

单倍型供者造血干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤

胥方¹ 孙瑞娟¹ 张建平¹ 杜志丛¹ 王昀¹ 同格乐¹ 胡海雁¹
张雪双¹ 唐蕊蕾¹ 张娜¹ 卢岳¹

[摘要] 目的:探讨异基因造血干细胞移植治疗母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)的疗效及患者生存情况。方法:回顾性分析该中心 13 例诊断为 BPDCN 的患者,均接受清髓预处理方案(MAC)的单倍型供者造血干细胞移植(HID-HSCT)。结果:所有患者均以髓外病变为初表现(皮肤病变 11 例,乳房 1 例,淋巴结 1 例),均涉及骨髓,其中 2 例合并中枢神经系统侵犯。在进行 HID-HSCT 前,所有患者均达到缓解状态(9 例 CR1, 4 例 CR2),其中 4 例微小残留白血病阳性。所有患者干细胞均顺利植入,其中 1 例患者出现移植物功能不良,3 例患者出现 II~IV 级急性移植物抗宿主病,5 例患者出现慢性移植物抗宿主病(4 例轻度,1 例中度)。生存患者的中位随访时间为 34(5~64)个月,无病生存率为(76.9±12.6)%。3 例患者死亡(1 例急性移植物抗宿主病,1 例复发,1 例移植后血栓性微血管病/移植物抗宿主病)。结论:采用 MAC 的 HID-HSCT 治疗 BPDCN 患者安全有效。

[关键词] 单倍型供者;造血干细胞移植;清髓预处理方案;母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.006

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

Haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm treatment

XU Fang SUN Ruijuan ZHANG Jianping DU Zhicong WANG Yun TONG Gele
HU Haiyan ZHANG Xueshuang TANG Ruilei ZHANG Na LU Yue

(Department of Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang, 065201, China)

Corresponding author: LU Yue, E-mail: dpluyue@sina.com

Abstract Objective: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may be the only way to cure blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm(BPDCN). **Methods:** It retrospectively analyzed 13 patients with BPDCN who received haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation(HID-HSCT) with myeloablative conditioning regimens(MAC). **Results:** All patients had extramedullary lesions as the initial manifestation(11 cases of skin lesions, 1 case of breast, 1 case of lymph node). All of them had bone marrow invasion, two of which had central nervous system invasion. Before HID-HSCT, all patients got complete remission(9 cases of CR1, 4 cases of CR2), 4 of them were positive for minimal residual leukemia. Stem cells were successfully implanted in all patients, 1 patient with graft dysfunction, 3 patients with grade II-IV acute graft-versus-host disease, and 5 patients with chronic graft-versus-host disease(4 mild, 1 moderate). The median follow-up time of survived patients was 34(5-64) months, the disease-free survival was (76.9±12.6)%. Three patients died(1 case of aGVHD, 1 case of relapse, 1 case of TMA/GVHD). **Conclusion:** HID-HSCT with MAC is safe and effective for BPDCN treatment.

Key words haploidentical donor; hematopoietic stem cell transplantation; myeloablative conditioning regimen; blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN)是一种极为罕见的血液系统恶性肿瘤,见于成人和儿童患者^[1-2]。这些肿瘤来源于浆细胞样树突状细胞的前体,临床病程呈侵袭性,大部分以髓外病变比如皮肤损害为首表现,通常累及骨髓。目前对于

治疗 BPDCN 的最佳诱导化疗方案尚未达成共识,国内外大部分临床中心选择急性白血病或非霍奇金淋巴瘤(NHL)的方案,其完全缓解(CR)率为 40%~50%^[3-4]。然而,对这些方案反应的持续性很短。SL-401 是一种直接靶向 BPDCN 细胞表面的白细胞介素 3(IL-3)受体的重组融合蛋白,在这种疾病中显示出很好的活性但并不持久^[5]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)提供了长期缓解以

¹ 河北燕达陆道培医院移植科(河北廊坊,065201)

