

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НК/Т-КЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ

НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома (обзор литературы и собственные наблюдения)

*М.А. Френкель, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова,
Н.А. Купрышина, Н.Н. Тупицын*

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности НК-клеточного лимфобластного лейкоза/лимфомы (НК-ЛЛ).

Методы. Из 161 пациента с острыми лейкозами, наблюдавшегося в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2000 по 2014 г., НК-ЛЛ был диагностирован у 1 больного, что составило 0,6 %. В лаборатории иммунологии гемопоэза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ за этот же период НК-ЛЛ был диагностирован еще у 3 больных из других лечебных учреждений. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. Таким образом, группу НК-ЛЛ составили 4 пациента (3 мужчины и 1 женщина) в возрасте 29, 40, 59 и 82 года.

Результаты. У всех пациентов имели место тотальная бластная метаплазия костного мозга (> 70 %) и экстрамедуллярные поражения в виде генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, вовлечения кожи, миндалин, средостения, ЦНС по типу нейролейкоза. Цитохимические реакции в бластных клетках на миелопероксидазу, липиды и неспецифическую эстеразу были отрицательными. У всех больных на бластных клетках определялась экспрессия антигена CD56 (69,8–99,1 %) и Т-ассоциированного антигена CD7 (66,2–92,0 %). Экспрессия миелоидных, Т- и В-лимфоидных антигенов отсутствовала. При ПЦР-исследовании у 1 больного реаранжировки генов цепей Т-клеточного рецептора не выявлено. Цитогенетическое исследование ни у одного больного не выполнялось. Индукционная терапия больных НК-ЛЛ осуществлялась по программам лечения острых лимфобластных лейкозов. Полные ремиссии длительностью 1 и 7 мес. достигнуты у 2 больных. Наибольшая длительность ремиссии (20 мес.) получена с помощью комбинированного режима RACOP при рецидиве. Продолжительность жизни больных после установления диагноза (от даты начала лечения) составила 1, 5, 17 и 29 мес.

NK/T-CELL MALIGNANCIES

NK-Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (Literature Review and Authors' Experience)

*MA Frenkel', OYu Baranova, AS Antipova,
NA Kupryshina, NN Tupitsyn*

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

ABSTRACT

Aim. To investigate clinical and laboratory features of NK-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma (NK-LL).

Methods. Of 161 patients treated in the Department of Chemotherapy of Hemoblastoses of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center from 2000 to 2014, NK-LL was diagnosed in 1 patient (0.6 %). In the Laboratory of Hematopoietic Immunology of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, NK-LL was diagnosed in 3 more patients referred from other healthcare institutions over the same period of time. The disease was diagnosed in accordance with the 2008 WHO criteria. Therefore, the NK-LL group consisted of 4 patients (3 men and 1 woman) aged 29, 40, 59, and 82.

Results. All patients had total bone marrow blast metaplasia (> 70 %) and extramedullary lesions in the form of generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, lesions of skin, tonsils, mediastinum, and CNS in the form of neuroleukemia. Cytochemical response in blast cells to myeloperoxidase, lipids, and nonspecific esterase was negative. In all patients, expression of CD56 antigen (69.8–99.1 %) and T-associated CD7 antigen (66.2–92.0 %) were found on blast cells. There was no expression of myeloid, T- and B-lymphoid antigens. In one patient, the PCR demonstrated no T-cell receptor gene chain rearrangement. The cytogenetic study was not performed in any patient. Induction therapy of NK-LL patients was carried out mainly according to treatment regimens for acute lymphoblastic leukemia. The complete remission (1 and 7 months) was achieved in 2 patients. The longest remission (20 months) was obtained using a combined regime RACOP for the treatment of a relapse. The life span after the diagnosis (beginning from the date on the initiation of therapy) was 1, 5, 17, and 29 months.

Conclusion. The analysis demonstrates low efficacy of current regimens for treatment of NK-LL. The treatment success

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о низкой эффективности современных программ терапии НК-ЛЛ. Успех лечения, по всей вероятности, определяется своевременной и достоверной диагностикой этой очень сложной агрессивной злокачественной опухоли, а также разработкой новых тактических подходов.

Ключевые слова: NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома, бластоидная плазмацитоидная дендритоклеточная неоплазия.

Получено: 27 декабря 2015 г.

Принято в печать: 2 января 2016 г.

Для переписки: Алина Сергеевна Антипова, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-28-54; e-mail: a.s.antipova@gmail.com

Для цитирования: Френкель М.А., Баранова О.Ю., Антипова А.С. и др. NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома (обзор литературы и собственные наблюдения). Клиническая онкогематология. 2016;9(2):208–17.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-208-217

seems to depend on timely and accurate diagnosis of this complex, aggressive malignant tumor, as well as on development of new therapeutic approaches.

Keywords: NK-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.

Received: December 27, 2015

Accepted: January 2, 2016

For correspondence: Alina Sergeevna Antipova, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-28-54; e-mail: a.s.antipova@gmail.com

For citation: Frenkel' MA, Baranova OYu, Antipova AS, et al. NK-Cell Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (Literature Review and Authors' Experience). Clinical oncohematology. 2016;9(2):208–17 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-2-208-217

ВВЕДЕНИЕ

Зрелые NK-лимфоциты составляют около 5 % клеток крови и имеют морфологию больших гранулярных клеток. NK-клетки — это эффекторные элементы, играющие важную роль в осуществлении врожденного иммунитета. Они являются посредниками для главного комплекса гистосовместимости и обладают неограниченной цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, пораженных бактериями, вирусами или другими чужеродными агентами. NK-клетки распознают молекулы HLA I класса через поверхностные рецепторы (KIR и NKG2A). Эти молекулы, в свою очередь, ингибируют функцию естественных киллеров (НК). В связи с этим цитотоксическая активность НК-клеток направлена на клетки-мишени, утратившие молекулы HLA I класса, как это происходит при опухолевом поражении или в инфицированных вирусом клетках. В естественных условиях противоопухолевая активность НК-клеток может быть подавлена опухолью или клетками, активированными ею. Антиген CD56 до настоящего времени считается наиболее характерным маркером НК-клеток на всех этапах созревания от предшественников до зрелых элементов. Яркость экспрессии CD56 снижается по мере созревания НК-клеток. Наиболее выраженная экспрессия определяется на клетках-предшественниках — сильная (b — bright) CD56^b и более слабая (d — dim) CD56^d на зрелых [1, 2]. Клетки-предшественницы НК обладают меньшей цитотоксической активностью, но продукция цитокинов и экспрессия рецепторов хемокинов в них более выражены.

NK-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома (НК-ЛЛ) из клеток-предшественниц в классификации ВОЗ 2008 г. представлен в разделе «острые лейкозы неоднозначной линейности» (ОЛНЛ) [3]. Он включает острые лейкозы со смешанным фенотипом (ОЛСФ), острый недифференцированный лейкоз и другие лейкозы неоднозначной линейности, в которые входит НК-ЛЛ. Ранее, в классификации ВОЗ 2001 г., НК-ЛЛ был включен в раздел злокачественных новообразований

из зрелых Т-лимфоцитов и рассматривался как вариант бластной NK-клеточной лимфомы [4]. ОЛНЛ были впервые выделены в самостоятельную категорию острых лейкозов (ОЛ) в классификации ВОЗ 2008 г., в то время как в классификации ВОЗ 2001 г. эта категория была представлена в разделе острых миелоидных лейкозов (ОМЛ).

