

Łukasz Targoński<sup>1</sup>, Dorota Kwapisz<sup>2</sup>, Grzegorz Rymkiewicz<sup>3</sup>, Jan Walewski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup>Pracownia Cytometrii Przepływowej Zakładu Patologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN) — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie w doświadczeniu jednego ośrodka

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) — clinical features, diagnosis, and treatment in the experience from a single institution

## Adres do korespondencji:

Lek. Łukasz Targoński  
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
Tel.: +48 (22) 546 32 48  
Faks: +48 (22) 546 32 50  
e-mail: Ltargonski@coi.waw.pl

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadko rozpoznawaną i bardzo źle rokującą chorobą rozrostową wywodzącą się z prekursorów plazmocytydnych komórek dendrytycznych. W pracy opisano doświadczenia Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie wynikające z leczenia chorych w latach 2006–2012, u których stwierdzono tę rzadką jednostkę chorobową.

**Materiał i metody.** Grupa chorych liczyła 7 osób, w tym 4 mężczyzn. Mediana wieku chorych to 68 lat (37–78 lat). Objawem podstawowym były u wszystkich zmiany skórne, ale stwierdzano też wtórne zajęcie węzłów chłonnych ( $n = 3$ ), krwi obwodowej ( $n = 1$ ) i szpiku ( $n = 3$ ). Chorobę rozpoznano na podstawie charakterystycznego obrazu immunofenotypowego w badaniu histopatologicznym i cytometrycznym uzyskanym ze skóry, krwi obwodowej oraz szpiku (CD 4+/CD56+:  $n = 7$ , CD 123+:  $n = 3$ ).

**Wyniki.** U 3 chorych początkowo błędnie rozpoznano czerniaka w innych ośrodkach diagnostycznych. Trzech chorych otrzymało chemioterapię stosowaną w przypadkach chłoniaków nie-Hodgkina, u 3 zastosowano programy przewidziane dla ostrej białaczki szpikowej. Jeden chory otrzymał chemioterapię stosowaną w ostrej białaczce limfoblastycznej, a następnie został poddany allotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego, pozostaje w całkowitej remisji, a jego czas przeżycia wynosi 80 miesięcy. Mediana całkowitego przeżycia pozostałych 6 chorych niepoddanych przeszczepieniu wyniosła 3,5 miesiąca (1,5–20 miesięcy).

**Wnioski.** Zróżnicowany obraz kliniczny utrudnia rozpoznanie tej jednostki chorobowej, a optymalny sposób leczenia nie jest ustalony i wymaga dalszych badań. Zwraca uwagę dobry wynik leczenia pacjenta poddanego alloprzeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

**Słowa kluczowe:** nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych, BPDCN, seria przypadków, zajęcie skóry, SCT

## ABSTRACT

**Introduction.** Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is rarely diagnosed proliferative disease with very poor prognosis originating from the precursors of plasmacytoid dendritic cells.

**Materials and methods.** In this study, we report on 7 patients diagnosed and treated at our institution between 2006 and 2012. Median age of patients was 68 years (range 37–78 years), and 4 were men. All patients presented with a skin lesion, with additional secondary lymph nodes ( $n = 3$ ), peripheral blood ( $n = 1$ ) and bone marrow involvement ( $n = 3$ ). Disease was diagnosed based on typical immunophenotypical features in histopathological and flow cytometry examination of skin, blood or bone marrow (CD 4+/CD56+:  $n = 7$ , CD 123+:  $n = 3$ ).

**Results.** Three patients were initially diagnosed with melanoma. Three of patients were treated with non-Hodgkin lymphoma-directed chemotherapy, three other — acute myeloid leukemia chemotherapy and one with acute lymphoblastic leukemia-type treatment. Median overall survival of non transplanted patients ( $n = 6$ ) was 3.5 months (range 1.5–20 months), while patient allografted from related donor, treated with acute lymphoblastic leukemia-type chemotherapy, remains in complete remission until now (OS = 80 months).

**Conclusion.** This rare entity is a diagnostic challenge and needs dedicated clinical studies to establish appropriate therapy. Of note is a good outcome of a single patient after allogeneic stem cell transplantation.

**Key words:** blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN, case series, cutaneous involvement, SCT

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 6: 230–238

## Wstęp

Nowotwór z blastycznych plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych (BPDCN, *blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm*) jest złośliwym rozrostem z prekursorów plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych, który wyjściowo rozwija się w skórze, a następnie zajmuje wtórnie węzły chłonne, krew obwodową oraz szpik [1]. Plazmocytoïdne komórki dendrytyczne w prawidłowo funkcjonującym organizmie ludzkim produkują interferon typu 1, wspomagając jego obronę przed wirusami [2]. Niedawno stwierdzono także, że zarówno plazmocytoïdne, jak i mieloidalne komórki dendrytyczne wywodzą się z jednego wspólnego prekursora komórki dendrytycznej [3].

Nowotwór ten jeszcze do niedawna był znany pod wieloma innymi nazwami, m.in.: chłoniak z blastycznych komórek NK (*natural killer*) — *blastic NK-cell lymphoma*, agranularny CD4+/CD56+ nowotwór hematodermiczny (*agranular CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm*). Do chwili obecnej jest także często mylnie rozpoznawany jako czerniak, ostra białaczka szpikowa o prezentacji pozaszpikowej (AML, *myeloid sarcoma*) czy skórny chłoniak z limfocytów T lub NK (T/NK-NHLs, *T/NK-non Hodgkin lymphomas*), gdyż obraz kliniczny, jak i cechy immunofenotypowe tego nowotworu czasami przypominają powyższe jednostki. W klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 r. wspomniana jednostka chorobowa została przypisana do nowotworów przypominających plazmocytoïdne komórki dendrytyczne i umieszczono ją w rozdziale dotyczącym „ostrych białaczek szpikowych oraz związanych z nią nowotworów komórek prekursorowych” [1].

