

Diagnostik primär kutaner B-Zell-Lymphome

Diagnostic Criteria of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas

Autoren

M. Felcht, C.-D. Klemke

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie and Allergologie, Universitätsklinikum Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256328>
 Online-Publikation: 18. 4. 2011
 Akt Dermatol 2011; 37:
 199–204 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. med.

Claus-Detlev Klemke MD

Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum Mannheim
 Ruprecht-Karls-Universität
 Heidelberg
 Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
 68135 Mannheim
 Claus-Detlev.Klemke@umm.de

Zusammenfassung

Primär kutane B-Zell-Lymphome (PCBCL) sind seltene Erkrankungen der Haut. Die drei wichtigsten Subtypen sind die indolent verlaufenden primär kutanen folliculären Lymphome (PCFCL) und die primär kutanen Marginalzonenlymphome (PCMZL) sowie das deutlich aggressiver verlaufende primär kutane diffus großzellige B-Zell-

Lymphom des Beines (PCLBCL, LT). Bei der Verdachtsdiagnose PCBCL muss zunächst ein nodales Lymphom mit sekundärer Hautbeteiligung durch entsprechende Staginguntersuchungen ausgeschlossen werden. Die Differenzierung zwischen den einzelnen Subtypen ist in den meisten Fällen mittels Anamnese, Klinik und (Immun)-Histologie möglich. In Einzelfällen erscheinen molekular-biologische Untersuchungen gerechtfertigt.

Einleitung

Maligne Proliferationen lymphatischer Zellen in der Haut werden als kutane Lymphome bezeichnet. Die kutanen Lymphome lassen sich unterteilen in primär kutane Lymphome (PCL), welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine extrakutane Beteiligung aufweisen, und sekundär kutane Lymphome, die kutane Absiedlungen nodaler Lymphome darstellen [1]. PCL stellen nach den gastrointestinalen Lymphomen die zweitgrößte Gruppe extranodaler Lymphome mit einer Inzidenz von 1–7 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner pro Jahr dar [2, 3]. Dabei ist die Inzidenz von PCL in den letzten Jahren gestiegen [3, 4]. PCL lassen sich nach dem Ursprung der Tumorzelle klassifizieren in primär kutane T-Zell- (CTCL) und primär kutane B-Zell-Lymphome (CBCL) [5]. Während bei den nodalen Lymphomen die Anzahl der B-Zell-Lymphome mit ca. 80–85% die der T-Zell-Lymphome übersteigt, sind PCL nur zu 25–30% der B-Zell-Reihe zuzuordnen [3, 6]. Wird ein CBCL vermutet, so sollte zunächst mittels Anamnese, ganzkörperlicher Untersuchung, Blutanalysen (Laktatdehydrogenase, β 2-Mikroglobulin, Borrelienserologie, Leukozytensubtypisierung), Lymphknotenonografie, CT Hals bis Becken, ggf. MRT Kopf und ggf. Knochenmarkspunktion ein nodales Lymphom ausgeschlossen werden [7]. PCBCL werden seit der WHO-EORTC-Klassifikation von 2007 differenziert in das primär

kutane folliculäre Lymphom (PCFCL, engl. „primary cutaneous follicular lymphoma“), welches auch als Keimzentrumslymphom bezeichnet wird, das primär kutane Marginalzonenlymphom (PCMZL, engl. „primary cutaneous marginal zone lymphoma“), das primär kutane diffus großzellige B-Zell-Lymphom des Beines (PCLBCL, LT, engl. „primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type“) und die beiden seltenen Formen des primär kutanen diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, andere sowie das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom (IVLBCL, engl. „primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma“) (● **Tab. 1**) [5].

Tab. 1 Einteilung primär kutaner B-Zell-Lymphome WHO-EORTC 2007 [5].

primär kutanes folliculäres Lymphom (PCFCL)
primär kutanes Marginalzonenlymphom (PCMZL)
primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines (PCLBCL, LT)
primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, andere
– intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

Unter dem Begriff primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, andere werden seltene Subtypen wie beispielsweise primär kutanes T-Zell/Histiozyten-reiches B-Zell-Lymphom zusammengefasst. IVLBCL werden ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet und sind intravaskuläre Prolif-

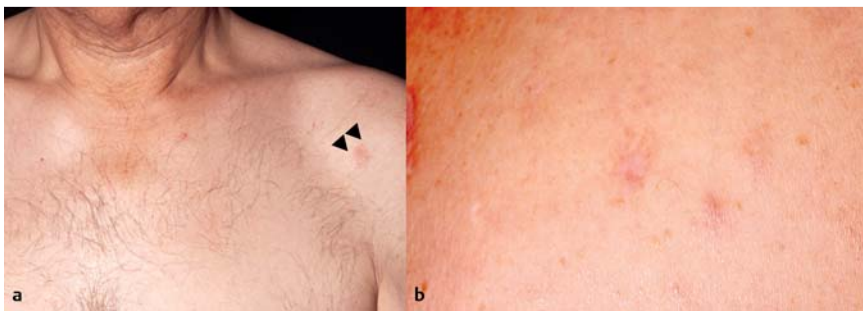


Abb. 1 a Übersichtsaufnahme eines primär kutanen follikulären Lymphoms (PCFCL) an der linken Schulter. Es zeigt sich eine erythematöse Plaque von ca. 1 × 2 cm Durchmesser. b Vergrößerte Aufnahme desselben Tumors.

