

CD123靶向治疗母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤的研究进展与思考

王莹^{1,2} 综述 许文婧²,李转丽²,杨柯¹,赵霄晨¹,白海^{1,2} 审校

1.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;

2.联勤保障部队第940医院血液科,甘肃 兰州 730050

【摘要】 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)是一种罕见的侵袭性血液系统恶性肿瘤,异质性强,可累及皮肤、淋巴结和骨髓,预后不佳。目前,对BPDCN的治疗尚无统一标准,主要采用急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤为主的方案,针对化疗有很高的反应,但中位无事件生存期通常很短,一般不到两年。2018年,SL-401被批准为首个针对2岁及以上BPDCN患者的靶向治疗,靶向治疗的出现为患者的生存提供了希望。本文将重点探讨靶向治疗的优势及最新的思考。

【关键词】 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤;恶性肿瘤;CD123;SL-401;靶向治疗

【中图分类号】 R730.263 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)14-1865-05

Research progress and consideration of CD123 targeted therapy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.

WANG Ying^{1,2}, XU Wen-jing², LI Zhuan-li², YANG Ke¹, ZHAO Xiao-chen¹, BAI Hai^{1,2}. 1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, CHINA; 2. Department of Hematology, 940 Hospital of PLA Joint Service Support Force, Lanzhou 730050, Gansu, CHINA;

【Abstract】 Blastic plasmacytoid dendritic cell tumor (BPDCN) is a rare and invasive hematological malignancy with strong heterogeneity. It may involve the skin, lymph nodes and bone marrow, and has a poor prognosis. At present, there is no unified standard for the treatment of BPDCN, and the main regimens are acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. There is a high response to chemotherapy, but the median eventless survival time is usually very short, generally less than two years. In 2018, SL-401 was approved as the first targeted therapy for BPDCN patients aged 2 years and older, and the emergence of targeted therapy offers hope for patient survival. This article will focus on the advantages of targeted therapy and the latest thinking.

【Key words】 Blastic plasmacytoid dendritic cell tumor (BPDCN); Malignant tumor; CD123; SL-401; Targeted therapy

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤是一种临床侵袭性血液恶性肿瘤,来源于树突状前体细胞,其典型特征是CD4、CD56和CD123的表达,没有共同的淋巴或

髓系标记物,预后极差^[1]。2008年,世界卫生组织分类将其分为急性髓性白血病(AML)和相关前体肿瘤^[2]。2016年,世界卫生组织(WHO)造血及淋巴组织肿瘤分

基金项目:国家自然科学基金(编号:81372132);甘肃省自然科学基金(创新基地和人才计划)(编号:20JR5RA602);甘肃省重大专项项目(编号:1102FKDA005)

通讯作者:白海,博士,主任医师,E-mail: Baihai98@tom.com

worsens liver ischemia/reperfusion injury by regulating M1/M2 polarization [J]. Liver Transpl, 2019, 25(7): 1074-1090.

[29] KAMEL EO, HASSANEIN EHM, AHMED MA, et al. Perindopril ameliorates hepatic ischemia reperfusion injury via regulation of NF-κB-p65/TLR-4, JAK1/STAT-3, Nrf-2, and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways [J]. Anat Rec (Hoboken), 2020, 303(7): 1935-1949.

[30] AKTAŞ HS, OZEL Y, AHMAD S, et al. Protective effects of resveratrol on hepatic ischemia reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Mol Cell Biochem, 2019, 460(1-2): 217-224.

[31] SONG L, LI D, WANG J, et al. Effects of p38 mitogen-activated protein kinase on lung ischemia-reperfusion injury in diabetic rats [J]. J Surg Res, 2017, 216(1): 9-17.

[32] LI D, SONG LL, WANG J, et al. Adiponectin protects against lung ischemia-reperfusion injury in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7191-7201.

[33] ZENG Z, LIU H M, ZHANG Y Y, et al. Aggravated intestinal ischemia-reperfusion injury is associated with activated mitochondrial autophagy in a mouse model of diabetes [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3): 1892-1900.

