

Linfomas T cutáneos

COORDINADORES: A. LÓPEZ GUILLERMO. *Barcelona*
R.M.^a PUJOL. *Barcelona*

CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS DE LOS LINFOMAS T CUTÁNEOS

B. ESPINET, R. SALGADO

Laboratori de Citogenètica Molecular.

Servei de Patologia. Hospital del Mar. Barcelona

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides originadas a partir del tejido linfoide asociado a la piel (SALT, *skin associated lymphoid tissue*) sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico. Estos linfomas son el segundo grupo más frecuente de linfomas no Hodgkin extranodales, después de los linfomas primarios gastrointestinales. Aproximadamente un 75% de los linfomas cutáneos primarios corresponden a linfomas de estirpe T (LCPCT)^{1,2}. La micosis fungoide (MF) es el LCPCT más frecuente. Posee una variante leucémica, el síndrome de Sézary (SS), de evolución agresiva. Los LCPCT diferentes de la MF/SS representan en conjunto de entre el 10 y el 20% del total de LCPCT y, entre ellos, los más frecuentes son los LCPCT CD30 positivos (LCPCT-CD30+), procesos de curso habitualmente indolente con múltiples recurrencias cutáneas y excepcional afectación extracutánea, a diferencia del linfoma anaplásico de célula grande nodal CD30+, de curso habitualmente agresivo.

En los últimos años, el conocimiento sobre las alteraciones genéticas, tanto a nivel genómico (alteraciones numéricas y/o estructurales en los cromosomas, mutaciones, etc.) como sobre expresión de ARN de determinados genes o sobre mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, acetilación de histonas, etc.) ha avanzado notablemente. Se han delineado algunas alteraciones genéticas y/o moleculares recurrentes relacionadas con los distintos subtipos de LCPCT, aunque aún no se han identificado los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de estas entidades. Las lesiones genéticas (traslocaciones específicas, mutaciones específicas, expresión de oncogenes, secuencias virales, etc.) descritas en los linfomas nodales no han sido demostradas en sus contrapartidas histopatológicas cutáneas. Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que los linfomas cutáneos poseen un comportamiento clínico y un pronóstico diferente al de sus equivalentes nodales. Por estas razones, los LCPCT deben considerarse un grupo patogénicamente diferente de los linfomas T sistémicos.

Técnicas citogenéticas

Citogenética convencional

Los estudios cromosómicos con la técnica de citogenética convencional han sido esenciales en la caracterización de las distintas hemopatías. Tal y como se recoge en la reciente clasificación de la Organización Mundial de la Salud², cada vez son más numerosas las neoplasias hematológicas que se clasifican según una determinada alteración citogenética y, por otra parte, algunas aberraciones cromosómicas tienen un importante valor pronóstico. La ventaja de la citogenética convencional radica en la visualización de todos los cromosomas. Sin embargo, esta técnica presenta una serie de limitaciones, entre las cuales destacan la necesidad de obtener suficientes células neoplásicas en división y cromosomas de buena calidad para poder establecer el cariotipo correctamente. En los LCPCT, los estudios citogenéticos son escasos debido a la dificultad de obtener células patológicas en división del tejido tumoral cutáneo. No obstante, existen diferentes series de estudios citogenéticos realizados en sangre periférica de pacientes con síndrome de Sézary.

Citogenética molecular

Las técnicas de citogenética convencional se han visto complementadas por las técnicas de citogenética molecular, todas ellas basadas en la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH, *fluorescent in situ hybridization*).

