

Michael J. Flaig · Christian A. Sander

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München

# Diagnostik kutaner B-Zell Lymphome

## Zusammenfassung

Die Haut ist nach dem Gastrointestinaltrakt die zweithäufigste Lokalisation für extranodale Lymphome. Die Mehrzahl der primär kutanen Lymphome weist einen T-Zell Immunphänotyp auf, jedoch sind etwa 20–25% aller kutanen Lymphome B-Zell Lymphome. Die häufigsten Entitäten sind das follikuläre Lymphom, das extranodale Marginalzonen B-Zell Lymphom und das diffuse grosszellige B-Zell Lymphom. Im Gegensatz zu den nodalen Lymphomen ist die Prognose vieler primär kutaner B-Zell Lymphome, insbesondere falls nur ein Herd besteht, hervorragend. Insofern unterscheiden sich die kutanen Lymphome von den nodalen Lymphomen und können nicht als extranodale Manifestationen nodaler Lymphome angesehen werden. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird das Spektrum der primär kutanen und sekundär kutanen B-Zell Lymphome anhand der WHO Klassifikation diskutiert.

## Schlüsselwörter

Kutanes B-Zell Lymphom · Primär kutanes B-Zell Lymphom · Sekundär kutanes B-Zell Lymphom · Extranodale Lymphome · WHO Klassifikation

## Einführung

Die Haut ist nach dem Gastrointestinaltrakt das Organ, an dem sich extranodale Lymphome am zweithäufigsten manifestieren [21]. Insofern kommt den kutanen Lymphomen eine besondere Bedeutung zu.

Die Mehrzahl der primär kutanen Lymphome weist einen T-Zell Immunphänotyp auf. Jedoch wurde die Häufigkeit der kutanen B-Zell Lymphome viele Jahre unterschätzt. Erst durch neuere Methoden aus dem Bereich der Molekularbiologie sowie der Immunhistochemie konnten einige neue Entitäten wie beispielsweise das extranodale Marginalzonen B-Zell Lymphom vom MALT Typ oder das T-Zell reiche B-Zell Lymphom beschrieben werden und als B-Zell Lymphome identifiziert werden [40]. Derzeit werden etwa 20–25% aller kutanen Lymphome als B-Zell Lymphome erkannt [6, 20, 50]. Kutane B-Zell Lymphome stellen eine heterogene Gruppe von Entitäten dar, die sich hinsichtlich der Klinik, der Histologie, des Immunphänotyps und des Genotyps unterscheiden. Ein grosser Teil dieser B-Zell Lymphome manifestiert sich primär an der Haut und hat nur ein geringes Risiko der Dissemination [43]. Im Gegensatz zu den nodalen Lymphomen ist somit die Prognose vieler primär kutaner B-Zell Lymphome, insbesondere falls nur ein Herd besteht, exzellent [5, 43].

Die häufigsten Entitäten sind das follikuläre Lymphom, das extranodale Marginalzonen B-Zell Lymphom und das grosszellige B-Zell Lymphom [23, 40, 41]. Die Diagnose und Klassifikation der kutanen B-Zell Lymphome ist eine

Herausforderung für den Pathologen, insbesondere die Abgrenzung eines malignen Lymphoms von einem benignen reaktiven Infiltrat (Pseudolymphom). Im Unterschied zu den nodalen Lymphomen entstehen kutane lymphozytäre Infiltrate immer de novo. Eine Orientierung an anatomischen Strukturen, wie bei nodalen Lymphomen der Architektur des Lymphknotens und den als Folge einer Infiltration durch ein malignes Lymphom möglichen histologischen Veränderungen dieses feingeweblichen Aufbaus, können bei kutanen Lymphomen als diagnostische Kriterien nicht herangezogen werden. Erst die neueren Entwicklungen auf den Gebieten der Immunologie und Genetik ermöglichen eine genauere Charakterisierung der lymphozytären Infiltrate und stellen somit zusammen mit der Morphologie und einer modernen Lymphom-Klassifikation einen entscheidenden Fortschritt für die Diagnostik und anschließende Therapie des Patienten dar. Eine geeignete Klassifikation, die diese neuen Erkenntnisse beinhaltet, ist die erst vor kurzem publizierte Klassifikation der World Health Organization (WHO) (Tabelle 1) [19, 22, 23, 42, 45]. Diese unterscheidet wie jede moderne Lymphomklassifikation zwischen B- und T-Zell Lymphomen als dritte Kategorie wurde der

---

Herrn Prof. Dr. Robert Fischer, Köln zum 70. Geburtstag gewidmet.

