

89 例非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征 临床特点和疗效分析

孙顺容 吴敏 乌丽盼·甫拉提 沈琳 马洁娴 陈萍萍 胡英伟 张洪娣 谢彦晖
复旦大学附属华东医院血液科, 上海 200040
通信作者: 谢彦晖, Email: yanhuixie@163.com

【摘要】 目的 回顾性分析不同病理类型非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征(HLH)的临床特征及预后影响因素。方法 收集和分析 2013 年 3 月至 2020 年 5 月复旦大学附属华东医院确诊的 89 例非霍奇金淋巴瘤相关 HLH 患者的临床资料,应用 Log-rank 法对影响预后的因素进行单因素分析,应用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析。结果 89 例淋巴瘤相关 HLH 患者中位生存时间 10.2 个月, B 细胞淋巴瘤患者未达到中位生存时间, T 细胞淋巴瘤患者中位生存时间 10.2 个月, NK 细胞淋巴瘤患者中位生存时间为 3 个月, 差异具有统计学意义($P=0.012$)。非霍奇金淋巴瘤病理类型[总生存(OS): $P=0.041$, 无进展生存(PFS): $P=0.015$], 美国东部肿瘤协作组评分(OS: $P=0.031$, PFS: $P=0.030$), 是否行造血干细胞移植(OS: $P=0.005$, PFS: $P=0.040$), 是否伴淋巴结肿大(OS: $P=0.007$, PFS: $P=0.012$), 是否伴脾脏肿大(OS: $P=0.276$, PFS: $P=0.324$)是影响非霍奇金淋巴瘤相关 HLH 患者 OS 和 PFS 的因素。脾脏切除手术能够改善淋巴瘤相关 HLH 患者的生存, 尤其是 T 细胞淋巴瘤相关 HLH。结论 不同病理类型非霍奇金淋巴瘤相关 HLH 患者临床特点相似, 但长期生存率和预后影响因素不同。非霍奇金淋巴瘤相关 HLH 不仅需要联合化疗, B 细胞淋巴瘤和 NK 细胞淋巴瘤相关 HLH 患者需尽早进行造血干细胞移植, T 细胞淋巴瘤相关 HLH 患者应考虑脾脏切除手术, 以改善患者预后。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤; 噬血细胞综合征; 生存分析; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.010

Clinical features and treatment outcome of patients with non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

Sun Shunrong, Wu Min, Wulipan Fulati, Shen Lin, Ma Jiexian, Chen Pingping, Hu Yingwei, Zhang Hongdi, Xie Yanhui

Department of Hematology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Xie Yanhui, Email: yanhuixie@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and effect of prognostic factors in patients with different pathological types of non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Methods** We collected and analyzed the clinical data of 89 patients with non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis who were treated at Huadong Hospital from March 2013 to May 2020. The data were analyzed via log-rank and Cox multivariate analyses. **Results** The median overall survival time of the 89 cases was 10.2 months. Patients with B-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis did not reach the median overall survival time. The median overall survival times of T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and NK-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis were 10.2 and 3.0 months, respectively. The pathological type of non-Hodgkin lymphoma (OS: $P=0.041$, PFS: $P=0.015$), ECOG score ≥ 3 (OS: $P=0.031$, PFS: $P=0.030$), hematopoietic stem cell transplantation (OS: $P=0.005$, PFS: $P=0.040$), lymphadenopathy (OS: $P=0.007$, PFS: $P=0.012$), and splenomegaly (OS: $P=0.276$, PFS: $P=0.324$) were related to the overall survival and progression-free survival of patients with non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Splenectomy could improve the prognosis of patients with lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, especially T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. **Conclusion** The clinical characteristics of patients with different pathological types of non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis were similar but were different in the overall survival rate and the effect of prognostic factors. We

suggested that patients with non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis should receive more than combined chemotherapy. To improve the prognosis and survival rate of patients, those with B-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and NK-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis promptly require hematopoietic stem cell transplantation. Moreover, patients with T-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis should consider splenectomy.

【Key words】 Non-Hodgkin's lymphoma; Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Survival analysis; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.010

噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)是一种免疫细胞异常活化引起无效免疫反应导致的高细胞因子血症,以发热、不同程度血细胞减少、肝脾肿大、淋巴结肿大及组织中发生噬血现象为主要特征。根据原发病情况将HLH分为两大类:有基因缺陷的家族性HLH和感染、肿瘤、风湿免疫疾病等引起的继发性HLH,如EB病毒(EBV)感染相关HLH、淋巴瘤相关HLH^[1]。本研究我们描述了不同病理类型非霍奇金淋巴瘤相关HLH患者的临床特征并分析其预后差异。

病例与方法

1. 病例:收集2013年3月至2020年5月复旦大学附属华东医院血液科收治的89例初诊非霍奇金淋巴瘤合并HLH患者的详细临床和实验室检查资料,诊断均符合HLH-2004标准和2016年WHO造血与淋巴组织肿瘤诊断指南^[2-3]。所有病例均经淋巴结活检、骨髓穿刺及活检、病理形态学、免疫组织化学染色、流式细胞术或影像学检查等多种诊断技术确诊并分型,其中男63例,女26例,中位年龄48(15~79)岁。

