

六例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者的临床特征

韩潇 欧阳明祈 裴强 段明辉 蒋显勇 周道斌

【摘要】 目的 探讨母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)的临床特征、治疗和预后。方法 回顾性分析2008年1月至2016年5月北京协和医院确诊的6例BPDCN患者的临床资料。结果 6例患者起病时均有皮肤受累,常见表现包括骨髓受累(5例)、淋巴结肿大(4例)、脾大(4例)和肝大(3例)。皮肤外的结外器官受累包括乳腺、上颌窦、椎体和中枢神经系统各1例。肿瘤细胞特征性的免疫表型CD4、CD56、CD123均为阳性。治疗均采用急性淋巴细胞白血病样方案,4例达到完全缓解。中位随访9.5(7~37)个月,中位无进展生存期7个月,中位总生存期9个月。死亡3例,均在诊断后1年内死于原发病复发或进展。结论 BPDCN侵袭性强,常以皮肤受累为首发症状,骨髓受累、淋巴结和肝脾大较为常见;特征性免疫标志包括CD4、CD56和CD123;目前缺乏有效、标准的治疗方案,预后不良。

【关键词】 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤; 疾病特征; 抗肿瘤联合化疗方案; 治疗结果

Clinical characteristics of 6 patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm Han Xiao, Ouyang Mingqi, Pei Qiang, Duan Minghui, Jiang Xianyong, Zhou Daobin. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Daobin, Email: zhoudb@pumch.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, treatment, and prognosis of patients with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. **Method** Clinical records of 6 patients diagnosed with blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in our hospital from January 2008 to May 2016 were collected and retrospectively analyzed. **Results** Six patients manifested with initial symptoms of skin lesions, other common symptoms included bone marrow involvement (5/6), lymphadenectasis (4/6), splenomegaly (4/6), and hepatomegaly (3/6). In addition, extra-nodal involvement except skin was also observed, including breast (1/6), maxillary sinus (1/6), vertebrae (1/6), and central nervous system (1/6). Characteristic immunophenotype, CD4, CD56, and CD123 were all positive. All these patients were treated with acute lymphoblastic leukemia type (ALL-type) chemotherapy and complete remission (CR) were reached in 4 patients. The median follow-up was 9.5 (7-37) months, median progression free survival was 7 months; while median overall survival was 9 months. A total of 3 patients died during the follow-up, which were all happened in the first year after diagnosis, and all resulted from the relapse or disease progression. **Conclusion** Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is highly aggressive, in which the skin lesions are always manifested as initial symptoms, and bone marrow involvement, lymphadenectasis, splenomegaly, and hepatomegaly is also common. Characteristic immunophenotype include the positivity of CD4, CD56, and CD123. Effective and standard therapy is limited in this disease, which indicates the poor prognosis.

【Key words】 Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm; Disease attributes; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome

母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤(BPDCN)是

一种极为罕见的高度侵袭性血液系统恶性肿瘤,根据其免疫组化等特征,先后被命名为母细胞性NK细胞白血病/淋巴瘤、CD4⁺CD56⁺血液皮肤肿瘤^[1]。目前,该肿瘤被认为起源于浆细胞样树突细胞前体^[2-3]。2008年WHO造血与淋巴组织肿瘤分类标准中将其作为一个单独类型划归为急性髓系白血病

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.010

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者:周道斌,Email:zhoudb@pumch.cn

(AML)及相关前体细胞肿瘤^[4]。BPDCN患者常有皮肤受累,表现为孤立或多发皮肤损害,亦可累及骨髓、外周血、淋巴结等部位^[5-6],临床侵袭性极强,预后差。由于该病发病率极低,目前仍缺乏有效、标准的治疗方案^[7]。我们对我院收治的6例BPDCN患者的临床表现、病理特点、治疗及预后进行总结,并复习相关文献。

病例与方法

1. 病例资料:北京协和医院2008年1月至2016年5月确诊的6例BPDCN患者,男4例,女2例,中位年龄35(14~68)岁,其中年龄<18岁2例,60岁以上1例(表1)。诊断符合2008年WHO血液系统和淋巴组织肿瘤的分类标准。收集并分析诊断时年龄、性别、既往病史、临床表现、查体、影像学检查、组织病理、骨髓涂片、骨髓流式细胞术检查、分子遗传学检查、治疗方案、疗效、随访时间、预后及转归等临床资料。