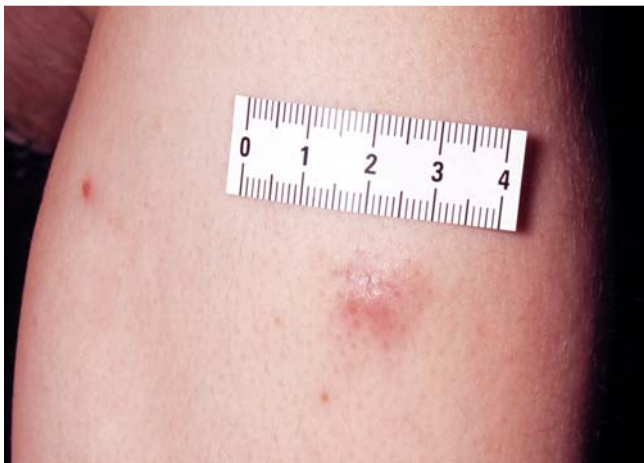


Abb. 2 Klinisches Bild eines primär kutanen Marginalzonenlymphoms (PCMZL) am linken Unterarm. Es zeigt sich eine erythematöse ca. 1,2 × 1,2 cm durchmessende Papel.



Abb. 3 Ein primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom des Beines (PCLBCL, LT) am rechten Unterschenkel einer älteren Patientin. Es zeigt sich ein ca. 3,5 × 2,5 cm durchmessender erythematöser Tumorknoten.

ferationen von großzelligen B-Zellen, die in seltenen Fällen nur die Haut betreffen. Kürzlich wurden auch für diese Gruppe von Tumoren Empfehlungen für die Diagnose und Therapie veröffentlicht [8]. Seit 2008 werden PCBCL nach der EORTC-ISCL TNM-Klassifikation unterteilt, um somit PCBCL in unterschiedlichen Stadien vergleichen zu können [9]. Die klinische Relevanz der TNM-Klassifikation konnte in ersten Studien gezeigt werden [10–13]. PCMZL, PCFCL und PCLBCL, LT sind die häufigsten PCBCL und werden schwerpunktmäßig im Folgenden besprochen. Die letztendliche Klassifikation des Subtyps basiert auf Klinik, Histologie, Immunhistologie und molekularbiologischen Untersuchungen und stellt teilweise eine Herausforderung dar.

Klinik primär kutaner B-Zell-Lymphome



PCFCL stellen in den meisten Ländern u.a. auch in Deutschland die größte Gruppe aller diagnostizierten PCBCL dar [3, 11, 14, 15]. PCFCL werden bei Frauen und Männern gleichhäufig diagnostiziert. Sie wachsen als vereinzelt oder gruppiert stehende erythematöse Knoten, die meist am Rumpf oder Kopf lokalisiert sind (● Abb. 1).

Ein Befall der oberen Extremitäten ist praktisch nicht zu beobachten. Charakteristisch ist bei PCFCL eine fehlende epidermale Beteiligung. PCFCL neigen zu Rezidiven und in 5–10% ist mit einer extrakutanen Beteiligung zu rechnen [5]. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 95% sehr gut. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind sekundär kutane Lymphome, Pseudolymphome, PCMZL und PCLBCL, LT-Tumoren.

In einer aktuell veröffentlichten Studie aus der Schweiz sind hier PCMZL als der häufigste Subtyp der PCBCL beschrieben [4]. Nach der WHO-EORTC-Klassifikation werden hierunter die zuvor abgegrenzten Fälle von primär kutanem Plasmozytom und Immunozytom mit zusammengefasst [5]. Sie manifestieren sich meist als erythematöse bis livide Knoten, Papeln oder Plaques an den Extremitäten oder seltener am Rumpf (● Abb. 2) [16, 17].

In seltenen Fällen wurde in Europa eine Assoziation mit *Borrelia burgdorferi* beschrieben [18]. PCMZL sind rezidivfreudig, eine extrakutane Beteiligung wird jedoch nur in seltenen Fällen beobachtet. Die 5-Jahres-Überlebensrate wird zwischen 95–100% angegeben. Die Differenzialdiagnosen von PCMZL-Tumoren gleichen denen der PCFCL.

PCLBCL, LT-Tumoren sind gehäuft im hohen Alter zu finden und tendenziell eher beim weiblichen Geschlecht zu beobachten. Das PCLBCL, LT wächst meist als roter bis dunkelroter Knoten an der unteren Extremität (● Abb. 3).

