

Przypadek choroby limfoproliferacyjnej skóry z komórek CD30+: Postać pierwotnie skórna czy transformacja wielkokomórkowa ziarniniaka grzybiastego?

A case of lymphoproliferative skin CD30+ disorder – primary cutaneous form or large cell transformation of mycosis fungoides?

Tomasz Hawro¹, Ewa Lech-Marañda², Wojciech Biernat³, Ewa Robak¹, Joanna Narbutt¹, Iwo Janusz¹, Anna Sysa-Jędrzejowska¹, Anna Zalewska⁴

¹Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

²Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak

³Zakład Neuropatologii i Patologii Molekularnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Biernat

⁴Zakład Psychodermatologii, Katedry Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr hab. n. med. Anna Zalewska

Przegl Dermatol 2009, 96, 381–387

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy, *lymphomatoid papulosis*, ziarniniak grzybiasty, chemioterapia, leczenie metodą PUVA.

KEY WORDS:

anaplastic large cell lymphoma, *lymphomatoid papulosis*, *mycosis fungoides*, chemotherapy, PUVA therapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Tomasz Hawro
Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytet Medyczny ul. Krzemieniecka 5 94-017 Łódź
e-mail: t.hawro@yahoo.pl

Wprowadzenie. Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+, do których należą *lymphomatoid papulosis*, pierwotnie skórna postać chłoniaka anaplastycznego wielkokomórkowego oraz postacie graniczne, mogą współistnieć z innymi chłoniakami, najczęściej z ziarniniakiem grzybiastym (*mycosis fungoides*). Choroby te należy jednocześnie odróżniać od transformacji wielkokomórkowej *mycosis fungoides*.

Cel pracy. Zwrócenie uwagi na częste trudności diagnostyczne związane z różnicowaniem między pierwotnymi i wtórnymi rozrostami z ekspresją antygenu CD30+.

Opis przypadku. W pracy przedstawiono pacjenta z ziarniniakiem grzybiastym, u którego w przebiegu choroby wystąpiły zmiany skórne, w których, w badaniu histopatologicznym, odnotowano obfite nacieki złożone w ponad 80% z dużych atypowych komórek limfoidalnych wykazujących ekspresję antygenów CD30+, CD4+ i CD3+. U pacjenta nie stwierdzono zmian narządowych. Chory był leczony z poprawą według schematu CHOP oraz naświetlaniami PUVA.

Wnioski. Przypadek ten ilustruje trudności diagnostyczne u pacjentów, u których ziarniniak grzybiasty współistnieje z chorobami limfoproliferacyjnymi z ekspresją antygenu CD30+. Ustalenie prawidłowego rozpoznania jest niezmiernie istotne ze względu na zależne od niego rokowanie i – co się z tym wiąże – konieczność zastosowania właściwego leczenia.

ABSTRACT

Introduction. Primary cutaneous T-cell CD30+ lymphoproliferative disorders, such as *lymphomatoid papulosis*, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and borderline types, may co-exist with other lymphomas, mainly *mycosis fungoides*. Furthermore, these diseases

should be differentiated from large cell transformation of mycosis fungoides.

Objective. Special attention was focused on difficulties in differential diagnosis between primary and secondary proliferation with CD30+ expression.

Case report. We present a patient with mycosis fungoides in whom, in the course of the disease biopsy of the new skin lesions, revealed rich lymphoid infiltrates, consisting of above 80% large atypical cell, showing CD30+, CD4+ and CD3+ antigens expression. No internal organ involvement was observed. The patient was treated with good results according to CHOP regimen and PUVA method.

Conclusions. The presented case illustrates the diagnostic difficulties encountered in cases, in whom, mycosis fungoides coexists with CD 30+ lymphoproliferative disorders. Taking into account the prognosis and targeted treatment, a proper diagnosis is of extreme importance.

