

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

Die BPDCN ist eine sehr seltene und aggressive hämatologische Neoplasie, die von Vorläuferzellen der plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) ausgeht. Die maligne hämatologische Erkrankung betrifft vor allem ältere Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 65 Jahren; Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die BPDCN vereint Eigenschaften von akuten Leukämien und von Lymphomen; eine systemische Beteiligung von Haut, Knochenmark, Blut und Lymphknoten ist charakteristisch (Abb. 1). Die immunphänotypischen Diagnosekriterien sind gut etabliert (WHO 2022) und neue Therapiealgorithmen beinhalten zielgerichtete Optionen.

Pathogenesekonzepte

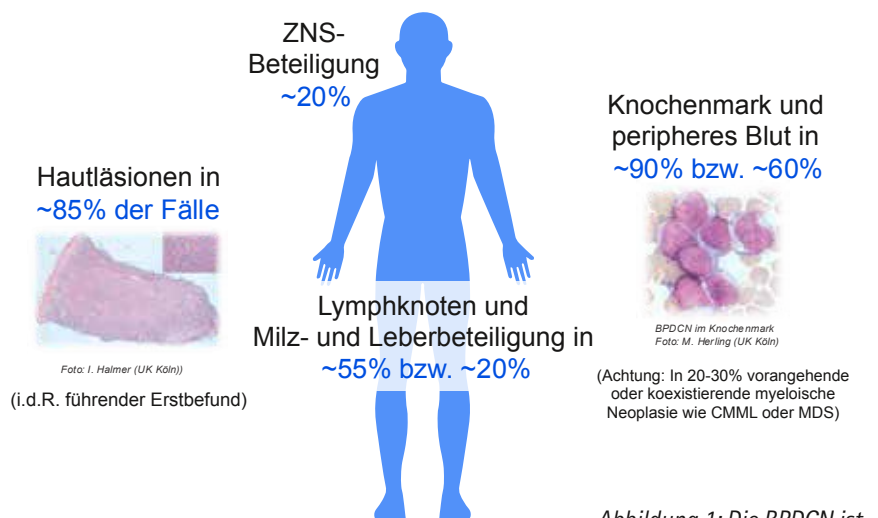
In Expertenkreisen gilt es als anerkannt, dass sich normale pDC aus myeloischen und/oder aus lymphoiden Vorläufern entwickeln. Aktuell wird auch postuliert, dass dieser mutmaßliche pDC-Vorläuferpool der BPDCN-Zellen nicht homogen ist und sich die Erkrankung molekular weniger uniform präsentiert als bisher angenommen. Gemeinsam ist aber den Subtypen dieser normalen DC und bewiesenermaßen auch den Untergruppen der BPDCN die Koexistenz myeloischer und lymphatischer Eigenschaften.

Initiierende Mutationen im TET2-Gen von knochenmarkständigen Vorläuferzellen der pDC führen zum Funktionsverlust dieses zentralen Tumorsuppressors, was wiederum zur Reduktion des UV-Licht-induzierten Zelltods bei kutaner Zirkulation dieses Vorläufers mit konsekutiver Akkumulation zusätzlicher onkogener Genschäden führt.

Es besteht eine Beziehung der BPDCN zu myeloischen Neoplasien, insbesondere zu myelodysplastischen Neoplasien (MDS), zur chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) oder zur akuten myeloischen Leukämie (AML) was auf einen gemeinsamen Vorläuferweg der Entstehung bzw. der Ursprungszelle hinweist. Daten zur häufigen Assoziation der BPDCN mit genetischen Veränderungen einer sogenannten klonalen Hämatopoese (z. B. CHIP) unterstreichen dies.

Klinische Präsentation und Diagnostik

Patienten berichten oft über unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust. Die BPDCN zeigt allgemein eine variable Manifestation, wobei Hautläsionen häufig der initiale Leitbefund sind und auch die primäre Biopsiestelle darstellen. Von ersten Manifestationen (z. B. Hautveränderungen, Zytopenien) bis zur Diagnosestellung vergehen in der Regel Wochen bis Monate. Die Erkrankung wird oftmals differentialdiagnostisch nicht bedacht oder nicht erkannt. Eine schnelle Etablierung der Diagnose bleibt eine große interdisziplinäre Herausforderung.



