

## 肿瘤相关噬血细胞综合征的诊治\*

王昭<sup>1</sup> 王晶石<sup>1</sup>

**[摘要]** 噬血细胞综合征是一种由各种诱因导致的细胞毒性 T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞异常激活,增殖失控,释放大量炎性因子引起的过度炎症反应综合征。肿瘤是导致继发性噬血细胞综合征的重要病因之一,发病率随着年龄的增长而增高。肿瘤相关噬血细胞综合征起病凶险,临床症状错综复杂,易致误诊、漏诊,死亡率高。近年来,随着对疾病认识的不断提高,肿瘤相关噬血细胞综合征的诊断和治疗策略不断更新,但仍缺乏大规模前瞻性临床研究指导疾病的规范化诊断和治疗。随着越来越多新药的涌现和临床研究的陆续开展,肿瘤相关噬血细胞综合征的诊断和治疗将不断完善,最终达到改善患者预后的目的。

**[关键词]** 肿瘤相关噬血细胞综合征;诊断;治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.01.001

**[中图分类号]** R55 **[文献标志码]** A

### Diagnosis and treatment of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

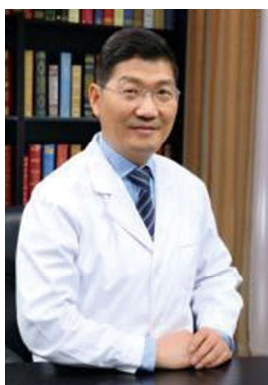
WANG Zhao WANG Jingshi

(Department of Hematology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050, China)

Corresponding author: WANG Zhao, E-mail: wangzhao@ccmu.edu.cn

**Abstract** Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a critical condition characterized by the undue activation of cytotoxic T lymphocytes, natural killer cells, and macrophages, resulting in excessive secretion of inflammatory cytokines. Malignancy is an important trigger of secondary HLH, and the incidence of malignancy-associated HLH (M-HLH) increases with age. M-HLH is a life-threatening disease with an interdisciplinary complex of symptoms, high incidence of misdiagnosis and mortality. In recent years, with increasing awareness to this disease, the diagnosis and treatment of M-HLH have been renewed constantly. However, there is still no consensus on the diagnostic criteria and treatment strategies due to lack of large-scale prospective studies. With emerging drugs and ongoing clinical trials, it's worth believing that the diagnosis and management of M-HLH will be optimized, which will ultimately improve prognosis.

**Key words** malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis; diagnosis; treatment



**专家简介:**王昭,医学博士、教授、主任医师、博士研究生导师。现任首都医科大学附属北京友谊医院血液内科主任,国际组织细胞协会噬血细胞综合征分会执行委员,中国医师协会血液科医师分会组织细胞疾病专业委员会主任委员,中国抗癌协会血液肿瘤专委会 EB 病毒工作组组长,中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组副组长。长期致力于噬血细胞综合征相关临床基础研究,自主研发早期诊断关键技术,获批国家发明专利授权 9 项,为精准治疗提供依据。研究成果以第一完成人获得中华医学科技奖二等奖、华夏医学科技奖二等奖、北京医学科技奖二等奖、中国“金桥奖”二等奖、北京市科学技术奖三等奖。以第一与通信作者在国内、外学术期刊上发表论文 260 余篇。

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81871633);首都卫生发展科研专项重点攻关项目(No:首发 2020-1-2022)

<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:wangzhao@ccmu.edu.cn

噬血细胞综合征又称噬血细胞性淋巴瘤组织增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种由于各种诱因导致的细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和巨噬细胞异常激活,增殖失控,释放大炎症因子引起的过度炎症反应综合征。临床表现为持续发热、全血细胞减少和肝脾肿大,骨髓、肝脾、淋巴结等组织可见噬血现象。按照是否存在HLH相关基因缺陷,可分为原发性HLH和继发性HLH两类。原发性HLH好发于2岁以内儿童,而继发性HLH可见于任何年龄,多由感染、肿瘤、自身免疫性疾病等诱发,其中肿瘤相关HLH发病率随着年龄的增长而增高,尤以血液系统肿瘤多见。由于肿瘤本身与HLH在临床特征上存在许多交叉重叠之处,易导致误诊、漏诊。若不能及时有效地早期干预,肿瘤相关HLH中位生存时间不足2个月。随着对疾病认识的不断深入,肿瘤相关HLH的诊断和治疗不断改进和完善。