До последнего времени было принято считать, что NK- и Т-клетки имеют общего NK/Т-предшественника [5], поэтому онтогенез НК-клеток считался принадлежащим исключительно к лимфоидной линии дифференцировки, а новообразования из этих клеток — лимфоидными [6]. Однако в последних исследованиях *in vitro* показано, что НК-клетки могут развиваться из полипотентных гемопоэтических стволовых клеток CD34+ в присутствии цитокинов, гидрокортизона и стромальных клеток через этап миелоидных предшественников [7]. На основании этих данных авторы предполагают, что НК-клетки происходят из собственной клетки-предшественницы и имеют отдельную от миелоидной и лимфоидной линию дифференцировки. Ранее в классификации 2001 г. бластная опухоль из НК-клеток рассматривалась в разделе зрелых Т- и NK-клеточных лимфом [4]. Однако в связи с получением новых экспериментальных данных и учетом клинических наблюдений за последние годы вопрос генеза НК-ЛЛ был пересмотрен и утвердился взгляд на то, что уровень поражения при этом варианте лейкоза соответствует ранним этапам дифференцировки костномозговых предшественников, что позволило эту злокачественную опухоль рассматривать как ОЛ, а не лимфому. Кроме того, в работе R. Suzuki и соавт. было показано, что бластная NK-клеточная лимфома клинически является гетерогенным заболеванием [8]. Было обследовано 47 пациентов в лейкозной стадии заболевания. На основании ряда клинических параметров они были разделены на две группы. Молодые пациенты составили одну группу с поражением средостения, экспрессией CD34 и отсутствием CD4 на опухолевых клетках. Другая группа включала более взрослых пациентов с поражением кожи, отсутствием CD34 и яркой экспрессией CD4 на

клетках опухоли. Эффективность терапии и длительность жизни больных обеих групп существенно различались. Аналогичные наблюдения были представлены и другими исследователями при описании CD56-позитивных не-Т-клеточных бластных лимфом [9–11]. На этом основании бластная НК-клеточная лимфома была разделена на две самостоятельные нозологические формы: НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфому и бластную плазмоцитомную дендритоклеточную неоплазию (БПДН). В классификации ВОЗ 2008 г., как указывалось, НК-ЛЛ включен в раздел ОЛНЛ, а БПДН представлена как ОМЛ [12].

НК-ЛЛ — редкое заболевание. Отдельные наблюдения опубликованы как у взрослых, так и у детей [13–17]. Клинические особенности и прогноз болезни в связи с ее редкостью до настоящего времени остаются недостаточно четко очерченными. В связи с изменениями в классификации ВОЗ 2008 г. многие наблюдения, опубликованные ранее, подвергаются в последнее время пересмотру [18, 19].

Диагностика новообразований из НК-клеток основывается на анализе клинической картины, морфологических, иммунофенотипических и молекулярно-биологических характеристик опухолевых клеток [6]. Клиническая картина НК-ЛЛ определяется бластной метаплазией костного мозга, что типично для всех ОЛ и не имеет, судя по литературным данным, каких-либо специфических особенностей. Однако в отдельных наблюдениях отмечается более частое поражение лимфатических узлов и средостения, чем при других вариантах ОЛ [8].

Лейкозные НК-бласты характеризуются средним размером, округлой формой, нежной структурой хроматина ядер, наличием единичных мелких нуклеол, отсутствием цитохимических признаков миелоидной направленности (миелопероксидазы, липидов, неспецифической эстеразы), а также PAS-положительного вещества. Диагностическими критериями являются экспрессия НК-клеточного маркера N-CAM (CD56), а также CD94 и CD161 [20]. На опухолевых клетках могут также экспрессироваться такие неспецифические Т-антигены, как CD7, CD2 и CD5. Для НК-бластов характерно отсутствие специфических маркеров: Т-антигена — сCD3, В-антигенов — CD19, сCD22 и миелоидного — миелопероксидазы (MPO). Гены Т-клеточного рецептора (TCR) и рецепторов иммуноглобулинов находятся в зародышевой конфигурации [6, 21, 22].

Определение линейной принадлежности опухолевых клеток при НК-ЛЛ до настоящего времени остается сложным, поскольку антиген CD56 не является специфичным маркером и может выявляться на бластных клетках при других вариантах ОЛ. Расширение диагностической панели, включение более специфичных маркеров, в т. ч. антител против иммуноглобулиноподобных

рецепторов киллерных клеток (KIR), может способствовать уточнению диагноза [3].

Исследования кариотипа больных НК-ЛЛ выявили в отдельных случаях различные хромосомные аномалии. Так, в исследовании N. Wong соавт. [23] у 3 обследованных больных обнаружена делеция длинного плеча хромосомы 6, кроме того, у 2 из них — транслокации с вовлечением хромосомы 8, а также аномалии X-хромосомы. В 1 наблюдении НК-ЛЛ была выявлена аномалия 6q [13]. В 2 случаях определялась добавочная хромосома 21 в локусе 11 короткого плеча — add(21)(p11) [24]. Однако число обследованных больных НК-ЛЛ так мало, что в настоящее время установить какую-либо закономерность на основании цитогенетических данных не представляется возможным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование был включен 161 больной ОЛ, наблюдавшийся в отделении химиотерапии гемобластозов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2000 по 2014 г., ОМЛ был установлен у 105 (65,3 %) пациентов, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — у 50 (31 %), ОЛНЛ — у 6 (3,7 %). Диагноз НК-ЛЛ был установлен у 1 (0,6 %) из 161 больного, ОЛСФ — у 5 (3,1 %). Кроме того, в лаборатории иммунологии гемопоза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (заведующий д-р мед. наук, профессор Н.Н. Тупицын) НК-ЛЛ был диагностирован еще у 3 больных из других лечебных учреждений. Таким образом, анализируемую группу составили 4 пациента с НК-ЛЛ. Среди них было 3 мужчин и 1 женщина в возрасте 29, 40, 59 и 82 года.

У всех больных отмечалась тотальная бластная метаплазия костного мозга наряду с экстрамедуллярными очагами поражения. Во всех случаях наблюдалась генерализованная лимфаденопатия. Кроме того, у 2 из 4 пациентов было диагностировано поражение небных миндалин с выраженной их гиперплазией, у 1 — специфическое поражение кожи в виде багово-синюшных образований и гепатоспленомегалия. В 1 наблюдении было выявлено вовлечение ЦНС по типу нейролейкоза и поражение средостения с вращением опухоли в легочную ткань (табл. 1).

В гемограммах (см. табл. 1) у 3 больных отмечалась умеренная анемия и тромбоцитопения. Лейкоцитоз с числом лейкоцитов $48 \times 10^9/\text{л}$ и $117 \times 10^9/\text{л}$ был у 2 пациентов соответственно, лейкопения ($3,4 \times 10^9/\text{л}$) — у 1. У 3 пациентов бластные клетки в периферической крови составили 76–86 %. У 1 больного показатели гемограммы были в пределах нормальных значений. Повышение уровня лактатдегидрогеназы отмечалось у 2 больных (900 и 1094 ЕД/л соответственно).

