

Diagnostic et traitement des lymphomes cutanés

Reinhard Dummer, Mirjam Beyeler, Monika Hess Schmid, Werner Kempf, Günter Burg



Introduction

Les lymphomes cutanés (cutaneous lymphomas: CL) viennent en deuxième place des lymphomes non hodgkiniens extranodaux. Leur incidence est estimée à un nouveau cas par an et par 100 000 habitants. Les CL primaires se voient par définition dans la peau, et y restent la plupart du temps limités pendant longtemps (au moins 6 mois), alors que les CL secondaires sont des manifestations cutanées de lymphomes disséminés, primitivement nodaux ou extranodaux. Les CL primaires englobent un large spectre de néoplasies lymphoprolifératives cliniquement et histologiquement hétérogènes, dont 65% peuvent être classés parmi les lymphomes cutanés à cellules T (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), 25% parmi les lymphomes cutanés à cellules B (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL) et 10% parmi les autres formes, rares, de CL. Les CL et les lymphomes nodulaires ou extracutanés de cytomorphologie semblable se différencient considérablement quant à leurs manifestations cliniques, mais aussi quant à leurs traitements et leurs caractéristiques pronostiques. C'est pourquoi les patients présentant un CL doivent être traités par leur médecin traitant et par un centre spécialisé, en étroite collaboration.

La classification EORTC [1] et la dernière classification de l'OMS décrivent des entités nosologiques définies par des caractéristiques cliniques, histo- et cytomorphologiques, phéno- et génotypiques (tableau 1).

Vu les progrès de la biologie moléculaire dans ces groupes de pathologies [2], nous attendons d'autres classifications pathogénétiques, surtout pour les formes rares de lymphomes cutanés.

Clinique des lymphomes cutanés les plus fréquents

CTCL

Mycosis fongoïde (MF) et mucinose folliculaire
Le MF ne se rencontre généralement qu'entre 40 et 100 ans, avec prédominance dans le sexe masculin. Le MF se manifeste tout d'abord sous forme d'indurations cutanées eczémateuses,

qui souvent après plusieurs années donnent des infiltrats en plaques (stade plaque) pouvant plus tard devenir des tumeurs. Les ganglions lymphatiques, les organes internes ou la moelle osseuse ne sont envahis (s'ils le sont) qu'aux stades avancés. En plus d'indurations, plaques et tumeurs, certains patients présentent des tableaux cliniques particuliers, tels que mucinose folliculaire, hyper- ou hypopigmentation. Le MF n'est que rarement unilésionnel.

Réticulose pagétoïde

La réticulose pagétoïde est une variante de lymphomes à cellules T cutanés dans laquelle les cellules malignes sont strictement intraépithéliales. Les cellules tumorales sont généralement volumineuses et ont des noyaux hyperchromatiques et cérébriformes. Elles peuvent être CD4 ou CD8 positives, et porteuses de récepteurs des cellules T de type alpha-bêta ou gamma-delta. Il faut distinguer le type localisé (Woringer-Kolopp), à bon pronostic, de la forme disséminée, dont l'évolution est souvent très agressive.

CTCL à cellules géantes, CD30+

Ces tumeurs se présentent cliniquement par des lésions cutanées nodulaires d'un diamètre de 1 à 15 cm. Elles se rencontrent typiquement chez l'adulte. Il y a généralement un seul nodule, ou plusieurs nodules groupés dans une région anatomique. Le pronostic de ces tumeurs est excellent, contrairement aux lymphomes nodaux CD30 positifs. Des régressions spontanées se voient chez jusqu'à 25% des patients, bien qu'une partie d'entre eux puisse présenter une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, ce qui n'est d'ailleurs pas un facteur de moins bon pronostic.

