

# 淋巴瘤相关噬血细胞综合征的诊疗进展

张涵越, 周 慷\*

重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年4月13日; 发布日期: 2024年4月19日

## 摘要

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)是一种由于原发性或继发性免疫异常导致的一类罕见但致命的过度炎症反应综合征, 主要症状包括长期发热、血细胞减少、肝脾肿大。淋巴瘤相关噬血细胞综合征(Lymphoma Associated Hemophagocytic Syndrome, LAHS)患者多数病情危重、误诊率、延诊率和死亡率较高, 本文就LAHS诊断及治疗等方面进行综述, 旨在提高对LAHS的认识, 指导临床治疗。

## 关键词

噬血细胞综合征, 淋巴瘤, 诊断, 治疗

# Progress in Diagnosis and Treatment of Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome

Hanyue Zhang, Kang Zhou\*

Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 19<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Hemophagocytic syndrome (HPS), also known as hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), is a rare but fatal excessive inflammatory response syndrome caused by primary or secondary immune abnormalities. The main symptoms include long-term fever, cytopenia and hepatosplenomegaly. Most patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS) are in critical condition, with high misdiagnosis rate, delayed diagnosis rate and mortality rate, this article re-

\*通讯作者。

views the diagnosis and treatment of LAHS in order to improve the understanding of LAHS and guide clinical treatment.

## Keywords

Hemophagocytic Syndrome, Lymphoma, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

噬血细胞综合征是一种由于原发性或继发性免疫异常导致的细胞毒性 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞过度活化, 并刺激巨噬细胞活化, 分泌大量炎性细胞因子而引起的炎症反应, 作为一种疾病自 1952 年被首次命名[1]。根据病因 HLH 分为原发性(Primary HLH, pHLH)和继发性(Secondary HLH, sHLH)两类, 特定基因突变对 pHLH 的诊断至关重要, 研究发现 HLH 相关基因突变频率因国家而异, 总体来说 UNC13D 和 PRF1 的突变发生率最高[2]。而 sHLH 缺乏潜在的基因突变, 主要的触发因素主要有感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、药物、移植等, 可发生在任何年龄, 且比 pHLH 更为常见。恶性相关 HLH (Malignancy-Associated HLH, M-HLH)是成人中最常见的 sHLH 类型[3], 肿瘤细胞作为抗原刺激机体以及肿瘤细胞过度分泌促炎性因子, 或者在肿瘤的定向治疗, 例如造血干细胞移植(HSCT)、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗、免疫检查点抑制(ICI)治疗过程中进一步导致 T 细胞功能障碍和免疫稳态失衡, 降低患者触发 HLH 的阈值。成人 M-HLH 患者中又以患淋巴瘤最常见。LAHS 常常起病隐匿, 临床表现复杂, 常伴有多脏器受损的表现, 病情凶险, 进展迅速, 死亡率高, 中位生存期常常不到 2 个月[4] [5], 早期对 LAHS 的识别和治疗仍面临着极大的挑战, 需要进一步探索。

## 2. LAHS 的诊断

LAHS 的总生存率很低, 中位生存时间仅 43 天, LAHS 的诊断、治疗的延迟与不良预后密切相关, 诊断时间 > 20 天的 LAHS 的总生存率明显降低[4]。对于 LAHS 国际上仍没有公认的诊断标准, 因此目前认为在具有明确病理诊断的淋巴瘤基础上, 除外 pHLH, 符合 HLH-2004 诊断标准时 LAHS 诊断可以成立[6] [7]。近年来, 随着医学技术的发展和研究的深入, 对 LAHS 的诊断方法有了新的认识和进展。

