

# Molekularbiologie primär kutaner B-Zell-Lymphome

## Molecular Biology of Cutaneous B-Cell-Lymphoma

**Autor**

**K. M. Kaune**

**Institut**

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Bremen-Mitte

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391887>  
 Online-Publikation: 23.4.2015  
 Akt Dermatol 2015; 41: 288–293  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. med. Kjell Matthias Kaune**  
 Klinik für Dermatologie  
 und Allergologie  
 Klinikum Bremen-Mitte  
 St.-Jürgen-Str. 1  
 28177 Bremen  
 kjell.kaune@klinikum-bremen-  
 mitte.de

### Zusammenfassung

Das primär kutane Keimzentrums-Lymphom und das primär kutane Marginalzonen-B-Zell-Lymphom haben eine sehr gute Prognose, wohingegen das primär kutane großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ eine aggressivere Lymphom-Entität darstellt. In den letzten Jahren haben molekulare Studien eine Reihe von genetischen Veränderungen aufgedeckt, welche die Subgruppen der primär kutanen B-Zell-Lymphome voneinander

unterscheiden. Während das primär kutane großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ ein ähnliches Muster chromosomaler Aberrationen wie das nodale diffus-großzellige B-Zell-Lymphom hat, weisen das primär kutane Keimzentrums-Lymphom und das primär kutane Marginalzonen-B-Zell-Lymphom große Unterschiede zu dem systemischen folliculären Lymphom bzw. dem systemischen Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ auf.

### Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome

Proliferate von maligne transformierten B-Lymphozyten, die sich an der Haut manifestiert haben, werden als kutane B-Zell-Lymphome bezeichnet. Dabei werden primär kutane B-Zell-Lymphome, die bei Diagnosestellung ausschließlich auf die Haut beschränkt vorliegen, von sekundär kutanen B-Zell-Lymphomen bei zugrunde liegenden systemischen B-Zell-Lymphomen unterschieden. Die aktuelle Klassifikation der WHO-EORTC unterteilt die primär kutanen B-Zell-Lymphome nach histologischen und prognostischen Kriterien in drei Hauptgruppen: das primär kutane Keimzentrums-Lymphom (PCFCL= „primary cutaneous follicle centre lymphoma“), das primär kutane Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL= „primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma“) und das primär kutane großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL, LT= „primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type“) [1]. Während PCFCL und PCMZL mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 95% bzw. 98% einen sehr guten Verlauf aufweisen (☛ **Abb. 1 a** und **b**), haben PCLBCL, LT lediglich eine intermediäre Prognose (5-Jahres-Überlebensrate von ca. 50%) (☛ **Abb. 1 c**) [2]. Molekularbiologische Studien hatten in den letzten Jahren das Ziel, auf genetischer Ebene Charakteristika aufzudecken, die dieses unterschiedliche biologische Verhalten erklären könnten.

