

## 淋巴瘤相关噬血细胞综合征27例的临床特征及生存分析

林宁晶, 宋玉琴, 郑文, 涂梅峰, 谢彦, 王小沛, 平凌燕, 张晨, 刘卫平, 朱军

### Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: an analysis of clinical features and survival of 27 cases from a single center in China

LIN Ning-jing, SONG Yu-qin, ZHENG Wen, TU Mei-feng, XIE Yan, WANG Xiao-pei, PING Ling-yan, ZHANG Chen, LIU Wei-ping, ZHU Jun

#### [摘要]

目的: 分析淋巴瘤相关噬血细胞综合征 (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS) 患者的临床特征及生存情况。

方法: 回顾性分析北京大学肿瘤医院 2007 年 5 月—2014 年 8 月收治的 27 例 LAHS 患者的临床资料。

结果: 27 例 LAHS 患者中, 男性 18 例, 女性 9 例; 淋巴瘤诊断时的中位年龄为 32 岁 (14 ~ 77 岁); 进展期 ( / ) 占 63.0% (17/27); 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状况 (performance status, PS) 评分 2 分者 8 例 (29.6%); 国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 3 分者 12 例 (46.2%)。最常见的病理类型为结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 (extranodal natural killer/T-cell lymphoma, ENKTCL), 占 74.1% (20 例)。3 例患者的噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 发生于淋巴瘤起病时, 24 例为化疗失败后发生疾病进展时伴发 HPS。HPS 的临床表现包括持续性发热 (100.0%)、脾脏肿大 (88.9%)、肝脏肿大 (37.0%)、淋巴结肿大 (63.0%)、二系以上血细胞减少 (100.0%)、铁蛋白水平升高 (92.6%)、纤维蛋白原水平降低 (55.6%)、三酰甘油水平升高 (55.6%) 及骨髓噬血现象 (70.4%)。全组患者中存活 3 例, 死亡 24 例 (88.9%)。自淋巴瘤诊断之日起的中位随访时间为 11.0 个月 (0.3 ~ 66.0 个月), 自诊断淋巴瘤之日起的中位生存时间为 11 个月, 自诊断 HPS 之日起的中位生存时间仅为 28 d。1 例 LAHS 患者接受异基因造血干细胞移植后已生存 53 个月, 处于缓解状态。

结论: LAHS 临床表现多样, 对治疗反应不佳, 总体生存时间较短, 因此有必要探索更为有效的治疗策略 (如异基因造血干细胞移植)。

[关键词] 淋巴瘤; 淋巴瘤相关噬血细胞综合征; 生存

#### [ABSTRACT]

Objective: To analyze the clinical features and treatment outcomes of

DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2015.33.806

[作者单位]

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] A  
[文章编号] 1000-7431 (2015) 02-0197-08

AUTHORS FROM

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Correspondence to: ZHU Jun (朱军)  
E-mail: zhujun@csco.org.cn

TUMOR, 2015, 35 (02): 197-204

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Received 2014-11-29 Accepted 2014-12-22

Copyright © 2015 by TUMOR All rights reserved

patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS).

Methods: Clinical data of 27 patients with LAHS diagnosed at Peking University Cancer Hospital between May 2007 and August 2014 were retrospectively analyzed.

Results: Of the 27 patients, there were 18 males and 9 females, with a median age of 32 years (range: 14 to 77). At diagnosis of lymphoma, 17 patients (63.0%) were stage I/II, 8 (29.6%) had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) score  $\geq 2$ , 12 (46.2%) had International Prognostic Index (IPI) score  $\geq 3$ . The most common subtype was extranodal natural killer/T cell lymphoma (ENKTCL) (74.1%, 20/27). Three patients presented with hemophagocytic syndrome (HPS) at lymphoma diagnosis, while the other 24 patients developed HPS during lymphoma progression after failure of chemotherapy. The clinical features of HPS were persistent fever (100.0%), splenomegaly (88.9%), hepatomegaly (37.0%), lymph node enlargement (63.0%), cytopenia (100.0%), ferritin increased (92.6%), hypertriglyceridemia (55.6%), hypofibrinogenemia (55.6%), and hemophagocytosis in bone marrow (70.4%). After a median follow-up of 11.0 months (range: 0.3 to 66.0 months), 24 (88.9%) patients died, and 3 survived. The median overall survival (OS) after the diagnosis of lymphoma was 11 months, and the median OS after the diagnosis of HPS was 28 days. One patient receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) remained alive with complete remission for 53 months.

