

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.06.2021
Принята к печати 15.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-60-67

Диагностика острого лейкоза из плазмацитоидных дендритных клеток: описание пяти случаев

И.А. Дёмина, С.А. Кашпор, О.И. Илларионова, М.Э. Дубровина, А.А. Дудорова, Ю.В. Ольшанская, А.А. Масчан, А.М. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Дёмина Ирина Андреевна,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: idemina@mail.ru

Диагностика редких форм онкогематологических заболеваний требует всестороннего обследования и внимательного изучения всех результатов. Одним из таких заболеваний, которое при первичной диагностике может быть в некоторых случаях ошибочно отнесено к дерматологическим за счет агрессивного поражения кожи, является лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток (ПДКЛ). Нами ретроспективно проанализированы данные иммунофенотипического, морфологического и цитогенетического исследований опухолевых клеток костного мозга 5 пациентов в возрасте от 8 лет до 51 года с диагнозом ПДКЛ, выявленных в период с апреля 2013 г. по март 2020 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Не было обнаружено выраженных признаков, позволяющих однозначно охарактеризовать бластные клетки. Также не было выявлено связи между выбранной тактикой лечения и исходами заболевания на настоящий момент: 3 пациента скончались (2 в прогрессии заболевания, 1 в ремиссии), 2 находятся в ремиссии. При отсутствии выраженных кожных проявлений важнейшим исследованием при диагностике ПДКЛ становится иммунофенотипирование клеток костного мозга, позволяющее установить диагноз при малой информативности других методов. Только иммунофенотипирование дает возможность определить антигенный профиль, отличающий нормальные дендритные клетки от опухолевых по сочетанию наличия и отсутствия маркеров CD2, CD7, CD38, CD56, CD303 и др. В данной работе мы подробно описываем 5 клинических случаев ПДКЛ и основные подходы к оценке цитометрических данных при этой патологии, а также редкий случай коэкспрессии iCD79a. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток, иммунофенотипирование

Дёмина И.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 60–67.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-60-67

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»
Received 16.06.2021
Accepted 15.07.2021

The diagnostics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of five cases

I.A. Demina, S.A. Kashpor, O.I. Illarionova, M.E. Dubrovina, A.A. Dudorova, Yu.V. Olshanskaya, A.A. Maschan, A.M. Popov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Irina A. Demina, MD, PhD,
Leukemia Immunophenotyping Laboratory,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: idemina@mail.ru

The diagnosis of rare hematological disorders requires a comprehensive clinical and laboratory investigation with careful interpretation of all test results. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is one of such rare entities. We have performed a retrospective analysis of the results of immunophenotyping, cytomorphology and cytogenetics of bone marrow tumor cells from 5 patients with BPDCN aged from 8 to 51 years. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. No specific characteristics of blasts were found. No correlation with the treatment and outcomes was noted as well: 3 patients died of progression or relapse (2 and 1, respectively). Bone marrow immunophenotyping is probably the most valuable laboratory test which allows physicians to establish the proper diagnosis in the absence of skin lesions. Flow cytometry immunophenotyping is the only technique used to determine the antigen profile that enables us to distinguish normal plasmacytoid dendritic cells from tumor ones by the presence (or absence) of the expression of CD2, CD7, CD38, CD56, CD303 etc. In the present paper, we provide a detailed description of five cases of BPDCN and main methods for flow cytometry data analysis. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, immunophenotyping

Demina I.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 60–67.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-60-67

Лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток (ПДКЛ) является редким, клинически агрессивным новообразованием, происходящим из плазмацитоидных дендритных клеток-предшественников [1]. Диагноз зачастую устанавливается

уже на стадии активных клинических проявлений с широко распространенными поражениями в первую очередь кожи, костного мозга (КМ), периферической крови и лимфатических узлов [2–4]. ПДКЛ может возникать в любом возрасте, но чаще всего пора-

жает пациентов после 60 лет, причем в этом возрасте вероятность негативного исхода значительно увеличивается: в течение 10 мес обычно диагностируется рецидив [5–7]. Общая частота встречаемости ПДКЛ крайне низка и составляет 0,44% всех гематологических злокачественных новообразований [8]. При этом преимущественно заболевают мужчины – соотношение по полу составляет 3,3/1 [9]. Описание педиатрических случаев ПДКЛ в литературе крайне скудно, но чаще описывается более оптимистичный результат лечения, чем это обычно наблюдается у взрослых. При анализе массива литературных данных о 74 педиатрических и 283 взрослых пациентах не было определено существенной разницы между клиническими проявлениями среди детей и взрослых, которые также включали поражения кожи, КМ и других органов [10]. При этом результаты лечения пациентов детского возраста были значительно лучше, чем взрослых. Дети были более склонны к достижению полной ремиссии (86% против 52%) вне зависимости от типа химиотерапии.