En los LCPCT se han realizado estudios con sondas de FISH "convencionales", esencialmente sondas centroméricas y de locus específico, sobre tejido paraafinado o improntas. Por otra parte, en algunos casos de los cuales se obtuvieron metafases, principalmente en el síndrome de Sézary, también se han realizado estudios de FISH multicolor. Entre ellos destaca la aplicación de las técnicas de *spectral karyotyping* (SKY) y multicolor-FISH (M-FISH), las cuales utilizan una batería de sondas de pintado cromosómico, marcadas de forma combinatoria con 5 fluorocromos, que permiten la clasificación de los 24 cromosomas humanos a partir de 7 colores diferentes³. En los dos casos, el resultado de la hibridación permite visualizar simultáneamente cada par cromosómico de un color diferente. Las técnicas de M-FISH y SKY son muy útiles para determinar de forma inequívoca cariotipos complejos y cromosomas no identificables con las técnicas de bandeado (cromosomas marcadores). Sin embargo, estas tecnologías no permiten el reconocimiento de algunos puntos de rotura, como los asociados con deleciones, inserciones y adiciones que afectan al mismo cromosoma o par cromosómico (marcado del mismo color) y

translocaciones de pequeño tamaño (inferiores a 500-1.500 Kb), para los cuales es necesario utilizar sondas de locus específico. En 1997 apareció la técnica de *cross species color banding* FISH (Rx-FISH), que permite la generación de un patrón de bandas de distintos colores para cada cromosoma⁴. Dicha metodología se basa en las homologías genómicas que existen entre la especie humana y diferentes especies de gibón. Las ventajas que ofrece respecto a las técnicas de M-FISH o SKY radican en que permite identificar alteraciones estructurales dentro de un mismo cromosoma (inversiones y translocaciones). De esta manera, los puntos de rotura de los posibles reordenamientos pueden ser localizados con mayor exactitud. La técnica de Rx-FISH permite determinar cariotipos complejos y cromosomas no identificables con las técnicas de bandas G (cromosomas marcadores) pero tiene la limitación, como M-FISH y SKY, de necesitar células en división.

Por otra parte, en los LCPCT también se han aplicado las técnicas de **hibridación genómica comparada**⁵ (CGH, *comparative genomic hybridization*) y **arrayCGH**⁶. Éstas permiten detectar cambios numéricos de secuencias de ADN (pérdidas/delecciones, ganancias/amplificaciones) en un tejido tumoral sin necesidad de obtener metafases. Dichas técnicas se basan en la hibridación de ADN tumoral y ADN control normal, marcados con fluorocromos de distinto color, sobre metafases normales (en la CGH convencional) o bien sobre micromatrices con miles de sondas de ADN (en el caso de arrayCGH). La ventaja de esta última metodología es su elevada resolución (50 Kb a 1 Mb), aunque la complejidad técnica y la gran cantidad de datos que se generan necesitan de personal altamente especializado, por lo cual esta tecnología se aplica en proyectos de investigación.

Síndrome de Sézary

El síndrome de Sézary es el LCPCT más estudiado por técnicas de citogenética convencional, debido a la facilidad de obtener células en división de sangre periférica. Para incrementar el número de células tumorales en división, habitualmente los cultivos celulares se han suplementado con mitógenos para células T, tales como la fitohemaglutinina (PHA), la interleucina 2 (IL-2) y la interleucina 7 (IL-7). Sin embargo, obtener metafases procedentes de cultivos de piel afecta ha sido más dificultoso. Cabe destacar que gran parte de los estudios incluyen casos con MF/SS, no únicamente SS.

Los estudios citogenéticos muestran que el SS presenta alteraciones citogenéticas, mayoritariamente en forma de cariotipos complejos, en más del 50% de los pacientes⁷⁻¹¹. En una revisión de la literatura sobre 274 casos con MF/SS, 166 mostraron un cario-