WPROWADZENIE

Ziarniniak grzybiasty (*mycosis fungoides* – MF) jest najczęstszym pierwotnie skórny chłoniakiem z komórek T. Klinicznie cechuje się występowaniem, w zależności od stadium choroby, plam, tarczek, erytrodermii i guzów. Choroba zazwyczaj ulega stopniowej progresji od okresu wstępnego, poprzez naciekowy, aż do guzowatego. Początkowo występują plamy rumieniowe z dyskretnym złuszczeniem na powierzchni, niekiedy z zanikiem skóry. Zmiany te zwykle lokalizują się na tułowiu, w okolicy obręczy barkowej i biodrowej, a – nawracając – zajmują coraz większe obszary skóry i często zlewają się, osiągając duże rozmiary. Poszczególne zmiany mogą różnić się kolorem, kształtem, stopniem złuszczenia, centralnym ustępowaniem, co w całości tworzy swoisty obraz kliniczny choroby. Okres wstępny, gdy zmiany skórne są mało charakterystyczne – zarówno klinicznie, jak i w obrazie histopatologicznym – często na wiele lat poprzedza rozpoznanie MF.

Współistnienie MF i skórnych chorób limfoproliferacyjnych z komórek T CD30+ jest zjawiskiem znanym, lecz względnie rzadkim [1, 2]. Zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) w skład spektrum pierwotnie skórnych chorób limfoproliferacyjnych z komórek CD30+ wchodzi *lymphomatoid papulosis* (LyP), pierwotnie skórna postać chłoniaka anaplastycznego wielkokomórkowego (ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma* – pc-ALCL) oraz postaci graniczne [3, 4]. *Lymphomatoid papulosis* klinicznie charakteryzuje się występowaniem czerwonych do czerwono-brązowych grudek i guzków, początkowo o gładkiej, z czasem nadmiernie zrogowaciałej powierzchni,

które w części centralnej mogą ulegać martwicy. Przebieg kliniczny cechuje się nawrotowymi wysiewami kilku do kilkuset zmian grudkowych lub guzków o przypadkowym układzie, zarówno zgrupowanych, jak i rozsianych, zlokalizowanych na tułowiu oraz kończynach. Ewolucja poszczególnych zmian trwa kilka tygodni i większość z nich ostatecznie ustępuje spontanicznie w różnych stadiach rozwoju. Choroba ma przebieg łagodny o małym ryzyku wystąpienia progresji do bardziej agresywnych form chłoniaka. Chociaż zmiany skórne w przebiegu LyP charakteryzują się odmiennym obrazem klinicznym niż pc-ALCL, to różnicowanie między nimi może przysparzać trudności. Wynika to z częstego nakładania się cech klinicznych, przy braku różnic histopatologicznych i immunofenotypowych obu chorób [5].

W 1985 roku Stein i wsp. po raz pierwszy wyodrębnili na podstawie obrazu klinicznego, histopatologicznego oraz ekspresji białka CD30 przez komórki nowotworu chłoniaka anaplastycznego wielkokomórkowego jako nową kategorię chłoniaków [6]. Antygen CD30 wcześniej scharakteryzowano jako znamienne dla komórek Reed-Sternberga w chłoniaku Hodgkina [7]. Przeciwności wykrywające ten antygen jest znane jako Ki-1 i w starszym piśmiennictwie wymiennie używane z antygenem CD30. Wkrótce okazało się, że chłoniaki cechujące się ekspresją CD30 stanowią niejednorodną klinicznie grupę. Przebiegający z zajęciem skóry chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy można podzielić na postać pierwotnie skórny (pc-ALCL) oraz postać układową z wtórnym zajęciem skóry. Klinicznie cechuje się występowaniem izolowanych, bezobjawowych guzów o czerwono-fioletowym zabarwieniu, czasem z owrzodzeniem powierzchni. Rzadziej obserwuje się rozsiane guzki.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie pacjenta z MF, u którego w przebiegu choroby stwierdzono ekspresję antygenu CD30+, oraz zwrócenie uwagi na trudności diagnostyczne związane z różnicowaniem między pierwotnymi i wtórnymi rozrostami z ekspresją antygenu CD30+.