Nowotwór z blastycznych plazmocytoïdnych komórek dendrytycznych nie koreluje z konkretną rasą ani grupą etniczną. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (stosunek 3,3:1), a wiek, w którym ta rzadka choroba dotyka chorych, to zwykle 7. dekada życia, chociaż może wystąpić także u dzieci [1]. Według danych retrospektywnych częstość rozpoznawania tego schorzenia sklasyfikowanego obecnie jako BPDCN wynosi, na przykładzie danych ze Stanów Zjednoczonych, mniej niż

50 przypadków rocznie [4]. Patogenezy tego nowotworu jeszcze nie poznano — nie potwierdzono wpływu zakażenia wirusem Epsteina-Barr. Immunofenotyp komórek nowotworowych obejmuje ekspresję antygenów CD4, CD56, CD43, CD45RA, CD45 [białko powierzchniowe (CD, *cluster of differentiation*)], a także markerów związanych z komórkami dendrytycznymi — CD123, TCL-1 (występujących również w T/NK-NHLs i AML) [5]. Ponadto, zazwyczaj nie występują inne antygeny CD związane z liniami mielo- i limfoidalną. Zdarzają się jednak postacie nietypowe, np. bez ekspresji antygeny CD 56 [1]. Skóra jest zwykle pierwszym umiejscowieniem choroby u prawie wszystkich chorych. Zdarzają się jednak postacie bez jej zajęcia [6, 7]. Zmiany skórne mogą być zróżnicowane — od pojedynczych do mnogich; od plamek, sinych wykwitów przypominających podbiegnięcia krwawe do guzków. Po okresie wystąpienia zmian skórnych dochodzi do fazy uogólnienia się choroby w postaci zajęcia węzłów chłonnych, szpiku i krwi obwodowej, co powoduje pojawienie się cytopenii obwodowych (zwłaszcza małopłytkowości). Podstawową metodą leczenia chorych na BPDCN jest chemioterapia: wielolekowe schematy chemioterapii, które są stosowane zarówno w leczeniu ostrej białaczki szpikowej, limfoblastycznej, jak i chłoniaków, umożliwiają uzyskanie remisji u 80–90% chorych. Po początkowym okresie remisji szybko następuje wznowa choroby, często w skórze, w tkankach miękkich oraz nierzadko w ośrodkowym układzie nerwowym, co prowadzi do szybkiego pogorszenia się stanu chorego, a w fazie białaczkowej doprowadza do jego śmierci [1]. Postęp choroby jest agresywny, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi 12–14 miesięcy i nie zależy od początkowego obrazu klinicznego nowotworu [1]. Długotrwałe przeżycia występują w nielicznych przypadkach zastosowania programów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu ostrych białaczek, a następnie allotransplantacji komórek krwiotwórczych w pierwszej całkowitej remisji [3, 8, 9]. W pracy przedstawiono doświadczenia związane z rozpoznawaniem oraz leczeniem chorych na tę rzadką jednostkę chorobową w Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w ostatnich latach.

## Materiały i metody

Przeszukano bazę wyników histopatologicznych Centrum Onkologii — Instytutu z okresu 2006–2012 r. w celu zidentyfikowania chorych z rozpoznaniem BPDCN. Do oceny nie włączono przypadków: stanowiących jedynie konsultacje dla innych ośrodków, 1 chorej z rozpoznaniem nowotworu bliżej nieokreślonego wywodzącego się z komórek dendrytycznych oraz 1 chorej z rozpoznaniem nowotworu z mieloidalnych komórek dendrytycznych. Ostatecznie poddano szczegółowej ocenie 7 chorych z rozpoznaniem BPDCN oraz z rozpoznaniem chłoniaka z blastycznych komórek NK. Dane dotyczące rozpoznania, obrazu klinicznego choroby, stopnia zaawansowania i leczenia uzyskano z dokumentacji szpitalnej. Rozpoznanie ustalano na podstawie badania histopatologicznego wycinków skóry, badań cytometrycznych zawiesiny komórek uzyskanych dzięki biopsji cienkoigłowej guzów skóry, krwi obwodowej oraz szpiku. Wszystkie diagnozy histopatologiczne zostały postawione przez hematopatology i specjalistę w zakresie cytometrii przepływowej Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie.

## Wyniki

U wszystkich 7 chorych (4 mężczyzn, 3 kobiety) rozpoznano nowotwór z blastycznych plazmacytoidnych komórek dendrytycznych na podstawie badania histopatologicznego i/lub cytometrycznego materiału pochodzącego ze zmian skórnych, krwi obwodowej i szpiku. W tabeli 1 zawarto dane dotyczące obrazu klinicznego oraz wyniki badania morfologii krwi wykonanej w chwili rozpoznania choroby. Mediana (zakres) wieku wynosiła 68 (37–78) lat. U wszystkich chorych zmiany skórne były pierwszym i dominującym umiejscowieniem nowotworu. U 3 spośród 7 chorych ustalono początkowo błędne rozpoznanie czerniaka w innych ośrodkach diagnostycznych, a po weryfikacji rozpoznania w Centrum Onkologii, ostatecznie rozpoznano u nich BPDCN. Początkowo zwykle

stwierdzano zmiany skórne o czerwonawym, sinawym czy wręcz czarnym zabarwieniu, o charakterze plamistego czy grudkowego nacieku w jednej lub kilku okolicach ciała (zwykle klatka piersiowa oraz kończyny) (ryc. 1–4).

