

淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022年版)

中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组
中国噬血细胞综合征专家联盟

通信作者:王昭,首都医科大学附属北京友谊医院血液科,北京 100050, Email:
wangzhao@cmmu.edu.cn;石远凯,中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科,北京 100021,
Email:syunkai@yahoo.cn

【摘要】 噬血细胞综合征是一种由于各种诱因导致的细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞过度活化,并刺激单核巨噬系统,分泌大量炎性细胞因子的危重疾病。淋巴瘤是导致继发噬血细胞综合征的重要病因之一。近年,随着对疾病认识的深入、检测手段的提高及新药的问世,淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊断和治疗体系逐渐完善。为更好地指导我国医师的临床实践,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会、中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组以及中国噬血细胞综合征专家联盟,基于2018版《淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识》,结合新进展,对疾病的分类及治疗进行了修订,增加了中枢神经系统受累的解读,旨在规范和提高我国淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊治水平。

【关键词】 淋巴瘤; 噬血细胞综合征; 诊断; 治疗; 专家共识

基金项目:国家自然科学基金(81871633);首都卫生发展科研专项重点攻关项目(首发2020-1-2022)

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome, HPS)又称噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH),是一种危重疾病,因各种诱因导致自然杀伤(natural killer, NK)细胞和细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)过度活化,并刺激巨噬细胞活化,分泌大量炎性细胞因子所致。淋巴瘤是继发HLH的常见诱因之一,发病率随着年龄的增长而增高^[1]。随着对疾病认识的深入、检测手段的提高及新药的问世,淋巴瘤相关HLH的诊断和治疗不断改进和完善。本次专家共识主要对疾病的分类及治疗部分进行了修订,增加了HLH中枢神经系统受累的解读。专家共识的更新对于规范和提高我国淋巴瘤相关HLH(lymphoma associated HLH, LA-HLH)的诊治水平具有重要意义。

一、定义与分类

(一)LA-HLH的定义^[2]

HLH是一组由原发或继发性免疫异常所致的过度炎症反应综合征。淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖,分泌大量炎性细胞因子,引起一系列炎症反应。临床以持续发热、全血细胞减少、肝脾肿大为主要表现,骨髓、淋巴结和肝脾组织中可见巨噬细胞吞噬血细胞现象(即噬血现象)。淋巴瘤诊疗过程中发生的HLH统称为LA-HLH。

(二)LA-HLH的分类

LA-HLH可以根据发生的时间和诱因两种方法进行分类:根据发生时间的区别,可分为“淋巴瘤诱发的HLH”和“化疗期间的HLH”^[3];根据HLH发生诱因的区别,可分为“淋巴瘤直接导致的HLH”“感染导致的HLH”及“免疫治疗诱发的HLH”。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211109-02490

收稿日期 2021-11-09 本文编辑 周阳

引用本文:中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组,中国噬血细胞综合征专家联盟.淋巴瘤相关噬血细胞综合征诊治中国专家共识(2022年版)[J].中华医学杂志,2022,102(24):1794-1801. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211109-02490.



1. 淋巴瘤直接导致的 HLH: 淋巴瘤疾病本身导致的 HLH。HLH 可发生于确诊淋巴瘤之前, 也可与淋巴瘤诊断同时发生, 或在淋巴瘤复发或进展时出现。淋巴瘤细胞分泌的细胞因子, 如白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 等导致的高炎症因子状态可能与 HLH 发生有关。这类 HLH 在 T/NK 细胞淋巴瘤最为多见, 其次为弥漫大 B 细胞淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤^[4]。

2. 感染导致的 HLH: 多在淋巴瘤治疗过程中出现。患者在治疗后机体免疫功能受到抑制, 常合并病毒感染、侵袭性真菌感染和一些细菌感染, 在感染的刺激下出现 HLH 的临床表现。该类型特别要关注 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 感染。

3. 免疫治疗诱发的 HLH^[5-8]: 淋巴瘤治疗过程中出现, 多发生于嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞 (CAR-T) 疗法或免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 治疗后, 亦可见于免疫调节剂、双特异性抗体 (bispecific T-cell engagers, BiTE) 等治疗后。欧洲血液和骨髓移植学会 (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 成员中心回顾性资料显示, CAR-T 治疗后 HLH 发生率为 3.48%, 其表现与巨噬细胞活化综合征 (macrophage activation syndrome, MAS)/HLH 类似。ICIs 应用后 HLH 发生可能与治疗导致 T 细胞异常活化有关, 世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 个人病例安全报告 (individual case safety reports, ICSRs) 数据显示, ICIs 应用后 HLH 发生率存在地区差异, 为 0.03%~0.40%, 含细胞毒 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4) 方案发生率高于程序性死亡受体 1 (programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (programmed death receptor ligand-1, PD-L1) 抑制剂; HLH 占血液系统不良反应的 15%, 与其他血液学毒性相比, 发病早且死亡率高。

