



İkinci Nüksünde Lösemik Faz ile Başvuran Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoma

Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Second Relapse in Leukemic Phase

İD Sinan DEMİRCİOĞLU¹, İD İbrahim GÜRBÜZ², İD Naile KÖKBUDAK³, İD Hacı Hasan ESEN³, İD Atakan TEKİNALP¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

ÖZ

Yaygın diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) lösemik fazı nadir görülen bir durumdur ve akut lösemiden veya diğer Hodgkin dışı lenfoma türlerinin lösemik fazlarından ayırt edilmesi zor olabilir. Periferik kanda orta ila büyük boyutlarda anormal lenfoid hücreler izlenmesi durumunda ayırıcı tanılarından biri olarak düşünülmelidir. Kesin tanı için flowsitometri ve immünohistokimyasal boyalar yardımcı olur. Lösemik faz genellikle ilerleyici bir faz veya evre IV hastalıkta görülür ve DLBCL tanısı anında nadirdir. Özellikle hastalığın seyrinde lösemik faz gelişmesi kötü prognozla ilişkilidir. Tedavisi hakkında kanıta dayalı öneriler yoktur. Bizde DLBCL tanılı hastanın ikinci nüksünde lösemik faz başvurusunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Yaygın büyük B hücreli lenfoma, lösemik faz, prognoz

ABSTRACT

The leukemic phase of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a rare condition and can be difficult to distinguish from acute leukemia or the leukemic phases of other non-Hodgkin lymphoma subtypes. When intermediate-to-large abnormal lymphoid cells are observed in the peripheral blood, it should be considered as one of the differential diagnoses. Flow cytometry and immunohistochemical staining are helpful for definitive diagnosis. The leukemic phase typically occurs in the progressive phase or stage IV disease and is rare at the time of initial diagnosis in DLBCL. The development of a leukemic phase during the course of the disease is particularly associated with poor prognosis. There are no evidence-based treatment recommendations for this condition. In our case, we presented a patient with DLBCL who developed a leukemic phase upon second relapse.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, leukemic phase, prognosis

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), olmayan-Hodgkin lenfomaların (NHL) en yaygın alt tipidir ve tüm NHL tiplerinin yaklaşık üçte birini oluşturur¹. Periferik kanda malign lenfoma hücrelerinin varlığı, mantel hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma ve tüm refrakter lenfomaların terminal evrelerinde iyi bilinmektedir²⁻⁵. DLBCL'nin lösemik

evresi nadir bir durumdur ve akut lösemi veya diğer NHL türlerinden ayırt edilmesi zor olabilir⁶⁻⁹. Lösemik evre genellikle ilerleyici bir evre olarak veya evre IV hastalıkta ortaya çıkar ve DLBCL tanısı sırasında nadirdir^{10,11}.

OLGU SUNUMU

Altmış sekiz yaşındaki kadın hasta boyun şişliği, kilo kaybı ve gece terlemesi şikayetleri ile başvurdu. Tam kan sayımı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sinan Demircioğlu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: sinandemircioglu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1277-5105

Geliş Tarihi/Received: 03.03.2025 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.04.2025 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 07.10.2025

Atıf/Cite this article as: Demircioğlu S, Gürbüz İ, Kökbudak N, Esen HH, Tekinalp A. Diffuse large B-cell lymphoma with second relapse in leukemic phase. Nam Kem Med J. 2025;13(3):345-348