Таблица 1. Характеристика пациентов с НК-клеточным лимфобластным лейкозом/лимфомой

Пациент			Экстрамедуллярные поражения	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	БК ПК, %	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Клеточность КМ, $\times 10^9/\text{л}$	БК КМ, %	ЛДГ, ЕД/л
№	Пол	Возраст, лет								
1	М	82	Кожа, миндалины, лимфатические узлы, печень, селезенка, костный мозг	48	76	65	22	120	76,2	900
2	М	29	Лимфатические узлы, костный мозг	8,5	0	145	193	621	96,6	386
3	М	59	Миндалины, лимфатические узлы, средостение, легкие, ЦНС, костный мозг	117	86	80	58	75	90,0	НД
4	Ж	40	Лимфатические узлы, костный мозг	3,4	80	77	47	12	70,6	1094

БК — бластные клетки; КМ — костный мозг; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; НД — нет данных; ПК — периферическая кровь.

Клеточность костного мозга колебалась от 12 до $621 \times 10^9/\text{л}$. У всех пациентов число бластных клеток в костном мозге превышало 70 %. Бластная популяция представлена клетками среднего и крупного размера, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и отсутствием зернистости в цитоплазме. Цитохимические реакции на МРО, липиды и неспецифическую эстеразу были отрицательными. PAS-позитивное вещество в 2 случаях отсутствовало, в 3-м — определялось в диффузно-гранулярной форме, в 4-м — в гранулярной.

На рис. 1 представлена морфологическая характеристика бластных клеток костного мозга пациента № 3 (см. табл. 1).

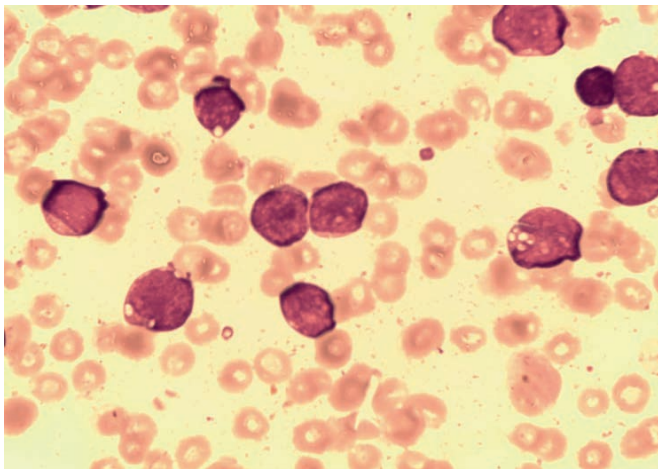


Рис. 1. НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома. Костный мозг. Аспират. Бластные клетки пациента № 3 представлены элементами среднего и крупного размера, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и отсутствием зернистости в цитоплазме. Окраска по Романовскому—Гимзе, $\times 1000$

Fig. 1. NK-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. Bone marrow. Aspirate. Blast cells of patient No. 3 are presented by medium and large elements with a high nuclear-cytoplasmic ratio and absence of granularity in the cytoplasm. Romanowsky-Giemsa stain, $\times 1000$

Таблица 2. Иммунологические показатели бластных клеток больных НК-клеточным лимфобластным лейкозом/лимфомой, %

Линейность маркера	Маркер	Пациент №			
		1	2	3	4
Миелоидная	CD13	4,6	2,0	0,8	—
	CD33	4,2	24,8	35,4	60,7
	МРО	НД	0,7	3,1	—
Т-лимфоидная	CD3	1,1	1,3	1,6	НД
	CD5	1,1	7,2	НД	—
	CD7	68,3	66,2	92,0	80,0
	CD4	16,8	8,6	0,5	НД
В-лимфоидная	CD19	1,9	1,2	0,3	—
	CD22	1,9	0,3	0,3	—
Маркеры клеток-предшественниц	CD34	3,6	0,1	0,7	—
	TdT	НД	3,0*	0,6	—
Маркер НК	CD56	69,8	99,1	85,9	20,0
Прочие	CD38	44,5	52,1	26,2	НД
	HLA-DR	83,3	99,7	90,9	93,0

«—» — отрицательные; МРО — миелопероксидаза; НД — нет данных.

* TdT+CD3+.

Иммунологический профиль бластных клеток костного мозга представлен в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у всех больных определялась положительная реакция с антигеном CD56 (уровень экспрессии 69,8–99,1 %) и Т-ассоциированным антигеном CD7 (уровень экспрессии 66,2–92,0 %). На бластных клетках отсутствовала экспрессия миелоидных, Т- и В-лимфоидных антигенов. ПЦР-исследование, проведенное у 1 больного (№ 1), выявило отсутствие реаранжировки генов цепей TCR.

На рис. 2–7 представлена иммунологическая характеристика бластных клеток костного мозга больного № 3 (см. табл. 2).

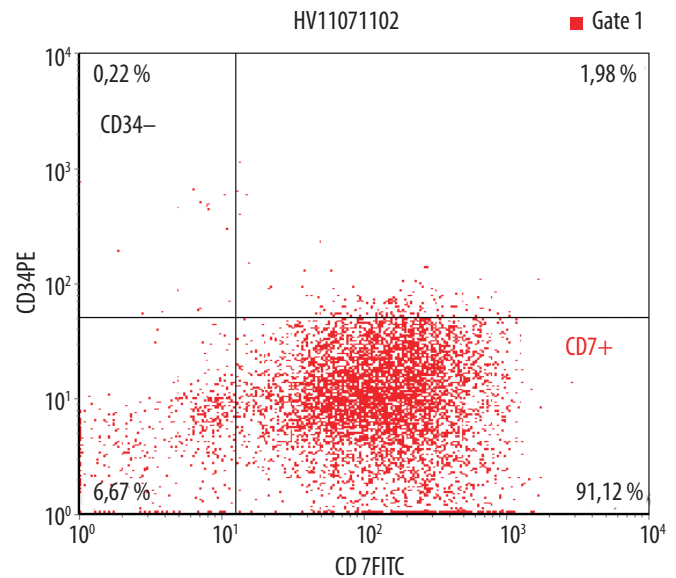


Рис. 2. Экспрессия Т-лимфоидного антигена CD7 на бластных клетках (ось X). Экспрессия антигена CD34 отсутствует (ось Y)

Fig. 2. Expression of T-lymphoid CD7 antigen in blast cells (X axis). There is no CD34 antigen expression (Y axis)

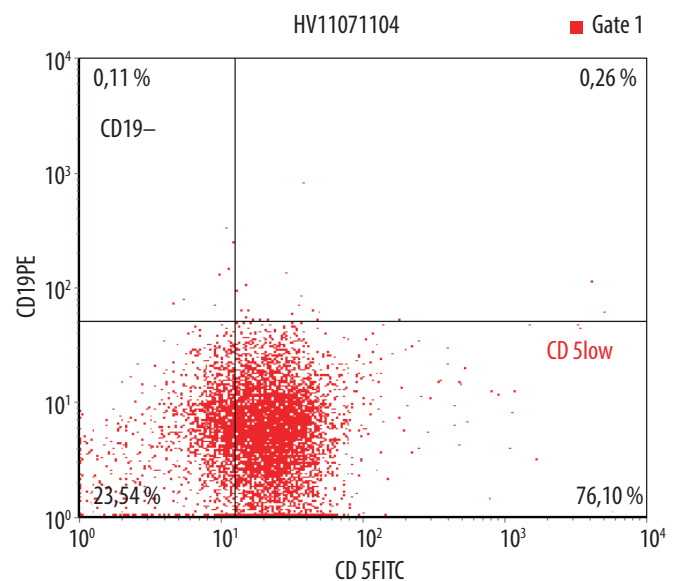


Рис. 3. Экспрессия Т-лимфоидного антигена CD5 на бластных клетках слабая (ось X). Экспрессия В-лимфоидного антигена CD19 в цитоплазме бластных клеток отсутствует (ось Y)

