ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN

Reinhard Dummer

Руководство немецкого общества онкологов и немецкого дерматологического общества

Лимфомы кожи

Общие вопросы

**1.1. Определение**

Лимфомы кожи являются гетерогенной группой неопластических заболеваний, обусловленных пролиферацией клона лимфоцитов в коже. Они цитоморфологически сопоставимы с лимфомами других локализаций, например, желудочно-кишечного тракта или лимфоузлов. По причине наличия особенностей поражения кожи, проявляющееся клинически и гистологически, обычно существуют особые классификации этих патологий [Burg et al. 1994].

**1.2. Классификация**

Выделяют Т-клеточные и В-клеточные лимфомы (таблица 1 и 2) [Burg et al. 1994].

Целесообразность выделения T- и B-клеточных лимфом обусловлена как особенностью клинической картины, так и принципиальным различием прогноза заболеваний. Если сравнивать грубо, то T-клеточные лимфомы по клинике и прогнозу отличаются более тяжелым течением, чем кожные B-клеточные лимфомы. Клинические проявления также имеют отличия: T-клеточные лимфомы склонны к генерализованному поражению кожного покрова, в то время как B-клеточные лимфомы часто манифестируют одиночными элементами.

В таблице 1 приведена классификация лимфом кожи ВОЗ [Heenan et al. 1996], в таблице 2 приведена современная классификация EORTC.

*Таблица 1: Классификация ВОЗ [Heenan et al. 1996]*

T-клеточные лимфомы кожи

Грибовидный микоз

Синдром Сезари

Педжетоидный ретикулез (типа Woringer-Kollop)

T-клеточная лимфома взрослых/Лейкемия

B-клеточные лимфомы кожи

Плазмоцитома кожи

Плеоморфные варианты лимфом кожи

Иммунобластная T-клеточная лимфома

Большеклеточная анапластическая лимфома

Поражение кожи при лейкемии

*Таблица 2: Классификация EORTC группы "Лимфомы кожи" 1996 [ Burg et al. 1994]*

|  |
| --- |
| **T-клеточные лимфомы кожи**   |
| *Вялотекущие (Продолжительность жизни > 10 лет)*  | · Грибовидный микоз + фолликулярный муциноз, педжетоидный ретикулез· Большеклеточная ТКЛК, CD30+ (анапластическая, иммунобластная, плеоморфная)· Лимфоматиодный папулез  |
| *Быстропрогрессирующие (продолжительность жизни < 5 лет)* | · Синдром Сезари· Большеклеточная ТКЛК, CD30- (иммунобластная, плеоморфная)  |
| *Переходные*  | · Гранулематоз кожи· Плеоморфная ТКЛК, мелко-/среднеклеточная подкожная панникулитоподобная ТКЛК [Burg et al. 1991]  |
| **B-клеточные лимфомы кожи**   |
| *Вялотекущие (Продолжительность жизни > 10 лет)* | · Центроцитарная лимфома· Иммуноцитома (включая В-клеточную лимфому краевой зоны)  |
| *Быстропрогрессирующие (продолжительность жизни < 5 лет)* | · Синдром Сезари· Большеклеточная B-клеточная лимфома ног  |
| *Переходные*  | · Интраваскулярная ВКЛК· Плазмоцитома |

**0. T-клеточные лимфомы кожи**

В Европе также принято разделение T-клеточных лимфом на различные подгруппы по цитоморфологическому принципу, основанному на определении CD рецепторов. Разумеется учитывается также клиническое течение (таблица 2).

**2.1. Грибовидный микоз**

Грибовидный микоз является самой частой злокачественной лимфомой кожи. Заболевание имеет характерное клиническое течение. Начальная стадия характеризуется появлением медленно прогрессирующих "экзематоидных" пятен. При переходе в так называемую бляшечную стадию элементы уплотняются и становятся ощутимыми для пальпации. При прогрессировании заболевания развивается опухолевая стадия, манифестирующая светло-красными или коричневато-красными узлами с наклонностью к изъязвлению. Процесс не обязательно последовательно проходит все три стадии, возможен непоследовательный переход и возможно начало грибовидного микоза с опухолевой стадии [Burg, Braun-Falco, 1983].