tipo alterado. Las alteraciones más frecuentes fueron las pérdidas del cromosoma 10, delecciones de 1p, isocromosoma 17q, adiciones en 17p y 19p, y translocaciones que afectan a 1p, 10q y 14q^{9,10}. La elevada complejidad de los cariotipos que se encuentran en el SS ha impedido su correcta interpretación y puede haber dificultado el hallazgo de alteraciones recurrentes. Algunos autores han realizado estudios aplicando técnicas de citogenética molecular como SKY¹¹, M-FISH⁹, Rx-FISH¹⁰ y CGH⁹, que han permitido definir mejor algunas de las regiones cromosómicas, así como definir algunos casos aislados con reordenamientos recurrentes como der(8)t(8;17)⁸, der(1)t(1;10), y der(14)t(14;15)⁹. Recientemente, Vermeer *et al.*¹² han realizado un estudio de alteraciones cromosómicas en SS utilizando la tecnología de array-CGH. Este trabajo ha delineado una serie de regiones frecuentemente alteradas, como las ganancias en 17q23q25 y 8q24.1q24.3, y las pérdidas en 17p13.1 y 10q25. Teniendo en cuenta los resultados hallados, a partir de los cuales se ha identificado la posible implicación de una serie de oncogenes y genes supresores de tumores, este grupo ha postulado tres posibles mecanismos relevantes en la patogénesis del SS: en primer lugar, las ganancias de *MYC* (8q24.3) y las pérdidas de antagonistas de *MYC*, como *MXI1* (10q25) y *MNT* (17q13.3), se observaron en el 75%, 40% y 55% de los pacientes, respectivamente. Estos resultados se asociaron a desregulación de la expresión génica, y se confirmó la presencia de heterodímeros proteicos *MYC/MAX* en SS. En segundo lugar, la región que contiene *TP53* y los genes de mantenimiento del genoma (*RPA1/HIC1*) se perdían en la mayoría de los pacientes. Finalmente, la vía de IL-2 se veía alterada por ganancias de *STAT3/STAT5* y el receptor de IL-2 en un 75% y 30% de los pacientes, respectivamente, y pérdidas de *TCF8* y *DUSP5* en al menos un 45% de los casos. En resumen, el genoma de los pacientes con SS se caracteriza por una elevada inestabilidad cromosómica, con ganancias y pérdidas recurrentes. Parece que las vías de *MYC* e IL-2 estarían implicadas en la patogénesis de este LCPCT. Los resultados de los estudios más relevantes sobre alteraciones genéticas en el SS se detallan en la Tabla 1.

Micosis fungoide

La micosis fungoide es un tumor relativamente poco estudiado con técnicas de citogenética convencional, debido a la dificultad de obtener células en división procedentes del tejido neoplásico cutáneo. Sin embargo, existen diferentes publicaciones en las cuales se analizan las células tumorales en sangre periférica, por lo que es difícil separar los resultados obtenidos en MF y SS^{11,13}.

Tabla 1. Resumen de las series más destacadas que analizan las alteraciones citogenéticas en SS

Publicación	n	Técnica aplicada	Alteraciones recurrentes
Karenko <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 1999	7	HGC	Pérdidas: 10q, 13q
Mao <i>et al.</i> Br J Dermatol, 2002	18	CC FISH CGH	Ganancias: 4/4q, 18, 17/17q Pérdidas: 1p, 10/10q, 17p, 19
Mao <i>et al.</i> Blood, 2003	5	ArrayCGH	Ganancias: 3p25, 8p11, 8p22, 19p13, 20q13, 22q11
Mao <i>et al.</i> Genes Chromosomes Cancer, 2003	28	CC FISH M-FISH CGH	T. recurrentes: der(1)t(1;10), y der(14)t(14;15) Ganancias: 17q, 18 Pérdidas: 1p, 10/10q, 17p, 19
Fischer <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 2004	4	CGH	Ganancias: 8/8q, 17q Pérdidas: 17p
Espinet <i>et al.</i> , Haematologica, 2004	21	CC RxFISH	Alt. numéricas: -9, -10, +18 Alt. estructurales: 1q, 2q, 6q23q27, 8q22
Batista <i>et al.</i> Genes Chromosomes Cancer, 2006	11	CC FISH SKY	Alt. estructurales: 1p32p36, 6q22q25, 17p11.2p13, 10q23q26, 19p13.3
Vermeer <i>et al.</i> Cancer Res, 2008	20	ArrayCGH	Ganancias: 17q21.31q23, 8q24.1q24.3 Pérdidas: 10p11.2, 10q22q26, 17p11.2p13.1

