

· 老年人血液疾病专栏 ·

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

郝杰¹, 赵明哲³, 刘占云¹, 刘振宇¹, 李良群¹, 张本田¹, 郭琼¹, 陈瑜², 赵维莅², 王黎^{2*}

(¹上海市北站医院血液科, 上海 200070; ²上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 200025; ³浙江省金华市中心医院血液科, 金华 321000)

【摘要】目的 探讨非霍奇金淋巴瘤相关性噬血细胞综合征(LAHS)的临床特点、治疗和预后。**方法** 回顾性分析2005年1月至2013年12月上海交通大学附属瑞金医院血液科收治的32例LAHS患者的临床资料。用Kaplan-Meier法分析患者的总生存时间, 应用Cox相关模型对可能影响生存的14项因素进行回归分析。**结果** 32例患者中, 国际预后指数(IPI)评分高危(4~5分)有7例(22%)。淋巴瘤病理分型以T细胞或自然杀伤细胞(NK)/T细胞型为主。32例患者中, 有23例接受了含有依托泊苷的化疗方案, 其中完全缓解(CR)8例(35%), 部分缓解(PR)6例(26%), 总有效率(ORR)达61%。有9例患者未接受联合依托泊苷的化疗方案, CR仅1例(11%), 无患者达PR, 两组比较, 疗效有统计学差异($\chi^2 = 4.874$, $P = 0.036$)。本研究中, 32例非霍奇金LAHS的患者中位生存时间为122d(95%CI: 79.0~165.0), 多因素分析结果显示未达CR($P = 0.001$)和纤维蛋白原(Fg)低于正常($< 1.5\text{g/L}$, $P = 0.031$)是影响患者总生存率的相关预后因素。**结论** LAHS常伴有多个脏器受损的表现, 病情进展迅速, 预后差。含有依托泊苷的化疗方案, 有助于改善患者的治疗效果。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤相关性噬血细胞综合征; 治疗; 预后

【中图分类号】 R551.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.187

Clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin's lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: report of 32 cases

HAO Jie¹, ZHAO Ming-Zhe³, LIU Zhan-Yun¹, LIU Zhen-Yu¹, LI Liang-Qun¹, ZHANG Ben-Tian¹, GUO Qiong¹, CHEN Yu², ZHAO Wei-Li², WANG Li^{2*}

(¹Department of Hematology, Beizhan Hospital, Shanghai 200070, China; ²Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; ³Department of Hematology, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features, treatment efficiency and prognosis of non-Hodgkin's lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS). **Methods** Clinical data of 32 LAHS patients treated in the Department of Hematology in Ruijin Hospital from January 2005 to December 2013 were retrospectively collected. Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate survival functions. Cox regression model was performed to evaluate 14 factors affecting survival. **Results** Among the 32 patients, 7(22%) were of high risk (4-5 points) according to the international prognostic index (IPI). T-cell or natural killer (NK)/T cell subtypes were the most predominant pathological subtypes. Of the 23 patients who were treated with the regimens containing etoposide, 8 patients (35%) achieved complete remission (CR) and 6 patients (26%) partial remission (PR), with an overall response rate (ORR) of 61%. Of the 9 patients who were treated with the regimens without etoposide, only 1 patient (11%) achieved CR and none PR (0%). The regimens with etoposide were more efficient than those without etoposide ($\chi^2 = 4.874$, $P = 0.036$). The median overall survival (OS) of the cohort was 122 days (95%CI = 79.0165.0). Multivariate analysis showed that CR non-achievement ($P = 0.001$) and subnormal hypofibrinogenemia ($< 1.5\text{g/L}$, $P = 0.031$) were the predictive parameters for total survival rate. **Conclusion** LAHS is usually accompanied with multi-organ dysfunctions, and has rapid progression and poor prognosis. Regimens containing etoposide significantly improve the treatment outcome of those patients.