Typische klinische Befunde:

- **Kutane Beteiligung:** Mehr als 80% der Patienten präsentieren sich mit Hautveränderungen. Diese manifestieren sich als violette bis braune Plaques (sog. ‚bruise-like lesions‘, also mit kontusiformem [Hämatom-artigem] Aspekt), Knoten oder Tumoren, unterschiedlicher Zahl oder Größe; oft multipel und an Stamm, Gesicht und Extremitäten lokalisiert. Die Läsionen können ulzerieren, sind jedoch oft asymptomatisch (Abb. 2).
- **Systemische Beteiligung:** Häufig ist eine Beteiligung von Knochenmark, Blut, Lymphknoten und Viscera. Ausdruck dessen sind oft Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie). Die Blutuntersuchung kann Blasten im peripheren Blut nachweisen (Abb. 1).
- **Zentralnervensystem:** Lumbalpunktionen ergeben eine (oft noch asymptomatische) Liquorbeteiligung in bis zu 30% der Fälle.

Diagnostisches Vorgehen

Die BPDCN wurde aufgrund ihrer einzigartigen Histogenese und Biologie inzwischen als eigenständige Entität in der WHO-HAEM5 Klassifikation für Tumoren der hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe (5. Ausgabe, 2022) anerkannt. Die Diagnostik der BPDCN basiert auf einer Biopsie im klinischen

Abbildung 1: Die BPDCN ist keine lokalisierte Neoplasie, sondern immer eine systemische Erkrankung!



Prof. Dr. med. Marco Herling

Kontext (zumeist Haut, gefolgt von Knochenmark). In der Haut finden sich perivaskulär und periadnexär akzentuierte oder flächig dermale Infiltrate einer homogenen Population mittelgroßer blastärer Zellen. Dabei ist die Epidermis typischerweise ausgespart. Erythrozytäre Extravasate sind häufig. Im Knochenmark schwankt der Infiltrationsgrad von minimal bis zu 90% der kernhaltigen Zellen. Zelluläre Dysplasien der Hämatopoese stellen den Kontext zu den häufig begleitenden myeloischen Neoplasien her.

Die beweisende Ankermethode ist die Immunphänotypisierung (z. B. via Durchflusszytometrie oder Immunhistochemie). Der spezifische Immunphänotyp berücksichtigt die Marker CD123, CD4, CD56, TCL1 und TCF4 (IRF4). Charakteristisch ist dabei die Expression von CD123, CD4 und CD56 („123 4 56“-Regel), bei Fehlen von linienspezifischen Markern, wie CD3, CD19, MPO, Lysozym oder CD14. CD123 (Teil des IL3-Rezeptors) ist auch die Zielstruktur für das therapeutische Fusionsmolekül Tagraxofusp.

Das Färbeprofil sollte auch die differentialdiagnostische Abgrenzung zu soliden Hauttumoren (z. B. Merkelzellkarzinom), zu entzündlichen Dermatosen (z. B. Lupus erythematodes) und insbesondere zu anderen hämatologischen Neoplasien (AML, kutane Lymphome), vor allem ihren kutanen Manifestationen, ermöglichen.

Man geht aktuell von einem unterschätzten Anteil mit okkultem Befall des Zentralnervensystems (ZNS) aus. Im Rahmen der initialen Diagnose sollte daher bei allen Patienten mit gesicherter BPDCN eine Lumbalpunktion mit durchflusszytometrischer Untersuchung des Liquors durchgeführt werden.

Molekulare Analysen zeigen kein einheitliches Muster. Die prominentesten Mutationen betreffen die Gene TET2, ASXL1, ZRSR2, SRSF2 sowie in ~10% der Fälle auch IDH2; also insgesamt Läsionen wie sie auch häufig bei MDS und AML vorkommen. Varianten in NPM1 sind nach aktuellen WHO-Kriterien eher definierend für die Diagnose einer AML und sollen eine BPDCN ausschließen.

Die Ausbreitungsdiagnostik folgt den Richtlinien für kutane Lymphome (z. B. mSWAT), akute Leukämien und nodale Lymphome (inkl. CT bzw. PET-CT).