**2.2. Синдром Сезари**

Под синдромом Сезари понимают сочетание эритродермии, сопровождающейся зудом, генерализованной лимфаденопатии, а также наличие атипичных лимфоцитов (клетки Сезари) при лейкоцитозе в периферической крови. Заболевание рассматривается в настоящее время как лейкемический вариант грибовидного микоза. Лейкоцитоз обычно составляет от 10.000 до 50.000 (до 100.000 лейкоцитов/мл). Типичным проявлением являются рефрактерный к терапии ладонно-подошвенный кератоз, а также диффузная алопеция. Прогноз более плохой, чем при грибовидном микозе.

**2.3. CD30+ большеклеточная T-клеточная лимфома кожи**

Гистологическая картина CD30+ большеклеточной (плеоморфной или анапластической) T-клеточной лимфомы кожи соответствует картине CD30+ анапластической лимфомы из лимфатических узлов. Узловые лимфомы с этим фенотипом имеют крайне неблагоприятный прогноз. Совершенно в противоположность этому, прогноз для CD30+ T-клеточной лимфомы кожи очень положителен. По этой причине многие первоначально рассматривают кожные CD30+ лимфомы как злокачественные лимфомы из лимфатических узлов, хотя их патогенез достаточно различен. Это проявляется даже в скорости деления клеток t(2,5). [DeBruin et al. 1993].

**0. B-клеточные лимфомы кожи**

В отличие от T-клеточных лимфом, B-клеточные лимфомы, составляющие примерно 25 % от всех кожных лимфом, характеризуются относительно однотипным клиническим течением. Клинически чаще всего проявляются быстро растущей одиночной опухолью. Множественные опухоли обычно редкость. Внекожные проявления в основном отсутствуют, поэтому смертность невысока.

1. Диагностика

Диагноз большинства лимфом кожи может быть поставлен уже клинически, тем не менее необходимы гистологическое и иммуно-гистологическое исследования. Появившиеся недавно молекулярно-биологические методы оказывают все больше и большее влияние на диагностику и классификацию злокачественных лимфом кожи, а также играют важную роль в определении степени злокачественности реактивного лимфоцитарного инфильтрата [Wood et al. 1994]

**4.1. Биопсия/Гистология**

Клинически подозрительный участок кожи следует подвергать диагностической эксцизии (при необходимости имеет смысл сделать несколько биопсий). При подозрении на злокачественную лимфому принципиально необходимо брать участок кожи, изготавливая нефиксированный замороженный препарат и препарат для обычной парафиновой заливки для дальнейшего гистологического исследования.

**4.2. Молекулярно-биологическое исследование**

Методом моноклональных антител можно выявить ДНК, мРНК, мембранные белки, гены T-клеточных рецепторов и иммуноглобулинов и продукты, кодируемые соответствующими генами.

При наличии элементов с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией может применяться метод иммуноблотинга. Разумеется чувствительность этих методов оказывается часто не достаточна высокой, поэтому шире должны использоваться методы с использованием ПЦР (полимеразная цепная реакция).

*Таблица 3: Необходимые методы диагностики лимфом кожи*

|  |  |
| --- | --- |
| *Клиническое обследование:*  | · Тщательное изучение всех элементов сыпи · Подробное исследование всех лимфатических узлов (пальпация, при необходимости УЗИ лимфоузлов)· Пальпация печени и селезенки · *Вспомогательный метод*: фотодокументирование  |
| *Инструментальная диагностика:*  | · УЗИ органов брюшной полости· Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях · *Вспомогательный метод*: КТ грудной клетки, КТ органов брюшной полости и другие вспомогательные целенаправленные методы исследования  |
| *Лабораторные исследования:*  | · Полное обычное лабораторное обследование (биохимическое исследование крови, ОАК, детальная картина крови, печеночные ферменты, почечные пробы, ЛДГ, электролиты, электрофорез белков)  |
| *При B-клеточных лимфомах:*  | · Иммуноэлектрофорез сыворотки и мочи · Биопсия КМ грудины  |
| *При T-клеточных лимфомах:*  | · Исследование крови на наличии клеток Сезари· Биопсия пораженного участка кожи · *Вспомогательный метод:* Биопсия увеличенных лимфатических узлов и органов |

**0. TNM-стадии лимфом кожи**

Для подразделения лимфом кожи по стадиям используется классификация TNM, которая также имеет определенное прогностическое значение [Bunn, Lamberg, 1979; Kerl, Sterry, 1987]. В частности, что касается Т-клеточных лимфом, то прогноз на ранних стадиях (Ia - IIA) как правило очень благоприятный и продолжительность жизни составляет около 10 - 20 лет.

На более поздних стадиях (стадия III, синдром Сезари) прогноз в значительной степени неблагоприятный. Ожидаемая продолжительность жизни в этом случае составляет около 3 лет.