[34] SENDA A, MORISHITA K, KOJIMA M, et al. The role of mesenteric lymph exosomal lipid mediators following intestinal ischemia-reperfusion injury on activation of inflammation [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2020, 89(6): 1099-1106.

[35] TAHIR M, ARSHID S, FONTES B, et al. Phosphoproteomic analysis of rat neutrophils shows the effect of intestinal ischemia/reperfusion and preconditioning on kinases and phosphatases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5799.

(收稿日期:2020-12-11)

类将其从“急性髓系白血病及相关前体细胞肿瘤”中分离出来,单独作为一个实体^[3-4]。母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(BPDCN)大多发生在中位年龄 60 岁以上的老年患者,最常见的表现为皮肤变化,有将近 90% 的患者出现皮损、结节、红斑斑块和瘀伤样变化。在初期,大部分的患者不会出现骨髓侵袭,直到后期,超过 70% 以上的患者出现淋巴结及骨髓受累,逐渐转化为白血病,最终导致死亡^[5]。目前,仍没有 BPDCN 的治疗指南,最常用的方法是 AML/急性淋巴细胞白血病相关的治疗方案。无论采用何种治疗方式,在完全缓解后的造血干细胞移植仍然是年轻患者的主要治疗方法^[6]。CD123 在 BPDCN 中的过度表达一直是研究的热点,2018 年,SL-401 被批准为首个针对 2 岁及以上 BPDCN 患者的靶向治疗^[7]。新型药物和其他 CD123 靶向治疗显示出的益处,目前正在积极探索中。在这篇综述中,我们将重点分析 BPDCN 的靶向治疗,并关注未来可能发挥作用的新兴疗法。

1 发病机制

浆细胞样树突状细胞(pDCs)是一种独特的树突状细胞(DC)亚群,占单核细胞比例不到 1%。1958 年第一次被提到,随后发现其主要存在于淋巴结、外周循环、扁桃体和胸腺 T 细胞区,作为天然免疫系统和适应性免疫系统间的中介发挥作用。pDCs 不仅具有典型的浆细胞样形态和偏心核,而且具有特征性的表型特征:无谱系相关标志物(CD3、CD19、CD56、CD14、CD11c 和 MPO)表达、CD4 和 HLA-DR 表达以及白细胞介素-3 受体 α 链(IL-3R α) (CD123)表达。功能上,pDCs 是专业的抗原呈递细胞(APCs),通过 Toll 样受体(TLR-7 或 9)表达,分泌大量的 I 型干扰素^[8-11]。大多数研究证明 BPDCN 患者通常具有复杂的染色体核型,包括频繁的染色体丢失(5q、12p13、13q21、6q23-ter9)、肿瘤抑制因子的失活(RB1、TP53、CDKN1B、CDKN2A)、癌基因的激活(KRAS、NRAS、HES6、RUNX2、FLT3)、表观遗传调节因子的突变(TET2、TET1、DNMT3A、IDH1、IDH2)和核转录因子(NF)- κ B 异常激活^[11-12]。

2 诊断

目前对于 BPDCN 的诊断仍然存在困难,不仅要排除与 BPDCN 相似的疾病,如 AML 标记物(MPO、CD13、CD64)、B 细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)标记物(B-CD19、B-CD20、B-CD79a)和 T 细胞全标记物(TcytCD3)导致的疾病等,还要标记属于自己的特异性抗原。TCF4 是一个主调节器,驱动 BPDCN 中的下游转录程序;反过来,TCF4 活性依赖于溴结构域和末端外结构域(BET)蛋白 BRD4,其抑制作用提供了有希望的治疗靶点。值得注意的是,TCF4 的表达是 BPDCN 的高度敏感标记,并与 CD4、CD56、CD123 和 TCL1 一起提高了诊断特异性^[13-14]。因此,当 CD4、CD56、