Nach aktuellen Kenntnissen existieren über die allgemeinen ‚onkologischen‘ Grundregeln wie Patientenfitness und Therapiefähigkeit hinaus keine

spezifischen Prognosekategorien der BPDCN. Das gilt auch für die seltenen Fälle, in denen die Erkrankung (anfangs) lediglich auf die Haut beschränkt scheint oder sich ausschließlich im Knochenmark zeigt.

Bei bis zu 30–40% der Patienten tritt die BPDCN mit anderen myeloischen Neoplasien (wie MDS, CMML, AML) assoziiert auf. Bis dato ist unklar welche prognostischen und therapeutischen Implikationen dies hat.

Differentialdiagnosen: Die Diagnose einer BPDCN ist wegen ihrer Seltenheit eine große Herausforderung, aber auch weil die klinischen und histologischen Merkmale mit anderen Erkrankungen überlappen können. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen (Abb. 3) gehören:

1. Akute myeloische Leukämie: Besonders AML-Subtypen mit kutanen Infiltraten (Chlorome; bis hin zum myeloischen Sarkom) können einer BPDCN stark ähneln.

2. T-Zell- und NK-Zell-Lymphome: Insbesondere extranodale NK/T-Zell-Lymphome können klinisch und histologisch ähnlich erscheinen. Hier sind Epstein-Barr-Virus(EBV)-Assoziation und ein abweichender Immunphänotyp diagnostisch wegweisend. Kutane Manifestationen von diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder follikulären Lymphomen erfordern eine genaue immunhistochemische Abgrenzung.

3. Kutane Malignome: Primäre Hauttumoren wie Melanome oder Merkelzellkarzinome sollten durch eine gründliche Histologie und Immunhistochemie ausgeschlossen werden.

Therapie

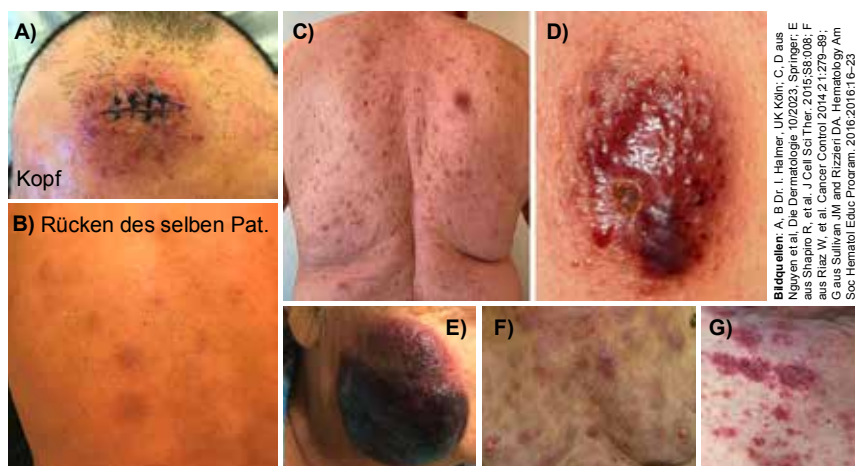
Die Therapie von BPDCN ist anspruchsvoll und erfordert eine interdisziplinäre Herangehensweise. Seit 2022 liegt eine deutsche Leitlinie zur Diagnose und Therapie der BPDCN vor (<https://www.onkopedia.com/>). Die Behandlung umfasst systemische Chemotherapie, zielgerichtete Therapien und gegebenenfalls eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT). Wenn erforderlich bzw. wenn lediglich möglich, kann eine lokale Bestrahlung isolierter (Haut)läsionen erfolgen.

Allgemein ist bei systemtherapiefähigen Patienten die umgehende Einleitung einer Behandlung indiziert. Die Wahl der therapeutischen Optionen berücksichtigt dabei den Allgemeinzustand, Komorbiditäten sowie die Präferenz der häufig älteren Patienten. Bei potentiell transplantationsgeeigneten Patienten ist das Therapieziel kurativ und beruht auf dem Versuch der Induktion einer Komplettremission durch eine geeignete Primärtherapie, gefolgt von einer konsolidierenden allo-SZT. Bei allen anderen Patienten besteht das Therapieziel in Lebensverlängerung, Symptomlinderung und -vermeidung sowie Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität.