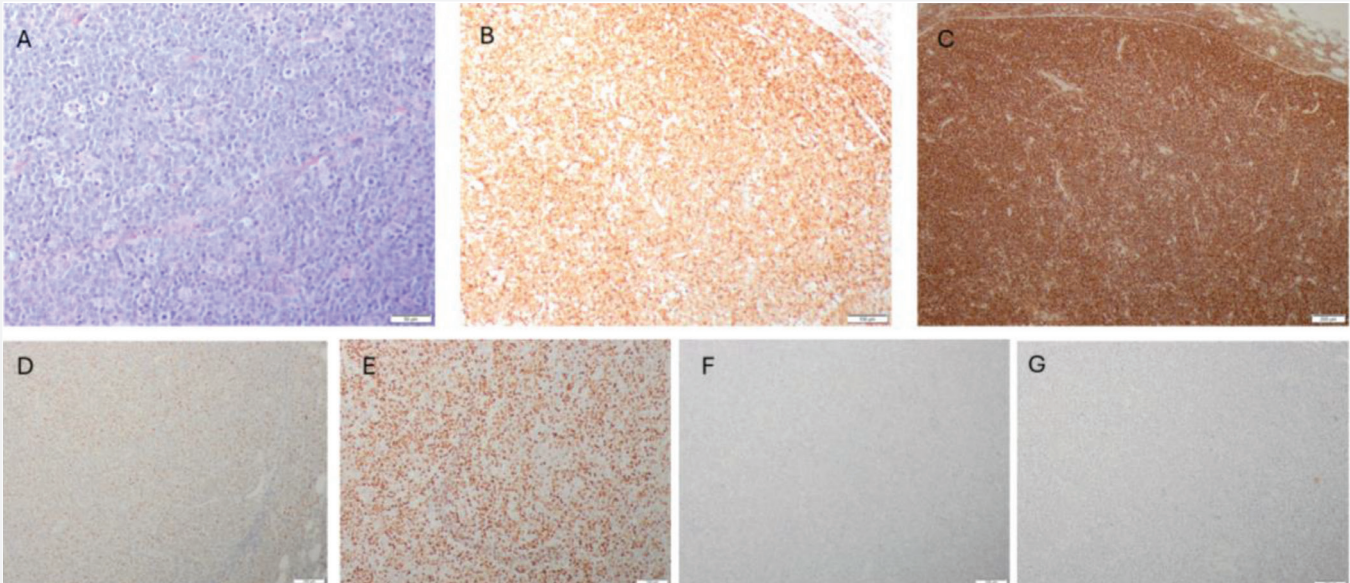
©Telif Hakkı 2025 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2025 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

normaldi. Yüzeysel ultrasonografide bilateral servikal, inguinal ve aksiller bölgelerde çok sayıda lenf nodu saptandı; en büyüğü kısa ekseninde 20 mm ölçülen, bazıları retiküler görünümlü, bazıları kompresif hilumlu ve kalın korteksliyd. Servikal bölgeden eksizyonel biyopsi yapıldı. Biyopsi, immünohistokimyasal belirteçler CD20, BCL-2, CD79A için pozitif, C-MYC için %50 pozitif, MUM-1 için %1-2 pozitif ve CD3, CD5, CD10, BCL-6, CD23, CD30 ve Siklin D1 için negatif tümör hücreleri ortaya çıkardı. Ki-67 indeksi %80-90 idi (Şekil 1). Non-germinal merkez tipi DLBCL tanısı konuldu. Kemik iliği biyopsisi de DLBCL tutulumuyla uyumlu bulundu. Evre 4, yüksek Uluslararası Prognostik Indeks (IPI) skoru olan hastaya, düşük ejeksiyon fraksiyonu nedeniyle rituximab gemcitabine cyclophosphamide vincristineprednizon (R-GCVP) tedavisi uygulandı. Lenfomanın merkezi sinir sisteminde (CNS) nüksetme olasılığının yüksek olması nedeniyle profilaktik intratekal (IT) metotreksat uygulandı. Üç kür R-GCVP tedavisi sonrasında pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografi ile tedaviye kısmi metabolik yanıt gözlemlendi. R-GCVP tedavisine devam edilmesi planlandı ancak takip sırasında hastada şaşılık gelişti. CNS tutulumu araştırmak için kontrastlı beyin manyetik rezonans görüntüleme'si (MRG) yapıldı. Kontrastlı hipofiz MRG'sinde bir kitle saptandı ve radyolojik ve klinik olarak birlikte değerlendirildiğinde lenfoma infiltrasyonu olarak değerlendirildi. Hastaya MATRix kemoterapi protokolünün başlanması planlandı. Üç kür uygulandı. MATRix kemoterapisinin 3 küründen sonra, takip kontrastlı hipofiz MRG'sinde önemli gerileme görüldü. Bunun üzerine hastaya otolog hematopoietik kök hücre nakli (AHSCT)