Conclusion: The clinical manifestations of LAHS were complex, and the prognosis and survival time remain dismal. More effective therapeutic strategies should be developed, and allo-HSCT may provide survival benefits to LAHS.

[KEY WORDS] Lymphoma; Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome; Survival

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS), 又被称为噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种由多种因素造成人体免疫系统, 尤其是淋巴细胞和组织细胞的异常活化, 继而引发严重的细胞因子风暴, 从而导致全身高度炎症反应的状态<sup>[1]</sup>。HPS 不是一种独立的疾病, 而是一组临床综合征, 表现为高热、全血细胞减少和脾脏肿大, 实验室检查可以发现脂类代谢异常、凝血障碍、铁蛋白水平升高和骨髓噬血现象等。淋巴瘤相关噬血细胞综合征 (lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS) 是继发性 HPS (secondary HPS, sHPS) 的常见原因, 临床病程凶险, 死亡率高, 但缺乏特征性的临床表现, 常常导致诊断和治疗的延误, 预后极差。由于 LAHS 发病率低, 相关报道较少, 目前对其认识不足, 尚缺乏标准的治疗方案。本研究回顾性

分析了北京大学肿瘤医院收治的 27 例 LAHS 患者的临床特征、治疗和生存情况, 旨在进一步提高对该病的认识。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2007 年 5 月—2014 年 8 月在北京大学肿瘤医院确诊的 27 例 LAHS 患者。

### 1.2 HPS 诊断标准

根据 HPS-2004 诊断标准<sup>[2]</sup>, 临床和实验室检查结果符合以下 8 项中的 5 项即可诊断为 HPS (1) 发热 (2) 脾脏肿大 (3) 血细胞减少, 累及 2 系, 即血红蛋白水平  $< 90 \text{ g/L}$ 、中性粒细胞计数  $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板计数  $< 100 \times 10^9/\text{L}$ ; (4) 高三酰甘油血症和 (或) 低纤维蛋

白原血症,空腹三酰甘油水平 3.0 mmol/L,纤维蛋白原水平 1.5 g/L;(5)骨髓、脾脏或淋巴结中发现噬血细胞现象;(6)铁蛋白水平 500  $\mu$ g/L;(7)自然杀伤(natural killer, NK)细胞活性降低或缺乏;(8)可溶性 CD25[可溶性白细胞介素 2 受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)]水平 2 400 U/mL。

由于本院尚未开展 NK 细胞活性及可溶性 CD25 的检测,因此 HPS 诊断是依据符合其余 6 项标准中的 5 项而做出的。

### 1.3 淋巴瘤的诊断

由本院病理科依据 2008 年淋巴瘤病理分型标准,根据形态学及免疫组织化学结果,对所有 27 例患者做出淋巴瘤诊断。

采用 Ann Arbor 分期标准对淋巴瘤进行分期;如果原发于胃肠,则采用 Lugano 分期。对所有患者均进行分期检查,包括血常规、血液生化、血沉和凝血指标检查,以及感染筛查、正电子发射断层摄影术(positron emission tomography, PET)-计算机断层摄影术(computed tomography, CT)(或者进行颈部 CT、胸部 CT、腹部和盆腔 CT/超声、淋巴结超声检查)、骨髓穿刺、骨髓活检、腰椎穿刺及脑脊液检查。

采用国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)进行危险分层<sup>[3]</sup>。

### 1.4 淋巴瘤的疗效评价

按照 Cheson 标准<sup>[4]</sup>对淋巴瘤的疗效进行评价。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。总生存(overall survival, OS)时间定义为自淋巴瘤诊断之日起至任何原因所致死亡或随访终点的间隔时间。诊断 HPS 后的生存时间定义为自 HPS 诊断之日起至任何原因所致死亡或随访终点的间隔时间。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