二、诊断标准

(一) LA-HLH 诊断标准: 推荐采用国际组织细胞协会于 2004 年修订的 HLH-2004 标准^[9]。在具有明确病理诊断的淋巴瘤的基础上, 除外原发 HLH, 符合 HLH-2004 诊断标准 8 条指标中的 5 条或以上, LA-HLH 的诊断可以成立。

HLH-2004 诊断标准具体如下: 符合以下 8 条指标中的 5 条或以上: (1) 发热: 体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$, 持续 $>7\text{d}$; (2) 脾大; (3) 血细胞减少 (累及外周血两系

或三系): 血红蛋白 $<90\text{g/L}$ (<4 周龄婴儿, 血红蛋白 $<100\text{g/L}$), 血小板 $<100\times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $<1.0\times 10^9/\text{L}$ 且非骨髓造血功能减低所致; (4) 高甘油三酯血症和 (或) 低纤维蛋白原血症: 甘油三酯 $>3\text{mmol/L}$ 或高于同年龄的 3 个标准差, 纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ 或低于同年龄的 3 个标准差; (5) 在骨髓、脾、肝脏或淋巴结中发现噬血现象; (6) NK 细胞活性降低或缺如; (7) 血清铁蛋白升高: 铁蛋白 $\geq 500\mu\text{g/L}$; (8) 可溶性白细胞介素-2 受体 (soluble CD25, sCD25) 升高。

(二) 关于 LA-HLH 诊断标准的补充说明^[3,10]

1. 虽然有学者提出了 HLH 评分系统 HScore 及针对 LA-HLH 亚型的诊断标准^[11-12], 但尚未得到广泛公认。HLH-2004 诊断标准仍是目前临床诊断 HLH 应该遵循的原则。

2. 淋巴瘤疾病本身与 HLH 在临床特征上有很多交叉重叠之处 [如发热、血细胞减少、肝脾肿大、铁蛋白升高、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高等], 对于临床进展快、短期内出现器官功能衰竭的患者, 需警惕 HLH 可能。但应避免诊断扩大化, 各项指标 (如 sCD25、血清铁蛋白和 LDH 等) 的动态监测更为重要。在淋巴瘤患者组织中找到噬血现象, 高度提示 HLH 的可能, sCD25/血清铁蛋白比值显著升高也是诊断 LA-HLH 的预警指标^[13]。HLH 相关细胞因子谱, 如 IL-6、IL-10 等^[14], 可以协助鉴别淋巴瘤患者是否同时合并了 HLH。

3. 正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography-computed tomography, PET/CT) 不能用于 LA-HLH 及其他类型 HLH 的鉴别诊断, 但可协助指导选取活检部位^[15]。流式细胞术 (flow cytometer, FCM) 可以快速发现骨髓中异常表型淋巴细胞, 提示存在淋巴瘤可能^[16], 但病理诊断仍是确诊金标准。

4. CAR-T 治疗相关 HLH 的诊断尚缺乏统一标准, 多数仍沿用 HLH-2004 标准。目前也有学者应用 2018 年 MD Anderson 癌症中心提出的针对 CAR-T 治疗相关 HLH 的诊断标准^[6], 即细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 过程中铁蛋白升高 $>10\ 000\mu\text{g/L}$, 伴以下至少两种器官毒性 [常见不良反应事件评价标准 (common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 4.0]: (1) ≥ 3 级血清胆红素、天冬氨酸转氨酶或丙氨酸转氨酶水平升高; (2) ≥ 3 级少尿或血清肌酐水平升高; (3) ≥ 3 级肺水肿; (4) 骨髓或器官中存在噬血细

胞。ICIs 相关 HLH 仍沿用 HLH-2004 诊断标准,国内专家对于其诊治亦提出了指导建议^[17]。

(三)关于 LA-HLH 的中枢神经系统(central nervous system, CNS)受累的补充说明^[18-19]

当患者出现意识障碍、头痛、头晕、癫痫发作、易激惹、精神异常、肢体活动异常等症状时,需考虑 CNS 受累可能。应积极完善脑脊液检查及头颅影像学检查,区分患者为淋巴瘤 CNS 受累、CNS 感染、HLH-CNS 受累或 CAR-T 治疗相关脑病综合征(CAR T-cell related encephalopathy syndrome, CRES)。脑脊液检查建议完善脑脊液常规、生物化学、细胞学(淋巴瘤细胞及噬血细胞)和病原学检查,脑脊液细胞因子、铁蛋白及 sCD25 检查可协助进一步鉴别是否存在 HLH-CNS 受累。脑脊液 FCM 可协助快速发现异常表型淋巴细胞。影像学检查首先推荐磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。