По-прежнему нет общепринятой TNM-классификации для всех лимфом кожи. В 1987 г. Kerl и Sterry была предложена TNM-классификация T-клеточных лимфом (таблица 4). Мы приводим модифицированную классификацию, основанную на прежней, которая была рекомендована в дополнение к TNM 1993 (UICC 1993) и будет далее разрабатываться (таблица 5).

*Таблица 4: TNM-классификпация и стадии T-клеточной лимфомы кожи по Kerl и Sterry 1987*

|  |  |
| --- | --- |
| *Категория* | *Описание* |
| **T: Кожа**   |
| T0 | Клинические и/или гистологические подозрительные изменения |
| T1 | Экзематозный очаг, бляшки: < 10 % поверхности тела |
| T2 | Экзематозный очаг, бляшки: > 10 % поверхности тела |
| T3 | Опухоли (больше одной)  |
| T4 | Эритродермия  |
| **N: Лимфатические узлы**   |
| N0 | Ни один лимфатический узел не пальпируется  |
| N1 | Лимфоузлы пальпируются; гистологически нет оснований для ТКЛК  |
| N2 | Лимфатические узлы не пальпируются; на гистологии - инфильтрат представляет Т-клеточную лимфому  |
| N3 | Лимфоузлы пальпируются; на гистологии - инфильтрат представляет Т-клеточную лимфому |
| **B: Периферическая кровь**   |
| B0 | Атипичных лимфоцитов в периферической крови нет (< 5%) |
| B1 | Атипичные лимфоциты в периферической крови (> 5%)  |
| **M: Внутренние органы**   |
| M0 | Внутренние органы не заинтересованы в опухолевый процесс  |
| M1 | Гистологически подтвержденная заинтересованность внутренних органов |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стадии** | **T** | **N** | **M** |
| IA | 1 | 0 | 0 |
| IB | 2 | 0 | 0 |
| IIA | 1/2 | 0 | 0 |
| IIB | 3 | 0/1 | 0 |
| III | 4 | 0/1 | 0 |
| IVA | 1-4 | 2/3 | 0 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 |

*Таблица 5: Классификация кожных T-клеточных лимфом (UICC 1993) (Классификация применима ко всем типам кожных Т-клеточных лимфом)*

|  |  |
| --- | --- |
| *Категория* | *Описание* |
| **T: Первичная опухоль**    |
| TX | Первичная опухоль не существует |
| T0 | Нет оснований для первичной опухоли  |
| T1 | Ограниченные бляшки, папулы или экзематозные участки занимают менее 10% поверхности тела  |
| T2 | Диссеминированные бляшки, папулы или экзематозные участки занимают более 10% поверхности тела |
| T3 | Опухоли (одна или несколько)  |
| T4 | Генерализованная эритродермия |
| **N: Лимфатические узлы**    |
| NX | Регионарные лимфатические узлы не могут быть вовлечены  |
| N0 | Регионарные лимфатические узлы не вовлечены  |
| N1 | Регионарные лимфатические узлы вовлечены |
| **M: Нерегионарные внекожные вовлечения (отдаленные метастазы)**   |
| MX | Нерегионарные внекожные вовлечения не могут существовать |
| M0 | Нет нерегионарных внекожных вовлечений  |
| M1 | Нерегионарные внекожные вовлечения |

Группировка по стадиям на основе классификации TNM:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Стадии** | **T** | **N** | **pN** | **M** |
| IA | 1 | 0 | 0,X | 0 |
| IB | 2 | 0 | 0,X | 0 |
| IIA | 1/2 | 1 | 0,X | 0 |
| IIB | 3 | 0/1 | 0,X | 0/1 |
| III | 4 | 0/1 | 0,X | 0 |
| IVA | 1-4 | 0/1 | 1 | 0 |
| IVB | 1-4 | 0/1 | 0/1 | 1 |

1. Терапия

Так как злокачественные лимфомы кожи представляют гетерогенную группу заболеваний, не существует в распоряжении единой тактики ведения. Ситуация усложняется также вследствие того, что практически не существует контролируемых проспективных исследований, четко определяющих дозы, сроки или эффективные комбинации препаратов. Кроме того терапия Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) [Dummer et al. 1996, Jцrg et al. 1994, Kalinke et al. 1996] отличаются от терапии В-клеточных лимфом кожи.