## 2 结果

### 2.1 淋巴瘤诊断时的临床特征

27 例 LAHS 患者被纳入本次回顾性研究。

淋巴瘤诊断时的中位年龄为 32 岁(14 ~ 77 岁),其中 > 60 岁 2 例;男性患者居多(66.7%, 18/27);进展期(Ⅲ/Ⅳ 期)占 63.0%(17/27);66.7%(18/27)的患者有 B 症状;29.6%(8/27)的患者的美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况(performance status, PS)评分 2;在 26 例非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者中,IPI 3 分者 12 例(46.2%);既往乙型肝炎病毒感染(乙型肝炎核心抗体阳性)14 例(51.9%),乙型肝炎病毒携带者(乙型肝炎表面抗原阳性)2 例(7.4%);血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平升高者 19 例(70.4%);发病时白细胞减少者 15 例(55.6%)(表 1)。

27 例患者中,最常见的病理类型为结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL),占 74.1%(20 例);其他亚型包括霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)1 例(混合细胞型)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)2 例(均为生发中心型)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)1 例、外周 T 细胞淋巴瘤(非特指型)1 例、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)(-)的间变大细胞淋巴瘤 1 例和血管免疫母 T 细胞淋巴瘤 1 例(表 2)。20 例 ENKTCL 患者的临床特征与全组患者相似(表 1),其中原发于上呼吸道(upper aerodigestive tract)的 13 例,原发于上呼吸道外的 7 例。

### 2.2 HPS 的临床表现

27 例患者中,3 例为淋巴瘤起病时伴发 HPS,24 例为化疗失败后疾病进展时伴发 HPS。

本组患者的临床表现多样。所有患者(100.0%)均有持续性发热,体温为 38.5 ~ 40.2  $^{\circ}$ C,抗生素治疗无效;脾脏肿大 24 例(88.9%)。除发热和脾脏肿大这 2 项 HPS-2004 诊断标准外,10 例(37.0%)有肝脏肿大,17 例(63.0%)有淋巴结肿大,19 例(70.4%)出现黄疸。9 例患者伴有出血倾向,包括弥散性血管内凝血

表 1 27 例淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者诊断为淋巴瘤时的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 27 patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome at diagnosis of lymphoma

Characteristic	All patients (N = 27), n(%)	Patients with ENKTCL (N = 20), n(%)	Characteristic	All patients (N = 27), n(%)	Patients with ENKTCL (N = 20), n(%)
Age, median (range)/year	32 (14-77)	31 (14-57)	IPI score <sup>a</sup>		
Gender			0-1	7 (26.9)	7 (35.0)
Male	18 (66.7)	13 (65.0)	2	7 (26.9)	3 (15.0)
Female	9 (33.3)	7 (35.0)	3	6 (23.1)	5 (25.0)
Stage			4-5	6 (23.1)	5 (25.0)
	6 (22.2)	5 (25.0)	CNS involvement	1 (3.7)	1 (5.0)
	4 (14.8)	3 (15.0)	Bone marrow involvement	7 (25.9)	4 (20.0)
	3 (11.1)	3 (15.0)	Serum LDH level > 240 U/L	19 (70.4)	14 (70.0)
	14 (51.9)	9 (45.0)	Serum albumin reduced	8 (29.6)	6 (30.0)
ECOG PS score			$\beta_2$ -microglobulin elevated	10 (37.0)	8 (40.0)
0-1	19 (70.4)	15 (75.0)	ESR > 30 mm/h	5 (18.5)	3 (15.0)
2	8 (29.6)	5 (25.0)	Anemia	7 (25.9)	4 (20.0)
B symptoms	18 (66.7)	14 (70.0)	Leukocytopenia ( < 4.0 × 10 <sup>9</sup> /L)	15 (55.6)	13 (65.0)
Fever	16 (59.3)	12 (60.0)	Thrombocytopenia	5 (18.5)	3 (15.0)
Drenching night sweats	8 (29.6)	5 (25.0)	HBcAb-positive	14 (51.9)	10 (50.0)
Weight loss > 10%	12 (44.4)	9 (45.0)	HBsAg-positive	2 (7.4)	1 (5.0)

