

# 造血干细胞移植及细胞治疗母细胞性浆细胞样树突 细胞肿瘤的疗效探讨\*

陈妍心<sup>1</sup> 马骁<sup>1</sup> 刘丹<sup>2</sup> 蔡文治<sup>1</sup> 庄娟<sup>3</sup> 柯鹏<sup>1</sup> 吴德沛<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨不同治疗方式对于母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)患者的临床疗效及安全性。**方法:**回顾性分析 2015 年 7 月—2021 年 6 月苏州大学附属第一医院收治的 6 例 BPDCN 患者的临床资料。**结果:**所有患者均以皮肤或淋巴结受累起病,部分累及骨髓(5 例)、外周血(5 例)、脾(1 例)、鼻咽部(1 例)。所有患者为 CD4、CD56 双阳性表达,1 例出现染色体易位,2 例伴分子生物学改变。5 例采用化疗桥接异基因造血干细胞移植,其中 2 例复发;1 例给予去甲基化联合 BCL-2 靶向治疗后复发。3 例复发患者中 2 例采用挽救性嵌合抗原受体 T 细胞疗法,均因疾病进展死亡;1 例给予靶向药物维奈托克联合阿扎胞苷、供者淋巴细胞输注、干扰素注射、局部放疗后缓解。1 例死于感染。总生存率 50.0%(3/6),中位随访 25.5(7.0~72.2)个月,中位无进展生存期 8.9 个月,中位总生存期 25.5 个月。**结论:**BPDCN 总体预后不良,建立预后分层模型可能有助于治疗方案选择。化疗桥接异基因造血干细胞移植仍是目前有效的治疗手段且安全性良好,靶向及免疫治疗疗效需进一步验证及改善。

**[关键词]** 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤;异基因造血干细胞移植;嵌合抗原受体 T 细胞疗法;预后

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.03.005

**[中图分类号]** R733 **[文献标志码]** A

## The therapeutic effect of hematopoietic stem cell transplantation and cell therapy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

CHEN Yanxin<sup>1</sup> MA Xiao<sup>1</sup> LIU Dan<sup>2</sup> CAI Wenzhi<sup>1</sup> ZHUANG Juan<sup>3</sup>  
KE Peng<sup>1</sup> WU Depei<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis under Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou, 215006, China; <sup>2</sup>Soochow Hopes Hematology Hospital, Suzhou; <sup>3</sup>Department of Hematology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University)

Corresponding author: WU Depei, E-mail: wudepei@suda.edu.cn

**Abstract Objective:** To explore the therapeutic outcomes and safety of different treatments in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm(BPDCN). **Methods:** We retrospectively analyzed clinical data at diagnosis and treatment results of 6 patients with BPDCN admitted to the First Affiliated Hospital of Soochow University from July 2015 to June 2021. **Results:** All six patients had initial skin lesion or lymphadenectasis, with 5 cases involving bone marrow, 5 cases involving peripheral blood, 1 case involving spleen and 1 case involving nasopharynx. All patients were double positive for CD4 and CD56, and 1 case had chromosomal translocation, 2 cases had molecular biological change. Two of five cases relapsed after chemotherapy bridging allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT), and 1 case relapsed after demethylation combined with BCL-2 targeted therapy. Of the 3 patients with recurrence, 2 cases treated with salvage chimeric antigen receptor T cell therapy and both died due to disease progression. The other one achieved remission from targeted drug of venetoclax and azacitidine, donor lymphocyte infusion, interferon, local radiotherapy. On the other hand, 1 case died of infection. The overall survival rate was 50.0%(3/6). The median follow-up duration was 25.5(7.0-72.2) months, the median progression-free survival was 8.9 months, and the median overall survival was 25.5 months. **Conclusion:** The overall prognosis of BPDCN is poor. A prognostic stratification model may be helpful for the selection of therapy strate-

\*基金项目:苏州市科技项目基金(No:SLT201911);白求恩公益基金

<sup>1</sup>苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室;血液学协同创新中心;苏州大学造血干细胞移植研究所(江苏苏州,215006)

<sup>2</sup>苏州弘慈血液病医院

<sup>3</sup>中山大学附属第五医院血液科

通信作者:吴德沛,E-mail:wudepei@suda.edu.cn

gies. Chemotherapy bridging allo-HSCT remains an effective therapy with satisfactory safety at present, and the efficacy of targeted and immunotherapy needs to be further verified and improved.