Диагностика ПДКЛ основывается на патоморфологии при наличии кожных поражений в сочетании с иммунофенотипическими исследованиями [11]. Морфологически в КМ при ПДКЛ клетки среднего размера, округлой и/или неправильной формы, с мелкодисперсным хроматином с нечеткими ядрышками, скудной цитоплазмой с незрелым хроматином, напоминающим лимфобласты или миелобласты. Они часто имеют цитоплазматические вакуоли и псевдоподии, но эти признаки не являются специфичными, поскольку они могут обнаруживаться и при других гематологических новообразованиях [12]. Клональная эволюция в развитии ПДКЛ в настоящее время остается невыясненной. Были отмечены разнообразные неспецифические цитогенетические аномалии, которые преимущественно связаны с утратой части геномного материала 5q21 или 5q34,

12p13, 6q23, 13q13–21, 15q и потерей 9-й хромосомы (чаще встречаются делеции 5q) вне зависимости от наличия или отсутствия кожных проявлений. Однако конкретный ген, который может быть ответственным за развитие ПДКЛ, в настоящее время не обнаружен [13]. В связи с этим цитогенетический анализ проводят только при отсутствии надежных параметров прогноза. Для агрессивных текущих вариантов ПДКЛ проводят флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) в поисках биаллельной потери локуса 9p21.3 в генах циклинзависимой киназы CDKN2A/CDKN2B. Иммуногистохимия помогает установить диагноз лишь при наличии поражений кожи. Недавно было продемонстрировано, что коэкспрессия CD123 и TCF4, выявленных с помощью иммуногистохимии, является надежным маркером ПДКЛ [14]. При отсутствии таковых основным исследованием, позволяющим установить диагноз ПДКЛ, является иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Иммунофенотипические критерии достаточно четко характеризуют ПДКЛ (рисунк 1). Для него обычно отсутствие экспрессии линейно-специфических маркеров (CD19, поверхностного и цитоплазматического CD3, CD64, миелопероксидазы) и наличие CD4, CD56, CD123, HLA-DR, TCL1 и TCF4 [3, 16]. Несмотря на значительные успехи в иммунофенотипической характеристике ПДКЛ, данные относительно различий между реактивными/нормальными плазматическими дендритными клетками (ПДК) и клетками ПДКЛ остаются спорными. Поиск и выявление этих различий являются важной диагностической задачей, особенно при оценке образцов КМ с минимальным количеством опухолевых клеток либо при диагностике пациентов с преимущественно экстрамедуллярной локализацией.

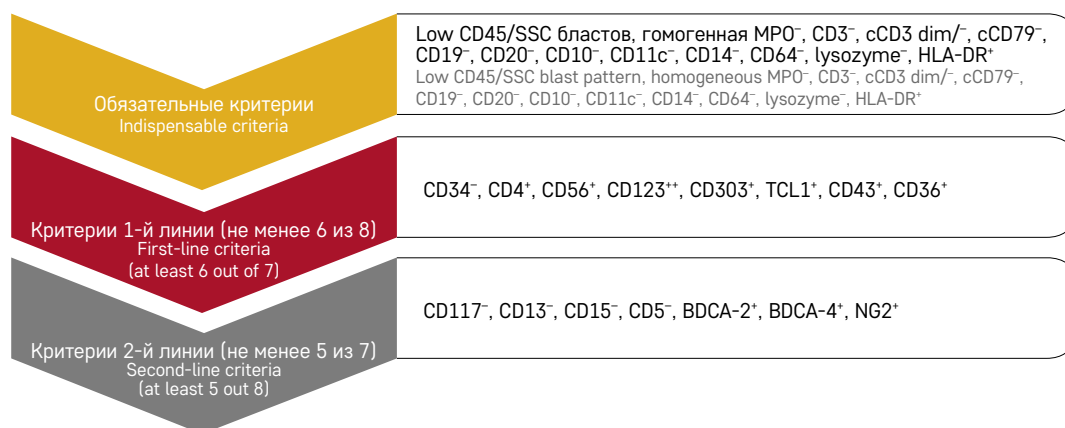
В нашей работе мы описываем результаты иммунофенотипических, морфологических и цитогенетических исследований, полученные при диагностике

Рисунок 1

Имунофенотипические критерии диагностики ПДКЛ по N.J. Tsagarakis и соавт. [15]

Figure 1

Immunophenotyping criteria for BPDCN diagnosis according to N.J. Tsagarakis et al. [15]