Сегодня рекомендуется стадийная, более сдержанная терапия ТКЛК (см. таблицу 6). На ранних стадиях на первом месте стоит местная терапия: применяются местные стероиды, PUVA (псорален плюс UVA), локально наносимые цитостатики, такие как BCNU или радиотерапия быстрыми электронами и мягколучевая рентгенотерапия. В прогрессирующих стадиях используется системная терапии, например комбинация PUVA с ретиноидами или рекомбинантным интерфероном-a . При лейкемическом варианте (синдром Сезари) экстракорпоральный фотоферез у 50 % пациентов позволяет добиться ремиссии [Heald et al. 1992]. Особенно это эффективно при сочетании с a -интерфероном или ретиноидами. На поздних стадиях может применятся также паллиативная химиотерапия. При этом всегда разумеется следует помнить, что выраженное влияние на продолжительность жизни не подтверждено [Kaye et al. 1989], и что эти методы лечения ведут к дальнейшей иммуносупрессии и при этом часто встречаются инфекционные осложнения. В таблице 5 представлена рекомендуемая лечебная тактика в зависимости от стадии заболевания.

Первичные В-клеточные лимфомы без прочих проявлений имеют значительно более благоприятный прогноз, чем узловые В-клеточные лимфомы, даже если они гистологически определяются как "высоко злокачественные". Поэтому во многих случаях достаточна местная терапия. Возможно оперативное иссечение или радиотерапия (мягколучевая рентгенотерапия 6-10 сеансов по 200 кГр, 50 кВ, 2 раза в неделю, быстрые электроны 4000 кГр) [Goldschmidt 1991]. При множественных элементах может применятся также PUVA терапия. Только при экстракутанных проявлениях начинают с полихимиотерапии в условиях гемато-/онкологического отделения [Joly et al. 1991].

**6.1. Оперативная терапия**

Нет необходимости применять оперативное вмешательство в случае высоко радиочувствительных опухолей, при этом наверное хороших косметических результатов можно добиться только в единичных случаях. Хирургическое иссечение может быть выполнено при одиночных элементах плеоморфной ТКЛК (часто CD30+) и при одиночных элементах В-клеточной лимфомы кожи. В обоих случаях операция может быть выполнена только в случае курабельности, что предполагает возможность безопасного иссечения ткани с захватом 0,5 - 1,0 см.

*Таблица 6: Рекомендации по терапии ТКЛК в зависимости от стадии процесса [Dummer et al. 1996]*

|  |  |
| --- | --- |
| *Стадия*  | *Терапия*  |
| **Стадия Ia,Ib и IIa**  | · PUVA (псорален (5-метоксипосрален 1,2 мг/кг или 8-метоксипсорален 0,8-1,2 мг/кг массы тела) за 2 часа перед UVA 0,5-6,0 J/см2 3 раза в неделю) возможно сочетание с 0,5-1 мг ацитретина /кг (Re-PUVA).· Аппликации Carmustine (BCNU), 5 мг в Unguentum cordis по 3 дня 2 недели (опасаться тромбоцитопении)  |
| При прогрессировании:  | · PUVA с a -ИФ (3-9 млн. МЕ. в/м 3 раза в неделю) 0,5-1 мг ацитретина /кг массы тела с a -ИФ (3-9 млн. МЕ. в/м 3 раза в неделю)· общие "быстрые электроны" (до 3000 кГр на курс)· Метотрексат 7 -20 мг/м2 поверхности тела, 1 раз в неделю.  |
| **Стадия IIb**  | · PUVA с a -ИФ или ацитретрин с a -ИФ по вышеприведенной схеме с мягколучевой рентгенотерапией (6-10 сеансов по 200 кГр, 50 кВ, 2 раза в неделю).· общая "быстроэлектронная терапия"  |
| При прогрессировании:  | Химиотерапия· *Knospe-Schema* (хлорамбуцил от 0,4 до 0,7 мг/кг массы тела с 1 до 3 per os, преднизолон 75 мг в 1 день, 50 мг во 2 день, 25 mg в 3 день per os) повторить с 15 дня· *COP* (винкристин 1,4 мг/м2 поверхности тела максимально до 2 мг в/в в 1 день, циклофосфамид 400 мг/м2 поверхность тела в/в на 1-5 день, преднизолон 100 мг/м2 поверхность тела на 1-5 день per os) повторить с 29 дня· *CHOP* (циклофосфамид 750 мг/м2 поверхность тела в/в в 1 день, адриамицин 50 мг/м2 в/в 1 день, винкристин 1,4 мг/м2 поверхность тела max. До 2 мг в/в в 1 день, преднизолон 100 мг/м2 в 1-5 per os) повторить с 29 дняпри гистологических признаках высокой злокачественности. · *COPBLAM* (циклофосфамид 400 мг/м2 в/в в 1 день, винкристин 1,0 мг/м2 в 1 день, преднизолон 40 мг/м2 в 1-10 день per os, блеомицин 15 мг в/в на 14 день, адриамицин 50 мг/м2 в/в в 1 день, прокарбизин 100 мг/м2 в 1-10 день per os; повторить с 22 дня)  |
| **Стадия III (включает синдром Сезари)**  | · фотоферез (в 1 и 2 день курс 4 недели). В случае отсутствия ремиссии: дополнительно a -ИФ (3-9 млн. МЕ в/м 3 раза в неделю) плюс 0,5-1 мг ацитретина/кг.· метотрексат 7-20 мг/м2, 1 раз в неделю.· PUVA с a -ИФ см. выше  |
| При прогрессировании:  | · Паллиативная PUVA,· Общие "быстрые электроны",· мягколучевая рентгенотерапия,· Химиотерапия см выше,· Экспериментальная терапия (Интерлейкин-2-Fusiontoxine)  |
| **Стадия IVa, IVb**  | · Паллиативная терапия с химиотерапией (см выше),· Возможно сочетание с a -ИФ или ретиноидами (ср. выше),· Фотоферез при лейкемии· или экспериментальная терапия. |