Priv.-Doz. Dr. med. C.A. Sander  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Frauenlobstr. 9–11, 80337 München

## Diagnosis of cutaneous B-cell lymphomas

### Summary

Skin is the second most common site of extranodal lymphoma. The significance of cutaneous B-cell lymphomas has been underestimated due to the lack of monoclonal antibodies and molecular genetics in former years. Cutaneous B-cell lymphomas represent a heterogeneous group of entities which show variation in histology, immunophenotype and in prognosis. The most common entities presenting in skin are follicular lymphomas, marginal zone B-cell lymphomas, and diffuse large B-cell lymphomas. The majority of primary cutaneous B-cell lymphomas have an excellent prognosis. Whereas in B-cell lymphomas with secondary spread to the skin the clinical course is dependant on the prognosis of the primary lymphoma. It is evident that primary cutaneous lymphomas are distinct from nodal lymphomas and not extranodal manifestations of their lymph-node-based counterparts. In the current review the morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas comprising primary and secondary cutaneous B-cell lymphomas is discussed according to the WHO classification scheme.

### Key words

Cutaneous lymphoma · Cutaneous B-cell lymphoma · WHO-classification

### Tabelle 1 WHO Klassifikation für B-Zell Lymphome

#### B-CELL NEOPLASMS

##### Precursor B-cell neoplasm

Precursor B cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

##### Mature (peripheral) B-Cell Neoplasms

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

B-cell prolymphocytic leukemia

Lymphoplasmacytic lymphoma

Mantle cell lymphoma

Follicular lymphoma

Cutaneous follicle center lymphoma

Marginal Zone B-cell Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type

Nodal marginal zone lymphoma

Splenic marginal zone B-cell lymphoma

Plasma cell myeloma/Plasmacytoma

Hairy cell leukemia

Diffuse large B-cell lymphoma

**Variants:** Centroblastic, immunoblastic, T-cell/histiocyte rich, anaplastic large cell

**Subtypes:** mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, primary effusion lymphoma

Burkitt lymphoma

M. Hodgkin integriert. Sowohl B-Zell als auch T-Zell Lymphome werden in zwei Kategorien unterteilt, in die Vorläufer- und reifen- (periphere) Lymphome.

Im folgenden soll das morphologische Spektrum der wichtigsten primär kutanen B-Zell Lymphome sowie der sekundär kutanen B-Zell Lymphome, anhand der WHO Klassifikation (Tabellen 1 und 2) in systematischer Weise diskutiert werden.

### A. Vorläufer B-Zell Lymphome

Vorläufer B-Lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Precursor B cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Das Vorläufer B-lymphoblastische Lymphom (LBL) tritt besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Die häufigste Lokalisation ist der Kopf/Hals Bereich. Das LBL ist ein

hochmalignes Lymphom, das relativ rasch mit Knochenmarksbefall und Leukämie generalisiert, insofern ist frühzeitig eine Chemotherapie angezeigt [37].

**Morphologie:** Die Lymphozyten sind klein, die Zellkerne weisen ein feines Chromatin mit kleinen Nukleoli auf (Abb. 1). Es besteht ein schmales Zytoplasma. Eine Grenzzone ist in den meisten Fällen nachweisbar.

**Immunphänotyp:** Es handelt sich um ein unreifes Lymphom, insofern werden entwicklungsgehistorisch frühe Antigene exprimiert wie TdT, CD19, und CD10 [18]. Die Tumorzellen sind positiv für CD79a, vielfach negativ für CD20. Der Nachweis von kappa/lambda Leichtketten ist extrem selten.

**Genotyp:** Ein Rearrangement des schweren Immunglobulins ( $J_H$ ) ist in den meisten Fällen nachweisbar, die Leichtkettengene können ein Rearrangement aufweisen [28]. Abhängig vom Differenzierungsgrad können sich aber sowohl das schwere Immunglobulins ( $J_H$ ) als auch die Leichtkettengene in Keimbahnkonfiguration befinden.

### B. Reife (periphere) B-Zell Lymphome

B-Zell chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL)

B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Hautinfiltrate der B-CLL treten immer sekundär auf insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung. Klinisch zeigen die Patienten erythematöse Makulae, Papeln, Plaques, oder Knoten [8, 46]. Prädilektionstellen sind das Gesicht sowie Hautareale mit vorausgegangenem Herpes simplex Virus

### Tabelle 2 B-Zell Lymphome mit häufiger Hautmanifestation

Follicular lymphoma

Cutaneous follicle center lymphoma

Cutaneous Marginal Zone B-cell Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type