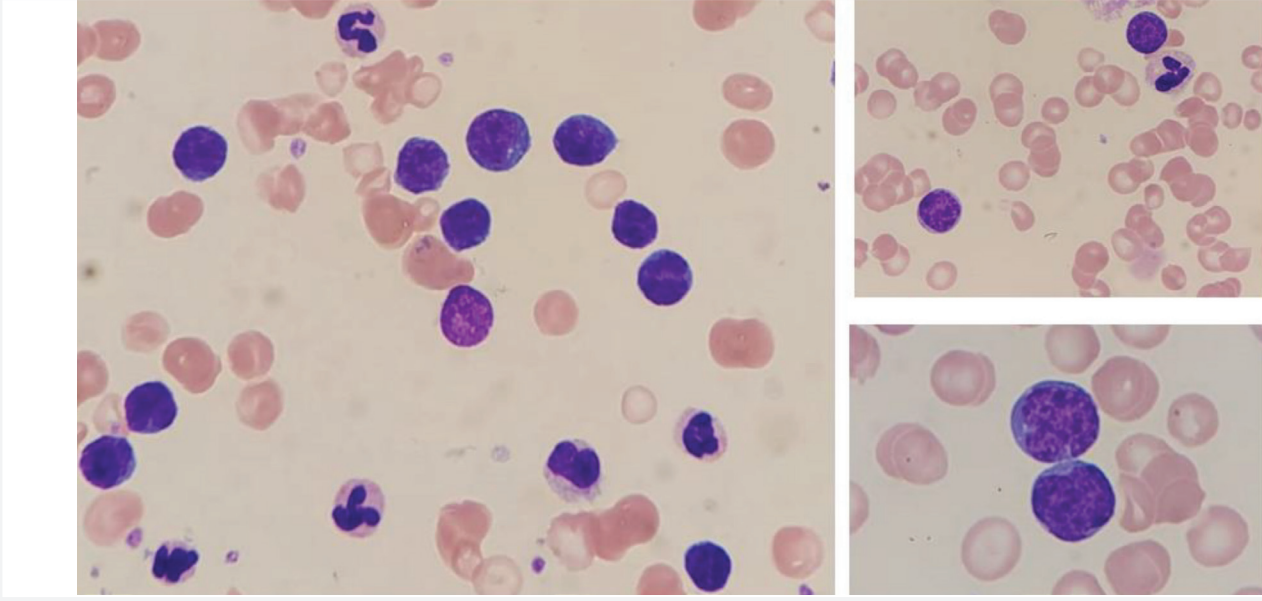
planlandı. Kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Bir ay sonra AHSCT için yatırıldığında, hasta yorgunluk ve karın ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Tam kan sayımı, beyaz kan hücresi sayısı 16,760/mm³, hemoglobin 8,6 g/dL ve trombosit sayısı 169.000/mm³ olarak saptandı. Periferik yaymada lökositoz ve yoğun çekirdek kromatin ve belirgin olmayan nükleolara sahip %34 orta-büyük boyutlu atipik lenfoid hücreler görüldü (Şekil 2). Periferik kanda yapılan akım sitometrisinde, yaklaşık %45 oranında lenfoid hücre popülasyonu gözlemlendi; bu hücreler CD19, CD20, CD22, CD45, CD79a pozitif, CD3, CD5, CD7, CD23, CD34, CD56, TdT negatif ekspresyon gösterdi. Karaciğerde en büyüğü 2 cm olan belirsiz, dağınık, hafif hiperintens nodüler lezyonlar gözlemlendi. Burada Tru-cut iğne biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi, germinal merkez tipi olmayan DLBCL ile uyumluydu. Bu dönemde hastanın lökosit sayısı hızla 50.000/mm³'e yükseldi, bu da DLBCL'nin lösemik evresi ile uyumluydu. Standart kemoterapiye uygun olmayan ve dirençli olduğu için rituximab ibrutinib lenalidomide tedavisi başlandı. Bu tedaviye yanıt alınamadı. Lösemi fazı tanısından sonra 1 ay gibi kısa bir süre içinde böbrek yetmezliği ve sepsis nedeniyle öldü. İlk tanı anına kıyasla 11 aylık kısa bir sağkalım süresi elde edildi.