Jedoch sind atypische Verläufe beispielsweise unter dem klinischen Bild eines Ulcus cruris venosum [19] oder in Assoziation mit einem POEMS (Polyneuropathie, Organomagalie, Endocrinopathie, Edema, M-Protein, Skin abnormalities)-artigen Syndrom beschrieben [20]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist intermediär mit ca. 55%. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen des PCLBCL, LT-Tumor umfassen PCFCL sowie PCLBCL, andere.

Histologie primär kutaner B-Zell Lymphome



PCFCL lassen sich histologisch unterteilen nach dem Wachstumsmuster in follikulär, gemischt follikulär-diffus und diffus. Unter einer unauffälligen Epidermis befindet sich ein Abschnitt von infiltratsfreiem Bindegewebe, welches als Grenzzone bezeichnet wird (● Abb. 4).

Die Akkumulation von Tumorzellen in der Dermis mit der Ausbildung einer unbefallenen Grenzzone zwischen Epidermis und

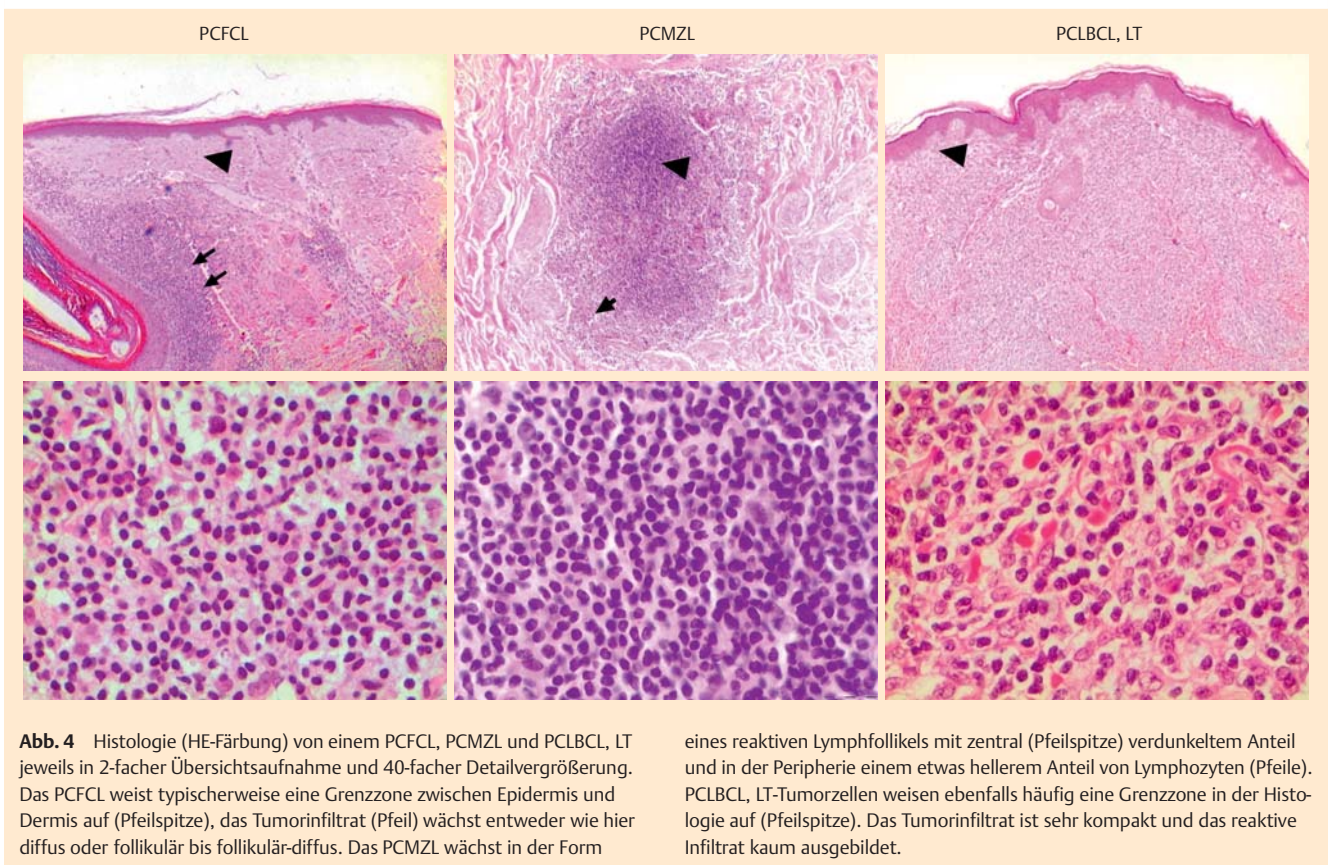


Abb. 4 Histologie (HE-Färbung) von einem PCFCL, PCMZL und PCLBCL, LT jeweils in 2-facher Übersichtsaufnahme und 40-facher Detailvergrößerung. Das PCFCL weist typischerweise eine Grenzzone zwischen Epidermis und Dermis auf (Pfeilspitze), das Tumorinfiltrat (Pfeil) wächst entweder wie hier diffus oder follikulär bis follikulär-diffus. Das PCMZL wächst in der Form

