

Primer Kutanöz Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma Olgusu: Mevcut Sınıflamalar Eşliğinde Primer Kutanöz B Hücreli Lenfomaların Gözden Geçirilmesi

Primary Cutaneous Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Case Presentation and the Review of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma Classifications

- Fatma Arzu KILIÇ^a,
- Sinan ÖZÇELİK^a,
- Rana BAŞARA^a,
- Banu LEBE^b,
- Sermin ÖZKAL^b,
- Berna ATEŞAĞAOĞLU^c

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları ABD,
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Balıkesir, TÜRKİYE

^bPatoloji ABD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir, TÜRKİYE
^cHematoloji Kliniği,
Balıkesir Devlet Hastanesi,
Balıkesir, TÜRKİYE

Received: 16.01.2019
Received in revised form: 20.02.2019
Accepted: 26.02.2019
Available online: 05.03.2019

Correspondence:
Sinan ÖZÇELİK
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD,
Balıkesir, TÜRKİYE
sinozc@gmail.com

Bu çalışma, 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi
(16-20 Ekim 2018)'nde poster olarak
sunulmuştur.

ÖZET B hücreli lenfomalar, lenf nodlarında ortaya çıkan non-Hodgkin lenfomaların büyük çoğunluğunu oluşturmalarına karşın, primer kutanöz lenfomaların az bir kısmını oluşturur. Primer kutanöz lenfomalar farklı klinik görünüm, histopatoloji, immünofenotip özellikler gösteren heterojen bir grup hastalıktır. Primer kutanöz B hücreli lenfomalar, tüm kutanöz lenfomaların %20-25'ini oluşturmaktadır. "Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer tip" oldukça nadir görülen bir kutanöz lenfoma olup, literatürde sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir. Tanı kriterlerinin olmaması ve sınıflandırma kriterlerinin karışık/belirsiz olması nedeniyle hastalar yanlış veya geç tanı alabilmektedirler. Bu olgu sunumunda, primer kutanöz B hücreli lenfomaların oldukça nadir görülen bu tipini ayırıcı tanıda akla gelmesini vurgulamak amacıyla sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: B hücreli lenfoma; difüz büyük B hücreli lenfoma; deri neoplazmları

ABSTRACT B-cell lymphoma is the most common non-Hodgkin's lymphoma which arise in lymph nodes, but on the other hand, it comprises only a small fraction of primary cutaneous lymphomas. Primary cutaneous lymphomas are a heterogeneous group of diseases with different clinical features, histopathology and immunophenotypes. Primary cutaneous lymphomas represent 20-25% of all cutaneous lymphomas. "Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, other type" is a very rare primary cutaneous lymphoma and so far, only a limited number of cases have been reported in the literature. Patients might be misdiagnosed or diagnosed late because of the vague classification criteria of the disease and/or the absence of diagnostic criteria. We would like to present this case with this rare subtype of primary cutaneous B-cell lymphoma in order to emphasize that this disease should be considered in the differential diagnosis.

Keywords: B cell lymphoma; diffuse large B cell lymphoma; skin neoplasms

Geçmişte, kutanöz B hücreli lenfomaların ikincil olarak deride oluştuğu düşünülmekteydi. Klonaliteyi gösteren immünohistokimyasal ve moleküler genetik tekniklerin yaygın kullanımı ile primer bölgesi deri olan B-hücreli lenfomaların farklı bir ektranodal lenfoma grubunu temsil ettiği anlaşılmış oldu.

Primer kutanöz lenfomalar; farklı klinik görünüm, histopatoloji, immünofenotip özellikler gösteren heterojen bir grup hastalıktır. Primer kutanöz B hücreli lenfomalar [primary cutaneous B cell lymphoma (PC-BCL)], tüm kutanöz lenfomaların %20-25'ini oluşturmaktadır. Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma-diğer [primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma-other (PC-DLBCL-O)] tipi çok nadir görülen bir kutanöz B hücreli lenfoma olup, literatürde sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir.⁴ Bu çalışmada, nadir görülmesi nedeniyle PC-DLBCL-O tanılı bir olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