Diffuse large B-cell lymphoma

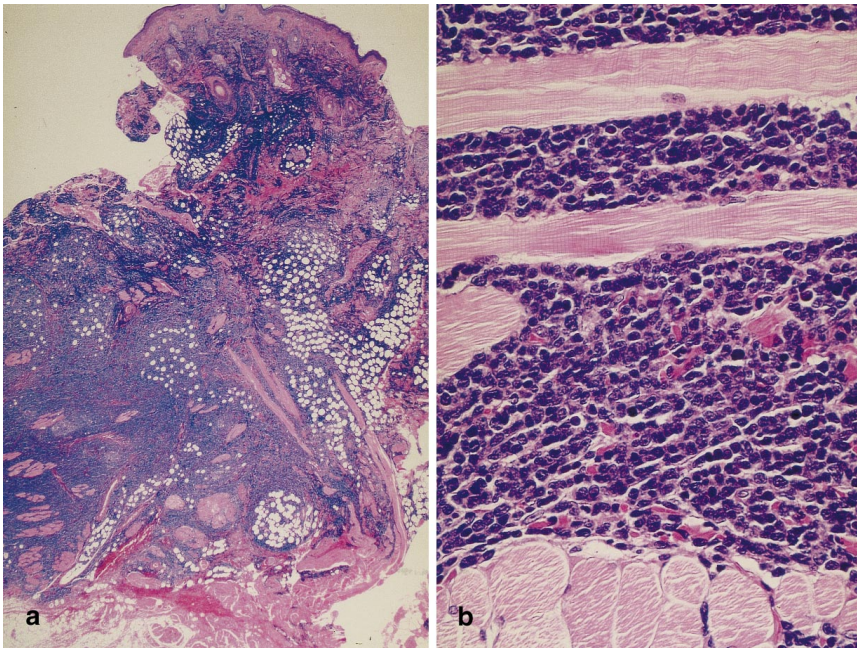


Abb. 1 ▲ A Lymphoblastisches Lymphom. Unter Ausbildung einer Grenzzone dichtes lymphozytäres Infiltrat im Bereich der Dermis, der Muskulatur und des Fettgewebes. B Die relativ kleinen Tumorzellen zeigen ein schmales Zytoplasma

beziehungsweise Varizella zoster Virus Infektion [8].

**Morphologie:** Lymphozyten mit einem runden Nukleus und verdichtetem Chromatin.

**Immunphänotyp:** Expression von CD19, CD20, CD23, CD79a, CD43, CD5, kappa oder lambda Leichtketten.

**Genotyp:** Es besteht ein Rearrangement der schweren Kette des Immunglobulins ( $J_H$ ) sowie der kappa oder lambda Leichtkettengene.

### Lymphoplasmazytisches Lymphom Lymphoplasmacytic lymphoma

In der Kiel Klassifikation entspricht diese Entität dem lymphoplasmacytischen Lymphom (Immunocytom) [44], in der REAL Klassifikation dem lymphoplasmazytoiden Lymphom/Immunozytom [18]. Klinisch handelt es sich um ein generalisiertes Lymphom oft mit einer Lymphadenopathie, Anämie, Knochenmarksinfiltration und Splenomegalie. Eine grosse Anzahl dieser Lymphome zeigt eine IgM Paraproteinämie (M. Waldenström) [18].

Das primär kutane Immunozytom, wie in der Literatur beschrieben [36, 50],

unterscheidet sich vom lymphoplasmazytischen Lymphom in der WHO Klassifikation, vom lymphoplasmazytoiden Lymphom/Immunozytom in der REAL Klassifikation [13, 18] und vom lymphoplasmacytischen Lymphom (Immunocytom) in der Kiel Klassifikation dahingehend, dass Patienten gewöhnlicherweise weder einen extrakutanen Befall noch eine Paraproteinämie zeigen. Vielmehr liegen die Kriterien eines extranodalen Marginalzonen B-Zell Lymphoms vom MALT Typ [37, 39, 40, 41] vor. Insofern sollte der Ausdruck kutanes Immunozytom nur für sekundär entstandene kutane Absiedelungen eines generalisierten lymphoplasmazytischen Lymphoms gebraucht werden [38, 40, 41, 42].

Hautinfiltrate treten in Form von Knoten, Papeln oder Tumoren auf [36]. Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen wie Sjögren Syndrom, idiopathische thrombozytopenische Purpura und Epidermolysis bullosa sind häufig [36].

**Morphologie:** Noduläres beziehungsweise diffuses Infiltrat aus kleinen Lymphozyten, Centrocyten, Centroblasten, Plasmazellen und lymphoplasmazytoiden Zellen. Sekundäre Lymphfollikel sind häufig.

**Immunphänotyp:** Leichtkettenrestriktion für kappa oder lambda Leichtketten.

### Plasma Zell Myelom/Plasmozytom Plasma cell myeloma/Plasmacytoma

Das primär kutane Plasmozytom ist sehr selten. Die meisten kutanen Plasmozytome sind Manifestationen eines multiplen Myeloms [17, 24, 47]. Klinisch treten Knoten oder Plaques auf, Prädisloktionsstellen sind der Kopf und der Stamm [48]. Das primär kutane Plasmozytom hat eine exzellente Prognose. Differentialdiagnostisch muss das kutane Plasmozytom von einem extranodalen Marginalzonen B-Zell Lymphom vom MALT Typ abgegrenzt werden, das eine ähnliche plasmazelluläre Differenzierung aufweisen kann.

**Morphologie:** Infiltration der Dermis und/oder des Fettgewebes mit Plasmazellen unterschiedlicher Differenzierung.

**Immunphänotyp:** Die Tumorzellen exprimieren zytoplasmatisch Immunglobuline (IgG, IgA, seltener IgD und IgE) und zeigen eine monotypische Expression der Leichtketten. Die B-Zell Antigene können negativ sein (CD20-, CD79a+/-) [18].