Fig. 3. Expression of T-lymphoid CD5 antigen in blast cells is poor (X axis). There is no B-lymphoid CD19 antigen expression in the blast cell cytoplasm (Y axis)

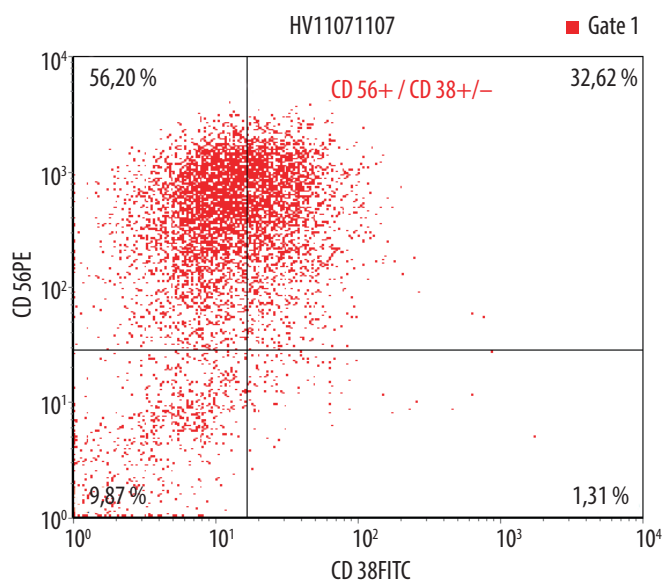


Рис. 4. Экспрессия В-лимфоидного антигена CD38 на бластных клетках (ось X). Экспрессия NK-клеточного антигена CD56 (ось Y)

Fig. 4. Expression of D-lymphoid CD38 antigen in blast cells (X axis). NK-cell CD56 antigen expression (Y axis)

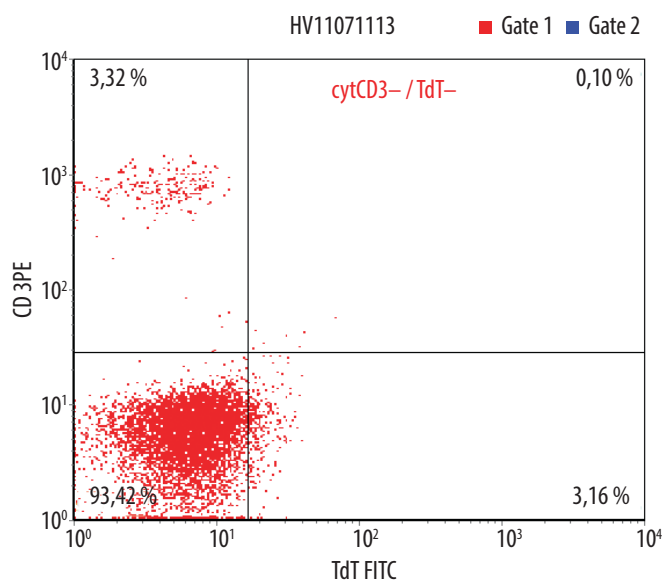


Рис. 5. Экспрессия антигена клеток-предшественниц TdT на поверхности и в цитоплазме бластных клеток (ось X). Экспрессия T-лимфоидного цитоплазматического антигена cytCD3 отсутствует (ось Y)

Fig. 5. Expression of TdT precursor cell antigen on the surface of blast cells (X axis). There is no expression of T-lymphoid cytoplasmic cytCD3 antigen (Y axis)

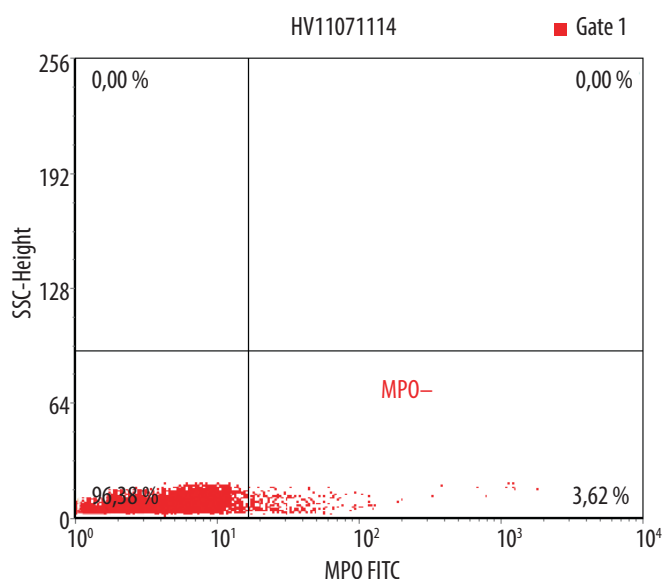


Рис. 6. Экспрессия миелопероксидазы (MPO) в цитоплазме бластных клеток отсутствует (ось X)

Fig. 6. There is no expression of myeloperoxidase (MPO) in the blast cell cytoplasm (X axis)

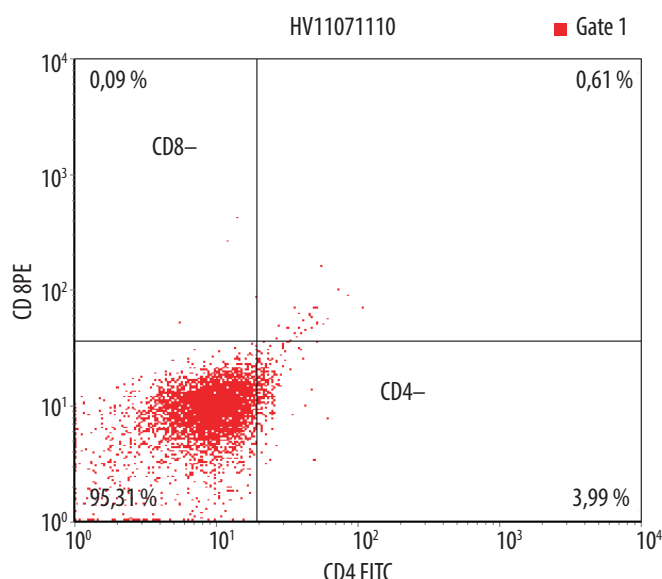


Рис. 7. Экспрессия T-лимфоидных антигенов CD8 (ось Y) и CD4 (ось X) на бластных клетках отсутствует

Fig. 7. There is no expression of T-lymphoid CD8 antigens (Y axis) and CD4 antigens (X axis) in blast cells

Таким образом, у обследованной группы больных НК-ЛЛ имел место распространенный опухолевый процесс с экстрамедуллярными очагами поражения, тотальной бластной метаплазией костного мозга, экспрессией антигенов CD56 и CD7 при отсутствии других линейно-специфических маркеров на бластных клетках.