5 пациентов с ПДКЛ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. В связи с редкостью этой патологии и особенностями ее иммунофенотипа мы подробно описываем основные стратегии цитометрической диагностики и представляем редкий случай коэкспрессии линейных маркеров у 1 из пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами ретроспективно проанализированы данные иммунофенотипического, морфологического и цитогенетического исследований опухолевых клеток КМ 5 пациентов в возрасте от 8 лет до 51 года с диагнозом ПДКЛ, выявленных в период с апреля 2013 г. по март 2020 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Имунофенотипирование производили методом 8-цветной проточной цитометрии на 3-лазерном приборе FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Ежедневная настройка и мониторинг стабильности работы прибора осуществлялись с помощью частиц Cytometer Setup and Tracking (BD) согласно рекомендациям группы EuroFlow [17]. Расчет цифровой компенсации перекрестного свечения флуорохромов производили с использованием калибровочной системы CompBeads (BD). Моноклональные антитела (МкАТ) были мечены флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), R-фикоэритрином (PE), перидининхлорофилл-протеином (PerCP), аллофиоксианином (APC), красителями BV421 и BV510, а также тандемными конъюгатами PE и APC с цианином 7 (PE-Cy7 и APC-Cy7 соответственно). Были использованы антитела к антигенам: CD19, cytCD22, cytCD79a, CD7, cytCD3, CD5, CD2, CD4, CD3, CD56, CD34, CD123, CD11a, CD11b, CD11c, CD14, CD15, CD13, CD33, CD41a, CD61, CD66b, CD86, CD117, CD203c, CD235, CD303, cytMPO, cytLisozime, CD45, NG2, HLA-DR. В соответствии с панелью [18] все антитела были распределены в 5 пробирок. При этом в каждой комбинации обязательно присутствовал CD45. Окрашивание первичномеченными МкАТ проводили согласно инструкции производителя. После инкубации суспензии клеток КМ с МкАТ взвесь обрабатывали раствором для лизиса эритроцитов (FACS Lysing solution, BD), а затем отмывали фосфатно-солевым буфером (Cell Wash, BD). Результаты иммунофенотипирования оценивали с помощью программного обеспечения FACS Diva 4.6.1 (BD) и Kaluza 2.0 (Beckman Coulter, США).

Анализировали не менее 30 тыс ядросодержащих клеток. Первоначально все образцы КМ исследовали для выявления опухолевой популяции и оценки ее

линейной принадлежности. Опухолевые клетки выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45. Затем оценивалась экспрессия каждого диагностически значимого маркера против бокового светорассеяния. В случаях частичной экспрессии антигена бластными клетками строилась гистограмма, которая позволяла более четко оценить, какое количество бластных клеток экспрессировало маркер. Популяция клеток считалась позитивной, если более 20% из них экспрессировали исследуемый антиген на мембране или более 10% – внутриклеточно [18]. В качестве внутреннего контроля использовали сохранившиеся в образце нормальные клетки. Цитогенетическое и морфологическое исследования проводили по стандартным методикам согласно рекомендациям фирм-изготовителей реагентов и наборов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2013 по 2020 г. нами были обследованы 5 пациентов в возрасте от 8 лет до 51 года с ПДКЛ. Были проведены морфологический, цитогенетический и иммунофенотипический анализы образцов КМ. По результатам этих исследований не было обнаружено выраженных признаков, позволяющих однозначно охарактеризовать бластные клетки (*рисунок 2, таблица 1*). Также не было связи между выбранной тактикой лечения и исходами заболевания на настоящий момент: 3 пациента скончались (2 в прогрессии заболевания, 1 в рецидиве), 2 находятся в ремиссии.

По данным цитогенетического исследования у 2 пациентов не было обнаружено никаких перестроек, у 2 больных наблюдалась делеция гена *ETV6* и 1 пациент имел комплексные изменения кариотипа. Морфологически бластные клетки можно было отнести к лимфоидной и/или моноцитарной клеточным линиям. В случаях выявления делеции гена *ETV6* бластные клетки морфологически преимущественно имели черты моноцитарной линии.

Экспрессия основных диагностических маркеров представлена в *таблице 2*.

У 1 из пациентов, мальчика 10 лет, была выявлена внутриклеточная экспрессия CD79a (*рисунок 3*). Однако на тех же клетках был выявлен набор обязательных признаков ПДКЛ, включая отсутствие миелопероксидазы, лизоцима, CD3, CD11c, CD14 при наличии CD4, CD123, CD56. Никаких цитогенетических аномалий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика ПДКЛ бывает существенно затруднена в связи с редкостью заболевания и ограниченной ценностью данных основных лабораторных методов за исключением иммунофенотипирования.