**Genotyp:** Klonales Rearrangement der schweren Kette des Immunglobulins sowie der kappa oder lambda Leichtketten.

### Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom vom MALT Typ Marginal Zone B-cell Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type

Das extranodale Marginalzonen B-Zell Lymphom vom MALT Typ zeigt klinisch einzelne oder multiple Knoten, Plaques, beziehungsweise Tumoren [1, 26, 36] (Abb. 2A). Die Präferenzstellen sind die Arme und Beine. Eine Paraproteinämie besteht nicht. Die Patienten entwickeln neue Läsionen ohne Tendenz für einen extrakutanen Befall, insofern ist die Prognose exzellent [36, 40].

**Morphologie:** Diese Lymphomentität zeigt zytologisch und architektonische Merkmale des nodalen Marginalzonen B-Zell Lymphoms [20, 21] (Abb. 2B). Es bestehen sekundäre Keimzentren die vielfach eine Verbreiterung der Marginalzone aufweisen.

Weiterhin ein umgebendes Infiltrat aus zentrozytähnlichen Lymphozyten,



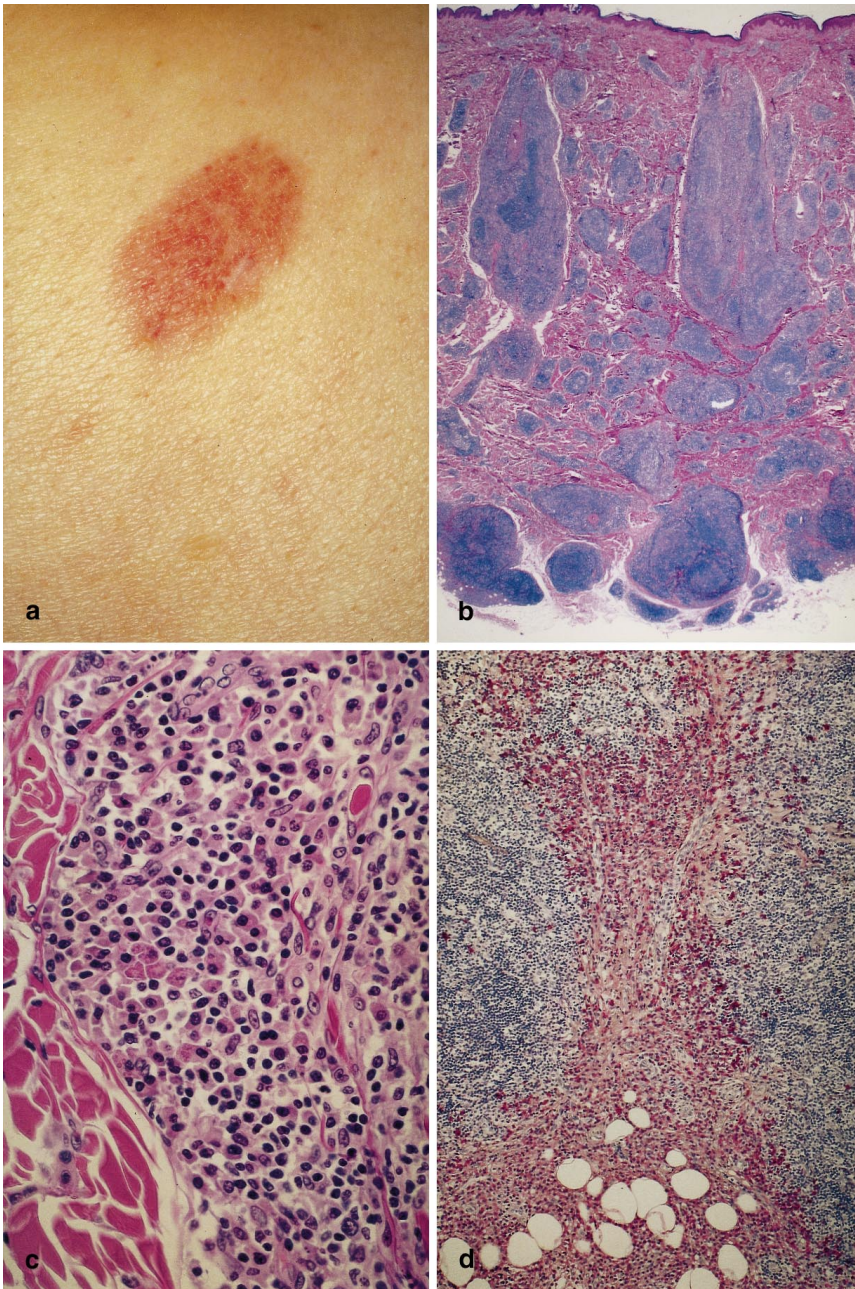


Abb. 2 ▲ A Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom vom MALT Typ. Erythematöser Plaque vom Rücken eines 50jährigen Patienten. B Knotenförmiges lymphozytäres Infiltrat im Bereich der Dermis und im angrenzenden Fettgewebe. C Ansammlung von Plasmazellen. D Plasmazellen mit einer monotypischen Expression von kappa Leichtketten

monozytoiden B-Zellen, Plasmazellen, lymphoplasmazytoiden Zellen und kleinen Lymphozyten.