eines reaktiven Lymphfollikels mit zentral (Pfeilspitze) verdunkeltem Anteil und in der Peripherie einem etwas hellerem Anteil von Lymphozyten (Pfeile). PCLBCL, LT-Tumorzellen weisen ebenfalls häufig eine Grenzzone in der Histologie auf (Pfeilspitze). Das Tumorinfiltrat ist sehr kompakt und das reaktive Infiltrat kaum ausgebildet.

Dermis ist charakteristisch, jedoch nicht obligat bei PCFCL und PCLBCL, LT [21]. Die lymphoiden Tumorzellen mit chromatindichtem Kern wachsen diffus oder konfluieren zu Zellnestern in der Dermis und reichen teilweise bis in das Fettgewebe hinein. Ein follikuläres Wachstumsmuster mit Keimzentren findet sich nur sehr selten. Es überwiegen Zellen mit Merkmalen von Zentrozyten. Dies sind kleine bis mittelgroße Zellen mit gekerbten unregelmäßigen Kernen. Die Tumorzellen können sich teilweise sehr groß darstellen (Zentroblasten) und somit stellt sich die Differenzierung zu PCLBCL, LT-Tumoren in der Histologie vereinzelt schwierig dar. Das Begleitinfiltrat besteht bei PCFCL aus Lymphozyten, seltener eosinophilen Granulozyten, Plasmazellen und Immunoblasten. Differenzialdiagnostisch ist die Abgrenzung eines gutartigen Pseudolymphoms häufig schwierig. Die beim Pseudolymphom häufig zu findenden Keimzentren zeigen meist eine deutlich höhere Proliferationsrate als Keimzentren von PCFCL. PCMZL weisen ein noduläres bis diffuses Wachstumsmuster auf. Typischerweise wird bei der nodulären Form ein inverses follikuläres Muster beschrieben, mit hellen B-Zellen in der Peripherie und im Zentrum eng stehenden chromatindichten Zellen (▶ **Abb. 4**). Dieses Muster gleicht somit den Resten von reaktiven Keimzentren in Lymphknotengewebe. Die Ausbildung einer Grenzzone ist hingegen nicht typisch für PCMZL. Das reaktive Begleitinfiltrat ist meist in der Peripherie der Tumornester und besteht u. a. aus Plasmazellen.

PCLBCL, LT wachsen diffus als ein monomorphes Infiltrat von großen Zellen, welches bis in die Subkutis reichen kann. Die bei PCFCL-Tumoren beschriebene Ausbildung einer Grenzzone wird auch hier beobachtet (▶ **Abb. 4**). Die Tumorzellen selber ähneln entweder Zentroblasten oder Immunoblasten und häufig lassen sich Mitosen der Tumorzellen finden. Charakteristisch ist hier,

dass ein dichtes Tumorinfiltrat Adnexstrukturen zerstört und das Begleitinfiltrat nur sehr gering ausgeprägt ist.

Immunhistologie primär kutaner B-Zell-Lymphome

▼ Klinik und Histologie erlauben auch in Kombination häufig keine endgültige Diagnosestellung. Gerade die Differenzierung von PCFCL und PCMZL untereinander und die Abgrenzung zu den Pseudolymphomen sind teilweise nur sehr schwer möglich. Dies ist insbesondere der Fall, wenn der Tumor an einer untypischen Lokalisation wächst, wie beispielsweise ein PCFCL an den unteren Extremitäten oder ein PCLBCL, LT an anderen Stellen als den unteren Extremitäten. Hier hilft die Immunhistologie weiter für eine genauere Differenzierung der einzelnen Subtypen. Die genaue Zuordnung zu einem Subtyp ist aufgrund der unterschiedlichen Prognose und Therapieansätze sehr bedeutsam.