2. 临床资料:观察分析患者的性别、发病年龄、起病部位、主要症状、Ann Arbor分期、体征(淋巴结、肝、脾肿大情况)及合并症。实验室检查资料包括血常规、生化常规、LDH、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、骨髓(或淋巴结)病理、正电子发射计算机断层显像(PET/CT)等。患者一般状态评分参照美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准。

3. 治疗:根据患者的病理类型和一般情况选择治疗方案。接受单纯化疗者67例(75.3%),接受化疗联合造血干细胞移植者22例(24.7%)。参照HLH-2009方案,予89例患者地塞米松和依托泊苷控制噬血^[4]。当患者噬血症状及一般情况好转后逐渐过渡至化疗,同时根据病情予以支持治疗,包括

应用粒细胞集落刺激因子,输注红细胞、血小板、白蛋白等。B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和NK细胞淋巴瘤常用化疗方案分别为CHOP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)、CHOEP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+依托泊苷+泼尼松)、PEG-ASP+GDP(培门冬酶+吉西他滨+顺铂+地塞米松)方案,CD20阳性的B细胞淋巴瘤相关HLH患者可联合使用利妥昔单抗。

4. 疗效评价:疗效评价依据2016年NCCN推荐的Lugano评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。治疗有效(CR或PR)的患者继续原方案维持治疗,而对于无效或进展者则更换方案。

5. 随访:对全部患者进行门诊或电话随访,自病理确诊之日起计算生存期,截止于2020年5月30日。总生存(OS)时间定义为从确诊非霍奇金淋巴瘤相关HLH之日起至患者因任何原因死亡或未次随访的时间。无进展生存(PFS)时间定义为自患者确诊非霍奇金淋巴瘤相关HLH之日到疾病进展、死亡或未次随访的时间间隔。可随访的病例89例,中位随访时间15.4(0~82.6)个月。

6. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,组间比较采用Fisher确切概率法或两独立样本 t 检验,各变量之间的相关性分析采用Spearman相关分析。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,通过Log-rank检验进行单因素分析,使用Cox比例风险回归模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、非霍奇金淋巴瘤病理类型及一般情况

89例非霍奇金淋巴瘤患者中B细胞淋巴瘤33例(37.1%),T细胞淋巴瘤32例(36.0%),NK细胞淋巴瘤24例(27%)。B细胞淋巴瘤中,弥漫大B细胞淋巴瘤32例,套细胞淋巴瘤1例;T细胞淋巴瘤

中,外周T细胞淋巴瘤25例,肝脾T细胞淋巴瘤5例,ALK阴性间变大细胞淋巴瘤1例,皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤1例;NK细胞淋巴瘤中,慢性NK细胞淋巴瘤增殖性疾病1例,结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤1例,侵袭性NK细胞白血病22例。89例不同病理类型淋巴瘤相关HLH患者一般情况见表1。

二、临床表现及实验室检查

发热(98.9%)最常见,多呈不规则热型,体温≥38.3℃,最高体温达42℃,肝、脾、淋巴结肿大等为主要临床表现。不同病理类型淋巴瘤相关HLH临床表现及实验室检查见表2。

三、治疗

89例患者中有22例患者进行了骨髓造血干细胞移植,其中B细胞淋巴瘤10例(45.5%),T细胞淋

巴瘤8例(36.4%),NK细胞淋巴瘤4例(18.2%),差异无统计学意义($P=0.499$)。不同病理类型淋巴瘤相关HLH移植组和非移植组的总反应率(ORR)有差异(B细胞淋巴瘤:100%对52.2%, $P=0.013$;T细胞淋巴瘤:50%对29.2%, $P=0.397$;NK细胞淋巴瘤:100%对25%, $P=0.012$),其中B细胞淋巴瘤相关HLH和NK细胞淋巴瘤相关HLH移植组和非移植组ORR的差异有统计学意义。

89例患者中有21例患者进行了脾脏切除手术,B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、NK细胞淋巴瘤均7例,差异无统计学意义($P=0.755$)。三种不同病理类型淋巴瘤相关HLH脾切组和非脾切组的治疗有效率不同(B细胞淋巴瘤:71.4%对65.4%, $P=1.000$;T细胞淋巴瘤:57.1%对28.0%, $P=0.197$;NK

表1 89例不同病理类型淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者的一般情况及确诊方法

特征及确诊方法	B细胞淋巴瘤(33例)	T细胞淋巴瘤(32例)	NK细胞淋巴瘤(24例)	χ^2 值	P值
年龄[岁,M(范围)]	59(29~79)	45(15~78)	38(15~67)	22.108	0.000
性别(例,男/女)	24/9	21/11	18/6	0.678	0.715
Ann Arbor分期[例(%)]				0.401	0.834
I、II期	1(3.0)	2(6.2)	1(4.2)		
III、IV期	32(97.0)	30(93.8)	23(95.8)		
ECOG评分[分,M(范围)]	2.0(0~4)	2.3(0~4)	2.3(1~4)	0.272	0.867
EB病毒感染[例(%)]	12(36.4)	22(68.8)	17(70.8)	9.423	0.009
确诊方法[例(%)]					
浅表淋巴结活检	7(21.2)	9(28.1)	6(25.0)	0.289	0.867
骨髓穿刺及活检	16(48.5)	12(37.5)	10(41.7)	1.267	0.535
脾脏切除活检	7(21.2)	7(21.9)	7(29.2)	0.570	0.755
其他细胞组织学	3(9.1)	4(12.5)	1(4.2)	1.165	0.562

