

·一切为了人民健康——我们这十年·

淋巴瘤相关噬血细胞综合征治疗研究进展

王幸幸 胡俊斌

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科, 武汉 430022

通信作者: 胡俊斌, Email: luckyjun@189.cn



扫码阅读电子版

【摘要】 淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LAHS)在继发性噬血细胞综合征(HPS)中占有较大比例,而且预后差。LAHS分为化疗期合并的HPS和淋巴瘤诱导的HPS两类,化疗期合并的HPS的治疗以控制感染为关键。淋巴瘤诱导的HPS的治疗较为复杂,除了传统方法,目前已有新的策略;及时恰当的治疗可以使患者近期及远期预后得到明显改善。文章对LAHS的治疗研究进展进行总结。

【关键词】 淋巴组织细胞增多症; 嗜血细胞性; 血液肿瘤; 治疗结果; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20211125-00274

Progress in treatment of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome

Wang Xingxing, Hu Junbin

Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Hu Junbin, Email: luckyjun@189.cn

【Abstract】 Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS) accounts for a large proportion of secondary hemophagocytic syndrome (HPS) and has a poor prognosis. LAHS can be divided into two categories: HPS combined with chemotherapy and lymphoma-induced HPS. The key to the treatment of HPS combined with chemotherapy is to control the infection. While the treatment of lymphoma-induced HPS is complicated, there are new strategies in addition to traditional methods. Timely and appropriate treatment can significantly improve the short-term and long-term prognosis of patients. This article summarizes the progress in treatment of LAHS.

【Key words】 Lymphohistiocytosis, hemophagocytic; Hematologic neoplasms; Treatment outcome; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20211125-00274

淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LAHS)诊断困难、治疗方法有限,预后较差^[1]。尽管噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)-1994或HLH-2004方案提高了噬血细胞综合征(HPS)患者的生存率^[2],但对于LAHS患者治疗效果有限。LAHS分为化疗期合并的HPS和淋巴瘤诱导的HPS两种。区分发病原因至关重要,因为治疗方案明显不同^[3],对于淋巴瘤诱导的HPS治疗,除传统方法外,细胞因子导向治疗也有较大应用价值。现对LAHS治疗的传统方法、新兴策略及有关争议进行总结。

1 LAHS的传统治疗方法

1.1 HLH-1994方案或HLH-2004方案

HLH-1994方案是以地塞米松和依托泊苷为基础,鞘内注射甲氨蝶呤和地塞米松的化疗方案,HLH-2004方案是在此基础上联用环孢素。这两个方案对于LAHS患者有一定的疗效,但LAHS复杂的病因及病理机制使得其应用受限。既往研究发现相当一部分LAHS患者对于此治疗方案无反应,而且大多数患者死亡发生在治疗的第1周内,使得部分患者可能在原方案失败后没有机会接受新的治疗方案。近年来,以HLH-1994

方案为基础,加用其他治疗药物的治疗方法也逐渐兴起。

郑州大学对于41例初治LAHS患者的一项研究中,与接受HLH-2004方案联合多药化疗[中位总生存(OS)时间55 d]相比,仅接受HLH-2004方案(且未接受淋巴瘤化疗)的患者预后较差(中位OS时间为25 d)($P=0.002$)^[4]。在小样本的研究中发现,对于初治NK/T-LAHS患者,使用HLH-1994方案治疗的客观缓解率(ORR)为35.7%;使用肿瘤化疗方案治疗ORR为41.2%^[5]。有研究选择37例合并HPS的鼻型结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤(ENKTL)患者,以依托泊苷联合地塞米松为基础的方案治疗的ORR为45.9%,其中新诊断患者的ORR为66.7%,复发难治患者ORR为18.8%^[6]。在这个治疗方案中,除4例患者仅使用依托泊苷+地塞米松方案外,其余患者联合使用治疗ENKTL的药物,如培门冬酶、异环磷酰胺、吉西他滨、奥沙利铂、长春地辛等。治疗方案与药物的选择影响LAHS患者的预后^[4]。首次诱导治疗是否达到缓解影响着NK/T-LAHS患者的预后^[5],为使这部分患者达到更好的缓解,可在原有药物或化疗方案基础上尝试联合使用新的针对特异性淋巴瘤的药物,以提高LAHS患者的首次诱导治疗缓解率。