U 1 chorej z wstępnym rozpoznaniem czerniaka zmiany skórne na twarzy napromieniono i uzyskano przejściowo częściową remisję. U 3 chorych wykazano zajęcie węzłów chłonnych (w badaniach obrazowych lub histopatologicznych), u pozostałych nie stwierdzono zajęcia węzłów lub ich nie weryfikowano z powodu pilności wdrożenia chemioterapii. U 1 chorego stwierdzono niewielkie (1% komórek jednojądrzastych) zajęcie krwi obwodowej w badaniu cytometrycznym. U 3 z 6 chorych wykazano zajęcie szpiku, które mogło być powodem stwierdzanej u dwojga z nich małopłytkowości oraz niedokrwistości w chwili rozpoznania. Nieznaczna leukocytozę zaobserwowano u 2 chorych, w tym u 1 chorego z zajęciem krwi obwodowej przez klon komórek nowotworowych obecny także w szpiku. Małopłytkowość wystąpiła u 5 chorych, ale tylko u 3 liczba płytek była mniejsza niż  $100 \times 10^9/l$ . Niedokrwistość wykazano u większości chorych.

Immunofenotyp BPDCN charakteryzuje się ekspresją antygenów CD4 i CD56. U wszystkich chorych leczonych w naszym ośrodku to kryterium zostało spełnione. Inny antygen, typowo związany z plazmacytoidnymi komórkami dendrytycznymi, to CD123. U 3 chorych na 3 zbadanych wykazano jego ekspresję (ryc. 5).

Wśród antygenów limfoidalnych i mieloidalnych ekspresja CD7 i CD33 jest względnie częsta, niektóre przypadki BPDCN są CD2-, CD36- i CD38-pozytywne. Charakterystyczna jest także nieobecność innych antygenów linii mielo- (MPO, CD13, CD16, CD117), limfoidalnej (CD3, CD5, CD8, CD19, CD20, CD22, CD79a) i komórek prekursorowych (CD34); w opisanej grupie chorych nie wykazano tych antygenów (ryc. 6).

Transferaza deoksynukleotydów terminalnych (TdT, *terminal deoxynucleotidyl transferase*), enzym komórek prekursorowych, obecna zwykle u około 1/3 pacjentów [1] na subpopulacji komórek nowotworowych, w opisa-

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

Lp.	Płeć/ wiek	Zajęcie				Leukocyty $10^9/l$	Hemoglobina [g/dl]	Płytki krwi $10^9/l$
		Skóry	Węzłów	Krwi	Szpiku			
1	M/78	+	+	–	–	12,97	11,6	71
2	K/76	+	Brak danych	–	17% (FCM)	7,83	9,9	68
3	M/56	+	Brak danych	–	–	3,08	9,8	146
4	K/75	+	–	–	Brak danych	4,26	14,4	131
5	M/37	+	+	–	–	3,96	15,4	251
6	K/68	+	+	1% (FCM)	0,4% (FCM)	10,48	11,6	24
7	M/53	+	–	– (FCM)	0,27% (FCM)	4,52	13,6	209

FCM (*flow cytometry*) — cytometria przepływowa; – brak zmian; + zmiany obecne





Rycina 1. Zmiany skórne okolicy czołowej pacjentki nr 4



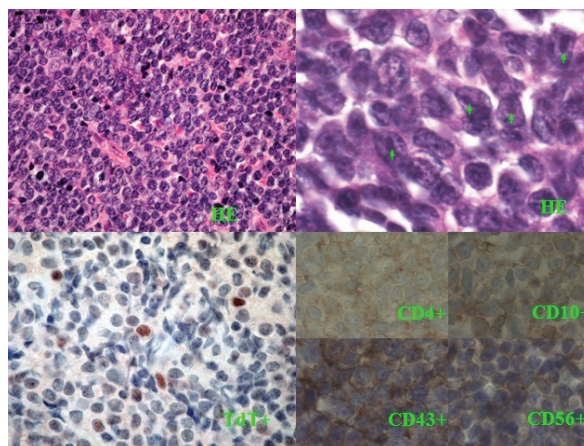
Rycina 2. Guz skórny okolicy lędźwiowej pacjenta nr 5