注:ECOG:美国东部肿瘤协作组

表2 89例不同病理类型淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者临床表现及实验室检查

特征	B细胞淋巴瘤(33例)	T细胞淋巴瘤(32例)	NK细胞淋巴瘤(24例)	χ^2 值	P值
最高体温[℃,M(范围)]	39.3(38~40.9)	39.6(38~41)	39.9(38~42)	11.210	0.004
肝肿大[例(%)]	8(24.2)	6(18.8)	12(50)	7.103	0.029
脾肿大[例(%)]	28(84.8)	27(84.4)	21(87.5)	0.120	0.942
淋巴结肿大[例(%)]	18(54.5)	18(56.2)	18(75)	2.846	0.245
血细胞减少[例(%)]	18(57.6)	16(50.1)	12(50)	0.478	0.789
三系血细胞减少[例(%)]	2(6.1)	6(18.8)	3(12.5)	2.378	0.303
ANC[$\times 10^9/L$,M(范围)]	4.0(0.6~10.7)	2.5(0~11.1)	4.0(0.2~41.5)	11.296	0.004
PLT[$\times 10^9/L$,M(范围)]	65.9(7.0~218.0)	75.7(1.2~304.0)	48.9(6.0~259.0)	2.586	0.271
ALT[U/L,M(范围)]	60.4(7.0~244.0)	92.2(8.0~690.0)	91.6(5.0~288.0)	3.565	0.168
AST[U/L,M(范围)]	108(8~1250)	143(5~984)	149(11~610)	2.733	0.255
SF[ng/mL,M(范围)]	>2000(417~>2000)	>2000(90~>2000)	>2000(933~>2000)	1.037	0.596
TG[mmol/L,M(范围)]	2.6(0.9~4.4)	3.0(0.4~8.4)	3.8(1.0~18.5)	2.586	0.274
LDH[U/L,M(范围)]	1046.9(142.8~5080.0)	603.9(121.7~1969.0)	994.4(47.6~4825.0)	3.386	0.184
β_2 -MG[mmol/L,M(范围)]	4.8(2.0~12.0)	5.9(2.0~22.0)	7.0(1.0~24.0)	2.226	0.329
ALB[g/L,M(范围)]	30(20~46)	28(19~40)	30(19~48)	1.535	0.464
FIB[g/L,M(范围)]	3.60(0.16~11.10)	2.20(0.40~6.32)	1.90(0.34~5.98)	15.562	0.000
累及骨髓[例(%)]	20(60.6)	18(56.2)	17(70.8)	1.267	0.535

注:SF:铁蛋白;TG:甘油三酯; β_2 -MG: β_2 -微球蛋白;ALB:白蛋白;FIB:纤维蛋白原

细胞淋巴瘤:28.6%对41.2%, $P=0.669$),差异均无统计学意义。

不同病理类型淋巴瘤相关HLH治疗疗效比较见表3。

四、生存分析

89例淋巴瘤相关HLH患者中位OS时间为10.2(0~23.9)个月。B细胞淋巴瘤患者未达到中位OS时间,T细胞淋巴瘤患者中位OS时间为10.2(95%CI 0~25.0)个月,NK细胞淋巴瘤患者中位OS时间为3.0(95%CI 1.1~4.8)个月,差异有统计学意义($P=0.012$)。

89例淋巴瘤相关HLH患者中位PFS时间为8.9(2.1~15.7)个月。B细胞淋巴瘤患者未达到中位PFS时间,T细胞淋巴瘤患者中位PFS时间为10.2(95%CI 1.6~18.8)个月,NK细胞淋巴瘤患者中位PFS时间为3.0(95%CI 0.9~5.0)个月,差异有统计学意义($P=0.006$)。

1. 脾脏切除对不同病理类型淋巴瘤相关HLH患者生存的影响:89例淋巴瘤相关HLH患者脾切组未达到中位OS时间和中位PFS时间,未脾切组中位OS时间为8.9(95%CI 0~23.7)个月,中位PFS时间为8.2(95%CI 1.6~14.8)个月,两组OS时间和PFS时间的差异无统计学意义(P 值分别为0.418、0.264)。

脾脏切除对B细胞淋巴瘤相关HLH和NK细胞淋巴瘤相关HLH患者的OS时间和PFS时间无明显影响(P 值均 >0.05),但脾脏切除能够明显延长T细胞淋巴瘤相关HLH患者的OS时间和PFS时间,脾

