

# Опухоль из бластных плазмоцитоподобных дендритических клеток

Т.Т. Валиев<sup>1,4</sup>, Г.З. Серегин<sup>1</sup>, И.Н. Серебрякова<sup>2</sup>, О.А. Чернышева<sup>2</sup>, Н.А. Купрышина<sup>2</sup>, А.Д. Палладина<sup>2</sup>, Е.Н. Шолохова<sup>2</sup>, Д.И. Чеботарев<sup>3</sup>, Ж.В. Трацевская<sup>3</sup>, С.Н. Михайлова<sup>1</sup>, М.Б. Дорошенко<sup>1</sup>, Н.Н. Тупицын<sup>2</sup>, Б.В. Курдюков<sup>1</sup>, А.В. Попа<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Опухоль из бластных плазмоцитоподобных дендритических клеток (ОБПДК) – крайне редкий вариант гемобластоза. Представления о его клеточном происхождении драматически менялись по мере появления новых данных о молекулярно-биологических и иммунологических характеристиках опухоли. В работе рассмотрены клинические особенности ОБПДК, цитологические, морфо-иммунологические и молекулярно-генетические критерии диагностики ОБПДК. С учетом редкой встречаемости ОБПДК, весьма сложной диагностики, требующей постановки расширенной диагностической панели антител, стандартные терапевтические подходы не разработаны. Используются протоколы химиотерапии острого лимфобластного и острого миелоидного лейкоза с/без последующей аутологичной/аллогенной трансплантации костного мозга, но результаты остаются неудовлетворительными. Впервые в отечественной литературе приводится описание ОБПДК у ребенка 14 лет. Представлена детальная клиническая характеристика этой редкой опухоли, результаты дерматоскопии, гистологические, иммунологические и ее молекулярные особенности с дифференциально-диагностическими позициями. Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** опухоль из бластных плазмоцитоподобных дендритических клеток, диагностика, лечение

Валиев Т.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 79–89. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-79-89

## Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

T.T. Valiev<sup>1,4</sup>, G.Z. Seregin<sup>1</sup>, I.N. Serebryakova<sup>2</sup>, O.A. Chernyshova<sup>2</sup>, N.A. Kupryshina<sup>2</sup>, A.D. Palladina<sup>2</sup>, E.N. Sholokhova<sup>2</sup>, D.I. Chebotaryov<sup>3</sup>, Zh.V. Tracevskaya<sup>3</sup>, S.N. Mikhailova<sup>1</sup>, M.B. Doroshenko<sup>1</sup>, N.N. Tupitsyn<sup>2</sup>, B.V. Kurdyukov<sup>2</sup>, A.V. Popa<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Supplementary Vocational Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Training of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

<sup>5</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is an extremely rare hematologic malignancy. Our view of the cellular origins of this kind of tumor has been changing dramatically with the emergence of new data on the molecular biological and immunological characteristics of the tumor. This article discusses the clinical features of BPDCN, as well as the cytological, morphological-immunological and molecular genetic criteria for BPDCN diagnosis. Taking into account the rare incidence of BPDCN, as well as its rather complex diagnostic procedure, which requires an extended diagnostic antibody panel, standard methods of therapy have not been developed. Chemotherapy protocols for acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia are used, with/without subsequent autologous/allogeneic bone marrow transplantation, but the results remain unsatisfactory. For the first time in Russian cancer research, this article provides a description of BPDCN in a 14-year-old child. A detailed clinical analysis of this rare tumor is provided, as well as dermatoscopy results and a description of the histological, immunological and molecular features of BPDCN, from the point of view of differential diagnosis. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

**Key words:** blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, diagnosis, treatment

Valiev T.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 79–89. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-79-89

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 08.07.2019

Принята к печати 19.08.2019

### Контактная информация:

Валиев Тимур Теймуразович,  
д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов, НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.  
Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24  
E-mail: timurvaliev@mail.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Received 08.07.2019

Accepted 19.08.2019

### Correspondence:

Timur T. Valiev, MD, PhD, senior research scientist, Department of Hemoblastoses Chemotherapy, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russian Federation. Address: 115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24  
E-mail: timurvaliev@mail.ru

Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток (ОБПДК) впервые была выделена в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году. При пересмотре морфоиммунологических данных и клинических особенностей гемопоэтических опухолей, оказалось, что ранее ОБПДК относилась к группе NK-клеточных опухолей и обозначалась как агранулярная CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> гематодермальная опухоль, бластная NK-клеточная лимфома, лейкоз из агранулярных CD4<sup>+</sup> NK-клеток, бластная NK-клеточная лимфома/лейкоз [1, 2]. Тем не менее лимфоидная природа ОБПДК до сих пор вызывает сомнения, поскольку при анализе профиля экспрессии генов показано ее биологическое родство с миелоидными опухолями.

Несмотря на существующие противоречия относительно биологической природы опухоли, совершенно очевидно, что ОБПДК – крайне редкое, агрессивное опухолевое заболевание гемопоэтической природы, происходящее из предшественников плазмцитоподобных дендритических клеток («профессиональные» клетки, продуцирующие интерферон I типа), участвующих во врожденном иммунном ответе [3–5].

В связи с редкой встречаемостью, изменением представлений о патогенезе ОБПДК и меняющейся номенклатурой оценить заболеваемость ОБПДК крайне сложно [6]. В соответствии с разрозненными данными в Европе и США частота ОБПДК в структуре гемопоэтических новообразований среди всех возрастных групп пациентов составляет 0,44%. Заболевают преимущественно мужчины (в 2,5–3,3 раза чаще женщин). Средний возраст заболевших варьирует от 60 до 70 лет [7–9]. Однако описаны случаи возникновения опухоли в более молодом, в том числе детском возрасте [10, 11].

В клинической картине ОБПДК обращают на себя внимание гетерогенные поражения кожи. Элементы могут быть представлены солидными или множественными безболезненными очагами, различающимися по цвету и форме: макулами, узелками или сливными инфильтратами с фиолетовым оттенком, напоминающими синяки, геморрагии. Солидные кожные проявления чаще локализуются на лице и нижних конечностях, достигая более 10 см в диаметре. Во всех случаях без проведения лечения элементы поражения кожи имеют тенденцию к распространению [9, 12, 13]. Среди всех первичных лимфом кожи ОБПДК составляет примерно 0,7%. При этом имеются случаи заболевания без инициального поражения кожи, в том числе лейкоэмические формы (с первичным вовлечением костного мозга), составляющие менее 1% всех острых лейкозов [7, 14–16].

При поражении костного мозга в крови определяются тромбоцитопения, анемия, обнаруживаются опухолевые клетки. Реже при ОБПДК происходит вовлечение лимфатических узлов, селезенки, центральной нервной системы, миндалин, печени, мягких тканей, околоносовых пазух, легких, глаз [9, 17–21].