## 1 定义与分类

### 1.1 肿瘤相关HLH的定义

肿瘤相关HLH是指在肿瘤诊断时、复发进展时或者在疾病治疗过程中出现的HLH,约占成人HLH的50.0%,其中T/NK细胞淋巴瘤占35.2%,B细胞淋巴瘤占31.8%,白血病占6.4%,霍奇金淋巴瘤占5.8%,而实体肿瘤仅占3.1%<sup>[1]</sup>。在西方国家和日本弥漫大B细胞淋巴瘤是导致肿瘤相关HLH的常见诱因,在中国和韩国则以T细胞淋巴瘤为主,包括结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)、间变大细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤、肝脾和皮肤 $\gamma\delta$ -T细胞淋巴瘤等。

### 1.2 肿瘤相关HLH的分类

根据发生诱因的不同,肿瘤相关HLH可分为以下3种类型<sup>[2]</sup>。

①肿瘤直接导致的HLH:肿瘤疾病本身直接导致的HLH,可发生于疾病诊断前,也可在疾病诊断同时发生,或者在疾病复发、进展时出现,以淋巴瘤相关HLH最为常见。可能与肿瘤本身或者肿瘤抗原刺激导致免疫调节异常分泌大量细胞因子,如IL-6、IL-1、IFN- $\gamma$ 等导致的高炎症因子状态有关。

②感染导致的HLH:多在肿瘤治疗过程中出现。由于肿瘤疾病本身或者针对原发疾病的放疗后机体免疫功能受到抑制,细菌、真菌和病毒等病原微生物的机会性感染,刺激机体导致免疫调节功能异常,从而诱发HLH。对于EB病毒感染患者,需要充分鉴别是免疫抑制状态下的EB病毒再

激活,还是EB病毒阳性肿瘤疾病进展的表现。

③免疫治疗诱发的HLH<sup>[3-4]</sup>:是指发生于嵌合抗原受体T(chimeric antigen receptor-T, CAR-T)细胞疗法、免疫检查点抑制剂、免疫调节剂及双特异性抗体等治疗后的HLH。据美国国立卫生研究院报道,52例CAR-T细胞治疗后出现细胞因子释放综合征的患者中21例进展为HLH,其临床表现与巨噬细胞活化综合征/HLH类似,IL-6抑制剂治疗有效。WHO个人病例安全报告数据显示,免疫检查点抑制剂相关HLH可能与治疗导致的T细胞异常活化有关,发生率为0.03%~0.40%,以黑色素瘤和肺癌最为多见。

## 2 诊断标准

目前对于肿瘤相关HLH的诊断,临床上广泛采用HLH-2004诊断标准<sup>[5]</sup>。即在具有明确病理诊断的基础上,除外原发性HLH,符合HLH-2004诊断标准8条指标中的5条或以上,即可诊断为肿瘤相关HLH。

HLH-2004诊断标准如下:符合以下8条指标中的5条或以上:①发热:持续时间>7d,最高体温>38.5℃;②脾大;③ $\geq 2$ 系血细胞减少:Hb<90g/L,ANC< $1.0 \times 10^9/L$ ,PLT< $100 \times 10^9/L$ ;④高甘油三酯血症和(或)低纤维蛋白原血症:甘油三酯>3mmol/L或高于同年龄的3个标准差,纤维蛋白原<1.5g/L或低于同年龄的3个标准差;⑤在骨髓、肝、脾或淋巴结中发现噬血现象;⑥NK细胞活性降低;⑦血清铁蛋白 $\geq 500 \mu\text{g/L}$ ;⑧sCD25 $\geq 2400 \text{ U/mL}$ 。