2. 疗效评估:疗效标准参考文献[1-3]。完全缓解(CR):外周血和骨髓正常,增强CT或PET/CT显示病灶消失,肝和脾大小正常且没有结节,受累皮肤活检无恶性细胞;部分缓解(PR):骨髓原始细胞减少>50%,最大结节直径减小>50%,其他淋巴结无增大,肝脾结节直径减小>50%,肝脾无继续增大,皮肤损伤减少>50%;疾病稳定(SD):患者未达PR,但无骨髓受累和皮肤、淋巴结、肝脾疾病进展的证据;疾病进展(PD):骨髓原始细胞比例持续>5%或出现新的淋巴结或皮肤浸润,或之前受累的单个淋巴结比最小时增加>50%,或通过评估总体淋巴结增加>50%,或肝脾大小增加>50%。

3. 随访:随访资料来自门诊病历资料及电话随访。随访截止日期为2016年12月31日。随访内容包括患者治疗后有无复发、复发时症状、体征、影像

学检查、皮肤或淋巴结活检、骨髓细胞形态学和病理结果、复发后治疗及疗效评估结果,以及疾病转归、患者生存情况和患者死亡原因。总体生存(OS)定义为从诊断到死亡或末次随访的时间。无进展生存(PFS)定义为从诊断到疾病复发/进展或死亡的时间。

结 果

1. 临床特征:6例患者均以皮肤受累为首发症状,包括孤立或多发的皮肤损害。皮损形态具有多样性,包括瘙痒性皮炎、皮肤结节或皮肤红斑;4例出现淋巴结肿大,4例有脾大,3例有肝大,且均在首诊时即存在;5例存在骨髓受累,均为急性白血病样表现,中位骨髓异常细胞比例为0.775(0.515~0.885),其中4例患者诊断时即有骨髓受累,另1例在疾病复发时出现骨髓受累。6例患者中有4例初诊时出现血常规异常(均为骨髓受累者),所有患者均未见骨髓病态造血。除皮肤外,髓外受累部位包括乳腺(1例)、上颌窦(1例)和椎体(1例)。2例患者出现对称性大关节疼痛(膝关节、肘关节、肩关节),但影像学检查未见明显异常,治疗有效后疼痛缓解。1例初诊时可疑中枢神经系统(CNS)受累,表现为脑脊液蛋白升高、氯化物下降,无相关症状和影像学异常,治疗后脑脊液检查正常,但全身复发后再次出现脑脊液蛋白升高且脑脊液可见肿瘤细胞,仍无相关临床表现。仅1例患者出现B症状(表现为消瘦)。6例患者临床表现详见表1。

2. 皮肤病理学表现:形态学一致性较高,镜下均可见真皮层受累。此外可见附属器周围、皮下脂肪组织异型细胞浸润,无血管侵犯和坏死,表皮层均未受累。免疫组化均可见CD4(+),CD56(+),和CD123(+),其他包括CD43(+),2例,TdT(+),CD2(+),CD7(+),各1例。3例患者检测了肿瘤Ki-67指

表1 6例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	皮肤病变	骨髓受累	淋巴结肿大	血常规异常	脾大	肝大	其他受累部位	B症状
1 ^a	女	40	+	-	+	-	-	-	膝关节疼痛	-
2	女	30	+	-	-	-	-	-	乳腺、上颌窦、椎体	-
3	男	15	+	+	+	血小板减少	+	+	膝关节、肘关节、腕关节	-
4	男	53	+	+	-	贫血、中性粒细胞减少	+	+	-	-
5	男	14	+	+	+	贫血、血小板减少	+	+	可疑CNS受累	-
6	男	68	+	+	+	贫血、血小板减少	+	-	-	+(消瘦)

注:CNS:中枢神经系统;^a复发后出现骨髓受累

数,其中2例为30%,1例为80%。所有患者均未检测BDCA-2(CD303)和TCL-1。

3. 骨髓细胞形态学及病理学表现:骨髓涂片可见肿瘤细胞大小不等,细胞核扭曲、折叠、凹陷,偶见双核;染色质细致,核膜较厚,深紫红色,部分细胞可见核仁,胞质少,呈灰蓝色,个别细胞可见空泡(图1)。随过氧化物酶(MPO)染色均为阴性;糖原染色为均阳性,阳性率27%~90%,呈圆珠样、颗粒状或大块状阳性。骨髓活检中有1例因坏死无法辨认,其余4例符合BPDCB骨髓浸润表现,可见一类中等大小、形态幼稚的肿瘤细胞,免疫组化表现为CD4(+)、CD56(+),和CD123(+),同时有TdT(+),CD38(+),HLA-DR(+)(表2)。