При гистологическом исследовании пораженной ткани опухолевый инфильтрат представлен плеоморфными клетками. В случаях поражения кожи опухолевые клетки инфильтрируют дерму, в меньшей степени – эпидермис и подкожную клетчатку. Клеткам присуща неправильная форма ядра с равномерным распределением нежного хроматина, 1–3 ядрышками, и скудное или умеренное количество цитоплазмы [22]. При биопсии вовлеченного лимфатического узла гистологически определяется диффузный рост опухоли в интерфолликулярной и медуллярной зонах, при этом В-зоны лимфатического узла интактны. При поражении костного мозга морфологическая картина вариабельна: опухолевые клетки могут располагаться в виде очажков среди элементов миелопоэза, а также диффузно выполнять костномозговые полости. Кроветворная ткань на сохранных участках – с признаками реактивной дисплазии, в частности, с явлениями реактивного дисмегакариоцитопоэза. Для опухолевых клеток, обнаруживаемых в периферической крови или аспиратах костного мозга, характерно присутствие мелких вакуолей вблизи цитоплазматической мембраны [22].

При цитохимическом исследовании опухолевых клеток отмечены негативные реакции с альфа-нафтил бутират эстеразой, хлорацетат эстеразой и миелопероксидазой.

Иммуногистохимическое исследование позволяет определить экспрессию опухолевыми клетками CD4, CD56, CD43, CD45RA в совокупности как минимум с одним маркером, ассоциированным с плазмцитоподобными дендритическими клетками: CD123, TCL1, CD2AP, CD303/BDCA2 и интерферон I тип-зависимая молекула MX1. Кроме того, определяется экспрессия TCF4 (транскрипционного фактора, играющего важную роль в развитии плазмцитоподобных дендритических клеток). Некоторые случаи характеризуются положительной реакцией с CD5, CD2, CD36, CD38, CD79a, CD33, CD68 – маркерами, типичными для зрелых плазмцитоподобных дендритических клеток (ПДК), обнаруживаемыми в 50–80% случаев [6, 8, 23–26]. *Granzyme B*, *perforin*, TIA1 и другие цитотоксические молекулы при иммуногистохимическом исследовании на клетках опухоли не определяются. Реакции с антителами к миелопероксидазе, CD3, CD13, CD16, CD19, CD20, *lysozyme*; EBV в опухолевых клетках негативны [27]. ОБПДК может

характеризоваться экспрессией и других антигенов, не типичных для нормальных ПДК, таких как BCL6, BCL2, IRF4 [28]. В 25–30% (чаще у детей) определяется S100. Не менее вариабельна экспрессия опухолевыми клетками TdT, которая определяется в 10–80% клеток. По данным иммуногистохимического исследования, экспрессия CD34 на клетках ОБПДК не выявляется, но при проведении проточной цитофлуориметрии в случаях поражения костного мозга экспрессию CD34 обнаруживают у 17% пациентов. Индекс пролиферативной активности, оцениваемый при реакции с антителами к Ki-67, составляет от 20 до 80%. Подобная вариабельная экспрессия маркеров опухолевыми клетками может отражать формирование субклонов, которые появляются в ходе онкогенеза ОБПДК.

Дифференциальная диагностика ОБПДК должна проводиться с лимфомами, острыми лимфобластными и миелоидными лейкозами, а также с широким спектром заболеваний, сопровождающихся пролиферацией зрелых плазматоидных дендритических клеток (ПЗПДК). Это состояние отличается морфологической зрелостью ПДК и отсутствием экспрессии CD56; клинически манифестирует поражением кожи: макулами, папулами, реже узелками, в совокупности с вовлечением лимфатических узлов и/или инфильтрацией костного мозга. ПЗПДК неизменно ассоциирована с миелоидным новообразованием – чаще хроническим миеломоноцитарным лейкозом, миелодиспластическим синдромом или ОМЛ [5, 29, 30]. При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) и миелоидных саркомах, особенно вариантах с моноцитоидной дифференцировкой, возможна экспрессия CD4, CD56, CD123, что требует использования расширенной дифференциальной диагностической панели антител при проведении иммуногистохимического исследования и цитогенетического анализа для установления диагноза ОБПДК.

Хромосомные aberrации встречаются примерно у 50–60% пациентов с ОБПДК, при этом в 70% случаев отмечены три и более хромосомные аномалии. Наиболее частые повторяющиеся структурные перестройки обнаруживают в хромосомах 12p (12p13), 9 (9p11-p13 и 9q12-q34), 4 (4q34), 13q (13q12-q31), 5q (5q34 или 5q21), 6q, 15q, что соответствует делециям генов-онкосупрессоров, таких как *CDKN1B*, *CDKN2A/CDKN2B*, *RB1* и др. [17, 31, 32]. Отмечены мутации генов, участвующих в процессах метилирования ДНК, – это еще один фактор, патогенетически сближающий ОБПДК с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС).

В ходе онкогенеза при ОБПДК происходит активация сигнальных путей Notch, BCL2 и NF-κapB. Анализ экспрессии генов подтверждает сходство ОБПДК с ОМЛ. *J. Menezes* и соавт. провели

сравнение «молекулярного портрета» ОБПДК с 368 генами, дифференцировано экспрессированными в миелоидных и лимфоидных клетках-предшественниках. Исследование продемонстрировало большее сходство молекулярного профиля ОБПДК с миелоидными предшественниками, однако сравнение профилей ОБПДК, ОМЛ и острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) не позволило однозначно отнести опухоль к ОМЛ, поскольку опухоль разделяет с ОМЛ и ОЛЛ два разных набора deregulированных генов [33]. По результатам таргетного секвенирования выявлены мутации генов, совпадающие с таковыми при миелоидных опухолях. Среди них мутации TET2, TP53, ASXL1, факторов сплайсинга РНК, генов, участвующих в метилировании ДНК и ремоделировании хроматина [34, 35]. В исследовании *J. Taylor* и соавт. изучена мутация с потерей функции фактора сплайсинга ZRSR2 у пациентов с ОБПДК. Исследователи предположили, что более частая встречаемость заболевания у мужчин связана с локализацией ZRSR2 в X-хромосоме [36].

Этиология, лежащая в основе опухолевой трансформации гемопоэтических предшественников при ОБПДК, остается неясной. У 10–20% заболевших до манифестации ОБПДК диагностировались иные клональные гематологические заболевания, включая МДС, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ОМЛ. В совокупности это не исключает возможности трансформации опухолевого клона в ряде случаев и косвенно подтверждает близость заболевания к опухолям миелоидного ряда [9, 12, 17, 37].