通信作者:卢岳, E-mail: dpluyue@sina.com

及潜在治愈的可能^[6-7]。但据欧洲血液和骨髓移植协会(EBMT)报道,allo-HSCT 治疗 BPDCN 的结果并不令人满意,中位 3 年累积复发率、无病生存(DFS)率和总生存(OS)率分别为 32%、33%和 41%。最近 1 篇最大病例数(128 例 BPDCN)的文献报道中,allo-HSCT 治疗 BPDCN 的 OS 率为 50%,其中 CR1 的 OS 和 PFS/DFS 率分别为 67%和 53%^[8]。目前尚无针对 BPDCN 的标准统一预处理方案。一项研究表明,与减低强度预处理方案(RIC)相比,清髓预处理方案(MAC)的复发率较低^[8],但另一项研究表明,RIC 或 MAC 后进行 allo-HSCT 具有相似的疗效结果^[9],有关 BPDCN 患者单倍型供者造血干细胞移植(HID-HSCT)报道病例数量有限。在此背景下,我们回顾性分析本中心 13 例接受 MAC 进行 HID-HSCT 的患者,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾单中心评估 2015 年 1 月—2021 年 11 月诊断为 BPDCN 并接受 MAC 的 HID-HSCT 的 13 例患者。所有患者均通过皮肤或淋巴结活检证实 BPDCN 的诊断,根据 2016 年世界卫生组织分类标准,免疫表型和骨髓形态均符合诊断标准^[10]。细胞遗传学风险根据西南肿瘤学东部肿瘤协作组(SWOG/ECOG)标准进行分类^[11]。所有患者均常规筛查血液肿瘤融合基因和基因突变。

开始预处理之前,所有患者均进行造血细胞移植合并症指数(HCT-CI)的评估^[12]。所有患者因为没有同胞相合供者(MSD)或无关供者(MUD),均接受了半相合供者。所有患者和供体均进行 HLA-A、B、C、DRB1、DQ 基因位点的高分辨率。患者按照我院机构审查委员会批准的临床方案进行治疗,研究方案经我院伦理委员会批准(No: DPEC-M-202213)。获得所有患者的知情同意,该研究是根据赫尔辛基宣言中概述的原则进行的。

1.2 预处理方案及相关器官毒性评价

MAC 的具体应用如下:白消安(Bu)3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射,持续 4 d(第-9~-6 天)(*n*=7)或 TBI 1200 cGy(400 cGy/d)持续 3 d(第-8~-6 天)(*n*=6),联合环磷酰胺(Cy)1.0~1.8 g·m⁻²·d⁻¹持续 2 d(第-5~-4 天),司莫司汀(Me-CCNU)250 mg/m²,持续 1 d(第-3 天)。ATG 持续 4 d(第-5~-2 天)(7 例患者总剂量为 7.5~10 mg/kg 的兔 ATG 或 6 例患者总剂量为 20 mg/kg 的 ATG-Fresenius)。根据 NCI-CTCAE. 4. 03 进行器官毒性相关的评估。

所有患者在 MAC 方案前接受了降低肿瘤负荷的化疗。化疗方案如下:7 例患者接受伊达比星(IDA)(10~12 mg·m⁻²·d⁻¹)和阿糖胞苷

(3 g/m² 每 12 h 1 次)持续 3 d(第-12~-10 天)的治疗;2 例患者接受地西他滨(20 mg·m⁻²·d⁻¹)和阿糖胞苷(2 g·m⁻²·d⁻¹)持续 5 d(第-14~-10 天)的治疗;3 例患者接受阿糖胞苷(3 g·m⁻²·d⁻¹)持续 3 d(第-12~-10 天)的治疗;1 例患者接受塞替哌(5 mg/kg)持续 2 d(第-11~-10 天)的治疗。

1.3 干细胞来源和移植抗宿主病预防

所有患者均接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员后未经处理的骨髓联合外周血干细胞。总单个核细胞的目标数为 5×10⁸/kg,CD34⁺细胞的目标数为 2×10⁶/kg。GVHD 预防包括吗替麦考酚酯(MMF)、环孢菌素 A 和短期甲氨蝶呤(第+1 天 15 mg/m²,第+3、+6、+11 天,10 mg/m²)。根据国际标准诊断和分级急性移植抗宿主病(aGVHD)和慢性移植抗宿主病(cGVHD)^[13-14]。GVHD 的一线治疗是甲泼尼龙 1~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,二线治疗是巴利昔单抗、MMF、注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白或间充质干细胞。

