

# 《Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis》解读 ——难治性噬血细胞综合征 挽救治疗的临床探索

## Comments on “Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis” ——Clinical exploration of salvage therapy for patients with refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis

王旖旎<sup>1</sup> 王昭<sup>1</sup>

[编者按]本文最初发表于《Blood》杂志2015年第126卷,题录为:Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2015, 126: 2186-2192。这是全球第一个关于难治性成人噬血细胞综合征(HLH)的前瞻性临床研究。研究结果显示 DEP 方案是一种有效的挽救治疗成人难治性 HLH 的手段,能够延长患者生存为寻找 HLH 原发病提供机会,可能成为诱导治疗向病因治疗过渡的桥梁。本文经通信作者的许可,再次通过佳文解读的方式阐明这一治疗方案,供各位赏析。

[关键词] 噬血细胞综合征;治疗

Key words hemophagocytic lymphohistiocytosis; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.05.001

[中图分类号] R55 [文献标志码] A



**专家简介:**王昭,现任首都医科大学附属北京友谊医院血液内科主任,主任医师,教授,博士生导师。兼任国际组织细胞协会成人噬血细胞综合征焦点小组成员、中国医师协会肿瘤科医师分会委员、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会委员、中国免疫学会血液免疫分会委员、海峡两岸医药卫生交流协会血液病专家委员会委员兼副总干事、北京医师协会血液内科专业专家委员会委员、中国造血干细胞捐献者资料库北京管理中心专家顾问组成员、《Orphanet Journal of Rare Diseases》审稿人、《临床内科杂志》、《白血病·淋巴瘤》、《内科急危重症杂志》、《中国实验血液学杂志》、《临床实验和医学杂志》编委、《中华临床医师杂志》特约编辑、《中国组织工程研究与临床康复》杂志首席专家。主要研究方向为噬血细胞综合征(HLH)的发生机理及临床诊治。在成人 HLH 的临床诊疗和基础研究方面具有较高的知名度。鉴定了国内第一例成人原发 HLH 以及国内年龄最大的原发性 HLH,并建立了 HLH 相关实验室检测平台。首次建立流式细胞术联合病毒转染的荧光细胞检测 NK 细胞杀伤活性的技术,获得国家知识产权局授权发明专利。带领团队承担国家自然科学基金、北京市科委重点课题、北京市自然科学基金、北京市科技计划、首都医学发展基金等多项国家级、省部级科研课题。并先后获得北京市“十百千”人才、北京市留学归国人才、北京市卫生系统高层次卫生技术人才等多项人才培养计划的资助。近5年以第一作者和通信作者在核心期刊及《Blood》等高水平 SCI 杂志上发表论文 90 余篇。

<sup>1</sup>首都医科大学附属北京友谊医院血液科(北京,100050)  
通信作者:王昭,E-mail:zhaowww263@yahoo.com

噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种以免疫功能极度活化导致病理性免疫活化引发过度炎症反应为特征的临床综合征<sup>[1]</sup>。由于最早在同一家族的兄妹中发现,均于婴幼儿期发病,组织病理检查以噬血性细胞网状细胞增多为特征,而被冠以“家族性噬血细胞网状细胞增多症”之名陆续报道。研究证实遗传或获得性细胞毒性淋巴细胞功能缺陷是 HLH 最为重要的病理生理基础,且发病年龄较小,因此 HLH 在很长一段时间内被认为是一种儿科疾病。而事实上,随着临床医生和研究人员对 HLH 本质认识的提高,HLH 不再是一种具有年龄界限的疾病。2015 年,国际组织细胞协会成立了成人噬血细胞综合征焦点小组,旨在促进成人 HLH 的登记及合作研究。