Лечение больных НК-ЛЛ проводилось преимущественно по программам терапии ОЛЛ: протокол Д. Хельцера, «ОЛЛ-2009, ГНЦ», «ОЛЛ-2005, РОНЦ», НурегCVAD. У 1 больного с рецидивом для реиндукции второй ремиссии была использована программа RACOP,

включающая противоопухолевые препараты, которые используются как при ОМЛ, так и ОЛЛ (табл. 3).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ (КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

Пациент № 1 получал лечение по протоколу Д. Хельцера с редукцией доз цитостатических препаратов и преднизолона на 30 % в связи с преклонным возрастом — 82 года. У пациента после 1-й фазы индукции была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия с регрессией всех экстрамедуллярных очагов поражения. Однако

Таблица 3. Результаты лечения больных НК-клеточным лимфобластным лейкозом/лимфомой

Пациент №	Индукция	ПР	Рецидив	Терапия рецидива	Длительность ремиссии, мес.	Продолжительность наблюдения, мес.
1	Протокол Д. Хельцера	Да	Да	Дексаметазон + меркаптопурин	1	5
2	CHOP, BACODE без эффекта; протокол «ОЛЛ-2005, РОНЦ»	Нет	—	—	—	17
3	НурегСVAD — этапы индукции и консолидации Протокол Д. Хельцера — противорецидивная терапия	Да	Да	RACOP	8*/20**	29
4	Протокол «ОЛЛ-2009»	Смерть в индукции	—	—	—	1

BACODE — блеомицин, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, этопозид; CHOP — циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон; НурегСVAD — циклофосфамид, винкристин, идарубин, метилпреднизолон; RACOP — даунорубин, цитарабин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон; «ОЛЛ-2005, РОНЦ» — протокол терапии Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов, разработанный в РОНЦ; ПР — полная ремиссия; «ОЛЛ-2009» — протокол терапии Rh-негативных острых лимфобластных лейкозов, разработанный в ГНЦ.

* Длительность первой ремиссии.

** Длительность второй ремиссии.

длительность ремиссии составила всего 1 мес. Реиндукционная терапия больному не проводилась вследствие тяжелого соматического состояния. Смерть наступила на фоне прогрессирования НК-ЛЛ.

Пациент № 2. Исходно был установлен диагноз периферической Т-клеточной лимфомы, неуточненной. Лечение по схемам CHOP, BACODE — без успеха. После установления диагноза НК-ЛЛ на основании повторного морфохимического и иммунофенотипического исследований опухолевых клеток костного мозга пациенту начато лечение по программе «ОЛЛ-2005, РОНЦ». Однако больной оказался резистентным к противоопухолевой терапии. Смерть наступила на фоне прогрессирования НК-ЛЛ.

Пациент № 3. Наблюдалась наибольшая продолжительность жизни, составившая 2,5 года. На первом этапе больному проводилась программа НурегСVAD (6 блоков), достигнута полная ремиссия. В качестве поддерживающей терапии был использован протокол Д. Хельцера. Через 8 мес. у больного был диагностирован первый рецидив с поражением ЦНС по типу нейролейкоза и костного мозга. Для реиндукции второй ремиссии использован режим RACOP. Достигнута вторая полная ремиссия, длительность которой составила 20 мес. На этапе консолидации проведено 2 курса RACOP, в основе поддерживающей терапии вновь использован протокол Д. Хельцера. У больного развился повторный рецидив. Индукционная терапия НурегСVAD оказалась безуспешной. Смерть наступила на фоне прогрессирования НК-ЛЛ.

Пациент № 4 умер от инфекционных осложнений в период проведения индукционной терапии, эффект лечения не оценен.

Проведенный анализ свидетельствует о низкой эффективности современных схем терапии. Полные ремиссии были достигнуты у 2 пациентов, получавших лечение по программам терапии ОЛЛ. Однако их длительность была короткой (1 и 7 мес. соответственно). Продолжительность жизни составила 1, 5, 17 и 29 мес.

Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшая продолжительность ремиссии (20 мес.) наблюдалась при использовании в качестве реиндукционной терапии первого рецидива программы RACOP.

Таким образом, успех лечения больных НК-ЛЛ определяется своевременной диагностикой заболевания в дебюте, а также разработкой новых терапевтических подходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку антиген CD56 является важным диагностическим маркером бластных клеток при НК-ЛЛ, важное значение приобретает дифференциальная диагностика с другими CD56-позитивными (CD56+) ОЛ. К ним относятся CD56+ ОМЛ (в т. ч. БПДН) и CD56+ Т-ОЛЛ.

Наличие при CD56+ ОЛ экспрессии миелоидных антигенов CD13+CD33+ служило ранее основанием рассматривать их как миелоидный НК-ЛЛ [18]. При пересмотре препаратов, согласно критериям классификации ВОЗ 2008 г., все эти заболевания были отнесены к ОМЛ с коэкспрессией CD56. Наибольшие трудности возникают при проведении дифференциальной диагностики НК-ЛЛ с БПДН.

Происхождение и дифференцировка НК-клеток в норме имеют общие биологические и иммунофенотипические характеристики с плазмацитоидными дендритными клетками (ПДК). Было показано, что взаимосвязь между ПДК и НК-клетками может быть ближе, чем считалось ранее, и заключается в том, что обе популяции имеют общих предшественников [25]. Предполагается, что и ПДК, и НК-клетки могут быть смешанного миелолимфоидного происхождения [7]. Вопрос о том, насколько сходны или разделены функции НК-клеток и ПДК, до сих пор остается нерешенным [26, 27]. При определенных условиях ПДК могут приобрести цитотоксичность, характерную для НК-клеток, и наоборот, последние могут приобретать антиген-репрезентативную способность, имеющуюся у ПДК [28]. Утверждение, что миелоидный предшественник, как ранее было известно, не только является родоначальником моноцитов/макрофагов и ПДК, но и способен дифференцироваться в НК-клетки, открывает новую перспективу для исследований в этом направлении [29].

Новообразования из НК-клеток и ПДК имеют ряд сходных черт, в частности экспрессию CD56. Однако отличительным диагностическим признаком БПДН является экспрессия антигена CD123 [19].

БПДН — редкое гематологическое заболевание. Оно представляет собой агрессивную злокачественную опухоль, развивающуюся из предшественников ПДК, называемых клетками, продуцирующими интерферон 1-го типа, или плазмацитоидными моноцитами. Лейкозный пул характеризуется экспрессией антигенов CD4 и CD56, типичных для предшественников дендритных клеток, при отсутствии экспрессии CD34, миелоидных, лимфоидных и НК-маркеров. В настоящее время в соответствии с клас-

сификацией ВОЗ 2008 г. эта опухоль рассматривается в группе ОМЛ и новообразований из миелоидных предшественников [12]. Ранее в классификации ВОЗ 2001 г. это заболевание входило в группу зрелых НК-клеточных лимфом [4] и имело различные названия: НК-клеточная лимфома, бластная НК-клеточная лимфома, агранулярный лейкоз из клеток-киллеров CD4+, бластный лейкоз/лимфома из естественных киллеров, агранулярное CD4+CD56+ гематодермическое новообразование/опухоль. Однако данные иммунофенотипирования, молекулярные и функциональные особенности, такие как экспрессия CD123, TCL1, продукция интерферона- α , позволили установить и охарактеризовать миелоидную природу нормального предшественника ПДК и выделить эту нозологическую форму в классификации ВОЗ 2008 г. в разделе ОМЛ [12].

В настоящее время установлено, что БПДН встречается в различных регионах и не имеет каких-либо расовых или этнических признаков [30, 31]. Чаще болеют пожилые мужчины. Медиана возраста составляет 61–67 лет. Однако БПДН может наблюдаться и в детском возрасте [32, 33]. Этиология этого заболевания неизвестна. Отмечается ассоциация БПДН с миелодиспластическими синдромами (МДС), что подтверждает ее миелоидное происхождение [34]. Около 10–20 % случаев БПДН сочетаются с ОМЛ [35]. ОМЛ является поздним этапом МДС или развивается при прогрессировании либо рецидиве БПДН. Кроме того, следует отличать случайное сочетание БПДН с миелоидной неоплазией типа хронического миеломоноцитарного лейкоза.