三、诊断流程

HLH 疾病进展迅速,死亡率高,因此及时发现 HLH 疑似患者,给予正确诊断至关重要。淋巴瘤与 HLH 既可以同时出现,也可能先后出现,两者之间既相互独立又密切相关。因此如何从淋巴瘤患者中发现 HLH,以及从 HLH 患者中寻找潜在淋巴

瘤是临床工作的重点。诊断 LA-HLH 建议遵循以下流程。

(一)确诊淋巴瘤的患者如何诊断 HLH^[2-3,10,20-22]

1. 及时发现疑似 HLH 患者并评估:淋巴瘤患者病程中出现持续发热、血细胞减少、肝脾肿大或不明原因的肝衰竭等 HLH 疑似症状,可按以下流程明确是否合并 HLH(图 1)。首次评估未满足诊断标准的疑似患者,需动态监测各项指标,短期内再评估。

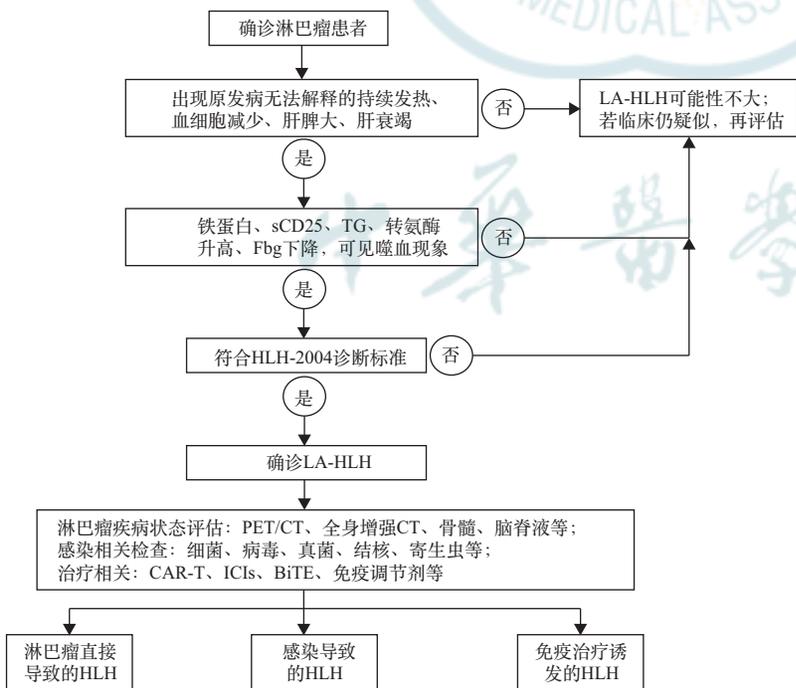
2. 判断 HLH 的诱因:确诊 LA-HLH 后需完善 HLH 诱因相关检查(图 1),指导后续治疗。诱因可能单独存在,也可能二者或三者同时存在,需进行全面评估。

(二)确诊 HLH 的患者如何筛查淋巴瘤或其他潜在病因

详见《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)》^[23],补充说明如下^[3,24-25]。

1. 关于 EBV:EBV 感染参与在各种类型 HLH 的疾病过程中,并非仅见于 EBV-HLH。在 LA-HLH 患者中,其可能是 HLH 的感染诱因,亦可能是 EBV 阳性淋巴瘤的疾病表现。对于外周血 EBV-DNA 阳性患者,建议完善 EBV 感染淋巴细胞亚群检测,协助判断为治疗后机体免疫功能受抑出现的 EBV 再激活,还是淋巴瘤进展所致。

2. 关于基因缺陷:HLH 患者确诊淋巴瘤后,若 HLH 相关功能学检查存在异常、有家族史或 HLH 反复发作时,推荐进行基因评估。HLH 相关功能学检查建议包括 NK 细胞活性和脱颗粒功能检测(NK 细胞和 CTL 细胞膜 ΔCD107a),颗粒酶 B、穿孔素、UNC 13D、SAP、XIAP 等蛋白表达量的检测。(1)许多 HLH 相关基因缺陷增加了淋巴瘤发生的风险^[26-27],如 SH2D1A、XIAP、MAGT1、CD27、CD70 等;当 HLH 患者同时存在已知的 HLH 缺陷基因和淋巴瘤时,仍应诊断为原发性 HLH。(2)部分淋巴瘤患者存在的遗传学异常可能与 HLH 高发相关^[28-29],如 ECSIT-T419C 突变与结外鼻型 NK/T 淋巴瘤发生 HLH 有关;存在 TIM-3 胚系突变的皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤患者较 TIM-3 无突变的患者更易发生 HLH。