Papulose lymphomatoïde

La papulose lymphomatoïde est une maladie cutanée papulo-nodulaire guérissant en partie spontanément, dont l'image histologique est celle d'un lymphome cutané à cellules T. Les patients se présentent avec des lésions cutanées papuleuses, papulo-nécrotiques ou nodulaires, qui peuvent être à différents stades de développement et montrent en règle générale une évolution bénigne, mais chronique, avec une durée pouvant aller de 3 mois à 40 ans. Les lésions

Correspondance:
Pr Reinhard Dummer
Service de Dermatologie
Hôpital universitaire
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zurich

reinhard.dummer@usz.ch

Tableau 1. Classifications EORTC et OMS des lymphomes cutanés.

EORTC	OMS
Lymphomes cutanés à cellules T primaires	
<i>Indolents (survie >10 ans)</i>	
Mycosis fongoïde (MF)	MF
MF avec mucinose folliculaire	Variante de MF
Réticulose pagétoïde	Non spécifiée
Papulose lymphomatoïde	Pathologie lymphoproliférative de la peau CD30+
CTCL à cellules géantes, CD30+ (anaplasique, immunoblastique, pléomorphe)	Lymphome anaplasique à cellules géantes
<i>Agressifs (survie <5 ans)</i>	
Syndrome de Sézary	SS
CTCL à cellules géantes, CD30- (immunoblastique, pléomorphe)	TCL périphérique, non spécifié
<i>Provisoires</i>	
Lymphome élastolytique (granulomatous slack skin)	Variante de MF
Lymphome sous-cutané à cellules T type panniculite (SPTZL)	SPTZL
Lymphomes à cellules T pléomorphe à cellules petites et moyennes	TCL périphérique, non spécifié
Lymphomes cutanés à cellules B primaires	
<i>Indolents (survie >10 ans)</i>	
Lymphome centrofolliculaire (FCCL, follicle center cell lymphoma)	Lymphome centrofolliculaire
Immunocytome (IC) ou lymphome des zones marginales	MZL (BCL à faible degré de malignité) de type MALT
<i>Intermédiaires (survie >5 ans)</i>	
Lymphome à cellules B géantes de la jambe	BCL diffus à cellules géantes
<i>Provisoires</i>	
Lymphome à cellules B géantes intravasculaire	Non spécifié
Plasmocytome	Plasmocytome

isolées disparaissent spontanément en l'espace de quelques semaines et ne laissent généralement aucune cicatrice. Environ 10% des patients présentant une papulose lymphomatoïde peuvent développer un autre lymphome, avant ou après la papulose lymphomatoïde. Il s'agit la plupart du temps d'un mycosis fongoïde, d'un lymphome à cellules géantes CD30 positif ou d'une maladie de Hodgkin.

Syndrome de Sézary (SS)

Le SS commence la plupart du temps par une érythrodermie (rougeur, infiltration et souvent tuméfaction œdémateuse avec desquamation plus ou moins marquée des téguments), touchant typiquement la paume des mains et la plante des pieds. Il y a en outre des anomalies leucémiques de la formule sanguine et une lymphadénopathie généralisée.

Dans un consensus de l'International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), il a été précisé que le syndrome de Sézary est défini par une érythrodermie et la présence de cellules tumorales dans le sang périphérique. Cette participation hématologique peut être confir-

mée morphologiquement (mise en évidence de cellules de Sézary sur le frottis sanguin ou dans le Buffy coat par microscopie électronique), par immunophénotypisation (quotient CD4/CD8 >10 ou cellules T CD4+/CD7 >40%) ou par biologie moléculaire (mise en évidence d'un clone de cellules T par Southern blot ou PCR, altérations chromosomiques).

CBCL

Lymphomes cutanés à cellules B primaires non malins (lymphome centrofolliculaire, lymphome des zones marginales)

Ces patients présentent des infiltrats cutanés/sous-cutanés nodulaires, rarement ulcérés. Ces lésions se situent souvent dans le cuir chevelu, sur la nuque ou le tronc. Les manifestations extracutanées sont rares.