TARTIŞMA

Lenfomalar öncelikle histolojik bulgulara dayanılarak teşhis edilir, ancak bu lenfoma hücrelerinin dolaşıma yayılması (lösemik faz) akım sitometrisi ile yapılan hücresel immünofenotipik analizlere dayanılarak teşhis edilebilir. İmmünofenotipik olarak, bu hücreler CD19, CD20 gibi B hücresi soyu belirteçleri ve CD10 (%40) ve BCL6 (%60) gibi foliküler merkez belirteçleri



Şekil 1. (A) Hematoksilen-eozin (50 µm), (B) Bcl2 pozitif (ölçek çubuğu: 100 µm), (C) CD20 pozitif (ölçek çubuğu: 200 µm), (D) C-MYC %50 pozitif (ölçek çubuğu: 100 µm), (E) Ki-67 %80-90 (ölçek çubuğu: 100 µm) (F) Bcl6: negatif (ölçek çubuğu: 100 µm) (G) CD10 negatif (ölçek çubuğu: 100 µm)



Şekil 2. Periferik smear, yoğun çekirdek kromatin ve belirgin olmayan nükleol içeren büyük boyutlu atipik lenfoid hücreler göstermektedir

için güçlü membran pozitifliği gösterir. Germinal merkez tipi olmayan DLBCL, CD38 ve MUM1 için pozitiflik gösterir^{10,11}.

IPI, DLBCL hastaları için kullanılan birincil prognostik skorlama sistemidir. IPI, DLBCL dahil olmak üzere agresif NHL hastalarında sonuçları öngören tedavi öncesi özellikleri değerlendirmek için geliştirilmiştir.

Doksorubisin içeren kemoterapi alan hastalarda, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım yaş, serum laktat dehidrojenaz düzeyleri, performans durumu, klinik evre ve ektranodal hastalık ile ilişkilidir¹³. Rituximabın piyasaya sürülmesinden sonra, IPI modeli rituximab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon (R-CHOP) ve R-CHOP benzeri rejimlerle tedavi edilen hastalarda doğrulanmıştır^{14,15}. Diğer çalışmalarda nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, ürik asit ve fibrinojen düzeyleri gibi prognostik belirteçler araştırılmıştır^{16,17}.

Lösemik faz DLBCL'li 29 hastayı kapsayan bir çalışmada, tüm hastaların ektranodal tutulum, yüksek IPI ve kötü performans durumu olduğu gösterilmiştir. Antrasiklin ve rituximab bazlı rejimler (RCHOP veya rituximab, hiperfraksiyone siklofosamid, vinkristin, doksorubisin) %88 genel yanıt ve %54 tam yanıt (CR) elde etmiş, 4 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50 olmuştur¹². Yirmi sekiz yaşında lösemik faz DLBCL tanısı alan ve 6 kür Etoposid, Prednizon, Vinkristin, Siklofosamid, Doksorubisin (DA-EPOCH) kemoterapi ve ardından abdominal radyoterapi uygulanan bir hastanın 2,5 ay gibi kısa bir sürede nüks ettiği bildirilmiştir. Daha sonra R-BFM-90 protokolü uygulanan hasta, hastalığın ilerlemesi nedeniyle hayatını kaybetmiştir⁷. Yetmiş

