

Primer Kutane CD30(+) Lenfoproliferatif Hastalıklar

Can Baykal*, Nesimi Büyükbabani**, K.Didem Yazganoğlu*
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji* ve Patoloji** Anabilim Dalları

Özet

Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar terimi, CD30(+) primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma (PKBL) ile lenfomatooid papüloz (LeP) tablolarını kapsamaktadır. Bu iki hastalığın ortak ve farklı yanlarını gözden geçirmek amacıyla 1998-2005 yılları arasında klinik ve histopatolojik olarak LeP tanısı konulan 7 ve CD30(+) PKBL tanısı konulan 5 hastanın özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. LeP'li tüm hastalarda papüler lezyonlar bulunurken, 4 hastada nodüller, 1 hastada ise ülsere tümöral bir lezyona da rastlandı. PKBL'li hastalarda ise plak ve tümörler ön plandaki lezyonlardı. LeP'li hastaların hiçbirinde sistemik tutulum yoktu, ikisinde ise seyir sırasında mikozis fungoides gelişti. Hastalık süreleri 1-12 yıl arası değişen olguların hiçbirinde uygulanan değişik tedavi seçeneklerine karşın remisyon gözlenmedi. PKBL'li hastaların birinde lenf nodülü tutulumu vardı. İmmünsüpresif tedavi altında iken PKBL gelişen bir hasta ise 3 ay içinde kaybedildi.

PKBL'nin, deri dışı tutulum yapma riski daha yüksek olduğu, dolayısıyla prognoz ve izlemi açısından farklılık gösterdiği için LeP'den ayrımı önemlidir. LeP'nin papüler lezyonlar yanında nodül ve tümörlere de yol açabileceği unutulmamalıdır. LeP için kesin çözüm sağlayan bir tedavi olmadığından zorunlu olmadıkça yan etki riski yüksek tedavilerden kaçınılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar, primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma, lenfomatooid papüloz

Baykal C, Büyükbabani N, Yazganoğlu KD. Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar. Türkdern 2006;40(Özel Ek A):11-15

Summary

Background: Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders (LPDs) includes primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) and lymphomatoid papulosis (LyP). Though both diseases have some common clinical features the therapy and prognosis of the diseases are different. We evaluated the common and different clinical features of both diseases in our patients.

Material and Method: 12 patients' files who were diagnosed as LyP (n=7) and CD 30(+) C-ALCL (n=5) between the years of 1998-2005 were examined retrospectively.

Results: All LyP patients had papular lesions whereas nodules were observed in 4 patients and ulcerated tumoral lesion was observed in 1 patient. C-ALCL patients had mostly plaque and tumoral lesions. Systemic involvement was not seen in LyP patients; however mycosis fungoides developed in two of them. No remission was achieved using different treatment modalities in patients with disease duration of 1-12 years. One of the C-ALCL patients had lymph node involvement and one of them died in 3 months time under immunosuppressive therapy.

Conclusion: As C-ALCL has a relatively higher risk for extracutaneous involvement, prognosis and follow-up is different in these patients. Nodules and tumors can also be observed in LyP besides papular lesions. Since none of the available treatment modalities affects the natural course of LyP, the short-term benefits of active treatment should be balanced carefully against the potential side effects of different modalities.

Key words: Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, lymphomatoid papulosis

Baykal C, Büyükbabani N, Yazganoğlu KD. Primary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders Türkdern 2006;40(Özel Ek A):11-15

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Can Baykal, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 34093 Çapa/İstanbul
Tel: 0212 6352939 Fax: 0212 6353107 e-posta: baykac@istanbul.edu.tr



Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar terimi klinik, histolojik ve immünofenotipik özellikleri açısından birbiri ile örtüşebilen CD30(+) primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma (PKBL) ile lenfomatoid papüloz (LeP) tablolarını kapsamaktadır. Kliniğimizde izlediğimiz 12 hastanın özelliklerini gözden geçirdiğimiz bu çalışma ile göreceli olarak iyi prognozlu olarak kabul edilen ve tedavide agresif yaklaşımların ön planda olmadığı bu iki hastalığın ortak ve farklı yanlarına dikkat çekmek istiyoruz.