ENKTCL: Extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IPI: International Prognostic Index; CNS: Central nervous system; LDH: Lactate dehydrogenase; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; HBcAb: Hepatitis B core antibody; HBsAg: Hepatitis B surface antigen. <sup>a</sup>IPI score was available in 26 of all 27 patients.

表 2 27 例淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者的淋巴瘤病理类型

Table 2 Pathological subtypes of lymphoma of 27 patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome

Pathological subtype	n (%)
Hodgkin 's lymphoma, mixed cellularity	1 (3.7)
Non-Hodgkin 's lymphoma	26 (96.3)
B-cell lymphoma	3 (11.1)
Diffuse large B-cell lymphoma	2 (7.4)
Burkitt lymphoma	1 (3.7)
T-cell lymphoma	23 (85.2)
Extranodal NK/T-cell lymphoma	20 (74.1)
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	1 (3.7)
Anaplastic large cell lymphoma, ALK (-)	1 (3.7)
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	1 (3.7)

NK: Natural killer; ALK: Anaplastic lymphoma kinase; NOS: Not otherwise specified.

2 例、消化管出血 4 例、肺泡出血 1 例、阴道出血 1 例、皮肤瘀斑或有出血点 2 例、脑溢血 1 例。6 例患者出现中枢神经系统症状,包括嗜睡、谵妄、惊厥、复视及反复癫痫发作(表 3)。

### 2.3 HPS 的实验室检查

全组患者诊断 HPS 时的实验室检查结果均可见全血细胞减少(100.0%),其中尤以三系减少最为多见(88.9%),二系减少占 11.1%;92.6%

表 3 27 例淋巴瘤相关噬血细胞综合征患者的噬血细胞综合征临床表现及实验室检查结果

Table 3 The clinical features and laboratory findings of hemophagocytic syndrome in 27 patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome

		(N = 27)	
Findings	n (%)	Findings	n (%)
Fever	27 (100.0)	Bilirubin elevated	19 (70.4)
Splenomegaly	24 (88.9)	Transaminase elevated	21 (77.8)
Cytopenia	27 (100.0)	Serum albumin reduced	21 (77.8)
Triglycerides 3.0 mmol/L	15 (55.6)	Serum LDH > 240 U/L	25 (92.6)
Fibrinogen 1.5 g/L	15 (55.6)	Bleeding tendency	9 (33.3)
Ferritin 500 μg/L	25 (92.6)	CNS symptoms	6 (22.2)
Hemophagocytosis in bone marrow	19 (70.4)	HPS onset	
Hepatomegaly	10 (37.0)	At lymphoma diagnosis	3 (11.1)
Lymph node enlargement	17 (63.0)	At lymphoma progression	24 (88.9)

LDH: Lactate dehydrogenase; CNS: Central nervous system; HPS: Hemophagocytic syndrome.

(25/27) 的患者出现铁蛋白水平升高 ;各有 15 例 (55.6%) 患者出现纤维蛋白原水平降低和三酰甘油水平升高 ;19 例 (70.4%) 患者出现骨髓噬血现象 ;血清胆红素水平升高 19 例 (70.4%) , 表现为直接胆红素和间接胆红素水平同时升高 ;血清转氨酶水平升高 21 例 (77.8%) ;血清白蛋白水平下降 21 例 (77.8%) ;血清 LDH 水平升高 25 例 (92.6%) (表 3)。