Прогноз для ОБПДК крайне неблагоприятный. В настоящее время не существует общепринятого стандарта лечения ОБПДК в связи с редкой встречаемостью заболевания и малым количеством проспективных/ретроспективных исследований применения существующих режимов химиотерапии. Большинство имеющихся сообщений свидетельствует об эффективном достижении полной ремиссии при использовании схем лечения, подобных ОЛЛ (ALL-like), ОМЛ (AML-like) и неходжкинских лимфом (CHOP-like, hyper-CVAD) у взрослого контингента, однако рецидивы с последующей лекарственной устойчивостью неминуемы в абсолютном большинстве случаев с достижением медианы общей выживаемости (ОВ) 12–14 мес. Аллогенная и аутологичная трансплантация ГСК (ТГСК) позволяет продлить общую выживаемость в среднем до 2–4 лет [1, 38, 39].

ОБПДК клинически менее агрессивна при возникновении в раннем возрасте (< 18 лет). В сообщении *A.G. Jegalian* и соавт. среди 25 заболевших детей ОВ составила 75%; бессобытийная выживаемость (БВ) – 64% при средней продолжительности

наблюдения 30 мес. (от 9 мес. до 13 лет). Среди 7 пациентов без инициальных кожных проявлений выживаемость составила 100%, при этом пятеро живы на протяжении 5 лет после установления диагноза, а ТГСК была проведена только двум из них. В числе 18 пациентов с изначальными кожными проявлениями заболевания и доступными данными о периоде наблюдения живы 11 (61%). При этом лечение по ОЛЛ-подобным схемам, соответствующим высокому риску, было проведено 14 пациентам; по НХЛ-подобным – 6; по ОМЛ-подобным режимам – 2 пациентам. Аллогенную ТГСК провели 6 детям; ОВ составила 67% (4 из 6 детей), а у 2 из 4 пациентов ТГСК выполнили после достижения второй полной ремиссии [40]. Факторами неблагоприятного прогноза при ОБПДК оказались низкая экспрессия TdT, CD303<sup>+</sup>, низкий уровень Ki-67, делеции с вовлечением *CDKN2A/B* и мутации генов, ответственных за процессы метилирования ДНК.

Активно изучаются возможности таргетной терапии ОБПДК. Так, в связи с экспрессией BCL2 оказалось биологически оправданно назначение ингибитора BCL2 – препарата венетоклакс, который позволяет получить частичный/полный противоопухолевый ответ (период наблюдения за больными – от 3 до 10 мес.) [41, 42]. Сообщается об эффективности бортезомиба и леналидомида в лечении ОБПДК [43, 44]. С учетом крайне редкой встречаемости ОБПДК и сложностей ее диагностики каждый новый случай представляет большой интерес с клинических и диагностических позиций.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной У., 14 лет, заболел в августе 2018 года: на ягодичной области слева после травмы появилось гиперемированное уплотнение около 2 см в диаметре, которое в течение 2 мес. увеличилось примерно в 2 раза. Одновременно происходило снижение аппетита и массы тела (за 5 мес. на 15 кг). В ноябре 2018 года у ребенка появилось затруднение носового дыхания, он был консультирован педиатром, ЛОР-врачом по месту жительства. При осмотре обнаружено разрастание аденоидных вегетаций; проведена аденэктомия без последующего гистологического исследования (06.12.2018). Через 2 недели после операции появились высыпания на теле, напоминающие синяки. При обращении к дерматологу был рекомендован дексаметазон – 8 мг/сут. Лечение в течение 2 дней (30 и 31 декабря 2018 г.) – без эффекта; пятна распространились на кожу лица, отмечалась выраженная слабость и боли в суставах. Больной обратился в приемное отделение РДКБ по месту жительства, где при обследовании в общем анализе крови было выявлено снижение гемоглобина и тромбоцитов, лимфоцитов:

гемоглобин – 93 г/л; эритроциты –  $3,1 \times 10^{12}/л$ ; тромбоциты –  $128 \times 10^9/л$ ; лейкоциты –  $4,4 \times 10^9/л$ ; гранулоциты – 11,6%; моноциты – 6,2%; лимфоциты – 82,2%; СОЭ – 16 мм/ч. Пациента осмотрели педиатр, детский онколог: предположено заболевание кроветворной системы. Для дообследования, установления диагноза и определения лечебной тактики больной был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (далее – НИИ ДОГ).

При поступлении в НИИ ДОГ (09.01.2019) состояние ребенка тяжелое, обусловленное интоксикационным и анемическим синдромами, опухолевым процессом. Сознание ясное. Отмечены потливость, субфебрилитет. Гиперплазия десен. Кожные покровы бледно-серые. На коже груди, плеч, нижних конечностей диссеминированная сыпь: синюшные сливные макуло-папулезные элементы, петехии, без

### Рисунок 1

Внешний вид пациента У. при поступлении в отделение: А – поражение кожи лиц; Б – поражение кожи левой ягодичной области (фото предоставлено с согласия родителей пациента)

Figure 1

The outward appearance of patient У. involvement on presentation: А – facial skin; В – left gluteal region skin (photo provided with parental consent)





зуда и шелушения. На коже щек – серо-цианотичные пятна, напоминающие синяки (рисунки 1 А). На левой ягодичной области – опухолевое образование в виде узла с ровными, четкими краями, округлой формы, синюшно-багрового цвета, неравномерной пигментации, возвышающееся над поверхностью кожи, диаметром около 5 см. Поверхность образования без шелушения, сухая (рисунки 1 Б). При дерматоскопии отмечены полиморфные крупные синюшно-багровые пятна, сливающиеся между собой; признаки поражения кожи меланоцитарной природы отсутствовали (рисунки 2).

Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем при осмотре патологии не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень при пальпации и перкуссии не увеличена; селезенка при пальпации +1 см из-под края реберной дуги, край закруглен, плотно-эластический, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

**Общий анализ крови** (09.01.2019): лейкоциты –  $3,08 \times 10^9/\text{л}$ ; гемоглобин – 68 г/л; гематокрит – 20%; тромбоциты –  $125 \times 10^9/\text{л}$ ; нейтрофилы – 23,4%; лимфоциты – 58,7%; моноциты – 9,7%; эозинофилы – 5,1%; базофилы – 1,1%; бласты – 2%.

**Показатели коагулограммы** (09.01.2019) оставались нормальными: АЧТВ – 30 сек; фибриноген – 280 мг/дл; протромбин по Квику – 83%, протромбиновое время – 12,4 сек.