注:sCD25为可溶性白细胞介素-2受体;TG为甘油三酯;Fbg为纤维蛋白原;PET/CT为正电子发射计算机断层显像;CAR-T为嵌合抗原受体T细胞;ICIs为免疫检查点抑制剂;BiTE为双特异性抗体

图1 淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LA-HLH)诊断流程

四、治疗

LA-HLH 的治疗分为两个方面^[3,22]:一方面是针对 HLH 的治疗,控制炎症反应,改善器官功能障碍,控制 HLH 活化进展;另一方面是针对淋巴瘤的治疗,消除 HLH 诱因,防止 HLH 复发。

(一)分层治疗策略

1. 对于 LA-HLH 的治疗应该先针对 HLH 还是先针对淋巴瘤,目前尚无循证学依据,需根据患者的不同状况决定。本专家共识推荐给予 HLH 诱因指导下的分层治疗,具体可参考图 2。

2. 补充说明:(1)对于“淋巴瘤直接导致的 HLH”,需评估患者器官功能;对于器官功能尚可的患者,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(脂质体阿霉素、依托泊苷、甲泼尼龙)、DA-EPOCH(依托泊苷、阿霉素、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松)或 DEP 样方案;对于器官功能较差的“脆弱”患者,可考虑给予 HLH-94 方案或非细胞毒性药物治疗。HLH 得到控制后应积极过渡到标准的淋巴瘤化疗,具体参见《中国淋巴瘤治疗指南》^[30]。

(2)对于“感染导致的 HLH”和“免疫治疗诱发的 HLH”,HLH 缓解、感染等诱因祛除后,可回归至既往的淋巴瘤治疗。

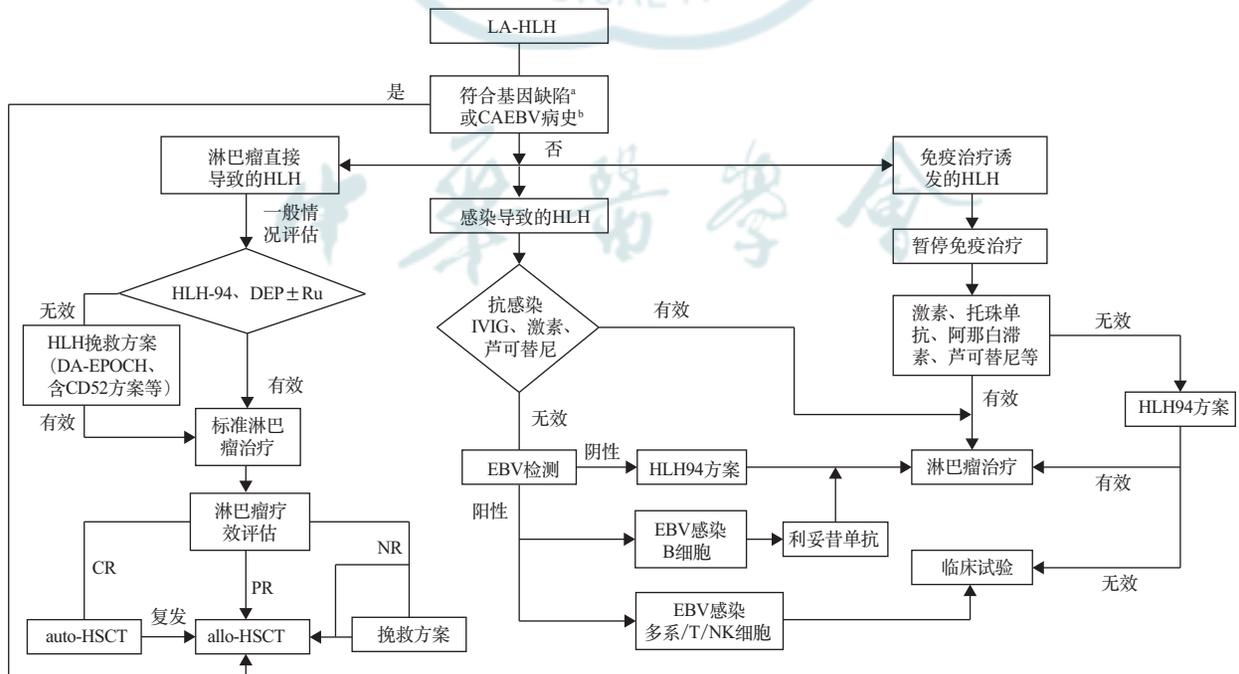
(3)LA-HLH 诊治过程中,上述诱因可能同时

或者先后出现,对于 HLH 治疗效果欠佳或者复发的患者,需再次进行诱因评估指导治疗,并判断患者是否需早期行异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)。

