

원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종 8예에 대한 임상 및 조직학적 관찰

단국대학교 피부과학교실, 연세대학교 피부과학교실*, 병리학교실†, 고신대학교 피부과학교실‡

김유찬 · 이민걸* · 박상건* · 양우익† · 서기석‡

=Abstract=

Clinicopathologic Study of 8 Cases of Primary Cutaneous CD30-positive Cutaneous Large Cell Lymphoma

You Chan Kim, M.D., Min Geol Lee*, M.D., Sang Kun Park*, M.D.,
Woo Ick Yang†, M.D., Kee Suck Suh‡, M.D.

Department of Dermatology, Dankook University, College of Medicine, Cheonan, Department of Dermatology and Pathology†, Yonsei University, Seoul, Department of Dermatology Kosin University‡, Busan, Korea*

Background : Although several cases of primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma have been reported, immunohistochemical study on the tumor has not been reported in Korea.

Objective : Our purpose is to evaluate the clinicopathologic and immunohistochemical findings of primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma.

Methods : An immunohistochemical study was performed on paraffin sections of 8 primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma using CD3, CD45RO, CD45, CD20, CD30, and epithelial membrane antigen(EMA).

Results :

1. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma occurred equally on males and females. The average age of the patients was 49. The lesion occurred most commonly as nodules on the extremities. Spontaneous regression occurred in 3 cases. The most common treatment was radiotherapy.

2. Histopathologically, 2 of 8 cases showed epidermal hyperplasia with intraepidermal neutrophils. Epidermotropism was found focally in 1 case. Inflammatory cells were present at the periphery of the lesions in 2 cases, but they were admixed with the large atypical cells in 1 case. Tumor cells invaded the subcutaneous tissue in 4 of 6 cases.

3. Immunohistochemically, the large anaplastic cells showed CD30 positivity. Tumor cells in all cases showed positivity for CD3, CD45RO, and CD45, but negative for CD20. Tumor cells stained with EMA in 1 of 6 cases.

Conclusion : Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma showed immunophenotype of T-cell lymphoma. It showed some clinicopathologic features of lymphomatoid papulosis, which suggests that both entities represent 2 ends(malignant and benign) of a spectrum of CD30-positive lymphoproliferative disorders. Therefore, for the diagnosis of primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma, all clinicopathologic and immunohistochemical findings should be considered together.

(Korean J Dermatol 2003;41(11) : 1471~1477)

Key Words : Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma

〈접수:2003년 6월 18일〉

* 이 연구는 2002학년도 단국대학교 대학연구비의 지원으로 연구되었음.

교신저자 : 김유찬

주소 : 330-714 충남 천안시 안서동 16-5

단국대학교 의과대학 피부과학교실

전화 : 041)550-3968 Fax : 041)562-6542

E-mail : kyccc@dku.edu

서 론

결 과

Ki-1(CD30)은 1982년 Schwab 등¹에 의해 호즈킨 병(Hodgkin's disease)의 Reed-Sternberg 세포 및 Hodgkin 세포와 선택적으로 반응하는 단클론성 항체로 처음 기술되었다. 그 후, CD30은 활성화된 T세포 및 B세포, 림프종양구진증(lymphomatoid papulosis), CD30 양성 대형세포 림프종(CD30-positive large cell lymphoma) 등에서 발현됨이 알려졌다. 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 드문 림프종으로 원발성 피부 림프종의 약 0.9%를 차지한다². 국내에 이 림프종에 대한 다수의 증례보고가 있으나, 임상 및 병리조직학적 연구는 드물며³, 특히 면역조직화학적 연구는 행하여진 바 없다. 이에 연구자들은 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종에 대한 임상, 조직, 면역조직화학적 소견을 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연세대학교 신촌세브란스 병원, 고신대학병원, 단국대학병원에서 임상 및 병리조직학적 소견상 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종으로 확진된 8예를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종 8예의 임상 및 병리조직학적 소견을 분석하였고, 면역조직화염색으로 CD3, CD45RO, CD45, CD20, CD30, epithelial membrane antigen(EMA) 등의 항체를 이용하여 면역염색을 시행한 후 그 결과를 분석하였다.