Gereç ve Yöntem

İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında 1998-2005 yılları arasında klinik ve histopatolojik olarak LeP tanısı konulan 7 ve CD30(+) PKBL tanısı konulan 5 hastanın klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular yaş, cinsiyet, hastalık süresi, lezyon tipi, lezyon dağılımı, eşlik eden hastalıklar, uygulanan tedavi, tedaviye yanıt ve izlem açısından değerlendirildi.

Bulgular

LeP tanısı konulan 7 (3 erkek, 4 kadın) hastanın tanı yaşları 17-53 (ortalama yaş: 36.86±12.82), CD30(+) PKBL tanısı konulan 5 hastanın (4 erkek, 1 kadın) tanı yaşları ise 43-64 (ortalama yaş: 48.60±8.85) arasında değişmekteydi. Olguların (Şekil 1) demografik özellikleri, hastalık süreleri, lezyon tipi ve dağılımı, eşlik eden hastalıkları ve uygulanan tedavi şekilleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tüm hastalar iç organ tutulumu yönünden incelendi. LeP'li hastaların bir bölümü uzun hastalık seyirleri sırasında başka Dermatoloji kliniklerine de başvurmuştu. PKBL'li hastaların bir kısmı klinik açıdan sadece fakültemiz Dermatoloji kliniğinde incelenirken, bazıları Hematoloji veya Onkoloji kliniklerinde de tedavi görmüştü. Tüm hastaların en az bir histopatolojik incelemesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. LeP'li hastaların hiçbirinde remisyon sağlanmadı ancak takip süresince sistemik tutulum da olmadı. İkişinde ise sadece deri lezyonları ile seyreden mikozis fungoides gelişti (Olgu 1,3). CD30(+) PKBL'li hastaların birinde lenf nodülü tutulumu vardı. İmmünsüpresif tedavi altında iken PKBL gelişen bir hasta ise 3 ay içinde kaybedildi (Olgu 12).

Tartışma

Primer kutane lenfomalar histolojik olarak benzeyebildikleri sistemik lenfomalardan çok farklı klinik özellikler ve prognoza sahip olduklarından günümüzde Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sistemik lenfomalardan ayrı olarak sınıflandırılmaktadır¹. Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar, primer kutane T hücreli lenfomaların (Tablo II) yaklaşık %25-30'unu oluşturup, MF'den sonra en sık rastlanan grup olarak kabul edilmektedir^{1,2}. LeP ve CD30(+) PKBL özellikle immünofenotipik açıdan önemli ortak özellikler gösterdiklerinden, primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar olarak da adlandırılmaktadır. Ancak iki hastalığın klinik özellikleri ve seyirleri bazı farklılıklar gösterir. Dolayısıyla, bu iki hastalığa yaklaşımda bazı farklılıklar olmalıdır.

Kliniğimizde son 8 yıl içinde CD30(+) lenfoproliferatif hastalık tanısı konulan hastalar retrospektif olarak incelendiğinde