Alle drei PCBCL-Tumorzellen lassen sich mit den B-Zell-Markern CD20, CD79a, CD19 oder CD22 anfärben. Die T-Zell-Marker CD4, CD8 sowie CD2, CD3 sind hingegen auf den Tumorzellen selber nicht nachweisbar, sondern färben einzig das Begleitinfiltrat [21]. PCFCL sind charakteristischerweise positiv für bcl-6 und negativ für bcl-2 (▶ **Abb. 5**) [22–24]. Bei bcl-2-Positivität der Lymphozyten sollte immer ein nodales Lymphom ausgeschlossen werden. CD10, welches auch von akut lymphatischen Leukämiezellen und nodalen follikulären Lymphomzellen stark exprimiert wird, ist ebenfalls teilweise bei PCFCL-Tumorzellen nachweisbar und erlaubt somit keine Abgrenzung zu diesen Entitäten [23]. Allerdings kann der Nachweis CD10+-Lymphozyten diffus außerhalb von Keimzentren bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von einem gutartigen Pseudolymphom helfen. MUM-1

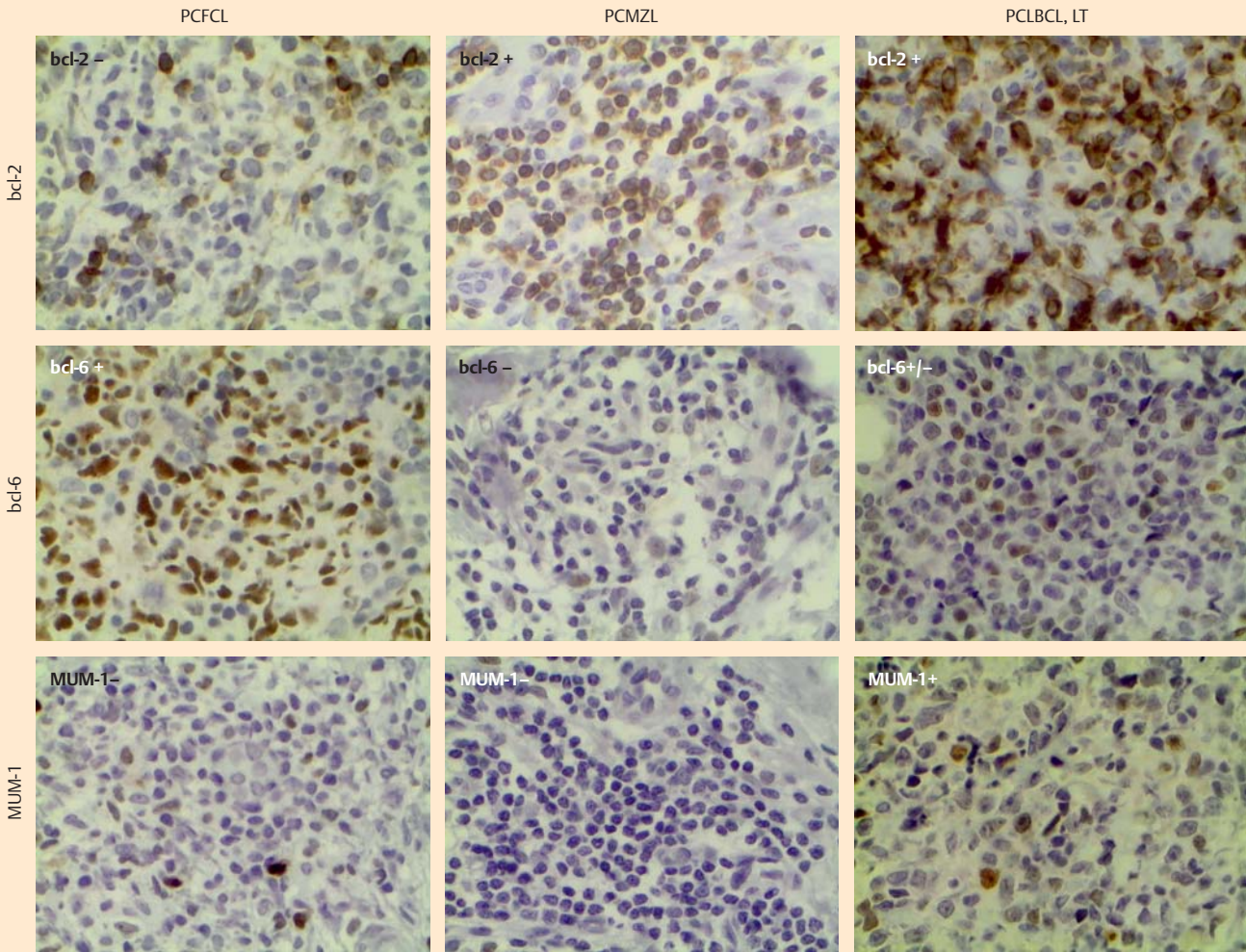


Abb. 5 Während PCFCL-Tumoren meist nicht für bcl-2 und MUM-1 immunhistologisch anfärbbar sind, jedoch bcl-6 stark exprimiert wird, sind PCMZL-Tumoren bcl-2+, bcl-6- und MUM-1-. Das PCLBCL, LT-Tumor hingegen lässt sich häufig für alle drei Marker bcl-2, bcl-6 und MUM-1 anfärben.

(engl. „multiple myeloma oncogene-1“) wird im Gegensatz zu PCLBCL, LT meist nicht exprimiert [24,25].