Kırk yedi yaşındaki erkek olgu, 2016 yılında göğüs kafesi ve karın ön yüzü derisinde yaklaşık 1 yıldır olduğu öğrenilen şişlikler yakınması ile kliniğimize başvurdu. Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan olgunun dermatolojik muayenesinde; gövde ön yüzünde 10 cm çapında sınırları belirsiz eritemli makül, sternum altı-orta hatta 1,5x1,5 cm boyutlarında iki adet eritemli nodül ile sol meme başı altında üstteki 2x3 cm, alttaki 5x6 cm boyutlarında olmak üzere birbirine bitişik, üzerlerinde ülserasyon bulunan iki adet eritemli nodül saptandı (Resim 1, Resim 2). Olgunun fizik muayenesi normaldi. Periferik lenf nodu muayenesinde palpabl lenf nodu saptanmadı. Tam kan, biyokimya, serum LDH düzeyi, tam idrar tetkiki, periferik yayması normaldi. Olgunun sol meme başı altındaki nodülden alınan doku örneğinin histopatolojik incelemesi; “Dermiste ve subkütan dokuda difüz ve yer yer nodüler büyüme paterni gösteren neoplastik lenfoid infiltrasyon ile immünohistokimyasal incelemede hücrelerde CD10, CD20, Bcl-6 pozitifliği, Bcl-2, siklin D1, CD5, CD21, CD23 negatifliği ile aralarda çok sayıda CD3 ve CD5 pozitif T-lenfosit görüldü.” olarak geldi. Yorum olarak, “Tanıda öncelikle foliküler lenfoma ve difüz büyük B hücreli lenfoma düşünülmüş olup, mevcut özelliklerle tam

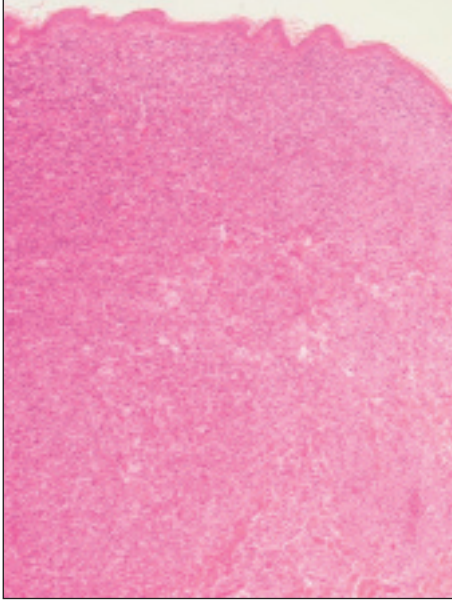


RESİM 1: Maküler ve nodüler lezyonların görünümü.

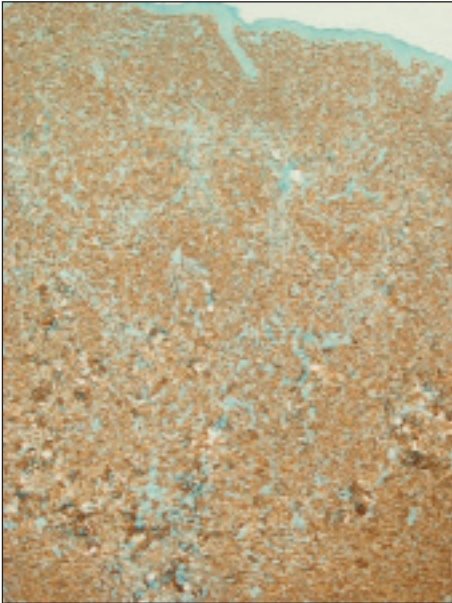


RESİM 2: Nodüler lezyonların yakından görünümü.