#### 2.4 治疗和生存情况

全组患者发生 HPS 后的治疗方案如下 : (1) 单纯激素治疗 8 例 ; (2) 激素联合环孢素治疗 3 例, 可另给予丙种球蛋白治疗 ; (3) 激素、依托泊苷和环孢素治疗 3 例, 可另给予丙种球蛋白治疗 ; (4) 激素联合依托泊苷治疗 1 例 ; (5) 化疗 11 例 [ 先给予激素 (4 例) 激素联合长春新碱 (5 例) 或者激素联合依托泊苷和环孢素 (2 例) 治疗方案改善患者的噬血及一般情况后, 逐渐过渡至化疗, 化疗方案包括 CHOP-L (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松和左旋天门冬酰胺酶)<sup>[5]</sup>、L-OP (左旋天门冬酰胺酶、长春新碱和泼尼松)<sup>[6]</sup>、CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、COP (环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、PEP (激素、依托泊苷和顺铂) 和 R-EPOCH (利妥昔单抗、依托泊苷、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松) 方案等 ] ;

(6) 放弃治疗 1 例。

随访截止日为 2014 年 9 月 19 日。全组患者自淋巴瘤诊断之日起的中位随访时间为 11.0 个月 (0.3 ~ 66.0 个月), 自淋巴瘤诊断之日起的中位生存时间为 11 个月, 自 HPS 诊断之日起的中位生存时间仅为 28 d。20 例 ENKTCL 相关 HPS (ENKTCL-LAHS) 患者自淋巴瘤诊断之日起的中位生存时间为 8 个月, 自 HPS 诊断之日起的中位生存时间为 28 d。

全组患者存活 3 例, 死亡 24 例, 死亡率为 88.9%。24 例死亡患者中, 2 例患者在 HPS 得到控制后, 其中 1 例因化疗失败发生肿瘤进展而死亡, 另 1 例因化疗后并发败血症而死亡 ; 其余 22 例患者均死于 HPS。死亡原因包括肿瘤进展或 HPS 所致的多器官功能衰竭 (20 例) 、出血 (3 例) 、弥散性血管内凝血 (3 例) 以及化疗后发生一度骨髓抑制且并发败血症 (1 例)。在存活的 3 例患者中, 1 例血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤患者经多线治疗后均失败, 并发 HPS, 经激素、依托泊苷、环孢素和丙种球蛋白治疗后好转, 随后接受挽救化疗以及异基因造血干细胞移植治疗, 此后维持完全缓解状态, 目前已存活 53 个月。

### 3 讨论

sHPS 可以发生于任何年龄, 以成人患者多见, 常见病因包括恶性肿瘤、感染和自身免疫病

等。LAHS 是引起成人 sHPS 的常见原因, 约占 sHPS 病因的 15% ~ 50%, 病情凶险, 预后极差, 诊断 HPS 后的中位生存时间不足 3 个月<sup>[7-11]</sup>。临床上, T 细胞淋巴瘤相关性 HPS (T-cell lymphoma-associated HPS, T-LAHS) 最多见, 约占 LAHS 的 70% ~ 80%<sup>[7,8,12-14]</sup>。本组 27 例 LAHS 中 23 例 (85.2%) 患者为 T-LAHS, 与文献报道的结果相近, 其中以 ENKTCL-LAHS 最为常见 (20 例, 74.1%), 推测可能与 T 细胞非霍奇金淋巴瘤 (T cell-non-Hodgkin's lymphoma, T-NHL), 尤其是 ENKTCL 与 EB 病毒感染有关。

本组 LAHS 患者的中位年龄为 32 岁, 淋巴瘤诊断时属于进展期 (Ⅱ / Ⅲ 期) 的患者占 63.0%, IPI 3 分者占 46.2%, 70.4% 的患者血清 LDH 水平升高; 在 20 例 ENKTCL-LAHS 患者中, 淋巴瘤诊断时中位年龄仅为 31 岁, 进展期 (Ⅱ / Ⅲ 期) 患者占 60.0%, IPI 3 分者占 50.0%, ECOG PS 评分 2 分者占 65.0%, 血清 LDH 水平升高者占 70.0% (表 1), 远高于本中心曾经报道的 38 例 ENKTCL 患者的分析结果<sup>[5]</sup>, 提示发生 HPS 的患者在淋巴瘤起病时的临床行为更具侵袭性。