**Key words** blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; chimeric antigen receptor T cell therapy; prognosis

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 (blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, BPDCN) 通常起源于 2 型髓系静息浆细胞样树突细胞 (PDCs) 前体, 往往伴随高侵袭性及死亡率<sup>[1]</sup>。极低的发病率及患者个体化特征, 导致目前的治疗方案选择尚缺乏定论。笔者结合既往文献, 主要对我院采取异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 或靶向治疗如嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞疗法等 6 例 BPDCN 患者的疾病转归进行总结分析, 以期提高该疾病的诊疗水平、改善预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取 2015 年 7 月—2021 年 6 月苏州大学附属第一医院住院治疗的 6 例 BPDCN 患者为研究对象, 诊断标准主要参考文献[2-4]。

### 1.2 allo-HSCT

5 例患者均在改良白消安/环磷酰胺 (Bu/Cy) 清髓性预处理 (MAC) 后, 采用亲缘同胞 HSCT。对于移植物抗宿主病 (GVHD) 的预防, 全相合采用环孢素 (CsA) + 短程甲氨蝶呤 (MTX), 不全相合采用兔抗人胸腺细胞球蛋白 (ATG) + 吗替麦考酚酯 (MMF) + CsA + 短程 MTX。GVHD 的治疗包括以甲泼尼龙为代表的一线方案及芦可替尼、CD25 单抗等二线方案, 通过短串联重复序列-聚合酶链反应监测嵌合率。

### 1.3 CAR-T 细胞疗法

2 例复发患者在 (地西他滨 +) 氟达拉滨 + 环

磷酰胺预处理后回输靶标为 CD123 和 (或) CD38 特异性 CAR-T 细胞: 按细胞总数的 10%、30%、60% 分次输注。对于细胞因子释放综合征 (CRS), 根据严重程度给予补液支持、抗感染、白细胞介素-6 拮抗剂或糖皮质激素等治疗<sup>[5]</sup>。

### 1.4 资料收集及相关定义

通过电话、门诊或住院病历查阅等方式收集患者信息, 随访终点为 2021 年 9 月 17 日, 中位随访时间 25.5 (7.0~72.2) 个月。内容包括患者诊断时的年龄、性别、临床表现、辅助检查、治疗、转归等临床资料。总生存期 (OS): 从确诊到死亡或末次随访的时间; 无进展生存期 (PFS): 从确诊到疾病复发/进展或死亡的时间。BPDCN 的疗效标准参考文献[6-7]。

## 2 结果

### 2.1 临床表现及免疫表型

6 例患者中男 4 例, 女 2 例; 中位年龄 37 (20~78) 岁; 4 例以皮肤受累起病, 2 例分别以孤立或多发的无痛性淋巴结肿大起病; 部分累及骨髓 (5 例)、外周血 (5 例)、脾 (1 例)、鼻咽部 (1 例)。6 例患者均为 CD4、CD56 双阳性表型, 部分表达 CD123 (4 例), CD303 (2 例), CD304 (1 例), CD38 (3 例), HLA-DR (2 例), TdT (1 例); 而 CD79a、CD3 等髓系或淋系标志则多呈阴性。所有患者均未检测 TCL-1。结合临床特征、病理形态及特征性或辅助免疫表型, 根据各医院病理学专家或临床医生的会诊意见, 6 例患者均诊断为 BPDCN。6 例患者的免疫表型见表 1。

表 1 6 例患者的免疫表型

| 病例 | CD4 | CD56 | CD123 | CD303 | CD304 | CD38 | HLA-DR | TdT | CD3 | CD79a | MPO | Ki-67/% |
|----|-----|------|-------|-------|-------|------|--------|-----|-----|-------|-----|---------|
| 1  | +   | +    | +     | NA    | NA    | NA   | NA     | NA  | NA  | NA    | NA  | 30~40   |
| 2  | 局灶  | +    | -     | NA    | NA    | NA   | NA     | -   | -   | -     | -   | 75~80   |
| 3  | +   | +    | NA    | NA    | NA    | NA   | NA     | NA  | -   | 局灶    | NA  | 85      |
| 4  | +   | +    | +     | +     | NA    | +    | +      | +   | -   | -     | -   | NA      |
| 5  | +   | +    | +     | +     | +     | 局灶   | +      | NA  | -   | -     | -   | 50~60   |
| 6  | +   | +    | +     | NA    | NA    | +    | NA     | -   | -   | -     | -   | 95      |