活动期的 HLH 病情进展迅速,若不及时进行合理、有效的干预治疗,死亡率极高。上世纪 80 年代,HLH 的中位生存期仅 1~2 个月,1 年的总体生存率仅 5%<sup>[2]</sup>。目前标准的 HLH 治疗方案,即 HLH-94 或 HLH-04 方案,采用足叶乙甙、地塞米松联合或不联合环孢霉素 A 治疗活动期 HLH,将疾病的缓解率从过去的不足 10% 提高到 70% 左右<sup>[3]</sup>。这些药物都具有强烈的抑制细胞毒性 T/NK 细胞和巨噬细胞增殖、抑制 HLH 中细胞因子风暴活化的作用。目前关于成人 HLH 治疗的前瞻性研究数据非常有限,建立在儿童患者研究基础上的 HLH-94 和 HLH-04 方案是否适用于成人患者并无定论。从北京噬血细胞综合征协作组的登记资料显示,HLH-94 或 HLH-04 在治疗成人 HLH 时仍然具有一定的应用价值,初始诱导的应答率能达到 60% 左右,但能达到完全应答的患者不到 1/4。当患者对目前的标准治疗方案无应答时,往往死于无法控制的疾病活动。因此,探索有效的挽救治疗方案是降低病死率的关键之一。目前国内外缺乏统一推荐的挽救治疗方案,关于一线治疗失败后的挽救治疗多为个案报道或小样本的临床报道。文献检索可以看到英夫利单抗、CD25 单抗、阿那白滞素、长春新碱、托珠单抗等药物作为 HLH 挽救治疗的病例报道<sup>[4-8]</sup>。单中心 38 例的临床小样本研究发现联合抗胸腺球蛋白的初始治疗可提高完全缓解率至 73%,但早期复发率也很高,长期预后并没有显示出优越性<sup>[9]</sup>。一项使用 CD52 单抗治疗难治性 HLH 的研究分析了 25 例患者的治疗经验后发现,CD52 单抗对难治性 HLH 具有显著作用,64% 的难治性 HLH 使用该方案后达到部分缓解以上的疗效<sup>[10]</sup>。此外,干扰素  $\gamma$  抗体的国际临床研究也在进行中。但是这些研究仍然是以儿童患者为主体,关于成人 HLH 的临床研究依然处于空白状态。

根据 HLH 的病理生理机制,理想的挽救治疗方案应具有更强有力的多重免疫抑制作用,包括作用于 CD8<sup>+</sup> 细胞毒 T 细胞和 NK 细胞、产生细胞因子的 CD4<sup>+</sup> T 细胞、巨噬细胞和树突细胞等抗原递呈细胞。正是基于这个理论基础,研究者结合多年 HLH 的临床诊治经验,对 HLH-94 标准治疗方案进行了改良,以足叶乙甙和糖皮质激素为核心,诱导初期增加了糖皮质激素用量进行脉冲式治疗,并将脂质体阿霉素作为重要的诱导治疗药物。2015 年《Blood》杂志全文发表了这项由首都医科大学附属北京友谊医院牵头,联合国内 6 家中心共同完成的“DEP 方案治疗成人难治性噬血细胞综合征的多中心临床研究”(Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis)的结果<sup>[11]</sup>。这是全球第一个关于难治性成人 HLH 的前瞻性临床研究<sup>[12]</sup>。DE 方案以脂质体多柔比星、依托泊苷和甲基强的松龙为核心,应用于 HLH-94 或 HLH-04 方案诱导治疗失败的成人 HLH 患者中。这些患者在入组前均曾接受 HLH-94 标准治疗方案 2 周以上,但对标准治疗无应答。使用 DEP 方案挽救治疗后,总应答率达到 76.2% (48/63),其中完全应答 27.0% (17/63),部分应答 49.2% (31/63)。对 DEP 挽救方案无应答的 15 例患者均在开始挽救治疗后的 4 周内死亡;达到部分缓解和完全缓解的 48 例患者中有 29 例在 HLH 得到缓解后强化原发病治疗,病情得到持续缓解。接受 DEP 挽救方案后获得完全缓解的患者总体生存时间较部分缓解患者明显延长 ( $P=0.027$ )。研究结果显示 DEP 方案是一种有效的挽救治疗成人难治性 HLH 的手段,能够延长患者生存为寻找 HLH 原发病提供机会,可能成为诱导治疗向病因治疗过渡的桥梁。鉴于 DEP 方案取得的鼓舞人心的结果,其用于儿童难治性 HLH 的临床研究也正在进行中。

DEP 方案的成功可能在于以下环节:①糖皮质激素在免疫、炎性细胞的激活、分化、趋化和产生免疫作用的过程中都有很强的抑制作用。在难治性 HLH 中,难以控制的免疫活化导致炎症因子持续分泌,对于常规剂量激素治疗效果不明显的患者采用大剂量激素冲击治疗可能更大程度的发挥抑制炎症因子风暴作用,迅速控制病情。②阿霉素为广谱抗肿瘤药,对机体可产生广泛的生物化学效应,具有强烈的细胞毒性作用。脂质体可使药物在毛细血管的通透性增加部位聚集量增加,并在淋巴系统富集且不被巨噬细胞和单核细胞所吞噬,使药物半衰期延长,从而增加了治疗效果。因此,在以依托泊苷为核心抑制单核细胞、组织细胞活化的基础上,改良糖皮质激素的应用方法,联合脂质体阿