olarak ayırt edilemedi.” şeklinde raporlandı. Olgumuzdan tekrar biyopsi planlandı ve bu süre zarfında hastalığın deriye sınırlı olup olmadığına gösterilmesi açısından yapılan toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografilerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Ek olarak, hematoloji kliniğine de yönlendirilen olgudan kendisine defalarca ulaşılmaya çalışılsa da bir yıl süreyle haber alınamadı. Bu ilk değerlendirme sürecinden tam bir yıl sonra (2017), olgu kliniğimize mevcut deri lezyonları ile yeniden başvurdu. Bu süre zarfında olgunun hematoloji kliniğine başvurmadığı ve takipsiz kaldığı öğrenildi. İkinci kez yapılan değerlendirmede mevcut deri lezyonları dışında her şey normaldi. İlk başvurusunda tanısız süreci tamamlanmamış olgudan tekrar deri biyopsisi alındı. Bu ikinci biyopsinin histopatolojik incelemesi; “Dermiste difüz ve yer yer nodüler büyüme paterni gösteren, subkütan yağ dokuyu da infiltre eden neoplastik lenfoid infiltrasyon saptanmış olup, immünohistokimyasal incelemede neoplastik hücreler CD20 ile pozitif, çoğu Bcl-6, bir kısmı CD10 ile pozitif boyanmış, CD21 ve CD23 ile dendritik hücre ağı izlenmemiş, Ki67 proliferatif aktivitesi yer yer %10-20, yer yer ise %40 olarak saptanmış; Bcl-2, MUM-1, CD5, CD21, CD23, CD30, CD38 ile bu hücrelerde boyanma olmamış, EBER negatif olarak saptanmıştır.” (Resim 3, Resim 4, Resim 5) olarak sonuçlandı. Biyopsi raporu, “Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular birlikte değerlendirilerek, olguda



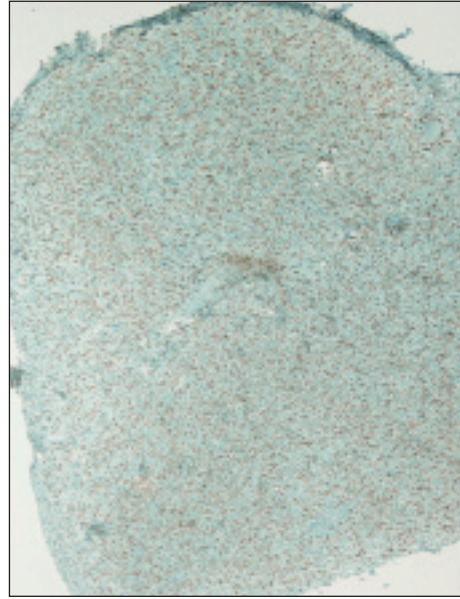
RESİM 3: Dermiste difüz neoplastik lenfoid infiltrasyon, X10.



RESİM 4: Neoplastik lenfoid infiltrasyonda difüz CD20 pozitifliği, X10.

“Difüz büyük B-hücreli lenfoma” düşünülmüştür.” olarak geldi. Olgu hematoloji kliniğine yeniden konsülte edildi. Yapılan PET-BT sonucu ‘Sol göğüs ön duvarında, sol aksillada aktif lenfoma infiltrasyonu ile uyumlu hipermetabolik lenf nodları’ şeklinde raporlandı. Deri dışında başka organ tutulumu saptanmadı. Klinik, laboratuvar, histopatolojik değerlendirme, radyolojik

incelemeler ve hematoloji konsültasyonu sonucunda olguya **PC-DLBCL-O** tanısı konularak hematoloji bölümü tarafından 6 kür rituksimab, siklofosfamid, doksorubusin, vinkristin, prednizon [rituksimab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP)] protokolünde kemoterapi planlandı. 4. kür kemoterapi sonrası yeniden değerlendirilen olgunun lezyonlarında belirgin gerileme gözlemlendi (**Resim 6**). Olgu hâlen kliniğimizde izlem altındadır. Olgudan fotoğraflarının kullanılması için onay alınmıştır.



RESİM 5: Neoplastik infiltrasyonda Ki-67 proliferatif aktivitesi, X10, Ki-67 antikor.



RESİM 6: Kemoterapi sonrası gerileyen lezyonlar.