PCMZL-Tumorzellen zeigen neben den oben genannten B-Zell-Markern typischerweise eine starke Expression von bcl-2 (● **Abb. 5**) [23]. Hiermit kann man PCMZL-Tumoren immunhistologisch von PCFCL-Tumoren unterscheiden. Die Expression für MUM-1 ist hingegen im Vergleich zu PCLBCL, LT bei PCMZL negativ und erlaubt somit die Abgrenzung dieser beiden Subtypen. Typischerweise sind PCMZL-negativ für CD10 [23]. Hilfreich ist auch der immunhistologische Nachweis einer Immunglobulin-Leichtkettenrestriktion.

PCLBCL, LT-Tumorzellen färben sich sowohl mit bcl-2 als auch MUM-1 in der immunhistologischen Untersuchung (● **Abb. 5**). In den meisten Fällen wird zudem eine bcl-6-Positivität nachgewiesen [23]. Die Proliferationsrate ist meistens hoch (Ki-67+, MiB+). Hingegen ist CD10, welches teilweise von PCFCL und nodalen Lymphomen exprimiert wird, nicht nachweisbar [23,26].

Molekularbiologische Untersuchungen

Durch eine klinisch-(immun-)histologische Korrelation ist in den meisten Fällen eine genaue Subtypisierung der einzelnen PCBCL möglich. Jedoch ist gerade bei PCFCL und PCMZL die Abgrenzung

zu gutartigen lymphozytären Infiltraten in einigen Fällen schwierig. In Abgrenzung zu gutartigen Pseudolymphomen stellen PCBCL monoklonale Proliferationen ausgehend von einer Tumorzelle dar und somit ist die physiologische Variabilität der B-Zellen nicht länger gegeben. Mit molekularbiologischen Methoden lassen sich im Tumorgewebe monoklonale Tumorzellen nachweisen. Hierfür sind Southern-Blot- und PCR-Untersuchungen geeignet. Die Southern-Blot-Technik ist im Vergleich zur PCR-Untersuchung zeitaufwendig, kostenintensiv und es wird eine relativ große Menge an DNA benötigt [27]. Bei der PCR-Technik ist jedoch zu bedenken, dass hier die Sensitivität und Spezifität entscheidend von den verwendeten Primern abhängen [28–30]. Aus diesem Grund wurde 2007 ein PCR-Protokoll mit einheitlichen Primern als Standard bei der Analyse von Lymphomen definiert (BIOMED-2-Protokoll) [31]. Mit dem BIOMED-2-Protokoll lassen sich CBCL mit hoher Spezifität und Sensitivität von gutartigen lymphozytären Infiltraten aufgrund ihrer Monoklonalität abgrenzen (● **Abb. 6**) [32,33].

Kürzlich konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass mit Hilfe des BIOMED-2-Protokolls die Abgrenzung zwischen PCBCL und Pseudolymphomen mit hoher Spezifität und Sensitivität möglich ist [33]. Daneben konnten wir zeigen, dass beim PCLBCL, LT bereits zu frühen Zeitpunkten Tumorzellen im Blut, Lymphknoten und Knochenmark nachweisbar sind, was den systemischen Charak-

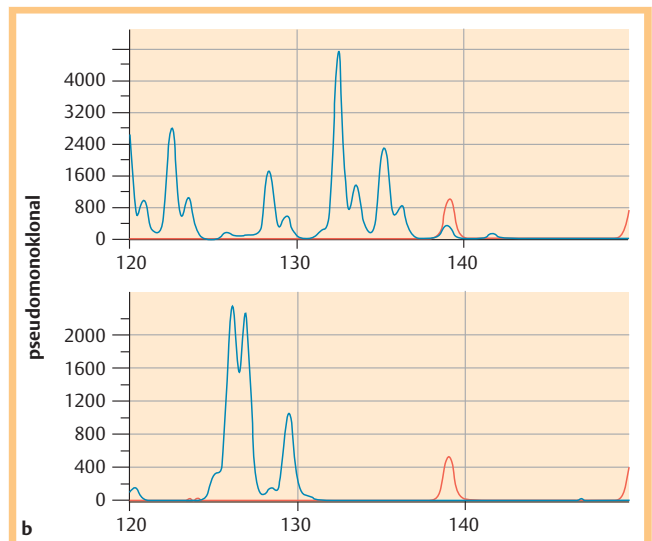
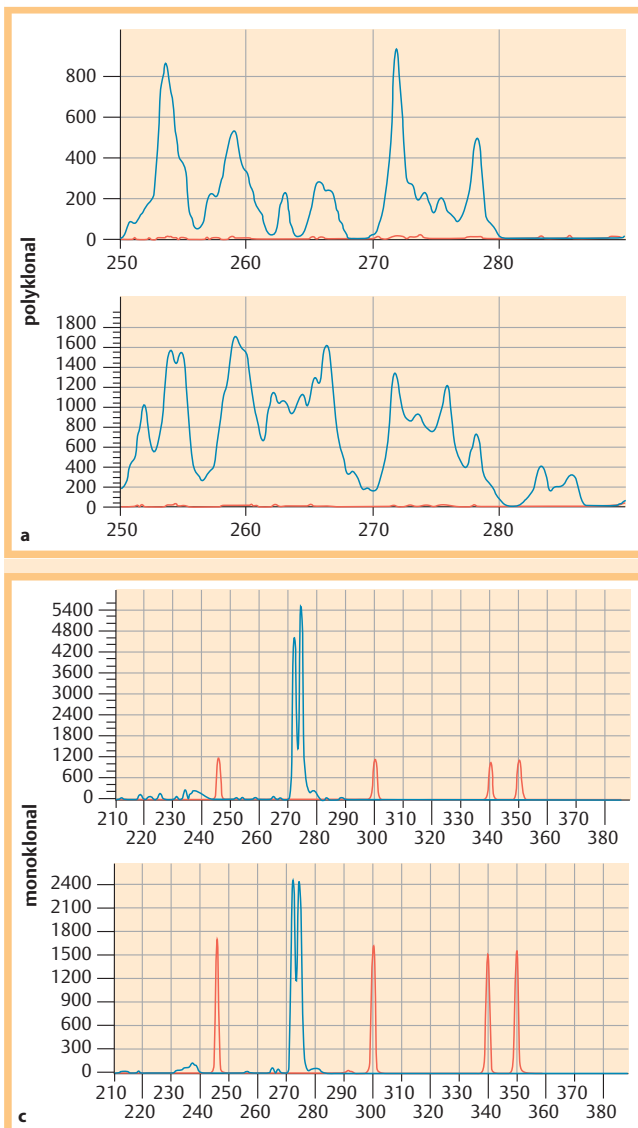