切组和未脾切组OS时间和PFS时间的差异有统计学意义[OS时间:未达到对8.2(95%CI 0.2~16.2)个月, $P=0.012$;PFS时间:未达到对8.2(95%CI 0~17.8)个月, $P=0.009$]。

2. 造血干细胞移植对不同病理类型淋巴瘤相关HLH患者生存的影响:淋巴瘤相关HLH患者移植组未达到中位OS时间和中位PFS时间,未移植组中位OS时间为4.1(95%CI 2.5~5.8)个月,中位PFS时间为4.1(95%CI 2.4~5.9)个月,移植组与未移植组OS时间和PFS时间的差异有统计学意义(OS: $P<0.001$,PFS: $P=0.002$)。

造血干细胞移植能够改善B细胞淋巴瘤相关HLH和NK细胞淋巴瘤相关HLH患者的OS时间和PFS时间。B细胞淋巴瘤相关HLH移植组和未移植组均未达到中位OS时间和中位PFS时间(OS: $P=0.022$,PFS: $P=0.018$),差异均有统计学意义。NK细胞淋巴瘤相关HLH移植组和未移植组中位OS时间分别为未达到和2.7(95%CI 2.2~3.2)个月($P=0.022$),中位PFS时间分别为5.1(95%CI 0~118.5)个月和2.5(95%CI 0.8~4.3)个月($P=0.022$),差异均有统计学意义。T细胞淋巴瘤相关HLH患者移植组和未移植组的中位OS时间分别为20.0(95%CI 0~40.2)个月和4.1(95%CI 0~18.2)个月($P=0.229$),中位PFS时间分别为10.9(95%CI 9.0~12.8)个月和4.1(95%CI 0~12.3)个月($P=0.512$),差异均无统计学意义。

五、预后

淋巴瘤的病理类型、ECOG评分、造血干细胞移

表3 89例不同病理类型淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者治疗疗效

疗效	B细胞淋巴瘤(33例)	T细胞淋巴瘤(32例)	NK细胞淋巴瘤(24例)	χ^2 值	P 值
总体疗效[例(%)]					
完全缓解	14(42.4)	9(28.1)	5(20.8)	3.262	0.196
部分缓解	8(24.2)	2(6.3)	4(16.7)	3.989	0.142
疾病稳定	5(15.2)	7(21.9)	3(12.5)	0.969	0.639
疾病进展	6(18.2)	14(43.8)	12(50.0)	7.427	0.024
总体缓解 ^a	22(66.6)	11(34.4)	9(37.5)	8.036	0.018
OS时间[月, $M(95\%CI)$]	未达到	10.2(0~25.0)	3.0(1.1~4.8)	10.022	0.012
脾切组	未达到	未达到	2.8(2.2~3.4)	3.087	0.214
非脾切组	未达到	8.2(0.2~16.2)	3.3(1.2~5.4)	6.078	0.048
移植组	未达到	20.0(0~40.2)	未达到	5.103	0.078
非移植组	8.9	4.1(0~18.2)	2.7(2.2~3.2)	5.815	0.055
PFS时间[月, $M(95\%CI)$]	未达到	10.2(1.6~18.8)	3.0(0.9~5.0)	7.888	0.006
脾切组	未达到	未达到	2.5(0.9~4.2)	3.261	0.196
非脾切组	未达到	8.2(0~17.8)	3.3(1.2~5.4)	7.160	0.028
移植组	未达到	10.9(9.0~12.8)	51.0(0~118.5)	6.935	0.031
非移植组	8.9(0~22.6)	4.1(0~12.3)	2.5(0.8~4.3)	5.189	0.075

注:^a总体缓解为完全缓解与部分缓解之和;OS:总生存;PFS:无进展生存

植、是否伴淋巴结肿大、是否伴脾脏肿大是影响非霍奇金淋巴瘤相关HLH患者OS和PFS的独立预后因素,但年龄、淋巴瘤分期、是否累及骨髓、最高体温、ANC等实验室检查指标不是非霍奇金淋巴瘤相关HLH的独立预后因素(P 值均 >0.05)(表4、5)。

不同病理类型淋巴瘤相关HLH的预后影响因素不同。多因素分析表明,EBV感染是影响B细胞淋巴瘤相关HLH患者OS和PFS的独立预后因素(OS: $P=0.040$, $HR=4.898$, $95\% CI 1.076 \sim 22.301$;

PFS: $P=0.026$, $HR=6.339$, $95\% CI 1.250 \sim 32.156$)。脾脏切除(OS: $P=0.034$, $HR=0.150$, $95\% CI 0.026 \sim 0.863$; PFS: $P=0.034$, $HR=0.150$, $95\% CI 0.019 \sim 0.771$)和淋巴结肿大(OS: $P=0.011$, $HR=5.045$, $95\% CI 1.450 \sim 17.439$; PFS: $P=0.025$, $HR=3.705$, $95\% CI 1.183 \sim 11.601$)影响T细胞淋巴瘤相关HLH患者的OS和PFS。此外,纤维蛋白原(FIB) $<1.5 g/L$ ($P=0.016$, $HR=5.000$, $95\% CI 1.350 \sim 18.519$)和造血干细胞移植($P=0.019$, $HR=$