Induktionstherapien in der Erstlinienbehandlung

Bei Eignung zu einer allo-SCT (bzw. bei Aussicht, dass diese noch erreicht werden kann), kann als

Abbildung 2: Die in Zahl, Form und Größe variablen Hautmanifestationen der BPDCN



Bildquellen: A, B, D, I: Halmer, UK Köln; C, D aus Nguyen et al. Die Dermatologie 10/2023, Springer; E aus Shapiro R, et al. J Cell Sci Ther. 2016;36:0108; F aus Raab W, et al. Cancer Control 2014;21:279-289; G aus Sullivan MJ, et al. Ritzelers, D. J. Dermatol. Soc. Jpn. 2016;2016:16-25

Induktionstherapie entweder eine Behandlung mit dem CD123-gerichteten Fusionsprotein Tagraxofusp erfolgen oder eine (Poly)Chemotherapie.

Vergleichende prospektive Untersuchungen zu diesen beiden Optionen (Chemo vs. Tagraxofusp) fehlen derzeit noch. Daher werden für fitte, transplantierbare Patienten beide Wege in der Leitlinie gleichwertig empfohlen. Die geringere zu erwartende Kurz- und Langzeit-Toxizität von Tagraxofusp im Vergleich zur intensiveren (Poly)Chemotherapie und der zulassungskonforme Einsatz von Tagraxofusp in der Erstlinie legen einen ersten Induktionsversuch mit der zielgerichteten Therapie nahe.

Retrospektive Daten suggerieren eine etwas höhere Rate an Komplettremissionen durch hochintensive Polychemotherapieprotokolle. Der Vorteil von Tagraxofusp besteht nach Meinung vieler Experten u. a. auch darin, dass auf schonendere Weise und dadurch gegebenenfalls auch mehr Patienten zur potentiell kurativen allo-SCT überführt werden können.

Weder Polychemotherapie noch Tagraxofusp stellen definitive Therapien dar und ohne konsolidierende Maßnahmen erleiden nahezu alle Patienten innerhalb von 12–24 Monaten einen Rückfall. Dennoch gibt es eine Fraktion von Patienten, die aufgrund ihrer Nicht-Eignung zur allo-SCT weit über die mittlere Behandlungsdauer mit Tagraxofusp von ca. 4 Zyklen fortwährend und bei gutem Ansprechen therapiert werden können.

Konsolidierung: Bei Patienten in erster (kompletter) Remission nach Induktion ist eine allo-SZT die einzige potentiell kurative Therapieoption. Diese sollte möglichst früh im Anschluss an die Induktionstherapie angestrebt werden. Dabei scheinen sogenannte myeloablative (also intensivere) Konditionierungsprotokolle, idealerweise mit Ganzkörperbestrahlung, den anderen Strategien (wie z. B. einer toxizitätsreduzierten Konditionierung) bzgl. der Krankheitskontrolle überlegen zu sein. Retrospektive Daten des EBMT-Registers legen zusätzlich nahe, dass auch eine autologe SCT eine befriedigend effektive Option sein kann, wenn eine allo-SCT nicht möglich ist.

ZNS-Befall: Die tatsächliche Frequenz einer ZNS-Beteiligung ist kaum systematisch adressiert. Die wenigen verfügbaren Daten suggerieren eine Inzidenz bei Erstdiagnose von ~10% und bis zu 30 % im weiteren Verlauf. Die wenigen verfügbaren Daten legen nahe, dass die Durchführung einer intrathekalen Prophylaxe (Tripleregime aus MTX, Cytarabin, Dexamethason nach ALL-Protokollen) die Prognose günstig beeinflusst. Dies sollte auch zu jedem Zyklus mit dem Fusionsmolekül Tagraxofusp erfolgen. Bei bereits nachgewiesenem ZNS-Befall sollte eine wöchentliche intrathekale Tripletherapie so lange durchgeführt werden, bis im Liquor keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind.