Lymphome à cellules B géantes

Cette pathologie se présente surtout chez les vieillards par des nodules ou tumeurs rouges à bleuâtres au niveau des membres inférieurs.

Lymphomes à cellules non T ou non B (souvent CD56+)

Les progrès en matière d'immunologie et de phénotypisation, surtout sur tissu inclus dans la paraffine, ont fait ressortir de nouveaux types de lymphomes ces derniers temps, surtout parmi les lymphomes dits cytotoxiques [3], dont d'une part les lymphomes à cellules T, cliniquement très proches du MF mais ayant un phénotype cytotoxique [4], et de l'autre des infiltrats cutanés CD56+ [5]. Il y a certains recouvrements entre ces deux groupes. Dans les tumeurs cutanées CD56+, l'important est de rechercher une leucémie myélomonocytaire, vu que les manifestations cutanées CD56+/CD4+ peuvent souvent être associées à de telles pathologies [6]. Les maladies CD56+ semblent avoir une évolution plus rapide et plus agressive, de même qu'un moins bon pronostic.

Diagnostic

Le diagnostic des lymphomes cutanés exige une très grande expérience clinique, et repose sur les données anamnestiques, l'examen clinique, les examens histologiques (avec immunohistologie adaptée à la suspicion clinique),

la preuve de clonalité dans les lésions cutanées et, en cas de suspicion de syndrome de Sézary, dans le sang, de même que sur les paramètres de laboratoire, sans oublier l'imagerie diagnostique en vue d'exclure les manifestations extranodales (tableau 2). En se basant trop sur les résultats de la biologie moléculaire et de l'histologie et en négligeant le tableau clinique, cela donne régulièrement des surtraitements de patients présentant des lésions cutanées lymphoprolifératives. Une preuve de clonalité par la biologie moléculaire, surtout par PCR, peut également se rencontrer dans de nombreuses pathologies inflammatoires.

Classification par stades

Pour classer par stades les lymphomes cutanés à cellules T, c'est la classification TNM qui est appliquée. Elle ne reflète que de manière insatisfaisante l'évolution biologique et le pronostic de nombreuses formes de CTCL, car elle a surtout été établie pour le mycosis fongoïde. Elle est beaucoup moins utile pour les lymphomes CD30+ et les lymphomes à cellules B. Fait intéressant, cette classification comporte des catégories telles que N1, N2, qui ne se rencontrent

Tableau 2. Diagnostic des lymphomes cutanés.

Anamnèse	Durée, type et extension des manifestations cutanées	Remarques
Examen clinique	examen cutané précis (évt document ou photographies, évt avec un Tumor Burden Index) status des ganglions lymphatiques palpation du foie et de la rate	
Diagnostic technique	échographie abdominale et des ganglions lymphatiques radiographies du thorax face et profil évt TC	évt pas indispensable si MF (stade I) et papulose lymphomatoïde
Examens de laboratoire	routine de laboratoire complète (VS, formule sanguine, répartition leucocytaire, enzymes hépatiques, paramètres rénaux, LDH, électrolytes)	<i>Lymphomes à cellules B:</i> biopsie de la crête iliaque immunoélectrophorèse sérique et urinaire <i>Lymphomes à cellules T:</i> frottis sanguin pour cellules de Sézary syndrome de Sézary: quotient CD4/CD8, comptage des cellules CD4+CD7, preuve de clonalité dans le sang (Southern blot ou PCR) biopsie de moelle osseuse généralement pas indiquée
Biopsie	histologie de routine immunohistologie évt biopsies de ganglions lymphatiques et organes pathologiques	Examens de biologie moléculaire: <i>Lymphomes à cellules B:</i> de préférence Southern blot <i>Lymphomes à cellules T:</i> PCR pour la chaîne récepteur γ des cellules T

Figure 1.
MF: patches chez un patient MF
avec localisations typiques
(lombaire, siège).



pas en pratique, car aucun ganglion lymphatique non pathologique n'est biopsié (N2) (tableau 3).