1.2 DEP方案

DEP方案由脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙组成。一项比较HLH-1994方案与DEP方案一线治疗LAHS的回顾性研究发现,治疗2周及4周后,DEP组ORR均高于HLH-1994组;HLH-1994组4周内复发率(20.0%)高于DEP组(2.1%)($P < 0.05$);作为发生率较高且预后较差的LAHS亚型,DEP组NK/T和T细胞淋巴瘤患者的中位OS时间(10.1个月)长于HLH-1994组(2.6个月)($P = 0.017$)^[7]。DEP方案联合培门冬酶或利妥昔单抗并未改善初治LAHS患者的ORR,且与单独应用DEP方案相比,联合化疗方案治疗4周的ORR反而降低。在复发难治(初始标准HLH-1994方案治疗2周后未达到至少部分反应的患者)LAHS患者中应用DEP方案,仍可取得较好ORR,LAHS患者亚组中ORR可以达到75.7%^[8]。

DEP方案无论是在LAHS患者的一线治疗或挽救治疗中,均较HLH-1994方案效果好,可以提高初治LAHS患者的缓解率;DEP方案联合化疗药物与单独使用DEP方案治疗初治LAHS患者效果无明显改善^[7]。

1.3 造血干细胞移植

多项研究表明,造血干细胞移植可明显改善LAHS患者的ORR及预后,但不同病理类型患者的移植效果不同^[1,3-4]。有研究发现,B细胞和NK细胞淋巴瘤相关HLH移植组的ORR、中位OS时间、无进展生存(PFS)时间明显较未移植组患者好,然而移植组与未移植组T细胞淋巴瘤相关HPS患者间差异无统计学意义^[9]。

1.4 脾脏切除

脾脏切除在LAHS患者中的疗效尚未见广泛报道,部分研究提示脾脏切除可能使LAHS患者生存获益^[10]。在非霍奇金淋巴瘤相关HPS患者的各亚型中,脾脏切除能延长初治T细胞LAHS患者OS和PFS时间^[9]。

2 LAHS的细胞因子导向治疗

2.1 小分子化合物

2.1.1 芦可替尼(ruxolitinib)

芦可替尼是Janus激酶1/2(JAK1/2)抑制剂,通过抑制JAK1/2阻断JAK-STAT通路的向下转导,从而减少辅助性T细胞(Th)1和Th2细胞分泌的相应细胞因子,如白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-10、干扰素(IFN)- γ ,减少炎症反应级联反应。在小鼠HPS模型中,芦可替尼可减少HPS中促炎细胞因子的产生,改善HPS的临床表现和实验室检查结果异常^[11];在成年人继发性HLH中,有效性和安全性已得到了初步的验证^[12]。

国内一项关于HLH-1994方案与R-DED方案(芦可替尼+脂质体多柔比星+依托泊苷+地塞米松)治疗初治LAHS患者的研究中,R-DED方案较HLH-1994方案1~2周后的缓解率更高(83.3%比54.8%),中位OS时间更长(5.0个月比1.5个月, $P = 0.003$)。NK/T-LAHS患者的亚组生存分析显示,R-DED组NK/T细胞淋巴瘤患者的中位OS时间长于HLH-1994组(5.0个月比1.5个月),研究显示单独加用芦可替尼之后患者生存获益^[13]。国内亦有研究表明芦可替尼与HLH-1994方案联合可诱导LAHS缓解到下一治疗阶段^[14]。

芦可替尼在LAHS患者中的治疗研究较少。对于LAHS患者,同时存在淋巴瘤和HLH使疾病复杂化,一方面芦可替尼控制HPS相关的细胞因子,而淋巴瘤可能会进展^[15];另一方面芦可替尼阻断了多细胞因子产生的通路,相应的不良反应也未可知^[16]。芦可替尼作为一种新型药物治疗LAHS前景广阔,但是其具体应用于哪类LAHS患者中生存收益更多,仍需探索。

2.1.2 其他小分子化合物

在LAHS中抑制高细胞因子风暴至关重要,除了JAK1/2激酶抑制剂芦可替尼外,IFN- γ 抑制剂、抗CD52抗体阿仑单抗(alemtuzumab)、IL-6阻滞剂妥珠单抗(tocilizumab)等新型药物也逐渐兴起,但与多细胞因子抑制剂芦可替尼相比,这些药物为单一细胞因子抑制剂,在LAHS的治疗中疗效可能欠佳^[16]。