Течение заболевания — агрессивное. Характерный начальный признак болезни — опухолевое поражение кожи, затем отмечается прогрессирование по костному мозгу и лейкозная картина в крови. Бластные клетки характеризуются экспрессией антигенов CD56, CD4, CD123, определяемых методом проточной цитофлуориметрии или иммуногистохимически [36, 37].

Клиническое течение болезни характеризуется наличием у большинства больных одного или нескольких очагов поражения кожи в виде узлов, бляшек либо пятен типа синяков. Иногда заболевание может протекать в трудно диагностируемой форме, сходной с кожной формой красной волчанки или экземой [38, 39]. У части пациентов (20 %) отмечается лимфаденопатия, поражение легких [40]. Описан редкий случай локализации опухоли в околоносовых пазухах без кожных проявлений болезни у молодого человека [41]. Случаи лейкозного течения БПДН без поражения кожи являются особенно редкими. В литературе сообщается, что течение «лейкозной» БПДН без кожных поражений отличается высоким лейкоцитозом и выраженной анемией, вовлечение кожи возможно на более поздних этапах болезни [42]. Еще в одном наблюдении также с отсутствием кожного опухолевого компонента отмечались множественное поражение лимфатических узлов, включая надключичные, подвздошные, и бластная метаплазия костного мозга [43]. В миелограмме CD56-позитивные бластные клетки составляли 61 %. По своим иммуноморфологическим характеристикам они были идентичны опухолевым клеткам в лимфатических узлах. Поражение костного мозга, выявляемое вслед за изменениями кожи, наблюдается у большинства пациентов (до 60 %). М.Ж. Rauh и соавт. предложили обозначать БПДН с лейкозной картиной

костного мозга как Л-БПДН [42]. В тех случаях, когда изменения костного мозга минимальны, выявить отдельные опухолевые клетки и подтвердить специфическое поражение позволяет иммунофенотипирование. Так, в работе К. Hwang и соавт. поражение костного мозга морфологически было установлено только у 1 из 6 пациентов. У 3 из остальных 5 больных опухолевые клетки были выявлены при иммуногистохимическом исследовании трепанобиоптата костного мозга [44]. Цитопения, особенно тромбоцитопения, наблюдается на момент установления диагноза и свидетельствует о поражении костного мозга. В процессе развития заболевания появляются новые опухолевые очаги на коже, в мягких тканях и ЦНС.

Хромосомные нарушения при БПДН отличаются значительным разнообразием. В исследовании R. Dijkman и соавт. наиболее часто встречались цитогенетические нарушения с вовлечением хромосом 4, 9 и 13. Кроме того, с высокой частотой обнаруживались аномалии 5q и 12p [45]. Было описано 2 случая БПДН с аномалией 11q23 при анализе цитогенетического профиля больного со сложным кариотипом — 49,XY, add(1)(p13), +8, t(11;19)(q23;p13.3), а также образовавшимся при транслокации химерным геном *MLL-ENL* [46]. Поскольку этот ген может иммортализовать стволовые гемопоэтические клетки-предшественницы миелоидного и гранулоцитарно-макрофагального ряда, в этой работе делается предположение, что слитный белок *MLL-ENL* способен иммортализовать предшественники дендритных клеток и играет важную роль в развитии БПДН. Патогенез заболевания неизвестен, хотя установлена утрата генов — опухолевых супрессоров *RB1*, *CDKN1B*, *CDKN2A* и *TP53*. У 60 % пациентов выявляются множественные хромосомные аномалии [47].

Прогноз заболевания неблагоприятный [30, 48, 49]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 12–14 мес. В большинстве случаев финальная стадия протекает в виде скоротечной лейкозной фазы, средняя продолжительность жизни составляет 15,2 мес. [50].

Ретроспективное многоцентровое исследование эффективности разных режимов терапии было проведено в Италии. В период с 2005 по 2011 г. 26 больных получали лечение по схемам терапии ОМЛ, 15 — ОЛЛ/НХЛ; 6 больным выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Полные ремиссии были получены у 7 пациентов в первой группе и у 10 — во второй. Медиана ОВ была статистически значимо выше при режиме лечения ОЛЛ/НХЛ, чем ОМЛ (12,3 vs 7,1 мес. соответственно). У пациентов, перенесших аллоТГСК, медиана ОВ составила 22,7 мес., что было статистически значимо больше по сравнению с больными, получавшими только химиотерапию [51]. Эти данные также подтверждаются результатами других работ. В исследовании R. Suzuki и соавт. по изучению бластных CD56-позитивных новообразований пациенты старше 30 лет имели худшие результаты, чем более молодые больные (< 30 лет) [8]. Кроме того, имеются сообщения о высокой эффективности аллоТГСК у пожилых пациентов [52, 53]. Однако, несмотря на удовлетворительные показатели ОВ и безрецидивной выживаемости у больных, которым проводилась аллоТГСК, до настоящего времени не существует алгоритма, определяющего необходимость и целесообразность выполнения аллоТГСК при БПДН [48].

Многие случаи, ранее считавшиеся НК-клеточными лейкозами на основании выявления экспрессии CD56, в настоящее время расцениваются как лейкоз из ПДК [54, 55].

В публикации Y.Y. Zheng представлен анализ 4 случаев бластной НК-клеточной лимфомы, диагностированной в соответствии с классификацией ВОЗ 2001 г. [19]. Заболевание характеризовалось инфильтрацией бластными клетками CD56+, не экспрессирующими линейно-специфические антигены В-, Т-лимфоидной и миелоидной дифференцировки. У 3 больных ко времени первичной диагностики определялось поражение кожи, а на опухолевых клетках была экспрессия CD4 и CD123. Согласно пересмотру ВОЗ 2008 г., они были расценены как новообразования из ПДК. У 1 пациента было установлено поражение лимфатических узлов без вовлечения кожи, а опухолевые клетки были CD123-негативными. Диагностирован НК-ЛЛ.

В настоящем исследовании мы наблюдали 1 пациента с БПДН. БПДН была установлена у мужчины 61 года. Манифестация заболевания характеризовалась поражением кожи в виде багрово-синюшных папул, сочетающихся с пустулезно-везикулезной сыпью на различных частях тела. В крови уровень гемоглобина составил 128 г/л, число лейкоцитов — $7,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 110×10^9 /л. В гемограмме преобладали лимфоциты — 72 % ($4,5 \times 10^9$ /л), бластные клетки отсутствовали. В гиперклеточном костном мозге (миелокарициты — 374×10^9 /л) бластные клетки составляли 93,8 %. Бластная популяция была представлена клетками среднего размера с умеренным ядерно-цитоплазматическим отношением. Форма ядер была округлой или складчатой, структура хроматина нежно-сетчатая. Включения в цитоплазме не определялись. Цитохимические реакции на МРО, липиды, неспецифическую эстеразу и PAS-положительное вещество были отрицательными. Иммунофенотипически бластные клетки характеризовались экспрессией CD56 (88,8 %), CD7 (63,6 %), CD4 (97,6 %), HLA-DR (99,7 %). На основании иммунофенотипических

данных у больного была диагностирована БПДН и проведена терапия по программе ОМЛ. После 2 курсов индукции по схеме «3+7» (даунорубин 45 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни, цитарабин 100 мг/м² с 1-го по 7-й день) получена полная ремиссия. Консолидация ремиссии проводится до настоящего времени в стандартном режиме «1+5+5» (даунорубин 45 мг/м² в 1-й день, цитарабин 100 мг/м² с 1-го по 5-й день, этопозид 75 мг/м² с 1-го по 5-й день). У больного сохраняется полная ремиссия в течение 7 мес.