4. 骨髓流式细胞术分析:5例骨髓受累的患者

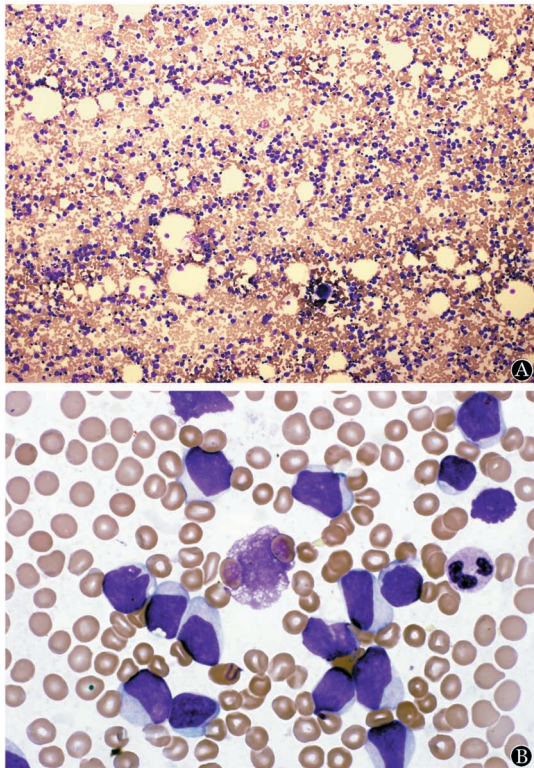


图1 母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者骨髓象(瑞氏-吉姆萨染色;A:×100;B:×1 000)

均接受了骨髓流式细胞术检测,肿瘤细胞除CD4、CD56和CD123阳性外,均表达CD38和HLA-DR。部分患者表达髓系标志CD117(1例)、CD33(1例)、CD13(1例)。不表达T和B淋巴细胞标志。

5. 遗传学特征:6例患者中有2例进行了骨髓染色体核型分析,其中1例为44,Y,t(X;11)(q24;q13),-9,-13[16]/46,XY[4],另外1例正常。4例患者进行了骨髓基因检测,其中1例检出ASXL1基因突变(突变比例44.8%),未检出FIT3-ITD、NPM1等突变。

6. 治疗及转归:6例患者中5例在初始治疗时接受≥5个疗程的全身化疗,另外1例接受皮肤局部放疗,在疾病复发后接受化疗。所有患者均未接受造血干细胞移植。

治疗均按急性淋巴细胞白血病(ALL)的方案进行(表3)。≤40岁患者:诱导化疗采用VDLD方案(长春地辛+柔红霉素+培门冬酶+地塞米松),巩固治疗方案采用CLEA(环磷酰胺+培门冬酶+依托泊苷+阿糖胞苷)、大剂量MTX+VL(甲氨蝶呤+长春地辛+培门冬酶)和VDLD(长春地辛+柔红霉素+培门冬酶+地塞米松)方案交替;>40岁患者:诱导化疗采用VDCDL方案(长春地辛+柔红霉素+环磷酰胺+地塞米松+培门冬酶),早期巩固依次为CALM方案(环磷酰胺+阿糖胞苷+培门冬酶+依托泊苷)、大剂量MTX+VD方案(甲氨蝶呤+长春地辛+地塞米松)、MA方案(甲氨蝶呤+阿糖胞苷),晚期强化依次为VDLD方案或VDCD方案(长春地辛+柔红霉素+环磷酰胺+地塞米松)、COATD方案(环磷酰胺+长春地辛+阿糖胞苷+替尼泊苷+地塞米松)、大剂量MTX+L-ASP方案(甲氨蝶呤+L-门冬酰胺酶)、TA方案(替尼泊苷+阿糖胞苷)。化疗期间每周进行1~2次鞘内注射化疗(地塞米松+阿糖胞苷)。