1. 임상적 소견

총 8예의 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 남자 4예, 여자 4예이었다. 환자의 연령은 11세부터 70세까지 있었으며, 평균연령은 49세이었다. 병변은 결절로 나타난 경우가 4예로서 가장 많았으며, 그 다음으로 종양 2예, 구진 1예, 구진과 결절인 경우가 1예이었다(Fig. 1). 1예에서 병변부위에 통증을 호소하였으나, 다른 7예는 각각증상이 없었다. 병변의 발생기간은 1개월부터 10년까지 있었고, 평균발생기간은 17개월이었다. 발생부위는 사지에 4예, 체간에 2예, 서혜부에 1예, 얼굴에 1예 발생하였다. 병변의 분포는 단발성인 경우가 3예이었으며, 국소성으로 발생한 경우가 5예이었다. 자연관해(spontaneous regression)는 3예에서 발생하였으며, 종양의 피부외 침범이 있는 경우는 없었다. 치료로서 4예에서는 방사선 치료를 시행하였으며, 1예에서는 methotraxate를 사용하였다. 3예에서는 타과에서 복합 화학요법을 시행하였고 이중 2예는 피부과에 의뢰되어 methotraxate를 사용하였다(Table 1).

2. 병리조직학적 소견

8예중 3예는 표피의 변화가 없었으며, 2예에서 표피의 증식 및 호중구의 침윤이 관찰되었다. 3예에서 표피의 피사가 있었으며 그중 1예에서 궤양이 동반되었다. 8예 모두에서 진피내 또는 피하지방층까지 미만성으로 침윤된 대형세포들이 관찰되었다. 이러한 종양세포들은 다형성(pleomorphic) 핵을 가지면서 핵인이 뚜렷하고 풍부한 세포질을 함유하고 있었다(Fig. 2). 종양세포의 표피영양(epidermotropism)은 1예에서만 국소적으로 있었으며 다른 7예에서는 없었다. 종양세포의 피하지방층의 침범여부는 6예에서 확인 가능하였으며, 이중 4예에서 피하지방층을 침범하고 있었다(Fig. 3). 중등도 이상의 염증세포 침윤은

Table 1. Clinical features of primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma

Patient	Sex/Age	Duration	Location	Lesion	Extent	Spontaneous regression	Treatment
1	F/26	4 months	Extremities	Nodule	Localized	No	Multiagent chemotherapy, MTX
2	F/11	3 months	Chest	Nodule	Localized	No	Multiagent chemotherapy, MTX
3	F/39	10 years	Back	Nodule	Single	Yes	Multiagent chemotherapy
4	M/65	1 month	Left inguinal area	Tumor	Single	No	Radiotherapy
5	M/58	1 month	Arm	Papule	Localized	No	Radiotherapy
6	F/70	2 years	Face	Tumor	Single	No	Radiotherapy
7	M/63	1 month	Thigh	Nodule	Localized	Yes	Radiotherapy
8	M/61	3 years	Extremities	Papules, nodules	Localized	Yes	MTX

MTX, methotraxate



Fig. 1. Characteristic solitary ulcerative nodule on the arm.

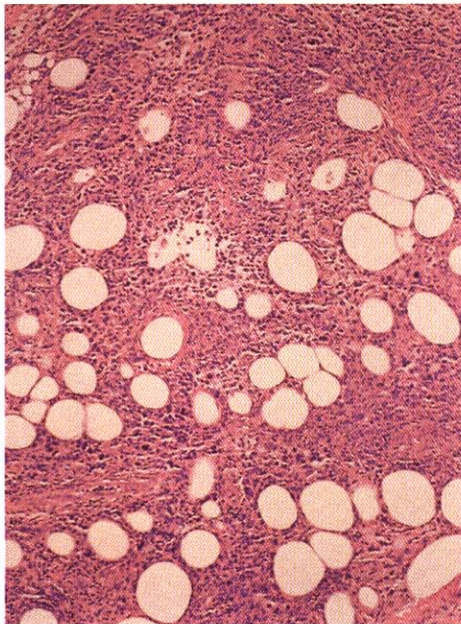


Fig. 3. Subcutaneous involvement of large atypical cells (H&E, $\times 100$).