1.4 研究终点、定义和评估

研究的主要终点是 DFS、OS。DFS 从移植之日起计算,直到复发或最后 1 次无病随访。OS 从移植之日起计算,直至死亡或最后 1 次观察。任何原因的复发和死亡被认为是事件。中性粒细胞恢复的日期定义为连续 3 d 外周血中的中性粒细胞绝对计数超过 0.5×10⁹/L。血小板植入日期从连续 7 d 开始,在没有输血支持的情况下,绝对血小板计数超过 20×10⁹/L。在第 28 天,在外周血和骨髓中评估疾病状态和嵌合率。嵌合率检测是通过外周 CD3⁺细胞和骨髓有核细胞 DNA 中的短串联重复分析进行的。通过流式细胞术监测微小残留白血病(MRD)。血液学复发的定义是外周血中原始细胞的再次出现、造血系统以外的任何肿瘤表现或骨髓涂片中原细胞的比例>5%。

1.5 统计学处理

使用 SPSS 24.0 进行统计分析。所有存活患者的最后一次随访日期是 2021 年 4 月 1 日。使用 Kaplan-Meier 法对 OS 和 DFS 进行分析。

2 结果

2.1 患者临床特征

13 例 BPDCN 患者在进行 HID-HSCT 前的临床特征见表 1、2。除了病例 6 为第 2 次 HID-HSCT 外,其他患者均为第 1 次接受 HID-HSCT。所有患者均以髓外病变为初表现(11 例为皮肤损害,1 例为乳房肿块和 1 例为淋巴结肿大)。所有患者均涉及骨髓,其中 2 例(病例 1 和 9)合并中枢神经系统受累。7 例患者(病例 1、2、3、4、5、7、11)最初接受了 NHL 样方案,4 例患者(病例 6、8、

9、13)接受了 ALL 样方案,2 例患者(病例 10、12)接受了 AML 样方案的诱导化疗。所有患者在诱导化疗后均达 CR1。9 例患者持续处于 CR1 状态,其中病例 6 在 CR1 状态接受了第 1 次 HID-HSCT 后 6 个月复发,先后接受了 2 次 CD123⁺CAR-T 治疗后达 CR2,其余 4 例(2、3、9、13)复发,之后通过改变化疗方案后达到 CR2。其中病例 9 接受 venetoclax 联合化疗使 MRD 达到阴性。移植前所有患者均处于 CR 状态(4 例 MRD⁺,具体数值见表 1)。

2.2 干细胞移植、嵌合率和 GVHD、病毒血症

所有患者干细胞均顺利植入,病例 1 出现移植物功能不良,在 HID-HSCT 后第 42 天接受供体淋

巴细胞输注(DLI)0.2×10⁸/kg。移植后常规监测供者嵌合率,中位时间为 21(14~26) d,所有患者在植入时都达到了完全供者型。在移植后第 100 天,在可评估 aGVHD 的患者中,3 例患者出现 II~IV 级 aGVHD;病例 1(肝脏、肠道 IV 级-DLI 相关)、病例 3(皮肤和肠道 II 级)、病例 10(皮肤、肠道 IV 级)。4 例患者出现轻度 cGVHD(病例 2、3、8 和 9),1 例患者(病例 4)出现中度 cGVHD。5 例患者出现巨细胞病毒血症,2 例患者出现 Epstein-Barr 病毒血症,无患者合并移植后淋巴组织增殖性疾病。见表 2。

