

专家论坛

EB 病毒相关 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病的造血干细胞移植现状*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 余秋霞 曹阳* 李登举, 武汉 430030

关键词 EB 病毒; T/NK 细胞淋巴组织增殖性疾病; 造血干细胞移植

中图分类号 R551.2 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210201

EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 是 1964 年由 Epstein 和 Barr 在非洲 Burkitt 淋巴瘤儿童的组织中发现的一种嗜 B 淋巴细胞的双链 DNA 病毒^[1], 属于疱疹病毒科 γ 亚科中唯一能引起人类感染的淋巴滤泡病毒。EBV 感染呈全球性分布, 但多见于亚洲和南美洲人口。EBV 通常情况下感染 B 细胞, 而 T/NK 细胞也可能为主要受累细胞。其可能的感染机制是 EBV 通过结合 B 细胞表面的 CD21 感染 B 细胞, 随后活化的 T/NK 细胞与 EBV 感染阳性的 B 细胞耦联, 通过突触转移作用, T/NK 细胞获得暂时的弱 CD21 表达, 使得 EBV 可通过结合 T/NK 细胞表面弱表达的 CD21 感染 T/NK 细胞^[2]。

根据 2017 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 分型, EBV 相关 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病包括慢性活动性 EBV 感染 (chronic active EBV infection, CAEBV)、EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (EBV associated hemophagocytic lymphohistiocytosis, EBV-HLH)、结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T cell lymphoma nasal type, ENKTL)、侵袭性 NK 细胞白血病 (aggressive NK cell leukemia, ANKL)、肝脾 T 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤非特指型 (peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, PTCL, NOS)、蚊虫叮咬过敏 (hypersensitivity to mosquito bites, HMB)、经典水痘疫苗样淋巴增生性疾病 (classical hydroavacciniforme, cHV) 和重型水痘疫苗样淋巴增生性疾病 (severe-type hydroavacciniforme, sHV) 等, 见表 1^[3,4]。其中, cHV、sHV、HMB 等疾病较罕见, 临床相对常见的 CAEBV、EBV-HLH 以及 EBV 相关的肿瘤性疾病预后差, 单纯接受化疗生存率低, 许多患者不可避免

出现复发, 复发后给予挽救性化疗的预后极差, 因此异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 成为 CAEBV、EBV-HLH 以及 EBV 相关的肿瘤性疾病患者缓解后巩固治疗以及复发患者挽救性治疗的重要治疗手段^[4,9]。本文对临床相对常见的 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病 (T/NK cell lymphoproliferative diseases, T/NK-LPDs) 的造血干细胞移植现状进行综述, 以提高临床对此类疾病的认识和治疗水平。

慢性活动性 EBV 感染的移植现状

1986 年 CAEBV 首次被报道^[10], 现被归类为 EBV 相关 T/NK-LPDs 的亚型之一。CAEBV 多见于东亚地区, 发病年龄通常为 9 个月 ~ 53 岁^[11], 主要表现为类似传染性单核细胞增多症 (infectious mononucleosis, IM) 的症状如发热、淋巴结肿大、肝脾肿大, 其他常见症状包括贫血、血小板减少、肝功能异常、皮疹、腹泻等^[12]。其诊断要点包括持续 3 个月以上的 IM 样症状、外周血或组织中高 EBV 载量、外周血或组织中的 T 或 NK 细胞出现 EBV 感染、排除其他可能诊断 (如 EBV 原发感染、自身免疫性疾病、先天性免疫缺陷、免疫抑制剂所致的免疫缺陷等)^[13]。该病可并发噬血细胞综合征、中枢神经系统症状、多器官功能衰竭等^[14], 并可能进展为 NK/T 细胞淋巴瘤, 侵袭性 NK 细胞白血病等。日本一项多中心研究随访了 80 例 CAEBV 患者, 其中 25% 的患者转化为 NK/T 细胞肿瘤 (6 例转化为 ENKTL, 4 例转化为 ANKL, 3 例转化为 PTCL, 7 例转化为痘苗水疱性淋巴瘤)^[15]。