TARTIŞMA

Kutanöz B hücreli lenfomalar, farklı diferansiyasyon safhalarındaki B lenfositlerden köken alan ve temel olarak deriye lokalize bir grup lenfomadır. B hücreli lenfomaların çoğu düşük grade malignite olup, sessiz klinik gösterirler.⁵ Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu [World Health Organization–European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC)] tarafından yayımlanan Kutanöz Lenfoma Proje Grubu'na göre kutanöz B hücreli lenfomalar tüm deri lenfomalarının %22,5'ini temsil etmektedir. WHO-EORTC'nin 2005 yılındaki deri lenfomaları sınıflaması ile 2008 yılında yayımlanan ve 2016 yılında küçük değişikliklerle güncellenen WHO'nun hematopoetik ve lenfoid dokuların tümörlerine ilişkin sınıflaması (WHO 2008/2016), tanı ve tedavi için anlaşılabilir bir temel oluşturmaktadır.⁶ Bu sınıflamalarla kutanöz

B hücreli lenfomalar konusunda eskiye göre önemli adımlar atılmış olmakla birlikte, sınıflamada her lenfoma tipinin tanısal çerçevesi net olarak tanımlanmış değildir.

Mevcut sınıflamalara göre PC-BCL'ler, primer kutanöz foliküler merkezli lenfoma [primary cutaneous follicle center lymphoma (PC-FCL)], primer kutanöz marjinal zon lenfoma [primary cutaneous marginal zone lymphoma (PC-MZL)] ve PC-DLBCL olmak üzere temelde üç ana gruba ayrılır.² WHO-EORTC 2005 ve WHO 2008/2016 sınıflamalarına ait bilgiler [Tablo 1](#)'de görülmektedir.⁶

PC-BCL'ler içinde en sık görülen PC-FCL, en nadir görülen ise PC-DLBCL'lerdir. PC-FCL ve PC-MZL sessiz bir kliniğe sahipken, PC-DLBCL-L ve intravasküler difüz büyük B hücreli lenfoma agresif bir klinik gösterir. PC-BCL tiplerinin klinik, histopatolojik ve immünofenotipik özellikleriyle ilgili detaylı bilgi [Tablo 2](#) ve [Tablo 3](#)'te görülmektedir.

TABLO 1: Primer kutanöz B hücreli lenfomaların sınıflandırılması.

WHO-EORTC 2005	WHO 2008/2016
•Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma (PC-FCL)	•Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma (PC-FCL)
•Primer kutanöz marjinal bölge lenfoma* (PC-MZL)	•Mukoza ilişkili lenfoid dokunun ektranodal marjinal bölge lenfoması-MALT lenfoma
•Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi (PC-DLBCL-L)	•Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi (PC-DLBCL-L)
•Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer tip (PC-DLBCL-O)	•Difüz büyük B hücreli lenfoma, NOS**
•İntravasküler difüz büyük B hücreli lenfoma (IVDLBCL)	•İntravasküler difüz büyük B hücreli lenfoma (IVDLBCL)

* Daha önce primer kutanöz immünositoma ve primer kutanöz plazmasitoma olarak adlandırılan vakaları içerir.

** Başka türlü adlandırılmamış.

WHO-EORTC: Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu.

TABLO 2: PC-BCL'lerin klinik özellikleri.

	PC-FCL	PC-MZL	PC-DLBCL-L	PC-DLBCL-O	IVDLBCL
Yaş ^{5,7}	Orta	Orta	İleri	Orta	Orta
Cinsiyet ^{7,8}	E>K	E>K	K>E	E>K	E=K
Sıklık ^{4,7}	%55	%25	%10-20	?	?
Lezyon özellikleri ^{4,5,9}	Tek ya da gruplar hâlinde eritemli, ağrısız papül, plak veya tümörler Ülserasyon nadir	Multifokal kırmızı/mavi/mor papül, plak, nodüller Ülserasyon nadir	Kırmızı/mavi nodül, tümör	Papül, nodül, tümörler	Pannikülit/livedo rasemoso benzeri ağrılı telenjektaziler, kırmızı/mavimsi nodüller
Yerleşim yeri ^{4,9}	Baş, boyun, gövde	Gövde, üst ekstremiteler, baş-boyun	Bacak(lar), özellikle alt kısmı (baldır), gövde	Baş, gövde, ekstremiteler (bacaklar)	Gövde, alt ekstremiteler (uyluk)
Klinik davranış ^{4,5}	Sessiz-yavaş	Sessiz-yavaş	Orta-agresif	Orta-agresif	Orta-agresif
Prognoz ^{3,5,10}	İyi	İyi	Kötü	Kötü	Kötü
Ekstrakutanöz yayılım ^{4,9,11}	Sık değil	Sık değil	PC-FCL ve PC-MZL'ye göre daha sık	PC-FCL ve PC-MZL'ye göre daha sık	PC-FCL ve PC-MZL'ye göre daha sık

*: Sıklık tüm primer kutanöz B hücreli lenfomalar içindeki oranı olarak verilmiştir.