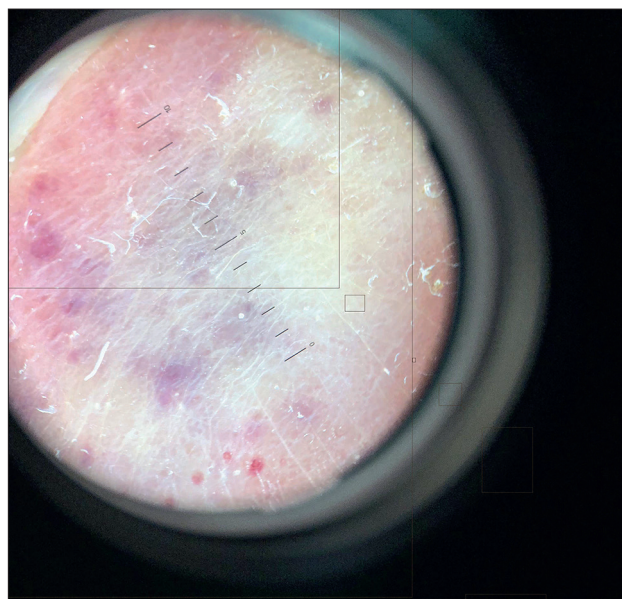
**Биохимический анализ крови** (09.01.2019): глюкоза – 5,1 ммоль/л; креатинин – 80 мкмоль/л; билирубин общий – 23 мкмоль/л; билирубин

## Рисунок 2

Дерматоскопическая картина опухолевого образования левой ягодичной области

Figure 2

Dermatoscopic image of the tumor in the left buttock area



прямой – 7,7 мкмоль/л; общий белок – 63,8 г/л; АЛТ – 41,2 Ед/л; АСТ – 28 Ед/л; ЛДГ – 413 Ед/л; щелочная фосфатаза – 95 Ед/л; калий – 4,62 ммоль/л; кальций – 2,23 ммоль/л.

**Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки** (09.01.2019): патологических изменений со стороны легочной ткани, органов средостения и костной системы на исследованном уровне не отмечено. В правой и левой верхнечелюстных пазухах, в лобной пазухе определялось пристеночное утолщение слизистой – максимально до 0,7 см. Отмечалось снижение воздушности клеток решетчатого лабиринта справа. Патологических объемных образований в носо- и ротоглотке не выявлено. Деструктивных и периостальных изменений в костях черепа не было.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ):** периферические и забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. В области верхушки сердца – жидкость слоем 0,9 см. В брюшной полости свободной жидкости, дополнительных объемных образований не выявлено. Печень средней эхогенности, однородная, сосудистый рисунок не усилен, контуры ровные. Нижняя полая вена проходима без признаков тромбоза. Поджелудочная железа нормальных размеров и структуры. Селезенка увеличена –  $17,6 \times 7,7$  см; средней эхогенности, структура однородная. Почки расположены типично: правая –  $9,2 \times 3,4$  см; левая –  $9,6 \times 3,5$  см. Чашечно-лоханочная система не расширена, кровоток – до капсулы. Мочевой пузырь выполнен слабо, стенки тонкие, просвет анэхогенный.

**УЗИ опухолевого образования левой ягодичной области:** кровоток в нем как артериального, так и венозного спектра; распределение сосудов – диффузное, неравномерное; размер узлового образования –  $4,6 \times 1,5 \times 4,7$  см; за границы подкожно-жирового слоя не выходит.

Цитологическое исследование костного мозга (09.01.2019) показало, что пунктат костного мозга среднеклеточный, полиморфный. Бластные клетки составляли 16% (макро- и мезоформы, с высоким и умеренным ядерно/цитоплазматическим соотношением, округлыми и складчатыми ядрами, слабой базофилией цитоплазмы, в единичных – вакуолизация). Увеличено количество лимфоцитов (49%), значительная часть которых – широкоплазменные. По морфологическим признакам часть лимфоцитов крайне сложно было дифференцировать с бластными клетками. Гранулоцитарный росток уменьшен (24,6%); эритроидный – снижен (9,4%). Мегакарициты присутствовали в достаточном количестве (рисунки 3 А).

10.01.2019: проведено радикальное иссечение в пределах здоровых тканей опухолевого образования

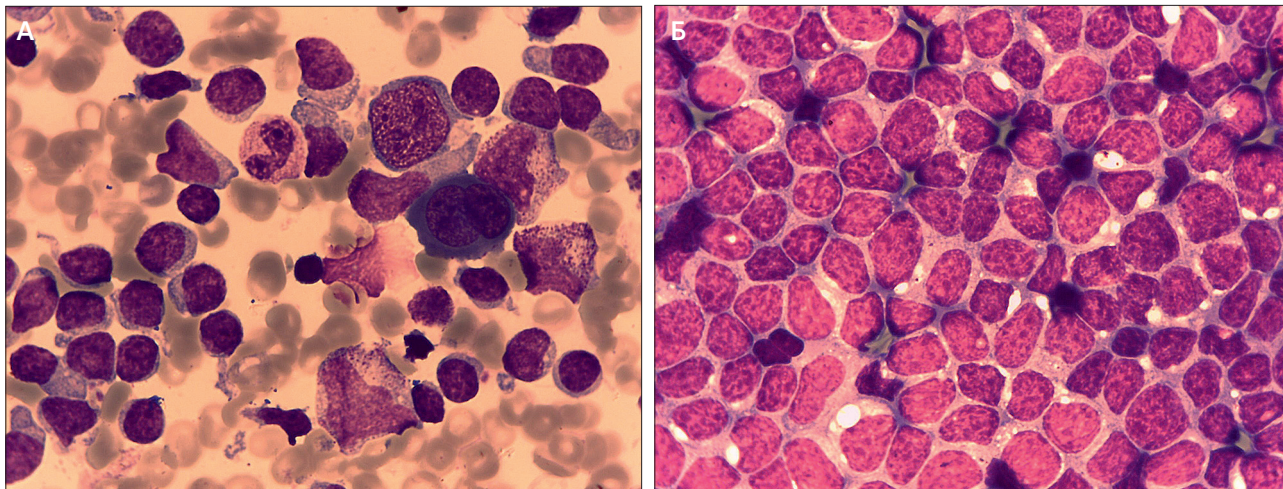


**Рисунок 3**

Цитологическая картина: **А** – костного мозга пациента У. (окраска по Романовскому–Гимзе, ув.  $\times 1000$ ); **Б** – опухолевого образования кожи левой ягодичной области пациента У. (окраска по Романовскому–Гимзе, ув.  $\times 1000$ )

**Figure 3**

Patient Y.: cytological picture of the bone marrow. Staining: Romanowsky–Giemsa stain, enlargement:  $\times 1000$  (**А**). Patient Y.: cytological picture of the skin tumor in the left buttock area. Staining: Romanowsky–Giemsa stain, enlargement:  $\times 1000$  (**Б**)



левой ягодичной области. По результатам цитологического исследования опухоли в мазках-отпечатках цитологический состав мономорфный, представлен пролиферацией атипичных лимфоцитов (клетки в основном среднего размера, с высоким и умеренным ядерно/цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами с комковатой структурой хроматина; в единичных клетках – вакуолизация) (рисунки 3 А, Б).