目前, 关于 CAEBV 的较大规模的临床研究主要来自日本。根据日本学者的经验, CAEBV 的治疗通常采取“三步治疗策略”——第一步免疫化学疗法, 采用甲泼尼龙、环孢素 A 等免疫抑制剂, 抑制机

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81570197)

* 通信作者: 曹阳, E-mail: caoyangemma@163.com

表 1 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴瘤增殖性疾病分类及移植治疗概况

分类	疾病名称	是否需要移植
1. 急性	EBV 相关噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症 (EBV-HLH)	部分需要 ^[5]
	经典水痘疫苗样淋巴瘤增生性疾病 (cHV)	不需要
2. 慢性	慢性活动性 EBV 感染 (CAEBV)	几乎都需要 ^[6]
	蚊虫叮咬过敏 (HMB)	
	重型水痘疫苗样淋巴瘤增生性疾病 (sHV)	
3. 肿瘤	结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL)	大部分需要 ^[7,8]
	侵袭性 NK 细胞白血病 (ANKL)	
	肝脾 T 细胞淋巴瘤	
	外周 T 细胞淋巴瘤非特指型 (PTCL, NOS)	
4. 其他	移植后 EBV 相关的 T/NK 细胞淋巴瘤组织增生性疾病 (PT-EBV + T/NK-cell LPD)	不确定
	免疫抑制相关的 T/NK 细胞淋巴瘤组织增生性疾病	
	免疫缺陷相关的 T/NK 细胞淋巴瘤组织增生性疾病	

体过度反应的免疫状态;第二步多药联合化疗,采用改良的环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松 (CHOP) 方案或阿糖胞苷、左旋天冬酰胺酶、泼尼松 (CAP) 方案,减少患者体内的 EBV 阳性的 T/NK 细胞;第三步造血干细胞移植,重建患者的造血和免疫系统^[16]。虽然 CAEBV 的临床症状通常是自限的,或者仅需要支持治疗或激素、免疫抑制剂等治疗,但实际上 CAEBV 极易反复,一旦并发噬血细胞综合征,预后较差。allo-HSCT 被认为是唯一的可能治愈的方法,如果不及时采取移植治疗,CAEBV 患者可能将在数年内死亡。Sawada 等^[17]对 79 例 CAEBV 及相关疾病患者采取了三步治疗策略,行 allo-HSCT 治疗后,3 年总生存率为 $87.3\% \pm 4.2\%$,他们提出 CAEBV 患者应尽早开始和完成三步治疗,无需观察等待,可以最大程度提高生存率,同时减少后遗症的发生。日本学者的一项研究比较了减低剂量预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 的异基因造血干细胞移植 (reduced-intensity conditioning allo-HSCT, RIST) 与清髓预处理 (myeloablative conditioning, MAC) 的异基因造血干细胞移植 (myeloablative conditioning allo-HSCT, MAST) 治疗 CAEBV 的效果,该项研究纳入了 29 例 CAEBV 患者,其中 11 例采取 MAST 治疗,18 例 RIST 治疗,MAST 组患者 3 年无病生存率和 3 年总生存率均为 $54.5\% \pm 15.0\%$, RIST 组患者 3 年无病生存率为 $85.0\% \pm 8.0\%$, 3 年总生存率为 $95.0\% \pm 4.9\%$,表明采取 RIST 治疗的 CAEBV 患者可以获得更好的预后。此外,该

研究还发现,CAEBV 患者移植时处于疾病活动状态是预后不良的危险因素^[16]。明确了 RIC 较 MAC 更安全有效之后,Sawada^[18]的另一项研究比较了 RIC 背景下骨髓移植与脐血移植的差异,该项研究回顾性分析了 17 例 RIC 继以骨髓移植 (RIC followed by bone marrow transplantation, RIC-BMT) 和 15 例 RIC 继以脐带血移植 (RIC followed by cord blood transplantation, RIC-CBT) 的 EBV- T/NK-LPDs 患者, RIC-BMT 和 RIC-CBT 的总生存率分别为 $92.9\% \pm 6.9\%$ 和 $93.3\% \pm 6.4\%$,两者无明显差异,可见对于没有合适供者的 EBV- T/NK-LPDs 患者来说,脐带血可以作为异基因造血干细胞的替代来源。通过学习借鉴日本学者关于 CAEBV 移植的经验,我们发现合并噬血细胞综合征、间质性肺炎的 CAEBV 患者预后极差,但在控制嗜血细胞综合征和间质性肺炎后尽快行造血干细胞移植治疗可以改善患者的生存^[19]。基于此,我院自 2017 年开始对 7 例 CAEBV 患者进行了 allo-HSCT 治疗,其中 6 例患者获得完全植入,5 例患者获得了长期生存,目前无复发生存,关于 CAEBV 造血干细胞移植治疗的前瞻性研究还在进行中。