2.2 细胞因子吸附疗法

细胞因子吸附是基于过滤系统的体外支持性治疗方法,通过聚合物小珠移走细胞因子,可用于脓毒性休克、系统性炎症反应综合征(SIRS)、HPS、肝衰竭等的治疗。

日本报道1例霍奇金淋巴瘤相关的HPS(HL-HPS)患者,明确诊断后行ABVD(多柔比星+博来霉素+长春地辛+达卡巴嗪)方案治疗,治疗后患者淋巴结缩小,但HPS未缓解,且出现呼吸衰竭与循环衰竭,随即给予患者细胞因子吸附治疗及其他对症支持,后HPS缓解并逐渐过渡到ABVD方案,患者疾病得以缓解^[17]。1例由慢性淋巴细胞白血病转化而来的侵袭性淋巴瘤患者在进行移植之前发生HPS,且出现了呼吸衰竭、急性肾功能衰竭与循环衰竭,在细胞因子吸附过滤、持续血液透析治疗及激素治疗的第3天,患者上述症状好转且HPS得到缓解,后患者移植成功^[18]。

有研究显示,1例恶性肿瘤相关HPS的重症患者在其他支持治疗联用细胞因子吸附治疗后,各项细胞因子水平并未下降,临床症状未得到缓解,预后很差^[19]。细胞因子吸附疗法可能是治疗顽固性HPS患者的一种策略;在难治和危重LAHS患者中可作为辅助治疗帮助其度过危险期。然而在LAHS中细胞因子吸附治疗目前仅仅停留在个案报道上,仍需大量临床研究来验证其辅助治疗效果。

3 LAHS治疗存在的争议

LAHS患者的初始治疗是针对HPS,还是针对肿瘤,还是两者结合治疗,由于缺乏前瞻性研究,尚有争议。国外曾有学者推荐两步走方案:(1)控制HPS,如使用依托泊苷、糖皮质激素和治疗剂量的多价免疫球蛋白,挽救方案如DEP方案、以阿仑单抗为基础的治疗、细胞因子吸附、血浆置换等治疗措施;(2)当患者病情稳定达到相关要求时进行淋巴瘤特异性治疗^[20]。但这仅是专家建议,缺乏相关研究证实。

Jin等^[21]对8例HL-HPS患者治疗中发现,只有控制住HPS,才能使患者安全进入下一阶段对淋巴瘤的治疗;而若开始仅针对淋巴瘤治疗,则患者的病情会恶化。而DEP方案联合化疗药物相较于单独使用DEP方案治疗初治LAHS患者疗效无改善^[7]。国内一项研究同时包含了针对HPS和淋巴瘤的治疗方案(DA-EPOCH方案联合或不联合利妥昔单抗),显示DA-EPOCH方案联合利妥昔单抗治疗B-NHL-HPS的效果显

著, ORR为80.7%,但对于T/NK细胞淋巴瘤相关的HPS,在应用DA-EPOCH方案后, ORR仅为13.8%(4/29)^[22]。

在LAHS治疗中,使用针对淋巴瘤的治疗,可能会使病情进一步加重,因为抗肿瘤治疗可能使高细胞因子血症及细胞因子风暴进一步加重。若仅针对HPS进行治疗,淋巴瘤的进展情况无法知晓,即便控制住HPS,但恶性肿瘤可能会持续进展,预后仍不佳。若同时针对HPS和淋巴瘤进行治疗,可能会弥补以上两种方案的不足,但是具体进展如何,目前仍未知。

4 结语

LAHS复杂的病因和病理机制使得传统方案治疗作用有限,新的策略和药物在LAHS治疗中发挥积极的作用,但对于LAHS患者的治疗目前仍有争议。尽管LAHS患者治疗反应及预后较其他的继发性HPS差,但新的治疗药物、方法的出现增加了治疗这一疾病的信心,而这些治疗药物与方法在不同LAHS患者中的具体应用仍需探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王幸幸:论文撰写;胡俊斌:研究指导

参考文献

[1] Li F, Li P, Zhang R, et al. Identification of clinical features of lymphoma - associated hemophagocytic syndrome (LAHS): an analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-center in central region of China[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4):902. DOI:10.1007/s12032-014-0902-y.