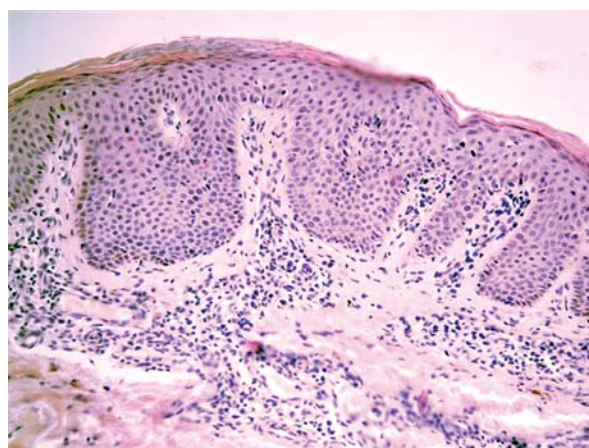
OPIS PRZYPADKU

W 2001 roku 48-letni mężczyzna rozpoczął leczenie w Poradni Przyklinicznej Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu okresowo nawracających zmian rumieniowo-złuszczających oraz guzków, które były zlokalizowane w obrębie skóry gładkiej całego ciała (ryc. 1.). Ustępowanie zmian skórnych obserwowano w miesią-

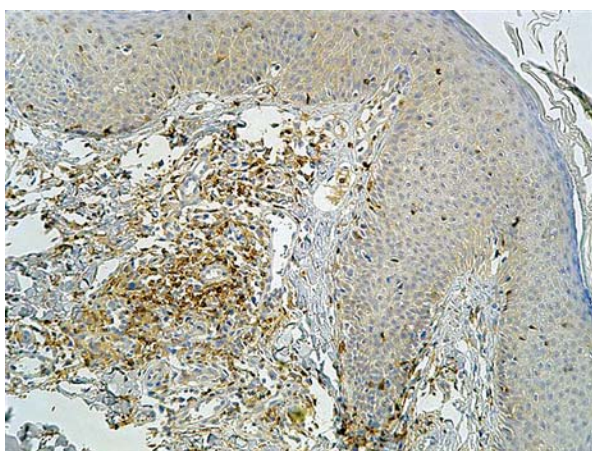
cach letnich pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne. Rozpoznano wówczas kontaktowe zapalenie skóry. Pacjent był leczony preparatami glikokortykosteroidowymi stosowanymi zewnętrznymi. W 2006 roku na podstawie wywiadu i obrazu klinicznego wysunięto podejrzenie MF. Wynik badania histopatologicznego nie był jednak charakterystyczny dla MF i wykazywał cechy wyprysku. Ponownie badanie histopatologiczne wykonano w kwietniu 2008 roku. Stwierdzono wówczas nacieki złożone z małych i średniej wielkości limfocytów wokół naczyń spłotu powierzchownego, wnikające także w rozrośnięty akantotycznie naskórek, z ogniskową parakeratozą (ryc. 2.). Wśród komórek nacieku przeważały limfocyty CD4+ (ryc. 3.) oraz nieliczne duże limfocyty CD30+ (ryc. 4.). Ustalono wówczas rozpoznanie MF i rozpoczęto terapię metodą PUVA. Początkowo obserwowano poprawę, jednak po miesią-



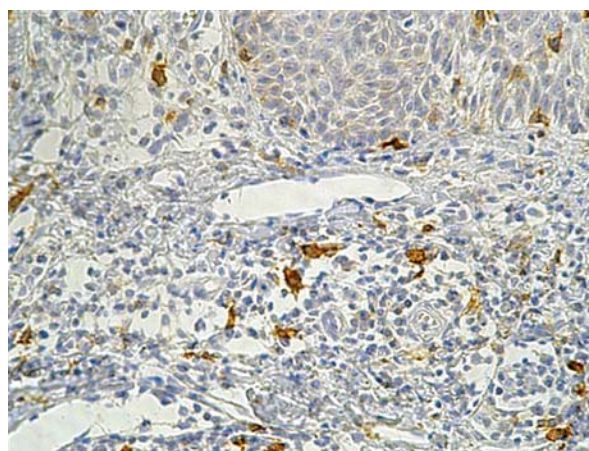
Rycina 1. Zmiany rumieniowo-złuszczające oraz guzki na tułowiu i kończynach górnych
Figure 1. Erythematous-desquamative and papular lesions on the trunk and upper extremities