霉素可以更好的抑制炎症因子分泌及其引起的浸润性损伤。此外,严重的 HLH 患者常常伴有心脏功能损伤、肝功能损伤和水电解平衡紊乱等各种并发症,而脂质体阿霉素的低心脏毒性和甲基强的松龙的低肝脏毒性和水钠潴留等优势,使其在一定程度上可以降低治疗相关损伤的风险。尽管在本临床研究中,未观察到与 DEP 方案治疗相关的严重的骨髓毒性、心脏毒性;并且在给予有效的抗感染治疗的前提下,该方案也未增加严重感染的发生概率。但是作为一种具有较强免疫抑制和细胞毒性的治疗方案,以及 HLH 患者本身存在的免疫紊乱,在治疗过程中对于感染的预防和控制仍需非常的重视,监测 C 反应蛋白、影像学变化以及病原学检查在整个治疗过程中是不可忽视的环节。此外,相关药物对心脏毒性以及对血糖、血压的影响也需在开始治疗前认真评估和密切监测。值得注意的是,本研究中有患者在 DEP 方案治疗过程中出现了导致死亡的严重消化道出血,虽然可能与患者在治疗前已存在血小板减少或凝血功能异常有关,但提示我们该方案存在潜在的增加出血风险的可能性,尤其是在已经出现显著凝血功能障碍的患者中。因此监测凝血功能变化,加强支持治疗也是保证疗效的必要手段。

必须指出的是,尽管难治性 HLH 在初始治疗失败后对 DEP 方案仍有较好的应答,但总死亡率仍高达 54.0%(34/63)。其中对 DEP 挽救方案无应答的患者均在开始挽救治疗后的 4 周内死亡;达到部分缓解和完全缓解的 48 例患者中有 29 例在 HLH 得到缓解后强化原发病治疗,病情持续缓解。而 19 例曾经达到部分缓解或完全缓解却最终死亡的患者,主要死亡原因是在 HLH 缓解后未能接受系统的原发病治疗或原发病缓解后再次进展,伴或不伴 HLH 的复燃。其中 3 例 HLH 复燃后再次使用 DEP 方案挽救治疗,仍可见到 1 项以上评价指标的好转。这提示 HLH 病程早期选用有效的诱导方案积极控制过度炎症状态,可以为明确病因诊断、降低病死率提供时间和机会。而 HLH 后期治疗仍需以控制原发病为根本手段。

此外,关于难治性 HLH 定义目前尚无统一的推荐指南,国际主流学术意见认为若患者在治疗开始后 2~3 周,未表现出至少部分反应,应考虑予以抢救治疗<sup>[13-14]</sup>。虽然本研究证实了 DEP 方案挽救治疗成人难治性 HLH 的有效性和安全性,但是对 HLH 标准方案无明显应答的患者何时开始给予挽救治疗,仍需进一步临床研究论证。目前并无资料显示那些接受标准 HLH 治疗方案 2 周后病情未得到改善的患者继续使用原方案是否一定不能获益。因此,一项关于 DEP 方案挽救治疗成人 HLH 的多中心、前瞻性、随机对照研究正在进行

中。该研究入组 HLH-94 方案治疗 2 周末达到部分应答以上疗效的患者随机分为两组,一组接受 DEP 挽救治疗,另一组继续接受 HLH-94 方案治疗,以期进一步证实患者是否能真正从 DEP 挽救治疗中获益。

#### 参考文献

- [1] Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015:177-182.
- [2] Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Pediatr, 1983, 140:221-230.
- [3] Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol [J]. Blood, 2011, 118:4577-4584.
- [4] Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids [J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17:23-27.
- [5] Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Am J Hematol, 2006, 81:59-61.
- [6] Imashuku S, Hibi S, Ohara T, et al. Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy [J]. Blood, 1999, 93:1869-1874.
- [7] Olin RL, Nichols KE, Naghashpour M, et al. Successful use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Am J Hematol, 2008, 83:747-749.
- [8] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy[J]. Blood, 2013, 121:5154-5157.
- [9] Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients[J]. Pediatrics, 2007, 120:e622-e628.
- [10] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60:101-109.
- [11] Wang Y, Huang W, Hu L, et al. Multi-center study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. Blood, 2015, 126:2186-2192.
- [12] La Rosée P. First prospective clinical trial in adult HLH[J]. Blood, 2015, 126:2169-2171.
- [13] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Blood, 2011, 118:4041-4052.
- [14] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013:605-611.