Рисунок 2

Морфологический и цитохимический анализы опухолевых клеток при ПДКЛ: А – морфология бластов смешанной моноцитарно-лимфоидной природы. Отсутствует неспецифическая эстераза (Б), определяется гликоген (В), отсутствуют липиды (Г) и миелопероксидаза (Д)

Figure 2

Morphological and cytochemical analyses of tumor cells in BPDCN: A – morphology of blast cells of mixed monocytic and lymphoid nature. Non-specific esterase is absent (Б), glycogen is present (В), lipids (Г) and myeloperoxidase (Д) are absent

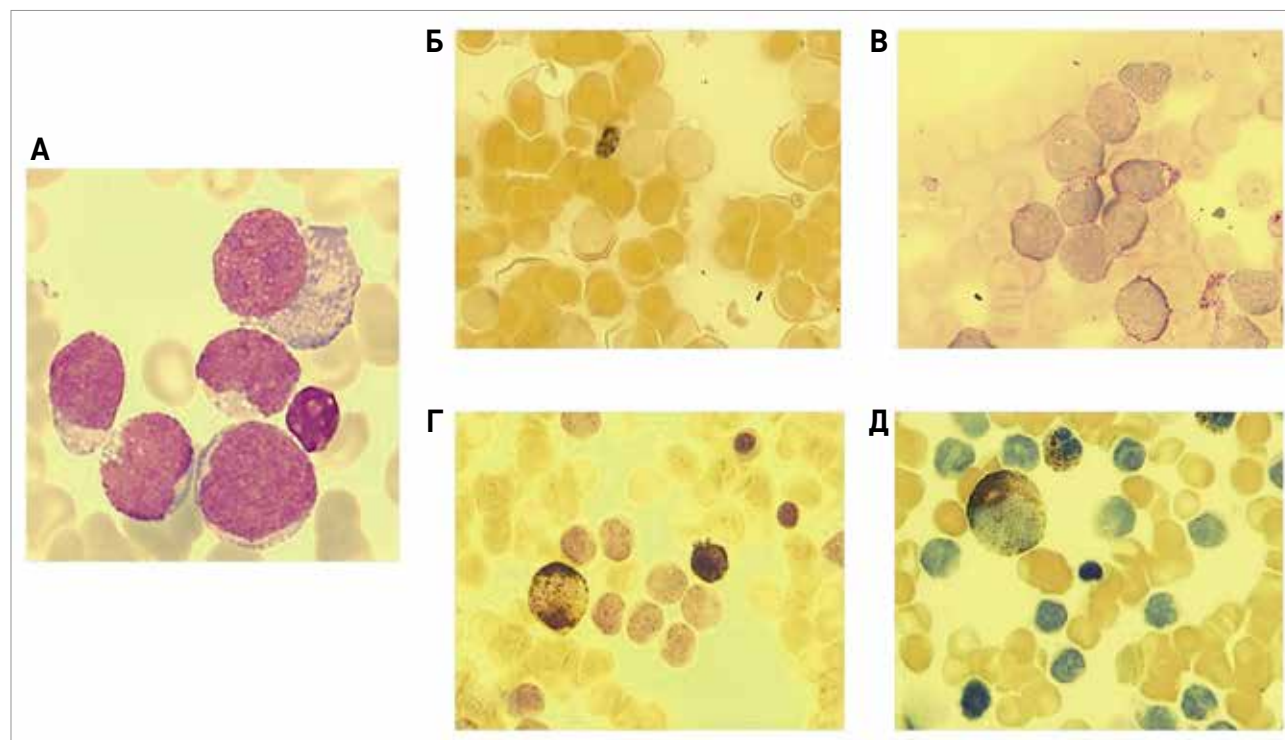


Таблица 1

Цитогенетический и морфологический анализы КМ, протоколы лечения и исходы пациентов с диагнозом ПДКЛ

Table 1

Cytogenetic and morphological studies of the bone marrow, treatment protocols and outcomes of patients diagnosed with BPDCN

№	Возраст Age	Пол Sex	Цитогенетика Cytogenetics	Морфология Morphology	Лечение Treatment	Исход Outcome
1	8	Женский Female	Перестроек не обнаружено No rearrangements	Бласты лимфоидной природы Lymphoid blasts	ALL-BFM 2000, блок CLAE ALL-BFM 2000, CLAE cycle	Смерть в прогрессии заболевания Death during disease progression
2	17	Мужской Male	t(1;6)(q21;q25) Делеция гена <i>ETV6</i> t(1;6)(q21;q25) Deletion of the <i>ETV6</i> gene	Бласты смешанной моноцитарно-лимфоидной природы Blasts of mixed monocytic and lymphoid nature	ALL-BFM 2000, протокол I, блок FLAM, ИСТ, аллогенная ТГСК ALL-BFM 2000, protocol I, FLAM cycle, IST, allogeneic HSCT	Смерть в рецидиве 1 Death during relapse 1
3	51	Женский Female	Делеция 3'-конца гена <i>ETV6</i> Deletion of 3' end of the <i>ETV6</i> gene	Бласты моноцитарной природы Monocytic blasts	7 + 3	Смерть в прогрессии заболевания Death during disease progression
4	9	Женский Female	Комплексные изменения Complex changes	КМ полиморфный по составу Polymorphic composition of the bone marrow	BFM-AML-2004 – 1-я ремиссия, поздний костномозговой рецидив, ALL-BFM-2000 + блок FLAI – 2-я ремиссия, гаплоидентичная ТГСК BFM-AML-2004: 1 st remission, late bone marrow relapse; ALL-BFM-2000 + FLAI cycle: 2 nd remission, haploidentical HSCT	Ремиссия 2 Remission 2
5	10	Мужской Male	Перестроек не обнаружено No rearrangements	Нет данных No data available	AML-BFM 2004 блок AIE, гаплоидентичная ТГСК AML-BFM 2004 AIE cycle, haploidentical HSCT	Ремиссия 1 Remission 1