Los estudios más destacados son los publicados por Padilla-Nash *et al.*¹⁴ y Batista *et al.*¹¹. En el primer trabajo se estudiaron 4 pacientes afectados de MF en estadios iniciales de los cuales se establecieron 4 líneas celulares a partir de la biopsia cutánea. De todos ellos, se procedió al análisis cromosómico mediante SKY. Se observó que 2 de los 4 pacientes presentaron cariotipos normales. Los 2 pacientes restantes presentaron clones aislados, siendo las alteraciones más recurrentes la trisomía 21, del(5)(p15.1), del(17)(p12) y la del(18)(p11.2). Con respecto a las alteraciones estructurales detectadas, ninguna de ellas se pudo considerar recurrente¹⁴. Batista *et al.*¹¹ procedieron al estudio mediante SKY de un conjunto de 19 pacientes afectados de MF/SS a partir de sangre periférica. Ocho de éstos correspondían a pacientes afectados de MF en estadios avanzados. Únicamente 2 de los pacientes presentaron alteraciones citogenéticas que no pudieron considerarse recurrentes entre los distintos pacientes.

Debido a la dificultad de obtener células tumorales en división, la técnica de CGH es la que más se ha utilizado para la caracterización genética de las MF. Los estudios de CGH en MF han descrito a los cromosomas 1, 8, 9, 10, 11, 12 y 17 como los más afectados en las distintas series¹⁵⁻¹⁸. Aunque se han publicado muchos estudios que describen alteraciones genéticas recurrentes, y algunas de ellas se han asociado con un pronóstico desfavorable, parece que la importancia de estos marcadores es limitada, debido a que se han es-

tablecido a partir de estudios realizados en series heterogéneas de pacientes. El trabajo más destacable es el de Prochazkova *et al.*¹⁹, en el cual se ha estudiado una serie homogénea de pacientes diagnosticados de MF en estadios avanzados. Las alteraciones recurrentes identificadas fueron las pérdidas de 17p, 10q, 2q36qter, 9p21 y las ganancias del cromosoma 7 y de 17q, 9q34qter, 8q.

La aplicación de la técnica de arrayCGH al estudio de la MF ha permitido el hallazgo de genes candidatos implicados su patogénesis. Carbone *et al.*²⁰ han estudiado 16 pacientes con MF en estadios iniciales. Las alteraciones más recurrentes fueron la monosomía del cromosoma 19 seguida de las deleciones de las regiones 12q24.31, 7p22.1, 7q11.1q11.23, 9q34.12, 16q22.3q23.1 y las ganancias de 8q22.3q23.1 y 21q22.12. Estos autores han centrado sus estudios en las deleciones recurrentes de la región 12q24.31, en la cual se hallan los genes supresores de tumores *BCL7A*, *SMAC/DIABLO* y *RHOF*, que tienen un papel importante en las neoplasias hematológicas. Estas regiones cromosómicas y genes podrían estar implicados en las fases iniciales del desarrollo de la MF. Sin embargo, los resultados hallados en este estudio no coinciden con los descritos en fases más avanzadas de la enfermedad, por lo cual sería necesario validar estos hallazgos en la población tumoral seleccionada de biopsias de MF en estadios iniciales.