**6.2. Фототерапия**

Фототерапия - PUVA (псорален и UVA, дозировку см. в Таб. 5) крайнее важная терапевтическая процедура при лечении вялотекущих Т-клеточных лимфом кожи [Hoenigsmann et al. 1984]. Для лечения пациентов с ТКЛК III стадии (включает синдром Сезари) применяют экстракорпоральный фотоферез. При этом после приема псоралена, берется кровь, центрифугируется, сыворотка разделяется на фракции, эритроциты и лейкоциты. В то время как эритроциты и сыворотка сразу обратно переливаются пациенту, белые кровяные тельца облучаются (фракция лейкоцитов) ультрафиолетом UVA в присутствии имеющегося в сыворотке псоралена.

**6.3. Иммунотерапия**

В лечении ТКЛК часто применяются ретиноиды или интерферон, который вводят в терапию в качестве иммуномодулирующего средства. Первоначально дозы интерферона и ретиноидов были очень высокие [Bunn et al. 1994]. На сегодня нет необходимости использования высоких доз этих препаратов, поскольку они идут в комбинации с другими средствами. Максимальными дозировками являются 9 млн. МЕ интерферона-a 3 раза в неделю и 0,5 - 1,0 мг/кг веса тела ацитретина. Наверно при комбинации нескольких средств возможны даже еще более низкие дозировки.

**6.4. Химиотерапия**

Полихимиотерапия, а также трансплантация костного мозга являются последними возможными методами лечения, после которых не применимы никакие другие. Если поэтому этот вид лечения остается как паллиативное мероприятие при прогрессирующих стадиях, причем всегда сначала применяют менее агрессивную терапию, такую например как Knopse-Schema. Только в более поздних стадиях может быть применена также CHOP или COPBLAM (см. таблицу 5) [Bunn et al. 1994].

**6.5. Радиотерапия**

При локализованной форме кожной лимфомы (например, опухоли при MF или В-клеточной лимфоме) по прежнему эффективным и лишенным побочных действий методом является мягколучевая рентгенотерапия (Dermopan, 6 -10 сеансов по 200 кГр, 50 кВ, 2 раза в неделю) с 20 - 50 KV. При более обширных площадях поражения лимфом с диаметром элементов от 10 см и более, элементы можно подвергать более мощному облучению. Этот метод можно успешно комбинировать с системной терапией интерфероном, ретиноидами, метотрексатом или химиотерапией [Bauch et al. 1995].

У части пациентов при грибовидном микозе длительной ремиссии можно добиться применением облучения быстрыми электронами. Этот метод должен применятся разумеется только в прогрессирующих стадиях. Используют как правило облучение от 30 до 40 Гр дозировано от 1,5 до 2,0 Гр, 3 - 4 раза в неделю [Cotter et al. 1983; Micaily et al. 1990]. В прогрессирующих стадиях для достижения паллиативного эффекта терапия может проводиться также в дозе 1500 - 3000 кГр, [Cotter et al. 1983]. Если вовлечены до 10 % кожного покрова, и тем не менее состояние остается курабильным данная терапия может быть базовой [Quiros et al. 1996]. Разумеется эта техника очень дорогостоящая и нуждается в линейном ускорителе быстрых электронов с энергией от 4 до 18 MеV.