Abb. 6 Während ein polyklonaler (a) oder pseudomonoklonaler (b) Befund ein kutanes Lymphom nicht ausschließt, kann ein monoklonaler Befund (c) bei passender Klinik und (Immun-)Histologie richtungsweisend für ein kutanes Lymphom sein. Representativ sind mit dem BIOMED-2-Protokoll ein polyklonaler Befund (IgH, Primer-Mix B), ein pseudomonoklonaler Befund (IgH, Primer-Mix C; Pseudomonoklonal für 126 und 133) sowie ein monoklonaler Befund (Igkappa, Primer-Mix B; Monoklonal für 273) dargestellt. PCR-Analysen sollten mit dem BIOMED-2-Protokoll immer zweifach durchgeführt werden, um Pseudomonoklonalität (b) auszuschließen.

logische Studien können jedoch in Einzelfällen helfen PCBL von gutartigen lymphozytären Infiltraten abzugrenzen.

Abstract

Diagnostic Criteria of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas

Primary cutaneous B-cell lymphomas (PCBL) are rare skin tumors. The three major subtypes are the indolent variants primary cutaneous follicle centre lymphoma (PCFCL) and primary cutaneous marginal zone lymphoma (PCMZL), and the more aggressive PCBL primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type (PCLBCL, LT). After a nodal lymphoma with secondary skin involvement has been excluded by staging procedures, the differentiation between the subtypes is in most cases possible by the medical history, clinical examination and (immuno)-histochemical analysis. However, in some cases molecular analyses are required to achieve diagnosis.

Literatur

- 1 Turner JJ, Morton LM, Linet MS et al. InterLymph hierarchical classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research based on the WHO classification (2008): update and future directions. *Blood* 2010; 116 (20) in press
- 2 Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 1995; 92 (15): 1240–1251
- 3 Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113 (21): 5064–5073

ter dieses Lymphoms unterstreicht [33]. Die molekularbiologischen Untersuchungen sollten jedoch immer im Kontext von Klinik und (Immun-)Histologie interpretiert werden, da auch bei gutartigen lymphozytären Infiltraten teilweise eine sogenannte Pseudomonoklonalität feststellbar ist. Pseudomonoklonalität, ein falsch positives Ergebnis, ist gerade in der Haut häufig, da hier nur sehr wenige B-Zellen nachweisbar sind. Aus diesem Grund sollten die molekularbiologischen Untersuchungen auch jeweils wiederholt durchgeführt werden [33,34]. Zusätzlich ist gerade im höheren Alter häufig ein Klon im Blut oder Gewebe nachweisbar, dessen biologische Bedeutung unklar ist [30,33–36].