EBV 相关噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症的移植现状

HLH 是一种过度炎症反应的病理性免疫激活综合征,主要表现为持续高热、肝脾肿大、淋巴结肿大、全血细胞减少、肝功能异常、乳酸脱氢酶、甘油三

酯及铁蛋白明显增高、凝血功能障碍等,临床起病急,病情进展迅速,病死率高,EBV-HLH 患者一年的病死率为 75%^[20~22]。HLH 分为原发 HLH 和继发 HLH,前者通常是由影响 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的细胞毒性功能的遗传突变引起的,也可由 EBV 感染引起,又称为家族性 HLH,通常存在于幼儿中;后者由感染(常见 EBV 感染)、肿瘤、自身免疫性疾病及代谢性疾病等引起^[5,23]。

目前 HLH 的治疗通常采取 HLH-94 和 HLH-2004 方案,包括初始治疗和维持治疗,确诊后立刻采用含有依托泊苷的治疗方案能显著提高患者生存率^[24,25]。但对于耐药或复发病例,化疗联合造血干细胞移植是唯一可以控制的治疗方案^[26,27]。日本的一项研究纳入了 74 例接受 allo-HSCT 的 EBV 相关 T/NK-LPDs 患者,他们发现早期接受 allo-HSCT 的患者预后较好,且无论采取何种预处理方案,无症状的患者预后明显优于有症状的患者,EBV-DNA 病毒载量降低或无改变的患者预后优于 EBV-DNA 病毒载量升高的患者,表明移植前处于疾病活动状态、EBV-DNA 病毒载量持续升高可能是影响移植疗效的不利因素,早期接受 allo-HSCT 可以改善部分 EBV 相关 T/NK-LPDs 患者尤其是 EBV-HLH 以及 EBV 相关的肿瘤性疾病患者的预后^[28]。我国王昭教授团队的一项回顾性研究分析了 133 例 EBV 相关 HLH 患者,其中 36 例患者接受了 allo-HSCT,总体生存率 52.78%,发现接受 allo-HSCT 患者的存活率明显高于未接受 allo-HSCT 的患者($P < 0.001$),而且该研究还发现 allo-HSCT 前达到完全缓解的患者存活率明显高于移植前未获得缓解的患者,且生存时间也较长,表明 allo-HSCT 是治疗 EBV-HLH 的有效方法^[29]。Park 等^[30]报道了 16 例成人继发性 HLH 患者,采取减低强度预处理的 allo-HSCT 治疗,移植后 5 年总生存率为 48.6%,其中 12 例为 EBV 相关 HLH,5 年总生存率为 50%,表明 allo-HSCT 可以提高 EBV 相关 HLH 患者的生存率,甚至可使部分患者的病情得到长久控制。Allen 等^[31]对 34 例 HLH 患者进行减低强度预处理后行 allo-HSCT,1 年总生存率为 82.4%,18 个月总生存率为 68%。Patel 等^[32]的研究纳入了 14 例儿童 HLH 患者,采取脐带血移植治疗,中位随访 11.2 年后,发现总体生存率为 71.4%。因此,对于没有合适供体的 HLH 患者来说,脐带血移植也可能是不错的选择。