由于肿瘤本身与HLH在临床特征上存在许多交叉重叠之处,且HLH-2004诊断标准是根据儿童HLH相关数据和儿科专家意见制定的,故对成人肿瘤相关HLH有一定局限性。虽然有学者提出HLH评分系统HScore及针对淋巴瘤相关HLH的诊断标准<sup>[6-7]</sup>,但尚未得到广泛公认。各项指标(如sCD25、血清铁蛋白和乳酸脱氢酶等)的动态监测更为重要<sup>[8]</sup>。近期一项多中心回顾性研究数据显示,sCD25>3900U/mL和铁蛋白>1000ng/mL对于肿瘤相关HLH的诊断敏感性达84%,特异性达81%,有助于初发肿瘤相关HLH的早期诊断和预后判断<sup>[9]</sup>。此外,sCD25/血清铁蛋白比值和特征性的细胞因子谱(如IFN- $\gamma$ 、CXCL9、IL-10)均有助于协助诊断<sup>[10-11]</sup>。

## 3 治疗

肿瘤相关HLH治疗主要包括2个方面:一方面是针对HLH的治疗,抑制炎症反应,改善器官

功能,控制 HLH 活动;另一方面是针对原发疾病的治疗,消除诱因,防止 HLH 复发。目前对于肿瘤相关 HLH 的治疗缺乏大规模随机对照研究,首要治疗是针对 HLH 还是原发病尚无明确结论。

### 3.1 淋巴瘤相关 HLH 的治疗

对于感染导致的 HLH 和免疫治疗诱发的 HLH,应积极祛除诱因;对于肿瘤直接导致的 HLH,若器官功能尚可,推荐给予兼顾 HLH 及淋巴瘤的含依托泊苷的联合化疗方案,如 DEP、DA-EPOCH 或 DEP 样方案;若器官功能较差,可考虑给予 HLH-94 方案或非细胞毒性药物治疗。待 HLH 缓解应积极过渡到标准的淋巴瘤治疗。

**3.1.1 HLH-94 方案** 目前公认的 HLH 标准一线治疗方案是 HLH-94 或 HLH-04 方案,淋巴瘤相关 HLH 患者,首选 HLH-94 方案诱导治疗<sup>[12]</sup>。对于成人,特别是伴合并症的老年人,《2019 年国际组织细胞协会成人 HLH 专家共识》<sup>[13]</sup>提出依托泊苷用药频率可减至每周 1 次,剂量可从 150 mg/m<sup>2</sup> 减至 50~100 mg/m<sup>2</sup>。

**3.1.2 DEP 方案** DEP 方案是指包含脂质体多柔比星、依托泊苷和甲泼尼龙的联合化疗方案<sup>[14]</sup>。淋巴瘤相关 HLH 患者推荐给予剂量调整 DEP 方案<sup>[15]</sup>:脂质体多柔比星 35 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天(可根据患者器官功能及年龄调整剂量);甲泼尼龙 2 mg/kg,第 1~3 天,0.75 mg/kg,第 4~7 天,0.25 mg/kg,第 8~10 天,0.1 mg/kg,第 11~14 天;2 周重复一次。研究证实,DEP 方案初始诱导治疗的 2 周及 4 周客观缓解率均优于 HLH-94 方案;对于 HLH-94 方案无效的难治性淋巴瘤相关 HLH,DEP 方案也有较好的二次应答率<sup>[16-17]</sup>。

**3.1.3 其他含依托泊苷的化疗方案** 对体能状态较好的淋巴瘤相关 HLH 患者,可采用含依托泊苷的多药联合化疗方案<sup>[18-19]</sup>,如 Ru-DEP、L-DEP、Ru-DED、DA-EPOCH 等,疗效可能优于 HLH-94 方案。

