



Kliniek en histologie van grootcellige cutane B-cellymfomen

A.M.R. Schrader

CLASSIFICATIE VAN CUTANE B-CEL LYMFOMEN

De huidige classificatie van huidlymfomen van de *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) en de *World Health Organization* (WHO) onderscheidt vier subtypes en een provisionele entiteit op het gebied van B-cellymfomen, namelijk het primair cutaan follikelcentrumlymfoom (PCFCL), het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype (PCDLBCL-LT), het primair cutaan marginale zone lymfoom (PCMZL), het intravasculair grootcellig B-cellymfoom (IVLBCL) en het EBV-positief mucocutane ulcus. [1] Naast dat deze entiteiten zich kenmerken door erg lange afkortingen is de cel van origine een B-lymfocyt. In tegenstelling tot systemische lymfomen is het B-cellymfoom van de huid een stuk minder frequent (25%) dan het T-cellymfoom van de huid (75%). [2] In dit artikel zullen de grootcellige B-cellymfomen van de huid worden besproken. De tekst en figuren zijn gebaseerd op/afkomstig uit hoofdstuk 1 van het proefschrift *Diagnostic and prognostic markers of cutaneous lymphomas*. [3]

PRIMAIR CUTAAN FOLLIKELCENTRUMLYMFOOM

PCFCL is het meest voorkomende subtype van B-cellymfoom van de huid en vertegenwoordigt 12% van alle huidlymfomen. [2] Klinisch presenteren patiënten zich karakteristiek met erythemateuze tumoren of plaques in het hoofd-halsgebied of op de romp (figuur 1A). Histologisch toont het PCFCL infiltratie van de dermis door kleine tot grote, gekliefdde cellen, ook wel centrocyten genoemd, en een variabele hoeveelheid grotere, ronde cellen, zogenaamde centroblasten (figuur 2A). [4,5] Soms zijn de tumorcellen spoelvormig. [6] De groeiwijze van PCFCL kan variëren van een uitsluitend folliculair of diffuus patroon tot een combinatie van beide. [1] Immunohistochemie toont aan dat het een B-cel betreft van het kiemcentrumtype met expressie van BCL6 en soms CD10. De geactiveerde B-cel markers BCL2, MUM1 en IgM zijn in principe negatief. [7] Het moleculair profiel toont voornamelijk mutaties in het tumor necrosis factor-receptor gen *TNFRSF14* en chromatine-modificerende genen, zoals *KM2TD* en *CREBBP*. [8,9] De voorkeursbehandeling van PCFCL is lokale radiotherapie, hetgeen resulteert in een complete remissie bij 99% van de patiënten. [7] Ondanks dit hoge percentage krijgen patiënten in ca. 30% van de gevallen een of meerdere recidieven in de huid. Progressie van ziekte, met uitbreiding naar andere organen of grootcellige transformatie, komt echter maar zelden voor (<10%). De ziekte-specifieke overleving van patiënten met PCFCL is dan ook 95% na 5 jaar. [2]

PRIMAIR CUTAAN DIFFUUS GROOTCELLIG B-CEL LYMFOOM, BEENTYPE

PCDLBCL-LT is de meest agressieve vorm van B-cellymfomen van de huid en vertegenwoordigt 4% van alle huidlymfomen. [2] De ziekte treft vooral oudere vrouwen met een mediane leeftijd van 70 jaar ten tijde van de diagnose. Klinisch hebben deze patiënten rood-paarse tumoren op de benen (figuur 1B), zoals de naam al suggereert, hoewel ook de huid van andere lichaamsdelen kan zijn aangedaan. [2] Ten tijde van het stellen van de diagnose is het belangrijk om aan te tonen dat er geen andere organen dan de huid zijn aangedaan. Dit kan worden gedaan door middel van een PET-CT scan of een CT-scan in combinatie met een beenmergbiopsie. De histologie van PCDLBCL-LT toont diffuse infiltratie van de dermis door grote, ronde B-cellen (centroblasten en/of immunoblasten; Figuur 2B). Bijmenging van T-cellen is zeer beperkt. [7] De tumorcellen hebben een geactiveerd B-cel fenotype met expressie van BCL2,



Figuur 1. Voorbeelden van karakteristieke klinische presentaties van (A) het primair cutaan follikelcentrum lymfoom met gelokaliseerde erythemateuze tumoren en plaques op de romp, (B) het primair cutaan diffuus grootcellig B-cel lymfoom, beentype met tumoren op de knie, en het intravasculair grootcellig B-cel lymfoom met (C) blauwe, geïndureerde plaques en (D) generaliseerde teleangiëctastieën.