Lymphoepitheliale Läsionen wie beim nodalen Marginalzonen B-Zell Lymphom sind nur sehr selten zu beobachten [21].

Subepidermale sowie dermale Ansammlungen von monoklonalen Plasmazellen sind häufig (Abb. 2C).

**Immunphänotyp:** Mit Antikörper für kappa/lambda Leichtketten lassen sich monoklonale Plasmazellen nachweisen (Abb. 2D). Die zentrozytähnlichen Lymphozyten sind positiv für CD20, CD79a, negativ für CD5 und CD10 [9]. Die Plasmazellen sind negativ für CD20, positiv für CD79a. Oft lassen sich mehr als 50% der Lymphozyten als T-Zellen identifizieren.

**Genotyp:** Ein klonales Rearrangement des schweren Immunglobulins (J<sub>H</sub>) lässt sich in den meisten Fällen nachweisen.

### Folikuläres Lymphom Follicular lymphoma Cutaneous follicle center lymphoma

Das primäre follikuläre Lymphom (Keimzentrumslymphom) ist das häufigste B-Zell Lymphom der Haut. Prädiaktionsstellen sind der Kopf, das Gesicht und der Stamm [16, 31, 34]. Synonyme, die früher häufig benutzt wurden sind das Retikulohistiozytom des Rückens, beziehungsweise Crosti's Lymphom [4]. Primär kutane follikuläre Lymphome haben eine 5-Jahres Überlebenszeit von 97% [14, 31, 43, 49, 50]. Erstmals in der WHO Klassifikation erscheint eine neue Untergruppe cutaneous follicle center lymphoma. Hier hat das Panel der WHO Klassifikation der Beobachtung Rechnung getragen, daß sich primär in der Haut manifestierende Lymphome dieses Typs von ihrem nodalen Pendant unterscheiden sowohl in der Prognose also auch in der fehlenden BCL-2 Translokation und Immunglobulinexpression [7, 14, 40].

**Morphologie:** Diffuses dermales Infiltrat oft auch das Fettgewebe infiltrierend. Vielfach besteht eine Grenzzone [14]. Die malignen Follikel zeigen ein monomorphes Bild, im Gegensatz zu einem benignen Follikel, der aus einer Mischung aus Centrocyten, Centroblasten, Immunoblasten und Sternhimmelmakrophagen besteht [27, 28].

**Immunphänotyp:** Die Lymphozyten exprimieren die Antigene CD10, CD20, CD79a, sind negativ für CD5, CD43. Die Keimzentren der primär kutanen follikulären Lymphome sind negativ für das BCL-2 Protein, sekundär kutane follikuläre Lymphome positiv [7].

**Genotyp:** Klonales Rearrangement des schweren Immunglobulins (J<sub>H</sub>) ist in den meisten Fällen vorhanden [35]. Die BCL-2 Translokation ist in primär kutanen follikulären Lymphomen normalerweise nicht nachweisbar [7].

### Mantelzelllymphom Mantle cell lymphoma

Das primär kutane Mantelzelllymphom ist sehr selten und bisher nur in Einzel-



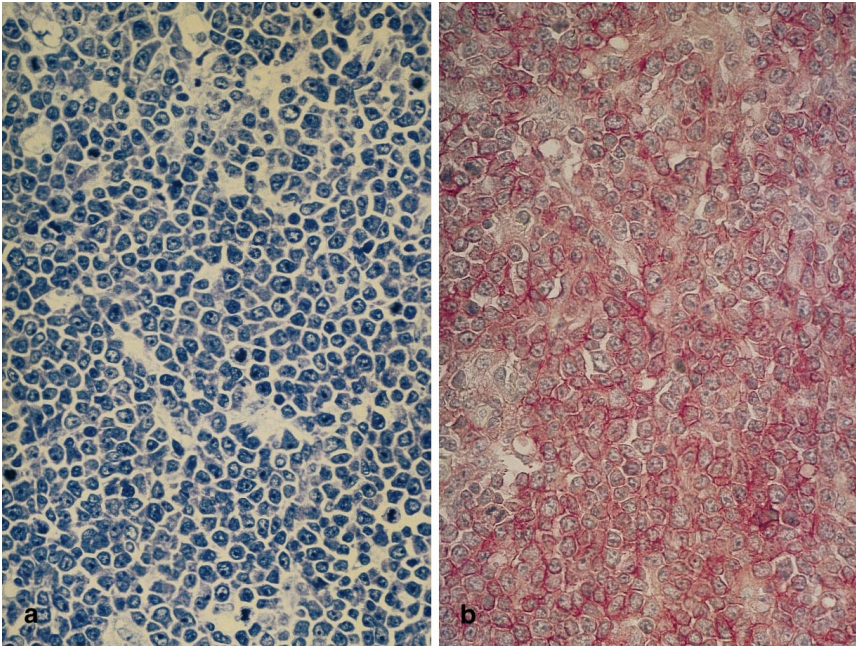


Abb. 3 ▲ A Diffuses grosszelliges B-Zell Lymphom. Monomorphes Infiltrat aus Lymphozyten, die einen grossen Nucleus und ein breites Zytoplasma aufweisen (Giemsa). B Expression des B-Zell Antigens CD20

fällen beschrieben [3, 16]. Im Gegensatz zum sekundär kutanen Mantelzelllymphom, hier lässt sich ein Hautbefall bei ungefähr 17% der Patienten im Stadium IV nachweisen [12].