### Methoden zur Detektion chromosomaler Aberrationen: FISH und CGH

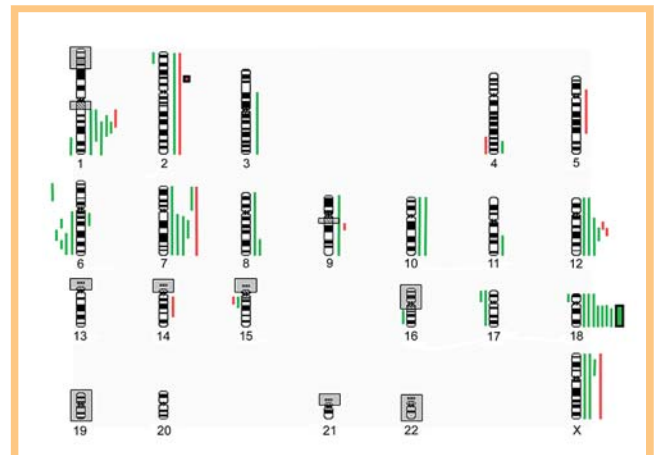
Durch die Methode der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) wird eine Markierung von bestimmten DNA-Sequenzen direkt am biologischen Präparat (=in situ) mit fluoreszenzmarkierten spezifischen DNA-Sonden ermöglicht [3]. Beim FISH-Verfahren liegt sowohl die Ziel-DNA als auch die applizierte Sonden-DNA anfangs als Doppelhelix vor. Nach simultaner Denaturierung beider Nukleinsäuren in Einzelstränge durch Erhitzen renaturiert die in hoher Konzentration vorliegende einzelsträngige fluoreszenzmarkierte Sonden-DNA spezifisch mit den Zielsequenzen. Durch nachfolgendes stringentes Waschen wird der Sondenteil, der nicht oder unspezifisch gebunden hat, eliminiert, sodass eine exakte Detektion (=Sichtbarmachen der markierten DNA-Sequenzen) mit dem Fluoreszenzmikroskop möglich wird. Das Vorgehen zur Detektion von Translokationen gliedert sich in zwei Schritte. Im ersten Schritt wird jeweils proximal (=zentromerwärts) und distal (=telomerwärts) des zu analysierenden Genorts mittels FISH eine zweifarbige Markierung des Chromosoms vorgenommen. Liegt an dem Chromosom keine Translokation vor, sind das grüne und das rote Signal kolokalisiert. Ist der flankierte Genort hingegen in eine Translokation involviert, zeigt die FISH-Auswertung einen Split



**Abb. 1** **a** Primär kutanes Keimzentrums-Lymphom (PCFCL) mit lividem Nodus an der rechten Stirn. PCFCL manifestieren sich häufig im Kopf-Hals-Bereich oder am oberen Rumpf. **b** Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL) mit multiplen erythematösen Papeln am linken proximalen, dorsalen Unterschenkel. PCMZL treten bevorzugt am Rumpf und an den Extremitäten auf. **c** Primär kutanes großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL, LT) mit multifokalen Nodi am linken Unterschenkel. PCLBCL, LT werden gewöhnlich an den Beinen diagnostiziert.