Наличие маркера CD56 на опухолевых клетках при НК-ЛЛ, БПДН и ОМЛ вызывает определенные дифференциально-диагностические сложности. В табл. 4 представлены основные клинико-гематологические параметры, позволяющие проводить дифференциальную диагностику этих неоплазий.

Сопоставление клинико-гематологических особенностей больных НК-ЛЛ и БПДН предоставляет возможность определить ряд дифференциально-диагностических признаков. Для пациентов с БПДН характерны поражения кожи, экспрессия CD4 и CD123, частое обнаружение сложного кариотипа, которые нетипичны для НК-ЛЛ.

CD56-позитивный ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки (МО по ФАБ-классификации) отличается от НК-ЛЛ наличием экстрамедуллярных опухолевых очагов, экспрессией на бластных клетках антигена CD34 и миелоидных антигенов, большей частотой сложного кариотипа.

Для CD56-позитивного Т-ОЛЛ характерны поражение средостения, экспрессия антигенов CD34, TdT, cCD3 и CD7, перестройка генов TCR и иммуноглобулинов, что не наблюдается при НК-ЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика НК-ЛЛ базируется на детальном исследовании бластного пула костного мозга и требует проведения дифференциальной диагностики с другими вариантами ОЛ, в особенности с БПДН. Оптимальная терапия НК-ЛЛ

Таблица 4. Сравнительный анализ НК-клеточного лимфобластного лейкоза/лимфомы с острым лейкозом CD56+ другой линейной направленности

	НК-клеточный лимфобластный лейкоз/лимфома	Бластоидная плазмцитоидная дендритоклеточная неоплазия	ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки (МО)	Т-ОЛЛ
Нормальный аналог	Предшественник НК	Предшественник плазмцитоидной дендритной клетки*	Миелоидный предшественник	Предшественник Т-клеток или лимфоциты тимуса
Клинические проявления	Костный мозг, лимфатические узлы	Костный мозг, кожа (дерма), 20 % ассоциируются с ОМЛ, МДС	Костный мозг, экстрамедуллярные очаги	Костный мозг, средостение, лимфатические узлы
Морфология	Бластная	Бластоидная	Бластная	Бластная
МРО	–	–	+/-	–
Иммунофенотип	CD56+ CD3– CD4– CD13–CD33– CD57+/- CD123–	CD56+ CD3– CD4+ CD123+	CD56+ CD34+CD117+ CD13/33+МРО+ CD3–CD7– CD123–	CD56+ cytCD3+TdT+ CD7+ CD34+ CD123–
Конфигурация генов TCR и иммуноглобулинов	Зародышевая	Зародышевая	Зародышевая	Перестроена
Особенности кариотипа	Встречаются 6q–, add(21), аномалии хромосомы 8	Сложный кариотип, в т. ч. 5q21, 5q34, 12p13, 13q, 6q23	Сложный кариотип, в т. ч. 5/5q–, –7/7q–, +8, 11q–	Сложный кариотип, в т. ч. аномалии TCR, 14q, 7q35, 7p

* Синонимы: лимфобласт, Т-ассоциированная плазматическая клетка, плазмцитоидная Т-клетка, плазмцитоидный моноцит.

в настоящее время не разработана в связи с редкостью заболевания и малым числом пациентов. Наиболее часто применяются программы химиотерапии, предназначенные для агрессивных неходжкинских лимфом или ОЛЛ. Результаты лечения до настоящего времени остаются неудовлетворительными. Тем не менее есть данные о том, что пациенты, которым после интенсивной химиотерапии по указанным программам выполнена аллоТГСК, имеют наибольшую продолжительность жизни в сравнении с теми, кому проведено только противоопухолевое лечение. Эти сведения обычно представлены в виде единичных сравнительных описаний, поэтому делать выводы на их основании сложно. Однако это дает повод для дальнейших исследований и разработки лечебных программ НК-ЛЛ, а также определения возможности и целесообразности аллоТГСК с целью увеличить продолжительность полной ремиссии и жизни пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Н.Н. Тупицын является заместителем главного редактора журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», М.А. Френкель — член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика». Оба автора не участвовали в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: М.А. Френкель, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова.

Сбор и обработка данных: М.А. Френкель, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: М.А. Френкель, О.Ю. Баранова, А.С. Антипова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lanier LL, Le AM, Civin CI, et al. The relationship of CD16 (Leu-11) and Leu-19 (NKH-1) antigen expression on human peripheral blood NK cells and cytotoxic T lymphocytes. *J Immunol.* 1986;136:4480–6.
2. Nagler A, Lanier L, Cwirla S, et al. Comparative studies of human FcR11-positive and negative natural killer cells. *J Immunol.* 1989;143:3183–91.
3. Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 150–5.
4. Chan JKC, Jaffe ES, Ralfkiaer E. Blastic NK-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon: IARC Press; 2001. pp. 106–7.
5. Sanchez MJ, Muench MO, Roncarolo MG, et al. Identification of a common T/natural killer cell progenitor in human fetal thymus. *J Exp Med.* 1994;180(2):569–76. doi: 10.1084/jem.180.2.569.
6. Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol.* 2007;139(4):532–44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06835.x.
7. Grzywacz B, Kataria Nan, Kataria Nik, et al. Natural killer-cell differentiation by myeloid progenitors. *Blood.* 2011;117(13):3548–58. doi: 10.1182/blood-2010-04-281394.

8. Suzuki R, Nakamura S, Suzumiya J, et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-positive blastic tumor). *Cancer.* 2005;104(5):1022–31. doi: 10.1002/cncr.21268.

9. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, et al. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol.* 2004;15(7):1097–108. doi: 10.1093/annonc/mdh268.

10. Massone C, Chott A, Metzger D, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(6):719–35. doi: 10.1097/01.pas.0000126719.71954.4f.

11. Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Cancer.* 2003;97(3):610–27. doi: 10.1002/cncr.11107.

12. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 145–7.

13. Dubois SG, Ezzell JE, Matthay KK, et al. Pediatric acute blastic natural killer cell leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(4):901–6. doi: 10.1080/10428190290017088.

14. Hyakuna N, Toguchi S, Higa T, et al. Childhood blastic NK cell leukemia successfully treated with L-asparaginase and allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(7):631–4. doi: 10.1002/pbc.20034.

15. Liang X, Greffe B, Garrington T, Graham DK. Precursor natural killer cell leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(4):876–8. doi: 10.1002/pbc.21189.

16. Matano S, Nakamura S, Nakamura S, et al. Monomorphic agranular natural killer cell lymphoma/leukemia with no Epstein-Barr virus association. *Acta Haematol.* 1999;101(4):206–8. doi: 10.1159/000040955.

17. Tamura H, Ogata K, Mori S, et al. Lymphoblastic lymphoma of natural killer cell origin, presenting as pancreatic tumour. *Histopathology.* 1998;32(6):508–11. doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.00417.x.

18. Guan XQ, Xu L, Ke ZY, et al. Five Chinese pediatric patients with leukemias possibly arising from immature natural killer cells: clinical features and courses. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(3):187–93. doi: 10.3109/08880018.2010.535117.