表4 影响89例非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者总生存(OS)和无进展生存(PFS)的单因素分析

因素	OS		PFS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(≥ 65 岁, < 65 岁)	0.754(0.298 ~ 1.905)	0.550	0.661(0.263 ~ 1.663)	0.379
性别(女,男)	1.274(0.701 ~ 2.315)	0.428	1.410(0.798 ~ 2.492)	0.236
分期(Ⅲ、Ⅳ期, I、Ⅱ期)	0.980(0.237 ~ 4.043)	0.977	1.126(0.273 ~ 4.654)	0.869
病理类型(NK细胞, T细胞, B细胞)	1.712(1.189 ~ 2.465)	0.004	1.737(1.225 ~ 2.463)	0.002
ECOG评分(≥ 3 分, < 3 分)	2.499(1.271 ~ 4.912)	0.008	2.229(1.142 ~ 4.350)	0.019
IPI(中-高危, 低-中危)	0.896(0.499 ~ 1.607)	0.712	0.862(0.489 ~ 1.519)	0.607
脾脏切除(是, 否)	0.742(0.359 ~ 1.533)	0.420	0.666(0.324 ~ 1.366)	0.267
造血干细胞移植(是, 否)	0.219(0.092 ~ 0.522)	0.001	0.323(0.154 ~ 0.677)	0.003
EBV感染(是, 否)	1.445(0.804 ~ 2.595)	0.218	1.349(0.774 ~ 2.354)	0.291
最高体温(> 39 ℃, ≤ 39 ℃)	1.472(0.787 ~ 2.755)	0.227	1.749(0.941 ~ 3.250)	0.077
脾肿大(是, 否)	0.442(0.214 ~ 0.915)	0.028	0.413(0.205 ~ 0.829)	0.013
肝肿大(是, 否)	0.978(0.526 ~ 1.819)	0.944	1.188(0.666 ~ 2.117)	0.560
淋巴结肿大(是, 否)	1.821(0.979 ~ 3.388)	0.059	1.993(1.094 ~ 3.629)	0.024
累及骨髓(是, 否)	0.708(0.404 ~ 1.244)	0.230	0.707(0.411 ~ 1.217)	0.211
HGB($\leq 90 g/L$, $> 90 g/L$)	1.122(0.639 ~ 1.969)	0.689	1.150(0.670 ~ 1.975)	0.612
ANC($\leq 1.0 \times 10^9/L$, $> 1.0 \times 10^9/L$)	1.148(0.597 ~ 2.204)	0.679	0.962(0.504 ~ 1.837)	0.907
PLT($\leq 20 \times 10^9/L$, $> 20 \times 10^9/L$)	0.614(0.320 ~ 1.179)	0.143	0.709(0.372 ~ 1.350)	0.295
ALT($> 80 U/L$, $\leq 80 U/L$)	0.810(0.445 ~ 1.474)	0.490	0.773(0.434 ~ 1.379)	0.389
AST($> 80 U/L$, $\leq 80 U/L$)	1.483(0.840 ~ 2.620)	0.175	1.286(0.741 ~ 2.234)	0.371
TG($\geq 3 mmol/L$, $< 3 mmol/L$)	2.089(1.133 ~ 3.852)	0.018	2.006(1.108 ~ 3.632)	0.022
FIB($\leq 1.5 g/L$, $> 1.5 g/L$)	0.582(0.327 ~ 1.037)	0.066	0.649(0.371 ~ 1.136)	0.130
SF($\geq 500 ng/ml$, $< 500 ng/ml$)	1.156(0.280 ~ 4.773)	0.841	0.576(0.179 ~ 1.857)	0.356
ALB($< 28 g/L$, $\geq 28 g/L$)	0.648(0.365 ~ 1.151)	0.139	0.653(0.374 ~ 1.139)	0.133
β_2 -MG($\geq 3 mmol/L$, $< 3 mmol/L$)	1.333(0.561 ~ 3.169)	0.515	1.318(0.586 ~ 2.962)	0.505
LDH($\geq 500 U/L$, $< 500 U/L$)	1.221(0.690 ~ 2.163)	0.493	1.258(0.727 ~ 2.178)	0.412

注:ECOG:美国东部肿瘤协作组;EBV:EB病毒;TG:甘油三酯;FIB:纤维蛋白原;SF:铁蛋白;ALB:白蛋白; β_2 -MG: β_2 微球蛋白

表5 影响89例非霍奇金淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者总生存(OS)和无进展生存(PFS)的多因素分析

因素	OS		PFS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
病理类型(NK细胞, T细胞, B细胞)	1.559(1.019 ~ 2.385)	0.041	1.670(1.103 ~ 2.528)	0.015
ECOG评分(≥ 3 分, < 3 分)	2.339(1.082 ~ 5.059)	0.031	2.325(1.086 ~ 4.975)	0.030
造血干细胞移植(是, 否)	0.267(0.105 ~ 0.678)	0.005	0.438(0.196 ~ 0.978)	0.044
脾肿大(是, 否)	0.276(0.115 ~ 0.662)	0.004	0.324(0.138 ~ 0.760)	0.010
淋巴结肿大(是, 否)	2.766(1.313 ~ 5.824)	0.007	2.486(1.225 ~ 5.044)	0.012
TG($\geq 3 mmol/L$, $< 3 mmol/L$)	1.489(0.770 ~ 2.881)	0.237	1.435(0.759 ~ 2.712)	0.267