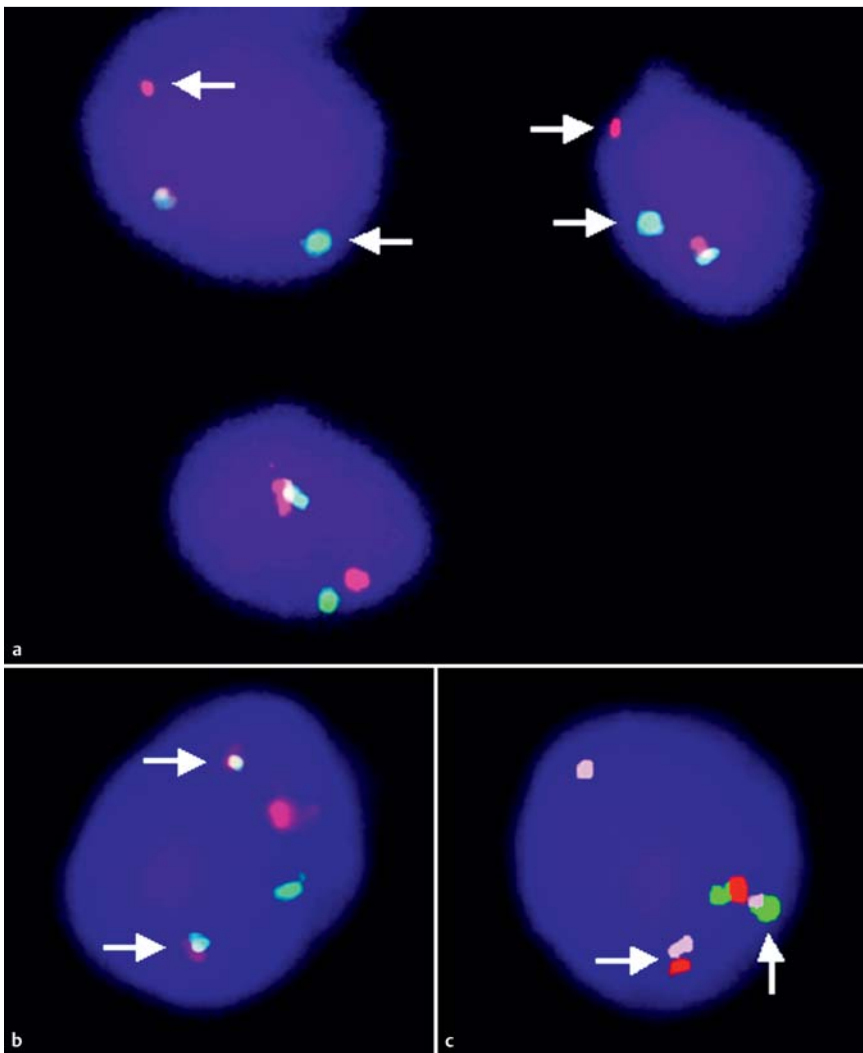
beider Signale auf (Abb. 3a). In einem zweiten Schritt werden die Translokationspartner der identifizierten Bruchstellen gesucht. Sowohl der vorher als Bruchpunkt identifizierte Genort als auch das potenzielle Partnergen wird farblich markiert. So wird beispielsweise zur Detektion einer Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$  die Region um den *MYC*-Locus (8q24) mit einem roten Farbstoff markiert und die des *IGH*-Locus (14q32) mit einem grünen. Im Normalfall dürften die Signale bei der FISH-Auswertung in keinem Kontakt zueinander stehen. Im Falle einer Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$  kommt es zu einer Bruchstelle sowohl im rot markierten Bereich des *MYC*-Gens als auch in der grün markierten Region des *IGH*-Gens. Es folgt klassischerweise ein Austausch der distalen Segmente beider Chromosomen und eine anschließende Fusion an dem jeweils neuen q-Arm des Chromosoms 8 bzw. 14 (Abb. 3b) [3]. Neben dem Translokationsnachweis kann die FISH-Methode auch zur Analyse von Zugewinn und Verlust von genetischem Material auf bestimmten Genloci verwendet werden. Bei einem diploiden Chromosomensatz sind bei der Applikation einer Locus-spezifischen Sonde in einem normalen Nukleus jeweils zwei Signale zu erwarten. Davon abweichende Ergebnisse reflektieren dann einen Verlust (Deletion oder Monosomie) beziehungsweise Zugewinn (z.B. Trisomie oder Amplifikation) von genetischem Material (Abb. 5a–d) [3].

Bei der vergleichenden genomischen Hybridisierung (CGH= „comparative genomic hybridization“) werden verschiedenfarbig markierte Genome auf eine Kontrollmetaphase hybridisiert. Durch eine Unter- bzw. Überrepräsentation einer Hybridisierungssonde auf den betreffenden Chromosomenregionen können numerische Aberrationen wie Deletionen und Zugewinne (bis zu Amplifikationen) detektiert werden. Mittels CGH kann in einem einzigen Hybridisierungsexperiment ein Überblick über



**Abb. 2** Zusammenfassung der CGH-Ergebnisse von 9 PCFCL (rote Linien) und 13 PCLBCL, LT (grüne Linien). Die Linien auf der linken Seite zeigen einen Verlust von genetischem Material an und die Linien auf der rechten Seite einen Zugewinn. Die Vierecke stellen eine Amplifikation dar. Grau markierte Regionen wurden von der Interpretation ausgenommen. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd.: J Invest Dermatol 122; 1495–1502, © 2004 [11].

die Regionen des archivierten Tumorgenoms in vivo gewonnen werden (Abb. 2). Balancierte Veränderungen wie Translokationen oder Inversionen können allerdings auf diese Weise nicht nachgewiesen werden, da diese nicht zu einer Verschiebung der DNA-Dosis führen [4]. Die CGH (und als Weiterentwicklung die array-CGH) sowie die FISH-Methode sind in den letzten Jahren in vielen Laboren etabliert worden; insbesondere für die FISH-Analysen sind inzwischen verschiedene FISH-Sonden kommerziell erhältlich.