(二)治疗方案

1. HLH-94 方案:HLH-94 及 HLH-2004 方案是目前广泛应用的标准 HLH 治疗方案,由国际组织细胞协会于 1994 年制定^[31],2004 年修订^[9]。根据 HLH-94 和 HLH-2004 治疗方案的前瞻性临床研究结果,国际组织细胞协会不推荐 LA-HLH 患者使用 HLH-2004 方案进行诱导治疗。HLH-94 方案详见《中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022 年版)》^[23]。对于成人、尤其是伴有合并症的老年人^[32],2019 年国际组织细胞协会成人 HLH 专家共识^[33]提出依托泊苷(etoposide, VP-16)用药频率可以减至每周 1 次,剂量可以从 150 mg/m² 减至 50~100 mg/m²。

2. DEP 方案:DEP 方案是由脂质体多柔比星、VP-16 和甲泼尼龙组成的三药联合化疗方案^[34]。LA-HLH 患者推荐给予剂量调整 DEP 方案(NCT04077905):脂质体多柔比星 35 mg·m⁻²·d⁻¹,第 1 天。VP-16 100 mg·m⁻²·d⁻¹,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⁻¹·d⁻¹,第 1~3 天;0.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第 4~7 天;0.25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,



注:^a符合原发 HLH 诊断;^b确诊淋巴瘤前的既往病史;CAEBV 为慢性活动性 EB 病毒感染;DEP 为脂质体阿霉素+依托泊苷+甲泼尼龙方案;Ru 为芦可替尼;DA-EPOCH 为剂量调整 EPOCH 方案;CD52 单抗为阿伦单抗;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;NR 为无治疗反应;auto-HSCT 为自体造血干细胞移植;allo-HSCT 为异基因造血干细胞移植;IVIG 静脉输注丙种球蛋白;EBV 为 EB 病毒

图 2 淋巴瘤相关噬血细胞综合征(LA-HLH)治疗流程

第 8~10 天; $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 维持至下一疗程; 该方案可 2 周重复一次。与芦可替尼(ruxolitinib, Ru)或左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-asp)联合应用时, 脂质体多柔比星可减量至 25 mg/m^2 。DEP 方案可用于 LA-HLH 的初始诱导治疗, 也可用于 HLH-94 方案治疗无效的难治性患者。研究证实, DEP 方案初始诱导治疗的 2 周及 4 周总治疗反应率(overall response rate, ORR)均优于 HLH-94 方案; 在 HLH-94 方案无应答的难治性 LA-HLH 患者中也有较好的二次应答率^[35-36]。

3. 其他含依托泊苷的化疗方案: 对于体能状态较好的“淋巴瘤直接导致的 HLH”, 含 VP-16 的多药联合化疗方案^[37-38], 如 Ru-DEP、L-DEP(L-asp 联合 DEP)、Ru-DED(脂质体阿霉素、依托泊苷、地塞米松)、DA-EPOCH, 疗效可能优于 HLH-94 方案。与 DEP 方案联合应用时, 芦可替尼的成人推荐剂量为 10 mg/次、2 次/d。

4. 其他: HLH 的治疗新药物, 如 Janus 激酶(JAK)1/2 抑制剂(芦可替尼)、IFN- γ 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 患者中获得了一定的疗效^[39-42], 但在 LA-HLH 中尚缺乏前瞻性临床研究。细胞因子吸附治疗(细胞因子吸附柱或血浆置换)可能短期改善患者症状及器官功能^[43]。

5. 中枢神经系统治疗: 中枢神经系统累及患者, 给予腰椎穿刺及鞘内注射, 推荐选择含可透过血脑屏障的药物的方案治疗。

(三)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

1. 明确诊断为原发 HLH 的淋巴瘤患者, 以及有明确慢性活动性 EBV 感染(chronic active EBV infection, CAEBV)病史的淋巴瘤患者, 推荐早期行 allo-HSCT。移植应在患者 HLH 达到临床缓解后及早进行, 发病至移植的时间是影响预后的一个重要因素^[44]。HLH 反复发作, 合并 HLH 的难治/复发淋巴瘤、高度侵袭性淋巴瘤(NK/T 淋巴瘤、伯基特淋巴瘤)可考虑进行 allo-HSCT^[45-46]。