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. IST – immunosuppressive therapy, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 2

Количество опухолевых клеток (в процентах), экспрессирующих основные диагностические маркеры у пациентов с ПДКЛ

Table 2

The amount of tumor cells (as a percentage) expressing main diagnostic markers in patients with BPDCN

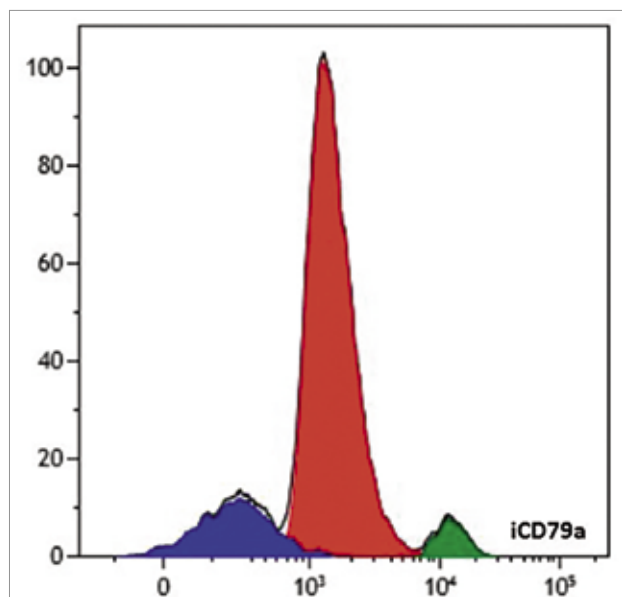
№	Возраст Age	Пол Sex	Доля бластов от общего числа клеток, % The proportion of blasts of the total amount of cells, %	CD45	CD56	CD4	HLA-DR	CD123	CD33	CD7	CD86	CD303
1	8	Женский Female	16	100	77	37	95	Нет данных No data available	0	79	Нет данных No data available	Нет данных No data available
2	17	Мужской Male	87	100	70	100	100	100	0	0	Нет данных No data available	70
3	51	Женский Female	76	100	100	100	100	100	83	68	60	91
4	9	Женский Female	62	100	80	63	100	100	63	63	98	25
5	10	Мужской Male	32	100	100	100	100	100	60	64	63	23

Рисунок 3

Экспрессия iCD79a у пациента с ПДКЛ. Красный цвет – опухолевые клетки, синий – Т-лимфоциты, зеленый – В-лимфоциты

Figure 3

The expression of iCD79a in a patient with BPDCN. Red color: tumor cells, blue color: T lymphocytes, green color: B lymphocytes



Цитогенетические и цитологические исследования малоэффективны в решении этой задачи. При анализе данных обследованных нами пациентов у всех определялись разные характеристики опухолевых клеток: у 1 морфология бластной популяции соответствовала лимфоидной природе, у 1 – моноцитарной, у 1 фенотип мог соответствовать как лимфоидной, так и моноцитарной природе, еще у 1 популяция была полиморфной и не имела четких признаков определенной линии дифференцировки. В ряде исследований [11, 19, 20] было показано, что морфология бластов при ПДКЛ весьма

разнообразна и не имеет четких диагностических признаков. Группой исследователей Sakamoto и соавт. [19] был предложен термин «иммуобластоидный вариант» для описания случаев ПДКЛ, в которых опухолевые клетки напоминают иммуобласты с характерным круглым ядром с везикулярным хроматином и выступающим ядрышком. В их исследовании к этой категории относились 35% обследованных пациентов. Однако этот термин не нашел широкого распространения.

Проведенный цитогенетический анализ показал наличие аномалий в 3 из 5 случаев, при этом у 2 пациентов наблюдалась делеция гена *ETV6*. Наличие данной аберрации не коррелировало ни с морфологией опухолевых клеток, ни с иммунофенотипом. В исследовании N.A. Gao и соавт. [21] описывается случай ПДКЛ с перестройкой гена *ETV6*, обнаруженной методом FISH. В других исследованиях [22, 23] также было отмечено большое разнообразие цитогенетических перестроек при ПДКЛ и не подтверждена диагностическая ценность цитогенетического анализа при этом заболевании.

Имунофенотипирование является основным методом в диагностике подавляющего большинства острых лейкозов [24]. Особенно важны результаты этого исследования для редко встречающихся вариантов лейкоза, таких как ПДКЛ [25]. В первую очередь необходимо точно дифференцировать нормальные ПДК от опухолевых. Важно учитывать, что в область ПДК могут попадать базофилы, также экспрессирующие CD123. Чаще всего они дегранулируют в процессе пробоподготовки и их боковое светорассеяние существенно уменьшается, что приводит к смешиванию этих 2 популяций на графиках SSC против CD123. Стратегия их разделения на примере образца нормального КМ приведена на рисунке 4.