诱导化疗后4例达CR,2例达PR,总体有效率100%。中位随访9.5(7~37)个月,随访过程中3例患者(诱导化疗后CR 1例、PR 2例)复发或进展。中

表2 6例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者病理形态学、免疫组化及流式细胞术检查结果

例号	确诊标本	CD4	CD56	CD123	CD38	HLA-DR	TdT	CD3	CD20	MPO	Ki-67(%)
1	皮肤	+	+	+	N	N	-	-	-	N	N
2	皮肤	+	+	+	N	N	-	-	-	-	80
3	皮肤	+	+	+	N	N	N	-	-	N	N
4	皮肤	+	+	+	N	N	-	-	-	-	30
5	皮肤	部分+	+	+	N	N	+	-	-	N	30
6	骨髓	+	部分+	+	+	+	+	-	-	-	N

注:TdT:末端脱氧核苷酸转移酶;MPO:髓过氧化物酶;N:未检测

位疾病进展时间(PFS)为7个月,中位OS时间为9个月。截至末次随访,3例存活患者OS时间分别为18、37、10个月。死亡3例,均在诊断后1年内死亡,死亡原因均为原发病复发或进展。3例存活者的年龄均 ≤ 30 岁,且一线诱导化疗均获得CR。

6例患者治疗过程及转归详见表3。

讨 论

BPDCN是一种起源于浆细胞样树突细胞前体的血液系统恶性肿瘤,发病率极低,占血液系统恶性疾病的0.44%,占皮肤淋巴瘤的0.7%^[4]。本组患者男女比2:1,与文献[5-7]结果相似,各年龄均可患病,中位发病年龄为60~70岁^[8],而本组患者中位年龄为35岁,可能与病例数较少有关。

80%~90%的BPDCN患者有皮肤受累,且常为首发症状,病灶可孤立或多发,多表现为结节、斑块或擦伤样皮损,通常不伴瘙痒^[8]。本组6例患者起病时均有皮肤受累。无皮肤受累的患者常为年轻人,多呈白血病样表现(白细胞增多、贫血和血小板减少),中位生存期可能更短^[9]。除皮肤受累外,BPDCN患者还常出现淋巴结肿大、肝脾肿大和骨髓受累^[1],本组患者中淋巴结肿大、脾肿大、肝肿大和骨髓受累也是常见表现。当出现骨髓受累时,可表现为血小板减少(78%)、贫血(65%)和中性粒细胞减少(34%)^[1]。本病CNS受累较为常见,易被忽视,诊断时CNS受累的发生率为4%~9%,复发时为17%~33%^[1,10]。本组有1例患者CNS受累,提示我们应注意筛查,并在治疗时兼顾CNS。肺、副鼻窦、椎旁、眼等部位受累较少见^[1,11]。B症状(发热、盗汗、消瘦)在诊断时也较少出现^[11]。本组患者在初诊时仅1例出现B症状。

BPDCN的诊断主要依赖于病理。皮肤病理特征性表现为表皮层豁免,主要累及真皮层,肿瘤细胞为单一形态的中等大小细胞^[12]。骨髓涂片非典

型的肿瘤细胞可为假淋巴样及假原始单核细胞样,骨髓活检可见形态幼稚、中等大小的肿瘤细胞^[11]。上述特点在本组患者中均有体现。BPDCN具有特殊的免疫表型,肿瘤细胞CD4和CD56阳性,同时有BDCA-2(CD303)、CD123和TCL-1等浆细胞样树突细胞的标志,但缺乏髓系、B细胞、T细胞和NK细胞抗原(CD3、CD11c、CD20、CD79a、CD163、溶菌酶和MPO等)阳性表达都有助于除外BPDCN的诊断^[13]。Julia等^[8]对291例患者分析后确定了5项BPDCN特征性标志物:CD4、CD56、CD123、BDCA-2(CD303)、TCL-1,其中4项阳性可以明确诊断。不过,也有部分报道显示CD4、CD56表达可缺失^[8,14]。本组患者CD4、CD56、CD123表达均为阳性,结合典型的形态特点,诊断较为明确,但BDCA-2(CD303)和TCL-1未检测。

BPDCN缺乏特征性的遗传学或基因异常。常见的细胞遗传学异常包括5q(72%)、12p(64%)、13q(64%)、6q(50%)、15q(43%)和9号染色体单体(28%),但不具备诊断价值^[15]。Berti等^[16]发现位于9p21.3的双等位基因缺失与不良预后相关。本组病例中,有1例患者染色体异常:44,Y,t(X;11)(q24;q13),-9,-13[16]/46,XY[4],这种累及性染色体的遗传学异常尚未见报道。另有1例存在ASXL1基因突变,该突变常见于髓系肿瘤,为该病第二常见的基因突变,见于32%的BPDCN患者^[17]。