2. 对于“淋巴瘤直接导致的 HLH”患者, 经标准淋巴瘤治疗后, 进行淋巴瘤疗效评估, 完全缓解(complete remission, CR)患者, 若能够耐受强化治疗, 推荐行自体 HSCT (autologous HSCT, auto-HSCT)。部分缓解(partial response, PR)及无反应/疾病进展(no response/progressive disease, NR/PD)患者可考虑进行 allo-HSCT, 在移植前可给予挽

救治疗方案降低肿瘤负荷。对于“感染导致的 HLH”和“免疫治疗诱发的 HLH”, HLH 缓解后, 淋巴瘤移植推荐参考《中国淋巴瘤治疗指南》^[30]。

3. allo-HSCT 预处理方案及供者选择: 虽然在原发 HLH 及非恶性疾病相关 HLH 患者中减低强度预处理(reduced-intensity conditioning, RIC)似乎优于清髓预处理(myeloablative conditioning, MAC), 但对于 LA-HLH, 仍推荐根据淋巴瘤疾病特点选择预处理方案, MAC 可能更有利于控制原发病^[33]。在选择亲缘供者时应全面评估供者的 NK 细胞活性和脱颗粒功能, 进行 HLH 缺陷基因蛋白表达水平检测及 HLH 缺陷基因筛查, 并检测外周血单个核细胞及血浆/血清 EBV-DNA。

(四)支持治疗

HLH 患者常合并感染及多脏器功能受累。支持治疗的原则与 allo-HSCT 患者相似, 需包括真菌、病毒及卡氏肺子虫感染的预防, 防范中性粒细胞减少, 必要时给予静脉注射丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)。发生新出现的发热时, 需考虑机会性感染及 HLH 复发的可能, 并给予经验性广谱抗生素治疗^[3]。

HLH 患者常存在严重的血小板减少和凝血功能异常, 自发性出血风险高。治疗期间建议将血小板计数维持在 $30 \times 10^9/\text{L}$ 以上。对于急性出血患者可输注血小板、新鲜冰冻血浆、凝血酶原复合物、纤维蛋白原等, 必要时补充活化 VII 因子。粒系集落刺激因子需谨慎使用, 避免应用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子。重组人血小板生成素、艾曲波帕、海曲波帕等可在 HLH 治疗期间用于提升血小板计数。

LA-HLH 患者可能在疾病过程中, 由于炎症反应或可能的药物毒性损害, 出现或发展为心肺、肝、肾等多脏器功能不全。治疗前应充分评估患者的脏器储备功能, 并给予适当的对症支持治疗, 治疗过程中严密监测脏器功能。

五、疗效评价

HLH 诱导治疗期间, 建议每 2 周进行一次疗效评估, 疗效评价标准见表 1^[47]。淋巴瘤疗效评估参考《中国淋巴瘤治疗指南》^[30]。

六、预后

未经及时诊断及治疗的 LA-HLH, 中位生存时间低于 2 个月^[22]。与同类型淋巴瘤患者相比, 合并 HLH 的患者预后更差, 生存时间更短。早期诊断、分层治疗, 给予积极的器官功能支持, 可为患者后

表 1 噬血细胞综合征(HLH)疗效评价标准^[47]

| 疗效 | 标准 |
|----|---|
| CR | sCD25、血清铁蛋白、血细胞计数、甘油三酯、噬血现象、意识水平(有 CNS-HLH 者)均恢复正常范围 |
| PR | sCD25、血清铁蛋白、血细胞计数、甘油三酯、噬血现象、意识水平(有 CNS-HLH 者)中≥2 项症状/实验室指标改善 25% 以上, 个别指标需达到以下标准: (1)sCD25 水平下降 1/3 以上; (2)铁蛋白和甘油三酯下降 25% 以上; (3)不输血情况下:中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 者需增加 100% 并 $>0.5 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 $0.5 \sim 2.0 \times 10^9/L$ 者需增加 100% 并恢复正常; (4)丙氨酸转氨酶 $>400 U/L$ 者,需降低 50% 以上 |
| NR | 未达到上述标准 |

注:CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;NR 为无治疗反应;sCD25 为可溶性白细胞介素-2 受体;CNS-HLH 为中枢神经系统 HLH

续治疗创造条件。HSCT 能够改善部分患者预后。

共识编写委员会名单:

执笔专家:王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);石远凯(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科)