HPS 可以发生于淋巴瘤起病时或疾病进展过程中。本组 27 例患者中, 24 例 (88.9%) 发生于疾病进展过程中, 此时肿瘤已大多处于终末期。Han 等<sup>[15]</sup>报道 75.86% (22/29) 的 LAHS 患者发生于肿瘤进展时; 而 Yu 等<sup>[16]</sup>报道的 30 例 LAHS 中, 86.7% 发生于淋巴瘤起病初期; Takahashi 等<sup>[17]</sup>发现, 以 HPS 起病的 T 细胞淋巴瘤常表现为肝脾浸润, 伴或不伴骨髓浸润, 通常不表现为肿块。在本组 3 例于淋巴瘤起病时伴发 HPS 的患者中, 仅有 1 例表现为发热和颈部肿块, 另 2 例以“发热及全血细胞减少”前来就诊而首先被诊断为 HPS (1 例经骨髓活检确诊为 DLBCL, 另 1 例在病程中出现鼻塞, 经鼻腔活检确诊为 ENKTCL)。由于 sHPS 的临床表现多样, 病情进展快, 以 HPS 起病的淋巴瘤又很少发生淋巴结肿大或肿块; 同时, 由于患者常出现高热、全血细胞减少, 血液生化指标及凝血指标异常, 阻碍了进一步的检查甚至活检, 因此 LAHS 的诊断较为困难。在肿瘤进展中伴发的 HPS, 尽管病因明确, 但其发热、全血细胞减少和脾脏肿大等

表现易与肿瘤进展及化疗后不良反应相混淆, 因此也易造成 HPS 的漏诊。因此, 如何提高 HPS 的早期诊断率至关重要。本中心的临床经验包括: (1) 对于初诊为 HPS 而病因不明的患者, 应实施全面检查以发现可疑病灶, 同时加强支持治疗 (如输注血液制品以改善一般情况), 以创造条件及时进行活检, 从而明确病理诊断; (2) 对于淋巴瘤诊断明确的患者, 治疗中如果出现不能解释的发热、全血细胞减少和肝功能异常时, 应警惕发生 HPS 的可能。

目前临床上 HPS 的诊断仍参照国际组织细胞协会修订的 HLH-2004 (或 HPS-2004) 标准<sup>[2]</sup>。既往曾认为骨髓噬血现象是诊断 HPS 的必要条件, 但是 HLH-2004 标准已对这一条进行了修正。王晶石等<sup>[12]</sup>报道 HPS 早期和确诊时骨髓中出现噬血现象的比例分别为 39.2% 和 48.8%。本研究中, 70.4% 的患者出现骨髓噬血现象, 略高于王晶石等<sup>[12]</sup>报道的结果, 推测可能与本中心的诊断指标并不完善, 未能开展 NK 细胞活性及可溶性 CD25 检测有关。杨颖哲等<sup>[18]</sup>分析了 53 例存在骨髓噬血现象的患者, 结果发现诊断为 HPS 的仅有 22 例 (41.5%), 由此可见骨髓噬血现象并不是 HPS 的特异性表现, 还可见于其他疾病。因此, 临床上不能因为缺乏骨髓噬血现象而排除 HPS 诊断, 也不能仅仅依靠骨髓噬血现象就诊断为 HPS, 而是应根据 HLH-2004 标准<sup>[2]</sup>进行全面分析, 同时及时复查骨髓, 以尽早明确 HPS 的诊断。

在 sHPS 的各种病因中, LAHS 的预后最差<sup>[7-11]</sup>。对于 LAHS 而言, 尚无标准治疗方案, 目前的治疗仍参照针对原发性 HPS 的 HLH-94 或 HLH-2004 方案<sup>[2]</sup>。然而, 应当强调的是, 由于 LAHS 的发生与淋巴瘤密切相关, 因此治疗上应在 HPS 改善后尽快开始进行淋巴瘤的治疗。Machaczka 等<sup>[19]</sup>报告了 8 例血液系统肿瘤相关 HPS 患者, 采用 HLH-94 方案进行治疗, 结果显示虽有 3 例患者获得了暂时缓解, 但是很快即复发, 中位生存时间为 3.75 个月。Han 等<sup>[15]</sup>报道了 29 例 T-LAHS 患者的中位生存时间为 33 d, 其中 15 例 ENKTCL-LAHS 患者的中位生存时间为 28 d。Han 等<sup>[14]</sup>报道的 29 例 LAHS