注:ECOG:美国东部肿瘤协作组;TG:甘油三酯

0.193, 95% CI 0.049~0.759)影响T细胞淋巴瘤相关HLH患者的OS,但对T细胞淋巴瘤相关HLH患者的PFS无影响(P 值分别为0.055、0.090)。

讨 论

HLH是异常过度活化的无效免疫反应伴炎症细胞因子风暴引起的一组临床综合征。成人患者多为继发性,恶性肿瘤相关性HLH的发生率约为45%,非霍奇金淋巴瘤是导致HLH的重要病因之一,占73%^[1,5],淋巴瘤相关HLH常发生于NK细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤,B细胞淋巴瘤较为少见^[6-9]。但我们发现非霍奇金淋巴瘤相关HLH也多继发于弥漫大B细胞淋巴瘤等B细胞淋巴瘤,占37.1%,T细胞淋巴瘤和NK细胞淋巴瘤分别占36%和27%。我们认为除NK细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤患者出现不明原因发热时考虑继发HLH外,伴随发热、脾肿大的B细胞淋巴瘤也需警惕继发HLH的可能。

不同病理类型淋巴瘤相关HLH发病年龄差别较大,诊断时多为淋巴瘤晚期(Ⅲ、Ⅳ期)。NK细胞淋巴瘤相关HLH多发生于青少年,T细胞淋巴瘤相关HLH多发生于中老年,B细胞淋巴瘤相关HLH多发生于老年,与不同病理类型淋巴瘤的起病年龄特点相同^[10-12]。

骨髓穿刺及活检明确诊断者38例(42.7%),浅表淋巴结活检明确诊断者22例(24.7%),脾脏切除活检明确诊断者21例(23.6%),其他组织细胞学明确诊断者8例(9.0%),骨髓标本确诊比例最高,提示非霍奇金淋巴瘤相关HLH更易发生骨髓浸润,因此我们认为骨髓活检具有较大的临床诊断意义,与国内外专家的观点一致^[6,13]。对于高度怀疑HLH继发于淋巴瘤的患者应当行多次多部位骨髓活检,以提高诊断率。

淋巴瘤相关HLH以发热(98.9%)最常见,肝、脾、淋巴结肿大等为主要临床表现,但我们发现不同类型的淋巴瘤相关HLH临床特点略有差异。B细胞淋巴瘤相关HLH患者FIB水平低,易合并出凝血功能障碍;T细胞淋巴瘤相关HLH患者ANC减少,易出现粒细胞减少症甚至粒细胞缺乏症,临床表现为感染风险增加和化疗不耐受;NK细胞淋巴瘤相关HLH患者易出现肝肿大,PET/CT提示肝SUV值增高,提示肿瘤浸润肝脏。因此,我们认为针对不同病理类型淋巴瘤相关HLH患者需警惕不同并发症,及时发现并处理。

EBV和淋巴瘤相互作用互相影响。EBV有致癌作用,可导致免疫抑制患者发生淋巴瘤^[14-16]。淋巴瘤患者机体免疫功能下降,可引起EBV感染相关良性或恶性淋巴增殖性疾病^[17]。国内外研究者发现,NK/T细胞淋巴瘤合并EBV感染细胞表达EBNA-2和LMP-1,能够逃脱细胞毒性T淋巴细胞的免疫监视^[18-20],合并感染者应对并发症的能力下降^[16,21],可能与淋巴瘤合并EBV感染继发HLH风险高相关。国内专家学者认为EBV阳性淋巴瘤患者的预后较EBV阴性患者差^[22-23]。我们发现与B细胞淋巴瘤相比,NK/T细胞淋巴瘤相关HLH多合并EBV感染,EBV阳性淋巴瘤相关HLH中位OS时间和中位PFS时间更短,但是差异无统计学意义($P \geq 0.05$),可能与非霍奇金淋巴瘤继发HLH来势凶猛,进展迅速,在诊断明确后已发生多器官功能衰竭有关。因此,合并EBV感染的非霍奇金淋巴瘤出现持续性发热、抗感染治疗无效时应警惕继发HLH可能,尤其是NK/T细胞淋巴瘤继发HLH。

在淋巴瘤患者中,HLH的存在提示预后较差和早期死亡^[8]。有研究表明恶性肿瘤相关HLH急性期30d的生存率为18%~70%,中位OS时间为36~230d,NK/T细胞淋巴瘤相关HLH患者的中位OS期为1~2个月,T细胞淋巴瘤相关HLH的预后较B细胞淋巴瘤相关HLH差^[8,24-27]。我们发现病理类型是影响淋巴瘤预后的重要因素之一,NK/T细胞淋巴瘤相关HLH的OS和PFS均较B细胞淋巴瘤相关HLH差。