PC-FCL: Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma, PC-MZL: Primer kutanöz marjinal bölge lenfoma, PC-DLBCL-L: Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi, PC-DLBCL-O: Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer tip, IVDLBCL: İntravasküler difüz büyük B hücreli lenfoma.

TABLO 3: PC-BCL'lerin histopatolojik, immünofenotipik ve genetik özellikleri.

Tip	Histopatoloji ^{4,5,12,13}	İmmünofenotip ^{2,5,9,13,14}	Genetik özellikler ^{5,12,13}
PC-FCL	Çoğunlukla çekirdeklerinde yankılanma görülen, küçükten büyüğe multilobüle sentrositler, az sayıda sentroblast ve çok sayıda T-hücrelerinden oluşan difüz veya foliküler infiltrasyon	•CD21+ ve CD35+ dendritik hücrelerle çevrili Bcl-6+ foliküler hücreler •CD20+, CD45A+, CD79a+ •Foliküler paternde CD10+ ^{liği} , difüz paternde CD10- ^{liği} •Bcl-2- ve MUM-1/IRF4-	•Nadir t(14;18) varlığı •Klonal Ig rearranmanı •Ağır ve hafif zincirlerin somatik hipermutasyonu
PC-MZL	Marjinal zon B hücreleri, lenfo plazmositoid, plazma ve sentroblast ve immünoblast benzeri hücrelerden oluşan nodüler ve difüz büyüme paterni gösteren infiltrate germinal merkezler	•CD20+, CD79a+, CD43+ •CD5-, CD10- •Bcl-2+, Bcl-6- •MUM-1/IRF4+, CD138+ (Marjinal zon B)	•t(14;18)(q32;q21) ve t(3;14)(p14.1;q3) •14, 18 ve 3 nolu kromozomlardaki IGH**, MLT***
PC-DLBCL-L	Büyük, yuvarlak çekirdekli, periferik nükleollü sentroblast ve immünoblastlardan oluşan yoğun, difüz infiltrasyon. Sık mitotik figürler ve tipik olarak az sayıda T-hücreleri	•Bcl-2+, Bcl-6+, FOX-P1+, MUM-1/IRF-4+ •CD20+, CD79a+ •CD10- •Monotipik slg+ veya clg+	•p15 ve p16 tümör süpresör genlerin inaktivasyonu •18q, 7p, 6q kromozomal dengesizlikler •myc, Bcl-6, ve IgH gen translokasyonları •CDKN2A (9p21.3) ve CDKN2B gen delesyonları •Bcl-2 ve MLT amplifikasyonları
PC-DLBCL-O	Diğer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma tipleriyle uyumlu olmayan değişken malign B hücresi düzeniyle kendini gösteren infiltrasyon	•Diğer tiplerle uyumlu olmayan değişken bir profil	•Değişken
IVDLBCL	Orta-büyük boy neoplastik B hücrelerinin özellikle kapiller, venül gibi küçük çaplı damarlar içinde proliferasyonu	•CD20+ •CD31+, CD34+ •Bcl-2+, MUM-1+ ve FOX-P1+ •CD5+ ve CD10+	•Difüz büyük B hücreli lenfoma, aktive B hücre tipinde gözlenenlere benzer

* FOXP1: Forkhead box P1 protein.

** IGH: Immunoglobulin heavy-chain.

***MLT: Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene.

PC-FCL: Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma, PC-MZL: Primer kutanöz marjinal bölge lenfoma, PC-DLBCL-L: Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, bacak tipi, PC-DLBCL-O: Primer kutanöz difüz büyük B hücreli lenfoma, diğer tip, IVDLBCL: İntravasküler difüz büyük B hücreli lenfoma.

