998, 51, 154-158.
10. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.: *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004, 1509-1540.
11. Ploysangam T., Breneman D.L., Matusim D.F.: Rzekome rozrosty limforetikularne (pseudolymphoma). *Kompania Międzynarodowych Wydawnictw Medycznych*, Warszawa, 1998, 78-92.
12. Jabłońska S., Chorzelski T.: *Choroby skóry*. Wyd. IV. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1997, 361-399.
13. Petrella T., Dalac S., Maynadie M., Mugneret F., Thomine E., Courville P. i inni: CD4+CD56+ cutaneous neoplasms:

- a distinct hematological entity? *Am J Surg Pathol* 1999, 23, 137-146.
14. **Sokołowska-Wojdyło M., Wenzel J., Gaffal E., Lenz J., Speuser P., Erdmann S. i inni:** Circulating clonal CLA+ and CD4+ T cells in Sézary syndrome express the skin-homing chemokine receptors CCR4 and CCR10 as well as the lymph node-homing chemokine receptor CCR7. *Br J Dermatol* 2005, 152, 258-264.
 15. **Sokołowska-Wojdyło M., Wenzel J., Gaffal E., Steitz J., Roszkiewicz J., Bieber T. i inni:** Absence of CD26 expression on skin-homing CLA+ CD4+ T lymphocytes in peripheral blood is a highly sensitive marker for early diagnosis and therapeutic monitoring of patients with Sézary syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2005, 30, 702-706.
 16. **Vajdic C.M., Falster M.O., de Sanjose S., Martínez-Maza O., Becker N., Bracci P.M. i inni:** Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an interlymph pooled analysis. *Cancer Res* 2009, 69, 6482-6489.
 17. **Arellano F.M., Wentworth C.E., Arana A., Fernández C., Paul C.F.:** Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 808-816.
 18. **Arellano F.M., Arana A., Wentworth C.E., Fernández-Vidaurre C., Schlienger R.G., Conde E.:** Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 1111-1116.
 19. **Sokołowska-Wojdyło M., Roszkiewicz J.:** Rola chemokin i ich receptorów w chłoniakach T-komórkowych pierwotnie wywodzących się ze skóry. *Przeegl Dermatol* 2004, 91, 509-515.
 20. **Prince H.M., Whittaker S., Hoppe R.T.:** How to treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2009, 114, 4337-4353.
 21. **Willemze R., Kerl H., Sterry W., Berti E., Cerroni L., Chimenti S. i inni:** EORTC classification for primary cutaneous lymphomas; a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997, 90, 354-371.

Otrzymano: 28 II 2010 r.
Zaakceptowano: 21 IV 2010 r.