TdT: 末端脱氧核糖核苷酸转移酶; MPO: 髓过氧化物酶; NA: 未检测或资料缺失。

### 2.2 遗传学特征

例 4 患者染色体核型检测为 46, XY, t(6;8) (q23,q24), 伴 CSMD1 基因 N191K 突变; 例 6 患者 NRAS、NPM1、DNMT3A、FLT3 突变阳性; 其

余患者检测均正常。

### 2.3 治疗及转归

6 例患者中 5 例采用化疗桥接 allo-HSCT, 1 例给予去甲基化 + B 细胞淋巴瘤-2 (BCL-2) 靶向

治疗。3 例复发患者中 2 例采用 CAR-T 细胞疗法。

5 例移植患者中,4 例先采用急性淋巴细胞性白血病(ALL)型化疗方案诱导,其中 2 例定期给予鞘内注射化疗药物预防中枢神经系统受累;1 例采用非霍奇金淋巴瘤(NHL)型方案。所有患者均在达第 1 次完全缓解(CR1)后经 MAC 行亲缘 HSCT,早期造血重建,移植成功植入。例 1、例 5 患者出现轻至中度 GVHD,控制良好,至今无病生存。例 3 患者于移植后 36 个月因长期慢性排斥、免疫抑制较深,最终外因诱发肺部感染、呼吸衰竭死亡,疾病无复发。其余 2 例复发患者中 1 例获再次缓解,1 例死亡;例 2 患者移植后 10 个月余出现双下肢皮肤结节,未累及骨髓,先后给予干扰素、供者淋巴细胞输注(DLI)、局部放疗、BCL-2 抑制剂维奈托克(VEN)联合去甲基化药物阿扎胞苷(AZA)巩固,后结节消失,病情评估 CR2;例 4 患者于移植后 4 个月首先出现淋巴结复发,复查流式示

CD123 中等阳性表达,给予化疗诱导、DLI、干扰素治疗,并输注 CD123 CAR-T 细胞,病情仍进展至脾、骨髓、中枢(可疑),最终死亡。OS 率 60.0% (3/5),中位 OS 36.4(7.0~72.2)个月,中位 PFS 36.4(4.1~72.2)个月,复发相关死亡率 20.0% (1/5),移植后并发症发生率 60.0%(3/5)。

例 6 患者为 78 岁高龄男性,不适用于高强度化疗及 HSCT,以 AZA+VEN 2 个疗程诱导后获 CR1,但在 6 个疗程巩固后近 5 个月出现髓内髓外复发,复查流式示 CD123 1.4%、CD38 72.4%,再次诱导化疗后联合输注靶点为 CD123 及 CD38 的 CAR-T 细胞,+14 d 复查骨髓涂片示肿瘤细胞 99%,放弃治疗出院、最终死亡,OS 14.6 个月。2 例 CAR-T 细胞治疗的患者(例 4、例 6)复发死亡率 100.0%(2/2),中位 OS 14.6 个月,中位 PFS 4.5 个月,CRS 发生率 50.0%(1/2, II 级)。6 例患者的治疗及转归见表 2,2 例复发患者的 CAR-T 细胞治疗情况见表 3。

表 2 6 例患者的治疗及转归

| 特征                   | 病例 1           | 病例 2                  | 病例 3     | 病例 4                | 病例 5           | 病例 6           |
|----------------------|----------------|-----------------------|----------|---------------------|----------------|----------------|
| 首次治疗                 | ALL 型化疗        | ALL 型化疗 + 鞘注          | ALL 型化疗  | ALL 型化疗 + 鞘注        | NHL 型化疗        | 去甲基化 + 靶向治疗    |
| 治疗反应                 | CR1            | CR1                   | CR1      | CR1                 | CR1            | CR1            |
| 移植预处理方案              | 改良 Bu/Cy + ATG | 改良 Bu/Cy + ATG        | 改良 Bu/Cy | 改良 Bu/Cy + ATG      | 改良 Bu/Cy + ATG | 不适用            |
| 移植时间 <sup>△</sup> /月 | 7.5            | 3.6                   | 5.1      | 4.4                 | 4.6            | 不适用            |
| 供体类型                 | 亲缘半相合          | 亲缘半相合                 | 亲缘全相合    | 亲缘半相合               | 亲缘半相合          | 不适用            |
| 干细胞来源                | 骨髓+外周血         | 骨髓+外周血                | 骨髓+外周血   | 骨髓+外周血              | 外周血            | 不适用            |
| 移植植入                 | 是              | 是                     | 是        | 是                   | 是              | 不适用            |
| GVHD                 | 无              | 急性+慢性                 | 慢性       | 无                   | 急性             | 不适用            |
| 复发时间 <sup>▲</sup> /月 | 无复发            | 10.8                  | 无复发      | 4.1                 | 无复发            | 4.9            |
| 复发累及部位               | 不适用            | 皮肤                    | 不适用      | 淋巴结+脾+骨髓+中枢(可疑)     | 不适用            | 皮肤+骨髓          |
| 复发后治疗                | 不适用            | 靶向+去甲基化, DLI, 干扰素, 放疗 | 不适用      | 化疗, 干扰素, DLI, CAR-T | 不适用            | 靶向+去甲基化, CAR-T |
| 转归                   | 无病生存           | 无病生存                  | 死于感染     | 死于复发                | 无病生存           | 死于复发           |
| 随访时间 <sup>△</sup> /月 | 72.2           | 55.7                  | 36.4     | 14.6                | 7.0            | 14.6           |