Rycina 3. Zmiany skórne okolicy pleców pacjenta nr 2



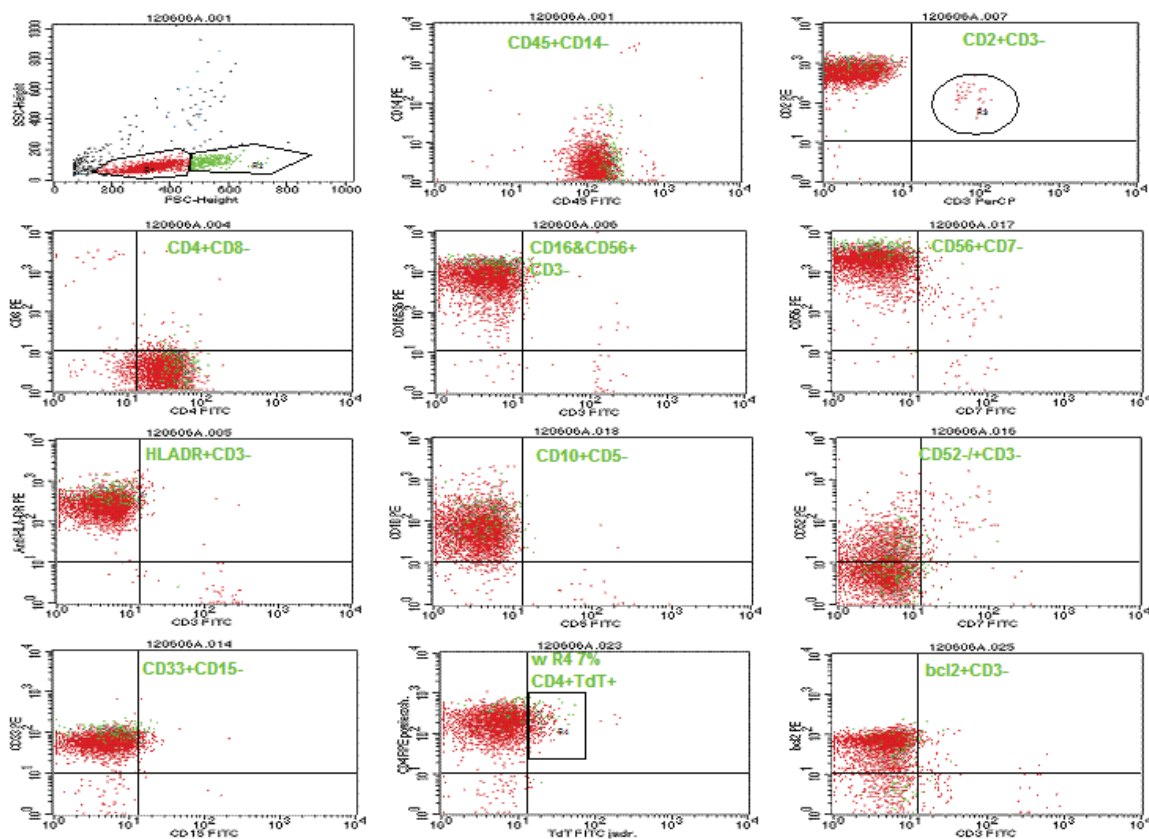
Rycina 4. Zmiany skórne okolicy pleców pacjenta nr 6



Rycina 5. Obraz histopatologiczny (HE, górny rząd) i immunohistochemiczny (dolny rząd) pacjenta nr 5 z nowotworem z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN). Obraz histopatologiczny charakteryzuje się rozlanym monomorficznym naciekiem złożonym ze średniej wielkości komórek blastycznych z nieregularnym jądrem, przejrzystą chromatyną z jednym do kilku drobnych jąder (drobne zielone strzałki). Obraz niezróżnicowanych blastów (barwienie HE, naciek skóry, powiększenia  $\times 200$  i  $\times 1000$ ). Komórki nowotworowe są immunohistochemicznie pozytywne na TdT (powiększenie  $\times 200$ ), CD4, CD10, CD56 i CD43 (powiększenie  $\times 400$ )

nej w niniejszej pracy grupie chorych obecna była u 3 na 5 przebadanych na jej obecność.

Wyniki leczenia chorych z zastosowaniem chemioterapii, po której nie następuje transplantacja komórek krwiotwórczych w pierwszej remisji choroby, są niezadowolające [8, 10]. W opisanym w niniejszej pracy grupie chorych tylko 1 pacjent był poddany allotransplantacji po leczeniu według protokołu GMALL T-LBL 2004 (*German Multicenter Adult ALL Study Group* — Niemiecka Grupa Badawcza Leczenia Ostrego Białaczki Limfoblastycznych u Dorosłych). Chory ten otrzymał leczenie wstępne (prefazę), indukcję remisji, profilaktyczną radioterapię ośrodkowego układu nerwowego oraz 2 fazy konsolidacji; wykonywano także punkcje lędźwiowe z podawaniem leków dokanałowo. Leczenie przebiegło pomyślnie, u pacjenta osiągnięto szybko całkowitą remisję zmian nowotworowych, a w 2006 r. poddano go allotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego w innym ośrodku i pozostaje on w nieprzerwanej remisji. Dotychczas jest to jedyny wyleczony chory. Pozostali pacjenci otrzymywali przeważnie programy chemioterapii stosowane w leczeniu chłoniaków — CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub IVAC (ifosfamid, etopozyd, arabinozyd cytozynowy), początkowo z dobrym efektem, ale szybką progresją po leczeniu. Część chorych otrzy-