Fazit

Nachdem mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, Blutanalysen, Bildgebung (Lymphknotenultraschall, CT Hals bis Becken, ggf. MRT Kopf) und ggf. Knochenmarkspunktion ein nodales Lymphom ausgeschlossen wurde [7], kann die Unterteilung in einen der Subtypen in den meisten Fällen zuverlässig mittels Klinik und (Immun-)Histologie erfolgen. Aufbauende molekularbiolo-

- 4 Jenni D, Karpova MB, Seifert B et al. Primary cutaneous lymphoma: Two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2010 Nov 16 [Epub ahead of print]
- 5 Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785
- 6 Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112 (5): 1600–1609
- 7 Stadler R, Assaf C, Klemke C-D et al. Short German guidelines: Cutaneous lymphomas. *J Deut Dermatol Ges* 2008; 6: S25–S31
- 8 Ponzoni M, Ferreri AJM, Campo E et al. Definition, Diagnosis, and Management of Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Proposals and Perspectives From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol* 2007; 25 (21): 3168–3173
- 9 Kim FY, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas others than mycosis fungoides and Sézary 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: 479–484
- 10 Senff NJ, Hoefnagel J, Neelis K et al. Results of radiotherapy in 153 primary cutaneous B-Cell lymphomas classified according to the WHO-EORTC classification. *Arch Dermatol* 2007; 143 (12): 1520–1526
- 11 Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM et al. Reclassification of 300 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas According to the New WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas: Comparison With Previous Classifications and Identification of Prognostic Markers. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1581–1587
- 12 Senff NJ, Willemze R. The applicability and prognostic value of the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: results on a large cohort of primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the system used in the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2007; 157 (6): 1205–1211
- 13 Gerami P, Wickless SC, Rosen S et al. Applying the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome in primary cutaneous marginal zone lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (2): 245–254
- 14 Zinzani PL, Quaglino P, Pimpinelli N et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol* 2006; 24 (9): 1376–1382
- 15 Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Deut Dermatol Ges* 2007; 5: 662–669
- 16 Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 425–431
- 17 Senff NJ, Kluin-Nelemans HC, Willemze R. Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2008; 142: 52–56
- 18 Hoefnagel JJ, Vemeer MH, Jansen P et al. Primary Cutaneous Marginal Zone B-Cell Lymphoma. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1139–1145
- 19 Garbe A, Dippel E, Hildenbrand R et al. Cutaneous large B-cell lymphoma of the leg masquerading as a chronic venous ulcer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 144–147
- 20 Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, with features simulating POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2010; 84 (1): 79–83
- 21 Burg G, Kempf W, Cozzio A et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 647–674
- 22 Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E et al. bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. *The Journal of investigative dermatology* 1994; 102 (2): 231–235
- 23 Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM et al. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1183–1191
- 24 Kodama K, Massone C, Chott A et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathological features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; 106: 2491–2497
- 25 Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expressing profiling. *Blood* 2005; 105: 3671–3678
- 26 Paulli M, Viglio A, Vivenza D et al. Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma of the Leg: Histogenetic Analysis of a Controversial Clinicopathologic Entity. *Hum Path* 2002; 33 (9): 937–943
- 27 Sandberg Y, van Gastel-Mol EJ, Verhaaf B et al. BIOMED-2 multiplex immunoglobulin/T-cell receptor polymerase chain reaction protocols can reliably replace southern blot analysis in routine clonality diagnostics. *J Mol Diagn* 2005; 7: 495–503
- 28 Klemke CD, Dippel E, Dembinski A et al. Clonal T cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in the skin and blood of patients with parapsoriasis and early-stage mycosis fungoides. *J Pathol* 2002; 197 (3): 348–354
- 29 McClure RF, Kaur P, Pagel E et al. Validation of immunoglobulin gene rearrangements detection by PCR using commercially available BIOMED-2 primer. *Leukemia* 2006; 20: 176–179
- 30 Klemke CD, Fritzsching B, Franz B et al. Paucity of FOXP3+ cells in skin and peripheral blood distinguishes Sezary syndrome from other cutaneous T-cell lymphomas. *Leukemia* 2006; 20 (6): 1123–1129
- 31 Evans P, Pott C, Groenen P et al. Significantly improved PCR-based clonality testing in B-cell malignancies by use of multiple immunoglobulin gene targets. Report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 2007; 21: 207–214
- 32 Morales AV, Arber DA, Seo K et al. Evaluation of B-Cell Clonality Using the BIOMED-2 PCR Method Effectively Distinguishes Cutaneous B-Cell Lymphoma From Benign Lymphoid Malignancies. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 425–430
- 33 Felcht M, Booken N, Stroebel P et al. The value of molecular diagnostics in primary cutaneous B-cell lymphomas in the context of clinic, histology and immunohistochemistry. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (1): 135–143
- 34 Dippel E, Assaf C, Hummel M et al. Clonal T-Cell receptor gamma-chain gene rearrangement by PCR-based GeneScan analysis in advanced cutaneous T-cell lymphoma: a critical evaluation. *J Pathol* 1999; 188 (2): 146–154
- 35 Dippel E, Klemke C-D, Hummel M et al. T-cell clonality of undetermined significance. *Blood* 2001; 98 (1): 247–248
- 36 Klemke C-D, Poenitz N, Dippel E et al. T-Cell Clonality of Undetermined Significance. *Arch Dermatol* 2006; 142: 393–394