BPDCN应与髓外髓样肉瘤(EMS)、累及皮肤的鼻型结外T细胞/NK细胞淋巴瘤等相鉴别。新的免疫标志物如CD303^[18]和髓样细胞核分化抗原(MNDA)^[19]有助于鉴别EMS与本病;鼻型结外T细胞/NK淋巴瘤肿瘤组织常表达穿孔素、颗粒酶等,且与EBV感染相关,有助于两者鉴别。

BPDCN表现为较强的侵袭性,预后较差,中位生存时间9~12个月^[5]。受限于疾病的罕见,目前尚无标准治疗方案,通常参照非霍奇金淋巴瘤、AML

表3 6例母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤患者的治疗及转归

例号	初始治疗方案	疗效	复发	复发时间(月)	复发后累及部位	复发后治疗方案	随访时间(月)	转归
1	放疗	PR	+	1	皮肤、骨髓	ALL	7	死亡
2	ALL	CR	-	/	/	/	18	存活
3	ALL	CR	-	/	/	/	37	存活
4	ALL	CR	+	1.5	皮肤、骨髓	ALL	8	死亡
5	ALL	CR	-	/	/	/	10	存活
6	ALL	PR	+	1	皮肤、骨髓	放弃治疗	9	死亡

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解。ALL:急性淋巴细胞白血病。复发时间:复发距前次治疗结束时间。/:无

或 ALL 方案治疗^[20-21]。多项研究表明, ALL 样方案较 AML 和淋巴瘤样方案缓解率更高、预后更好^[10,21]。在 Pagano 等^[1]报告的多中心回顾性研究结果中, 43 例患者中 AML 方案组(26 例)CR 率为 30%, ALL 方案组(17 例)CR 率为 59%。本组 6 例患者均采用 ALL 样方案治疗, CR 率 67%, 总体有效率 100%, 在没有进行造血干细胞移植的情况下, 中位随访 9.5(7~37)个月, 3 例仍无病生存, 也显示出该方案的优势。目前该病的预后影响因素尚未确认, 但是从本组 3 例存活者推测, 年轻患者、一线诱导后 CR 可能是预后良好因素。部分报道也显示年轻患者预后较好^[6,16], 儿童患者预后优于成人^[22]。

在以往报道中仅有皮肤受累和累及多系统的患者预后都较差^[20,23]。本组有 1 例患者起病时仅皮肤受累, 放疗达 PR 但 1 个月内进展, 再次化疗效果不佳, 生存期仅 7 个月, 提示仅皮肤受累者仍需要全身化疗或联合治疗。该病 CNS 受累较常见, 推荐常规鞘内注射阿糖胞苷等药物或全身应用能透过血脑屏障的化疗药物^[1]。本组病例治疗方案中包括全身应用甲氨蝶呤及规律鞘内注射化疗, 仅 1 例 CNS 复发。

本组患者均未接受造血干细胞移植, 中位 OS 时间仅 9 个月, 中位 PFS 时间仅 7 个月, 提示传统化疗不足以控制该病。多项研究都报道了造血干细胞移植的重要作用^[24-25], 2013 年欧洲血液与骨髓移植组(EBMT)的研究^[26]是目前异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗该病的最大规模报道, 34 例患者在大剂量化疗后接受 allo-HSCT, 3 年累积复发率、PFS 率和 OS 率分别为 32%、33% 和 41%, 中位复发时间为 8(2~27)个月, 未发现晚期(>27 个月)复发者, 表明 allo-HSCT 可能使患者获得持续缓解。一项近期研究结果显示, 接受 allo-HSCT 患者 1 年 OS 率达 80%, 首次达到 CR 立即行 allo-HSCT 者预后较好^[27]。对于化疗敏感者, 首次 CR 后也可尝试自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。目前最大规模的 auto-HSCT 治疗该病的研究显示, 首次 CR 后接受 auto-HSCT 患者的 4 年 OS 率为 82%, 4 年 PFS 率为 73%^[24]。预处理方案推荐噻替哌等可以透过血脑屏障的药物^[28]。