19. Zheng YY, Chen G, Zhou XG, et al. Retrospective analysis of 4 cases of the so-called blastic NK-cell lymphoma, with reference to the 2008 WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2010;39(9):600–5.

20. Lin CW, Liu TY, Chen SU, et al. CD94 1A transcripts characterize lymphoblastic lymphoma/leukemia of immature natural killer cell origin with distinct clinical features. *Blood.* 2005;106(10):3567–74. doi: 10.1182/blood-2005-02-0519.

21. Kawano S, Tatsumi E, Yoneda N, et al. Novel leukemic lymphoma with probable derivation from immature stage of natural killer (NK) lineage in an aged patient. *Hematol Oncol.* 1995;13(1):1–11. doi: 10.1002/hon.2900130102.

22. Koita H, Suzumiya J, Ohshima K, et al. Lymphoblastic lymphoma expressing natural killer cell phenotype with involvement of the mediastinum and nasal cavity. *J Surg Pathol.* 1997;21(2):242–8. doi: 10.1097/00000478-199702000-00016.

23. Wong N, Wong KF, Chan JK, et al. Chromosomal translocations are common in natural killer-cell lymphoma/leukemia as shown by spectral karyotyping. *Hum Pathol.* 2000;31(6):771–4. doi: 10.1053/hupa.2000.7625.

24. Liang X, Graham DK. Natural Killer Cell Neoplasms. *Cancer.* 2008;112(7):1425–36. doi: 10.1002/cncr.23316.

25. Marquez C, Trigueros C, Franco JM, et al. Identification of a common developmental pathway for thymic natural killer cells and dendritic cells. *Blood.* 1998;91(8):2760–71.

26. Blasius AL, Barchet W, Cella M, Colonna M. Development and function of murine B220+CD11c+NK1.1+ cells identify them as a subset of NK cells. *J Exp Med.* 2007;204(11):2561–8. doi: 10.1084/jem.20070991.

27. Vosshenrich CA, Lesjean-Pottier S, Hasan M, et al. CD11c/B220+ interferon-producing killer dendritic cells are activated natural killer cells. *J Exp Med.* 2007;204(11):2569–78. doi: 10.1084/jem.20071451.

28. Hanna J, Gonen-Gross T, Fitchett J, et al. Novel APC-like properties of human NK cells directly regulate T cell activation. *J Clin Invest.* 2004;114(11):1612–23. doi: 10.1172/jci22787.

29. Spits H, Lanier LL. Natural killer or dendritic: what's in a name? *Immunity.* 2007;26(1):11–6. doi: 10.1016/j.immuni.2007.01.004.

30. Lim D, Goodman H, Rademaker M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Australas J Dermatol.* 2013;54(2):43–5. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00848.x.

31. Prochaska L, Dakhil C, Mathur S. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Rapidly Progressive and Fatal Disease without Aggressive Intervention. *Clin Med Insights Case Rep.* 2013;18(6):201–4. doi: 10.4137/CCRep.S12608.

32. Nguyen CM, Stuart L, Skupsky H, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in the pediatric population: a case series and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(12):924–8. doi: 10.1097/DAD.0000000000000348.

33. Dharmani PA, Mittal NM, Subramanian PG, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of two pediatric cases. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015;58(1):72–6. doi: 10.4103/0377-4929.151193.

34. Sugimoto KJ, Shimada A, Wakabayashi M, et al. CD56-positive adult T-cell leukemia/lymphoma: a case report and a review of the literature. *Med Mol Morphol.* 2015;48(1):54–9. doi: 10.1007/s00795-014-0072-1.

35. Voelkl A, Flaig M, Roehnsch T, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with acute myeloid leukemia successfully treated to a remission currently of 26 months duration. *Leuk Res.* 2011;35(6):61–3. doi: 10.1016/j.leukres.2010.11.019.
36. Shi Y, Wang E. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Clinicopathologic Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(4):564–9. doi: 10.5858/arpa.2013-0101-rs.
37. Takiuchi Y, Maruoka H, Aoki K, et al. Leukemic manifestation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm lacking skin lesion: a borderline case between acute monocytic leukemia. *J Clin Exp Hematopathol.* 2012;52(2):107–11. doi: 10.3960/jslrt.52.107.
38. Chang HJ, Lee MD, Yi HG, et al. A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm initially mimicking cutaneous lupus erythematosus. *Cancer Res Treat.* 2010;42(4):239–43. doi: 10.4143/crt.2010.42.4.239.
39. Cui XB, Jin J, Pang XL, et al. A case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with ecchymotic lesions on the whole body. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4391–9.
40. 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. *J La State Med Soc.* 2014;166(1):2–9.
41. Dunlap QA, Day KE, Borak SG. Pathology quiz case: plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Allergy Rhinol. (Providence)* 2014;5(1):50–2. doi: 10.2500/ar.2014.5.0085.
42. Rauh MJ, Rahman F, Good D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement: case series and literature review. *Leuk Res.* 2012;36(1):81–6. doi: 10.1016/j.leukres.2011.07.033.
43. Shinae Yu., Min-Jung K, Kyungeun K, et al. A rare case of acute leukemic presentation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm without cutaneous lesions. *Ann Lab Med.* 2014;34(2):148–51. doi: 10.3343/alm.2014.34.2.148.
44. Hwang K, Park CJ, Jang S, et al. Immunohistochemical analysis of CD123, CD56 and CD4 for the diagnosis of minimal bone marrow involvement by blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Histopathology.* 2013;62(5):764–70. doi: 10.1111/his.12079.
45. Dijkman R, van Doorn R, Szuhai K, et al. Gene expression profiling and array-based CGH classify CD4+CD56+ hematodermic neoplasm and cutaneous myelomonocytic leukemia as distinct disease entities. *Blood.* 2007;109(4):1720–7. doi: 10.1182/blood-2006-04-018143.
46. Toya T, Nishimoto N, Koya J, et al. The first case of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with MLL-ENL rearrangement. *Leuk Res.* 2012;36(1):117–8. doi: 10.1016/j.leukres.2011.07.029.
47. Riaz W, Zhang L, Horna P, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control.* 2014;21(4):279–89.
48. Khafan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nishihori T, et al. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a focus on hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1006–12. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.027.
49. Paluri R, Nabell L, Borak S, et al. Unique presentation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a single-center experience and literature review. *Hematol Oncol.* 2014;33(4):206–11. doi: 10.1002/hon.2147.
50. Atalay F, Demirci GT, Bayramgurler D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: skin and bone marrow infiltration of three cases and the review of the literature. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(2):302–6. doi: 10.1007/s12288-014-0464-3.
51. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica.* 2013;98(2):239–46. doi: 10.3324/haematol.2012.072645.
52. Lokare A, Nikolousis E, Phillips N, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplant for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Hematol Rep.* 2014;6(1):5119. doi: 10.4081/hr.2014.5119.
53. Dietrich S, Andruis M, Hegenbart U, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasia (BPDC) in elderly patients: results of a treatment algorithm employing allogeneic stem cell transplantation with moderately reduced conditioning intensity. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(8):1250–4. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.706.
54. Petrella T, Comeau MR, Maynadie M, 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. doi: 10.1097/0000478-200207000-00003.
55. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms). *Am J Clin Pathol.* 2005;123(5):662–75. doi: 10.1309/gjwnpd8hu5maj837.