dört yaşındaki kadın hasta, DLBCL lösemik faz ile başvurdu ve konvansiyonel sitogenetik çalışmalar t (8;14) (q24;q32) ile karmaşık bir karyotip gösterdi. Modifiye hiper CVAD protokolü ile CR elde edilmesine rağmen, kısa sürede nüks meydana geldi ve çeşitli tedavilerle kalıcı remisyon sağlanamadı¹⁸. CD19 negatif olan lösemik fazda DLBCL olgusu bildirilmiştir¹⁹. Başka bir olgu sunumunda, CD5 ve CD13 pozitif, lösemik fazda de novo DLBCL tanısı konulan hasta RCOMP rejimi ile tedavi edilmiş ve tam remisyon elde edilmiş, ancak bir ay sonra nüks etmiştir. Bu durum, yazarlar tarafından CD5+ lösemik tablo gösteren DLBCL için kötü prognoz göstergesi olarak yorumlanmıştır²⁰. TP53 delesyonu ile birlikte lösemik faz ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumunun olduğu karmaşık karyotipte DLBCL olgusu, iki kür boyunca haftada iki kez IT tedavi (alternatif metotreksat ve sitarabin) ile R-Hiper-CVAD kemoterapisi uygulanmıştır. Kalıcı BOS tutulumuna bağlı olarak tedavisi R-ICE'ye değiştirildi ve rejimine IT tiotepa eklendi. Sonunda, 2 aydan fazla sistemik ve BT kemoterapi sonrasında BOS'u temizlendi. Ardından, ilk remisyonda allojenik transplantasyona geçilmeden önce konsolidasyon amaçlı kraniyospinal ışınlama uygulandı. Ne yazık ki, agresif önlemlere rağmen, allojenik transplantasyon sonrası 50. günde CNS nüks etti²¹. Lökemik faz DLBCL'li 54 yaşındaki bir hasta, miyelositomatozis onkojeni pozitifliği nedeniyle R-CHOP ve lenalidomid kombinasyonu ile tedavi edildi ve CR elde edildi⁹.

Daha önce en az bir tedavi almış, nükseden ve refrakter DLBCL'li 45 hasta, ibrutinib + rituximab + lenalidomid ile tedavi edildi. Hastaların %51'inde germinal merkez dışı B hücreli DLBCL, %33'ünde transformasyonlu DLBCL, %60'ında refrakter ve

%27'sinde primer refrakter hastalık vardı. Genel yanıt oranı (ORR) %44 (CR, %28) olarak bulundu; bunların arasında, germinal merkez B hücresi (GCB) olmayan hastalarda ORR %65 (CR, %41), nükseden hastalarda (n=16) ORR %69 ve ikincil refrakter hastalarda (n=27) ORR %56 idi²². Hastamız iki tedavi küründen sonra nüks/refrakter hale gelmiş ve mevcut durumu standart kemoterapiye uygun değildi. Yukarıda bahsedilen çalışmaya dayanarak ve non-GCB DLBCL tanısı ve performans durumunu göz önünde bulundurarak, ibrutinib + rituximab + lenalidomid tedavisi başlatıldı.