3예에서 발견되었으며, 이중 2예는 염증세포들이 병변의 가장자리에 위치하고 있었으나, 다른 1예는 비정형의 대형세포와 섞여 있었다. 이런 염증세포들의 구성은 2예는 주로 호중구 및 림프구로 이루어져 있었으며, 1예는 주로

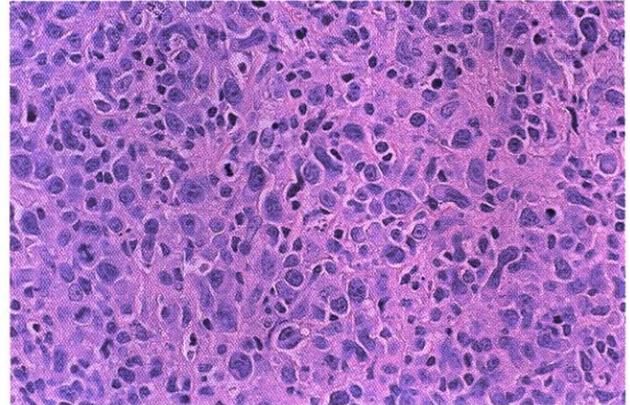


Fig. 2. Cohesive sheets of large anaplastic cells with pleomorphic nuclei, prominent nucleoli, and abundant cytoplasm (H&E, $\times 400$).

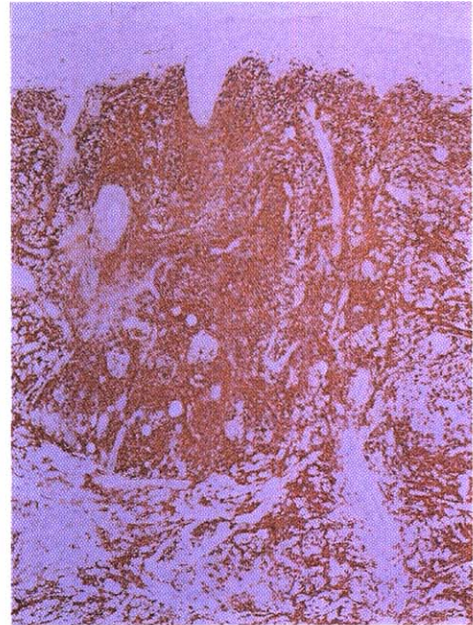


Fig. 4. Non-epidermotropic diffuse infiltrates of large CD30-positive tumor cells (CD30, $\times 40$).

호산구 및 림프구로 이루어져 있었다 (Table 2).

3. 면역조직화학적 소견

CD30 양성 종양세포들이 미만성으로 침윤되어 있는 것이 모든 예에서 관찰되었다 (Fig. 4). 종양세포들은 CD3, CD45RO, CD45에 모두 양성이었으며, CD20에는 모두 음성이었다. EMA에 대한 면역염색은 6예에서 시행 가능하였는데, 이중 1예만 양성소견을 보였다 (Table 3).

Table 2. Histopathologic findings of primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma

Case	Epidermal change	Epidermotropism	Significant inflammatory infiltrates	Subcutaneous involvement
1.	Necrosis	No	No	No
2.	Hyperplasia with neutrophils	No	No	Yes
3.	No	No	No	Yes
4.	Necrosis	No	No	Yes
5.	Necrosis, ulcer	Focal	Perilesional (eosinophils, lymphocytes)	Yes
6.	Hyperplasia with neutrophils	No	Perilesional (neutrophils, lymphocytes)	Unknown
7.	No	No	No	No
8.	No	No	Intralesional (neutrophils, lymphocytes)	Unknown

Table 3. Immunohistochemical findings of primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma

Case	CD3	CD45RO	CD45	CD20	CD30	EMA
1	+	+	+	-	+	-
2	+	+	+	-	+	-
3	+	+	+	-	+	Not done
4	+	+	+	-	+	+
5	+	+	+	-	+	-
6	+	+	+	-	+	Not done
7	+	+	+	-	+	-
8	+	+	+	-	+	-

EMA, epithelial membrane antigen

고 찰

1985년 Stein 등⁴은 290예의 악성 림프종에 대해 CD30 면역염색을 시행해 본 결과 45예에서 대부분의 종양세포가 CD30에 양성인 큰 세포로서 퇴형성(anaplastic) 소견, 즉 다형성 핵을 가지면서 핵인이 뚜렷하고 풍부한 세포질을 함유하는 모양을 하고 있어 이것을 퇴형성 대형세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma)이라 처음 명명하였다. 1988년 이 림프종은 개정된 Kiel 분류에서 처음으로 독립된 질환으로 분류되었다⁵. 현재 널리 사용되는 림프종 분류법인 Revised European American Lymphoma (REAL)/World Health Organization(WHO) 분류에서 이 종양은 원발성 피부 퇴형성 대형세포 림프종(primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma)으로 분류되어 있으며⁶, European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC) 분류에서는 원발성 피부 CD30 양성 대형 T세포 림프종(primary cutaneous CD30-positive large T-cell lymphoma)으로 분류되어 있다⁷. EORTC 분류에서는 퇴형성이란 용어를 사용하지 않는데 그것은 이 종양의 약 80%에서 병리조직학적 소견상 퇴형성 세포 소견을 보이지만 나머지 20%는 면역모세포(immunoblast) 또는 대형

다형성 세포의 소견을 보이며 이런 경우에도 임상적인 경과와 퇴형성세포 소견을 보이는 경우와 거의 같으므로 같은 질환으로 통합하여 분류하기 때문이다.

원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 주로 어른에게 발생하며, 드물게 유년기나 사춘기에도 발생할 수 있다. 남녀 발생 비는 3:2이다⁸. 병변은 대개 결절 또는 종양으로 나타나며 자주 궤양화하고 가피가 형성된다. 대개 단발성 또는 국소성으로 발생하며 사지에 호발한다⁹. 이 연구에서 남녀 발생 비는 같았으며, 대부분 어른에게서 발생하였지만 11세 여자아이에게 발생한 예가 1예 있었다. 병변은 결절로 가장 많이 나타났고 그 다음으로 종양이었으나 구진으로 나타난 경우도 1예 있었다. 사지에 4예(50%)가 발생하여 사지가 호발부위였다.

병리조직학적 소견상 CD30 양성 대형 종양세포들이 응집하여 판(sheet)형태로 침윤하며 피하지방층을 흔히 침범한다. 표피는 궤양과 함께 국소적 침범은 있을 수 있으나, 대개 표피를 침범하지 않는다. 종양세포들은 보통 둥글거나 타원형 또는 불규칙한 모양의 핵, 뚜렷한 호산성 핵인, 풍부한 세포질을 갖는 퇴형성 세포의 형태를 나타내며, 드물게는 다형성 또는 면역모세포의 형태를 나타낸다. 염색세포들은 대개 병변의 가장자리에 존재한다⁷. 이 연구에서 퇴형성 대형세포들이 미만성으로 진피내 또는 피하지방층까지 침윤되어 있었으며, 종양세포의 표피영양은 8예중 1예에서만 국소적으로 관찰되었다. 2예에서 표피증식이 있었는데 이 경우 모두 호중구가 표피내에 다수 관찰된 것은 흥미로운 소견이었다. 피하지방층 침범여부는 6예에서만 확인 가능하였는데 그중 4예(66.7%)에서 종양세포가 피하지방층을 침범하여 이 종양에서 비교적 흔히 발견될 수 있는 소견으로 생각된다.

