



Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat



Stand: August 2019

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) ist eine seltene aggressiv verlaufende, maligne Erkrankung mit rascher systemischer Ausbreitung (Swerdlow et al. 2017). Die Erkrankung tritt vor allem bei älteren Erwachsenen auf, selten sind auch Kinder betroffen. Letztere zeigen mildere klinische Verläufe als Erwachsene (Jegalian et al. 2010). Die BPDCN macht lediglich ca. 0,4% aller hämatologischen Neoplasien aus (Bueno et al. 2004, Pagano et al. 2013), die genaue Inzidenz ist unbekannt, jedoch erkranken Männer dreimal häufiger als Frauen (Swerdlow et al. 2017).

Am häufigsten sind zunächst indolente Verläufe mit multiplen Hautläsionen. Die Hautmanifestation ist teilweise begleitet von einem Befall der Lymphknoten bzw. einer Knochenmarkbeteiligung. Das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration variiert dabei stark und hat Zytopenien, insbesondere Thrombozytopenien, zur Folge (Feuillard et al. 2002, Pagano et al. 2013). Selten zeigen Patienten Beschwerden wie bei einer akuten Leukämie mit systemischer Beteiligung ohne Hautmanifestation (Rauh et al. 2012).

Klassifikation

Früher den akuten Leukämien zugeordnet, wird die BPDCN in der neuen WHO-Klassifikation 2017 als eigene Entität aufgeführt. Die BPDCN geht mit einer klonalen Proliferation von unreifen Vorläufern plasmazytoider dendritischer Zellen einher. Ob es sich hierbei um Zellen der myeloischen oder der lymphatischen Reihe handelt, wird seit Jahren kontrovers diskutiert (Sapienza et al. 2019). Die BPDCN kann auch in Zusammenhang mit anderen myeloischen Erkrankungen (CMML, MDS und AML) sowie therapieassoziiert nach Karzinomen und Lymphomen auftreten (Swerdlow et al. 2017, Pagano et al. 2013).

Diagnostik

Zytomorphologie

Charakteristisch für die BPDCN ist eine diffuse, monomorphe Infiltration des Knochenmarks mit Lympho- oder Myeloblasten. Es zeigen sich entweder massive Infiltrate oder es besteht lediglich eine geringe interstitielle Infiltration, die nur immunologisch entdeckt werden kann. Die restliche Hämatopoese, kann dysplastische Zeichen aufweisen, dies gilt speziell für die Megakaryozyten. Bei Hautbefall besteht vor allem eine Infiltration der Dermis mit Involvierung des subkutanen Fettgewebes. Lymphknoteninfiltrate finden sich in den interfollikulären Bereichen und der Medulla.

Immunphänotypisierung

Die Diagnosestellung erfolgt hauptsächlich über den Immunphänotyp. Es wird eine Expression von CD4, CD56, CD123, BDCA-2/CD303 und TCL1 Antigenen beobachtet; CD33, CD36 sowie CD2 und CD7 werden häufig koexprimiert. Weitere myeloische und lymphatische Marker sowie Marker unreifer Zellen fehlen dagegen. Differentialdiagnostisch muss die BPDCN von der CD56-positiven akuten myeloischen Leukämie sowie von extranodalen NK/T-Zelllymphomen, kutanen T-Zelllymphomen und dem subkutanen panniculitis-like T-Zelllymphom abgegrenzt werden.

Chromosomenanalyse

BPDCN zeigt keine krankheitsspezifischen genetischen Veränderungen

Chromosomale Aberrationen werden in bis zu 66% der BPDCN nachgewiesen (Leroux et al. 2002). Es finden sich häufig hypodiploide oder komplex aberrante Karyotypen mit 6 bis 8 Aberrationen (Petrella et al. 2005), wobei keine für die Erkrankung spezifischen Veränderungen beobachtet werden. Charakteristisch ist jedoch das gemeinsame Vorkommen von Aberrationen, die typischerweise bei myeloischen bzw. bei lymphatischen Neoplasien nachgewiesen werden, in ein und derselben Zelle (Leroux et al. 2002).