Rycina 2. Wokólnaczyniowe nacieki limfocytarne. Akantotyczny naskórek z ogniskami parakeratozy i wnikającymi limfocytami. Barwienie hematoksylina-eozyna
Figure 2. Perivascular lymphocytic infiltrates. Acanthotic epidermis with focal parakeratosis, infiltrated with lymphocytes. Haematoxylin-eosin staining



Rycina 3. Immunofenotypizacja. Widoczna ekspresja antygenu CD4. Przeważające w nacieku limfocyty CD4+
Figure 3. CD4 immunostaining. CD4+ lymphocytes predominating in infiltrate

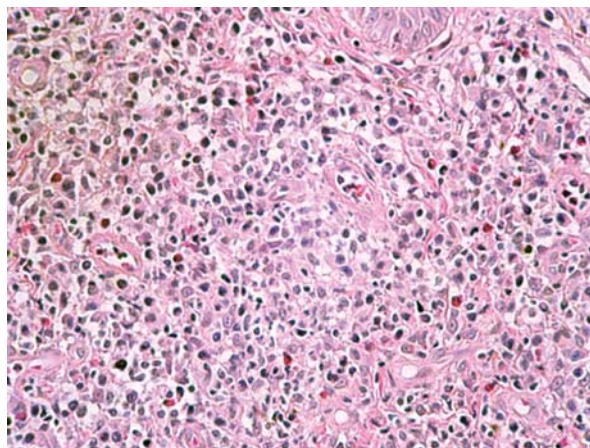


Rycina 4. Immunofenotypizacja. Ekspresja antygenu CD30. Obecne w nacieku nieliczne duże limfocyty CD30+
Figure 4. CD30 immunostaining. Few CD30+ large lymphocytes



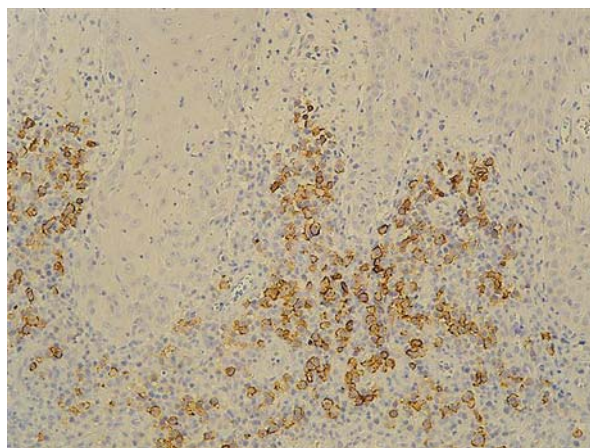
Rycina 5A., B. Rozsiane grudki i tarczki ze złuszczeniem
Figure 5A., B. Disseminated papules and plaques with desquamation

cu terapii (10 naświetlań, dawka sumaryczna 12,9 J/cm²) nastąpił ponowny wysiew zmian skórnych. W badaniu klinicznym stwierdzono rozsiane grudki i tarczki rumieniowe ze złuszczeniem na powierzch-



Rycina 6. Gęste nacieki w skórze właściwej, złożone głównie z dużych atypowych limfocytów. Barwienie hematoksylina-eozyna