CD123、TCL1、CD303、TCF4 六种抗原同时存在,而其他谱系特异性抗原不存在时,可作出可靠的诊断^[15]。总之,BPDCN 的诊断仍未完全明了,因为大多数人一年只会遇到一两次或更少。因此探索特异性标记特征仍是诊断 BPDCN 的要点。

3 治疗

虽然化疗可以使 BPDCN 得到缓解,但主要是年轻受试者,大多数老年患者对标准化疗有固有的抵抗,缓解大多是短暂的,最终都走向复发。鉴于该病的罕见性,BPDCN 治疗的现有数据主要来源于回顾性研究^[16-17]。通常采用基于淋巴和骨髓恶性肿瘤化疗方案和造血干细胞移植的多种治疗策略,至今没有统一标准。HCVAD 是 BPDCN 患者最常用的治疗方案,总体缓解率可达到 80%,存活率大约为 4.3 个月,首次完全缓解率(CR1)为 83%。复发/难治 BPDCN 中,HCVAD+venetoclax 显示了良好的希望。对于年龄较大且不适合强化化疗方案的患者,低甲基化药物是首选。中枢神经系统预防已成为常规的诱导治疗。造血干细胞移植在 CR1 获得较好的疗效,对于异体和自体造血干细胞移植后维持治疗的选择,最近的一份病例报告中,一例 70 岁的 BPDCN 患者使用 Daratumumab 治疗,一个周期的单一治疗后,骨髓中肿瘤性浆细胞样树突状细胞比例从 4% 降至 0.1%,未见明显的毒性,4 个周期后开始低强度化疗方案,获得缓解。但是似乎患有活动性和难治性疾病的患者不太可能获得持久的缓解^[15]。

4 靶向治疗

白血病治疗的理想细胞靶点是:肿瘤特异性(在正常细胞上不表达)或至少在肿瘤细胞上表达,是肿瘤生存所必须的,但不是正常细胞生存所必须的,有效地内化(表面靶向剂与化疗或毒素分子结合),并快速再循环到细胞表面。虽然在急性髓系白血病中尚未发现满足所有这些标准的单一靶点,但 CD123 已成为一种有吸引力的候选药物。

CD123 是白细胞 IL-3 受体(CD123) α 亚单位。该受体属于普遍 β (β C)细胞因子受体亚家族,具有 IL-5 和粒细胞巨核细胞集落刺激因子受体。所有这些膜受体都在骨髓祖细胞表面表达,并在造血和炎症反应调节中起关键作用。CD123 虽然在大多数 CD34⁺造血祖细胞上表达,但仅在单核细胞和粒细胞谱系中持续表达^[18],参与髓系祖细胞的增殖和分化,特别是通过在接受 IL-3 后激活 JAK/静止淋巴细胞通路。1999 年, LÚCIOP 等^[19]首次观察到 CD123 高表达的共同模式,并提出 pDCs 是 BPDCN 的来源。作为对外源病毒核酸的反应,pDCs 通过激活 Toll 样受体 7/9-MyD88-IRF7 途径分泌大量的 I 型干扰素(IFN α 和 IFN β)和其他促炎细胞因子(IL-6、IL-8、IL-12 和肿瘤坏死因子)来发挥作用。在体外刺激后,并不是所有的