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的移植现状

世界卫生组织将 NK 细胞的恶性肿瘤分为两种

亚型——ENKTL^[33]和 ANKL^[34]。ENKTL 是淋巴结外非霍奇金淋巴瘤的一种少见特殊类型,其发病几乎均与 EBV 感染相关^[35]。该病最初累及的部位通常是鼻子和鼻咽,主要表现为鼻或面部中线破坏性病变,可波及上腭、喉及上呼吸道^[7]。

ENKTL 进展迅速,常规化疗效果差,预后不佳。虽然有研究表明,基于依托泊苷、L-天冬酰胺酶的化疗方案可以改善 ENKTL 患者的治疗效果^[36],但大部分患者,尤其是处于疾病晚期的患者,经历了疾病的复发或进展,生存状况极差。目前,对于 ENKTL 的最佳巩固治疗尚无共识,美国血液和骨髓移植学会的指南建议将造血干细胞移植作为 NK/T 细胞淋巴瘤的一线巩固手段,也可以作为复发性疾病的挽救性治疗^[37]。Jeong^[38]等采取的多中心研究,对 26 例 ENKTL 患者和 10 例 ANKL 患者行 allo-HSCT 的效果进行了分析,移植后 2 年的总生存率和无进展生存率分别为 40%、30%,ENKTL 和 ANKL 患者移植后的生存率无统计学差异,但总体上患者的复发死亡率和非复发死亡率较高,36 例患者中,12 例患者死于疾病复发,12 例患者死于移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)、感染等非复发因素。他们同时发现,经历疾病反复复发、治疗后缓解时间短的患者移植后容易发生疾病相关的死亡;相反,对治疗反应佳,治疗后可获得较长时间缓解的患者在移植后获得的缓解时间也较长。亚洲淋巴瘤研究小组的一项多中心研究分析了 18 例行 allo-HSCT 的 NK/T 细胞淋巴瘤患者,5 年的总生存率和无进展生存率分别为 57%、51%,表明造血干细胞移植可以使部分 NK/T 细胞淋巴瘤患者病情得到持久控制,但同样的,在移植前获得疾病缓解是实现这一目标的必要条件,该项研究还发现急性 GVHD 的发生影响移植后总生存率,慢性 GVHD 对总生存率没有影响^[39]。两项研究均表明,行造血干细胞移植时血液中 EBV-DNA 阳性的患者通常预后较差,EBV-DNA 可作为预测移植预后的因素^[38,39]。

侵袭性 NK 细胞白血病的移植现状

侵袭性 NK 细胞白血病是一种罕见类型的恶性淋巴组织增生性疾病,多见于东亚地区^[40]。ANKL 通常以系统性 NK 细胞浸润和高度侵袭性的临床过程为特征,与 EBV 感染密切相关,仅 10% 的 ANKL 病例 EBV 阴性^[41],其诊断主要基于临床表现、细胞特征和受累部位 3 个方面^[42],诊断要点包括:①急骤起病,病情凶险,生存期仅 2 周~2 个月;②高度

侵袭性经过,主要包括不明原因高热、血象三少、肝脾淋巴结肿大、凝血功能异常、噬血细胞综合征、多脏器功能失常综合征等;③外周血、骨髓、受累实体组织如肝、脾、淋巴结中找到形态幼稚的大颗粒淋巴细胞;④发现单克隆异常表型 NK 细胞;⑤EBV DNA 阳性;⑥IgH/TCR 受体基因重排阴性。