**Morphologie:** Das primär kutane Mantelzelllymphom zeigt einen knotigen Verteilungstyp mit einem monotonen Infiltrat bestehend aus kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten.

**Immunphänotyp:** Die Tumorzellen besitzen einen charakteristischen Immunphänotyp: CD5+, CD20+, CD22+, CD23–, CD10+/-, CD43+. Lambda Leichtketten werden häufiger exprimiert als kappa Leichtketten [30]. Die Expression von CD5 ist differentialdiagnostisch hilfreich in der Abgrenzung eines extranodalen Marginalzonen B-Zell Lymphoms vom MALT Typ beziehungsweise eines folliculären Lymphoms.

**Genotyp:** Die nodalen Mantelzelllymphome zeigen eine charakteristische Translokation t(11;14). Im Rahmen dieser Translokation wird das BCL-1/Prad-1 Gen vom Chromosom 11q13 auf Chromosom 14q32 transloziert, gerät hierbei unter den Einfluss des schweren Immunglobulins, was die Expression

von Cyclin D1 zur Folge hat [32, 33]. Untersuchungen zur t(11;14) beim primär kutanen Mantelzelllymphom liegen bisher nicht vor.

### Diffuses grosszelliges B-Zell Lymphom Diffuse large B-cell lymphoma

Klinisch zeigen Patienten mit einem diffusen grosszelligen B-Zell Lymphom Knoten, Plaques beziehungsweise Tumoren. Patienten mit einer einzigen Hautläsion haben eine exzellente Prognose, während Patienten mit mehreren Läsionen eine deutlich schlechtere Prognose besitzen [25].

**Morphologie:** Der Kategorie diffuses grosszelliges B-Zell Lymphom werden Entitäten, die in der Kiel Klassifikation als monomorphes centroblastisches Lymphom, immunoblastisches Lymphom und als großzellig anaplastisches Lymphom mit einem B-Zell Immunphänotyp klassifiziert werden, zugeordnet [44].

Das Infiltrat besteht aus Centroblasten, beziehungsweise aus Immunoblasten oder aus einer Mischung aus beiden (Abb. 3) [18].

**Immunphänotyp:** Tumorzellen sind CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+,

CD45+/-, CD10+/-, CD5+/-, CIg+/- . Die Expression des Bcl-2 Proteins ist lokalisationsabhängig [15].

In der WHO Klassifikation werden in dieser Kategorie auch Entitäten wie das intravaskuläre B-Zell Lymphom und das T-Zell reiche B-Zell Lymphom gelistet.

### Intravaskuläres B-Zell Lymphom Intravascular large B-cell lymphoma

Klinisch zeigen Patienten mit einem intravaskulären B-Zell Lymphom erythematöse Makulae oder Plaques besonders am Stamm sowie an den Beinen. Oft besteht Fieber [10, 30], sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems [2], während die Lymphknoten unauffällig sind. Insbesondere bei Manifestation am Ober- beziehungsweise Unterschenkel wird klinisch eine Panniculitis vermutet. Erst die histologische Untersuchung führt zur Diagnosestellung. Das intravaskuläre B-Zell Lymphom hat eine Tendenz zur Generalisation, insofern ist eine Chemotherapie angezeigt. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres Überlebenszeit von 50% als ernst zu werten [50].

**Morphologie:** Die Tumorzellen sind in den Gefäßen der Haut lokalisiert und besitzen einen grossen Zellkern und einen schmalen Zytoplasmasaum.

**Immunphänotyp:** Die Tumorzellen exprimieren CD19, CD20, CD22, CD79a.

**Genotyp:** Klonales Rearrangement des schweren Immunglobulins (J<sub>H</sub>) [30].

### T-Zell reiches B-Zell Lymphom T-cell rich B-cell lymphoma

Klinisch bestehen Knoten und Plaques [39].

**Morphologie und Immunphänotyp:** Histologisch besteht ein dermales oft auch subkutanes lymphohistiozytäres Infiltrat. Ein T-Zell reiches B-Zell Lymphom kann nicht ohne immunhistochemische Untersuchungen diagnostiziert werden [39]. Wichtig für die Diagnosestellung sind hierbei CD20 positive B-Zellen, die einen grossen Zellkern und ein breites Zytoplasma aufweisen und von kleinen CD3 positiven T-Zellen umgeben sind [11]. Die B-Zellen zeigen

eine Leichtkettenrestriktion, ihr Anteil am Infiltrat beträgt normalerweise unter 10%.