[2] 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(17):4577-4584. DOI:10.1182/blood-2011-06-356261.

[3] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Blood*, 2019, 133(23):2465-2477. DOI:10.1182/blood.2018894618.

[4] Chang Y, Cui M, Fu X, et al. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome: a single-center retrospective study [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1):1275-1284. DOI:10.3892/ol.2018.8783.

[5] Jin Z, Wang Y, Wang J, et al. Multivariate analysis of prognosis for patients with natural killer/T cell lymphoma - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Hematology*, 2018, 23(4):228-234. DOI:10.1080/10245332.2017.1385191.

[6] Wei L, Yang L, Cong J, et al. Using etoposide + dexamethasone-based regimens to treat nasal type extranodal natural killer/T-cell lymphoma - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(3):863-869. DOI:10.1007/s00432-020-03376-7.

[7] Meng G, Wang Y, Wang J, et al. The DEP regimen is superior to the HLH-1994 regimen as first-line therapy for lymphoma-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(4):854-860. DOI:10.1080/10428194.2020.1849671.

[8] 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(19):2186-2192. DOI:10.1182/blood-2015-05-644914.

[9] 孙顺荣,吴敏,乌丽盼·甫拉提,等. 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[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(4):324-331. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.010.

[10] Han SM, Teng CL, Hwang GY, et al. Primary splenic lymphoma associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis complicated with splenic rupture [J]. *J Chin Med Assoc*, 2008, 71(4):210-213. DOI:10.1016/S1726-4901(08)70106-0.

[11] Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Blood*, 2019, 134(2):147-159. DOI:10.1182/blood.2019000761.

[12] Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(12):e630-e637. DOI:10.1016/S2352-3026(19)30156-5.

[13] Zhou L, Liu Y, Wen Z, et al. Ruxolitinib combined with doxorubicin, etoposide, and dexamethasone for the treatment of the lymphoma-associated hemophagocytic syndrome [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(11):3063-3074. DOI:10.1007/s00432-020-03301-y.

[14] Wang H, Gu J, Liang X, et al. Low dose ruxolitinib plus HLH-94 protocol: a potential choice for secondary HLH [J]. *Semin Hematol*, 2020, 57(1):26-30. DOI:10.1053/j.seminhematol.2018.07.006.

[15] Trantham T, Auten J, Muluneh B, et al. Ruxolitinib for the treatment of lymphoma - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a cautionary tale [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(4):1005-1008. DOI:10.1177/1078155219878774.

[16] Zinter MS, Hermiston ML. Calming the storm in HLH [J]. *Blood*, 2019, 134(2):103-104. DOI:10.1182/blood.2019001333.

[17] Tataru R, Sato M, Fujiwara S, et al. Hemoperfusion for Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Intern Med*, 2014, 53(20):2365-2368. DOI:10.2169/internalmedicine.53.2457.

[18] Rademacher JG, Wulf G, Koziol MJ, et al. Cytokine adsorption therapy in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and allogeneic stem cell transplantation [J]. *J Artif Organs*, 2021, 24(3):402-406. DOI:10.1007/s10047-020-01244-2.

[19] Bottari G, Murciano M, Merli P, et al. Hemoperfusion with cytoSorb to manage multiorgan dysfunction in the spectrum of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome in critically ill children [J]. *Blood Purif*, 2022, 51(5):417-424. DOI:10.1159/000517471.

[20] Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. *Cancer*, 2017, 123(17):3229-3240. DOI:10.1002/cncr.30826.

[21] Jin Z, Wang Y, Wei N, et al. Hodgkin lymphoma - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis - a dangerous disease [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(7):1575-1581. DOI:10.1007/s00277-020-04093-4.

[22] Liang JH, Wang L, Zhu HY, et al. Dose-adjusted EPOCH regimen as first-line treatment for non-Hodgkin lymphoma - associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, open-label, phase II trial [J]. *Haematologica*, 2020, 105(1):e29-e32. DOI:10.3324/haematol.2019.220301.

(收稿日期:2021-11-25)

(本文编辑:杨璐 校对:杨璐)