患者中, 尽管 86.2% 的患者的 HPS 发生于淋巴瘤起病时, 但是中位生存时间仅为 36 d。包维莺等<sup>[20]</sup>报道的 30 例 T-LAHS 患者的中位生存时间为 20 d, 而不伴 HPS 的 T-NHL 患者的中位生存时间为 2 040 d。本组 27 例 LAHS 患者接受了类似于 HLH-94 或 HLH-2004 方案的治疗, 仅有 11 例患者有条件接受了进一步的挽救化疗, 死亡率达 88.9%, 中位生存时间仅有 28 d; 20 例 ENKTCL-LAHS 的中位 OS 为 28 d, 与前述报道的结果相近。上述结果均提示, LAHS 的治疗反应不佳且预后差。

鉴于 LAHS 对 HLH-2004 方案的反应欠佳, 而患者的高细胞因子风暴状态反过来又阻碍了淋巴瘤的进一步治疗, 因此有必要探索更加有效的治疗策略。本组患者中, 1 例 期血管免疫母 T 细胞淋巴瘤患者接受三线化疗后出现疾病进展, 并发 HPS, 经 HLH-2004 方案治疗后好转, 随后接受异基因造血干细胞移植, 维持完全缓解至今, 目前已存活 53 个月。分析其原因, 可能与异基因造血干细胞移植的移植物抗淋巴瘤效应有关。考虑到 LAHS 多发生于淋巴瘤化疗失败后出现疾病进展时, 即使有条件地接受挽救化疗也难以达到完全缓解, 因此限制了自体造血干细胞移

植的可能, 而异基因造血干细胞移植的移植物抗淋巴瘤效应能够克服肿瘤耐药, 改善患者的生存。HLH-2004 方案<sup>[2]</sup>已肯定了异基因造血干细胞移植在治疗原发性 HPS 中的地位。由于 LAHS 发病率低, 相关报道很少见, 且大多为单中心的小样本回顾性研究, 因此目前还有待对异基因造血干细胞移植在 LAHS 治疗中的作用进行评估。Yu 等<sup>[16]</sup>报道了 3 例接受异基因造血干细胞移植的 LAHS 患者均达到完全缓解, 其中 2 例维持完全缓解状态 (分别存活 917 和 630 d), 1 例因肿瘤复发而死亡。Machaczka 等<sup>[21]</sup>报道了 1 例 T-LAHS 患者接受二线化疗失败后伴发 HPS, 在接受 HLH-94 方案治疗后进行异基因造血干细胞移植, 达到完全缓解, 7 个月后肿瘤及 HPS 均复发, 随后接受供者淋巴细胞输注后再次获得完全缓解, 并维持 3 年余。

总之, LAHS 可以发生于淋巴瘤初诊时或疾病进展过程中, 临床表现多样, 容易导致误诊和漏诊。此外, 由于 LAHS 对治疗的反应欠佳, 也进一步阻碍了对淋巴瘤的治疗。上述因素均导致了 LAHS 患者的预后较差, 生存时间较短。因此, 今后有必要探索更加有效的治疗策略, 而异基因造血干细胞移植可能会改善 LAHS 患者的预后。