**3.1.4 其他治疗 HLH 的新药物** 如 JAK1/2 抑制剂(芦可替尼)、IFN- $\gamma$  抑制剂(伊帕伐单抗)、CD52 单抗(阿伦单抗)、IL-1 受体拮抗剂(阿那白滞素)等均在 HLH 中获得一定疗效<sup>[20-23]</sup>,但在淋巴瘤相关 HLH 中尚缺乏前瞻性临床研究。

**3.1.5 中枢神经系统预防/治疗** 侵袭性淋巴瘤患者需评估中枢神经系统累及情况,给予腰椎穿刺及预防性鞘内注射。根据年龄调整大剂量甲氨蝶呤可用于部分患者预防中枢复发,但老年患者对此

治疗耐受较差。

**3.1.6 造血干细胞移植** 对于淋巴瘤疗效评估达完全缓解者,建议尽早行自体造血干细胞移植改善预后。HLH 反复发作、合并 HLH 的难治/复发淋巴瘤或者高度侵袭性淋巴瘤患者应考虑异基因造血干细胞移植<sup>[15]</sup>。

### 3.2 其他肿瘤相关性 HLH 的治疗

除外淋巴瘤相关 HLH,其他肿瘤相关性 HLH 较为少见,由于病例数量有限,缺乏前瞻性研究,确诊后应优先进行针对 HLH 的治疗还是针对原发病的治疗尚无定论,可以引既往案例为鉴,总结归纳前人的临床经验,治疗过程中应及时进行疗效评估,对于治疗效果不佳的患者,及时更换治疗方案。

肿瘤相关 HLH 是一种进展迅速的高致死性疾病,起病凶险,预后差。由于缺乏大规模前瞻性随机对照临床研究,肿瘤相关 HLH 的治疗目前仍缺乏标准的治疗方案。随着越来越多新药的涌现和临床研究的陆续开展,肿瘤相关 HLH 的诊断和治疗将不断完善。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. Lancet, 2014, 36: 1503-1516.
- [2] Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(3): e217-e227.
- [3] Lichtenstein DA, Schischlik F, Shao L, et al. Characterization of HLH-like manifestations as a CRS variant in patients receiving CD22 CAR T cells[J]. Blood, 2021, 138(24): 2469-2484.
- [4] Nosedà R, Bertoli R, Müller L, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 117.
- [5] 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.
- [6] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9): 2613-2620.
- [7] Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan[J]. Rinsho Ketsueki, 1999, 40(7): 542-549.
- [8] 金志丽,王旖旎,胡亮钉,等.血清铁蛋白升高在成人

- 噬血细胞综合征诊断中的作用[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(9): 717-720.
- [9] Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1098-1110.
- [10] Maruoka H, Inoue D, Takiuchi Y, et al. IP-10/CXCL10 and MIG/CXCL9 as novel markers for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 393-401.
- [11] Teruya-Feldstein J, Tosato G, Jaffe ES. The role of chemokines in Hodgkin's disease[J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38: 363-71.
- [12] Henter JI, Aricò 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.
- [13] 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.
- [14] 王旖旎, 王昭. 《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[J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(5): 351-353.
- [15] Pi Y, Wang J, Zhou H, et al. Modified DEP regimen as induction therapy for lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a prospective, multicenter study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, Epub ahead of print.
- [16] 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.
- [17] La Rosée P. First prospective clinical trial in adult HLH[J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2169-2171.
- [18] 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.
- [19] Liang JH, Wang L, Zhu HY, et al. Dose-adjusted EP-OCH 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.
- [20] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5): e210-e212.
- [21] Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1811-1822.
- [22] Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(1): 101-109.
- [23] Wohlfarth P, Agis H, Gualdoni GA, et al. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra, intravenous immunoglobulin, and corticosteroids in the management of critically ill adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(9): 723-731.

(收稿日期: 2022-11-19)