参与讨论专家(按照姓氏拼音排序):白鸥(吉林大学第一医院肿瘤中心血液科);郭涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科);黄慧强(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科);黄文荣(解放军总医院第五医学中心血液科);江明(新疆医科大学附属第一医院血液科);江倩(北京大学人民医院血液病研究所);克晓燕(北京大学第三医院血液科);李菲(南昌大学第一附属医院血液科);李建勇(南京医科大学第一附属医院血液科);刘丽宏(河北医科大学第四医院血液科);刘利(空军军医大学第二附属医院血液科);牛挺(四川大学华西医院血液科);任汉云(北京大学第一医院血液科);沈建箴(福建医科大学附属协和医院血液科);石远凯(中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科);宋玉琴(北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科);孙秀华(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科);谭获(广州医学院第一附属医院血液科);王昭(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);魏娜(首都医科大学附属北京友谊医院血液科);徐兵(厦门大学附属第一医院血液科);薛宏伟(青岛大学附属医院淋巴瘤科);张会来(天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤科);张明智(郑州大学第一附属医院肿瘤科);张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科);张曦(陆军军医大学第二附属医院血液科);赵东陆(哈尔滨血液病肿瘤研究所);赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科);曾云(昆明医科大学附属第一医院血液科);周凡(解放军北部战区总医院血液科);周辉(湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科);周剑峰(华中科技大学同济医学院同济医院血液科);朱尊民(河南省人民医院血液科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yao S, Wang Y, Sun Y, et al. Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 342. DOI: 10.1186/s13023-021-01976-1.
- [2] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic

lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 605-611. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.605.

- [3] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies[J]. *Haematologica*, 2015, 100(8): 997-1004. DOI: 10.3324/haematol.2015.123562.
- [4] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [5] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:524. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00524.
- [6] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [7] Davis EJ, Salem JE, Young A, et al. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Oncologist*, 2019, 24(5): 584-588. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0574.
- [8] 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. DOI: 10.1186/s40425-019-0598-9.
- [9] 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.
- [10] Tamamyan GN, Kantarjian HM, Ning J, et al. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: relation to hemophagocytosis, characteristics, and outcomes[J]. *Cancer*, 2016, 122(18): 2857-2866. DOI: 10.1002/cncr.30084.
- [11] 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. DOI: 10.1002/art.38690.
- [12] Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in



- Japan[J]. *Rinsho Ketsueki*, 1999, 40(7):542-549.
- [13] Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(5): 821-826. DOI: 10.1007/s00277-013-1925-8.
- [14] Xie M, Li L, Zhu L, et al. An effective diagnostic index for lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. *QJM*, 2018, 111(8):541-547. DOI: 10.1093/qjmed/hcy103.
- [15] Wang J, Wang D, Zhang Q, et al. The significance of pre-therapeutic F-18-FDG PET-CT in lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis when pathological evidence is unavailable[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(4):859-871. DOI: 10.1007/s00432-015-2094-z.
- [16] 张文丽, 许蕾, 张倩, 等. 流式细胞分析对以噬血细胞综合征为首发症状的非霍奇金淋巴瘤的诊断价值分析[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(12): 976-981. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200605-00560.
- [17] Zhuang J, Du J, Guo X, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for immune checkpoint inhibitor-related hematological adverse events[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 799-804. DOI: 10.1111/1759-7714.13281.
- [18] Horne A, Wickström R, Jordan MB, et al. How to treat involvement of the central nervous system in hemophagocytic lymphohistiocytosis? [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(1): 3. DOI: 10.1007/s11940-017-0439-4.
- [19] Cai G, Wang Y, Liu X, et al. Central nervous system involvement in adults with haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center study[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(8): 1279-1285. DOI: 10.1007/s00277-017-3035-5.
- [20] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2011, 118(15):4041-4052. DOI: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- [21] Zhang J, Wang Y, Wu L, et al. Application of an improved flow cytometry-based NK cell activity assay in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(6):828-834. DOI: 10.1007/s12185-017-2195-3.
- [22] 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.
- [23] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(20): 1492-1499. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220310-00488.
- [24] Lehmborg K, Ehl S. Diagnostic evaluation of patients with suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(3): 275-287. DOI: 10.1111/bjh.12138.
- [25] Lehmborg K, Sprekels B, Nichols KE, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 539-549. DOI: 10.1111/bjh.13462.
- [26] Allen CE, McClain KL. Pathophysiology and epidemiology of hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 177-182. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.177.
- [27] Ghosh S, Köstel Bal S, Edwards E, et al. Extended clinical and immunological phenotype and transplant outcome in CD27 and CD70 deficiency[J]. *Blood*, 2020, 136(23): 2638-2655. DOI: 10.1182/blood.2020006738.
- [28] Wen H, Ma H, Cai Q, et al. Recurrent ECSIT mutation encoding V140A triggers hyperinflammation and promotes hemophagocytic syndrome in extranodal NK/T cell lymphoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(2): 154-164. DOI: 10.1038/nm.4456.
- [29] Gayden T, Sepulveda FE, Khuong-Quang DA, et al. Germline HAVCR2 mutations altering TIM-3 characterize subcutaneous panniculitis-like T cell lymphomas with hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1650-1657. DOI: 10.1038/s41588-018-0251-4.
- [30] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(7): 707-735. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382.
- [31] 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. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199705)28:5<342::aid-mpo3>3.0.co;2-h.
- [32] 王旂旎, 王昭. 《成人噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症诊治建议》解读[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(24): 1917-1920. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191202-02623.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] La Rosée P. First prospective clinical trial in adult HLH[J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2169-2171. DOI: 10.1182/blood-2015-09-666503.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Haematologica*, 2020, 105(5):e210-e212. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471.
- [40] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911326.