收稿日期: 2015-08-18; 修回日期: 2015-09-16

赵明哲, 为并列第一作者

通信作者: 王黎, E-mail: wl_wangdong@126.com

【Key words】 non-Hodgkin's lymphoma-associated hemophagocytic syndrome; treatment; prognosis

Corresponding author: WANG Li, E-mail: wl_wangdong@126.com

噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS) 是一类以组织细胞增多、全身发热、肝脾肿大、全血细胞减少、肝功能异常、凝血功能障碍为临床特征[1]的疾病。成人噬血细胞综合征多与感染、严重的自身免疫性疾病或血液系统恶性肿瘤有关,在血液系统肿瘤中又以非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 较为多见[2]。非霍奇金淋巴瘤相关性噬血细胞综合征 (non-Hodgkin's lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, LAHS) 多伴发于T细胞淋巴瘤 (T cell lymphoma's, TCL) 或自然杀伤细胞/T细胞淋巴瘤 (natural killer/T cell lymphoma, NK/TCL), B细胞淋巴瘤较为少见[1,3,4]。由于LAHS在临床上少见,而且发病多以高热、肝脾肿大和血细胞减少等为突出表现,淋巴瘤表现并不明显,给原发疾病的诊断造成很大困难。现将收治的32例确诊的LAHS患者的临床资料进行回顾性分析,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2005年1月至2013年12月上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科收治的LAHS患者共32例,男24例,女8例;中位年龄35 (17~65) 岁。根据美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分,0~2分19例 (59%), 3~4分13例 (41%)。国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 评分,低、中危 (0~3分) 25例 (78%), 高危 (4~5分) 7例 (22%)。

1.2 病理诊断和分型

本组患者没有霍奇金淋巴瘤。NHL按2008年WHO分型标准[5],其中侵袭性NK/TCL 10例,外周T细胞淋巴瘤-非特指型8例,弥漫大B细胞淋巴瘤5例,间变大细胞淋巴瘤4例,皮下脂膜炎样TCL 3例,血管免疫母细胞性TCL 1例,肠病相关TCL 1例。病理取材的部位:骨髓活检16例,外周淋巴结7例,皮肤3例,腹腔肿块2例,鼻咽部2例,腹膜后淋巴结2例。HPS的诊断依据国际组织细胞协会确定的诊断指南[6]。

1.3 疗效评价标准

按照淋巴瘤疗效评价标准进行疗效判断[7],患者分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable

disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD) 4类。HPS参照美国中西部协作组制订的疗效评价标准[8],将以下6项指标作为临床疗效评价的参考依据:(1)可溶性CD25 (sCD25);(2)血清铁蛋白;(3)血细胞计数;(4)甘油三酯;(5)噬血现象;(6)意识水平(如有中枢神经系统症状的HPS患者)。上述所有指标均恢复正常,定义为CR; ≥ 2 项改善 $> 25\%$,且其中各单项指标符合特定标准[sCD25下降 > 1.5 倍;铁蛋白和甘油三酯下降 $> 25\%$;不输血情况下,中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ 者,需增加1倍并达到 $> 0.5 \times 10^9/L$;中性粒细胞计数 $(0.5 \sim 2.0) \times 10^9/L$,需增加1倍并恢复正常;丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $> 400 U/L$ 者,需下降 $> 50\%$]者定义为PR。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0统计学软件进行处理。本研究的随访终点时间为患者死亡时间或者随访的截止时间 (2015年5月6日)。生存时间是指患者从诊断到随访终点的时间。采用Kaplan-Meier法计算累计生存率及中位生存时间,应用Cox相关模型进行多因素相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

本组病例年龄 ≤ 60 岁的患者29例,IPI评分0~3分25例,4~5分7例。所有患者均表现为外周血2系或3系受累[白细胞 $(0.7 \sim 6.3) \times 10^9/L$,血红蛋白 $58 \sim 113 g/L$,血小板 $(5 \sim 281) \times 10^9/L$],其中发生血细胞减少 ≥ 3 级(白细胞 $\leq 1.9 \times 10^9/L$ 和/或中性粒细胞 $\leq 0.9 \times 10^9/L$ 和/或血红蛋白 $\leq 79 g/L$ 和/或血小板 $\leq 49 \times 10^9/L$) 29例,出现甘油三酯升高 $(> 3 mmol/L)$ 7例,低纤维蛋白原血症 $(< 1.5 g/L)$ 12例,血清铁蛋白升高 $(> 500 \mu g/ml)$ 23例,骨髓涂片见噬血细胞28例,总胆红素升高 $(> 34.2 \mu mol/L)$ 12例,ALT升高 $(> 60 IU/L)$ 5例,乳酸脱氢酶升高 $(> 192 IU/L)$ 31例,凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 和 (或) 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 延长[PT $> 17 s$ 和 (或) APTT $> 60 s$] 2例。