Görüldüğü üzere, PC-BCL'lerle ilgili literatürde en çok bilgi PC-DLBCL-L tipinde mevcuttur. Aynı durum, çok daha nadir görülmesi nedeniyle PC-DLBCL-O için geçerli değildir. Günümüzde klinik tanı kriterleri olmadığı için bacak tipi ile diğer tipin ayrımı oldukça zordur. Tanısal çerçevesinin karışık olması ve nadir görülmesine karşın PC-DLBCL-O tanısı, kutanöz B hücreli lenfomalar içinde tipik PC-DLBCL-L ve PC-FCL'nin patolojik ve immünohistokimyasal özelliklerine uymayan büyük B-hücrelerinin varlığı ile yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar, ayırımı Bcl-2 pozitif ise bacak tipi, negatif ise diğer tip olarak kabul ederken bazıları ise CD-10 negatifse bacak tipi, pozitifse diğer tip olarak yorumlanması gerektiğini ileri sürmektedirler.¹⁵ Literatürde, bacak dışında gelişen kutanöz büyük B hücreli lenfomalarda Bcl-2 ile negatif/zayıf boyanma arasında olası bir ilişki olduğunu söyleyen klinik veriler de mevcuttur.¹⁶ Ek olarak, diğer tipin bacak tipine göre daha yavaş se-

yirli ve düşük-grade malignansi özelliği gösterdiği ifade edilmektedir.

Bazı özellikleri benzerliği düşündürmekle birlikte, olgumuz tipik olarak PC-FCL, PC-MZL ve PC-DLBCL-L'ye ait özelliklere sahip değildir. Klinik açıdan bakıldığında; olgumuzun erişkin erkek ve gövde yerleşimli lezyonlara sahip oluşu, genel olarak kutanöz B hücreli lenfomalarla uyumlu görünmekle birlikte, olgumuzu tipik PC-DLBCL-L'den uzaklaştırmaktadır. Histopatolojideki hücre morfolojisi ağırlıklı olarak PC-FCL ve PC-DLBCL'leri düşündürmektedir. Bununla beraber, CD21/CD23 ile dendritik hücre ağına izlenmemiş olması, difüz paternde CD10 pozitifliği, Ki-67 aktivitesinin yüksek olmayışı (<%40) olgumuzu reaktif infiltrasyonlardan ve PC-FCL'den uzaklaştırmaktadır. Olgumuz, Bcl-6 ve CD10 pozitifliği ile PC-MZL'den, EBER negatifliği ile EBV+ PC-DLBCL'den, Bcl-2, MUM-1 negatifliği, Bcl-6 pozitifliği, Ki-67 aktivitesinin yüksek olmayışı ile

de PC-DLBCL-L'den ayrılmaktadır (Tablo 4). Tek başına değerlendirildiğinde klinik, histopatolojik ve immünofenotipik özellikler tanısal açıdan yetersizdir. Bununla birlikte, özellikle patolojide sitomorfolojik ve immünohistokimyasal özellikler birlikte değerlendirildiğinde; sistemik hastalığın dışlanmış olduğu olgumuzda, WHO-EORTC 2005 sınıflamasına göre, "PC-DLBCL-O"; WHO 2008/2016 sınıflamalarına göre ise "Difüz büyük B hücreli lenfoma, NOS" tanısına ulaşılmıştır. Olgumuzun ilk başvurusunda tanısal süreci tamamlanamamış ve tanıda öncelikli olarak "Foliküler lenfoma" ve "Difüz büyük B hücreli lenfoma" olmak üzere olarak iki hastalık düşünülmüştür. Buraya kadar olan bilgilere baktığımızda, olgumuzda iki durumun geçerli olabileceği olası görünmektedir. Bunlardan birincisi; olgumuzun ilk başvurusundaki hastalığının aslında PC-FCL olduğu, kendini tedavisiz bıraktığı bir yıl sonundaki başvurusunda hastalığının kutanöz büyük B hücreli lenfomaya dönüşmesi ile PC-DLBCL-O tanısı almasıdır. Literatürde az sayıda da olsa bununla ilgili bildirilmiş yayınlar mevcuttur.^{18,19} İkincisi ise mevcut klinik, histopatolojik ve immünofenotipik özellikler ile ilk ve son başvurusunda da yavaş seyirli bir PC-DLBCL-O'ya sahip olmasıdır.