**Genotyp:** Ein klonales Rearrangement des schweren Immunglobulingens ( $J_H$ ) ist oftmals auch mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) nicht nachweisbar, da die Anzahl der malignen B-Zellen von Fall zu Fall unterschiedlich unterhalb der Nachweisgrenze der PCR Technik liegt [39].

## Fazit für die Praxis

Kutane B-Zell Lymphome stellen eine heterogene Gruppe von Entitäten dar, die sich hinsichtlich der Klinik, der Histologie, des Immunphänotyps und des Genotyps unterscheiden.

Die Prognose der primär kutanen B-Zell Lymphome ist, insbesondere falls nur ein Herd besteht, bis auf wenige Ausnahmen exzellent. Die Prognose der sekundär kutanen B-Zell Lymphome orientiert sich an der des zugrundeliegenden extrakutanen Lymphoms.

Danksagung. Die Autoren sind Dr. Elaine S. Jaffe, Hematopathology Section, Department of Pathology, NCI, NIH, Bethesda, U.S.A. für wertvolle Ratschläge sehr zu Dank verpflichtet.

## Literatur

- Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Mihm MC Jr, Jacobson JO, Duncan LM (1996) **Marginal zone lymphoma (low-grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type) of skin and subcutaneous tissue.** Am J Surg Pathol 20:1011–1023
- Berger TG, Dawson NA (1988) **Angioendotheliomatosis.** J Am Acad Dermatol 18:407–412
- Bertero M, Novelli M, Fierro MT, Bernengo MG (1994) **Mantle zone lymphoma: An immunohistologic study of skin lesions.** J Am Acad Dermatol 30:23–30
- Berti E, Alessi E, Caputo R, Gianotti R, Delia D, Vezzoni P (1988) **Reticulohistiocytoma of the dorsum.** J Am Acad Dermatol 19:259–272
- Burg G, Braun-Falco O (1983) **Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas, and related disorders.** Springer, Berlin Heidelberg, S 224
- Burg G, Dummer R, Kerl H (1994) **Classification of cutaneous lymphomas.** Dermatol Clin 12:213–217
- Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E, Soyer HP, Kerl H (1994) **Bcl-2 expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.** J Invest Dermatol 102:231–235
- Cerroni L, Zenahlik P, Kerl H (1995) **Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia arising at the site of herpes zoster and herpes simplex scars.** Cancer 76:26–31
- Cerroni L, Signoretti S, Höfler G, Annessi G, Putz B, Lackinger E, Metzke D, Giannetti A, Kerl H (1997) **Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. A recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma.** Am J Surg Pathol 21:1307–1315
- DiGuseppe JA, Nelson WG, Seifert EJ, Boitnott JK, Mann RB (1994) **Intravascular lymphomatosis: A clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy.** J Clin Oncol 12:2573–2579
- Dommann SN, Dommann-Scherrer CC, Zimmerman D, Dours-Zimmermann MT, Hassam S, Burg G (1995) **Primary cutaneous T-cell-rich B-cell lymphoma. A case report with a 13-year follow-up.** Am J Dermatopathol 17:618–624
- Ellison DJ, Turner RR, van Antwerp R, Martin SE, Nathwani BN (1987) **High-grade mantle zone lymphoma.** Cancer 60:2717–2720
- Flaig MJ, Sander CA (2000) **Klassifikation kutaner Lymphome.** In: Plettenberg A, Meigel WN, Moll I (eds) Dermatologie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend. Springer, Berlin Heidelberg, S 467–469
- Garcia CF, Weiss LM, Warnke RA, Wood GS (1986) **Cutaneous follicular lymphoma.** Am J Surg Pathol 10:454–463
- Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, Van der Putte SC, Kerkhof E, Kluin PM, Willemze R (1998) **Bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related.** J Clin Pathol 16:2080–2085
- Geerts ML, Busschots AM (1994) **Mantle-cell lymphomas of the skin.** Dermatol Clin 12:409–417
- Green T, Grant J, Pye R, Marcus R (1992) **Multiple primary cutaneous plasmacytomas.** Arch Dermatol 128:962–965
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H-K, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer, Warnke RA (1994) **A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group.** Blood 84:1361–1392
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD (1999) **World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory-Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997.** J Clin Oncol 17:3835–3849
- Isaacson PG, Spencer J (1987) **Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue.** Histopathology 11:445–462
- Isaacson PG, Norton AJ (1994) **General Features of extranodal lymphoma.** In: Extranodal lymphomas. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, S 2, 172
- Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK (1999) **World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report.** Am J Clin Pathol 111(1 Suppl 1):S8–12
- Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ (2000) **Cutaneous lymphomas: A proposal for an unified approach to classification using the REAL/WHO classification.** Ann Oncol 11:S17–21
- Kois JM, Sexton FM, Lookingbill DP (1991) **Cutaneous manifestations of multiple myeloma.** Arch Dermatol 127:69–74
- Kurtin PJ, DiCauda DJ, Habermann TM, Chen MG, Su WPD (1994) **Primary cutaneous large cell lymphomas.** Am J Surg Pathol 18:1183–1191
- LeBoit PE, McNutt NS, Reed JA, Jacobson M, Weiss LM (1994) **Primary cutaneous immunocytoma.** Am J Surg Pathol 18:969–978
- Lennert K, Feller AC (1990) **Histopathologie der Non-Hodgkin Lymphome.** Springer, Berlin, p 30
- Mann RB (1995) **Follicular lymphomas.** In: Jaffe ES (ed) Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs. WB Saunders, Philadelphia, p 252
- Medeiros LJ, Bagg A, Cossman J (1995) **Molecular genetics in the diagnosis and classification of lymphoid neoplasms.** In: Jaffe ES (ed) Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs. WB Saunders, Philadelphia, p 58
- Pernicaro C, Winkelmann RK, Daoud MS, Su WP (1995) **Malignant angioendotheliomatosis is an angiotropic intravascular lymphoma.** Am J Dermatopathol 17:242–248
- Pimpinelli N, Santucci M, Bosi A, Moretti S, Vallecchi C, Messori A, Giannotti B (1989) **Primary cutaneous follicular centre-cell lymphoma-a lymphoproliferative disease with favourable prognosis.** Clin Exp Dermatol 14:12–19
- Raffeld M, Jaffe ES (1991) **Bcl-1, t(11;14), and mantle cell derived neoplasms.** Blood 78:259–263
- Raffeld M, Sander CA, Yano T, Jaffe ES (1992) **The mantle cell lymphomas: An update.** Leukemia and Lymphoma 8:161–166
- Rijlaarsdam JU, Meijer CJLM, Willemze R (1990) **Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas.** Cancer 65:2301–2306