Гистологическое исследование биоптата кожи позволило выявить пролиферат из клеток среднего

размера с ядрами округло-овальной и неправильной формы, blastoidной структурой хроматина, мелкими ядрышками. Проллиферат опухолевых клеток располагался во всех слоях дермы с вовлечением гиподермы, но был отделен от эпидермиса прослойкой соединительной ткани. Структура придатков кожи сохранена (рисунки 4).

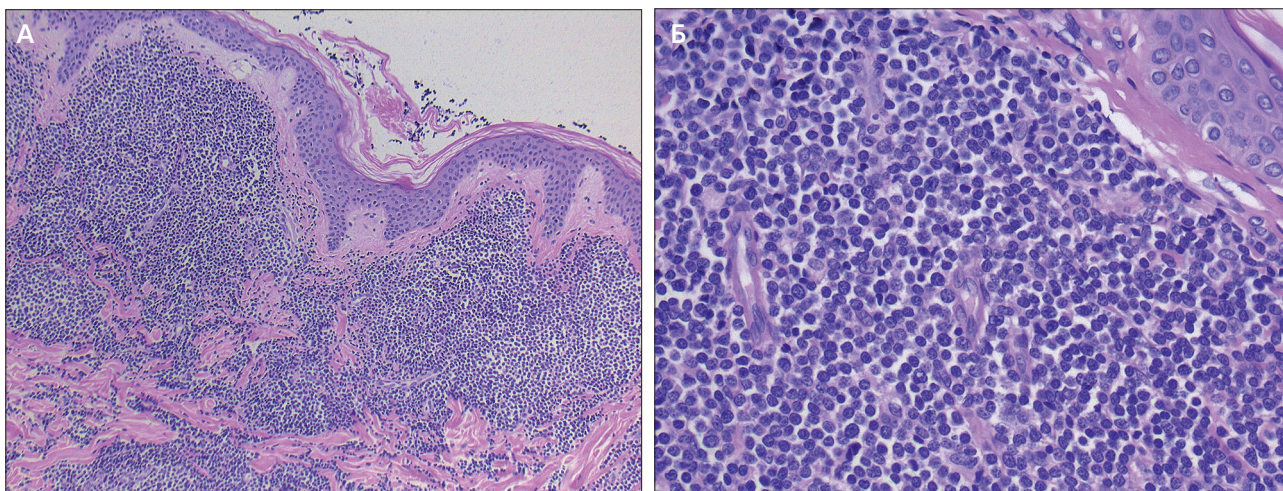
Клеточный состав в большей степени соответствовал Т-клеточной лимфоме кожи, но при иммунологическом исследовании на криостатных срезах

**Рисунок 4**

Гистологическая картина опухоли из бластных плазмацитоидных дендритических клеток с поражением кожи: **А** – во всех отделах дермы с вовлечением гиподермы присутствует массивный опухолевый пролиферат, отделенный от эпидермиса прослойкой фиброзной ткани; отмечается сохранность структуры придатков кожи (окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 100$ ); **Б** – опухолевый пролиферат представлен клетками средних размеров с ядрами округло-овальной и неправильной формы, blastoidной структурой хроматина с наличием мелких ядрышек (окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 400$ )

**Figure 4**

Histological picture of the blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with a skin lesion. In all the layers of the dermis, as well as in the hypodermis, there is a massive area of proliferating tumor tissue, separated from the epidermis by a layer of fibrous tissue. The structure of the skin appendages is intact. Staining: hematoxylin and eosin stain, enlargement:  $\times 100$  (**А**). Histological picture of the blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. The area of proliferating tumor tissue consists of medium-sized cells with round to oval and irregularly shaped nuclei, as well as blastoid chromatin structure with the presence of small nucleoli. Staining: hematoxylin and eosin stain, enlargement:  $\times 400$  (**Б**)





опухолевые клетки мonomорфно экспрессировали CD4, CD56, отсутствовала экспрессия CD19, CD20, CD10, CD30 и CD23. Большинство опухолевых клеток несли HLA-DR и CD45. Единичные клетки опухоли экспрессировали CD13. Отдельные Т-лимфоциты характеризовались экспрессией CD3, CD5, CD7. Присутствовавшие среди реактивного микроокружения единичные гистиоциты экспрессировали CD163, плазмоциты – CD38.

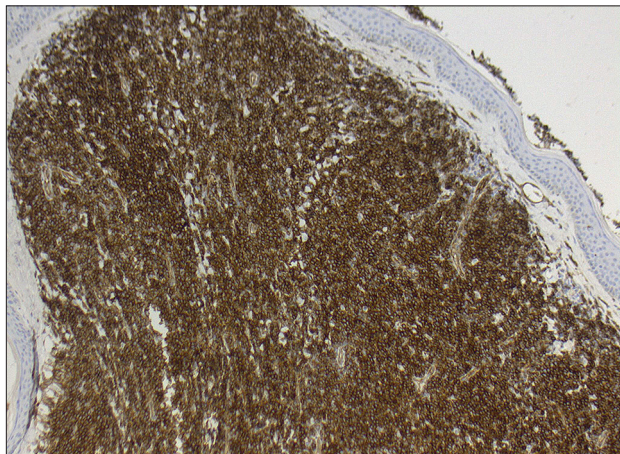
По данным иммуногистохимического исследования на срезах с парафиновых блоков, парафиновых срезах клетки опухолевого инфильтрата экспрессировали CD123 (мембранная реакция),

#### Рисунок 5

Клетки опухолевого пролиферата экспрессируют CD123 (мономорфная мембранная реакция); иммуноферментный метод, ув.  $\times 200$

#### Figure 5

The cells in the area of proliferating tumor tissue express CD123 (monomorphic membrane reaction). Immunoenzymometric method, enlargement:  $\times 200$

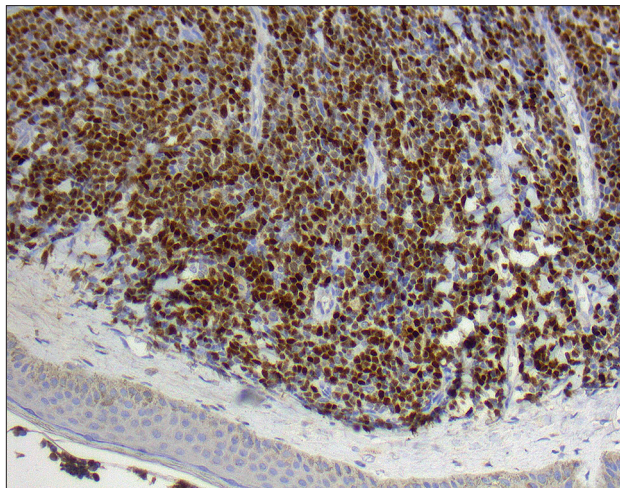


#### Рисунок 6

Клетки опухолевого пролиферата экспрессируют TdT (ядерная реакция в значительной части клеток); иммуноферментный метод, ув.  $\times 200$