Rycina 6. Analiza cytometryczna nowotworu z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych (BPDCN) uzyskana dzięki FNAB guza skóry pacjenta nr 5. Na wykresie FSC/SSC, komórki nowotworowe są małe (czerwone) i średniej wielkości schematycznie zielone. CD45 vs. CD14, komórki nowotworowe wykazują obniżoną ekspresję CD45(+ ↓) w stosunku do nielicznych komórek limfoidalnych (na prawo na osi poziomej). Komórki BPDCN charakteryzowały się immunofenotypem (antygenu przedstawiono na rysunku zostały opisane niebieską czcionką): CD45(+)/CD45RA(+)/CD2(+ ↑) / CD4(+)/CD16&CD56(+)/CD56(+)/HLADR(+)/CD10(+)/CD43(+)/CD44(+)/CD33(+)/CD99(+)/CD38(+)/CD62L(+)/BCL2(+)/CD52(-/+ ↓) /pan-T(-):[CD3(-)/CD5(-)/CD7(-)/CD8(-)/CD25(-)/TcR(-)/CD45RO(-)], CD1a(-)/CD13(-)/CD15(-)/CD34(-)/MPO(-)/CD95(-)/TdT(-/+). W kółku przedstawiono limfocyty T CD3(+)/CD2(+ ↓) dla porównania z wyższą ekspresją CD2(+ ↑) na BPDCN. W kwadracie przedstawiono nieliczne komórki BPDCN z ekspresją TdT(+). Wykresy punktowe

mała także chemioterapię analogiczną do stosowanej w indukcji remisji AML, a więc schemat „3 + 7” (3 podania daunorubicyny i 7 podań arabinozydu cytozyny), jednak w jednym przypadku uzyskano tylko częściową remisję zmian, po której nastąpiła progresja i zgon, a w drugim — częściową remisję zmian po pierwszym cyklu chemioterapii, jednak chory zmarł z powodu wstrząsu septycznego. Kolejny pacjent uzyskał całkowitą remisję zmian skórnych po indukcji „3 + 7”, a następnie otrzymał konsolidację z zastosowaniem programu HAM (duże dawki cytarabiny i mitoksantron). Chory ten miał zgodnego antygenowo brata i wstępnie został zakwalifikowany do allotransplantacji komórek krwiotwórczych. U chorych, u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu programów chemioterapii przeznaczonych dla chorych na chłoniaki, stosowano w naszym ośrodku inne programy tego rodzaju różniąc

ce się składem cytostatyków i uzyskano czas przeżycia całkowitego dłuższy niż u chorych leczonych wyjściowo z zastosowaniem programów dla ostrych białaczek szpikowych. Jednak mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych niepoddanych allotransplantacji wyniosła tylko 3,5 miesiąca (1,5–20 miesięcy). Metody i wyniki zastosowanego leczenia przedstawiono w tabeli 2.

## Dyskusja

Nowotwór z blastycznych plazmocytydnych komórek dendrytycznych stanowi do chwili obecnej jednostkę chorobową nie do końca poznaną.

Do czasu ustalenia obecnej nazwy choroby w 2008 r. i umieszczenia jej w rozdziale „ostrych białaczek szpikowych i powiązanych z nimi nowotworów z komórek

Tabela 2. Metody i wyniki leczenia pacjentów

Lp.	Chemioterapia I linii	Odpowiedź na I linię	Czas do nawrotu (miesiące)	Programy kolejnych linii leczenia	Allo-HCT	Czas przeżycia (miesiące)
1	CVP × 6	PD	–	CHL, CTX + DX	–	17
2	CVP × 1	Brak danych	–	–	–	1,5
3	MTZ+ARA-C (3 + 7) × 1 + 8 PL (MTX, ARA-C, DX)	PR	–	–	–	2
4	IVAC zredukowany × 2	PR	2	CVP × 1, CNOP × 3, prefaza CTX + DX, indukcja DNR + ARA-C, konsolidacja — ARA-C, MEVA zredukowany × 1	Nie	20 miesięcy
5	GMALL T-LBL 2004: prefaza (CTX + DX, PL — MTX, DX), indukcja I (DNR, VCR, DX, PEG-Asp), indukcja II (CTX, 6MP, ARA-C), profilaktyczna RT OUN, konsolidacja I (DX, VND, MTX, VP-16, ARA-C), konsolidacja II MTX, PEG-Asp, 6 MP	CR	–	–	22.01.2006 brat zgodny	80 +
6	ARA-C + MTZ (3 + 7)	PD	–	–	Nie	4
7	DNR + ARA-C (3 + 7), HAM	CR	–	–	W planie	3 +

CR (*complete remission*) — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — częściowa remisja; PD (*progression of the disease*) — progresja choroby; allo-HCT (*allogeneic hematopoietic cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych; CVP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednison; CHL — chlorambucyl; CTX — cyklofosfamid; Dx — deksametazon; MTZ — mitoksantron; Ara-C — arabinozyd cytozynny; PL — punkcja łądźwiowa; MTX — metotreksat; IVAC — ifosfamid, etopozyd, arabinozyd cytozynny; CNOP — cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednison; DNR — daunorubicyna; MEVA — metotreksat, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna; GMALL T-LBL 2004 — program leczenia chłoniaka limfoblastycznego/ostrej białaczki limfoblastycznej Niemieckiej Grupy Badawczej Leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznych u Dorosłych; VNR — winkrystyna; Peg-Asp — pegylowana postać asparaginazy; 6MP — 6-merkaptopuryna; RT OUN — radioterapia ośrodkowego układu nerwowego; VND — windezyna; VP-16 — etopozyd; 3 + 7 — schemat leczenia polegający na podawaniu przez 3 dni doksorubicyny lub mitoksantronu oraz przez 7 dni arabinozydu cytozynny, stosowany m.in. w indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej; HAM — arabinozyd cytozynny, mitoksantron