35. Rijlaarsdam U, Bakels V, van Ostveen JW, Gordijn RJ, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R (1992) **Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: Differential diagnostic and pathogenetic aspects.** *J Invest Dermatol* 99:749–754
36. Rijlaarsdam JU, van der Putte SCJ, Berti E, Kerl H, Rieger E, Toonstra J, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R (1993) **Cutaneous immunocytomas: A clinicopathologic study of 26 cases.** *Histopathology* 23:117–125
37. Sander CA, Medeiros JL, Abruzzo LV, Horak ID, Jaffe ES (1991) **Lymphoblastic lymphoma presenting in cutaneous sites: A clinicopathologic analysis of six cases.** *J Am Acad Dermatol* 25:1023–1031
38. Sander C, Kaudewitz P, Schirren CG, Jaffe ES, Kind P (1996) **Immunocytoma and marginal zone B-cell lymphoma (MALT lymphoma) presenting in skin – different entities or a spectrum of disease.** *J Cutan Pathol* 23:59a
39. Sander CA, Kaudewitz P, Kutzner H, Simon M, Schirren CG, Sioutos N, Cossman J, Plewig G, Kind P, Jaffe ES (1996) **T-cell-rich B-cell lymphoma presenting in skin.** *J Cutan Pathol* 23:101–108
40. Sander CA, Kind P, Kaudewitz P, Raffeld M, Jaffe ES (1997) **The Revised European-American Classification of lymphoid neoplasms (REAL): A new perspective for the classification of cutaneous lymphomas.** *J Cutan Pathol* 24:329–341
41. Sander CA, Flaig MJ (1999) **Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas.** *Dermatol Clin* 17:593–599
42. Sander CA, Flaig MJ, Kaudewitz P, Jaffe ES (1999) **The revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas.** *Am J Dermatopathol* 21:274–278
43. Santucci M, Pimpinelli N, Arganini L (1991) **Primary cutaneous B-cell lymphoma: A unique type of low-grade lymphoma. Clinicopathologic and immunologic study of 83 cases.** *Cancer* 67:2311–2326
44. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Lennert K, Mioduszevska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, van Unnik JAM, Wright DH (1988) **Updated Kiel classification for lymphomas.** *Lancet* 1:292–292
45. Stein H, Hiddemann W (1999) **Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome.** *Deutsches Ärzteblatt* 96:2550–2557
46. Su WP, Buechner SA, Li C-Y (1984) **Clinicopathologic correlations in leukemia cutis.** *J Am Acad Dermatol* 11:121–128
47. Torne R, Su WPD, Winkelmann RK, Smolle J, Kerl H (1990) **Clinicopathologic study of cutaneous plasmacytoma.** *Int J Dermatol* 29:562–566
48. Tüting T, Bork K (1996) **Primary plasmacytoma of the skin.** *J Am Acad Dermatol* 34:386–390
49. Willemze R, Meijer CJLM, Sentis HJ, Scheffer E, van Vloten WA, Toonstra J, van der Putte SC (1987) **Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin.** *J Am Acad Dermatol* 16:518–526
50. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ (1997) **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* 90:354–371