#### Figure 6

The cells in the area of proliferating tumor tissue express TdT (nuclear reaction in a significant proportion of the cells). Immunoenzymometric method, enlargement:  $\times 200$



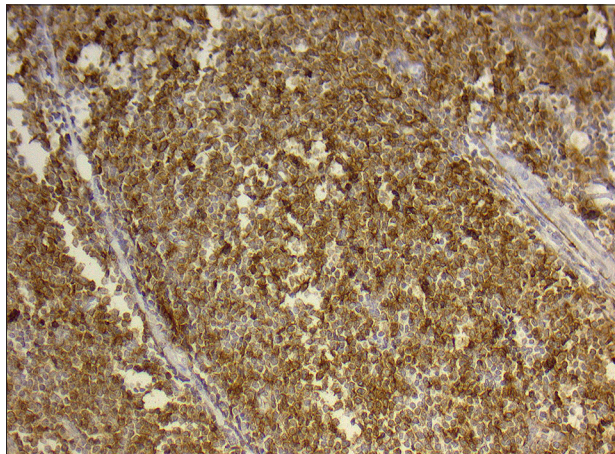
CD56 (мембранная реакция), TCL-1 (фокально, ядерная реакция). Значительная часть опухолевых клеток характеризовалась экспрессией TdT (ядерная реакция), CD43 (мембранная реакция), BCL-2 (мономорфная цитоплазматическая реакция). Часть клеток экспрессировала CD68 (цитоплазматическая гранулярная реакция). Индекс пролиферативной активности оказался гетерогенным и составлял на разных участках от 10 до 30–40%. При реакции с антителами к CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD13, CD14, CD15, CD16, CD20, CD33, CD34, CD38, CD117, TIA-1, *Myeloperoxidase*, *Lysozyme*, *Granzyme B* экспрессии указанных антигенов опухолевыми клетками

#### Рисунок 7

Клетки опухолевого пролиферата экспрессируют CD56 (мембранная реакция в значительной части клеток); иммуноферментный метод, ув.  $\times 200$

#### Figure 7

The cells in the area of proliferating tumor tissue express CD56 (membrane reaction in a significant proportion of the cells). Immunoenzymometric method, enlargement:  $\times 200$

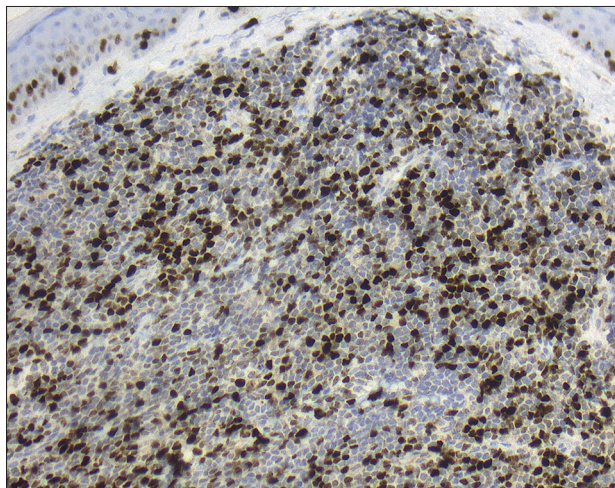


#### Рисунок 8

Индекс пролиферативной активности Ki-67 гетерогенен, на разных участках – от 10 до 40%; иммуноферментный метод, ув.  $\times 200$

#### Figure 8

The Ki-67 index of proliferative activity is heterogeneous and constitutes from 10% to 40% in different areas. Immunoenzymometric method, enlargement:  $\times 200$



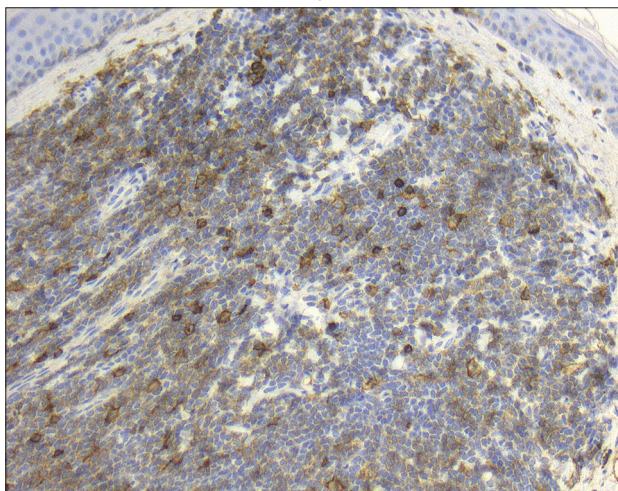


**Рисунок 9**

Реакция с антителами к CD4 в клетках опухолевого пролиферата негативна (при наличии позитивного «внутреннего» контроля); иммуноферментный метод, ув. × 200

**Figure 9**

The reaction with CD4 antibodies in the cells of the area of proliferating tumor tissue is negative (in the presence of a positive "internal" control). Immunoenzymometric method, enlargement: × 200



не обнаружено при наличии позитивных «внутренних» контролей (рисунки 5–9).

С учетом высказанного предположения о Т-клеточной природе опухоли проведено исследование Т-клеточной клональности методом ПЦР по генам гамма- и бета-цепей Т-клеточного рецептора, но моноклональность по цепям Т-клеточного рецептора не выявлена: картина поликлональная.

При повторном исследовании миелограммы (14.01.2019) определялось увеличение количества бластных клеток/атипичных лимфоцитов до 59,8%, в основном – мезоформы с умеренным и высоким ядерно/цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами с комковатой структурой хроматина, слабой базофилией цитоплазмы, в единичных клетках – кружевная вакуолизация цитоплазмы; лимфоциты – 19,4%; ганулоцитарный росток уменьшен (15%); эритроидный – редуцирован (5,4%); выражены явления дизэритропоэза; мегакариоциты присутствовали в достаточном количестве. При цитохимическом исследовании реакции на миелопероксидазу, липиды, нафтилэстеразу оказались отрицательными. PAS-реакция положительная (каплевидная), в части клеток – мелкогранулярная.