Patholoog, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden

Tabel 1. Klinische en histologische kenmerken van het primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom en primair cutaan follicelcentrumlymfoom

	PCDLBCL-LT	PCFCL
Huidlaesies	tumor(en) op het been, zelden andere lichaamsdelen	gelokaliseerde tumoren en plaques in het hoofd-halsgebied en op de romp, zelden andere lichaamsdelen
Morfologie van de tumorcellen	immunoblasten en/of centroblasten	centrocyten, variabele hoeveelheid centroblasten
Groeipatroon	diffuus	Folliculair, folliculair en diffuus, diffuus
Bijgemengde T-cellen (Resten van) FDC netwerken	sparzaam nee	uitbundig ja of nee
Immuunprofiel	BCL6 ^{+/} / CD10 ⁻ / BCL2 ⁺ / MUM1 ⁺ / IgM ⁺	BCL6 ⁺ / CD10 ^{+/} / BCL2 ⁻ / MUM1 ⁻ / IgM ⁻
Moleculair profiel	NFκB-activerende mutaties	chromatine-modificerende mutaties
Behandeling	R-CHOP, bij uitzondering lokale radiotherapie	lokale radiotherapie
Extracutane uitbreiding	50%	10%
Ziekte-specifieke 5-jaarsoverleving	56%	95%

Afkortingen: PCDLBCL-LT, primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype; PCFCL, primair cutaan follicelcentrumlymfoom; FDC, folliculair dendritische cel; en R-CHOP, rituximab plus cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, en prednison.

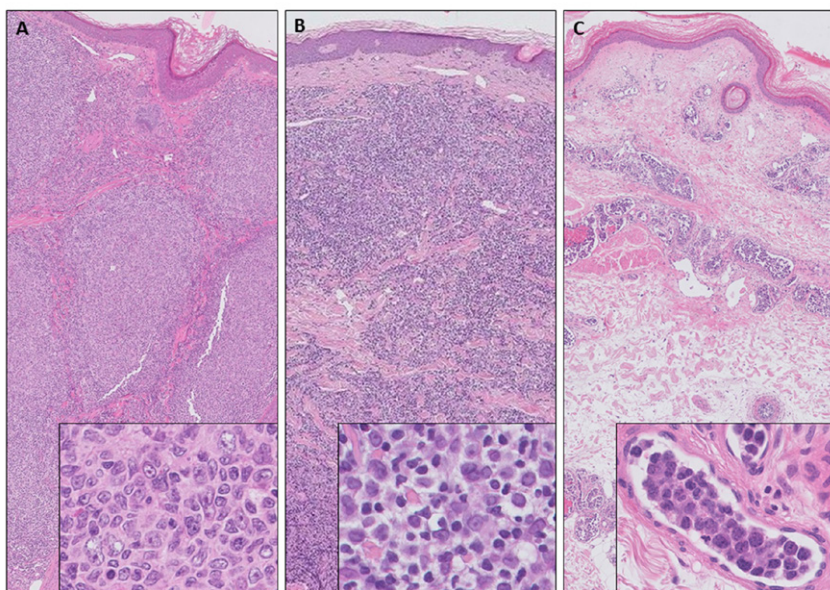
MUM1 en IgM. [7] BCL6 komt tot expressie in twee-derde van de casus en CD10 in de minderheid. Het moleculair profiel van PCDLBCL-LT wordt gekenmerkt door NFκB-activerende mutaties, voornamelijk in *MYD88* en *CD79B*. [10,11]

De behandeling van PCDLBCL-LT bestaat uit een combinatiebehandeling van rituximab met chemotherapie (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison; R-CHOP). In het geval van een solitaire tumor of als de patiënt conditioneel geen chemotherapie kan krijgen, is lokale radiotherapie het alternatief. [2] Initiële behandeling resulteert in een complete remissie bij 85% van de patiënten met PCDLBCL-LT. [7] Echter, de ziekte recidiveert frequent in de huid (70%) en bij ongeveer de helft van de patiënten breidt de ziekte uit naar andere orgaansystemen.[7] De ziekte-specifieke 5-jaarsoverleving is dan ook maar 56%. [2]

Hoewel het stellen van de diagnose meestal geen problemen oplevert, kunnen PCFCL en PCDLBCL-LT overeenkomstige kenmerken vertonen en zijn deze soms lastig van elkaar te onderscheiden. Een overzicht van de meest differentiërende kenmerken is weergegeven in de tabel.

INTRAVASCULAIR GROOTCELLIG B-CELLYMFROOM

Het meest zeldzame subtype van B-cellymfomen van de huid is het IVLBCL. IVLBCL presenteert zich meestal als systemische ziekte met betrokkenheid van meerdere orgaansystemen, maar het kan ook alleen in de huid voorkomen (de ‘cutane variant’; ca. 25% van het totaal). [12] Huidlaesies bestaan uit paarse tot blauwige plaques of diffuse teleangiëctastieën (figuur 1C-D). Andere organen die vaak zijn aangedaan zijn het centraal zenuwstelsel en de longen. De cutane variant treedt meestal op bij vrouwen. [12] Zoals de naam doet vermoeden wordt dit type lymfoom gekarakteriseerd voor groei van neoplastische B-cellen in het lumen van bloedvaten (figuur 2C). Het exacte mechanisme waardoor de tumorcellen ophopen in het lumen van bloedvaten is niet geheel bekend, maar de theorie is dat dit komt door een defect in *homing* receptoren, zoals integrine β1 en ICAM1 adhesiemoleculen. [13] De tumorcellen van het IVLBCL zijn geactiveerde B-cellen met een immuunprofiel dat vergelijkbaar is met PCDLBCL-LT. [7,14] Een klein deel van de casus toont aberrante expressie van de pan-T-celmarker CD5. [14] Net als het PCDLBCL-LT wordt het moleculair profiel van IVLBCL gekenmerkt door NFκB-activerende mutaties in