**Abb. 3** FISH an PCLBCL, LT. **a** Interphase-Kerne hybridisiert mit einer „LSI („locus-specific identifier“) *IGH* break apart probe“ (Abbott/Vysis). Die beiden oberen Kerne zeigen einen deutlichen Split der roten und grünen Signale (Pfeile), welches einem Translokationsbruchpunkt im *IGH*-Locus entspricht. **b** Interphase-Kern mit einer „LSI *MYC/IGH* double fusion probe“ (Abbott/Vysis). Die beiden fusionierten roten und grünen Signale (Pfeile) weisen eine Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$  nach, wobei der *MYC*-Locus in Nachbarschaft zum *IGH*-Locus gelangt. **c** Interphase-Kern mit einer „triple color *BCL6/IGH* probe“: *BCL6*-Locus pink markiert, „LSI *IGH* break apart probe“ rot/grün. Die dissoziierten roten und grünen Signale in Nachbarschaft zu je einem pinken Signal zeigen eine Translokation  $t(3;14)(q27;q32)$  an; der *IGH*-Locus fusioniert mit dem *BCL6*-Locus. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd.: J Invest Dermatol 123; 213–219, © 2004 [8].

### Chromosomale Aberrationen bei nodalen B-Zell-Lymphomen

Wiederkehrende chromosomale Aberrationen spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese und Klassifikation systemischer maligner Lymphome der B-Zell-Reihe [5]. Während charakteristische Translokationen häufig in der frühen Phase der Entstehung von systemischen B-Zell-Lymphomen auftreten, stellen Zugewinne von genetischem Material/Amplifikationen oder Deletionen häufig sekundäre chromosomale Aberrationen dar [6]. In diesem Übersichtsartikel sollen die aktuellen Erkenntnisse bezüglich chromosomaler Aberrationen bei den Subgruppen der primär kutanen B-Zell-Lymphome im Vergleich zu den nodalen B-Zell-Lymphomen zusammengefasst werden.

### Primär kutanes Keimzentrums-Lymphom (PCFCL)

Chromosomale Translokationen betreffen häufig die Immunglobulin-Loci – entweder den Locus der schweren Kette (*IGH*) auf 14q32 oder einen der Leichtketten-Loci, kappa (*IGK*) auf 2p12-13 und lambda (*IGL*) auf 22q11. Da die Immunglobulin-Loci als Verstärker fungieren können, kommt es als Folge der Translokation häufig zur Aktivierung und Überexpression des translozierten Gens, welches beispielsweise als Onkogen in wichtige Zell-

zyklus-Mechanismen wie Proliferation und Apoptose eingreifen kann [6]. Bei der Translokation  $t(14;18)(q32;q21)$  gelangt das *BCL2*-Gen auf Chromosom 18q21 in Nachbarschaft zum *IGH*-Locus auf 14q32, welches zu einer Deregulation des *BCL2*-Proteins führt. Nodale folliculäre Lymphome (FL) sind in ca. 80% Träger einer  $t(14;18)(q32;q21)$ ; aber auch in diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) wird diese Translokation in ca. 20–30% angetroffen [6]. Während frühere PCR-Studien bei PCFCL variable Ergebnisse bezüglich *BCL2/IGH*-Fusionen ergaben, wurde mittels der sensitiveren Methode der FISH gezeigt, dass bei PCFCL gewöhnlich keine  $t(14;18)(q32;q21)$  zu detektieren ist [7,8]. In einer aktuellen Studie konnte bei den einzelnen  $t(14;18)(q32;q21)$ -positiven PCFCL weiterhin keine Assoziation mit einer schlechteren Prognose gefunden werden [9]. Studien mittels CGH ergaben bei PCFCL in 8–50% Imbalancen [10–13], wobei insbesondere *c-REL*-Amplifikationen (2p13-15) in bis zu 63% und Deletionen auf 14q32.33 in bis zu 68% der Fälle detektiert wurden (Abb. 2) [11,13]. Weitere wiederkehrende Aberrationen umfassen Zugewinne auf 1q23-25, 3p21, 7ptel, 7qtel, 12p11-22, 17q11, 21q11-22 sowie Verluste auf 1p36 [11,13]. Im Vergleich zu systemischen FL ergeben sich aber lediglich bezüglich der Zugewinne auf Chromosom 7 und 12 Analogien zu den Imbalancen bei PCFCL [14]. Nodale DLBCL können mittels Genexpressionsstudien in zwei Untergruppen unterteilt werden: DLBCL mit einem keimzentrumszellähnlichen Genexpressions-