近来 Sapienza 等^[29]发现 BPDCN 中 NF- κ B 通路异常活化, 并在体外试验中证实 NF- κ B 通路抑制剂和蛋白酶体抑制剂对 BPDCN 细胞具有杀灭作用。活化的白细胞介素 3 受体 SL401 可能也是治疗的靶点^[30]。此外, Ceroi 等^[31]报道了肝脏 X 受体

(LXR)拮抗剂用于治疗 BPDCN 的可能性。

参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3324/haematol.2012.072645.
- [2] 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. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [3] Cheson BD. New response criteria for lymphomas in clinical trials [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 Suppl 4:iv35-38. DOI: 10.1093/annonc/mdn191.
- [4] Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutic approaches [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2):188-202. DOI: 10.1111/bjh.14146.
- [5] Idrees A, Zhang X, Setoodeh R, et al. Clinical features and outcomes of 24 cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-single institutional experience [J]. *Blood*, 2015, 126 (23): 3755.
- [6] Mosalpuria K, Bhatt VR, Nawal L. Survival outcomes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (2001-2012) [J]. *Blood*, 2015, 126(23): 4512.
- [7] 孙晶晶, 王光明, 潘云. 婴儿母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤一例报告并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(7): 656-657. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.07.020.
- [8] 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. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000156.
- [9] Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4 + CD56 + hematodermic neoplasms): a review [J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123(5):662-675.
- [10] Martín-Martín L, López A, Vidriales B, et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (22):19204-19216. DOI: 10.18632/oncotarget.4146.
- [11] Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies [J]. *Blood*, 2002, 99 (5):1556-1563. DOI: 10.1182/blood.V99.5.1556.
- [12] 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. DOI: 10.1002/cncy.21645.
- [13] Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, et al. 'Agranular CD4 + CD56 + hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to

- plasmacytoid monocytes [J]. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26 (7): 852-862.
- [14] Ascani S, Massone C, Ferrara G, et al. CD4-negative variant of CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm: description of three cases [J]. *J Cutan Pathol*, 2008, 35(10):911-915. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2007.00915.x.
- [15] Leroux D, Mugneret F, Callanan M, et al. CD4 (+), CD56 (+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique [J]. *Blood*, 2002, 99 (11):4154- 4159. DOI: 10.1182/blood.V99.11.4154.
- [16] Berti E, Lucioni M, Onida F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical, immunohistochemical and molecular evaluation of 23 cases with primary cutaneous involvement [J]. *Blood*, 2011, 118:3565.
- [17] 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. DOI: 10.1038/leu.2013.283.
- [18] Sangle NA, Schmidt RL, Patel JL, et al. Optimized immunohistochemical panel to differentiate myeloid sarcoma from blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27 (8):1137-1143. DOI: 10.1038/modpathol.2013.238.
- [19] Johnson RC, Kim J, Natkunam Y, et al. Myeloid cell nuclear differentiation antigen (MNDA) expression distinguishes extramedullary presentations of myeloid leukemia from blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(4):502-509. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000595.
- [20] 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. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09373.x.
- [21] Tsagarakis NJ, Kentrou NA, Papadimitriou KA, et al. Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: results from the Hellenic Dendritic Cell Leukemia Study Group [J]. *Leuk Res*, 2010, 34 (4):438- 446. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.09.006.
- [22] 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. DOI: 10.3324/haematol.2010.026179.
- [23] Rauh MJ, Rahman F, Good D, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation, lacking cutaneous involvement: case series and literature review [J]. *Leuk Res*, 2012, 36 (1):81- 86. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.07.033.
- [24] 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. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621268.
- [25] 周红升, 许娜, 孙竞, 等. 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 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2012, 21 (11): 659-662. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2012.11.005.
- [26] 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. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448613.
- [27] Deotare U, Kim DD, Michelis FV, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantations 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. DOI: 10.3109/10428194.2015.1115032.
- [28] Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutic approaches [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2):188-202. DOI: 10.1111/bjh.14146.
- [29] 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- κ B pathway inhibition [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (8):1606- 1616. DOI: 10.1038/leu.2014.64.
- [30] Angelot-Delette F, Roggy A, Frankel AE, et al. In vivo and in vitro sensitivity of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm to SL-401, an interleukin-3 receptor targeted biologic agent [J]. *Haematologica*, 2015, 100(2):223-230. DOI: 10.3324/haematol.2014.111740.
- [31] 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, 128:2694-2707. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724807.

(收稿日期:2017-01-09)

(本文编辑:徐茂强)