По результатам цитогенетического исследования костного мозга установлен кариотип опухолевой популяции клеток – 46XY с транслокациями t(1;6)(q24;q25), t(7;8)(p14;q24), der(12)add(p12)[cp2]/46,XY [18]. При исследовании методом FISH делеция 17p(p53) не обнаружена. Методом проточной цитофлуориметрии опухолевых клеток костного мозга установлено, что иммунофенотип бластных клеток характеризуется присутствием CD56, CD123, CD43. Экспрессия CD45 была низкой. Часть клеток

(26%) несла на своей поверхности CD7, маркеры клеток-предшественников, зрелых В-клеток; миелоидные антигены отсутствовали.

Таким образом, на основании клинических, морфо-иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических данных, сопоставления иммунологических особенностей клеток костного мозга и биоптата кожи, в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2017) был установлен клинический диагноз: «опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток с поражением кожи, костного мозга, селезенки».

С учетом большего биологического сродства ОБПДК с миелоидными опухолями было решено проводить терапию по протоколу для лечения детей, больных острыми миелоидными лейкозами, – НИИ ДОГ ОМЛ 2012 с эпигенетическими препаратами (депакин, весаноид, дакоген). В соответствии с критериями протокола лечения больной отнесен в группу высокого риска.

---

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток представляет собой крайне редкое заболевание гемопоэтической/лимфоидной природы кроветворной системы, впервые описанное в отечественной литературе в данной статье. Гетерогенность клинических проявлений с поражением кожи, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, печени, миндалин, околоносовых пазух и др. требует внимания со стороны врача любой специальности, но окончательный диагноз можно установить только на основании анализа расширенной диагностической панели антител, сопоставления результатов иммунофенотипирования костного мозга и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани.

Иммунологическая диагностика опухолей гемопоэтической природы в большинстве случаев основывается на сопоставлении иммунофенотипа злокачественных клеток с нормальными неопухолевыми аналогами различных этапов дифференцировки. Ввиду противоречивой биологической природы опухоли для ОБПДК такой предшественник до сих пор не определен. Это обуславливает широкий спектр нозологий, включенных в дифференциально-диагностический поиск. В представленном нами клиническом случае бластоидные клетки характеризовались слабой экспрессией CD45. Иммунологически методом проточной цитометрии не выявлено четкой линейной направленности бластных клеток в связи с отсутствием экспрессии В-клеточных антигенов (CD19, CD20, мембранной CD22), основных Т-клеточных маркеров (мембранной и



цитоплазматической детерминант CD3, выявленных на основании специфических клеток SK7 и UCHT1 соответственно, CD5, CD1a, CD2), а также маркеров миелоидных линий дифференцировки (MPO, CD117, CD13, CD33). Маркеры клеток-предшественников (CD34, CD10, суCD79a, nuTdT) также отсутствовали. В качестве дополнительных направлений дифференциальной диагностики исследована экспрессия CD61, гликофорина А и CD30, которые также были отрицательны. В проточно-цитометрическую панель вошли CD7, CD4, CD8, CD56, CD16, CD45RA, CD43. Был выявлен CD45<sup>low</sup>CD56<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD123<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD7<sup>+/-</sup> иммунофенотип, что с учетом всех данных позволило предположить ОБПДК.

Патоморфологически при диагностике ОБПДК следует учитывать характерную особенность частой клинической манифестации в коже, что отражено в одном из устаревших синонимов названия опухоли: гематодермическая агранулярная CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> неоплазия/опухоль. Для ОБПДК характерна бластоидная морфология опухолевых клеток, напоминающая лимфо- или миелобласты, однако следует учитывать, что в части опухолей гемопоэтической/лимфоидной природы с подобной морфологией может быть отмечена экспрессия CD123, CD4 и CD56 (например, в случаях ОМЛ с моноцитойдной дифференцировкой), потому при иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале в случаях, когда есть подозрение на принадлежность к ОБПДК, необходимо использовать широкую панель антител. Отметим, что согласно данным классификации ВОЗ (2017) в 8% случаев наблюдается отсутствие экспрессии опухолевыми клетками CD4 или CD56, что в условиях экспрессии маркеров, характерных для нормальных плазматоидных дендритических клеток (CD123, TCL-1, CD68, характерная реакция в виде мелких гранул в цитоплазме), не противоречит диагнозу ОБПДК; при этом случаи сочетания отсутствия

экспрессии CD4 и маркеров плазматоидных клеток следует относить к острому билинейному лейкозу. В части случаев возможно также наличие коэкспрессии BCL6, IRF4 (MUM1), BCL2, S100, а в трети случаев отмечают экспрессию TdT.

Таким образом, несмотря на отсутствие в рассмотренном случае экспрессии CD4, наличие экспрессии маркеров плазматоидных дендритических клеток в сочетании с экспрессией TdT, BCL-2 и манифестацией новообразования с кожных проявлений, в соответствии с классификацией ВОЗ (2017) и учетом всех прочих данных сделано патоморфологическое заключение о принадлежности морфологической картины и иммунофенотипа опухоли из бластных плазматоидных дендритических клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартные программы лечения ОБПДК не разработаны, но с учетом большего молекулярно-биологического родства ОБПДК с острыми миелоидными лейкозами предпочтение при выборе программы терапии следует отдавать ОМЛ-подобным протоколам.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Valiev T.T. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Seregin G.Z. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Mikhailova S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Popa A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

## Литература

- Pagano L., Valentini C.G., Grammatico S., Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: Diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol* 2016; 174: 188–202.
- Facchetti F., Jones D.M., Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon France: IARC Press 2017: 174–7. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2.
- Petrella T., Comeau M.R., Maynadié M., Couillault G., De Muret A., Maliszewski C.R., et al. Agranular CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56<sup>+</sup> precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002 Jul; 26 (7): 852–62.
- Jegalian A.G., Facchetti F., Jaffe E.S. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol* 2009; 16 (6): 392–404.
- Petrella T., Facchetti F. Tumoral aspects of plasmacytoid dendritic cells: what do we know in 2009? *Autoimmunity* 2010; 43 (3): 210–4.
- Facchetti F., Jones D.M., Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al., eds. *WHO Classification*