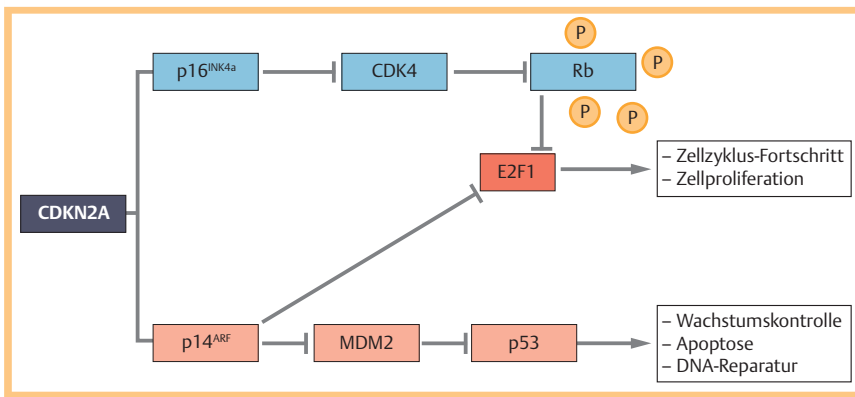
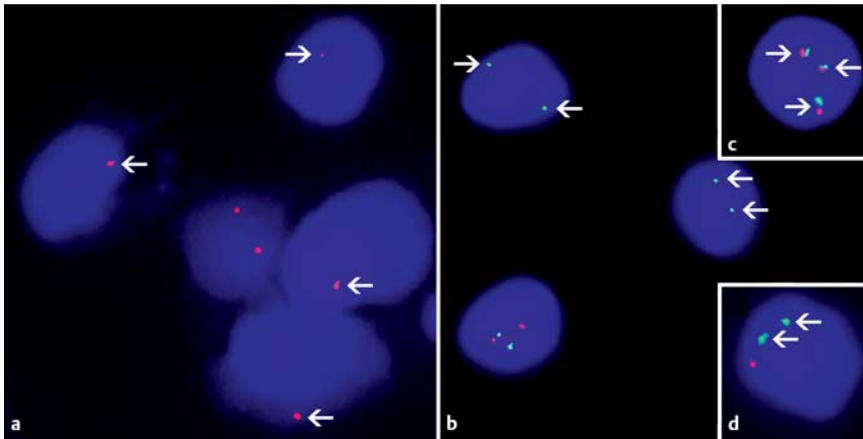


Abb. 4 Die CDKN2A-Kaskade [28].

Abb. 5 FISH an PCLBCL, LT. **a** Interphase-Kerne hybridisiert mit einer „LSI 13 (RB1) probe“ (Abbott/Vysis). Die 4 Kerne mit nur einem Signal (Pfeile) zeigen einen Verlust von Rb (13q14) an. **b – d** Interphase-Kerne hybridisiert mit einer „LSI CDKN2A/CEP 9 probe“ (Abbott/Vysis). **b** Die 2 Kerne mit 2 grünen Signalen ohne rote Signale (Pfeile) zeigen einen biallelischen Verlust von CDKN2A (9p21) an. **c** Die 3 kombinierten grünen und roten Signale weisen eine Trisomie des Chromosoms 9 nach. **d** Der Kern mit 2 grünen Signalen (Pfeile) und einem roten Signal zeigt einen monoallelischen Verlust von CDKN2A (9p21) an. John Wiley & Sons A/S, Experimental Dermatology 20; 331 – 335, © 2011 [29].

muster („germinal center B-cell-like“, GCB-DLBCL), die eine relativ gute Prognose aufweisen, werden von DLBCL mit einem Genexpressionsmuster, welches Lektin-aktivierten B-Zellen ähnelt („activated B-cell-like“, ABC-DLBCL), unterschieden; die DLBCL dieser zweiten Gruppe haben einen schlechteren klinischen Verlauf [15]. In Genexpressionsanalysen zeigten PCFCL eine Expression von Keimzentrumsmarkern (GCB-Profil), welche gut zu der bekannt guten klinischen Prognose passt [16].

### Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)

Bei der Translokation  $t(11;18)(q21;q21)$  kommt es zu einer Verschmelzung des Apoptose-Inhibitor-Gens (*API2*) auf Chromosom 11q21 und des *MALT1*-Gens auf Chromosom 18q21. Neben dem *API2*-Gen kann das *MALT1*-Gen auch mit dem *IGH*-Locus eine Translokation eingehen ( $t(14;18)(q32;q21)$ ) [17]. Beim systemischen Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ (MZBL, MT) sind in ca. 30% der Fälle *MALT1*-Translokationen nachweisbar [18]. Im Gegensatz dazu konnten in der Mehrzahl der Studien bei PCMZL *MALT1*-Bruchpunkte ausgeschlossen werden [8, 19]. Nur bei einzelnen PCMZL wurde eine  $t(14;18)(q32;q21)$  nachgewiesen, wobei sowohl *IGH/MALT1*- als auch *IGH/BCL2*-Fusionen auftraten, was mit einer Transformation zu höhergradigen Lymphomen assoziiert zu sein scheint [17, 20].

### Primär kutanes großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL, LT)

Die Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$  führt zu einer Verlagerung des *MYC*-Gens auf 8q24 zum *IGH*-Locus auf Chromosom 14q32. Neben dem *IGH*-Locus können auch die Leichtketten-Loci, *IGκ* auf Chromosom 2p12 ( $t(2;8)(p12;q24)$ ) oder *IGλ* auf Chromosom 22q11 ( $t(8;22)(q24;q11)$ ), betroffen sein. In nahezu allen Burkitt-Lymphomen kann eine *MYC*-Translokation detektiert werden (75% Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$ , 25%  $t(8;22)(q24;q11)$  oder  $t(2;8)(p12;q24)$ ); aber auch bei DLBCL kommen die Translokationen in ca. 10% vor [6]. Bei der Translokation  $t(3;14)(q27;q32)$  bzw. ihren Varianten  $t(2;3)(p13;q27)$  und  $t(3;22)(q27;q11)$  kommt es zu einer Verlagerung des *BCL6*-Gens auf Chromosom 3q27 zum *IGH*-Locus oder einen der Leichtketten-Loci *IGκ/IGλ*. Die Translokation  $t(3;14)(q27;q32)$  wird bei ca. 30% der DLBCL detektiert [5, 6].

In Analogie zu den nodalen DLBCL konnten bei PCLBCL, LT in bis zu 50% *IGH*-Bruchpunkte, in 43% Bruchpunkte im *MYC*-Locus und in bis zu 36% Bruchpunkte im *BCL6*-Locus detektiert werden (Abb. 3 a) [8, 21, 22]. Während am häufigsten die Translokation  $t(8;14)(q24;q32)$  auftritt, kommt es auch vor, dass der Translokationspartner des *MYC*-Gens nicht identifiziert werden kann (Abb. 3 b).

Mittels (array-)CGH-Studien konnten bei PCLBCL, LT in 50–100% wiederkehrende chromosomale Imbalancen, insbesondere Zugewinne auf 12q13-12q14, 7q21-q22 und 17q21-22, Amplifikationen auf 18q21 sowie Verluste auf 6q22-q23, 9p21.3 und 17 p detektiert werden (Abb. 2) [10–13, 21]. Somit ähnelt dieses Muster den systemischen ABC-DLBCL, bei denen ebenfalls Zugewinne auf 18q sowie Verluste auf 6q und 9p21 als wiederkehrende Im-