prekursorowych” ta jednostka chorobowa była określana na podstawie domniemanych klonów patologicznych komórek („*blastic NK-cell lymphoma*”) czy charakterystycznych antygenów na ich powierzchni („*agranular CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm*”) [1]. Obecna nazwa opiera się na ustalonym pochodzeniu komórek nowotworu z plazmocytoidnych komórek dendrytycznych, które fizjologicznie zasiedlają skórę i pełnią między innymi funkcje wspomagające w procesach immunologicznych [2]. Ten rzadki nowotwór wyjściowo prawie zawsze zajmuje skórę w postaci zmian plamistych, grudkowych, zasinienia w jednym lub wielu umiejscowieniach czy zmian guzowatych [3, 10, 11]. Także u opisanych w pracy chorych, w każdym z przypadków, zmiany skórne były głównym, a także pierwszym objawem skłaniającym chorych do szukania pomocy u lekarza. U kilku przedstawionych chorych występujące zmiany skórne o sinawym zabarwieniu zostały błędnie rozpoznane jako naciek czerniaka. W takich sytuacjach wykonanie badań immu-

nofenotypowych zwiększa prawdopodobieństwo ustalenia prawidłowego rozpoznania. Kryteria diagnostyczne zaproponowane przez Garnache-Ottou i wsp. bazują na oznaczeniu antygenów na powierzchni komórek nowotworu [12]. Punktuje się obecność specyficznych antygenów na komórce, a suma powyżej 2 świadczy o rozpoznaniu tej choroby. Podstawą rozpoznania jest obecność następującego wzoru antygenowego: CD4+, CD56+/- (1 pkt). Brak tego wzoru wyklucza rozpoznanie BPDCN. Natomiast do potwierdzenia diagnozy potrzebne jest jeszcze wykazanie obecności co najmniej antygeny CD123 (1 pkt), BDCA-2/CD303 (2 pkt) lub BDCA-4 (1 pkt) [12]. U wszystkich opisanych chorych stwierdzono obecność antygeny CD4 i CD56, u 3 dodatkowo obecność antygeny CD123. Jednocześnie wykluczono obecność antygenów różnicowania komórkowego typowych dla linii limfo- i mieloidalnych, co także jest typowe dla tej jednostki. Nowym antygenem pomocnym w wykryciu tego nowotworu może być wewnątrzkomór-



kowa ekspresja protoonkogenu 1 białaczki T-komórkowej (TCL-1, *T-cell leukemia 1*), co potwierdzono w jednej z prac, wskazując na ten marker jako znaczący i bardzo pomocny przy różnicowaniu BPDCN z innymi ostrymi białaczkami [13].

Kolejnym interesującym markerem BPDCN może stać się białko SPIB (aktywator transkrypcji wspomagający proliferację linii limfocytarnej hematopoezy), które w jednej z prac specyficznie odróżniało komórki BPDCN od innych nowotworów hematologicznych zajmujących skórę [14]. Cytometria przepływowa komórek pobranych ze zmian na skórze, węzłów chłonnych, krwi obwodowej, szpiku czy płynu mózgowo-rdzeniowego oceniona przez doświadczonego patomorfologa pozwala zwykle na wiarygodne rozpoznanie tej choroby. Nowotwór ten przeważnie występuje u chorych około 65. roku życia [8], podobnie jak w przedstawionej w niniejszej pracy grupie (mediana wieku 68 lat). Opisuje się także przypadki zachorowań u dzieci [1]. Ze względu na zbyt małą grupę zgromadzonych chorych autorom zaprezentowanej pracy nie udało się wykazać znaczącej przewagi zachorowań w populacji męskiej, co sugeruje się w innych publikacjach [1, 8, 15]. Jak już wspomniano, skóra nie jest jedyną lokalizacją choroby. W 20–50% nowotwór może w chwili rozpoznania zajmować już węzły chłonne, natomiast zajęcie szpiku czy krwi obwodowej jest zwykle początkowo minimalne. Potwierdzają to obserwacje autorów tej pracy.

Po początkowej, często dobrej, odpowiedzi na chemioterapię choroba ulega szybkiej progresji w skórze, tkankach miękkich, węzłach chłonnych, szpiku, może zająć ośrodkowy układ nerwowy (2 z przedstawionych chorych) oraz w końcowej fazie może mieć obraz białaczkowy. Jednak opisuje się przypadki, w których wyjściowo proces nie dotyczy skóry, a choroba ma postać białaczkową [6, 16]. Rokowanie u chorego z wyjściowo stwierdzoną postacią białaczkową jest podobnie złe jak z postacią skórną [6]. W opisanej grupie chorych nie było przypadków z postacią białaczkową. Natomiast u wszystkich w chwili rozpoznania opisywano zajęcie skóry.

Dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu leczenia chorych na BPDCN. Potwierdzają to artykuły poświęcone opisom pojedynczych przypadków, a także podsumowania grup badawczych [8, 10]. Metody leczenia stosowane u opisanych w tej pracy chorych opierały się na nielicznych danych z piśmiennictwa i własnych doświadczeniach w leczeniu poszczególnych chorych. Aktualnie przyjmuje się, że optymalna taktyka leczenia powinna polegać na jak najwcześniejszej kwalifikacji chorego do allotransplantacji komórek krwiotwórczych po uzyskaniu pierwszej remisji choroby. Potwierdza to retrospektywna analiza Europejskiej Grupy Badawczej Transplantacji Szpiku i Krwi (EBMT, *European Blood and Marrow Transplantation Group*) [8]. Przedstawiono wyniki alloprzeszczenia od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego u 34 chorych. Mediana wieku chorych