LAHS 作为一种以细胞因子风暴为特征的疾病, 多种细胞因子密切参与其发病过程, 过去已有相关研究提出高水平的 IL-6 和 IL-10 以及 IFN- $\gamma$  可作为 LAHS 诊断参考、判断病情以及预后的实验室指标[8] [9]。2020 年的一项研究通过流式细胞术(FCM)对骨髓淋巴瘤细胞特征性免疫表型进行分析, 发现 FCM 对以 HLH 为首发临床表现的 LAHS 具有快速鉴别的优势, 对 LAHS 的诊断敏感度为 97.2%, 特异度 90.5% [10]。同年另一项研究关注了 2016 年和 2018 年的 LAHS 诊断, 结果显示, LAHS 患者组中的巨噬细胞上调, 强调了激活巨噬细胞活化对 LAHS 患者的重要性。一种 B7 家族共刺激分子 VSIG4 (V-set and immunoglobulin domain containing 4)能反应巨噬细胞的活化, Yuan 等人[11]对巨噬细胞特异性产生的血清可溶性 VSIG4 (sVSIG4)在 LAHS 诊断中的作用进行研究, 首次证明血清 sVSIG4 是区分 LAHS 和不患 HLH 的淋巴瘤患者的有用标志物, sVSIG4 浓度高于 2195 pg/ml 时, 诊断为 LAHS 的敏感性为 94.44%, 特异性为 94.87%。血清铁蛋白也是巨噬细胞活化的标志, 并通过非经典的融媒体途径分泌到血清中, CD25 是

一种跨膜蛋白, 在活化的 T 细胞表面上调, 并以可溶形式(sCD25)从细胞表面脱落, 可以在淋巴瘤和异常免疫激活的情况下升高[12], 2022 年, ZorefLorenz 等人[13]提出了优化的 HLH 炎症指数(OHI: sCD25 > 3900 U/mL 和血清铁蛋白大于 1000 ng/mL 的组合), 可作为提示 LAHS 发生的工具。此外, 还有有研究提出 sCD25/血清铁蛋白比值助于鉴别不同淋巴瘤亚型的 LAHS [14]。

Ren Q 等人[15]提出了 LAHS 中严重炎症风暴的其他可能性, ANG-4 在 NK/T-LAHS 患者中高表达, 可能通过与巨核细胞相互作用促进特异性血小板的产生, 通过分泌含有上调的 PF4 和下调的 PDGFs 的  $\alpha$ -颗粒来促进炎症的发展, 因此提出 ANG-4、PF4 和 PDGFs 作为诊断 NK/T-LAHS 的生物标志物的可能性。

直到 2022 年, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会修订了《淋巴瘤相关噬血综合征诊治中国专家共识》[7], 旨在规范和提高我国淋巴病相关疾病的诊治水平。到了 2023 年, 一项研究表明外周血中的淋巴细胞亚群激活剖面可能有助于 NK/T-LAHS 的诊断, 研究者观察到 HLADR + NK > 15.9%能更好地区分 NK/T-LAHS 与无 HLH 的 NKTCL 患者和健康供者, 这可能是诊断 NK/T-LAHS 患者的潜在生物标志物[16]。

上述这些针对改善 LAHS 诊断上的研究, 可以提示临床医生早期对 LAHS 的怀疑, 提高诊断的准确性, 但关于 LAHS 诊断的正式定义最终都需要大量前瞻性研究的验证。

### 3. LAHS 的预后影响因素

LAHS 的预后受多种因素影响, 包括诊断时间长、ECOG 评分高、黄疸等[4] [17]。近年来, 许多研究者开始关注 LAHS 的治疗方法以及其对患者预后的影响。不同亚组的 LAHS 患者的临床特征和预后因素存在差异, Na Li 团队[18]回顾性分析了 117 例 LAHS 患者的发现 T/NK-LAHS 比 B-LAHS 患者更加年轻, 发生全血细胞减少、低纤维蛋白原血症、LDH 浓度降低和肝功能障碍更加常见, 预后更差。