PC-DLBCL-O'da küçük ve tek olan lezyonların tedavisi için cerrahi ve radyoterapi önerilmekle birlikte; literatürde interferon, intralezyonel kortikosteroid ve sistemik asitretin ile de tedavi edilmiş hastalar bildirilmiştir.^{4,7} Daha yaygın kliniği olan hastalarda antrasiklin merkezli kemoterapi ile tedavi yapılabilmektedir.⁴ CHOP (Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin) kemoterapi protokolü sıklıkla kullanılan bir tedavi seçeneği olup, birçok çalışmada CD20 antikoru olan rituksimab ile kom-

binasyonu daha etkili bulunmuştur.^{2,3,15} R-CHOP kemoterapi protokolü ile 5 yıllık sağkalım süresinde anlamlı bir artış ve rekürrens sıklığında oldukça azalma saptanmıştır.^{4,15} Olgumuz da R-CHOP protokolü ile tedavi edilmiş ve bu tedaviye oldukça iyi yanıt vermiştir (Resim 6).

Klinik olarak kutanöz lenfoma şüphesi varlığında biyopsi ile tanının doğrulanması gerekmektedir. Olgumuzda da görüldüğü üzere, biyopsinin patolojik değerlendirilmesinde tümöral infiltrasyonun yerleşimi (epidermis, dermis, subkutis), mimari yapısı, büyüme paterni (difüz, foliküler), tümör hücrelerinin sitomorfolojik ve immünofenotipik özellikleri tanıda ve sınıflamada anahtar role sahiptir. Kutanöz B hücreli lenfomaların ayırıcı tanısında diğer B veya T-hücreli lenfomalar ile psödolenfomalar/reaktif infiltrasyonlara dikkat etmek gerekmektedir. Bununla birlikte, B hücrelerinde klonalite malign lenfoma ayırımında yardımcı olmakla birlikte, bazen B hücreli psödolenfomalarda da klonal B hücre popülasyonu saptanabilmektedir. Biyopside anormal fenotip veya monoklonalite gösterip tanısal olarak arada kalınan durumlarda klinikopatolojik özellikler yeniden değerlendirilmeli, hasta geçici olarak "B hücre kökenli kutanöz atipik lenfoid infiltrasyon" olarak kabul edilmeli, kısa ve düzenli aralıklarda tekrar eden biyopsilerle değerlendirilerek yakın izlem altında tutulmalıdır. Kutanöz B hücreli lenfomaların tanısında histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler her zaman klinikle bir arada değerlendirilmelidir. Bir kere tanı kesinleştikten sonra da hastalığın primer mi, sekonder mi olduğunu tespit etmek açısından evreleme çalışmaları yapmak gerekmektedir.⁵

TABLO 4: Olgumuzdaki klinik, histopatolojik ve immünofenotipik özellikler.

TABLO 4: Olgumuzdaki klinik, histopatolojik ve immünofenotipik özellikler.			
Klinik	Gövdede bir yıldır olduğu öğrenilen üzeri ülsere eritemli nodüller (Resim 2)		
Histopatoloji	Dermiste ve subkütanda difüz ve yer yer nodüler büyüme paterni gösteren neoplastik lenfoid infiltrasyon (Resim 3)		
İmmünofenotipik özellikler	CD20 +	Bcl-2 -	CD30 -
	Bcl-6 +	MUM-1 -	CD38 -
	CD10+	CD5 - CD21/CD23 -	EBER -
	Ki-67<%40		Siklin D1 -
Tedavi	R-CHOP ile tedaviye iyi yanıt		