wynosiła 41 lat, 56% chorych otrzymało przeszczepienie w pierwszej całkowitej remisji. Trzyletni czas przeżycia całkowitego wyniósł 41%, a przeżycia wolnego od choroby 33%. Na przeżycie wpłynęło wykonanie przeszczepienia w pierwszej całkowitej remisji, natomiast nieznamienne statystycznie okazały się wiek, źródło komórek krwiotwórczych czy obecność przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*). Podobne doniesienia o alloprzeszczeniu ukazały się w wielu innych pracach, potwierdzając dobre wyniki tego sposobu podejścia do leczenia chorego [3, 17, 18]. Według danych retrospektywnych obejmujących 43 chorych na postać białaczkową BPDCN leczonych w 28 ośrodkach włoskich [19], spośród których 41 chorych otrzymało leczenie indukcyjne według programu przewidzianego dla ostrej białaczki szpikowej (26 chorych, 60%) lub limfoblastycznej (15 chorych, 35%), całkowitą remisję choroby uzyskano u 17 chorych (41%), w tym 7 chorych (17%) po leczeniu z zastosowaniem programów przewidzianych dla białaczki szpikowej oraz 10 chorych (24%) po leczeniu typowym dla białaczki limfoblastycznej ( $p = 0,02$ ). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 8,7 miesiąca dla wszystkich chorych, 7,1 miesiąca dla chorych leczonych według programów dla białaczki szpikowej, 12,3 miesiąca dla chorych leczonych według programów dla białaczki limfoblastycznej ( $p = 0,02$ ). Mediana całkowitego przeżycia pacjentów poddanych i niepoddanych alloprzeszczeniu wyniosła, odpowiednio, 22,7 i 7,1 miesiąca ( $p = 0,03$ ). Obserwacje dotyczące opisanej w niniejszej pracy niewielkiej grupy chorych są zbieżne z tymi wynikami. W pracy oceniającej u 5 chorych wyniki przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego w pierwszej lub kolejnych remisjach 4 z nich otrzymało kondycjonowanie o zredukowanej intensywności. Tylko u 1 pacjenta obserwowano nawrót choroby, który leczono zwiększającymi się dawkami limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) z dobrym efektem 17-miesięcznej całkowitej remisji, co sugerowałoby wystąpienie efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL, *graft versus leukemia*). Czterech chorych jest w całkowitej remisji, osiągając czas przeżycia całkowitego 21 miesięcy [17]. Dietrich i wsp. [18] ocenili wyniki leczenia starszych chorych (55.–80. rż.) z zastosowaniem kondycjonowania o zredukowanej intensywności (u 1 chorego w pierwszej linii leczenia, u pozostałych — w kolejnych liniach). U 2 chorych uzyskano długotrwałe remisje: 57 oraz 16 miesięcy. U pozostałych chorych, u których wykonano przeszczepienie w stanie aktywnej choroby, osiągnięto krótkotrwałe remisje, z nawrotem choroby 6 miesięcy i 18 miesięcy po alloprzeszczeniu [17]. W kolejnej pracy opisano 4 chorych, z których u 1 leczonego z zastosowaniem alloprzeszczenia szpiku uzyskano 40-miesięczną całkowitą remisję [10]. Dobre wyniki alloprzeszczenia szpiku w pierwszej remisji całkowitej znalazły potwierdzenie także w niniejszej obserwacji chorego nr 5, który pozostaje w nieprzerwanej

remisji choroby, a jego czas przeżycia wynosi 80 miesięcy. U tego chorego zastosowano program chemioterapii wykorzystywany w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w związku z doniesieniami wskazującymi na skuteczność tych programów w leczeniu BPDCN u dzieci [20]. Gorsze wyniki leczenia z zastosowaniem programów konwencjonalnej mono- i polichemioterapii, takich jak: CVP — cyklofosfamid, winkrystyna, prednison, CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednison, CEV — cyklofosfamid, epirubicyna, winkrystyna, HyperCVAD — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, metotreksat, cytarabina, MTX/Asp — metotreksat, asparaginaza, Ara-C/IDA — cytarabina, idarubicyna, Ara-C/MTZ — cytarabina, mitoksantron, Ara-C/ADM — cytarabina, doksorubicyna, Ara-C/DNR — cytarabina, daunorubicyna, monoterapia Ara-C lub hydroksymocznik, a także radioterapii, wykazano w badaniu Francuskiej Grupy Badawczej Chłoniaków Skórnych. Do badania włączono 47 chorych, a czas przeżycia całkowitego wyniósł 16,7 miesiąca. Jedynie u 8 chorych osiągnięto 2-letnie przeżycie, a tylko u 1 — 5-letnie. Przeżycie było znacznie dłuższe u chorych poddanych przeszczepieniu szpiku (9 — alloprzeszczepienie, 1 — autoprzeszczepienie) [3]. Dwóch chorych z przedstawionej w niniejszej pracy grupy, leczonych programami przeznaczonymi dla chorych z rozpoznaniem chłoniaka, przeżyło 17 i 20 miesięcy. W publikowanych przypadkach allotransplantacji stosowano komórki macierzyste pochodzące zarówno ze szpiku, jak i z krwi obwodowej, a w pojedynczych przypadkach także z krwi pępowinowej [17, 21]. U 2 chorych rozwinęła się potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna zależna od wirusa Epsteina-Barr w 9. i 12. miesiącu po przeszczepieniu komórek krwi pępowinowej. Jest to znane powikłanie po przeszczepieniu komórek krwi pępowinowej, zwłaszcza przy stosowaniu globuliny antytymocytarnej (ATG, *anti-thymocyte globulin*) w przygotowaniu do przeszczepienia [17]. Istnieją także doniesienia o leczeniu kolejnych nawrotów BPDCN u chorego po alloprzeszczepieniu z zastosowaniem wielokrotnych infuzji limfocytów dawcy (DLI) z dobrą odpowiedzią na zastosowane leczenie [17, 22]. Autotransplantacja komórek krwiotwórczych nie jest metodą rekomendowaną, chociaż obserwowano pojedyncze długoletnie remisje. Sugeruje się, że negatywnym czynnikiem prognostycznym dla wyników leczenia chorego może być delecja regionu 9p21.3, zatem badanie cytogenetyczne z oceną za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) w kierunku tej delecji może dostarczyć istotnej informacji rokowniczej [23].