一项研究通过回顾性分析了 2018 年 1 月至 2021 年 1 月期间确诊的 30 例成人弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 相关噬血细胞综合征患者的临床资料, 探讨了 p53 和 c-Myc 表达对预后的影响。结果显示, p53 和 c-Myc 的表达水平可能与患者的炎症反应程度有关, 其中 p53 和 c-Myc 阳性可能表示患者存在较高的炎症反应。此外, 研究还发现, p53 和 c-Myc 阳性组患者的 12 个月总生存率显著低于 p53 和(或)c-Myc 阴性组。这一结果进一步证实了 p53 和 c-Myc 的表达水平对 DLBCL 相关噬血细胞综合征患者的预后具有重要影响。因此, 免疫组织化学法检测 p53、c-Myc 表达能够预测 DLBCL 相关噬血细胞综合征患者的预后, 特别是对于 p53 和 c-Myc 均阳性表达的患者, 其预后情况较差[19]。同年, Cheng W 等人[20]提出的 ALBI 评分[计算公式:  $(0.66 \times \log_{10} \text{胆红素}) - (0.085 \times \text{白蛋白})$ ]是预测伴有肝损伤 NHL-HLH 患者短期(30 天)和长期( $\geq 1$  年)生存的较好的预后工具, 并且与铁蛋白联合分析可显著提高预测价值。

综上所述, 无论是相关实验室指标或是评分系统均能为临床医生提供了重要的参考指标, 有助于制定更为个性化的治疗方案, 提高患者的生存率。然而, 其结论的普遍性和可推广性还需要进一步的研究来验证。

### 4. LAHS 治疗的研究进展

HLH 主要特征是高度但无效的免疫反应, 并分泌大量细胞因子介导组织损伤, 其治疗的核心是抑制过度活化的免疫系统, 包括使用免疫调节剂、免疫抑制剂、细胞抑制剂、T 细胞和细胞因子抗体[21]。然而, 由于该疾病的复杂性和多样性, 目前尚无特效治疗方法。作为 HLH 一线治疗的 HLH-94、HLH-2004 方案在 LAHS 中的作用存在持续的争论, 过去有研究表明, HLH-04 相对 HLH-94 方案并不能显著地改善患者预后[22]。依托泊苷作为 HLH-94/04 方案中的核心药物之一, 它通过选择性消融过度活化的 T 细胞和抑制单核巨噬细胞活化来减少过量的促炎因子的产生, 其在 HLH 中的治疗作用已经得到证实[23], 也能作用于淋巴瘤[24], 宋悦团队关注依托泊苷在 LAHS 初始治疗中的价值, 统过一项回顾性研究发现无

论是 HLH 导向还是淋巴瘤导向的治疗策略,在初始治疗中使用依托泊苷可以显著改善 LAHS 患者的预后[25]。

#### 4.1. DEP 方案

在 LAHS 的治疗反应率上, DEP 方案优于 HLH-94 方案,这可能与脂质体阿霉素同时作为治疗非霍奇金淋巴瘤的重要药物之一有关[26]。近年,一项前瞻性、多中心研究进一步探讨改良 DEP 方案(第 1 天脂质体阿霉素 35 mg/m<sup>2</sup>,依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup>;甲泼尼龙第 1~3 天 2 mg/kg,第 4~7 天 0.75 mg/kg,第 8~10 天 0.25 mg/kg,第 11~14 天 0.1 mg/kg)的疗效,该方案增加脂质体阿霉素剂量,减少甲泼尼龙剂量,延长依托泊苷使用时间间隔,进一步肯定了 DEP 方案对 LAHS 的诱导治疗是安全有效的[27]。

#### 4.2. Ruxolitinib (芦可替尼)

芦可替尼属于 JAK1/2 的选择性抑制剂,主要通过抑制 JAK-STAT1 途径抑制细胞因子的过度释放。芦可替尼在小鼠 HLH 模型中已被证实可以限制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的扩增,减少促炎因子的产生,但并不影响脱颗粒或细胞毒性,显著缓解 HLH 的临床和实验室表现,延长了生存期[28]。将芦可替尼用于治疗 LAHS 患者也可以提高患者的临床反应率,Zhou L 等人[29]通过回顾性分析发现 LAHS 患者中早期接受 R-DED (芦可替尼、多柔比星、依托泊苷、地塞米松)治疗方案比单独使用 HLH-94 方案治疗有更高的有效率(2 周有效率 83.3% vs 54.8%)和总体生存率(中位数 5 个月 vs 1.5 个月)。近期,一项前瞻性研究中观察到 Ru-D (芦可替尼联合地塞米松)方案在成人 LAHS 患者初始治疗中的有效性和安全性,并显著提高了患者短期生存率[30],这可能与使得患者有机会确诊淋巴瘤并过度到淋巴瘤导向的治疗相关,更有效的抗淋巴瘤治疗可能是改善长期生存率的关键策略。