ANKL 的肿瘤细胞产生糖蛋白 p^[43],对 CHOP 等常规化疗方案的治疗反应无效^[44,45]。相反,甲氨蝶呤和左旋天冬酰胺酶不受糖蛋白 p 的影响,对 NK/T 细胞淋巴瘤有效^[7,44]。同样,Jung^[46]等的研究表明基于左旋天冬酰胺酶的化疗方案联合 allo-HSCT 可以改善 ANKL 患者的预后。因而,目前将地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、左旋天冬酰胺酶和依托泊苷组成的化疗方案(SMILE 方案)联合造血干细胞移植作为 ANKL 的推荐治疗方案。我院主持开展的一项多中心的回顾性研究纳入了 113 例 ANKL 患者,7 例患者接受了 allo-HSCT,其中 6 例采用基于 SMILE 方案联合 allo-HSCT 的治疗,接受 allo-HSCT 患者的中位生存时间为 300 天(174 ~ 1480 天),2 年总生存率为 42.86%^[47]。此外,国际血液与骨髓移植研究中心的一项研究纳入了 21 例 ANKL 患者,行 allo-HSCT 后 2 年总生存率和无进展生存率分别为 24%、20%,2 年的复发率为 59%,且移植前处于疾病活动状态的患者在接受 allo-HSCT 治疗后无一人长期存活,而在移植前获得完全缓解患者中,有 30% 的患者在接受 allo-HSCT 治疗后的两年内存活且无病生存,表明行 allo-HSCT 可以改善部分 ANKL 患者的预后,且移植前达到完全缓解的患者预后较好^[42]。近期日本学者的一项研究对 59 例接受 allo-HSCT 治疗的 ANKL 患者进行了分析,其中 29 名患者接受了脐带血干细胞移植,18 名患者接受了外周血干细胞移植,12 名患者接受了骨髓干细胞移植,行 allo-HSCT 后 1 年和 5 年的总生存率分别为 33.9% 和 27.3%,且接受 allo-HSCT 治疗前获得完全缓解或部分缓解的患者总体生存明显改善,此外,由于脐带血干细胞早期易获得的优势,他们发现接受脐带血干细胞移植患者的总体生存明显好于接受其他干细胞的患者(5 年总生存率分别为 37.3% 和 16.2%; $P=0.04$),但需要进一步的研究验证^[48]。以上研究均表明 allo-HSCT 可以改善部分 ANKL 患者的预后,但移植后的复发率仍较高,长期生存率低,因此需进一步对其发病机制、治疗策略和预后因素开展研究,提高对该疾病的认识。

总结与展望

EBV 相关 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病对单纯化疗反应不佳,造血干细胞移植是最可靠的治疗方法,可以改善部分 EBV 相关的 T/NK-LPDs 患者的预后。但移植后植入不良、感染、GVHD 等因素导致的移植相关死亡率高达 10%^[49],同时移植后复发也是导致患者死亡的主要原因。此外,全球报道的 EBV 相关的 T/NK-LPDs 尤其是 EBV-HLH、ENKTL 和 ANKL 的病例数量有限,且多为病例报告。因此,需要进一步开展多中心研究,深入阐明植入不良、GVHD、疾病复发等的发生机制,同时为移植方案的选择等提供更多的参考,提高临床医生对 EBV 相关 T/NK 细胞淋巴增殖性疾病的认识,从而为患者提供更加有效的治疗手段。

参考文献

- Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma[J]. *Lancet*, 1964, 15: 702-703.
- Lee JH, Choi J, Ahn YO, et al. CD21-independent Epstein-Barr virus entry into NK cells[J]. *Cell Immunol*, 2018, 327: 21-25.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017: 355.
- Kawa K, Okamura T, Yasui M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/NK-cell lymphoproliferative disease[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 44: 251-257.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2011, 118(15): 4041-4052.
- Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(4): 406-418.
- Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T-cell lymphomas[J]. *Blood*, 2013, 121(25): 4997-5005.
- Voss MH, Lunning AM, Maragulia JC, et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphoma: a single institution experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013(1): 8-14.
- 汪智琼, 刘娟, 刘松雅, 等. 3 例确诊的肝脾 γ 8T 淋巴瘤临床诊断及特征分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(4): 292-297.
- Rickinson AB. Chronic, symptomatic Epstein-Barr virus infections[J]. *Immunol Today*, 1986, 7(1): 13-14.
- Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features[J]. *Haematologica*, 2018, 103(6): 1018-1028.
- Hue SS, Oon ML, Wang S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach[J]. *Pathology*, 2020, 52(1): 111-127.
- Arai A. Advances in the Study of Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection; Clinical Features Under the 2016 WHO Classification and Mechanisms of Development[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 14.
- Arai A. Chronic active Epstein-Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements[J]. *Immunol Med*, 2018, 41(4): 162-169.
- Kimura H, Ito Y, Kawabe S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases[J]. *Blood*, 2012, 119(3): 673-686.