原发性肿瘤细胞都分泌 IFN- γ , 因此分泌 IFN- γ 的能力仍然是阐明 BPDCN 组织发生的中心问题, 需要在未来进行系统的研究^[20-21]。

Tagraxofusp 是一种重组融合蛋白, 由人白细胞介素-3 与截短的白喉毒素有效载荷融合而成。Tagraxofusp 与 IL-3 受体(CD123)的 α 链结合, 一旦与 CD123 结合, Tagraxofusp 被内化, 细胞毒性白喉毒素有效载荷被释放, 催化延伸因子 2 的 ADP 核糖基化, 从而抑制蛋白质合成和靶细胞凋亡^[21-22]。SL-401 在体内和体外均表现出针对 BPDCN 的低浓度抗肿瘤活性。ECONOMIDES 等^[23]在由 29 例未经治疗的 BPDCN 患者组成的一项前瞻性研究中发现, 使用 SL-401 后其中有 21 例患者获得了缓解。18 个月和 24 个月的生存率分别为 59% 和 52%。这是目前唯一一种对 BPDCN 治疗的疗效和安全性进行前瞻性评估的新疗法, 也是唯一一种获得 FDA 批准的疗法^[24]。然而 Tagraxofusp 治疗后预后因素未知, 应予以确定。同样, 自体 and 同种异体干细胞移植在 Tagraxofusp 后的作用也应明确。TOGAMI 等^[25]最近证明, 在暴露于 Tagraxofusp 后, BPDCN 成纤维细胞上的 CD123 表达没有松动, 而 DPH-1 功能的丧失诱导了对 Tagraxofusp 的抗性, 而不会诱导对 CAR CD123 疗法的交叉抗性。因此, Tagraxofusp 治疗或预防这种疾病的疗效仍有待评估。

最近, 临床和研究兴趣都集中在开发针对髓系恶性肿瘤, 特别是 BPDCN 的 CD123 靶向免疫疗法。因为与正常的造血干细胞和髓系祖细胞相比, CD123 在 BPDCN 上均一旦高度表达^[26], 而且受 SL-401 成功应用临床的鼓舞, 其他针对 CD123 的免疫疗法, 包括 ADC 和 BsAb, 正在积极开发, 用于治疗 BPDCN 和其他 CD123 血液恶性肿瘤。当在等待这些研究逐渐成熟的时候, 必须考虑可能影响 CD123 靶向免疫治疗成功的关键^[27]。未来的研究将 CD123 CART 细胞疗法与其他免疫疗法(如检查点阻断)相结合, 可能会导致更好的抗肿瘤反应, 并提高 BPDCN 和相关 CD123 肿瘤患者的生存率^[28]。

BLE-RICHARD 等^[18]证明了逆转录病毒和慢病毒工程 CD28/4-1BB CART 细胞通过 CD123 抗原识别表现出对 BPDCN 细胞的效应功能, 可以有效的杀死 BPDCN 细胞系和 BPDCN 衍生的 PDX 细胞: 在体内, CD28/4-1BB CART 细胞疗法通过促进 BPDCN 爆炸负荷的降低显示出强有力的疗效; 此外, 他们还发现, 经 CD28/4-1BB CART 转导的 BPDCN 患者的 T 细胞在体外成功消除了自体成纤维细胞。我们发现, CD123 CAR 疗法似乎比 SL-401 更有效的控制 BPDCN, 未来可能是 SL-401 治疗后复发患者一个很好的前景。

但髓系恶性肿瘤中靶向 CD123 的问题仍然存

在。是什么决定了对 CD123 靶向制剂的敏感性? 有研究发现对 TAG 的抗性似乎不是由 CD123 的下调、丢失和修饰引起的^[26, 29]。TAG 在 BPDCN 中的显著单剂活性是否仅与高靶表达有关, 或者是否有其他生物标志物, 如遗传、谱系或成熟状态, 或基线双苯甲酰胺途径有关? 我们是否需要一种更标准化的方法来定量 CD123 的表面表达? TAG 的半衰期很短——用长效药物对 CD123 施加更持续的压力会导致更显著的骨髓抑制和/或 CD123 阴性逃逸的可能性更大吗? 基于免疫的 CD123 靶向治疗, 如双特异性 T 细胞接合器或 CAR-T 细胞, 是否会有不同的耐药机制? 对大量 CD123 靶向药物开放试验的相关研究应优先考虑, 以更好地了解哪些患者受益最大, 以及每种情况下的药物和疾病特异性敏感性和耐药性机制是什么^[26]。