地塞米松的使用是 HLH 治疗方案中不可或缺的成分,芦可替尼与地塞米松联用有助于恢复 HLH 的高细胞因子血症所介导的地塞米松耐药,增强地塞米松介导的淋巴毒性作用和减弱其他细胞因子介导的疾病进展[31]。另一方面,一项单中心试点试验提出芦可替尼作为依托泊苷和地塞米松的“节约策略”[32],联合地塞米松将减轻强化治疗时对依托泊苷的需求,从而减少药物不良反应(例如骨髓抑制)。基于这些研究不难看出芦可替尼将来成为 LAHS 一线治疗的巨大潜力。

#### 4.3. PD-1 单抗

ENKTL 通常与 EB 病毒(EBV)密切相关,在 EBV 相关的 NK/T 细胞淋巴瘤(NKTL)患者中,TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  表达增加,激活巨噬细胞并介导细胞因子风暴,导致 HLH 发生[33],该病死亡率高,缺乏标准的治疗方法。近年一项基于抗 PD-1 抗体在治疗 ENKTL-HLH 的多中心回顾性研究,与仅接受抗 ENKTL 序贯治疗组相比,在联合抗 PD-1 单抗治疗患者组中观察到更理想的总体缓解率(ORR; 45.5% vs 73.3%)和中位生存期(mOS; 1.5 个月 vs 5.2 个月),这可能与 PD-1 单抗对 EBV 的潜在清除作用以及恢复 CD8<sup>+</sup> T 细胞的细胞毒性功能有关[34]。

齐达胺(Chidamide; CHI)是一种新型表观遗传调节剂,可增加 PD-L1、MHCII 的表达水平,有助于 T 细胞识别和 PD-1/PD-L1 阻断治疗反应。Xu 等人[35]报告了辛替利单抗联合 CHI 方案治疗 ENKTL-HLH 的临床疗效,这种不含化疗药的新策略既能缓解 HLH,又能使原发病获益,可能成为 ENKTL-HLH 患者有希望的治疗选择。目前,针对 ENKTL-HLH 的治疗疗效和预后并不令人满意,在抗 HLH 以及淋巴瘤治疗基础上联用抗 PD-1 单抗可能是可能成为一种新的治疗策略。

#### 4.4. Tocilizumab (托珠单抗)

托珠单抗对 CRS 的显著疗效让研究者开始关注 IL-6 阻断对其他急性全身性炎症性疾病的有效性。一

些病例回顾观察到在常规治疗基础上运用托珠单抗对 sHLH 危重患者的有益效果[36] [37]。但最近的一项回顾性研究表明, 与常规治疗相比, 托珠单抗针对 sHLH 的疗效有限, 甚至于感染风险增加相关[38]。目前, 托珠单抗用于 sHLH 患者特别是 LAHS 的安全性和有效性仍需要更多的随机研究进行说明。

## 5. 总结与展望

在过去的十年中, LAHS 的研究取得了显著的进步。从临床特征、预后分析到治疗策略, 研究者们已经积累了大量有价值的数据和经验。这些研究不仅揭示了 LAHS 的复杂性和多样性, 也为改善患者的生存率和生活质量提供了可能。然而, 尽管我们对 LAHS 有了更深入的理解, 但仍有许多问题尚待解决。例如, 如何准确预测 LAHS 的发病风险和预后? 目前使用的治疗方法是否存在优化的空间? 这些问题都需要进一步的研究来解答。展望未来, 我们期待有更多的创新性研究来推动 LAHS 领域的发展。无论是新的诊断方法、更有效的治疗策略, 还是对 LAHS 病理机制的深入理解, 都将有助于改善患者的生活质量和预后。同时, 我们也希望看到更多关于 LAHS 与其他疾病关联性的研究, 以期发现新的治疗靶点和预防策略。