△距疾病确诊时间;▲距前次治疗结束时间。

表 3 2 例复发患者的 CAR-T 细胞治疗情况

| 病例 | CAR-T 细胞治疗前状态 | 预处理方案          | CAR-T 细胞靶标 | CAR-T 细胞数/<br>( $\times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 疗效   | 持续时间 /月 | CRS  |     |     |
|----|---------------|----------------|------------|--|------|---------|------|-----|-----|
|    |               |                |            |  |      |         | 等级   | 处理  | 转归  |
| 4  | 未缓解           | 地西他滨+氟达拉滨+环磷酰胺 | CD123      | 2.00   | 部分缓解 | 1.8     | II 级 | 对症  | 好转  |
| 6  | 部分缓解          | 氟达拉滨+环磷酰胺      | CD123+CD38 | 0.84+1.30  | 进展   | 不适用     | 0 级  | 不适用 | 不适用 |

### 3 讨论

随着对疾病病理及机制的不断深入认识,WHO已将BPDCN由急性髓性白血病(AML)的子集划分为独立的一类疾病<sup>[8]</sup>。其诊断主要依赖于免疫表型,包括PDCs特异性标志即CD4、CD56、CD123、TCL-1、CD303<sup>[2-3]</sup>,其他相关标志如CD304、CD38、HLA-DR等<sup>[9-10]</sup>以及典型病理形态学表现<sup>[4]</sup>,而髓系或淋系标志表达缺失同样有助于诊断。BPDCN的遗传学异常较为常见。Kubota等<sup>[11]</sup>研究发现t(6;8)(p21;q24)所致的PDCs特异性重排SUPT3H/MYC可通过RUNX2超级增强子激活MYC,与RUNX2发挥协同作用。例4患者核型为46,XY,t(6;8)(q23,q24)<sup>[20]</sup>,伴CSMD1基因N191K突变,目前暂无BPDCN相关的预后报道,但其与前述染色体易位高度相似,结合该患者不良结局,可能存在进一步探讨的价值。例6患者同样预后不良,伴有AML相关的高危突变NRAS、NPM1、DNMT3A、FLT3,前两者在BPDCN突变图谱中均占20%<sup>[12]</sup>,提示此类突变可能在BPDCN中存在相似的预后意义。

目前BPDCN的常规治疗主要包括化疗、局部放疗及HSCT。其中,化疗方案分为AML型、ALL型及NHL型。BPDCN曾作为AML的子集且常含多见于髓系肿瘤的基因突变<sup>[12-13]</sup>,故采用AML型化疗方案。然而,回顾性研究表明ALL型方案较AML型更易获得治疗应答或长期生存<sup>[14]</sup>,可能与淋系疗法中的L-天冬酰胺酶或中枢神经系统预防改善隐匿性中枢受累有关<sup>[15]</sup>。BPDCN的化疗应答率可观,但不同于低侵袭性的儿童<sup>[16]</sup>,成人患者往往无法通过单纯化疗维持长期缓解<sup>[3,17]</sup>。故推荐经化疗获得CR尤其是CR1的患者尽早行HSCT以争取长期生存<sup>[14]</sup>。多数证据指出allo-HSCT的预后优于自体HSCT(auto-HSCT)<sup>[18]</sup>,但也有研究提出两者的OS率、PFS率差异无统计学意义<sup>[19]</sup>。且存在缺乏合适供体、老年患者难以耐受异体移植的情况,故auto-HSCT仍不失为一种选择。而局部放疗往往作为辅助手段,或用于局限性受累皮肤<sup>[20]</sup>。本组中5例患者均在ALL或NHL型方案诱导1~2个疗程后达CR1,桥接allo-HSCT后因复发死亡患者1例,且多数患者的并发症可控。提示强化化疗的有效性,allo-HSCT仍是BPDCN患者获得长期生存的重要手段,与以往研究结果相符。