Con respecto a estadios más avanzados, en un primer estudio realizado por Van Doorn *et al.*²¹, se ana-

Tabla 2. Resumen de las series más destacadas que analizan las alteraciones citogenéticas específicamente en micosis fungoide en fases avanzadas (IIB a IVB)

Publicación	n	Técnica aplicada	Alteraciones recurrentes
Karenko <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 1999	4	CGH	No observaron alteraciones
Mao <i>et al.</i> Br J Dermatol, 2002	6	CGH	Pérdidas: 1p y 17p en el 25% de los casos
Mao <i>et al.</i> Blood, 2003	2*	ArrayCGH	Ganancias: 3p25, 8p11, 8p22, 19p13, 20q13, 22q11
Fischer <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 2004	5	CGH	Ganancia: 8q
Prochazkova <i>et al.</i> Genes Chromosomes Cancer, 2007	11	CGH	Ganancias: 1p36, 7, 9q34, 17q24qter y 19 Pérdidas: 2q36qter, 9p21 y 17p
Van Doorn <i>et al.</i> Blood, 2009	22	ArrayCGH	Ganancias: 7q36, 7q21q22 Pérdidas: 5q13, 9p21
Salgado <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 2009	42	ArrayCGH	Ganancias: 7q33q35, 17q21.1, 8q24.21, 9q34qter, 10p14 Pérdidas: 9p21.3, 9q31.2, 17p13.1, 13q14.11, 6q21.3, 10p11.2, 16q23.2, 16q24.3

lizaron 22 pacientes empleando un microarray de BAC que incluía 3.500 sondas. Las alteraciones citogenéticas más frecuentemente halladas fueron las ganancias de 7q36, 7q21-7q22 y las pérdidas de las regiones 5q13, 9p21 y 13q14. En un segundo estudio realizado por nuestro grupo²², el cual incluyó 41 pacientes, se aplicó un microarray de oligonucleótidos que incluía 44.000 sondas, con una resolución mayor. En dicho análisis, se halló un patrón genético similar al descrito por Van Doorn *et al.*²¹. De esta manera, se confirma en una serie más amplia de pacientes la existencia de un patrón genético específico de MF en fase tumoral caracterizado por la ganancia total o parcial del cromosoma 7 (*BRAF*), seguido de 17q21.1 (*STAT3*, *STAT5*), 8q24.21 (*MYC*), 9q34qter (*NOTCH*, *TRAF2*, *CARD9*) y 10p14 (*GATA3*), y las pérdidas de las regiones 9p21.3 (*CDKN2A*, *CDKN2B*, *MTAP*) seguidas de 9q31.2, 17p13.1 (*TP53*), 13q14.11 (*RB*), 6q21.3, 10p11.22 (*TCF8*), 16q23.2 y 16q24.3. Además, en ambos trabajos se establecieron marcadores genéticos con posible valor pronóstico, como las deleciones de 9p21.3 (*CDKN2A*, *CDKN2B* y *MTAP*) y 10q26qter (*MGMT*, *EBF3*, *TXNL2* y *BNIP3*), y ganancias de 1q21q22 (*MCL1*) y 8q24.21 (*MYC*)^{21,22}. Los resultados de los estudios más relevantes sobre alteraciones genéticas en la MF se detallan en la Tabla 2.

Linfoma anaplásico de célula grande CD30+ primario cutáneo

Existen escasos estudios de citogenética convencional realizados en muestras tumorales de piel de linfoma anaplásico de célula grande CD30+ primario cutáneo (LACG-CD30+-PC), por las mismas razones que en la

MF (dificultad de obtener células en división, etc.), con el agravante de que este tumor es mucho menos frecuente. A diferencia de los LACG-CD30+ sistémicos, los LACG-CD30+-PC no presentan la t(2;5)(p23;q35) *NPM/ALK*²³.