- 16 Kawa K, Sawada A, Sato M, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(1):77-83.
- 17 Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection[J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(4):406-418.
- 18 Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, et al. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein-Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(2):214-221.
- 19 Zhang P, Zeng C, Cheng J, et al. Determination of Epstein-Barr Virus-Infected Lymphocyte Cell Types in Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Valuable Diagnostic Tool in Hematological Diseases[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(5):ofz171.
- 20 Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11):e27929.
- 21 Zeng X, Wei N, Wang Y, et al. Treatment outcomes and prognostic analysis of 61 Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 36(6):507-510.
- 22 Griffin G, Shenoi S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020;34(4):101515.
- 23 Marsh RA. Epstein-barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Front Immunol*, 2018, 8:1902.
- 24 Bergsten E, Horne A, Arico M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment; long-term results of the cooperative HLH-2004 study[J]. *Blood*, 2017, 130(25):2728-2738.
- 25 Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation[J]. *Blood*, 2002, 100(7):2367-2373.
- 26 Shao X, Xu Y, Xu X, et al. Epstein-Barr Virus-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults: A Retrospective Analysis of 23 Patients in China[J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(2):80-85.
- 27 Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review of the published experience[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(4):e26308.
- 28 Sato E, Ohga S, Kuroda H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disease in Japan[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(9):721-777.
- 29 Lai W, Wang Y, Wang J, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults and adolescents-a life-threatening disease; analysis of 133 cases from a single center[J]. *Hematology*, 2018, 23(10):810-816.
- 30 Park HS, Lee JH, Lee JH, et al. Fludarabine/Melphalan 100 mg/m² Conditioning Therapy Followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(6):1116-1121.
- 31 Allen CE, Marsh R, Dawson P, et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies[J]. *Blood*, 2018, 132(13):1438-1451.
- 32 Patel SA, Allewelt HA, Troy JD, et al. Durable Chimerism and Long-Term Survival after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-Center Experience[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10):1722-1728.
- 33 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017:368-371.
- 34 Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2017:353-354.
- 35 Miyauchi K, Urano E, Yoshiyama H, et al. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct Epstein-Barr virus latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102:1236-1241.
- 36 Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29:4410-4416.
- 37 Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23:1826-1838.
- 38 Jeong SH, Song HN, Park JS, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Natural Killer/T Cell Lymphoid Malignancy: A Multicenter Analysis Comparing Upfront and Salvage Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(12):2471-2478.
- 39 Tse E, Chan TS, Koh LP, et al. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma Study Group[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(7):902-906.
- 40 Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells[J]. *Leukemia*, 2004, 18:763-770.
- 41 Ko YH, Park S, Kim K, et al. Aggressive natural killer cell leukemia: is Epstein-Barr virus negativity an indicator of a favorable prognosis? [J]. *Acta Haematol*, 2008, 120:199-206.
- 42 Ishida F. Aggressive NK-Cell Leukemia[J]. *Front Pediatr*, 2018, 10(6):292.
- 43 Egashira M, Kawamata N, Sugimoto K, et al. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of P-glycoprotein function by cyclosporin A and its analogue, PSC833[J]. *Blood*, 1999, 93:599-606.
- 44 Suzuki R. Treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92:697-701.
- 45 LaPorte J, Morris L, Koepke J. Long complete remission achieved with the combination therapy of cisplatin and gemcitabine in a patient with aggressive natural killer cell leukemia[J]. *Case Rep Hematol*, 2015, 2015:715615.
- 46 Jung KS, Cho SH, Kim SJ, et al. L-asparaginase-based regimens followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improve outcomes in aggressive natural killer cell leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 18(9):41.
- 47 Tang YT, Wang D, Luo H, et al. Aggressive NK-cell leukemia: clinical subtypes, molecular features, and treatment outcomes[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(12):660.
- 48 Fujimoto A, Ishida F, Izutsu K, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with aggressive NK-cell leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(2):347-356.
- 49 Sawada A, Inoue M. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Epstein-Barr Virus-Associated T- or NK-Cell Lymphoproliferative Diseases and Associated Disorders[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6:334.