Rezidiv oder refraktäre Erkrankung: Kommt es zu einem Progress oder Rezidiv, richtet sich die Therapie unter anderem nach dem Allgemeinzustand, aber auch der stattgehabten Vortherapie. Bei primärem Progress im Rahmen eines potentiell kurativen Therapieansatzes sollte frühzeitig eine alternative Induktionsbehandlung erfolgen. Sollte es nach län-

kutan (solitäre und disseminierte Manifestation)	hämatologisch
<ul style="list-style-type: none"> • Merkelzellkarzinom • Amelanotisches Melanom • Primär kutane B-Zell-Lymphome • Tumorknoten einer Mycosis fungoides • Primär kutanes anaplastisches groß-zelliges T-Zell-Lymphom • Sekundär kutane Lymphom- oder Leukämieinfiltrate (z. B. AML) • Histiozytosen • Mastozytose • Metastasen • Entzündliche Dermatosen mit Vermehrung von pDCs (z. B. Lupus erythematodes) 	<ul style="list-style-type: none"> • AML mit pDC-ähnlichem Phänotyp (typischerweise positiv für MPO, CD13, CD64) • AML/Myeloische Neoplasie mit pDC-Differenzierung (pDC-AML) 2 diskrete Populationen: <ul style="list-style-type: none"> – Myeloblasten (CD34+, CD117+ und teilweise zusätzlich monoblastäre Komponente) und – pDC-Komponente (CD123+ CD4+, CD34+, meist CD56- und TCL1-) • Reifzellige pDC-Proliferation bei myeloischen Neoplasien (MPDCP) • MDS, AML, CMML • Lymphome

gerer Krankheitsfreiheit zu einem Rückfall kommen, ist ggf. eine Wiederholung der initial verabreichten Therapie möglich. Tagraxofusp ist in Deutschland für die Zweitlinientherapie nicht zugelassen. Publierte Anwendungsdaten bescheinigen dem Fusionsprotein in dieser Situation aber auch eine moderate Wirksamkeit. Weitere Optionen umfassen experimentelle Therapien, insbesondere in klinischen Studien.

Abbildung 3: Differentialdiagnosen der BPDCN

Fazit und Ausblick

Die BPDCN ist eine seltene, aggressive hämatologische Erkrankung mit weiterhin schlechter Prognose. Charakteristisch sind kutane Manifestationen und eine Beteiligung von Knochenmark, Blut und Lymphknoten. Eine zügige Diagnostik sowie die genaue immunhistochemische Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie der AML oder Lymphomen erfordert eine weiter verbesserte interdisziplinäre Zusammenarbeit vor allem durch Dermatologen, Pathologen und Hämatologen.

In der aktuellen Behandlungsrealität profitieren Patienten, die für eine Systemtherapie geeignet sind, vom gegen CD123 gerichteten Fusionsprotein Tagraxofusp oder von einer intensitätsadaptierten (Poly) Chemotherapie. Tagraxofusp ist die bisher einzig in Deutschland zugelassene BPDCN-Therapie und erwies sich in klinischen Studien und in Real-World-Erhebungen als sehr gut wirksam und insgesamt gut verträglich. Der derzeit einzige kurative Ansatz ist aber eine primär konsolidierende allo-SCT. Die Herausforderungen der Zukunft bestehen in der noch systematischeren Sammlung von Patientendaten und Biomaterial zur individuelleren Patientenstratifikation, in der Erweiterung des therapeutischen Arsenal (inkl. der Validierung in klinischen Studien), sowie in der Etablierung besserer präklinischer Modelle.

Literatur beim Verfasser

Quellen

- 1) BPDCN – Pathogenese, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Klemke CD, Hrsg. Bremen:UNIMED; 2022
- 2) Herling M et al. Onkopedia Leitlinie „BPDCN“ Stand 2022, verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn/@@guideline/html/index.html>

Informationen

■ Prof. Dr. med. Marco Herling
Klinik und Poliklinik für Hämatologie,
Zelltherapie, Hämostaseologie und
Infektiologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 22 (Haus 7)
04103 Leipzig
<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/medizinische-klinik-1/h%C3%A4matologie-und-zelltherapie>