## 参考文献

- [1] Farquhar, J.W. and Claireaux, A.E. (1952) Familial Haemophagocytic Reticulosis. *Archives of Disease in Childhood*, **27**, 519-525. <https://doi.org/10.1136/adc.27.136.519>
- [2] Ishii, E. (2016) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*, **4**, Article 202648. <https://doi.org/10.3389/fped.2016.00047>
- [3] Yao, S., Wang, Y., Sun, Y., et al. (2021) Epidemiological Investigation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in China. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **16**, Article No. 342. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01976-1>
- [4] Chang, Y., Cui, M., Fu, X., et al. (2018) Lymphoma Associated Hemophagocytic Syndrome: A Single-Center Retrospective Study. *Oncology Letters*, **16**, 1275-1284. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8783>
- [5] Li, B., Guo, J., Li, T., et al. (2021) Clinical Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **21**, E198-E205. [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(21\)02106-6](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)02106-6)
- [6] Henter, J.I., Horne, A., Aric6, M., et al. (2007) HL-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **48**, 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [7] 王昭, 石远凯. 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.
- [8] Xie, M., Li, L., Zhu, L., et al. (2018) An Effective Diagnostic Index for Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*, **111**, 541-547. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy103>
- [9] Chen, C.L., Li, M.J., Liu, Y.N., et al. (2019) Expression and Its Implications of Th1/Th2 Cytokines and Lymphocyte Subsets in Adult Patients with Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chinese Journal of Hematology*, **40**, 777-779.
- [10] 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.
- [11] Yuan, S., Wang, Y., Luo, H., et al. (2020) Serum Soluble VSIG4 as a Surrogate Marker for the Diagnosis of Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology*, **189**, 72-83. <https://doi.org/10.1111/bjh.16299>
- [12] Hayden, A., Lin, M., Park, S., et al. (2017) Soluble Interleukin-2 Receptor Is a Sensitive Diagnostic Test in Adult HLH. *Blood Advances*, **1**, 2529-2534. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017012310>
- [13] Zoref-Lorenz, A., Murakami, J., Hofstetter, L., et al. (2022) An Improved Index for Diagnosis and Mortality Prediction in Malignancy-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **139**, 1098-1110. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012764>
- [14] Zou, H., He, L., Hue, Z., et al. (2023) Serum SCD25/Ferritin Ratio Combined with MCP-1 Is a Valid Predictor for Identifying LAHS with HLH as the First Manifestation. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 8521-8533. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04781-4>
- [15] Ren, Q., Chan, K.W., Huang, H., et al. (2020) Platelet-Derived  $\alpha$ -Granules Are Associated with Inflammation in Pa-