Häufig Verlust von Chromosomenmaterial durch Deletionen und unbalancierte Rearrangements

In einer Studie mit insgesamt 21 BPDCN-Patienten waren bei 14 Patienten zytogenetische Aberrationen nachweisbar (Leroux et al. 2002). Dabei wurde eine Deletion im langen Arm von Chromosom 5 (5q-Deletion) in 10 von 14 Fällen (72%) beobachtet. Je 9 von 14 Patienten (64%) wiesen eine Deletion im kurzen Arm von Chromosom 12 (12p-Deletion) bzw. einen Verlust von Material eines Chromosoms 13 durch eine Deletion im langen Arm (13q-Deletion) oder eine Monosomie 13 auf. Eine Deletion im langen Arm von Chromosom 6 (6q-Deletion) fand sich bei 7 von 14 Patienten (50%). Für 6 der 14 Patienten (43%) wurde eine Deletion im langen Arm von Chromosom 15 (15q-Deletion) oder eine Monosomie 15 detektiert. Darüber hinaus wiesen Patienten in 4 von 14 Fällen (28%) eine Monosomie 9 auf (Leroux et al. 2002).

Array-basierte Kopienzahl-Analysen (aCGH) bestätigten die 12p-Deletion (12p13, *CDKN1B*) und den 13q-Verlust (13q14.2, *RB1*; 13q11-q12, *LATS2*) als rekurrente Aberrationen. Darüber hinaus zeigten sich auch Deletionen im langen Arm von Chromosom 4 (4q34), im kurzen Arm von Chromosom 7 (7p12, *IKZF1*), im kurzen Arm von Chromosom 9 (9p21, *CDKN2A/CDKN2B*) sowie im kurzen Arm von Chromosom 17 (17p13, *TP53*) (Dijkman et al. 2007, Jardin et al. 2009, Lucioni et al. 2011). Für 9p-Deletionen konnte bereits eine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Hierbei zeigten Patienten mit einer heterozygoten Deletion eine mediane Überlebenszeit von 26 Monaten. Lag dagegen eine homozygote 9p-Deletion vor, war diese mit 11 Monaten kürzer und die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer (Lucioni et al. 2011).

Rekurrente Rearrangements bei der BPDCN betreffen das MYC und das MYB Gen

In circa 10-15% der BPDCN-Fälle sind *MYC*-Rearrangements, die häufig im Kontext lymphatischer Neoplasien auftreten, nachweisbar. Allerdings handelt es sich bei den Translokationspartnern in der Regel nicht um Immunglobulinloci (Boddu et al. 2018). In der Mehrzahl der Fälle findet die Translokation zwischen 8q24 (*MYC*) und 6p21 (*SUPT3H*) statt, aber auch andere Translokationspartner wurden beschrieben mit Kolokalisation in den Chromosomenbanden: 2p12, Xq24, 3p25, und 14q32 (Nakamura et al. 2015, Tzankov et al. 2017, Sumarriva Lezama et al. 2018, Boddu et al. 2018, Sakamoto et al. 2018). Im immunhistochemischen Nachweis zeigte sich, dass eine *MYC*-Translokationen auch mit einer *MYC*-Expression einhergeht (Sakamoto et al. 2018). Zudem besteht eine starke Assoziation zwischen dem *MYC*-Rearrangement und einer immunoblastoiden Zellmorphologie. Es gibt Hinweise darauf, dass BPDCN-Patienten mit *MYC*-Translokation bei Diagnose im Median älter sind als Patienten ohne *MYC*-Rearrangement, insbesondere bei Vorliegen einer t(6;8)(p21;q24) (Sakamoto et al. 2018, Sumarriva Lezama et al. 2018). In einer retrospektiven Analyse war zudem ein negativer Einfluss auf das Therapieansprechen und das Überleben nachweisbar (Sakamoto et al. 2018). In einer weiteren kleinen Studie mit 16 BPDCN-Patienten mit *MYC*-Translokation, davon 14 bereits in der Literatur beschriebene Fälle, lag das mediane Überleben bei 11 Monaten. 11 der 16 Patienten wiesen dabei eine t(6;8)(p21;q24) auf. In dieser Gruppe war das mediane Überleben mit 3 Monaten besonders kurz (Sumarriva Lezama et al. 2018).