olgularının çok fazla olmadığı dikkat çekmektedir. LeP tanısı konulan olgu sayısı 7'dir. Bu süre içinde 200'ün üzerinde MF tanısı konduğu (yayınlanmamış veri) düşünülürse, kliniğimizde LeP'in sık bir karşılaşılan bir tablo olmadığı söylenebilir. LeP genellikle erişkin hastalarda (ortalama yaş: 45) görülür, erkek / kadın oranı 1.5 / 1'dir; ancak çocuk olgular da bildirilmiştir^{1,2,3,4}. Bizim 7 hastamızın beşi erişkindi, iki hastamızda ise LeP 13 ve 16 yaşlarında başlamıştı. Hastalığın lezyonları olgularımızda da olduğu gibi genellikle gövde ve ekstremitelerde dağınık yerleşim gösteren değişik evrelerde papüller (Şekil 1b) veya nodüller (Şekil 1a, d) şeklindedir. Nadiren tümörler de olabilir (Şekil 1d). Vücudun diğer bölgeleri de tutulabilir ve bazen bir bölgeye sınırlı olabilir. Her bir lezyon ortalama 3-12 hafta arası bir sürede yüzeysel sikatris veya pigmentasyon bırakarak kendiliğinden kaybolur. Ancak bir yandan yeni lezyonlar çıkmayı sürdürebilir (Şekil 1c)^{1,2,3}. Hastalık süresi birkaç aydan 40 yıla kadar uzayabilir¹. Bizim olgularımızın hastalık süresi 1-12 yıl arasında değişmekte olup, yapılan son kontrollerde hastaların tümünde lezyon çıkışı devam etmekteydi. Yaklaşık %20'ye varan oranda LeP lezyonlarının öncesinde, sonrasında veya beraberinde diğer lenfomalar (MF, CD30(+) PKBL veya Hodgkin hastalığı) görülebilir^{2,3,5}. Bizim hastalarımızdan sadece ikisinde LeP'e MF eşlik etmekteydi (Olgu 1, 3). Bu iki hastada da MF'e ait az sayıda plak vardı ve hastalardan biri PUVA tedavisinden yararlandı, diğerinde ise tedavi sürmekte idi. Histopatolojik açıdan alt sınıflara ayrılabilen LeP'de tip A'da (histiyositik tip) belirgin nükleolus ve bol sitoplazma içeren veziküler nükleusu olan büyük atipik hücreler bulunurken, tip B'de (lenfositik tip) ise MF'e benzer şekilde T lenfosit kaynaklı serebriform mononükleer hücreler gözlenir^{6,7}. Dolayısıyla LeP'in bu tipi ile MF birlikteliği gösteren hastaları ayırmak oldukça güçtür. LeP tip C ise PKBL'ye benzer şekilde, %75'den fazla CD30(+) büyük atipik lenfositlerin difüz veya nodüler infiltrasyonu ile karakterizedir. PKBL'den farklı olarak subkutan yağ dokusu tutulumu yoktur veya sınırlıdır³.

LeP'de prognoz çok iyi olup, 5 yıllık sağkalım %100 olarak bildirilmiştir¹. Yapılan bir çalışmada 118 LeP'li hastanın ortalama 77 aylık takibinde sadece 7 hastada deri dışı tutulum saptan-



Şekil 1: Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalığı olan hastalar

a-d: lenfomatoid papüloz, e-i: CD30(+) primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma.

mıştır. Bunların 4'ünde lenf nodülü tutulumu, 3'ünde sistemik lenfoma gelişimi ve sadece 2'sinde sistemik lenfoma nedeniyle ölüm görülmüştür. Bu araştırmacılar, tanı sonrası ilk 10 ve 15 yıl için sistemik lenfoma gelişmesi riskini sırasıyla %4 ve %12 olarak bildirmişlerdir². LeP'li hastaların takibine yönelik yapılan başka bir çalışmada ise 16 hasta 7 ay-22 yıl arası izlenmiş, hiçbirinde sistemik lenfoma gelişimi gözlenmemiştir⁸. Bizim olgularımızın da hiçbirinde izleme süresi içinde sistemik lenfoma saptanmamıştır.

LeP'in tam iyileşme sağlayan tedavisi yoktur. Bu nedenle kısa süreli tedavi seçimi mutlaka aktif lezyonların yoğunluğu ve olası yan etkiler göz önüne alınarak yapılmalıdır^{1,2}. Nedbe bırakmayan ve az sayıda lezyonları olan hastalarda tedavinin gerekli olmadığı savunulurken, kozmetik olarak rahatsız edici (sikatri bırakarak) ve sayıca fazla lezyonları olanlarda, yeni lezyon gelişimini önlemede düşük doz metotreksat (MTK) (5-20 mg/hafta), PUVA veya topikal kemoterapi (örneğin meklorektamin) kullanılabilir^{1,2,3,9}. Ancak hastalık kontrol altına alınmayabilir veya tedavi kesildiğinde lezyonlar haftalar veya aylar içinde tekrarlayabilir. Göreceli olarak büyük nodül ve tümörlerin varlığında ise spontan remisyon için 4-6 haftaya