Traitement

Avec le dilemme des classifications différentes et un système de staging insatisfaisant pour de nombreuses formes de ces pathologies, il est difficile, et même impossible dans certains cas, de faire une analyse rétrospective de nombreuses études cliniques sur les lymphomes cutanés. Dans un proche avenir, il faudra donc faire des analyses rétrospectives sur d'importants collectifs de patients, de même que des études prospectives multicentriques avec histologie centralisée et interventions thérapeutiques bien définies, comme cela a été mis en route notamment par le groupe de projet «Lymphomes cutanés» de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*).

Tableau 3. Classification TNM du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary.

Stade	Résultats pour	T	N	M
IA		1	0	0
IB		2	0	0
IIA		1/2	1	0
IIB		3	0/1	0
III		4	0/1	0
IVA		1-4	2/3	0
IVB		1-4	0-3	1
Catégorie	Définition			
T: Peau				
T0	lésions cliniques et/ou histologiques suspectes			
T1	foyer eczémateux, plaques: <10% surface corporelle			
T2	foyer eczémateux, plaques: >10% surface corporelle			
T3	tumeurs (plus d'une)			
T4	érythrodermie			
N: Ganglions lymphatiques				
N0	cliniquement, aucun ganglion lymphatique palpable			
N1	ganglions lymphatiques palpables; histologiquement aucun argument en faveur d'un CTCL			
N2	cliniquement aucune lymphadénopathie; histologiquement infiltrats d'un lymphome à cellules T			
N3	ganglions lymphatiques palpables; histologiquement infiltrats d'un lymphome à cellules T			
B: Sang périphérique				
B0	aucun lymphocyte atypique dans le sang périphérique (<5%)			
B1	lymphocytes atypiques dans le sang périphérique (>5%)			
M: Organes viscéraux				
M0	aucune atteinte des organes viscéraux			
M1	atteinte viscérale histologiquement confirmée			

Figure 2.

Ly P: vue rapprochée d'une papulose lymphomatoïde au niveau du dos.



Tableau 4.
Recommandation thérapeutique pour le syndrome de Sézary.

Traitement de première intention	Traitement de seconde intention
PUVA + IFN	Bexarotène
Photophorèse	Chlorambucil /stéroïdes
HN ₂	Méthotrexate low-dose
	Polychimiothérapie CHOP
	Dénileukine-diftitox
	Electrons rapides sur toute la peau

Traitement des CTCL

Mycosis fongoïde (MF), mucinose folliculaire et réticulose pagétoïde

Pour le MF et ses formes particulières, c'est un traitement plutôt restrictif, en fonction du stade, qui est recommandé (Level of evidence III). Une étude prospective randomisée a examiné 103 patients atteints d'un mycosis fongoïde ayant bénéficié d'un traitement du corps entier par électrons rapides à une dose de 30 Gy, en association à une polychimiothérapie ou à différents traitements localisés, adaptés au stade de la maladie, y compris photothérapie ou méchloréthamine (moutarde azotée, HN₂). A des stades plus avancés, des radiothérapies ou le méthotrexate (MTX) ont également pu être utilisés. Cette étude a montré comme prévu

des proportions de réponse plus élevées sous traitement agressif par radio- et chimiothérapie, cependant associées à de sérieux effets indésirables, et sans aucune influence sur la survie moyenne à l'analyse globale [8].

Aux stades initiaux, les traitements locaux sont au premier plan, tels que stéroïdes topiques, PUVA (psoralènes plus UVA), cytostatiques topiques tels que méchloréthamine [8], BCNU [9] ou radiothérapie par électrons rapides ou rayons mous [10].

Les cytostatiques topiques sont souvent utilisés aux Etats-Unis et dans les pays scandinaves, mais rarement en Europe centrale, où la PUVA-thérapie est l'option thérapeutique préférée.