- tients with NK/T-Cell Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Cytokine*, **126**, Article ID: 154878. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154878>
- [16] He, Y.X., Gao, Y., Wang, X., *et al.* (2023) The Lymphocyte Subsets Activation Profiles in Peripheral Blood May Contribute to the Diagnosis of Natural Killer/T-Cell Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **142**, 6218. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-186496>
- [17] Lin, C.H., Shih, Y.H., Chen, T.C., *et al.* (2021) A Decade of Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Does the Outcome Improve? *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 5114. <https://doi.org/10.3390/jcm10215114>
- [18] Li, N., Jiang, M., Wu, W.C., *et al.* (2022) Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome: A Retrospective Study from a Single Center. *Hematology*, **27**, 909-916. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2113600>
- [19] 郑良达, 江文华, 王娴婷, 等. P53 和 C-Myc 表达对弥漫大 B 细胞淋巴瘤相关噬血细胞综合症的预后影响[J]. 中国现代医生, 2023, 61(25): 5-8, 13.
- [20] Cheng, W., Duan, L., Xu, J., *et al.* (2023) Prognostic Value of the Albumin-Bilirubin Score in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1162320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1162320>
- [21] Janka, G.E. and Lehmborg, K. (2014) Hemophagocytic Syndromes—An Update. *Blood Advances*, **28**, 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.03.002>
- [22] Bergsten, E., Horne, A., Aricó, M., *et al.* (2017) Confirmed Efficacy of Etoposide and Dexamethasone in HLH Treatment: Long-Term Results of the Cooperative HLH-2004 Study. *Blood*, **130**, 2728-2738. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-788349>
- [23] Johnson, T.S., Terrell, C.E., Millen, S.H., *et al.* (2014) Etoposide Selectively Ablates Activated T cells to Control the Immunoregulatory Disorder Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Immunology*, **192**, 84-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302282>
- [24] Ellin, F., Landström, J., Jerkeman, M., *et al.* (2014) Real-World Data on Prognostic Factors and Treatment in Peripheral T-Cell Lymphomas: A Study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*, **124**, 1570-1577. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-573089>
- [25] Song, Y., Wang, J., Wang, Y., *et al.* (2021) Requirement for Containing Etoposide in the Initial Treatment of Lymphoma Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancer Biology & Therapy*, **22**, 598-606. <https://doi.org/10.1080/15384047.2021.1996139>
- [26] Meng, G., Wang, Y., Wang, J. and Wang, Z. (2021) the DEP Regimen Is Superior to the HLH-1994 Regimen as First-Line Therapy for Lymphoma-Associated Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Leukemia and Lymphoma*, **62**, 854-860. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1849671>
- [27] Pi, Y., Wang, J., Zhou, H., *et al.* (2023) Modified DEP Regimen as Induction Therapy for Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Prospective, Multicenter Study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 3033-3041. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04157-0>
- [28] Das, R., Guan, P., Sprague, L., *et al.* (2016) Janus Kinase Inhibition Lessens Inflammation and Ameliorates Disease in Murine Models of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood*, **127**, 1666-1675. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-684399>
- [29] Zhou, L., Liu, Y., Wen, Z., *et al.* (2020) Ruxolitinib Combined with Doxorubicin, Etoposide, and Dexamethasone for the Treatment of the Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **146**, 3063-3074. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03301-y>
- [30] Zhou, D., Huang, X., Xie, M., *et al.* (2023) Ruxolitinib Combined with Dexamethasone in Adult Patients with Newly Diagnosed Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Center Pilot Trial. *American Journal of Hematology*, **98**, E106-E109. <https://doi.org/10.1002/ajh.26877>
- [31] Meyer, L.K., Verbist, K.C., Albeituni, S., *et al.* (2020) JAK/STAT Pathway Inhibition Sensitizes CD8 T Cells to Dexamethasone-Induced Apoptosis in Hyperinflammation. *Blood*, **136**, 657-668. <https://doi.org/10.1182/blood.202006075>
- [32] Stalder, G., Suffiotti, M., Segot, A., *et al.* (2023) Response-Adjusted Regimen Combining Ruxolitinib, Etoposide and Dexamethasone (AdRED) in Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Center Pilot Trial. *Haematologica*, **108**, 234-239. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281221>
- [33] Wang, H., Fu, B.B., Gale, R.P., *et al.* (2021) NK-/T-Cell Lymphomas. *Leukemia*, **35**, 2460-2468. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01313-2>
- [34] He, Y., Gao, Y., Ping, L., *et al.* (2023) The Emerging Role of Anti-PD-1 Antibody-Based Regimens in the Treatment of Extranodal NK/T-Cell Lymphoma-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 2017-2027. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04147-2>

- [35] Xu, Q.Y., Yang, H.Y., Li, M.W., *et al.* (2022) Sintilimab Combined with Chidamide in the Treatment of Extranodal Nature Killer/T-Cell Lymphoma with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Two Case Reports and Literature Review. *Medicine*, **101**, e30731. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030731>
- [36] Faguer, S., Vergez, F., Peres, M., *et al.* (2016) Tocilizumab Added to Conventional Therapy Reverses Both the Cytokine Profile and CD8+ Granzyme+ T-Cells/NK Cells Expansion in Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Journal of Hematology & Oncology*, **34**, 55-57. <https://doi.org/10.1002/hon.2174>
- [37] Dufranc, E., Del Bello, A., Belliere, J., *et al.* (2020) IL6-R Blocking with Tocilizumab in Critically Ill Patients with Hemophagocytic Syndrome. *Journal of Critical Care*, **24**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02878-7>
- [38] Kim, J.Y., Kim, M., Park, J.K., *et al.* (2022) Limited Efficacy of Tocilizumab in Adult Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Cohort Study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **17**, Article No. 363. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02516-1>