近年来,CD123的差异化表达为BPDCN提供了潜在的治疗靶点<sup>[21]</sup>。Budde等<sup>[22]</sup>对6例复发难治性AML及1例BPDCN患者进行了CD123特异性CAR-T细胞输注治疗,提出该治疗手段的可

行性及安全性。其中,74岁的男性BPDCN患者在输注后2个月持续处于CR。而6例AML患者中,2例达CR并桥接二次移植,其中1例在移植后+161d的复查结果仍提示持续缓解且植入良好;1例在达形态学缓解后接受了二次输注,1个月后流式检测提示部分缓解。本组例4、例6患者初诊时均为CD123阳性表达,分别在allo-HSCT或靶向治疗复发后采取挽救性CAR-T治疗,输注后2个月再次复发。相较于Budde等的研究,本组患者由于经济等多方面原因,未桥接移植或二次CAR-T细胞输注,两者均可能为获取长期缓解争取更大的机会。对于二次靶向治疗而言,流式复查是必要的。既往有治疗后复发患者CD56表达丢失的报道<sup>[23]</sup>,而本组例6患者行CAR-T治疗前复查的免疫组织化学提示CD123表达密度仅1.4%,考虑肿瘤细胞表面抗原丢失导致免疫逃逸,这可能是该患者细胞治疗疗效不佳的原因之一。另一方面,相比于HSCT广泛的抗肿瘤效应,CAR-T治疗针对的细胞群体单一,而仍存在部分BPDCN细胞阴性表达CD123等特异性标志<sup>[2]</sup>,故可能导致肿瘤细胞清除不完全。且CAR-T局限于T细胞功能而缺乏如HSCT的全面免疫环境改善;同时2例患者存在治疗前疾病全面复发状态或患者高龄<sup>[24]</sup>等因素,均可能导致疗效欠佳。尚令人欣慰的是,细胞治疗后并未观察到骨髓作用或其他严重毒性反应。其他基于CD123表达的药物还有tagraxofusp(SL-401)<sup>[25]</sup>、CD123单抗(mAb)、CD3×CD123双特异性T细胞接合剂(BiTE)和CD123导向的抗体偶联药物等<sup>[26]</sup>,但包括CD38单抗daratumumab<sup>[27]</sup>在内,此类药物均可能存在上述缺陷。目前CD56的靶向治疗正在开展(NCT02420873),未来可能尝试通过双重靶向以克服抗原逃逸并增强抗肿瘤效应,或通过CAR-T细胞治疗部分替代高强度化疗并桥接移植以争取疾病缓解。故根据现有研究报道,靶向治疗可能为不适合高强度化疗及HSCT的患者提供新的机会,但暂不能完全取代HSCT的地位,还需包含CR1患者在内的进一步临床试验验证并改善其疗效。

针对BPDCN的3个特征(NF-κB途径的异常激活和BCL-2的过度表达,高度依赖TCF4和BRD4-转录网络,胆固醇代谢相关的靶基因失活<sup>[28-30]</sup>),有研究提出蛋白酶体抑制剂硼替佐米的抗NF-κB活性可抑制BPDCN细胞增殖,BCL-2抑制剂VEN联合去甲基化药物AZA/地西他滨可能对复发难治患者有效,BRD4抑制剂消除TCF4功能并下调MYC和BCL-2,肝X受体激动剂调节胆固醇紊乱从而抗BPDCN<sup>[29-32]</sup>。对于本组例6患者



延长生存期,以及例 2 患者复发后获再次缓解,AZA 与 VEN 的联合均起到重要作用。此外,亦有报道提出叶酸代谢抑制剂 pralatrexate、IDH2 抑制剂 enasidenib、免疫调节剂来那度胺、程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)抑制剂<sup>[33-35]</sup>等在 BPDCN 中的应用前景。