Las tres series más largas que describen alteraciones genéticas en LACG-CD30+-PC publicadas hasta el momento son los trabajos de Mao *et al.*²⁴, Prochazkova *et al.*²⁵ y Zettl²⁶ *et al.* El primer estudio²⁴ analizó 15 pacientes utilizando las técnicas de CGH y arrayCGH (AmpliOnc I DNA array, 59 clones de 57 oncogenes, Vysis). De los 15 enfermos, en 8 se encontraron alteraciones citogenéticas (53%), principalmente ganancias de 1/1p, 5, 6, 7, 8/8p y 19. Posteriormente, Prochazkova *et al.*²⁵ estudiaron 9 casos de LACG-CD30+-PC con CGH, y en 1 de ellos realizaron estudio de citogenética convencional del tejido tumoral cutáneo. Las regiones más frecuentemente alteradas fueron ganancias en 9q33q34 y pérdidas en 6q21 y 18p11.3, en una serie de 79 pacientes con linfomas T estudiados por CGH, incluyeron 11 pacientes con LACG-CD30+-PC²⁶. En este trabajo no se pudieron establecer alteraciones citogenéticas recurrentes. Los resultados de CGH que se han comunicado hasta el momento han sido muy dispares debido a la ausencia de estudios en series amplias de pacientes.

Nuestro grupo ha realizado un estudio en LACG-CD30+-PC utilizando un microarray de oligonucleótidos con 44.000 sondas²⁷. Se han analizado 23 pacientes, y un 78% de los casos han mostrado alteraciones citogenéticas. Como anomalías recurrentes son de destacar las pérdidas de las regiones 13q34 y 16q22.1. Actualmente se están analizando estas regiones con el objetivo de buscar posibles genes candidatos asociados a la patogénesis de este tumor. Los resultados de

Tabla 3. Resumen de las series más destacadas que analizan las alteraciones citogenéticas en linfomas anaplásicos de célula grande CD30+ primarios cutáneos

Publicación	n	Técnica aplicada	Alteraciones recurrentes
Mao <i>et al.</i> Genes Chromosomes Cancer, 2003	15	CGH ArrayCGH	Ganancias: 1/1p, 5, 6, 7, 8/8p, 19
Prochazkova <i>et al.</i> J Pathol, 2003	9	CC FISH CGH	Ganancias: 9 Pérdidas: 6q21, 18p11.3
Gellrich <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 2003	4	CGH	Ganancias: 7
Fischer <i>et al.</i> J Invest Dermatol, 2004	4	CGH	Pérdidas: 13
Zettl <i>et al.</i> Am J Pathol, 2004	11	CGH	Ganancias: 6p21
Sánchez-Schmidt <i>et al.</i> (no publicado)	21	ArrayCGH	Pérdidas: 13q34, 16q22.1

los estudios más relevantes sobre alteraciones genéticas en los LACG-CD30+-PC se detallan en la Tabla 3.