면역조직화학적 소견상 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 B세포 기원인 경우는 매우 드물며, 대개 T세포 기원을 보여서 종양세포들이 대부분 CD4, CD45RO에 양성이다. 그러나, 다른 T세포 표지자인 CD2, CD3, CD5는 다양한 소실을 나타낸다^{7,8}. CD8에는 대개 음성이

지만, 세포독성과 연관된 다른 항원인 TIA-1, granzyme B, perforin 등에 양성을 보인다¹⁰. 이런 세포독성 항원이 호즈킨병에서는 발현되지 않으므로 호즈킨병과의 감별에 유용하게 사용할 수 있다¹¹. 또한 호즈킨병과 달리 백혈구 공동항원(CD45)에 흔히 양성을 보인다. 그러나, 주의할 것은 특히 파라핀 포매조직에서 CD45가 음성을 나타낼 수 있다는 것이다¹². 대개 EMA와 CD15에 모두 음성인데, 이것은 원발성 림프절 CD30 양성 대형세포 림프종과의 차이점이다¹³. CD30 항원은 림프종이외에 염증성 피부질환에서도 발현되는 것으로 보고되었다. 즉, 급성 아토피 피부염, 약물복용 후, 기저세포암 주위 염증성 반응부위, 바이러스 감염 후, 음 병변¹⁴⁻¹⁸ 등이다. 그러나, 이런 경우들은 대개 CD30 양성세포들이 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종처럼 T세포에 대한 높은 비율을 차지하지는 않는다¹⁸. 이 연구에서 모든 예에서 CD30에 종양세포들이 75% 이상 양성이었으며, T세포 표지자인 CD3, CD45RO, 백혈구 공동항원인 CD45에 모두 양성인 반면, B세포 표지자인 CD20에는 모두 음성이었다. CD3, CD45는 전술한 바와같이 소실될 수도 있지만 이 연구에서는 소실을 나타내지 않았다. 6예중 5예는 EMA에 음성이어서 전신성 CD30 양성 대형세포 림프종이 아닌 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종에 합당한 소견을 보였다. 그러나, 1예는 EMA에 양성소견을 보여 EMA에 대한 양성여부가 이 두 질환의 감별에 절대적 기준이 되지 않는다는 것을 알 수 있다.

분자유전학적 검사상 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 T세포 유전자 재배열에서 대개 단클론성 증식을 보인다. 2번 염색체와 5번 염색체의 전위는 전신성 CD30 양성 대형세포 림프종과 달리 대개 나타나지 않는다. 그러므로 2번, 5번 염색체 전위를 밝혀내는 퇴행성 림프종 활성화효소(anaplastic lymphoma kinase; ALK) 항원에 대한 면역염색에 대개 음성이다¹⁹.

원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 전신성 CD30 양성 대형세포 림프종의 이차적 피부병변, 림프종양 구진증 등과 감별하여야 한다. 전신성 대형세포 림프종의 이차적 피부병변인 경우 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종과 달리 어린이외에 어린이와 사춘기에도 잘 발생하며, 면역조직화학 소견상, EMA, ALK 등에 흔히 양성이다. 림프종양 구진증은 CD30 양성 대형세포 림프종과 함께 CD30 양성 림프종식질환이라는 하나의 스펙트럼 내에 분류되기도 한다. 따라서 이 질환과의 감별은 어느 한 특정 소견보다는 여러 임상 및 병리조직학적 소견들을 종합하여 이루어져야 한다²⁰. 일반적인 감별점은 임상적으로 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 단발성 또는 국소적으로 발생하는 반면, 림프종양 구진증은 병변의 수가 더 많아서 국소적 또는 미만성으로 발생