При диагностическом поиске важно обращать внимание на то, что клетки острого миелоидного лейкоза с перестройками гена *KMT2A* могут также экспрессировать CD4 и CD56, поэтому такие случаи могут быть ошибочно интерпретированы как ПДКЛ [26]. Также сложности возникают при обнаружении признаков недифференцированного или неклассифицируемого лейкоза, когда так же как при ПДКЛ, может наблюдаться отсутствие основных линейных маркеров [27].

На рисунке 5 представлен пример распределения основных диагностических маркеров на бластных клетках ПДКЛ у пациента 17 лет, демонстрирующий отсутствие линейных маркеров при наличии CD123, CD10, HLA-DR.

Рисунок 4

Базофилы (синий цвет) и ПДК (зеленый цвет), экспрессирующие CD123, могут быть эффективно разделены по экспрессии HLA-DR и CD45RA

Figure 4
Basophils (blue color) and plasmacytoid dendritic cells (green color) expressing CD123 can be successfully divided based on the expression of HLA-DR and CD45RA

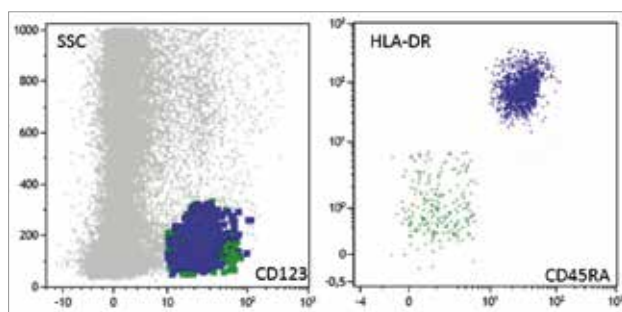
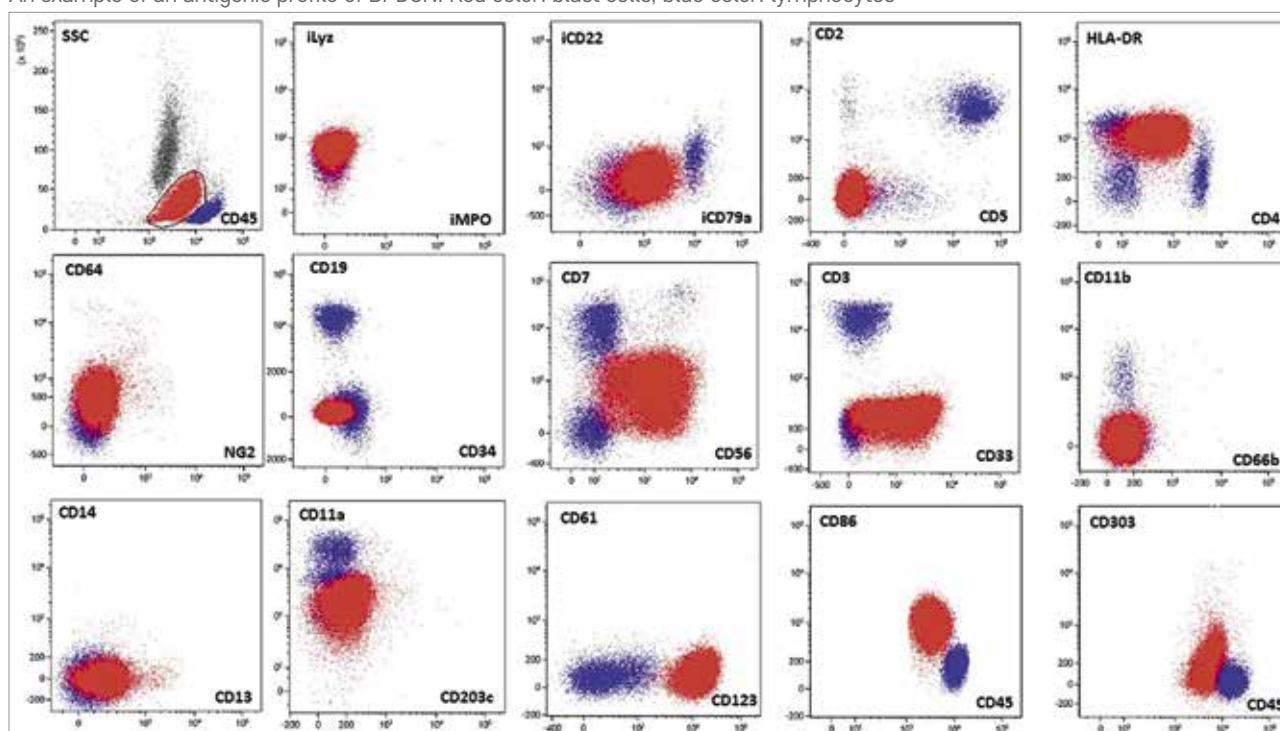