CD123 是基于抗体治疗方法开发的可靠标记物, 例如单克隆抗体、抗体药物缀合物、双亲和力再靶向剂或双特异性抗体, 甚至嵌合抗原受体 T 细胞。基于该疾病的细胞遗传学和分子特征, 在 BPDCN 中还出现了一些其他潜在的治疗靶点, 其中包括 NF- κ B 途径抑制剂(最常见的是间接抑制剂, 如蛋白酶体抑制剂, 例如硼替佐米)、脱氧核糖核酸低甲基化剂(5-氮胞苷)、BCL-2 抑制剂(四氮胞苷)、溴域(BRD4)抑制剂和叶酸代谢抑制剂。

靶向 NF- κ B 途径被认为是一种有前途的方法, 因为据报道母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤表现出 NF- κ B 途径的组成型激活。PHILIPPE 等^[12]证明硼替佐米可以与不同化疗方案中使用的其他药物联合使用, 以改善其对白血病细胞死亡的影响, 根据他们的数据, 可以设想蛋白酶体抑制剂与经典药物结合的疗效。硼替佐米的疗效取决于其抑制核因子 κ B 通路的能力, 核因子 κ B 通路在 BPDCN 病理生理学中起着重要作用。硼替佐米通过靶向核酸感应 Toll 样受体的细胞内转运和改变内质网稳态来抑制非白血病浆细胞样树突状细胞的存活和免疫刺激功能。

同时在临床前研究中, 使用其他靶向或免疫调节剂, 如静脉注射乐克、来那度胺和硼替佐米, 已显示出前景。虽然这些药物不太可能表现出单一疗效, 但联合治疗可能与其他血液恶性肿瘤的疗效相似。目前的重点应继续开发 CD123 在 BPDCN 细胞上的表达, 以发现未来年轻患者中抗 CD123 与诱导化疗最优组合, 作为移植的桥梁^[30]。

鉴于大多数 BPDCN 患者年龄较大, 需要提供持久反应且毒性小的治疗方法。相信在未来的几年内, 这种疾病的治疗选择将大大扩大, 有可能在没有高毒性诱导疗法或 HSCT 疗法的情况下获得缓解^[30]。随着 BPDCN 的治疗方法变得更加清晰和标准化, 建立预后模式来更好的对患者进行风险分层, 以获得最佳的

治疗选择是重中之重^[14,31]。

5 试验药物

目前也有一些试验药物正在研发当中,包括抗 CD123 单克隆抗体与 DNA 烷基化有效载荷结合形成的 IMG632、CD123 嵌合抗原受体 T cell (CAR-T) 疗法以及针对 CD123 和 CD3 的双特异性单克隆抗体的 XmAb14045,正在 AML、BPDCN 和其他 CD123 血液系统恶性肿瘤中进行研究,相信希望就在不久的将来。

6 讨论

BPDCN 是一种罕见且高度难治的血液恶性肿瘤,恶性转化的遗传原因和致癌信号尚不清楚,尽管诊断已基本明确,但由于其异质性,肿瘤的病理生物学依然只基于有限的文献报道。常规治疗结果令人失望,而造血干细胞移植的强化治疗仅限于少数一般情况良好的患者。至今没有统一的治疗标准,预后差,最终走向复发。

许多研究表明 BPDCN 具有特殊的基因组和转录组特征,包括复杂的核型和双等位基因丢失和/或多个控制细胞周期 G1/S 转换的几种抑癌基因的杂合缺失,这些在 BPDCN 的发病机制中起重要作用。尽管这些数据表明在血液肿瘤中 BPDCN 的拷贝数变异可能是特异性的,但分子结果强烈表明 BPDCN 细胞可以包含多个突变,这些突变与骨髓和淋巴恶性肿瘤的遗传异常重叠。一些研究表明,表观遗传调控、NF- κ B 通路激活和抗凋亡似乎是主要的生物学因素,在设计创新的治疗策略时应予以考虑。同时, BPDCN 与骨髓增生异常综合征、影响 DNA 甲基化的突变、剪接位点因子或染色质重塑途径之间存在关联,这些可能代表靶向治疗的方向,后期有必要进行前瞻性试验,以确定最有效的治疗策略,并改善一线治疗的临床反应。对于大多数不能接受强化化疗的患者,需要使用耐受性良好的靶向治疗新方法。