kadar beklenip, iyileşme olmazsa cerrahi eksizyon veya radyoterapi (RT) yapılması önerilmektedir². Öte yandan tümörle lezyonları olan hastalarda CD30(+) PKBL'ye dönüşüm de akla gelmelidir². Bizim hastalarımızdan papül ve plak şeklindeki lezyonlara ek olarak subkutan nodül ve tümör şeklinde az sayıda lezyonu olan iki hastada (Olgu 2 ve 4) bu lezyonlar için radyoterapi uygulandı. Yaygın papüler lezyonları da olan bu iki hasta değişik dönemlerde PUVA, interferon ve MTK gibi tedaviler de aldı. Bir hastada ise kemoterapi (KT) onkologlar tarafından uygulanmış ve yarar sağlamamıştı (Olgu 2). MF lezyonu olan bir hastada PUVA tedavisi ile gerek MF gerek LeP lezyonlarında iyileşme olmakla birlikte, ancak tedavinin kesilmesinden sonra LeP lezyonları tekrarladı (Olgu 1). Diğer hastalar (Olgu 5, 6, 7) ise sistemik tedavi yapılmaksızın izlendi. Bunlarda lezyonlar dönem dönem çıkıp, kendiliğinden kayboldu.

CD30(+) PKBL anaplastik, pleomorfik, immünoblastik sitomorfoloji gösteren ve tümör hücrelerinin çoğunluğunun (%75'den fazla) CD30 antijeni eksprese ettiği kutane lenfoma türüdür¹. LeP'den ayrımının yanında sistemik lenfomaların deri infiltrasyonundan da ayrımı önem taşır. Kliniği-

Tablo I: Primer kutane CD30 (+) lenfoproliferatif hastalığı olan hastaların klinik özellikleri

LENFOMATÖİD PAPÜLOZ							
Olgu	Cins	Yaş	Hast süresi	Lezyon tipi	Dağılım	Eşlik eden hastalık	Tedavi
1 (Şekil 1c)	E	23	7 yıl	papül	dağınık	MF*	PUVA
2							
(Şekil 1d)	K	25	12 yıl	papül, nodül, tümör, ülser	dağınık	-	KT**, RT, PUVA, MTK, IFN**
3 (Şekil 1b)	K	24	4 yıl	papül, nodül	sınırlı (bacak)	MF*	PUVA
4 (Şekil 1a)	K	47	4 yıl	papül, subkutan nodül	dağınık	-	PUVA, RT**, MTK**
5	E	48	3 yıl	Papül	dağınık	-	Tedavi yapılmadı
6	E	53	1 yıl	papül, nodül	dağınık	-	Tedavi yapılmadı
7	K	38	3 yıl	Papül	dağınık	-	Takip edilemedi
CD30(+) PRIMER KUTANE ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA						İç organ tutulumu	
8 (Şekil 1i)	E	43	3 yıl	nodül, plak	dağınık	-	KT** (CHOP)
9 (Şekil 1e)	K	48	6 ay	plak	soliter (çene)	-	Eksizyon, RT**, KT** (CHOP)
10 (Şekil 1f)	E	45	3 yıl	tümör, ülser	dağınık	lenf nodu tutulumu	KT (CHOP)
11 (Şekil 1g)	E	64	2 ay	tümör, ülser	soliter (alın)	-	Takip edilemedi
12*** (Şekil 1h)	E	43	3 ayda ölüm	tümör	soliter		KT**