- of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon France: IARC Press; 2008: 146–147. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2.
7. Jacob M.C., Chaperot L., Mossuz P., Feuillard J., Valensi F., Leroux D., et al. CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica* 2003 Aug; 88 (8): 941–55.
  8. Petrella T., Bago M., Willemze R., Beylot-Barry M., Vergier B., Delaunay M., et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasms): a review. *American Journal of Clinical Pathology* 2005; 123: 662–75.
  9. Feuillard J., Jacob M.C., Valensi F., Maynadie M., Gressin R., Chaperot L., et al. Clinical and biologic features of CD4 +CD56 + malignancies. *Blood* 2002; 99: 1556–63.
  10. Garnache-Ottou F., Feuillard J., Saas P. Plasmacytoid dendritic cell leukaemia/lymphoma: towards a well defined entity? *British Journal of Haematology* 2007; 136: 539–48.
  11. Jegalian A.G., Buxbaum N.P., Facchetti F., Raffeld M., Pittaluga S., Wayne A.S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95: 1873–79.
  12. Julia F., Petrella T., Beylot-Barry M., Bagot M., Lipsker D., Machet L., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *The British Journal of Dermatology* 2013; 169: 579–86.
  13. Julia F., Dalle S., Duru G., Balme B., Vergier B., Ortonne N., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *The American Journal of Surgical Pathology* 2014; 38: 673–80.
  14. Bueno C., Almeida J., Lucio P., Marco J., Garcia R., de Pablos J.M., et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica* 2004; 89 (1): 58–69.
  15. Wang H., Cao J., Hong X. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm without cutaneous lesion at presentation: case report and literature review. *Acta Haematol* 2012; 127 (2): 124–7.
  16. Ng A.P., Lade S., Rutherford T., McCormack C., Prince H.M., Westerman D.A. Primary cutaneous CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma): a report of five cases. *Haematologica* 2003; 91: 143–4.
  17. Pagano L., Valentini C.G., Pulsoni A., Fisogni S., Carluccio P., Mannelli F., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013; 98: 239–46.
  18. Tsagarakis N.J., Kentrou N.A., Papadimitriou K.A., Pagoni M., Kokkini G., Papadaki H., et al. Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: results from the Hellenic Dendritic Cell Leukemia Study Group. *Leukemia Research* 2010; 34: 438–46.
  19. Feng Z., Zhou J., Bentley G. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of a case presenting with lung and central nervous system involvement and review of the literature. *The Journal of the Louisiana State Medical Society* 2014; 166: 2–9.
  20. Martin-Martin L., Lopez A., Vidrales B., Caballero M.D., Rodrigues A.S., Ferreira S.I., et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget* 2015; 6: 19204–16.
  21. Lee S.E., Park H.Y., Kwon D., Jeon Y.K., Kim W.Y. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual extracutaneous manifestation: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (6): 1–4.
  22. Shi Y., Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138 (4): 564–9.
  23. Facchetti F. Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasms. In: Knowles Neoplastic Hematopathology, 3rd Edition (eds. by Orazi A., Weiss L.M., Foucar K.A., Knowles D.M.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017, p. 223.
  24. Facchetti F., Cigognetti M., Fisogni S., Rossi G., Lonardi S., Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Modern Pathology* 2016; 29: 98–111.
  25. Petrella T., Meijer C.J., Dalac S., Willemze R., Maynadie M., Machet L., et al. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 307–13.
  26. Gopcsa L., Banyai A., Jakab K., Kormos L., Tamaska J., Matolcsy A., et al. Extensive flow cytometric characterization of plasmacytoid dendritic cell leukemia cells. *Eur J Haematol* 2005; 75: 346–51. PMID:16146542
  27. Cronin D.M., George T.I., Reichard K.K., Sundram U.N. Immunophenotypic analysis of myeloperoxidase-negative leukemia cutis and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Clin Pathol* 2012; 137 (3): 367–76.
  28. Cota C., Vale E., Viana I., Requena L., Ferrara G., Anemona L., et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 75–87. PMID: 19956058
  29. Vermi W., Facchetti F., Rosati S., Vergoni F., Rossi E., Festa S., et al. Nodal and extranodal tumor-forming accumulation of plasmacytoid monocytes/interferon-producing cells associated with myeloid disorders. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 585–95. PMID: 15105645
  30. Vitte F., Fabiani B., Bénet C., Dalac S., Balme B., Delattre C., et al. Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1302–16. PMID: 22895265
  31. Lucioni M., Novara F., Fiandrino G., Riboni R., Fanoni D., Arra M., et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood* 2011; 118 (17): 4591–4.
  32. Wiesner T., Obenaus A.C., Cota C., Fried I., Speicher M.R., Cerroni L. Alterations of the cell-cycle inhibitors p27(KIP1) and p16(INK4a) are frequent in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (4): 1152–7.

33. Sapienza M.R., Fuligni F., Agostinelli C., Tripodo C., Righi S., Laginestra M.A., et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition. *Leukemia* 2014; 28: 1606–16.
34. Menezes J., Acquadro F., Wiseman M., Gomez-Lopez G., Salgado R.N., Talavera-Casanas J.G., et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia* 2014; 28: 823–9.
35. Stenzinger A., Endris V., Pfarr N., Andrusis M., Johrens K., Klauschen F., et al. Targeted ultra-deep sequencing reveals recurrent and mutually exclusive mutations of cancer genes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Oncotarget* 2014; 5: 6404–13.
36. Taylor J., Kim S.S., Stevenson K.E., Yoda A., Kopp N., Louissaint A., et al. Loss-of-function mutations in the factor ZRSR2 are common in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and have male predominance [ASH abstract 741]. *Blood* 2013; 122 (21) (suppl).
37. Lebecque B., Vial J.P., Pigneux A., Lechevalier N. Chronic myelomonocytic leukaemia followed by blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Br J Haematol* 2019 Feb 19. DOI: 10.1111/bjh.15794
38. Roos-Weil D., Dietrich S., Boumendil A., Polge E., Bron D., Carreras E., et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma, Pediatric Diseases, and Acute Leukemia Working Parties. 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 (3): 440–6.
39. Aoki T., Suzuki R., Kuwatsuka Y., Kako S., Fujimoto K., Taguchi J., et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood* 2015; 125 (23): 3559–62.
40. Jegalian A.G., Buxbaum N.P., Facchetti F., Raffeld M., Pittaluga S., Wayne A.S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95: 1873–9.
41. Grushchak S., Joy C., Gray A., Opel D., Speiser J., Reserva J., et al. Novel treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017 Dec; 96 (51): e9452. DOI: 10.1097/MD.0000000000009452
42. Montero J., Stephansky J., Cai T., Griffin G.K., Cabal-Hierro L., Togami K., et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov* 2017 Feb; 7 (2): 156–64. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0999. Epub 2016 Dec 16.
43. Yang C., Fu C., Feng Y., Zhao S., Weng H., Zhang L., et al. Clinical efficacy of bortezomib and lenalidomide in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Ann Hematol* 2019; 98 (6): 1525–7. DOI: 10.1007/s00277-019-03623-z
44. Philippe L., Ceroi A., Bôle-Richard E., Jenvrin A., Biichle S., Perrin S., et al. Bortezomib as a new therapeutic approach for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica* 2017 Nov; 102 (11): 1861–8.