- [41] 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. DOI: 10.1002/psc.24188.
- [42] 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. DOI: 10.1177/0885066617711386.
- [43] Rademacher JG, Wulf G, Koziolok 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.
- [44] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient[J]. *Blood*, 2015, 125(19):2908-2914. DOI: 10.1182/blood-2015-01-551622.
- [45] 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.
- [46] Jia J, Song Y, Lin N, et al. Clinical features and survival of extranodal natural killer/T cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(12): 2023-2031. DOI: 10.1007/s00277-016-2805-9.
- [47] 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. DOI: 10.1002/psc.24188.

· 文献速览 ·

EB 病毒阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤非特指型临床病理特点和生存分析

Bourbon E, Maucort-Boulch D, Fontaine J, et al. Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(16): 3227-3239. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004515.

EB 病毒 (EBV) 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤非特指型 (EBV⁺DLBCL-NOS) 是一种少见病, 2003 年首次被报道, 2008 年世界卫生组织 (WHO) 分类中暂命名为老年 EBV⁺DLBCL, 2016 年 WHO 分类中正式命名为 EBV⁺DLBCL-NOS。其发病率在亚洲和拉丁美洲国家 (4.7%~28.0%) 稍高于西方国家 (4.4%~5.8%)。与 EBV⁻DLBCL 相比, EBV⁺DLBCL 是否预后更差, 不同研究结果报道存在差异, 可能与纳入患者的年龄、地域以及 EB 病毒编码的小 RNA (EBER)⁺ 肿瘤细胞比例不同有关。2016 年 WHO 标准中规定 EBER 阳性率 >80%, 该研究为符合该诊断标准的最大的回顾性队列研究。纳入了 2006 年至 2019 年在法国 Lyon-Sud 大学医院诊断的 1 696 例 DLBCL-NOS 患者中的 70 例 EBV⁺DLBCL-NOS 患者 (患病率为 4.1%)。诊断时中位年龄为 68.5 岁; 79% 的患者为进展期 (III~IV 期), 48% 存在结外病变, 14% 合并了噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (HLH) (诊断时 8 例, 治疗期间 1 例)。组织病理 46 例表现为多形性, 21 例为单形性; 均为非生发中心 B 细胞表型, 多数肿瘤细胞表达 CD30 和程序性死亡配体 1 (分别为 98% 和 95%)。EBV 潜伏感染类型, 88% 为 II 型, 12% 为 III 型。在治疗方面, 59% 的患者接受了免疫化疗, 22% 接受了化

疗, 19% 因高龄和体能状态差仅接受了姑息治疗。中位随访 48 个月, 5 年无进展生存率和总生存率分别为 52.7% 和 54.8%。在多因素分析中, 年龄较大 (>50 岁) 和合并 HLH 与无进展生存期和总生存期较短相关。进一步比较接受标准治疗 (免疫化疗或化疗) 的 56 例 EBV⁺DLBCL-NOS 患者与 425 例 EBV⁻DLBCL-NOS 患者的无进展生存率和总生存率, 在年轻患者中, EBV 状态对其无进展生存率和总生存率的影响均无统计学意义 (5 年无进展生存率: EBV⁺ 比 EBV⁻ 患者为 91.3% 比 69.0%, $P=0.066$; 5 年总生存率: EBV⁺ 比 EBV⁻ 患者为 91.3% 比 83.8%, $P=0.438$); 但在 >50 岁的患者中, 两组 5 年无进展生存率差异无统计学意义 (47.9% 比 45.8%, $P=0.405$), EBV⁺ 患者 5 年总生存率更低 (53.0% 比 60.8%, $P=0.038$)。

该研究表明, EBV⁺DLBCL-NOS 似乎存在一定的异质性。在组织学表现方面具有两种不同的模式; 在临床方面, 与年轻患者及 EBV⁻DLBCL-NOS 患者相比, 老年患者的病程更具侵袭性。未来需要对 EBV⁺DLBCL-NOS 分子机制进行更深入的研究, 开发 EBV 特异性的治疗方案。

(编译: 魏娜 首都医科大学附属北京友谊医院血液科)