2.2 治疗及结果

本组32例患者中,有23例接受了含有依托泊苷的化疗方案,9例未接受依托泊苷的治疗。含

有依托泊苷的方案有CHOPE(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松+依托泊苷)、ICE(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)、DPICE(地塞米松+培门冬酶+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷)、MPE(甲氨蝶呤+培门冬酶+依托泊苷)。无依托泊苷的方案主要是CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、COP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、FC(氟达拉滨+环磷酰胺)、激素、手术等。

23例采用联合依托泊苷的化疗方案中,9例患者诊断后疾病进展迅速,其中4例接受了1个疗程的化疗,5例化疗尚未完成就已死亡。其余14例患者经过治疗后,CR 8例(35%),PR 6例(26%),总有效率(overall response rate, ORR)为61%。未采用联合依托泊苷化疗方案的9例中,4例1疗程化疗后死亡,仅1例患者(弥漫大B细胞淋巴瘤)采用CHOP方案后达到CR(11%),无患者获得PR。两组疗效比较,联合依托泊苷有效率更高($\chi^2 = 4.874$, $P = 0.036$)。

2.3 多因素分析

选择年龄、性别、IPI评分、病理类型、中性粒细胞数、血红蛋白、血小板、总胆红素、ALT、甘油三酯、凝血酶原时间、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、铁蛋白、乳酸脱氢酶、治疗方法和治疗反应等进行多因素分析。32例患者的中位生存时间是122d(95%CI: 79.0~165.0);用Cox模型对多因素进行分析,结果显示,未达CR($P = 0.001$)和Fg < 1.5g/L($P = 0.031$)是生

存时间短的不良预后因素。但值得注意的是,LAHS患者的IPI评分与其生存时间长短无明显相关性($P = 0.822$, 表1)。

2.4 生存分析

为了进一步验证多因素统计的结果,根据患者是否获得CR或者诊断时的Fg水平进行分组,应用Kaplan-Meier方法分别进行生存分析,结果显示:治疗后获得CR的患者生存时间显著长于未获得CR的患者($P < 0.001$, 图1A),Fg正常的患者的生存时间显著长于Fg低于正常(< 1.5g/L)的患者($P = 0.025$, 图1B)。

3 讨论

HPS是一种以持续高热、严重的血细胞减少为临床特征的组织细胞反应性异常增多的少见综合征。HPS分为先天性和获得性两大类。与成人获得性HPS相关的常见疾病包括感染(尤其是EB病毒感染)、严重的免疫性疾病以及血液系统恶性肿瘤(以LAHS最为常见)等。LAHS最多见于TCL和NK/TCL^[3,4],可能与TCL和NK/TCL更多合并EB病毒感染有关。本组32例中TCL和NK/TCL型NHL 27例,占84%,B细胞型淋巴瘤5例(16%),与文献报道一致^[1,3,5,9]。

本组资料的病理取材部位表明,以骨髓标本明确淋巴瘤诊断的患者有16例(50%),远远超出外周淋巴结(22%)及其他部位标本(皮肤10%,腹腔肿块、鼻咽部和腹膜后淋巴结分别为6%),提示LAHS更易发生骨髓浸润。因此,对于无明显淋巴结

表1 与预后相关的多因素分析
Table 1 Multivariate analysis of the factors associated with prognosis