**0. Последующее наблюдение**

Четко описанного, оговоренного датами диспансерного наблюдения не разработано. На более ранних стадиях (I и II), повторные клинические обследование рационально провести через полгода - год, при прогрессирующих стадиях (III и IV) повторные обследования нужно планировать при необходимости каждые 4-6 недель. Последующее наблюдение пациентов лимфомами кожи нужно строить в зависимости от клинической картины. Если клиническая картина лимфомы изменяется или в течение короткого времени появляются новые элементы - необходима повторная биопсия.

Литература

Bauch B, Barraud-Klenowssek M, Burg G, Dummer R (1995) Eindrucksvolle Remission einer Mycosis fungoides im Tumorstadium unter low-dose Interferon-a und Acitretin nach erfolgloser Chemotherapie. Z Hautkr 70:200-203

Bunn PA, Jr., Lamberg SI (1979) Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. Cancer Treat Rep 63:725-8

Bunn PJ, Hoffman SJ, Norris D, Golitz LE, Aeling JL (1994) Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and the Sezary syndrome). Ann Intern Med 121:592-602

Burg G, Braun-Falco O (1983) Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer

Burg G, Dummer R, Kerl H (1994) Classification of cutaneous lymphomas. Derm Clinics 12:213-217

Burg G, Dummer R, Wilhelm M, Nestle F, Ott MM, Feller A, Hefner H, Lanz U, Schwinn A, Wiede J (1991) A subcutaneous delta-positive T-cell lymphoma that produces interferon gamma. New Engl J Med 325: 1078-1081

Cotter GW, Baglan RJ, Wasserman TH, Mill W (1983) Palliative radiation treatment of cutaneous mycosis fungoides--a dose response. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 9: 1477-80

deBruin P, Beljaards RC, van HP, Van DVP, Noorduyn LA, Van KJ, Kluin NJ, Willemze R, Meijer CJ (1993) Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype. Histopathology 23:127-35

Dummer R, Hдffner AC, Hess M, Burg G (1996) A rational approach to the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. Onkologie 19:226-230

Goldschmidt H (1991) Radiation therapy of other cutaneous tumors. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer pp. 123-132

Heald P, Rook A, Perez M, Wintroub B, Knobler R, Jegasothy B, Gasparro F, Berger C, Edelson R (1992) Treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 27:427-33

Heenan P, Elder D, Sobin L (1996) Histological typing of skin tumors. 2nd ed. WHO international classification of tumours. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, pp 69-77

Hцnigsmann H, Brenner W, Rauschmeier W, Konrad K, Wolff K (1984) Photochemotherapy for cutaneous T cell lymphoma. A follow-up study. J Am Acad Dermatol 10: 238-45

Joly P, Charlotte F, Leibowitch M, Haioun C, Wechsler J, Dreyfus F, Escande JP, Revuz J, Reyes F, Varet B, et al (1991) Cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides: follow-up study of 52 patients. J Clin Oncol 9: 1994-2001

Jцrg B, Kerl H, Thiers B, Brцcker E-B, Burg G (1994) Therapeutic approaches in cutaneous lymphoma. Derm Clinics 12: 433-441

Kalinke D-U, Dummer R, Burg G (1996) Mangement of cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opinion Dermatol 3: 71-76

Kaye FJ, Bunn PJ, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM, Parlette H, Anderson M, Sausville E (1989) A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. N Engl J Med 321: 1784-90

Kerl H, Sterry W (1987) Classification and staging. In: EORTC/BMBF Cutaneous Lymphoma Project Group: Recommendations for staging and therapy of cutaneous lymphomas (G. Burg and W. Sterry, eds.) pp 1-10

Micaily B, Campbell O, Moser C, Vonderheid EC, Brady LW (1991) Total skin electron beam and total nodal irradiation of cutaneous T-cell lymphoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 20: 809-813

Quiros PA, Kacinski BM, Wilson LD (1996) Extent of skin involvement as a prognostic indicator of disease free and overall survival of patients with T3 cutaneous T-cell lymphoma treated with total skin electron beam radiation therapy. Cancer 77: 1912-1917

Wood GS, Haeffner AC, Dummer R, Crooks C (1994) Molecular biology techniques for the diagnosis of CTCL. Derm Clinics 12: 231-241