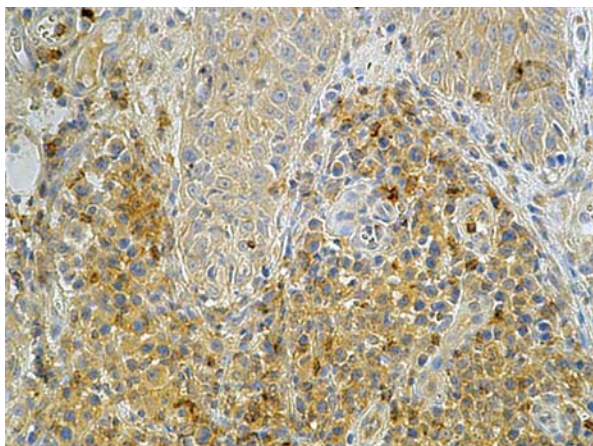
Figure 6. Dense lymphocytic infiltrates in the dermis, composed mainly of large, atypical cells. Haematoxylin-eosin staining



Rycina 7. Immunofenotypizacja. Ekspresja antygenu CD30

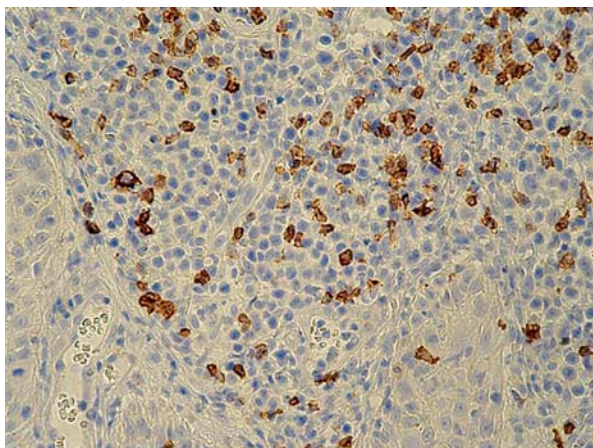
Figure 7. CD30 immunostaining

ni (ryc. 5A., B.). Węzły chłonne dostępne w badaniu przedmiotowym oraz narządy mięsiste jamy brzusznej nie były powiększone. Kolejna biopsja skóry wykazała obfite nacieki w warstwie brodawkowatej skóry właściwej, złożone w ponad 80% z dużych, atypowych komórek limfoidalnych (ryc. 6.). Wykazywały one ekspresję antygenów CD30+ (ryc. 7.), CD4+ (ryc. 8.) i CD3+. Nie ujawniono w nich obecności ALK (ang. *anaplastic lymphoma kinase*). Nieliczne drobne limfocyty rozsiane w nacieku wśród dużych komórek anaplastycznych wykazywały ekspresję antygenu CD8+ (ryc. 9.). Dalszą diagnostykę i leczenie chorego prowadzono w Klinice Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wyniki wykonanych wówczas: badania morfologii krwi obwodowej oraz badań biochemicznych, w tym stężenia dehydrogenazy kwasu mlekowego (ang. *lactate dehydrogenase* - LDH) oraz β 2-mikroglobuliny, były w granicach normy. Odczyn Biernackiego po pierw-