## Podsumowanie

Nowotwór z blastycznych plazmacytoidnych komórek dendrytycznych stanowi trudne wyzwanie diagno-

styczne i terapeutyczne. Choroba często rozpoczyna się wystąpieniem ograniczonych zmian skórnych, które bywają błędnie rozpoznane jako czerniak, chłoniaki z obwodowych limfocytów T i NK czy *myeloid sarcoma*. Dotychczasowe, nieliczne i rozproszone, doświadczenia z wielu ośrodków, w tym także z ośrodka pracy autorów niniejszego artykułu, wskazują, że optymalnym postępowaniem jest dążenie do osiągnięcia całkowitej remisji z zastosowaniem programów chemioterapii wielolekowej analogicznych do używanych w indukcji i konsolidacji ostrych białaczek limfoblastycznych, a po uzyskaniu optymalnej odpowiedzi na leczenie — przeprowadzenie allotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.

## Piśmiennictwo

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2008; 145–147.
2. Kadowaki N., Antonenko S., Lau J.Y., Liu Y.J. Natural interferon alpha /beta-producing cells link innate and adaptive immunity. *J. Exp. Med.* 2000; 192: 219–226.
3. Dalle S., Beylot-Barry M., Bagot M. i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is transplantation the treatment of choice? *British Journal of Dermatology* 2009; 162: 74–79.
4. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. i wsp. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265.
5. Piccaluga P., Paolini S., Sapienza M., Pileri S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: is it time to redefine the standard of care? *Expert Rev. Hematol.* 2012; 5: 353–355.
6. Rauha M.J., Rahmanb F., Goodc D. i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement: Case series and literature review. *Leukemia Research* 2011; 36: 81–86.
7. Takiuchi Y., Maruoka H., Aoki K. i wsp. Leukemic manifestation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm lacking skin lesion: a borderline case between acute monocytic leukemia. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* 2012; 52: 107–111.
8. Roos-Weil D., Dietrich S., Boumendil A. i wsp. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2013; 121: 440–446.
9. Ham J., Jansse J., Boers J., Kluin P., Verdonck L. Allogeneic stem-cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 102–103.
10. Borchiellini D., Ghibaudo N., Mounier N. i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a report of four cases and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 2012. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04503.x.
11. Chen J., Zhou J., Qin D., Xu S., Yan X. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 27–29.
12. Garnache-Ottou F., Feuillard J., Ferrand C. i wsp. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 624–636.
13. Angelot-Delettre F., Biichle S., Ferrand C. i wsp. Intracytoplasmic detection of TCL1 — but not ILT7 — by flow cytometry is useful for blastic plasmacytoid dendritic cell leukemia diagnosis. *Cytometry* 2012; 81A: 718–724.
14. Montes-Moreno S., Ramos-Medina R., Martínez-Lopez A. i wsp. SPIB, a novel immunohistochemical marker for human blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: characterization of its expression in major hematolymphoid neoplasms *Blood* 2013; 121: 643–647.
15. Ho Jung An, Dok Hyun Yoon i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a single-center experience. *Ann Hematol.* [Online] 2012. doi: 10.1007/s00277-012-1614-z.
16. Takiuchi Y., Maruoka H., Aoki K. i wsp. Leukemic manifestation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm lacking skin lesion: a borderline case between acute monocytic leukemia. *J. Clin. Exp. Hematopathol.* 2012; 52: 107–111.



17. Unteregger M., Valentin A., Zinke-Cerwenka W. i wsp. Unrelated SCT induces long-term remission in patients with blastic plasmacytoid DC neoplasm. *Bone Marrow Transplantation* 2012.
18. Dietrich S., Andrusis M., Hegenbart U. i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (BPDC) in elderly patients: results of a treatment algorithm employing allogeneic stem cell transplantation with moderately reduced conditioning intensity. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 1250–1254.
19. Pagano L., Valentini G.C., Pulsoni A. i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013; 98: 239–246.
20. Jegalian A., Buxbaum N., Facchetti F. i wsp. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95: 1873–1879.
21. Ramanathan M., Cerny J., Yu H., Woda B. A combination treatment approach and cord blood stem cell transplant for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica* 2013; 98: 3.
22. Steinberg A., Kansal R., Wong M. i wsp. Good clinical response in a rare aggressive hematopoietic neoplasm: plasmacytoid dendritic cell leukemia with no cutaneous lesions responding to 4 donor lymphocyte infusions following transplant. *Case Reports in Transplantation [Online]* 2011. doi:10.1155/20110651906.
23. Lucioni M.M., Novara F., Fiandrino G., Riboni R., Fanoni D. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood* 2011; 118: 4591–4594.