Aux stades avancés, il est possible d'appliquer des traitements locaux et systémiques, par ex. PUVA et rétinoïdes ou interféron-alpha recombinant (IFN) [10]. Le nouveau rétinoïde enregistré aux Etats-Unis et en Europe, le bexarotène, qui semble être particulièrement efficace dans les CTCL [11], ne peut être utilisé en Suisse qu'avec autorisation «compassionate use» de Swissmedic.

Une autre étude prospective multicentrique randomisée sur le mycosis fongoïde et les lymphomes à cellules T pléomorphes de la peau aux stades I et II a comparé l'IFN-alpha à une dose de 9 millions 3× par semaine en association à la PUVA ou à l'acitrétine (Neotigason) à une dose de 25 mg la première semaine et de 50 mg par la suite. La proportion de rémission complète, de 70% dans le groupe IFN et PUVA, de même que le délai avant rémission complète ont été meilleurs pour cette association que dans le groupe IFN plus acitrétine (rémission complète pour acitrétine + IFN: 38,1%) [12] (tableau 4). Dans l'étude comparative randomisée qui lui a fait suite, PUVA contre PUVA plus INF-alpha, il a fallu des doses significativement moins puissantes d'UVA que de PUVA en monothérapie jusqu'à la rémission. Les proportions de réponse des stades I à IIa du lymphome cutané à cellules T ont été de l'ordre de 80% et relativisent les résultats de précédentes études non randomisées [publication en préparation]. Dans les formes localisées, y c. la réticulose pagétoïde, c'est la radiothérapie à rayons mous qui est recommandée (6–10 × 2 Gy, 30–500 kV, 2×/semaine, électrons rapides 30–40 cGy). Aux stades avancés, c'est une chimiothérapie par chlorambucil ou éventuellement aussi par doxorubicine liposomale pégylée qui doit être envisagée.

Papulose lymphomatoïde et lymphome cutané à cellules géantes CD30+

Contrairement aux lymphomes nodulaires CD30+, les pathologies lymphoprolifératives cutanées primaires CD30+ ont un excellent pronostic. Les lésions cutanées de la papulose lymphomatoïde et les lésions multifocales des

lymphomes à cellules géantes gigantonodulaires CD30+ peuvent évoluer spontanément vers une régression, laissant typiquement une cicatrice. La marche à suivre thérapeutique va de l'expectative, passe par la PUVA-thérapie pour aller jusqu'à un traitement par méthotrexate à une dose de 10–25 mg/semaine. La radiothérapie est indiquée dans les tumeurs volumineuses.

Syndrome de Sézary (SS)

De nombreuses études rétrospectives sur ce traitement ne donnent aucun renseignement précis sur le diagnostic et la classification par stades de la maladie [13], ce qui rend impossible toute comparaison des options thérapeutiques. En raison de la susceptibilité aux infections, les chimiothérapies cytoréductrices sont administrées avec grande restriction. Les options thérapeutiques les plus importantes sont présentées au tableau 4.

Traitement des CBCL

Lymphomes cutanés à cellules B primaires (lymphome centronodulaire, lymphome des zones marginales)

Du fait de leurs similitudes morphologiques, les CBCL à faible degré de malignité sont également considérés comme équivalents cutanés des lymphomes MALT (mucosa associated lymphoid tissue), que certains auteurs désignent par analogie comme SALT (skin associated lymphoid tissue). Le pronostic de ces maladies est généralement extrêmement favorable.

Comme il y a des particules infectieuses (ADN de borréliés) dans certains cas, un traitement initial par un antibiotique à large spectre est recommandé [14]. Mais comme la confirmation de ces borréliés peut être fausse négative, et qu'elle est très difficile, nous recommandons de donner à tout patient un traitement de trois semaines par doxycycline à une dose de 2×100 mg par jour.