Rycina 8. Immunofenotypizacja. Widoczna ekspresja antygenu CD4

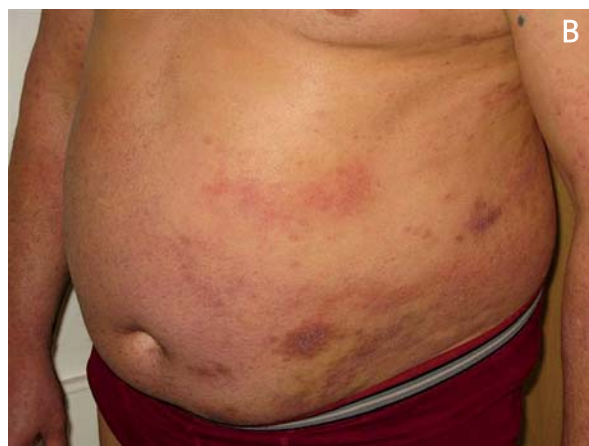
Figure 8. CD4 immunostaining



Rycina 9. Immunofenotypizacja. Ekspresja antygenu CD8

Figure 9. CD8 immunostaining

szej godzinie wynosił 2. W badaniach obrazowych (tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy) stwierdzono obustronnie wzdłuż naczyń szyjnych wewnętrznych kilka węzłów chłonnych o średnicy 10–12 mm. W obu dołach pachowych obecne były węzły chłonne wielkości do 10–15 mm. Nie wykazano natomiast powiększenia śledziony czy nacieków w innych narządach pozalimfatycznych. Z uwagi na niewielkie rozmiary węzłów chłonnych odstąpiono od pobrania ich do badania histopatologicznego. W trepanobiopsacji szpiku kostnego nie stwierdzono nacieku chłoniaka anaplastycznego. W badaniu neurologicznym i laryngologicznym z endoskopią nosogardła nie odnotowano żadnych nieprawidłowości. Pacjent otrzymał 6 cykli chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), po których obserwowano częściową remisję zmian skórnych. Po piątym cyklu CHOP ponownie zastosowano fototerapię metodą PUVA, uzyskując dalszą poprawę zmian skórnych (ryc. 10A.). W lu-



Rycina 10A., B. Subtelne zmiany rumieniowe ze złuszczeniem na bocznych powierzchniach brzucha

Figure 10A., B. Subtle erythema with scaling on lateral aspects of abdomen

tym 2009 roku chory zakończył chemioterapię i obecnie kontynuuje naświetlania metodą PUVA (łącznie 40 zabiegów, dawka sumaryczna 92,3 J/cm²) (ryc. 10B.).

OMÓWIENIE

Pierwotnie skórne choroby limfoproliferacyjne z komórek T CD30+ są obecnie postrzegane jako ciągłość procesu chorobowego, mogącego ulegać

progresji od łagodniejszej postaci LyP do bardziej agresywnej pc-ALCL, na co dostarczają dowodów ostatnie badania z użyciem metod biologii molekularnej [8, 9]. Ekspresję antygenu CD30+ wykazują również nacieki skórne w przebiegu postaci układowej ALCL oraz wtórne postaci ALCL, rozwijające się przeważnie w przebiegu innych chłoniaków T-komórkowych. Wszystkie te stany mogą charakteryzować się nakładaniem cech klinicznych, histopatologicznych i immunofenotypowych. W związku z tym różnicowanie między nimi może sprawiać trudności, chociaż jest niezwykle istotne ze względu na odmienny przebieg i rokowanie, a tym samym wymagane zróżnicowane podejście terapeutyczne. Analiza obrazu mikroskopowego wymaga więc ścisłego powiązania z przebiegiem klinicznym choroby, a także uwzględnienia wyników badań molekularnych.

Różnicując między rozpoznaniem ALCL i LyP na podstawie kryteriów histopatologicznych, przyjmuje się, że w przebiegu ALCL odsetek komórek CD30+ w nacieku jest większy niż w przypadku LyP i wynosi powyżej 75% lub charakteryzuje się dużymi skupieniami komórek CD30+ [8]. Możliwe jest współistnienie obu chorób u tego samego pacjenta. Opisano przypadki zarówno występowania LyP i pc-ALCL jednocześnie, jak i poprzedzania jednej choroby drugą. Wykazano, że aż u 15% pacjentów z LyP rozwija się inna choroba limfoproliferacyjna [10]. W długoterminowej obserwacji pacjentów, u których współistniało LyP i MF, stwierdzono lepsze rokowanie u tych osób niż u chorych z izolowanym MF [11, 12].

W większości przypadków pc-ALCL charakteryzuje się łagodnym przebiegiem i dobrym rokowaniem, mimo obecności dużych, anaplastycznych komórek limfoidalnych z ekspresją CD30+, mogących histologicznie przypominać zmiany o wysokim stopniu złośliwości. Pierwotnie układowa postać ALCL z wtórnym zajęciem skóry stanowi niejednorodną grupę pod względem rokowania. Uważa się, że istotnym markerem ułatwiającym prognozowanie przebiegu postaci układowej, a tym samym mającym wpływ na decyzje terapeutyczne, jest ekspresja antygenu ALK, zależna od translokacji chromosomalnej t(2;5)(p23;q35) [13]. Układowa postać ALCL z ekspresją ALK wiąże się przeważnie z lepszym rokowaniem niż postaci ALK-negatywne. Postacie pierwotnie skórne, w których rokowanie jest zazwyczaj pomyślne, nie wykazują ekspresji ALK [14]. Uważa się jednak, że ekspresja ALK w postaci układowej nie jest wystarczającym czynnikiem prognostycznym, dlatego zaleca się uwzględnianie również tzw. *Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego* (ang. *International Prognostic Index* – IPI) [15, 16].