Рисунок 5

Пример антигенного профиля ПДКЛ. Красный цвет – бласты, синий – лимфоциты

Figure 5
An example of an antigenic profile of BPDCN. Red color: blast cells, blue color: lymphocytes



Недавно было опубликовано масштабное исследование, в которое были включены 398 пациентов с ПДКЛ [28]. В работе показано, что в 96% случаев определяется иммунофенотип CD4⁺CD56⁺CD123⁺. Во всех случаях отсутствовала экспрессия маркеров CD3, CD19, CD20, CD11c, лизоцима и миелопероксидазы. Маркеры миелоидной линии CD33 и CD117 выявлялись достаточно часто – в 15% и 34% случаев соответственно. Маркер клеток-предшественников CD34 встречался редко, только в 2% случаев. Среди наших пациентов CD117 определялся у 2 из 5 пациентов, CD33 – у 3 из 5. У 1 из пациентов, мальчика 10 лет, присутствовала экспрессия внутриклеточного CD79a, при этом никаких цитогенетических аномалий обнаружено не было.

В таблице 2 представлены результаты иммунофенотипирования 5 пациентов с ПДКЛ. Высокий уровень экспрессии CD45, CD56, CD123, HLA-DR, CD303 на более чем 20% бластных клеток позволил диагностировать ПДКЛ в соответствии с критериями классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [1]. Кроме вышеперечисленных маркеров у 3 пациентов отмечалась экспрессия маркера CD86. Антиген CD86 экспрессируется интердигитирующими дендритными клетками, поэтому мы также включили его в диагностическую панель [29]. Надо отметить, что четкая экспрессия одновременно всех основных маркеров ПДКЛ наблюдается не часто. В описании результатов обследования 91 пациента она была определена в 46% случаев [30].

Нормальные дендритные клетки весьма схожи с опухолевыми ПДК и экспрессируют CD4, CD123, CD303, HLA-DR и TCF4 при отсутствии экспрессии линейно-специфичных антигенов. Было показано, что CD56 обычно экспрессируется субпопуляциями нормальных дендритных клеток, составляющих до 20% их общего количества [31] как в периферической крови, так и в КМ у здоровых людей [32–34]. Предполагается, что эти CD56⁺ дендритные клетки являются предшественниками как нормальных, так и опухолевых клеток при ПДКЛ. CD56⁺ нормальные дендритные клетки являются положительными также по CD2, CD38 и CD303, но отрицательными по CD7. Этот антигенный профиль существенно отличается от CD56⁺-клеток ПДКЛ, которые часто являются CD2-отрицательными (81%), CD7-положительными (64%), с отрицательным CD303 (56%) и слабым или отрицательным CD38 (82%). На основании иммунофенотипического различия была разработана новая панель антител для проточной цитометрии [31], включающая эти маркеры и позволяющая диагностировать ПДКЛ с высокой точностью [31]. Эта панель была проспективно протестирована в 19 образцах КМ от 7 пациентов и показала возможность достоверно отличать опухолевые клетки ПДКЛ от реактивных дендритных клеток во всех образцах [31]. Следует отметить, что каждый образец КМ содержал реактивные дендритные клетки, которые служили внутренним контролем для сравнения. Другие

маркеры, которые можно было бы изучить в будущем для отличия клеток ПДКЛ от нормальных дендритных клеток, включают CD5, CD13, CD22 и CD33.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы надежные и воспроизводимые критерии для оценки образцов КМ при потенциально низком уровне количества клеток ПДКЛ. Для успешного лечения ПДКЛ крайне необходимо совершенно точно отличать неопластические дендритные клетки от фоновых дендритных клеток как при первичной диагностике, так и при мониторинге течения заболевания, что становится возможным с использованием современных подходов иммунофенотипирования методом проточной цитометрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Demina I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4317-2094>

Illarionova O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-674X>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
- Khoury J.D. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Curr Hematol Malig Rep* 2018; 13 (6): 477–83.
- Facchetti F., Petrella T., Pileri S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow S., Campo E., Harris N., Jaffe E., Pileri S., Stein H., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon; 2017: 174–7.
- Sapienza M.R., Pileri A., Derenzini E., Melle F., Motta G., Fiori S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers* 2019; 11 (5): 595.
- 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. *Br J Dermatol* 2013; 169 (3): 579–86.
- 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 (2): 239–46.
- Berti E., Lucioni M., Onida F., Novara F., Caprini E., Fiandrino G., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical, immunohistochemical and molecular evaluation of 23 cases with primary cutaneous involvement. *Blood* 2011; 118: 3565.
- Feuillard J., Jacob M.C., Valensi F., Maynadié M., Gressin R., Chaperot L., et al. Clinical and biologic features of CD4⁺ CD56⁺ malignancies. *Blood* 2002; 99 (5): 1556–63.
- Sapienza M.R., Pileri A., Derenzini E., Melle F., Motta G., Fiori S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers* 2019; 11 (5): 595.
- Kim M.J.M., Nasr A., Kabir B., de Nanassy J., Tang K., Menzies-Toman D., et al. Pediatric blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a systematic literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (7): 528–37.
- Garnache-Ottou F., Vidal C., Biichlé S., Renosi F., Poret E., Pagadoy M., et al. How should we diagnose and treat

- blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Adv* 2019; 3 (24): 4238–51.
12. Lyapichev K.A., Sukswai N., Konoplev S., Khoury J.D. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual lymphoid features and macrovacuoles. *Ann Hematol* 2019; 98 (9): 2221–2.
 13. Fu Y., Fesler M., Mahmud G., Bernreuter K., Jia D., Batanian J.R. Narrowing down the common deleted region of 5q to 6.0 Mb in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Cancer Gene Ther* 2013; 206 (7–8): 293–8.
 14. Sukswai N., Aung P.P., Yin C.C., Li S., Wang W., Wang S.A., et al. Dual Expression of TCF4 and CD123 Is Highly Sensitive and Specific For Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (10): 1429–37.
 15. Tsagarakis N. J., Paterakis G. Dendritic Cell Leukemia: a Review. *Curr Oncol* 2020; 22 (6): 55.
 16. Alayed K., Patel K.P., Konoplev S., Singh R.R., Routbort M.J., Reddy N., et al. TET2 mutations, myelodysplastic features, and a distinct immunoprofile characterize blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in the bone marrow. *Am J Hematol* 2013; 88 (12): 1055–61.
 17. Kalina T., Flores-Montero J., Van Der Velden V.H.J., Martin-Ayuso M., Böttcher S., Ritgen M., et al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia* 2012; 26 (9): 1986–2010.
 18. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82.
 19. Sakamoto K., Katayama R., Asaka R., Sakata S., Baba S., Nakasone H., et al. Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. *Leukemia* 2018; 32 (12): 2590–603.
 20. 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 (1): 75–87.
 21. Gao N.A., Wang X.X., Sun J.R., Yu W.Z., Guo N.J. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic manifestation and ETV6 gene rearrangement: A case report. *Exp Ther Med* 2015; 9 (4): 1109–12.
 22. Tokuda K., Eguchi-Ishimae M., Yagi C., Kawabe M., Moritani K., Niiya T., et al. CLTC-ALK fusion as a primary event in congenital blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Genes Chromosom Cancer* 2014; 53 (1): 78–89.
 23. Yang N., Huh J., Chung W.S., Cho M.S., Ryu K.H., Chung H.S. KMT2A (MLL)-MLL1 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Cancer genetics* 2015; 208 (9): 464–7.
 24. Weir E.G., Boowitz M.J. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Semin Hematol* 2001; 38 (2): 124–38.
 25. Guru G.M., Pemmaraju N., Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res* 2018; 73: 21–3.
 26. Lee J.M., Kim I.S., Lee J.N., Park S.H., Kim H.H., Chang C.L., et al. Acute myeloid leukemia with MLL rearrangement and CD4+/CD56+ expression can be misdiagnosed as Blastic Plasmacytoid dendritic cell neoplasm: two case reports. *Ann Lab Med* 2016; 36 (5): 494–7.
 27. 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): e14344.
 28. Laribi K., Baugier de Materre A., Sobh M., Cerroni L., Valentini C.G., Aoki T., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Adv* 2020; 4 (19): 4838–48.
 29. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M., et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science* 2011; 332 (6029): 600–3.
 30. Julia F., Dalle S., Duru G., Balme B., Vergier B., Ortonne N., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinic-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (5): 673–80.
 31. Wang W., Khoury J.D., Miranda R.N., Jorgensen J.L., Xu J., Loghavi S., et al. Immunophenotypic characterization of reactive and neoplastic plasmacytoid dendritic cells permits establishment of a 10-color flow cytometric panel for initial workup and residual disease evaluation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica* 2021; 106 (4): 1047–55.
 32. Comeau M.R., Maliszewski C.R., Galibert L. CD123bright plasmacytoid predendritic cells: progenitors undergoing cell fate conversion? *J Immunol* 2002; 169 (1): 75–83.
 33. Osaki Y., Yokohama A., Saito A., Tahara K., Yanagisawa K., Ogawa Y., et al. Characterization of CD56+ dendritic-like cells: a normal counterpart of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm? *PLoS One* 2013; 8 (11): e81722.
 34. Petrella T., Comeau M.R., Maynadié M., Couillault G., De Muret A., Maliszewski C.R., et al. Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (7): 852–62.