SONUÇ

Yukarıda bahsedilen Muringampurath ve ark.¹² çalışmasında, DLBCL lösemik faz hastalarının yanıt oranları ve sağkalımının, lösemik olmayan DLBCL ile benzer olduğu bulunmuş olsa da ne bizim olgumuz ne de literatürde sunulan diğer olgular bunu desteklemektedir. Olgumuz, lösemik faza girdikten sadece bir ay sonra hayatta kalmış ve toplam sağkalım süresi on bir ay olmuştur. Literatürde DLBCL lösemik fazının tedavisi ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu hastaların çoğu primer refrakter olabileceğinden, yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Bu olguyu sunmak için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.D., İ.G., N.K., H.H.E., A.T., Konsept: S.D., İ.G., Dizayn: S.D., Veri Toplama veya İşleme: S.D., N.K., H.H.E., Analiz veya Yorumlama: S.D., A.T., Literatür Arama: S.D., İ.G., Yazan: S.D., İ.G.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. 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;127:2375-90.
2. Morra E, Lazzarino M, Orlandi E, Pagnucco G, Brusamolino E, Castello A, Inverardi D, Bernasconi C. Leukemic phase of non-Hodgkin's lymphomas. Hematological features and prognostic significance. *Haematologica* 1984;69:15-29.
3. Berinstein NL, Reis MD, Ngan BY, Sawka CA, Jamal HH, Kuzniar B. Detection of occult lymphoma in the peripheral blood and bone marrow of patients with untreated early-stage and advanced-stage follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 1993;11:1344-52.
4. Criel A, Pittaluga S, Verhoef G, Wlodarska I, Meeus P, Mecucci C, et al. Small B cell NHL and their leukemic counterpart: differences in subtyping and assessment of leukemic spread. *Leukemia*. 1996;10:848-53.
5. Villamor N, Rozman M, Esteve J, Aymerich M, Colomer D, Aguilar JL, et al. Anaplastic large-cell lymphoma with rapid evolution to leukemic phase. *Ann Hematol*. 1999;78:478-82.
6. Bain BJ, Catovsky D. The leukaemic phase of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol*. 1995;48:189-93.
7. Balasubramanian P, Ramteke P, Mallick S, Kumar L, Tanwar P. Diffuse large B-cell lymphoma relapsing in leukaemic phase presenting as acute leukaemia. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2019;12:1179545X18821160.
8. Suresh PK, Basavaiah SH, Goel M, Dsouza S, Rai S. Diffuse large B-cell lymphoma in blood and bone marrow: a rare presentation of leukemic phase at diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42:180-3.
9. Bilgin YM, Castel R. MYC -Positive diffuse large B-cell lymphoma in leukemic phase at presentation: a diagnostic and therapeutic challenge. *J Hematol* 2021;10:80-2.
10. Wong E, Juneja S. Diffuse large B-cell lymphoma in leukemic phase with flower cell morphology. *Blood*. 2014;123:3378.
11. Pires PP, Kanegae MY, Rays J, Catania M, Lima FR, Noronha TR, et al. Diffuse large B-cell lymphoma presenting in the leukemic phase. *Autops Case Rep*. 2016;6:41-5.
12. Muringampurath-John D, Jaye DL, Flowers CR, Saxe D, Chen Z, Lechowicz MJ, et al. Characteristics and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma presenting in leukaemic phase. *Br J Haematol*. 2012;158:608-14.
13. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329:987-94.
14. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28:2373-80.
15. Salles G, de Jong D, Xie W, Rosenwald A, Chhanabhai M, Gaulard P, et al. Prognostic significance of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Blood*. 2011;117:7070-8.
16. Demircioğlu S, Doğan A, Ekinci Ö, Demir C. The association of NLR and MPV with treatment responses, disease stages, and international prognostic index scores in DLBCL. *Eastern Journal Of Medicine*. 2019;24:325-9.
17. Çiftçiler R, Ciftçiler AE, Selim C. Evaluation of the association between serum danger molecules at diagnosis and survival outcomes in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Med Int (Lond)*. 2025;5:25.
18. Jain P, Sargent RL, Konoplev SN, Benjamini O, Kantarjian H, Kadia T. Multiple recurrent extra-medullary relapses of high-grade diffuse large B-cell lymphoma presenting in acute leukemic phase. *Am J Hematol*. 2013;88:433-4.
19. Ramalingam TR, Uthayasuriyan R, Prabhakar V, Vaidhyanathan L. CD19 negative diffuse large B-cell lymphoma presenting in leukemic phase. *Cytometry B Clin Cytom*. 2023;104:331-3.
20. Carulli G, Ciancia EM, Caracciolo F, Sammuri P, Domenichini C, Ferreri MI, et al. A rare case of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in leukemic phase and positive for CD13. *Hematol Rep*. 2018;9:7437.
21. Sinkoff J, Olteanu H, Peterson JF, Shah NN. Leukemic phase and CSF involvement of diffuse large B-cell lymphoma with a complex karyotype including a TP53 deletion. *Clin Case Rep*. 2017;6:235-7.
22. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*. 2019;134:1024-36.