Günümüzde kutanöz B hücreli lenfomaların T-hücreli lenfomalara göre çok daha az oranda görülmesi, tanı ve sınıflama kriterlerinin karışık olması nedeniyle hastalar yanlış veya geç tanı alabilmektedirler. Literatürde, mevcut sınıflamalarda bahsi geçen üç ana tip (PC-FCL, PC-MZL, PC-DLBCL-L) dışında oldukça nadir görülen PC-DLBCL-O/Difüz büyük B hücreli lenfoma, NOS ile ilgili bilgiler yetersizdir. Klinik, histopatolojik, immünofenotipik ve moleküler tanı kriterlerinin olmayışı PC-DLBCL-O tanısını daha da zorlaştırmaktadır. Mevcut sınıflamalar her ne kadar iyi tarif edilmiş tiplerle birlikte anlaşılabilir bir temel oluştursa da bu durum kutanöz B hücreli lenfomalarla ilgili birçok şeyin açıklığa kavuştuğu anlamına gelmemektedir. Bu bakımdan yeni bilgiler ışığında mevcut sınıflamalarda zamanla değişikliklerin olacağı kaçınılmazdır. Bu çalışmada, primer kutanöz B hücreli lenfomaların bu tipinin oldukça nadir görülmesi ve ayırıcı tanıda akla gelmesinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Fatma Arzu Kılıç, Sinan Özçelik; **Tasarım:** Fatma Arzu Kılıç, Sinan Özçelik; **Denetleme/Danışmanlık:** Sinan Özçelik, Banu Lebe, Fatma Arzu Kılıç; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Rana Başara, Banu Lebe, Sermin Özkal; **Analiz ve/veya Yorum:** Fatma Arzu Kılıç, Sinan Özçelik, Banu Lebe, Berna Ateşagaoglu; **Kaynak Taraması:** Sinan Özçelik, Rana Başara; **Makalenin Yazımı:** Sinan Özçelik, Fatma Arzu Kılıç, Rana Başara; **Eleştirel İnceleme:** Fatma Arzu Kılıç, Banu Lebe; **Malzemeler:** Banu Lebe, Sinan Özçelik, Fatma Arzu Kılıç.

KAYNAKLAR

1. Willemze R. Thirty years of progress in cutaneous lymphoma research. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(6):515-21.
2. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93(11):1427-30. [Crossref] [PubMed]
3. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood.* 2008;112(5):1600-9. [Crossref] [PubMed]
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768-85. [Crossref] [PubMed]
5. Cerroni L. B-cell lymphomas of the skin. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.2113-26.
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20): 2375-90. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Sokol L, Naghashpour M, Glass LF. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control.* 2012;19(3):236-44. [Crossref] [PubMed]
8. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood.* 2007;109(2):478-85. [Crossref] [PubMed]
9. Cerroni L. *Skin Lymphoma-The Illustrated Guide.* 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2014. p.438. [Crossref]
10. Senff NJ, Zoutman WH, Vermeer MH, Assaf C, Berti E, Cerroni L, 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(5):1149-55. [Crossref] [PubMed]
11. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokx WA, 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(12):1581-7. [Crossref] [PubMed]
12. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3): 329.e1-13. [Crossref] [PubMed]
13. Graham PM, Richardson AS, Schapiro BL, Saunders MD, Stewart DM. Spontaneous regression of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type with significant T-cell immune response. *JAAD Case Rep.* 2018;4(4):305-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(3):197-208. [Crossref] [PubMed]
15. Jia J, Li W, Zheng Y. Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma-other successfully treated by the combination of R-CHOP chemotherapy and surgery: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(8):e6161. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, Van der Putte SC, Kerkhof E, Kluijn PM, et al. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol.* 1998;16(6):2080-5. [Crossref] [PubMed]
17. Paulli M, Lucioni M, Maffi A, Croci GA, Nicola M, Berti E. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PCDLBCL), leg-type and other: an update on morphology and treatment. *G Ital Dermatol Venereol.* 2012;147(6):589-602.
18. Petković IZ, Pejčić I, Todorović D, Krstić M, Stojnev S, Vrbic S. Transformation of primary cutaneous follicle centre lymphoma into primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma of other type. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(6):625-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Plaza JA, Kacerovska D, Sanguenza M, Schieke S, Buonaccorsi N, Suster S, et al. Can cutaneous low-grade B-cell lymphoma transform into primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma? An immunohistochemical study of 82 cases. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(6):478-82. [Crossref] [PubMed]