Figuur 2. Representatieve histologie van (A) het primair cutaan follicelcentrumlymfoom met een folliculair groeipatroon, bestaande uit middelgrote tot grote gekleefde cellen, (B) het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, beentype met diffuse dermale infiltratie van grote, ronde cellen, en (C) het intravasculair grootcellig B-cellymfoom met intravasculaire lokalisatie van grote, ronde cellen.

MYD88 (44%) en CD79B (26%). [15]

De standaardbehandeling van het IVLBCL bestaat uit R-CHOP. [16 De ziekte-specifieke 3-jaarsoverleving van patiënten met de cutane variant is 72%. Patiënten met een systemische

variant hebben een slechtere overleving. [12] Het is daarom belangrijk om ten tijde van het stellen van de diagnose systemische betrokkenheid aan te tonen dan wel uit te sluiten.

SAMENVATTING

Huidlymfomen zijn non-Hodgkin lymfomen die zich presenteren in de huid zonder systemische ziekte ten tijde van het stellen van de diagnose. Het betreft een heterogene groep van B- en T-cellymfomen die verschillen in klinische presentatie en histologie, maar ook in behandeling en prognose. Het correct classificeren van huidlymfomen is daarom essentieel. In dit artikel wordt de kliniek en histologie van de grootcellige B-cellymfomen van de huid besproken. Omdat huidlymfomen zeldzaam zijn, wordt verwijzing naar een expertisecentrum voor clinicopathologische correlatie en therapieadvies aanbevolen.

TREFWOORDEN

cutane B-cellymfomen - primair cutaan follicelcentrumlymfoom - primair cutaan diffuus grootcellig B-cellymfoom, beentype - intravasculair grootcellig B-cellymfoom

SUMMARY

Cutaneous lymphomas are non-Hodgkin lymphomas that present in the skin without evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. It is a heterogeneous group of B-cell and T-cell lymphomas with distinct clinical and histopathological characteristics. In addition, therapy and prognosis vary widely. Therefore, correct classification of cutaneous lymphomas is essential. In this article, the clinical presentation and histology of large B-cell lymphomas of the skin will be discussed. Because cutaneous lymphomas are rare, referral to a center of expertise for clinicopathologic correlation and therapy advice is recommended.

KEYWORDS

cutaneous B-cell lymphoma - primary cutaneous follicle center lymphoma - primary cutaneous diffuse large cell B-cell lymphoma, leg type - intravascular large cell B-cell lymphoma

LITERATUUR

1. Elder DE, ed. *WHO Classification of Skin Tumours*. 4th ed. eds. Massi RA; Willemze R. 2018, IARC: Lyon.
2. Willemze R, et al. *The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas*. *Blood*. 2019.
3. Schrader AMR. *Diagnostic and prognostic markers of cutaneous lymphomas*. Doctoral Thesis, Leiden University, 2020.
4. Vermeer MH, et al. *Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis*. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol*. 1996. 132(11):1304-8.
5. Willemze R, 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(1):354-71.
6. Oschlies I, et al. *Spindle-Cell Variants of Primary Cutaneous Follicle Center B-Cell Lymphomas Are Germinal Center B-Cell Lymphomas by Gene Expression Profiling Using a Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimen*. *J Invest Dermatol*, 2017. 137(11):2450-2453.
7. Senf NJ, 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.
8. Barasch NJK, et al. *The molecular landscape and other distinctive features of primary cutaneous follicle center lymphoma*. *Hum Pathol*. 2020. 106:93-105.
9. Zhou XA, et al. *Genomic landscape of cutaneous follicular lymphomas reveals 2 subgroups with clinically predictive molecular features*. *Blood Adv*. 2021. 5(3): p. 649-661.
10. Mareschal S, et al. *Identification of somatic mutations in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type by massive parallel sequencing*. *J Invest Dermatol*. 2017.
11. Zhou XA, et al. *Genomic Analyses Identify Recurrent Alterations in Immune Evasion Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type*. *J Invest Dermatol*. 2018.
12. Ferreri AJ, et al. *Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'*. *Br J Haematol*. 2004. 127(2):173-83.
13. Ponzoni M, et al. *Lack of CD 29 (beta1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis*. *Hum Pathol*. 2000. 31(2):220-6.
14. Murase T, 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.
15. Schrader AMR, et al. *High prevalence of MYD88 and CD79B mutations in intravascular large B-cell lymphoma*. *Blood*. 2018. 131(18):2086-2089.
16. Ferreri AJ, et al. *The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma*. *Br J Haematol*. 2008. 143(2): p. 253-7.

CORRESPONDENTIEADRES

Anne-Roos Schrader

E-mail: a.m.r.schrader@lumc.nl