한다. 림프종의 병변은 결절 또는 종양인 반면, 림프종양 구진증은 크기가 더 작아서 구진 또는 구진과 결절로 나타난다. 림프종의 자연관해는 드문 반면, 림프종양 구진증은 병변이 흔히 자연관해 된다. 림프종은 피부의 침범이 약 25%에서 발생하지만, 림프종양 구진증에서는 볼 수 없다. 병리조직학적 소견상 림프종은 CD30 양성 대형세포가 종양세포의 75% 이상이거나 큰 군집을 형성하는 반면, 림프종양 구진증에서는 소수의 CD30 양성 종양세포가 흩어져 있는 것이 관찰된다. 림프종은 종양세포의 표피영양이 드물고 피하지방층을 잘 침범하지만, 림프종양 구진증은 표피영양이 비교적 흔하고, 피하지방층 침범 없이 췌기 모양의 침윤을 보인다²⁰. 염증세포는 림프종인 경우 대개 병변의 가장자리 침윤되는 반면, 림프종양 구진증에서는 비정형 대형세포와 섞여 있다. 이 연구에서 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종보다 림프종양 구진증에서 흔히 볼 수 있는 소견이 있었는지 알아보면, 임상적으로 병변이 미만성으로 발생한 경우는 없었으나, 구진으로 발생한 경우는 1예 있었다. 자연관해는 37.5%에서 관찰되었다. 종양세포의 표피영양은 1예에서 관찰되었으며, 피하지방층을 침범하지 않는 경우는 2예 있었다. 염증세포들이 대형 종양세포와 섞여 있는 것이 1예에서 관찰되었다. 이와같이 림프종양 구진증의 임상 및 조직학적 소견들이 일부 관찰되었으나, 다른 소견들을 종합하여 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종으로 진단할 수 있었다.

원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종의 예후는 좋아서 한 연구에서 57명 환자의 5년 생존율이 90%이었다⁷. 완전 또는 부분 관해가 25% 정도에서 나타난다. 국소 림프절의 침범을 25%에서 볼 수 있지만 이 경우 반드시 예후가 나쁜 것은 아니다^{8,21}. 그러나, 균상식육종이 있었던 환자에서 원발성 피부 CD30 양성 림프종이 발생한 경우는 예후가 나쁘다²². 이 연구에서는 8예중 3예(37.5%)에서 자연관해되는 소견을 보였다.

치료는 자연관해되는 병변은 특별한 치료 없이 관찰하며, 관해되지 않는 단발성 병변은 방사선 치료가 우선적 치료법이다. 이 경우 외과적 절제도 행해질 수 있으나 병변의 경계부를 포함시킬 우려가 있다. 관해되지 않는 다발성 병변인 경우는 methotrexate 등을 사용할 수 있으며 매우 효과적이지만 많은 양을 사용하여야 한다. 전신성 병변이거나 피부의 병변이 있는 경우는 복합 화학요법이 고려되어야 한다²³. 이 연구에서 병변은 단발성 또는 국소성 병변이었으며, 치료로서 방사선 치료 또는 methotrexate를 사용하였으나, 3예에서는 타과에서 복합 화학요법을 시행하였다. 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 예후가 좋으므로 다른 림프종이 동반된 경우, 전신성 피부병변 또는 피부의 병변이 있는 경우를 제외하고

는 과도한 치료인 복합 화학요법을 시행하지 않도록 주의하여야 한다.

결론

저자들은 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종 8예에 대한 임상, 조직, 면역조직화학적 소견을 알아보았다.

1. 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종 환자의 성별분포는 남자 4예, 여자 4예이었으며, 평균연령은 49세이었다. 병변은 결절로 나타난 경우가 가장 많았으며, 사지에 호발하였다. 병변의 분포는 국소성으로 발생한 경우가 5예이었으며, 단발성인 경우가 3예이었다. 자연관해는 3예에서 발생하였다. 치료로서 방사선 치료가 가장 많이 시행되었다.

2. 병리조직학적 소견상 표피의 변화는 8예중 3예에서 표피의 증식 및 표피내 호중구의 침윤이 관찰되었다. 3예에서 표피의 괴사가 있었다. 종양세포의 표피영양은 1예에서 관찰되었다. 임증세포는 2예에서 병변의 가장자리에 침윤되어 있었으나, 1예에서는 비정형의 대형세포와 섞여 있었다. 피하지방층의 침범여부는 6예에서 확인 가능하였는데 이중 4예에서 피하지방층을 침범하고 있었다.

3. 면역조직화학적 소견상 CD30 양성 대형세포들이 미만성으로 침윤되어 있었으며, 모든 예에서 종양세포들이 CD3, CD45RO, CD45에 양성, CD20에는 음성이었다. EMA에는 6예중 1예만 양성이었다.