Factor	OR	95%CI	P value
Sex	1.791	0.672-4.777	0.244
Age > 60 years	1.383	0.319-6.003	0.665
IPI(4-5 points)	0.893	0.334-2.386	0.822
TC/NKC subtype	3.984	0.936-16.952	0.061
hypocytosis $\geq$ level 3	0.796	0.236-2.687	0.713
Triglycerides > 3mmol/L	0.392	0.133-1.154	0.089
Fibrinogen < 1.5g/L	2.434	1.084-5.465	0.031
Ferritin > 500 μ g/ml	0.905	0.389-2.106	0.816
Bone marrow involvement	1.682	0.396-7.148	0.481
Total bilirubin > 34.2 μ mol/L	1.223	0.539-2.777	0.630
ALT > 60IU/L	0.229	0.051-1.028	0.054
Lactic dehydrogenase > 192IU/L	1.000	0.000-78.013	1.000
Coagulation indicator[PT > 17s and(or) APTT > 60s]	7.236	0.808-64.769	0.077
Non-etoposide	0.573	0.244-1.349	0.202
CR non-achievement	0.078	0.017-0.349	0.001

IPI: International Prognostic Index; NKC: natural killer cell; ALT: alanine aminotransferase; PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; CR: complete remission

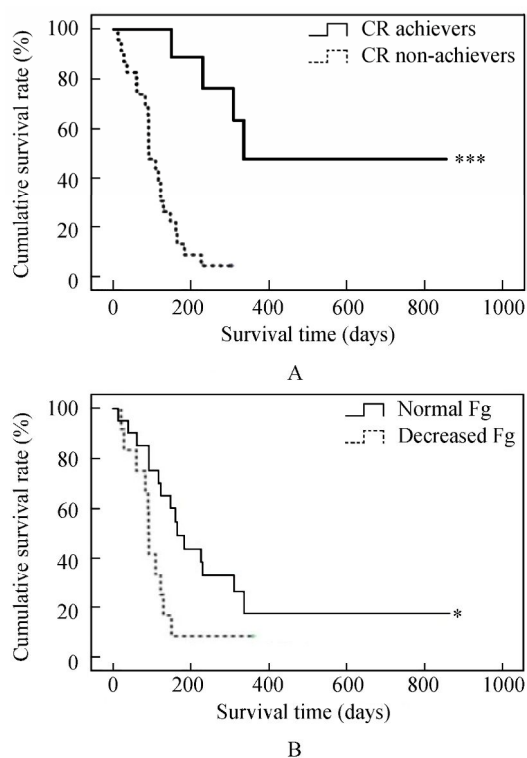


图1 LAHS患者的生存曲线

Figure 1 Survival curves of patients with LAHS
 LAHS: non-Hodgkin's lymphoma-associated hemophagocytic syndrome; CR: complete remission; Fg: fibrinogen. Compared with CR non-achievers, *** $P < 0.001$; compared with decreased Fg, * $P < 0.05$

肿大的HPS患者，骨髓活检具有很高的临床诊断意义，与文献报道一致^[9-11]。

合并LAHS患者的病情来势凶猛，进展迅速，在诊断明确后已发生多器官功能衰竭。这种临床表现是由于激活的T细胞和侵入组织的组织细胞分泌大量炎症细胞因子如IFN- 2γ 、TNF- α 、IL-6和IL-2引发机体过度炎症反应，是造成各种病理损害、产生各种临床症状如高热、高脂血症、肝功能异常和凝血异常的主要原因。淋巴瘤的骨髓浸润及细胞因子的直接作用导致造血功能抑制。细胞因子激活巨噬细胞，产生噬血现象，进一步加重三系血细胞减少^[11]。血清铁蛋白显著升高是HPS活动的指标^[12]。本组资料显示除了诊断中常见的发热、肝脾肿大、全血细胞减少等临床表现外，乳酸脱氢酶及铁蛋白增高、低纤维蛋白原、总胆红素升高明显，与文献相符，提示本组患者存在过度炎症反应。而ALT增高、高甘油三酯血症及PT和（或）APTT异常发生例数不多，提示LAHS过度炎症反应所造成靶器官的病理损害可能存在异质性，从而使患者的临床表现不尽相同。