目前国内外尚无大样本非霍奇金淋巴瘤相关HLH疗效的报道,但较多病例报告均认为目前尚无满意的治疗方案,联合化疗是目前治疗非霍奇金淋巴瘤相关HLH的主要方法^[28-30]。我们发现B细胞淋巴瘤相关HLH和NK/T细胞淋巴瘤相关HLH对传统经典化疗方案的ORR差异较大,可能是由于B细胞淋巴瘤对化疗敏感且B细胞淋巴瘤靶向药物的运用极大地改善了B细胞淋巴瘤相关HLH的化疗疗效。

目前国内外就脾脏切除手术对淋巴瘤相关HLH患者生存的影响尚未形成统一观点^[31-35],我们发现脾脏切除能够明显延长T细胞淋巴瘤相关HLH的OS时间和PFS时间。由于HLH的突出临床表现多为高热、肝脾肿大,淋巴瘤临床表现隐匿,明确HLH的原发病组织学类型和临床分期具有一定的困难和挑战,我们认为对于骨髓穿刺及活检诊断困难的脾脏肿大或PET/CT脾脏SUV值增高提示脾

脏浸润的患者建议尽早行脾脏切除手术以减轻肿瘤负荷,辅助诊断。T细胞淋巴瘤相关HLH患者应早期行脾脏切除手术,以延长生存,改善预后。

造血干细胞移植可使恶性淋巴瘤患者尤其是高侵袭性淋巴瘤患者的长期生存获益,其远期疗效值得肯定^[36-37]。我们发现造血干细胞移植能够明显改善淋巴瘤相关HLH患者的生存并提高生活质量,尤其是B细胞淋巴瘤相关HLH和NK细胞淋巴瘤相关HLH。我们认为在进行传统化疗的同时,若条件允许,B细胞淋巴瘤相关HLH和NK细胞淋巴瘤相关HLH患者建议尽早行造血干细胞移植。

影响不同病理类型淋巴瘤相关HLH预后的因素不同。将ECOG评分、淋巴结肿大、EBV感染、PLT、FIB、脾脏切除、造血干细胞移植等因素纳入多因素分析模型中,发现EBV感染是影响B细胞淋巴瘤相关HLH患者OS和PFS的因素,淋巴结肿大、FIB、脾脏切除、造血干细胞移植是影响T细胞淋巴瘤相关HLH患者OS的因素。既往有研究报道,年龄、IPI评分、LDH、 β_2 -MG水平、血清铁蛋白水平有助于判断淋巴瘤相关HLH患者的预后^[38-39],但本研究未发现其对恶性淋巴瘤相关HLH预后的影响,可能与本研究纳入对象大多为晚期淋巴瘤相关^[10,25-27,40-41]。

综上所述,不同病理类型淋巴瘤相关HLH虽然临床症状和实验室检查大致相似,但仍存在差异。不同病理类型淋巴瘤相关HLH的预后存在差异,脾脏切除手术能够改善淋巴瘤相关HLH患者生存,尤其是T细胞淋巴瘤相关HLH。非霍奇金淋巴瘤相关HLH不仅需要化疗,适宜行造血干细胞移植的B细胞淋巴瘤和NK细胞淋巴瘤相关HLH患者还需尽早行造血干细胞移植,T细胞淋巴瘤相关HLH患者应考虑脾脏切除手术。

参考文献

- [1] 吴小艳,王琳,陈鸿博. 噬血细胞综合征研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(15):1125-1129. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200715-01182.
- [2] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131. DOI: 10.1002/pbc.21039.
- [3] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [4] Henter JI, Aricó M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 28(5): 342-347. DOI: 10.1002/(sici) 1096-911x (199705) 28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h.
- [5] 周芬,尹甜甜. 儿童恶性肿瘤相关性噬血细胞综合征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(15):1134-1137. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200717-01200.
- [6] Allory Y, Challine D, Haioun C, et al. Bone marrow involvement in lymphomas with hemophagocytic syndrome at presentation: a clinicopathologic study of 11 patients in a Western institution [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(7):865-874. DOI: 10.1097/0000478-200107000-00004.
- [7] Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005:82-88. DOI: 10.1182/asheducation-2005.1.82.
- [8] Han AR, Lee HR, Park BB, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome [J]. *Ann Hematol*, 2007, 86(7):493-498. DOI: 10.1007/s00277-007-0278-6.
- [9] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:523-531. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.523.
- [10] Pfreundschuh M. Age and Sex in Non-Hodgkin Lymphoma Therapy: It's Not All Created Equal, or Is It? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2017, 37:505-511. DOI: 10.1200/EDBK_175447.
- [11] 王学文. 年龄相关的EBV-B细胞淋巴增殖性疾病[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12):2429-2432. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2009.12.071.
- [12] 汪靖,金润铭. 不同年龄段非霍奇金淋巴瘤患者的临床病理学特征 [J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(12):1018-1021,1024. DOI: 10.7683/xyxyxb.2014.12.015.
- [13] Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment [J]. *Int J Hematol*, 1997, 66(2):135-151. DOI: 10.1016/s0925-5710(97)00584-7.
- [14] Healy JA, Dave SS. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, 390(Pt 1):315-337. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8_13.
- [15] Haverkos BM, Pan Z, Gru AA, et al. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type (ENKTL-NT): An Update on Epidemiology, Clinical Presentation, and Natural History in North American and European Cases [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2016, 11(6):514-527. DOI: 10.1007/s11899-016-0355-9.
- [16] Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1732):20160271. DOI: 10.1098/rstb.2016.0271.
- [17] Miller JJ. Epstein Barr Virus Infection Can be a Secondary Event in B-Cell Lymphomas: A Review of 338 Cases and a Novel Finding of Zonal EBER+ Tumor Cells Showing Features of Progression From Underlying EBV-negative Lymphoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(3):165-173.