表 1 患者移植前疾病特征

患者	性别/年龄/岁	初发病变部位	累及骨髓或中枢	细胞遗传学	基因突变	移植前化疗方案	诊断至移植的时间/月	移植前疾病状态
1	男/43	皮肤损害/淋巴结肿大	是/是	正常	TP53+/SH2B+/PAX5+	NHL 样(n=2) AML 样(n=1)	6	CR1/ MRD ⁻
2	女/39	乳腺肿块	是/否	缺失	阴性	NHL 样(n=6) AML 样(n=1)	8	CR2/ MRD ⁻
3	女/49	皮肤损害	是/否	缺失	阴性	NHL 样(n=3) ALL 样(n=3) AML 样(n=2)	19	CD2/ MRD ⁻
4	女/6	淋巴结肿大	是/否	复杂核型	NRAS+/BCL2+	NHL 样(n=2) ALL 样(n=1)	6	CR1/ MRD 0.09%
5	男/37	皮肤损害/淋巴结肿大	是/否	正常	阴性	NHL 样(n=1) ALL 样(n=2)	4	CR1/ MRD ⁻
6	男/8	皮肤损害	是/否	缺失	阴性	ALL 样(n=2) NHL 样(n=6) HID-HSCT(n=1) CD123+ CAR-T(n=2)	30	CR2/ MRD ⁻
7	男/15	皮肤损害	是/否	正常	CDKN1B+/RELN	NHL 样(n=2) ALL 样(n=2)	12	CR1/ MRD 0.03%
8	男/37	皮肤损害	是/否	46,XY,t(9;16)(q22;q24)[10]	阴性	ALL 样(n=1) AML 样(n=2)	9	CR1/ MRD 0.01%
9	男/10	皮肤损害	是/是	46,XY,t(2;4)(p23;p16)[20]	CEBPA+	ALL 样(n=6) AML 样(n=2)	32	CR2/ MRD ⁻
10	男/13	皮肤损害	是/否	复杂	阴性	AML 样(n=2)	2	CR1/ MRD 0.72%
11	女/12	皮肤损害	是/否	43~45,XX,-C,del(6)(q21),del(7)(q32)+mar,inc[cp9]/46,XX[11]	阴性	NHL 样(n=2)	4	CR1/ MRD ⁻
12	男/70	皮肤损害	是/否	缺失	TET2+/BRAF+/CCND1+/RUNX1+	AML 样(n=2)	8	CR1/ MRD ⁻
13	男/36	皮肤损害	是/否	46,XY[30],另见一个核型:46,XY,t(9;13)(q22;q34)	ATM+	NHL 样(n=3) ALL 样(n=1)	12	CR2/ MRD ⁻

表 2 供者及移植特征

患者	供受者关系	血型	预处理方案	MNC /(10 ⁸ · kg ⁻¹)	CD34 ⁺ /(10 ⁶ · kg ⁻¹)	WBC/PLT 植入时间 (移植后天数)/d	aGVHD/ 时间、部位、 级别	cGVHD	生存状态/ 死亡原因/ 随访时间/月
1	儿子供父亲	A→A	Dec/Arac/Bu/Cy	9.52	4.50	23/未植活	90 d,肝、肠,Ⅳ级	无	死亡/aGVHD (DLI 相关)/4
2	哥哥供弟弟	O→B	IDA/Ara-c/Bu/Cy	12.87	5.08	10/13	26 d,皮肤,Ⅰ级	轻度	无病生存/64
3	儿子供母亲	B→B	IDA/Ara-c/TBI/Cy	7.49	5.02	11/10	15 d,皮肤、肠道,Ⅱ级	轻度	无病生存/58
4	父亲供女儿	B→A	IDA/Ara-c/Bu/Cy	7.99	3.98	15/13	无	中度	无病生存/47
5	姐姐供弟弟	A→B	Ara-c/Bu/Flu	9.94	5.00	12/28	无	无	无病生存/40
6	父亲供儿子	O→O	Ara-c/Bu/Flu	10.05	5.00	11/7	无	无	死亡(复发)/5
7	父亲供儿子	B→B	IDA/Ara-c/Bu/Flu	7.89	4.90	11/10	无	无	无病生存/36
8	父亲供儿子	O→A	IDA/Ara-c/TBI/Cy	3.98	6.01	14/13	无	轻度	无病生存/34
9	父亲供儿子	A→A	IDA/Ara-c/TBI/Cy	13.60	4.09	15/19	无	轻度	无病生存/31
10	父亲供儿子	O→B	Dec/Ara-c /TBI/Cy	5.49	4.56	12/12	4 个月,皮肤、肠道, Ⅳ级	无	死亡(GVHD/ TMA)/6
11	父亲供女儿	O→O	IDA/Ara-c/TBI/Cy	8.01	4.50	12/10	无	无	无病生存/9
12	女儿供父亲	O→A	TT/BU/FLU	8.04	5.00	14/17	无	无	无病生存/6
13	父亲供儿子	O→O	Ara-c/TBI/Cy	14.12	7.41	14/18	无	无	无病生存/5