이상의 결과로, 원발성 피부 CD30 양성 대형세포 림프종은 T 세포 림프종의 면역조직화학적 소견을 보였다. 또한, 림프종양 구진증에서 흔히 볼 수 있는 임상 및 조직학적 소견들이 일부 관찰되어 이 두 질환이 한 스펙트럼내의 질환임을 암시하였고, 이들 질환의 감별은 임상 및 조직학적 소견을 종합하여 이루어져야 한다는 것을 확인할 수 있었다.

참고 문헌

1. Schwab U, Stein H, Gerdes J, Lemke H, Kirchner H, Schaadt M, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 1982;299:65-67
2. Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:793-796
3. 이미우, 고재경, 권경술, 김낙인, 김상원, 김수남 등. 한국인에서 피부 림프종의 임상 및 병리조직학적 연

- 구. *대피지* 2003;41:48-57
4. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin disease associated with antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985;66:848-858
5. Stansfeld AG, Diebold J, Kapanci Y, Kelényi G, Lennert K, Mioduszewska O, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988;i:292-3
6. Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ. Cutaneous lymphomas: a proposal for a unified approach to classification using the R.E.A.L./WHO classification. *Ann Oncol* 2000;11 Suppl 1:s17-s21
7. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997;90:354-371
8. Beljaards RC, Kaudewitz P, Berti E, Gianotti R, Neumann C, Rosso R, et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European multicentric study on 47 cases. *Cancer* 1993;71:2097-2104
9. Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, et al. 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
10. Kummer JA, Vermeer MH, Dukers D, Meijer CJ, Willemze R. Most primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders have a CD4-positive cytotoxic T-cell phenotype. *J Invest Dermatol* 1997;109:636-640
11. Krenacs L, Wellmann A, Sorbara L, Himmelmann AW, Bagdi E, Jaffe ES, et al. Cytotoxic cell antigen expression in anaplastic large cell lymphoma of T- and null-cell type and Hodgkin's disease: evidence for distinct cellular origin. *Blood* 1997;89:980-989
12. Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E, van der Valk P, Willemze R. Differential diagnosis of cutaneous large cell lymphomas using monoclonal antibodies reactive in paraffin-embedded skin biopsy specimens. *Am J Derma-*

- topathol 1991;13:342-349
13. Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30(Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-980
 14. Dummer W, Rose C, Brocker E. Expression of CD30 on T helper cells in the inflammatory infiltrate of acute atopic dermatitis but not of allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1998;290:598-602
 15. Nathan DL, Belsito DV. Carbamazepine-induced pseudo-lymphoma with CD30 positive cells. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:806-809
 16. Diaz-Cascajo C. Strong immunoeexpression of the monoclonal antibody CD30 in lymphocytic infiltrates of the skin not by itself evidence for diagnosing malignant lymphoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:79-80
 17. Rose C, Starostik P, Brocker EB. Infection with parvovirus induces CD30-positive cutaneous infiltrates in humans. *J Cutan Pathol* 1999;26:520-522
 18. Gallardo F, Barranco C, Toll A, Pujol RM. CD30 antigen expression in cutaneous inflammatory infiltrates of scabies: a dynamic immunophenotypic pattern that should be distinguished from lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol* 2002;29:368-373
 19. Jaffe ES. Anaplastic large cell lymphoma: the shifting sands of diagnostic hematopathology. *Mod Pathol* 2001;14:219-228
 20. Dermierre M, Goldberg LJ, Kadin ME, Koh HK. Is it lymphoma or lymphomatoid papulosis? *J Am Acad Dermatol* 1997;36:765-772
 21. Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, van der Putte SCJ, et al. Prognostic significance of CD30(Ki-1/Ber-H2) expression of primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin. A clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol* 1989;135:1169-1178
 22. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:543-552
 23. Drews R, Samel A, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis and anaplastic large cell lymphomas of the skin. *Semin Cutan Med Surg* 2000;19:109-117