## 【参考文献】

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes— an update[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(4):135-142.
- [2] Henter JL, Horne AC, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [3] Shipp MA. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994.
- [4] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5):579-586.
- [5] Lin N, Song Y, Zheng W, et al. A prospective phase study of L-asparaginase-CHOP plus radiation in newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *J Hematol Oncol*, 2013(6):44.
- [6] Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(7):647-652.
- [7] 王旖旎, 王昭, 吴林, 等. 多中心 72 例噬血细胞综合征诊疗分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(12):793-798.
- [8] 李菁, 王迁, 李国华, 等. 噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 127 例临床分析[J]. *北京医学*, 2013, 35(5):360-366.
- [9] Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: A multicenter retrospective analysis of 162 patients[J]. *Am J Med*, 2014, 127(11):1118-1125.
- [10] 李菲, 李蒲, 张荣艳, 等. 58 例成人噬血细胞综合征回顾性临床和预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(5):324-327.
- [11] 张彦亮, 陶臻, 邵凌云, 等. 成人噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症的临床特征及预后分析[J]. *中国急救医学*, 2014, 34(3):212-215.
- [12] 王晶石, 王昭, 吴林, 等. 淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 14 例临床分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(5):1352-1355.
- [13] 陈捷, 吴颖, 田红. 淋巴瘤相关性嗜血细胞综合征 28 例临床诊治分析[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(17):2714-2716.
- [14] 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.
- [15] Han L, Li L, Wu J, *et al.* Clinical features and treatment of natural killer/T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison with other T cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(9):2048-2055.
- [16] Yu JT, Wang CY, Yang Y, *et al.* Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(11):1529-1536.
- [17] Takahashi N, Miura I, Chubachi A, *et al.* A clinicopathological study of 20 patients with T/natural killer (NK)-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome with special reference to nasal and nasal-type NK/T-cell lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2001, 74(3):303-308.
- [18] 杨颖哲, 汤静燕, 薛惠良, 等. 儿童合并骨髓噬血现象 53 例临床分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(8):738-742.
- [19] Machaczka M, Vaktnas J, Klimkowska M, *et al.* Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center[J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(4):613-619.
- [20] 包维莺, 赵维莅, 胡喜梅, 等. 伴噬血细胞综合征的 T 细胞淋巴瘤临床特点及生存分析 [J]. *白血病学·淋巴瘤*, 2013, 22(5):272-274.
- [21] Machaczka M, Nahi H, Karbach, *et al.* Successful treatment of recurrent malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with a modified HLH-94 immunochemotherapy and allogeneic stem cell transplantation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):1231-1236.

[ 本文编辑 ] 黄文华

(上接第 196 页)

## [ 参考文献 ]

- [1] Engel EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(10 Suppl 4): S260-S265.
- [2] Macchiarini P, Chella A, Ducci F, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation for invasive thymoma[J]. *Cancer*, 1991, 68(4):706-713.
- [3] Onuki T, Ishikawa S, Yamamoto T, *et al.* Pathologic radioresponse of preoperatively irradiated invasive thymomas[J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(3):270-276.
- [4] Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, *et al.* A phase trial of dose-dense chemotherapy, followed by surgical resection and/or thoracic radiotherapy, in locally advanced thymoma: report of a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9606)[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(1):6-11.
- [5] Lucchi M, Ambrogi MC, Duranti L, *et al.* Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: results of multimodality treatments[J]. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79(6):1840-1844.
- [6] Venuta F, Rendina EA, Longo F, *et al.* Long-term outcome after multimodality treatment for stage thymic tumors[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(6):1866-1872.
- [7] Rea F, Sartori F, Loy M, *et al.* Chemotherapy and operation for invasive thymoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993, 106(3):543-549.
- [8] Hehr T, Friedel G, Steger V, *et al.* Neoadjuvant chemoradiation with paclitaxel/carboplatin for selected Stage non-small-cell lung cancer: long-term results of a trimodality Phase protocol[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(5):1376-1381.
- [9] Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, *et al.* Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(22):2074-2084.
- [10] 王常禄, 吕长兴, 王家明, 等. 无法手术切除的 30 例胸腺肿瘤行放疗或放疗联合化疗的疗效分析 [J]. *肿瘤*, 2009, 29(4):370-373.
- [11] Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase , multi-institutional clinical trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(1):36-44.
- [12] Chen YY, Huang CH, Tang Y, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy for unresectable thymic carcinoma[J]. *Chang Gung Med J*, 2004, 27(7):515-522.

[ 本文编辑 ] 黄文华