2.3 生存状态、预处理相关的器官毒性和治疗相关的死亡率

生存患者的中位随访时间为 34(5~64)个月。总体实际 3 年 DFS 率和 OS 率均为 (76.9 ± 12.6)%。根据 NCI-CTCAE 5.0 评估预处理相关的器官毒性。13 例患者中 10 例被评定为 0 级,3 例患者(病例 1、3、8)为 I 级。直到最后 1 次随访日期,3 例患者死亡。病例 1 死于 aGVHD-DLI,病例 6 死于复发,病例 10 死于 GVHD/TMA。存活患者均处于无病生存状态。见表 2。

3 讨论

在 BPDCN 患者中,关于 MAC 方案联合 HID-HSCT 结果的数据有限。我们报告了在本中心 13 例处于 CR 状态的 BPDCN 患者,接受 MAC 的 HID-HSCT,总体 3 年 DFS 率和 OS 率均为 (76.9 ± 12.6)% ,结果令人鼓舞。Allo-HSCT 似乎是有可能治愈 BPDCN 患者的唯一治疗手段,但是对于这罕见的病种,没有标准的预处理方案。本研究中的所有患者采用 MAC 方案(6 例基于 TBI; 7 例基于 Bu)在进行 MAC 前都接受了化疗,以进一步减轻肿瘤负荷,所有患者都能很好地耐受 MAC,只有 3 例患者出现 I 级预处理相关器官毒性。

一项研究报告结果显示,在 CR1 状态接受 allo-HSCT 的 6 例 BPDCN 患者全部存活(4 例 MUD,2 例 MSD)^[15]。EBMT 研究结果报道 34 例接受了 allo-HSCT 的 BPDCN 患者(11 例 MSD,23 例 MUD),这些患者中有 19 例(56%)是在首次 CR

时接受的 HSCT,总体 3 年 DFS 和 OS 率分别为 33% 和 41%,与同期处于进展疾病状态进行 HSCT 的患者相比,CR1 患者往往表现出更好的 3 年 DFS 率(36% vs 26%)和 OS 率(52% vs 29%)^[7]。一项北美多中心研究结果表明 37 例接受 allo-HSCT 和 8 例接受自体 HSCT 的 BPDCN 患者,与 NR 或 ≥CR2 状态进行 HSCT 的患者相比,在 CR1 状态接受 HSCT 患者,3 年 OS 率更高(74% vs 0),在这项研究中,接受自体 HSCT 的患者 1 年 OS 率仅为 11%,证明 allo-HSCT 对 BPD-CN 患者,尤其是 CR1 患者的疗效更加确切^[16]。最近一项包含 4 项研究的系统回顾/荟萃分析显示 128 例 BPDCN 患者,OS 率为 50%,在 CR1 状态接受 allo-HSCT 的患者,OS 和 PFS/DFS 率分别为 67% 和 53%,而对于 CR2 及以上状态的患者,OS 和 PFS/DFS 率为 7%,而其中采用 RIC 的复发率更高(40% vs 18%)^[8]。目前这些结果表明,在移植前为 CR1 状态是最佳移植时机,可以提高存活率,allo-HSCT 对比自体 HSCT 而言,是 BPDCN 患者更加有效的治疗选择。

目前也没有针对 BPDCN 的统一最佳一线诱导化疗方案,鉴于 BPDCN 是一种罕见疾病,也没有针对 BPDCN 诱导方案的大型前瞻性研究。用于诱导的治疗主要基于回顾性研究,包括基于类似急性白血病和 NHL 治疗方案的方案。尽管急性白血病诱导化疗(AML 或 ALL)可能为 BPDCN 患者提供较高的初始反应率,但通常缓解时间很短,很快会复发^[17-19]。在本组病例中,所有患者都接受