Pour les petites lésions, il est possible de procéder à une excision chirurgicale, et à une radiothérapie pour les plus grandes, mais il y a peu de données comparables sur les proportions de réussite des différentes qualités et doses de rayonnement. Nous préconisons une dose de 20 Gy. Comme alternative, des injections intralésionnelles d'interféron sont recommandées, ou de rituximab, un anticorps humanisé dirigé contre l'antigène CD20 des cellules B. Un traitement intralésionnel par cette substance est également indiqué, car 20% seulement de la dose systémique est nécessaire [15].

Traitement du lymphome à cellules B géantes

Contrairement aux lymphomes à cellules B folliculaires, ces lymphomes ont un pronostic relativement mauvais. C'est une radiothérapie qui est recommandée, et des doses de 30 Gy au moins sont probablement nécessaires. Pour les récurrences, c'est une polychimiothérapie qui doit être envisagée.

Traitement des lymphomes à cellules non T/non B (souvent CD56+)

Une radiothérapie locale et une polychimiothérapie systémique agressive sont généralement recommandées, mais il n'y a ni grande étude ni étude comparative sur ce traitement.

Options thérapeutiques actuelles en Suisse

Des traitements par doxorubicine liposomale (Caelyx®) ou adéno-interféron, de même que l'association PUVA et Tagretin® sont également pratiqués dans le cadre d'études.

Traitement par Caelyx®: la doxorubicine est utilisée depuis longtemps déjà dans le traitement des lymphomes. Mais ce traitement a certains effets indésirables dangereux. La cardiomyopathie et la neuropathie irréversibles surtout sont redoutées. Caelyx® est une forme liposomale pégylée de doxorubicine. Pégylation signifie conjugaison au polyéthylène glycol. Le polyéthylène glycol forme comme une carapace protectrice autour de la molécule et la protège de la clairance rénale, de la dégradation enzymatique et de la reconnaissance par les cellules du système immunitaire. Ces modifications chimiques ont permis d'obtenir une prolongation de la demi-vie plasmatique avec des pics infé-

Figure 3.
CBCL: nodules volumineux, livides, en partie exulcérés d'un CBCL au niveau de la jambe.



rieurs, et une concentration dans le tissu tumoral plus élevée que dans le tissu normal. Cette concentration accrue dans le tissu tumoral est imputable à la plus grande perméabilité microvasculaire du tissu tumoral. Ces modifications devraient diminuer les effets indésirables, et surtout la cardio- et la neurotoxicité.

Caelyx® s'utilise jusqu'ici surtout dans le traitement des sarcomes de Kaposi des patients SIDA et du carcinome ovarien. Mais de nombreuses études ont été effectuées sur le traitement des lymphomes cutanés à cellules T par Caelyx®, et des proportions de réponse de 83% ont été obtenues. Le traitement par Caelyx® est actuellement envisagé surtout chez des patients souffrant d'un mycosis fongicoïde à un stade avancé ou réfractaire au traitement classique.

Caelyx® s'administre par perfusion d'une heure à la dose de 20 mg/m² aux jours 1 et 15, et ensuite tous les 28 jours. Ce traitement se poursuit jusqu'à une progression de la maladie, à l'apparition d'effets indésirables inacceptables ou à une dose maximale d'anthracycline de 400 mg/m².

Les effets indésirables sont leucopénie, myosite, érythrodysesthésie palmoplantaire, rarement alopecie et nausée. La myélotoxicité est rare et dose-dépendante.

PUVA combiné à Targretin®: le but consiste à évaluer si l'adjonction de bexarotène (Targretin®) au traitement standard peut abaisser la dose cumulée d'UVA nécessaire à obtenir une

rémission complète chez des patients ayant un mycosis fongicoïde aux stades Ib et IIa. Targretin® est un nouveau rétinoïde de synthèse, qui se lie sélectivement au récepteur RXR, induisant ainsi l'apoptose et inhibant la prolifération cellulaire. Targretin® a été admis en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement du mycosis fongicoïde aux stades avancés.