对于LAHS没有满意的治疗方案，目前国内外还没有大宗样本LAHS疗效的报道，但较多的病例报告均认为LAHS预后差^[13]。联合化疗仍是治疗LAHS的主要方法。Imashuku等^[14]报道在临床实践

中一旦发现经评估临床病期、血清EBV基因组的拷贝数、EBV感染的细胞类型、染色体分析和筛选遗传性免疫缺陷病等认为HPS则属“高危”或对早期的免疫治疗无效，尽可能在诊断后4周内加用依托泊苷治疗，可有生存获益。王旖旎等^[15]报道采用脂质体多柔比星联合依托泊苷和大剂量甲强龙方案挽救性治疗41例成人难治性HPS，2周和4周后评估疗效ORR为78.1%；其中LAHS 20例，CR 3例，PR 12例，ORR为75.0%。本组32例LAHS患者中，23例采用联合依托泊苷的化疗方案，ORR为61%，明显高于9例未联合者（ORR为11%），提示尽早采用联合依托泊苷的化疗方案可以提高LAHS患者的疗效。

本组患者的中位生存时间是122d，明显高于国内文献报道的48d和67d^[13,15]，可能与本组病例采用联合依托泊苷化疗方案的治疗例数多有关。单因素统计结果以及患者的生存时间分析结果均表明，治疗后未达到CR和诊断时低Fg血症是提示预后不良的2个因素。然而，淋巴瘤领域常用的临床危险等级评分，IPI评分系统，对于LAHS患者的生存时间并不具有预后提示作用。这些结果均提示，伴发HPS的淋巴瘤与无HPS的淋巴瘤虽然在WHO的病理诊断上相同，但在疾病进程、临床表现及预后上均具有独特的特点，在预后评分上需选择合适的评分指标；另外，即使IPI评分低、中危的LAHS患者，生存时间与高危的患者无差异，预后仍然较差，尽早采用含有依托泊苷的方案化疗可有助于改善患者的生存。

总之，LAHS是一种临床上少见的症候群，其淋巴瘤的表现隐匿，诊断上具有一定的难度，疗效差。对发热、肝、脾肿大、血细胞减少伴有高乳酸脱氢酶、铁蛋白增高、低Fg、高胆红素血症的患者，要高度考虑LAHS。在无淋巴结肿大和无结外侵犯的患者，反复多部位骨髓活检，可提高诊断率，采用含有依托泊苷的方案化疗可改善患者生存。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Janka GE. Hemophagocytic syndromes—an update[J]. *Blood Rev*, 2014, 28(4): 135-142.
- [3] Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: 82-88.
- [4] Florena AM, Iannitto E, Quintini G, *et al.* Bone marrow

- biopsy in hemophagocytic syndrome[J]. Virchows Arch, 2002, 441(4): 335-344.
- [5] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 523-531.
- [6] 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.
- [7] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586.
- [8] 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.
- [9] Allory Y, Chailine 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.
- [10] 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.
- [11] Tong HY, Xiao F, Zhang FJ, *et al.* T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: clinical features and survival analysis[J]. Chin J Hematol, 2007, 28(10): 698-699. [佟红艳, 肖峰, 张凤娟, 等. 伴噬血细胞综合征的外周T细胞淋巴瘤临床特点及生存分析[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(10): 698-699.]
- [12] Feng H, Liu XJ, Li YF, *et al.* Clinical analysis of adult patients with hemophagocytic syndrome[J]. Cancer Res Clin, 2013, 25 (5): 332-335. [冯慧, 刘新建, 李玉富, 等. 成年人噬血细胞综合征18例临床分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2013, 25 (5): 332-335.]
- [13] Chen J, Wu Y, Tian H. Clinical features and treatment outcome of 28 patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome[J]. J Pract Med, 2007, 23(17): 2714-2716. [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] Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, 33(1): 35-39.
- [15] Wang YN, Huang WQ, Wei N, *et al.* Clinical study of DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(10): 901-904. [王旖旎, 黄文秋, 魏娜, 等. DEP方案挽救治疗成人难治性嗜血细胞综合征的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(10): 901-904.]
- (编辑: 刘子琪)