- DOI: 10.1097/PAI.0000000000000562.
- [18] Noguchi T, Ikeda K, Yamamoto K, et al. Antisense oligodeoxynucleotides to latent membrane protein 1 induce growth inhibition, apoptosis and Bcl-2 suppression in Epstein-Barr virus (EBV)-transformed B-lymphoblastoid cells, but not in EBV-positive natural killer cell lymphoma cells [J]. *Br J Haematol*, 2001, 114(1):84-92. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02887.x.
- [19] Sun L, Zhao Y, Shi H, et al. LMP-1 induces survivin expression to inhibit cell apoptosis through the NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways in nasal NK/T-cell lymphoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5):2253-2260. DOI: 10.3892/or.2015.3847.
- [20] Pietersma F, Piriou E, van Baarle D. Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(6): 1028-1041. DOI: 10.1080/10428190801911662.
- [21] Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma [J]. *J Pathol*, 2015, 235(2):312-322. DOI: 10.1002/path.4459.
- [22] 杨秋实, 赵世华, 姜艳, 等. 单中心84例结外NK/T细胞淋巴瘤患者临床特点和预后的回顾性分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2017, 25(5): 1390-1396. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.05.019.
- [23] 郭剑玲, 李永芳, 李金莲, 等. EB病毒感染与鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤患者预后的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(21):3302-3306. DOI: 10.11816/cn.ni.2020-200088.
- [24] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide [J]. *Br J Haematol*, 2015, 168(1):63-68. DOI: 10.1111/bjh.13102.
- [25] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(4):484-492. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.12.012.
- [26] Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015:183-189. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.183.
- [27] Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, et al. Prognostic Factors and Outcomes in Adults With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(10): e373-e380. DOI: 10.1016/j.clml.2018.06.014.
- [28] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010 [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(1):35-39. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181f84a52.
- [29] 王旖旎, 黄文秋, 魏娜, 等. DEP方案挽救治疗成人难治性噬血细胞综合征的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(10): 901-904. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.10.006.
- [30] 郝杰, 赵明哲, 刘占云, 等. 非霍奇金淋巴瘤相关性噬血细胞综合征32例临床特点和疗效分析 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, (11): 817-821. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.187.
- [31] Baccarani U, Terrosu G, Donini A, et al. Splenectomy in hematology. Current practice and new perspectives [J]. *Haematologica*, 1999, 84(5):431-436.
- [32] van Stee LL, Boston SE, Singh A, et al. Outcome and Prognostic Factors for Canine Splenic Lymphoma Treated by Splenectomy (1995-2011) [J]. *Vet Surg*, 2015, 44(8):976-982. DOI: 10.1111/vsu.12405.
- [33] Zhang L, Zhang W, Cai H, et al. Patients with Fever of Unknown Origin and Splenomegaly: Diagnostic Value of Splenectomy and Preoperative Risk Factors Suggestive of Underlying Lymphomas [J]. *Acta Haematol*, 2017, 137(4):240-246. DOI: 10.1159/000473859.
- [34] Fallah J, Olszewski AJ. Diagnostic and therapeutic splenectomy for splenic lymphomas: analysis of the National Cancer Data Base [J]. *Hematology*, 2019, 24(1):378-386.
- [35] Onisâi M, Vlădăreanu AM, Nica A, et al. Splenectomy in Lymphoproliferative Disorders: A Single Eastern European Center Experience [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 56(1) DOI: 10.3390/medicina56010012.
- [36] Gribben JG. The role of stem cell transplant for lymphoma in 2017 [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 Suppl 1:25-29. DOI: 10.1002/hon.2396.
- [37] Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(3):217-226. DOI: 10.1007/s11899-017-0382-1.
- [38] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2010, 116(18):3418-3425. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270785.
- [39] Ollila TA, Olszewski AJ. Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(8):38. DOI: 10.1007/s11864-018-0555-8.
- [40] Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma [J]. *Prim Care*, 2016, 43(4):661-675. DOI: 10.1016/j.pop.2016.07.012.
- [41] Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. Non-Hodgkin lymphoma [J]. *Lancet*. 2017, 390(10091):298-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.

(收稿日期:2020-12-11)

(本文编辑:律琦)