balancen zu finden sind [23]. Bei systemischen Lymphomen kommt der Inaktivierung von bestimmten Tumorsuppressorgenen – beispielsweise durch Deletionen – eine wichtige Rolle zu. So konnte sowohl für FL als auch für MZBL, MT gezeigt werden, dass der Verlust von p16 (9p21) oder p53 (17p13) zu einer sekundären Transformation in malignere Lymphome führen kann [24, 25]. Einen weiteren wichtigen Regulator der Zellproliferation stellt das Retinoblastoma-Gen (*Rb*) auf Chromosom 13q14 dar, welches häufig bei B-Zell-Lymphomen von Aberrationen betroffen ist [26]. Diese drei Gene interagieren im Sinne eines Netzwerkes miteinander (● **Abb. 4**). Der *CDKN2A*-Locus auf 9p21 kodiert für p16 (INK4A) und p14 (ARF), zwei funktionell unabhängige Tumorsuppressorproteine. p16 bindet an und hemmt die Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4, CDK6), die durch Phosphorylierung das *Rb*-Gen inaktivieren. Durch diese Inaktivierung wird der Transkriptionsfaktor E2F1 freigesetzt, was zu einer Deregelation des Zellzyklus-G1/S-Übergangs führt [27]. Auf der anderen Seite interagiert p14 mit MDM2 und hemmt damit die Ubiquitinierung und die Degradation des Tumorsuppressors p53 [27, 28]. In der Subgruppe der PCLBCL, LT können in bis zu 83% der Fälle Deletionen auf 9p21 detektiert werden, wogegen PCFCL oder PCMZL keine Imbalancen auf diesem Locus zeigen (● **Abb. 5b** und **d**) [21, 29]. In einer anderen großen Studie an 64 PCLBCL, LT wiesen 67% eine biallelische Deletion des *CDKN2A*-Gens (9p21) auf, wobei eine eindeutige Korrelation mit einer schlechteren Prognose gefunden wurde [30]. In seltenen Fällen kann aber auch eine Trisomie des Chromosoms 9 bei PCLBCL, LT auftreten (● **Abb. 5c**) [29]. Neben den *CDKN2A*-Aberrationen weisen bis zu 50% der PCLBCL, LT zusätzlich auch Deletionen des *p53*-Gens (17p13) oder des *Rb*-Gens (13q14) auf, sodass ein Synergismus aller drei Netzwerkkomponenten bei diesem Subtyp der primär kutanen B-Zell-Lymphome vorliegen könnte (● **Abb. 5a**) [29, 31].

## Schlussfolgerung

Die Subgruppen der PCFCL und PCMZL mit einer sehr guten Prognose weisen in ihrer Molekularbiologie große Unterschiede zu den systemischen FL und MZBL, MT auf. Dagegen scheinen PCLBCL, LT bezüglich chromosomaler Aberrationen (Translokationen, Zugewinne und Deletionen) durch ein ähnliches Muster wie systemische DLBCL charakterisiert zu sein.

## Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Abstract

### Molecular Biology of Cutaneous B-Cell-Lymphoma

Primary cutaneous follicle centre lymphoma (PCFCL) and primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (PCMZL) have an excellent prognosis whereas primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type (PCLBCL, LT) represents a more aggressive lymphoma. In recent years molecular studies have revealed a series of genetic aberrations, which distinguish the subgroups of primary cutaneous B-cell lymphomas. While PCLBCL, LT display a pattern of chromosomal aberrations similar to their systemic counterpart, PCFCL and PCMZL normally lack these typical chromosomal aberrations.