了类似急性白血病或 NHL 样的化疗诱导方案。8 例最初接受了 NHL 样, 3 例患者接受了 ALL 样, 2 例接受了 AML 样诱导化疗方案, 所有 13 例患者均达到 CR1, 其中有 5 例治疗后复发, 其中 3 例改用 AML 样方案并达到 CR2, 病例 6 在 CR1 状态后接受第 1 次 HID-HSCT 后 6 个月复发, 随后在接受 2 个周期的 CD123⁺ CAR-T 细胞后获得 CR2 MRD⁺, 接受了第 2 次 HID-HSCT。

鉴于最近几年靶向药物层出以及免疫治疗的进展, 以及对 BPDCN 的病理分子生物学的机制研究取得了进展, 开发了包括 tagraxofusp (Elzonris) 在内的 BPDCN 新靶向疗法, 这是 BPDCN 目前最引人注目的治疗进展, 使用 tagraxofusp 的临床试验显示出令人鼓舞的临床效果, 并于 2018 年获得美国食品和药物管理局 (FDA) 的批准^[20-21]。此外, 免疫治疗比如 CD123⁺ CAR-T 治疗在 1 例患有难治性/复发性 BPDCN 的患者中表现出良好的反应^[22]。此外, 5-Aza、venetoclax、硼替佐米、来那度胺和普拉曲沙等也被证明对 BPDCN 有效, 但仅在少数零星病例中使用^[23-24]。因此, 如果患者对常规化疗反应不佳或者存在 MRD, 可以尝试联合靶向药物或者免疫治疗, 尽快达到 CR 过渡到移植, 在本组研究中, 病例 6 在第 1 次移植后复发, 常规化疗无效后, 先后接受了 2 次 CD123⁺ CAR-T 治疗达 CR2, 病例 9 接受了 venetoclax 联合化疗移植前达 MRD 阴性。

目前, BPDCN 的预处理方案的类型以及强度尚未达到共识, 之前最大宗移植病例数 (128 例 BPDCN) 研究报道显示结果表明, MAC 对比 RIC 方案可以降低复发的风险 (18% vs 40%)^[8]。EBMT 的一项回顾性研究表明, 所研究患者的 3 年 DFS 和 OS 率分别为 45% 和 60%, 而其中 74% 的患者采用的是 MAC, 提示 MAC 后进行 allo-HSCT 可能是 BPDCN 的有效治疗方法^[7]。当然也有研究表明 allo-HSCT 结果不受方案强度的影响, MAC 的 3 年 OS 率为 61%, 而 RIC 方案为 55%^[16]。加强预处理显示可减少移植前的白血病残存负荷从而提高高危因素患者的 CR 率和长期生存率^[25-26]。一项研究表明, 与标准预处理方案相比, 包含 IDA 的加强预处理方案 haplo-HSCT 可以克服 MRD 阳性对高危急性白血病患者预后差的影响^[27]。在本研究中, 所有患者均在 MAC 方案前加了化疗以进一步减低肿瘤负荷 (7 例接受 IDA 和阿糖胞苷, 2 例接受地西他滨和阿糖胞苷, 3 例患者接受阿糖胞苷, 1 例接受塞替啶), 13 例患者都很好地耐受了预处理。本研究中仅有 1 例患者复发, 推测可能归因于高强度的预处理方案和配型不合产生的移植抗肿瘤效应。

总而言之, CR 状态是 BPDCN 移植的最佳时

机, 采用 MAC 的 HID-HSCT 治疗 BPDCN 患者安全有效。尽管没有统一的常规化疗用于诱导缓解, 但可以尝试靶向治疗或免疫治疗联合化疗使更多患者获得 CR, 降低复发风险, 获得更好的长期生存。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tsagarakis NJ, Paterakis G. Dendritic Cell Leukemia: a Review[J]. *Curr Oncol Rep*, 2020, 22(6):55.
- [2] Li Y, Sun V, Sun W, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in Children[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(3):601-612.
- [3] Riaz W, Zhang L, Horna P, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy[J]. *Cancer Control*, 2014, 21(4):279-289.
- [4] Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2):188-202.
- [5] Frankel AE, Woo JH, Ahn C, et al. Activity of SL-401, a targeted therapy directed to interleukin-3 receptor, in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients[J]. *Blood*, 2014, 124(3):385-392.
- [6] Sullivan JM, Rizzieri DA. Treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016:16-23.
- [7] Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, et al. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Blood*, 2013, 121(3):440-446.
- [8] Kharfan-Dabaja MA, Reljic T, Murthy HS, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Is an Effective Treatment for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in First Complete Remission: Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(11):703-709. e1.
- [9] Aoki T, Suzuki R, Kuwatsuka Y, et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Blood*, 2015, 125(23):3559-3562.
- [10] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-405.
- [11] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study[J]. *Blood*, 2000, 96(13):4075-4083.
- [12] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic

- HCT[J]. Blood, 2005, 106(8): 2912-2919.
- [13] Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection; A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1): 4-10.
- [14] Wolff D, Radojic V, Lafyatis R, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2020 Highly morbid forms report[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(10): 817-835.
- [15] Deotare U, Kim DD, Michelis FV, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm in first complete remission; an effective therapy for a rare disease [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(8): 1942-1944.
- [16] Kharfan-Dabaja MA, Al Malki MM, Deotare U, et al. Haematopoietic cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; a North American multicentre collaborative study [J]. Br J Haematol, 2017, 179(5): 781-789.
- [17] Reimer P, Rüdiger T, Kraemer D, et al. What is CD4⁺ CD56⁺ malignancy and how should it be treated? [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 32: 637-646.
- [18] Dalle S, Beylot-Barry M, Bagot M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; is transplantation the treatment of choice? [J]. Br J Dermatol, 2010, 162(1): 74-79.
- [19] Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation; an Italian multicenter study [J]. Haematologica, 2013, 98(2): 239-246.
- [20] Economides MP, Rizzieri D, Pemmaraju N. Updates in Novel Therapies for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN) [J]. Curr Hematol Malign Rep, 2019, 14(6): 515-522.
- [21] Zhang X, Sun J, Yang M, et al. New perspectives in genetics and targeted therapy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 149: 102928.
- [22] Wang S, Wang X, Liu M, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; update on therapy especially novel agents [J]. Ann Hematol, 2018, 97(4): 563-572.
- [23] Montero J, Stephansky J, Cai T, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax [J]. Cancer Discov, 2017, 7(2): 156-164.
- [24] Wilson NR, Konopleva M, Khoury JD, et al. Novel Therapeutic Approaches in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCN): Era of Targeted Therapy [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 21(11): 734-740.
- [25] Cheng W, Yu TT, Tang AP, et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Progress in Cell Origin, Molecular Biology, Diagnostic Criteria and Therapeutic Approaches [J]. Curr Med Sci, 2021, 41(3): 405-419.
- [26] Liu QF, Fan ZP, Zhang Y, et al. Sequential intensified conditioning and tapering of prophylactic immunosuppressants for graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for refractory leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(11): 1376-1385.
- [27] Zhang R, Shi W, Wang HF, et al. Idarubicin-intensified haploidentical HSCT with GvHD prophylaxis of ATG and basiliximab provides comparable results to sibling donors in high-risk acute leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52: 1253-1260.

(收稿日期: 2022-04-30)

(本文编辑: 阮方)

(上接第 781 页)

- [19] Saracco P, Quarello P, Iori AP, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia; a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up [J]. Br J Haematol, 2008, 140(2): 197-205.
- [20] 付蓉. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识 (2017 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5.
- [21] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia [J]. Blood, 1975, 45(3): 355-363.
- [22] Groarke EM, Patel BA, Gutierrez-Rodriguez F, et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2021, 192(3): 605-614.
- [23] Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia; an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO) [J]. Blood, 2000, 95(6): 1931-1934.
- [24] Dinçol G, Aktan M, Diz-Küçükaya R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporin A, methylprednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor [J]. Am J Hematol, 2007, 82(9): 783-786.
- [25] Patel BA, Groarke EM, Lotter J, et al. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag; a phase 2 study [J]. Blood, 2022, 139(1): 34-43.

(收稿日期: 2022-07-04)

(本文编辑: 阮方)