BPDCN 可能从临床表现到组织学表现的一系列融合特征中被怀疑,但因其与其他血液肿瘤巨大的重叠性,导致诊断可能是模棱两可和混乱的,因此需要有一个可靠的标记小组,该小组不会排除具有非典型免疫表型的 BPDCN,并具有足够的特异性,以避免误诊。双色免疫组织化学分析法可能为 BPDCN 提供一个稳健、经济、实用的标记。

鉴于低强度治疗的结果不令人满意,以及强化治疗和 allo-HCT 巩固的毒性,使用新的靶向药物治疗 BPDCN 是一个不可或缺的趋势。因此出现了一些新的靶向治疗方法,其中一个目标是 CD123,显示出巨大的潜力。其他研究疗法包括 UCART123、T 细胞免疫疗法和 venetoclax。需要进行前瞻性试验,以确定治疗这种罕见且侵袭性肿瘤的最佳方法。

在 BPDCN 的靶向治疗中, Tagraxofusp 是一个值

得欢迎的新加入物。在 Tagraxofusp 作为单一疗法获得批准后,未来的方向将是与其他活性药物联合使用,以巩固单药给药反应,并旨在减少耐药和复发患者的数量。总之, Tagraxofusp 治疗已被证明是非常有效的,且毒性可控,尤其是在治疗最具挑战性的老年患者中。靶向 CD123 是个性化和有效的 BPDCN 治疗的一个重要进展,尤其是在对高强度化疗耐受性较差的老年患者中。未来的方法将继续开发合理的组合,将 Tagraxofusp 与其他有效的抗 BPDCN 治疗,如 BH3 模拟物、低甲基化剂和细胞毒性化疗剂,以及针对 BPDCN 耐药途径的组合,为进一步改善 BPDCN 患者的反应,提供越来越有效和安全的治疗。

对于这种罕见且严重的疾病,未来的见解只能来自合作的、联合的、前瞻性的研究。对于老年或难治患者,考虑到在成功诱导后早期复发的可能性很高,需要探讨维持治疗的选择。临床前研究支持来那度胺的疗效,一种成功用于其他疾病维持的药物。从其他的临床前研究中,我们可以探索在 NF- κ B 异常激活的疾病中其他活性剂以及表观遗传学治疗的作用。考虑到大多数 BPDCN 患者高龄,需要能够在有限的毒性下提供持久反应的治疗。针对 CD123 抗原的靶向性正在通过许多机制进行评估,早期的结果已经显示了 SL-401 的显著疗效。这些新疗法的潜力是什么?我们推荐对任何符合条件的患者进行临床试验,特别是考虑到白血病诱导异基因 HSCT 是唯一一种最持续提供缓解的治疗方法。很可能在未来几年内,这种疾病的治疗方案将大大扩展,在没有高毒诱导治疗或 HSCT 的情况下,有可能获得缓解。

在过去的十年中,多种因素促使人们对 BPDCN 的认识有所提高。后期可以建创建医疗网络、社交媒体,让患者、医疗人员和研究人员之间产生更大的联系。然而,与许多其他罕见疾病领域一样,仍然存在许多挑战,例如缺乏资金、临床数据不足、总体上患者人数较少,这使得进展通常较慢,更具挑战性。因此可以考虑在早期采取替代性监测、预防措施和创新性治疗策略。未来的研究可能进一步阐明年轻和老年 BPDCN 患者的形态学、细胞学和细胞化学差异;研究重点可能是免疫组化标记物或基因突变诊断,靶向治疗改善预后;可能有更多的选择来维持 BPDCN 的治疗效果。

参考文献

- [1] SUN WL, LIU HY, KIM Y, et al. First pediatric experience of SL-401, a CD123-targeted therapy, in patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of three cases [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 61.
- [2] SABATTINI E, BACCI F, SAGRAMOSO C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.