## Literatur

- 1 Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785
- 2 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
- 3 Siebert R, Weber-Matthiesen K. Fluorescence in situ hybridization as a diagnostic tool in malignant lymphomas. *Histochem Cell Biol* 1997; 108: 391–402
- 4 Bentz M, Döhner H, Werner CA et al. Identification of genetic imbalances in malignant lymphoma using comparative genomic hybridization. *Stem Cells* 1995; 13 (Suppl. 03): 83–87
- 5 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008
- 6 Willis TG, Dyer MJ. The role of immunoglobulin translocations in the pathogenesis of B-cell malignancies. *Blood* 2000; 96: 808–822
- 7 Kim BK, Surti U, Pandya AG et al. Primary and secondary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas: A multiparameter analysis of 25 cases including fluorescence in situ hybridization for t(14;18) translocation. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 356–364
- 8 Hallermann C, Kaune KM, Gesk S et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosomal breakpoints in the IGH, MYC, BCL6, and MALT1 gene loci in primary cutaneous B-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 213–219
- 9 Abdul-Wahab A, Tang SY, Robson A et al. Chromosomal anomalies in primary cutaneous follicle center cell lymphoma do not portend a poor prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1010–1020
- 10 Mao X, Lillington D, Child F et al. Comparative genomic hybridization analysis of primary cutaneous B-cell lymphomas: identification of common genomic alterations in disease pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 35: 144–155
- 11 Hallermann C, Kaune KM, Siebert R et al. Chromosomal aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1495–1502
- 12 Giménez S, Costa C, Espinet B et al. Comparative genomic hybridization analysis of cutaneous large B-cell lymphomas. *Exp Dermatol* 2005; 14: 883–890
- 13 Dijkman R, Tensen CP, Jordanova ES et al. Array-based comparative genomic hybridization analysis reveals recurrent chromosomal alterations and prognostic parameters in primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 296–305
- 14 Höglund M, Sehn L, Connors JM et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 39: 195–204
- 15 Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503–511
- 16 Hoefnagel JJ, Dijkman R, Basso K et al. Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Blood* 2005; 105: 3671–3678
- 17 Streubel B, Lamprecht A, Dierlamm J et al. T(14;18)(q32;q21) involving IGH and MALT1 is a frequent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Blood* 2003; 101: 2335–2339
- 18 Murga Penas EM, Hinz K, Röser K et al. Translocations t(11;18)(q21;q21) and t(14;18)(q32;q21) are the main chromosomal abnormalities involving MLT/MALT1 in MALT lymphomas. *Leukemia* 2003; 17: 2225–2229
- 19 Espinet B, Gallardo F, Pujol RM et al. Absence of MALT1 translocations in primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Haematologica* 2004; 89: 14
- 20 Palmedo G, Hantschke M, Rütten A et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma may exhibit both the t(14;18)(q32;q21) IGH/BCL2 and the t(14;18)(q32;q21) IGH/MALT1 translocation: an indicator for clonal transformation towards higher-grade B-cell lymphoma? *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 231–236
- 21 Belaud-Rotureau MA, Marietta V, Vergier B et al. Inactivation of p16INK4a/CDKN2A gene may be a diagnostic feature of large B cell lymphoma leg type among cutaneous B cell lymphomas. *Virchows Arch* 2008; 452: 607–620
- 22 Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L et al. Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg

- type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2014; 27: 402–411
- 23 Lenz G, Wright GW, Emre NC et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13520–13525
  - 24 Du M, Peng H, Singh N et al. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 1995; 86: 4587–4593
  - 25 Pinyol M, Cobo F, Bea S et al. p16(INK4a) gene inactivation by deletions, mutations, and hypermethylation is associated with transformed and aggressive variants of non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 91: 2977–2984
  - 26 Møller MB, Kania PW, Ino Y et al. Frequent disruption of the RB1 pathway in diffuse large B cell lymphoma: prognostic significance of E2F-1 and p16INK4A. *Leukemia* 2000; 14: 898–904
  - 27 Gil J, Peters G. Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus: all for one or one for all. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 667–677
  - 28 Polager S, Ginsberg D. p53 and E2f: partners in life and death. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 738–748
  - 29 Kaune KM, Neumann C, Hallermann C et al. Simultaneous aberrations of single CDKN2A network components and a high Rb phosphorylation status can differentiate subgroups of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Exp Dermatol* 2011; 20: 331–335
  - 30 Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH et al. Fine-mapping chromosomal loss at 9p21: correlation with prognosis in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1149–1155
  - 31 Wiesner T, Streubel B, Huber D et al. Genetic aberrations in primary cutaneous large B-cell lymphoma: a fluorescence in situ hybridization study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 666–673