Als weiteres rekurrentes Rearrangement bei der BPDCN wurden Translokationen unter Beteiligung des *MYB* Gens (6q23.3) identifiziert. Diese scheinen insbesondere im Kontext einer pädiatrischen BPDCN aufzutreten, finden sich aber auch bei Erwachsenen (Suzuki et al. 2017, Sakamoto et al. 2018). Nach Ergebnissen der Studie von Sakamoto et al. schließen sich Rearrangements des *MYC* und des *MYB* Gens dabei gegenseitig aus.

Molekulargenetik

TET2, ASXL1, NRAS, NPM1 häufig von Mutationen betroffen



Molekulargenetisch werden am häufigsten Mutationen in den Genen *TET2* (36%), *ASXL1* (32%), *NRAS* (20%), *NPM1* (20%), in Genen der *IKAROS*-Familie (20%) und in *ZEB2* (16%) nachgewiesen (Menezes et al. 2014). In einer Studie von Menezes et al. zeigten Patienten mit Mutationen in Genen, die an der DNA-Methylierung beteiligt sind (*TET2*, *TET1*, *IDH1*, *IDH2* und *DNMT3A*), ein kürzeres Überleben (11 Monate mutiert vs. 79 Monate Wildtyp). Patienten mit Mutationen in Genen, die für Transkriptionsfaktoren codieren (*ETV6*, *HOXB9*, *IKAROS*-Familie, *RUNX1*, *ZEB2*) sowie Mutationen in *TP53* und den *RAS* Genen wurden zu einer prognostischen Gruppe zusammengefasst. Auch für diese ergab sich eine ungünstige Prognose (Überleben 15 Monate mutiert vs. 99 Monate Wildtyp) (Menezes et al. 2014).

Prognose

Obwohl die Mehrzahl der Patienten initial auf Chemotherapie anspricht, sind Rezidive sehr häufig und die Überlebenszeit ist mit durchschnittlich nur 12-14 Monaten kurz (Pagano et al. 2013, Menezes et al. 2014).

Therapie

Bis heute wurde keine standardisierte Therapie der BPDCN etabliert. Derzeit werden für intensiv therapierbare Patienten sowohl Chemotherapieprotokolle myeloischer als auch lymphatischer akuter Leukämien (in Einzelfällen auch analog Lymphom-Protokollen) ggf. gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation angewandt (Aoki et al. 2015, Pagano et al. 2013, Tzankov et al. 2017, Swerdlow et al. 2017). Auch eine konsolidierende autologe Stammzelltransplantation scheint erfolgversprechend (Aoki et al. 2015).

Zielgerichtete Ansätze könnten in Zukunft das therapeutische Arsenal bei BPDCN erweitern. So stellt beispielsweise aufgrund seiner Überexpression der Interleukin-3 Rezeptor (CD123) ein geeignetes Ziel dar. Tagraxofusp, ein Fusionsprotein bestehend aus Diphtherietoxin gekoppelt an IL3 (Frankel et al. 2014), wurde nach einer Phase II Studie von der FDA zur Behandlung von BPDCN zugelassen und befindet sich auch im europäischen Zulassungsverfahren (Pressemitteilung der FDA 2018, EMA 2019). Unter Therapie mit Tagraxofusp wurden Ansprechraten von 90% bei zuvor unbehandeltem BPDCN bzw. 67% bei Patienten mit vorangegangener Therapie erzielt (Pemmaraju et al. 2019).

Genexpressionsanalysen und immunohistochemische Analysen haben bei der BPDCN eine aberrante Aktivierung des NF- κ B Signalwegs nachgewiesen. Diese Gene könnten, wie bereits ex vivo und im Xenograft-Mausmodell erfolgreich getestet, in Zukunft eine weitere Zielstruktur für spezifische Therapien darstellen (Sapienza et al. 2014, Phillipe et al. 2017).

In der präklinischen Prüfung befinden sich derzeit außerdem hypomethylierende Agenzien sowie BET-Inhibitoren (Ceribelli et al. 2016, Emadali et al. 2016, Sapienza et al. Cancer 2019 und Haematologica 2019, Lezama & Ohgami 2019), in einer klinischen Phase I Studie wird darüber hinaus der Einsatz des BCL2 Inhibitors Venetoclax evaluiert (NCT03485547).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/en/diagnostisches-angebot/others/blastoc-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm.html#referenzen>