Wskutek transformacji wielkokomórkowej (blastycznej) w przebiegu MF pojawiają się aktywowane

komórki limfoidalne z ekspresją antygenu CD30+. Komórki te mają fenotyp ALK-, a transformacja MF cechuje się złym rokowaniem [17–19]. Pewne rozróżnienie między transformacją wielkokomórkową a niezależnym współistnieniem MF i pc-ALCL może być trudne bądź niemożliwe do przeprowadzenia bez użycia technik biologii molekularnej i określenia klonalności komórek w naciekach [20]. Z kolei, z klinicznego punktu widzenia, jeśli u pacjenta obecne są wyraźnie odmiennie dwa rodzaje zmian skórnych w różnych lokalizacjach, jedno charakterystyczne dla MF, drugie dla określonej choroby limfoproliferacyjnej z komórek CD30+, to raczej należy rozpoznać współistnienie obu chorób niż transformację wielkokomórkową w przebiegu MF. Jako kryterium histopatologiczne transformacji wielkokomórkowej różni autorzy przyjmują obecność przynajmniej 25 lub 50% komórek olbrzymich w nacieku [21, 22], przy czym ostatnia klasyfikacja WHO jednoznacznie określa wartość progową na 25% [23]. Transformacja wielkokomórkowa rozwija się w obrębie zmian skórnych typowych dla danej fazy klinicznej MF, takich jak blaszki czy guzy. Stwierdzenie pleomorfizmu komórkowego w nacieku z obecnością mniej niż 75% dużych limfocytów CD30+ istotnie przemawia za rozpoznaniem transformacji wielkokomórkowej. Gdy naciek zawiera ponad 75% komórek CD30+, różnicowanie między transformacją a współistnieniem pc-ALCL z MF jest możliwe tylko na podstawie dalszego przebiegu choroby [22]. W opisywanym przypadku, zarówno początkowy przebieg choroby, wygląd zmian skórnych, jak i wynik wcześniejszego badania histopatologicznego były charakterystyczne dla MF w stadium T2bN0M0B0 w klasyfikacji TNM lub IB w klasyfikacji klinicznej [24]. Charakterystyczna była obecność stosunkowo nielicznych dużych atypowych komórek CD30+ w nacieku limfocytarnym we wcześniejszym badaniu histopatologicznym, pobranym ze zmian odpowiadających MF. Wysiew zmian grudkowych w trakcie fototerapii metodą PUVA skłonił do pobrania kolejnego wycinka ze zmian skórnych do badania histopatologicznego. W badaniu tym wykazano cechy ALCL, mimo braku charakterystycznego obrazu klinicznego tej choroby, co nasuwało przypuszczenie transformacji wielkokomórkowej. Łagodny przebieg choroby w trakcie rocznej obserwacji od momentu potwierdzenia obecności nacieku wielkokomórkowego CD30+ w badaniu histopatologicznym może wynikać z wczesnego zastosowania intensywnego leczenia w postaci chemioterapii według schematu CHOP.

Praca finansowana z funduszy: 502-11-726 (praca własna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), 503-0149-2 (praca statutowa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi).