- [3] SWEET K. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnosis, manifestations, and treatment [J]. *Curr Opin, Hematol*, 2020, 27(2): 103-107.
- [4] 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.
- [5] HAJIYEVA S, YOON E, PALLAVI R, et al. Atypical myeloid neoplasm posing a diagnostic challenge between BPDCN and AML: a case report and review of literature [J]. *Human Pathology Case Reports*, 2017, 7© : 69-72.
- [6] TAYLOR J, HADDADIN M, UPADHYAY VA, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pre-targeted therapy benchmark [J]. *Blood*, 2019, 134(8): 678-687.
- [7] JEN EY, GAO X, LI L, et al. FDA Approval summary: tagraxofusp-erzs for treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, 26(3): 532-536.
- [8] HUANG Y, WANG Y, CHANG Y, et al. Myeloid neoplasms with elevated plasmacytoid dendritic cell differentiation reflect the maturation process of dendritic cells [J]. *Cytometry A*, 2019, 97(1): 61-69.
- [9] KHOURY JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(6): 477-483.
- [10] TROTTIER AM, CERQUOZZI S, OWEN CJ. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects [J]. *Blood Lymphat Cancer*, 2017, 7: 85-93.
- [11] LARBI K, DENIZON N, BESANCON A, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: From the origin of the cell to targeted therapies: Review [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(8): 1357-1367.
- [12] 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.
- [13] GUOLO F, MINETTO P, CLAVIO M, et al. Prognostic relevance of a blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-like immunophenotype in cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(7): 1695-1701.
- [14] KHOURY JD. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(6): 477-483.
- [15] ECONOMIDES MP, RIZZIERI D, PEMMARAJU N. Updates in novel therapies for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) [J]. *Curre Hematol Malig Rep*, 2019, 14(6): 515-522.
- [16] TANG Z, LI Y, WANG W, et al. Genomic aberrations involving 12p/ETV6 are highly prevalent in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms and might represent early clonal events [J]. *LeukRes*, 2018, 10(73): 86-94.
- [17] TAYLOR J, HADDADIN M, UPADHYAY VA, et al. Multicenter analysis of outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm offers a pre-targeted therapy benchmark [J]. *Blood*, 2019, 134(8): 1-29.
- [18] BLE-RICHARD E, FREDON M, BIICHLÉS, et al. CD28/4-1BB CD123 CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Leukemia*, 2020, 34(12): 3228-3241.
- [19] LÚCIOP, PARREIRAA, ORFAO A. CD123hi dendritic cell lymphoma: an unusual case of non-Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 131(7): 549-550.
- [20] SAPIENZA MR, PILERI A, DERENZINI E, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects [J]. *Cancers*, 2019, 11(5): 595-611.
- [21] VENUGOPALS, ZHOU S, JAMAL SME, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-current insights-science direct [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(9): 545-554.
- [22] SYED YY. Tagraxofusp: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 579-583.
- [23] ECONOMIDES MP, KONOPLEVA M, PEMMARAJU N. Recent developments in the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719874733.
- [24] BEZIAT G, YSEBAERT L. Tagraxofusp for the treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN): a brief report on emerging data [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(9): 5199-5205.
- [25] TOGAMI K, PASTIKA T, STEPHANSKY J, et al. DNA methyltransferase inhibition overcomes diphthamide pathway deficiencies underlying CD123-targeted treatment resistance [J]. *Clin Invest*, 2019, 129(11): 5005-5019.
- [26] LANE AA. Targeting CD123 in AML [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20 Suppl 1: S67-S68.
- [27] PEMMARAJU N. Treatment advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2019, 17(4): 207-209.
- [28] XUE TY, BUDDLE LE. Immunotherapies targeting CD123 for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2020, 34(3): 575-587.
- [29] ZHANG X, LI JJ, LU PH. Advances in the development of chimeric antigen receptor-T-cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(4): 474-482.
- [30] KERR D, SOKOL L. The advances in therapy of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2018, 27(9): 733-739.
- [31] 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.

(收稿日期:2020-12-11)