Bibliografía

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768-85.
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editors. Lyon: IARC, 2008.
- Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science*. 1996 Jul 26;273(5274):494-7.
- Müller S, Rocchi M, Ferguson-Smith MA, Wienberg J. Toward a multicolor chromosome bar code for the entire human karyotype by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet*. 1997 Aug;100(2):271-8.
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, et al. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992 Oct 30;258(5083):818-21.
- Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, et al. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet*. 1998 Oct;20(2):207-11.
- Solé F, Woessner S, Vallespí T, Domingo A, Pérez Losada A, Florensa L, et al. Cytogenetic abnormalities in seven patients with the Sezary syndrome. *Sangre*. 1995 Oct;40(5):431-3.
- Thangavelu M, Finn WG, Yelavarthi KK, Roenigk HH Jr, Samuelson E, Peterson L, et al. Recurring structural chromosome abnormalities in peripheral blood lymphocytes of patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood*. 1997 May 1;89(9):3371-7.
- Mao X, Lillington DM, Czepulkowski B, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker S. Molecular cytogenetic characterization of Sézary syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 Mar;36(3):250-60.
- Espinete B, Salido M, Pujol RM, Florensa L, Gallardo F, Domingo A, et al. Genetic characterization of Sézary's syndrome by conventional cytogenetics and cross-species color banding fluorescent in situ hybridization. *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):165-73.
- Batista DA, Vonderheid EC, Hawkins A, Morsberger L, Long P, Murphy KM, et al. Multicolor fluorescence in situ hybridization (SKY) in mycosis fungoides and Sézary syndrome: search for recurrent chromosome abnormalities. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Apr;45(4):383-91.
- Vermeer MH, van Doorn R, Dijkman R, Mao X, Whittaker S, van Voorst Vader PC, et al. Novel and highly recurrent chromosomal alterations in Sézary syndrome. *Cancer Res*. 2008 Apr 15;68(8):2689-98.
- Karenko L, Hyytinen E, Sama S, Ranki A. Chromosomal abnormalities in cutaneous T-cell lymphoma and in its premalignant conditions as detected by G-banding and interphase cytogenetic methods. *J Invest Dermatol*. 1997 Jan;108(1):22-9.
- Padilla-Nash HM, Wu K, Just H, Ried T, Thestrup-Pedersen K. Spectral karyotyping demonstrates genetically unstable skin-homing T lymphocytes in cutaneous T-cell lymphoma. *Exp Dermatol*. 2007 Feb;16(2):98-103.
- Karenko L, Kähkönen M, Hyytinen ER, Lindlof M, Ranki A. Notable losses at specific regions of chromosomes 10q and 13q in the Sézary syndrome detected by comparative genomic hybridization. *J Invest Dermatol*. 1999 Mar;112(3):392-5.
- Mao X, Lillington D, Scarisbrick JJ, Mitchell T, Czepulkowski B, Russell-Jones R, et al. Molecular cytogenetic analysis of cutaneous T-cell lymphomas: identification of common genetic alterations in Sézary syndrome and mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 2002 Sep;147(3):464-75.
- Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker SJ. Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1513-9.
- Fischer TC, Gellrich S, Mucic JM, Sherev T, Audring H, Neitzel H, et al. Genomic aberrations and survival in cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2004 Mar;122(3):579-86.
- Prochazkova M, Chevret E, Mainhaguier G, Sobotka J, Vergier B, Belaud-Rotureau MA, et al. Common chromosomal abnormalities in mycosis fungoides transformation. *Genes Chromosomes Cancer*. 2007 Sep;46(9):828-38.
- Carbone A, Bernardini L, Valenzano F, Bottillo I, De Simone C, Capizzi R, et al. Array-based comparative genomic hybridization in early-stage mycosis fungoides: recurrent deletion of tumor suppressor genes BCL7A, SMAC/DIABLO, and RHOE. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 Dec;47(12):1067-75.
- van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R, Vermeer MH, Mulder AA, Szuhai K, et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sezary syndrome. *Blood*. 2009 Jan 1;113(1):127-36.

22. Salgado R, Servitje O, Gallardo F, Vermeer MH, Ortiz-Romero PL, Karpova MB, et al. Oligonucleotide Array-CGH Identifies Genomic Subgroups and Prognostic Markers for Tumor Stage Mycosis Fungoides. *J Invest Dermatol* 2009 Sep 17. [Epub ahead of print].
23. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood*. 1996 Apr 15;87(8):3437-41.
24. Mao X, Orchard G, Lillington DM, Russell-Jones R, Young BD, Whittaker S. Genetic alterations in primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 Jun;37(2):176-85.
25. Prochazkova M, Chevret E, Beylot-Barry M, Sobotka J, Vergier B, Delaunay M, et al. Chromosomal imbalances: a hallmark of tumour relapse in primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoma. *J Pathol*. 2003 Nov;201(3):421-9.
26. Zettl A, Rüdiger T, Konrad MA, Chott A, Simonitsch-Klupp I, Sonnen R, et al. Genomic profiling of peripheral T-cell lymphoma, unspecified, and anaplastic large T-cell lymphoma delineates novel recurrent chromosomal alterations. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1837-48.
27. Sánchez-Schmidt J, Salgado R, Gallardo F, Servitje O, Muniesa C, Estrach T, et al. Caracterización citogenética de los linfomas cutáneos de células CD30+ mediante estudio de arrays de hibridación genómica comparada. 2nd International Meeting of Dermatology. Madrid, Spain. 12-14 March 2009.