Targretin® se prend per os à une dose de 300 mg/m². La PUVA-thérapie se fait 3× par semaine à doses d'UV progressives. La durée maximale de ce traitement est de 16 semaines. Les effets indésirables signalés comportent hypertriglycéridémie (74%), hypothyroïdie (29%), hypercholestérolémie (28%), céphalées (27%), leucopénie (20%), prurit (20%), asthénie (19%), exanthèmes (16%), desquamation cutanée (15%) et douleurs (12%).

Adéno-interféron: le médicament TG1042 se compose d'adénovirus génétiquement modifiés, dans lesquels le gène de l'interféron-γ a été incorporé. L'administration intratumorale est censée donner une concentration élevée d'interféron-γ dans le tissu tumoral, avec une concentration systémique minime.

L'IFN-γ a un effet antiviral et antiprolifératif, il augmente l'expression des antigènes MHC-I et, ce qui est important, aussi des antigènes MHC-II contre l'APC, les cellules endothéliales, etc. (meilleure présentation Ag), il augmente l'activité NK et la capacité «killing» des macrophages/monocytes, et il antagonise l'effet de l'IL-4 sur la production d'IgE.

Ce médicament n'est actuellement utilisé que dans des études sur le traitement des lymphomes cutanés à cellules T ou B de stade Ib ou plus réfractaires aux traitements.

Ses effets indésirables peuvent être symptômes d'allure grippale, élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie et irritations cutanées locales.

A faibles doses déjà, des régressions tumorales cliniquement prometteuses ont été observées.

(Traduction Dr Georges-André Berger)

Quintessence

- Dans les lymphomes cutanés, le diagnostic doit toujours être posé en fonction de la clinique, de l'histologie et de la biologie moléculaire.
- Leur pronostic est généralement bon, malgré le fait que la guérison soit rare.
- Il faut accorder la préférence aux traitements pratiquement dépourvus d'effets indésirables, peu myélosuppresseurs.

Références

- 1 Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, 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. *Blood* 1997;90:354-71.
- 2 Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urošević M, Döbbeling U, Burg G. Pathogenesis of cutaneous lymphomas. *Seminars cutaneous medicine surgery* 2000;19:78-86.
- 3 Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative infiltrates of the skin. The difficult lesions. *Am J Clin Pathol* 1999;111: S84-93.
- 4 Dummer R, Kamarashev J, Kempf W, Haffner AC, Hess-Schmid M, Burg G. Junctional CD8+ cutaneous lymphomas with nonaggressive clinical behavior: a CD8+ variant of mycosis fungoides? *Arch Dermatol* 2002;138:199-203.
- 5 Dummer R, Potoczna N, Häffner A, Gilardi F, Zimmermann D, Burg G. A primary cutaneous non-T non-B CD4+, CD56+ lymphoma. *Arch Derm* 1996;132:550-3.
- 6 Petrella T, Dalac S, Maynadie M, Mugneret F, Thomine E, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? *Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC)*. *Am J Surg Pathol* 1999;23:137-46.
- 7 Kaye FJ, Bunn PJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, et al. A rando-

- mized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989;321:1784-90.
- 8 Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
- 9 Zackheim HS, Epstein EJ, Crain WR. Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15-year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:802-10.
- 10 Dummer R, Häffner AC, Hess M, Burg G. A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Onkologie* 1996;19:226-30.
- 11 Duvic M, Martin AG, Kim Y, Olsen E, Wood GS, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-93.
- 12 Stadler R, Otte HG, Luger T, Henz BM, Kuhl P, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon-2a plus acitretin versus interferon-2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-81.
- 13 Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, 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.
- 14 Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J-Cutan-Pathol* 1997;24:457-61.
- 15 Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Hess-Schmid M, Burg G. Intraleisional therapy with anti-CD20-antibody in primary cutaneous B-cell Lymphoma. *Arch Derm* 2000;136:374-378.