本文结合既往文献,总结了 6 例 BPDCN 患者采用 allo-HSCT 或 CAR-T 细胞等靶向治疗的疗效及预后,分析可能存在的原因及缺陷,建议 BPDCN 的治疗首选在 ALL 或 NHL 型化疗缓解后尽早行 allo-HSCT,并联合早期规范的中枢神经系统疾病监测及预防。高龄、难以耐受高强度化疗或缺乏合适供体的患者,可考虑 auto-HSCT、靶向及免疫治疗以延长生存期,但单独应用获益有限,应尽可能联合多种疗法争取长期缓解。BPDCN 的发病机制及遗传学特征仍有待探索,以便建立分层预后模型,提供新型有效的治疗靶点并在未来尝试多靶点或联合疗法以改善疗效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Guru Murthy GS, Pemmaraju N, Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Leuk Res*, 2018, 73: 21-23.
- [2] Julia F, Dalle S, Duru G, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(5): 673-680.
- [3] 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.
- [4] Ferreira J, Gasparinho MG, Fonseca R. Cytomorphological features of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm on FNA and cerebrospinal fluid cytology: A review of 6 cases[J]. *Cancer Cytopathol*, 2016, 124(3): 196-202.
- [5] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188-195.
- [6] Cheson BD. New response criteria for lymphomas in clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 35-38.
- [7] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4642-4649.
- [8] 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): 2391-2405.
- [9] Deotare U, Yee KW, Le LW, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: 10-Color flow cytometry diagnosis and HyperC-VAD therapy[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(3): 283-286.
- [10] Garnache-Ottou F, Feuillard J, Ferrand C, et al. Extended diagnostic criteria for plasmacytoid dendritic cell leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(5): 624-636.
- [11] Kubota S, Tokunaga K, Umezu T, et al. Author Correction: Lineage-specific RUNX2 super-enhancer activates MYC and promotes the development of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3943.
- [12] Menezes J, Acquadro F, Wiseman M, et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm[J]. *Leukemia*, 2014, 28(4): 823-829.
- [13] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization(WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.
- [14] 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.
- [15] Haddadin M, Taylor J. Chemotherapy Options for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(3): 539-552.
- [16] Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications[J]. *Haematologica*, 2010, 95(11): 1873-1879.
- [17] 韩潇, 欧阳明祈, 裴强, 等. 六例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者的临床特征[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(8): 700-705.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Amitay-Laish I, Sundram U, Hoppe RT, et al. Localized skin-limited blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A subset with possible durable remission

- without transplantation[J]. *JAAD Case Rep*, 2017, 3(4):310-315.
- [21] Testa U, Pelosi E, Frankel A. CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies[J]. *Biomark Res*, 2014, 2(1):4.
- [22] Budde L, Song JY, Kim Y, et al. Remissions of Acute Myeloid Leukemia and Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Following Treatment with CD123-Specific CAR T Cells: A First-in-Human Clinical Trial [J]. *Blood*, 2017, 130:811-811.
- [23] Mitteldorf C, Bertsch HP, Baumgart M, et al. Lacking CD56 expression in a relapsing cutaneous blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm after allogeneic bone marrow transplantation: FISH analysis revealed loss of 11q [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(10):1225-1259.
- [24] Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichle S, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(24):4238-4251.
- [25] Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(17):1628-1637.
- [26] Xue T, Budde LE. Immunotherapies Targeting CD123 for Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(3):575-587.
- [27] Iversen KF, Holdgaard PC, Preiss B, et al. Daratumumab for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A single-case report [J]. *Haematologica*, 2019, 104(9):432-433.
- [28] Sapienza MR, Fuligni F, Agostinelli C, et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- $\kappa$ B pathway inhibition [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8):1606-1616.
- [29] Ceribelli M, Hou ZE, Kelly PN, et al. A Druggable TCF4- and BRD4-Dependent Transcriptional Network Sustains Malignancy in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5):764-778.
- [30] Ceroi A, Masson D, Roggy A, et al. LXR agonist treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm restores cholesterol efflux and triggers apoptosis [J]. *Blood*, 2016, 128(23):2694-2707.
- [31] Philippe L, Ceroi A, Bole-Richard E, et al. Bortezomib as a new therapeutic approach for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Haematologica*, 2017, 102(11):1861-1868.
- [32] Dinardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3):401-407.
- [33] Taylor J, Haddadin M, Upadhyay VA, et al. Multi-center analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pretargeted therapy benchmark [J]. *Blood*, 2019, 134(8):678-687.
- [34] Marmouset V, Joris M, Merlusca L, et al. The lenalidomide/bortezomib/dexamethasone regimen for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(4):487-489.
- [35] Aung PP, Sukswai N, Nejati R, et al. PD1/PD-L1 Expression in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):695.

(收稿日期:2021-11-22)