Piśmiennictwo

1. Harrington D.S., Braddock S.W., Blocher K.S., Weisenburger D.D., Sanger W., Armitage J.O.: Lymphomatoid papulosis and progression to T cell lymphoma: an immunophenotypic and genotypic analysis. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21, 951-957.
2. Gallardo F., Costa C., Bellosillo B., Solé F., Estrach T., Servitje O. i inni: Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: clinicopathological and molecular studies of 12 cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2004, 84, 463-468.
3. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., Cerroni L., Berti E., Swerdlow S.H. i inni: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005, 105, 3768-3785.
4. Kempf W., Willemze R., Jaffe E.S.: CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. [w]: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of skin tumours. P. LeBoit, G. Burg, D. Weedon (red.), WHO-IARC, Lyon, 2006, 179-181.
5. 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.
6. Stein H., Mason D.Y., Gerdes J., O'Connor N., Wainscoat J., Pallesen G. i inni: The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985, 66, 848-858.
7. Schwab U., Stein H., Gerdes J., Lemke H., Kircher H., Schaadt M. i inni: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982, 299, 65-67.
8. Willemze R., Beljaards R.C.: Spectrum of primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28, 973-980.
9. Kamstrup M.R., Ralfkiaer E., Skovgaard G.L., Gniadecki R.: Potential involvement of Notch1 signalling in the pathogenesis of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Br J Dermatol* 2008, 158, 747-753.
10. Beljaards R.C., Willemze R.: The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol* 1992, 126, 596-602.
11. Basarab T., Fraser-Andrews E.A., Orchard G., Whitaker S., Russel-Jones R.: Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *Br J Dermatol* 1998, 139, 630-638.
12. Zackheim H.S., Jones C., LeBoit P.E., Kashani-Sabet M., McCalmont H., Zehnder J.: Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: a study of 21 patients including analyses for clonality. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 662-623.
13. Kaneko Y., Frizzera G., Edamura S., Maseki N., Sakurai M., Komada Y. i inni: A novel translocation, t(2;5)(p23;q35), in childhood phagocytic large T-cell lymphoma mimicking malignant histiocytosis. *Blood* 1989, 73, 806-813.
14. Falini B., Bigerna B., Fizzotti M., Pulford K., Pileri S.A., Delsol G. i inni: ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas ('ALK lymphomas') with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998, 153, 875-886.
15. Falini B., Pileri S., Zinzani P.L., Carbone A., Zagonel V., Wolf-Peeters C. i inni: ALK+ lymphoma: clinicopathological findings and outcome. *Blood* 1999, 93, 2697-2706.
16. Gascoyne R.D., Aoun P., Wu D., Chhanabhai M., Skinnider B.E., Greiner T.C. i inni: Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 1999, 93, 3913-3921.
17. Salhany K.E., Cousar J.B., Greer J.P., Casey T.T., Fields J.P., Collins R.D.: Transformation of cutaneous T cell lymphoma to large cell lymphoma. A clinicopathologic and immunologic study. *Am J Pathol* 1988, 132, 265-277.
18. Pulford K., Falini B., Cordell J., Rosenwald A., Ott G., Muller-Hermelink H.K.: Biochemical detection of novel anaplastic lymphoma kinase proteins in tissue sections of anaplastic large cell lymphoma. *Am J Pathol* 1999, 154, 1657-1663.
19. Cerroni L., Rieger E., Hödl S., Kerl H.: Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992, 16, 543-552.
20. Wood G.S., Bahler D.W., Hoppe R.T., Warnke R.A., Sklar J.L., Levy R.: Transformation of mycosis fungoides: T-cell receptor beta gene analysis demonstrates a common clonal origin for plaque-type mycosis fungoides and CD30+ large-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993, 101, 296-300.
21. Dmitrovsky E., Matthews M.J., Bunn P.A., Schechter G.P., Makuch R.W., Winkler C.F. i inni: Cytologic transformation in cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with poor prognosis. *J Clin Oncol* 1987, 5, 208-215.
22. Vergier B., Muret A., Beylot-Barry M., Vaillant L., Ekouevi D., Chene G. i inni: Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *Blood* 2000, 95, 2212-2218.
23. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. i inni: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon, 2008.
24. Olsen E., Vonderheid E., Pimpinelli N., Willemze R., Kim Y., Knobler R. i inni: Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007, 110, 1713-1722.

Otrzymano: 13 VII 2009 r.
Zaakceptowano: 31 VIII 2009 r.