*Histopatolojik açıdan MF ile uyumlu bir adet plak şeklinde lezyon.
 **Bu tedavi endikasyonları kliniğimiz dışında konmuştur.
 ***Böbrek transplantasyonu geçirmiş immünsüpresif tedavi gören hasta.
 E: erkek, K: kadın, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi, IFN: interferon, MTK: metotreksat

mizde 8 yıl içinde PKBL tanısı konulan hasta sayısı 5'tir ve bu hastaların bazılarında sistemik lenfomadan ayırım önemli güçlükler oluşturmuştur. PKBL genellikle erişkin yaşta görülür; erkek / kadın oranı 2-3 / 1'dir. Bizim hastalarımızın yaşları 43-64 arasında değişmekteydi ve 4'ü erkek biri kadındı. Lezyonlar LeP'den farklı olarak çoğu zaman tek nodül veya tümör şeklindedir, bazen papüler de olabilir. Bazı tümörler ülserasyon gösterebilir^{2,3,10}. Daha nadir olarak bir alanda toplanan birden fazla tümöral lezyon veya farklı bölgelerde dağınık olarak tümörler gözlenebilir¹⁰. Olgu 2'de olduğu gibi tümöral lezyonları olan Lep hastaları ile ayırım ancak diğer lezyonların varlığına göre yapılır. Multifokal lezyonlar PKBL'li hastaların %20'sinde görülür^{1,2}. Hastalarımızın 3'ünde soliter lezyon gözlenirken, 2'sinde dağınık lezyonlar vardı. Nodül, plak, tümör, ülser gibi lezyonlar gözlemlendi. LeP'de olduğu gibi PKBL lezyonları da kısmi veya tam spontan regresyon gösterebilir¹⁰. Regresyon %20-25 oranında bildirilmiştir^{2,10}. Tekrarlama genellikle deride olur (%41)². LeP'den farklı olarak yaklaşık %10 oranında başta bölgesel lenf nodları olmak üzere deri dışı tutulum görülebilir^{1,2}. Prognozu bir lenfoma tipi için oldukça iyidir. Beş ve 10 yıllık hastalık sağkalım oranı %95 olarak bildirilmiştir^{1,2}. Multifokal deri lezyonları olanlarda veya sadece bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda prognoz, sadece az sayıda deri lezyonu olan hastalardan farklı olmadığı kabul edilmektedir². Anaplastik morfoloji gösteren hastalar ile göstermeyen hastalar (pleomorfik veya immünoblastik) arasında klinik görünüm, seyir ve prognoz açısından farklılık gözlenmemiştir^{2,11}.

CD30(+) PKBL'nin tedavisinde, az sayıda veya soliter lezyonu olanlarda RT veya cerrahi eksizyon önerilirken, multifokal lezyonları olan hastalarda yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı çok ilaçlı kemoterapi kullanılmaması gerektiği görüşü ön plandadır. Eğer spontan regresyon gözlenmezse çok sayıda lezyonlu hastaların en iyi radyoterapi veya LeP'de olduğu gibi düşük doz MTK ile tedavi edilmesi önerilmektedir^{1,2,9}. Lenf nodülü veya deri dışı tutulumu olan hastalarda ise çok ilaçlı KT uygulanabilir^{1,2}. Ancak KT sonrası nüks sık görülür. Sistemik tutulumu olmayan hastalarda spontan remisyonun gözlene-

bileceği unutulmayıp, hastaların tedavisiz izlenmesi yeterli olabilir². Kliniğimizde izlediğimiz hastaların seyirleri değişkendi. Soliter lezyonu olan hastalardan biri (Olgu 12) tanı konulmasından birkaç ay sonra kaybedildi. Böbrek transplantasyonu geçirmiş immünsüpresif tedavi gören bu hastanın ölüm nedeni tam olarak bilinmemektedir. Transplantasyon sonrası daha çok B hücreli lenfomalar gelişmekle birlikte, CD30(+) PKBL geliştiği bildirilen benzer olgular bulunmaktadır^{2,13}. Soliter ülser lezyonu olan PKBL'li hastalardan biri (Olgu 11) takip edilememiştir. Dolayısıyla sistemik lenfoma gelişimi olup olmadığı bilinmemektedir. Hastaların birinde (Olgu 10) deri lezyonlarından kısa süre sonra lenf nodülü tutulumu da ortaya çıkmış, dolayısıyla sistemik lenfomaların deri infiltrasyonundan ayırım güçleşmiştir. Bu hastada çok ilaçlı kemoterapi uygulamasına hızlı yanıt alınmış ve bir yıl sonra nüks görülmemiştir. Yaygın deri lezyonları olan bir hastada (Olgu 8) Hematoloji kliniğinde uygulanan çok ilaçlı kemoterapi sonrası nodül ve plaklar gerilemiş, ancak iki yıl sonra lezyonlar nüks etmiştir. Soliter lezyonu olan bir hastada (Olgu 9) kliniğimizde önerilen cerrahi eksizyon dışında Hematoloji kliniğinde radyoterapi ve kemoterapi de tedaviye eklenmiş ve 6 aylık izlemde nüks gözlenmemiştir.

Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklara yaklaşımda ilk basamak doğru tanı ve doğru sınıflandırma büyük önem taşır. Sadece histolojik ayırımın yeterli olmadığı, klinik özelliklerin seyirle birlikte tanıya yardımcı olacağı unutulmamalıdır. Primer veya sekonder kutane lenfoma ayırımı mutlaka yapılmalıdır. Bunun dışında, primer CD30(+) PKBL'nin, deri dışı tutulum yapma riski daha yüksek olduğu, dolayısıyla prognoz ve izlemi açısından farklılık gösterdiği için LeP'den ayırımı da önemlidir. Tedavi seçimi ise lezyonların süresi, sayısı, yaygınlığı, klinik özelliği ve deri dışı tutulumun varlığına göre yapılmalıdır². İki hastalık doğru tanı ve izlem açısından dermatologlar, patoloğlar, hematolog ve onkologlardan oluşan çok merkezli bir yaklaşım gerektirir. Ancak prognozun çok iyi olduğu göz önünde tutularak sadece deri lezyonları olan hastalarda zorunlu olmadıkça yan etki riski yüksek tedavilerden kaçınılmalıdır. Tüm hastalarda uzun dönem izlem gereklidir.

Tablo II: Primer kutane T hücreli lenfomaların WHO-EORTC sınıflaması (1)

Kutane T hücreli ve NK hücreli lenfomalar

- Mikozis fungoides (MF)
- MF tipleri ve subtipleri
 - Folikülotropik MF
 - Pagetoid retiküloz
 - Granülatöz gevşek deri
- Sezary sendromu
- Primer kutane CD30(+) lenfoproliferatif hastalıklar
 - Primer kutane anaplastik büyük hücreli lenfoma (PKBL)
 - Lenfomatoid papüloz
- Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
- Primer kutane periferik T hücreli lenfoma, başka türlü sınıflanamayan
 - Primer kutane agresif epidermotropik CD8(+) T hücreli lenfoma
 - Kutane γ/δ T hücreli lenfoma
 - Primer kutane CD4(+) küçük/orta pleomorfik T hücreli lenfoma



Kaynaklar

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.
2. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. 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.
3. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30(+) cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1049-1058.
4. Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. *Arch Dermatol* 2004; 140: 306-312.
5. Gallardo F, Costa C, Bellosillo B, Sole F, Estrach T, Servitje O, Garcia-Muret MP, Barranco C, Serrano S, Pujol RM. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: clinicopathological and molecular studies of 12 cases. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 463-468.
6. Willemze R, Meyer CJ, Van Vloten WA, Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 1982; 107: 131-144.
7. Willemze R. Lymphomatoid papulosis. *Dermatol Clin* 1985; 3: 735-747.
8. Lange-Wantzin G, Thomsen K, Hou-Jensen K. Lymphomatoid papulosis: a follow-up study. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 46-51.
9. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 470-481.
10. Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000; 96: 3681-3695.
11. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, Lazzarino M, Borroni G, Menestrina F, Santucci M. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin—clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1343-1354.
12. Lucioni M, Ippoliti G, Campana C, Cavallini D, Incardona P, Viglio A, Riboni R, Vigano M, Magrini U, Paulli M. EBV positive primary cutaneous CD30+ large T-cell lymphoma in a heart transplanted patient: case report. *Am J Transplant* 2004; 4: 1915-1920.
13. Yurtsever H, Kempf W, Laeng RH. Posttransplant CD30+ anaplastic large cell lymphoma with skin and lymph node involvement. *Dermatology* 2003; 207: 107-110.