

從 2022 年看原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴癌的治療理論根據與實際案例

尤達權¹ 黃泰中²

¹ 國立台灣大學醫學院附設醫院雲林分院 內科部

² 國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部

摘 要

瀰漫大 B 細胞淋巴癌是最常見的非何杰金氏淋巴瘤，有 3 到 4 成的患者對第一線治療的反應不好，因此預後不佳，若著眼於根治這一群原發難治性與復發性疾病患者，往往需要高劑量化療搭配自體造血幹細胞移植，不過僅半數病人能夠進行這種強度的治療；因此，該如何照護不適合移植的患者成為臨床上迫切須解決的問題。在 2022 年的今日，原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴癌的治療，除了化學治療外，單株抗體 (CD20, CD19, CD79b, CD30)、免疫調節藥物 (Lenalidomide)、小分子藥物 (Selinexor, PI3K-inhibitor)、免疫細胞治療 (Bispecific T-cell engager, Chimeric antigen receptor T-cell therapy, immune checkpoint inhibitor) 等新興療法，已為這群患者帶來新的希望。如何針對個別病人情況、合理搭配手上治療選項，為病人謀取最大治療成效，正考驗著每一位治療淋巴瘤的醫師。

關鍵詞：淋巴瘤 (Lymphoma)
難治 (Refractory)
復發 (Recurrence)
治療 (Therapy)

瀰漫大 B 細胞淋巴癌的流行病學

瀰漫大 B 細胞淋巴癌是最常見的非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma)，目前最新的衛生福利部台灣癌症登記統計到 2018 年，當年新診斷瀰漫大 B 細胞淋巴瘤患者為 1403 人，佔了所有新診斷非何杰金氏淋巴瘤人數的 51.5%，男女各半，其中有 42.6% 新診斷瀰漫大 B 細胞淋巴瘤患者是年齡高於 70 歲的長者。瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的致病機轉多樣且複雜，目前已知

的包含 Epstein-Barr 病毒、C 型肝炎病毒、人類免疫不全病毒、幽門螺旋桿菌等微生物的感染、致癌物接觸或自體免疫性疾病等，除了這些外在不良因素之外，在大多數患者身上，其 B 淋巴球發生癌化的原因，還是以中年後經年累月逐漸累積不良的基因變異為主。近年因為臨床觀察與分子診斷學的進展，發現大約有十分之一的瀰漫大 B 細胞淋巴瘤其癌化機制來自於 MYC 搭配 BCL2 或 / 和 BCL6 的基因重組，預後特別差，被特稱為雙重 (或三重) 打擊淋

巴癌 (double- or triple-hit lymphoma)。其它的次分類方法還包括：可以利用病理切片上的免疫組織染色或基因表現型分析，將瀰漫大 B 細胞淋巴瘤分成「芽生中心 B 細胞亞型」(Germinal Center B-cell, GCB) 與「活化 B 細胞亞型」(Activated B Cell, ABC)，這樣的次分類，因與近年發展新治療息息相關，故日漸受到重視。

第一線引導治療與效果評估

自 2002 年 Coiffier 等人發表文獻指出，對抗 B 淋巴球表面的 CD20 單株抗體 rituximab 對瀰漫大 B 細胞淋巴瘤可顯著提高整體存活率之後，瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的第一線引導治療方案就一直是 R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone)¹，近年雖然不斷有新的臨床試驗嘗試在瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的亞族群中挑戰 R-CHOP 的治療地位，然尚未在整體存活率的提升上，獲得具體成功；因此，除了上述提到的雙重打擊淋巴瘤目前傾向於較 R-CHOP 強度高的治療方案 (例如 R-CODOX-M/R-IVAC 等) 之外，R-CHOP 還是目前的標準治療。不過在 R-CHOP 的療程次數、放射治療的搭配等方面，近來研究不斷指出一些優化方案，會根據患者疾病分期、進程的不同，個別病人治療的策略也有不同，紛述如下：針對第 I、II 期 (侷限期) 患者，選擇較為彈性，若腫瘤直徑大小不到 7.5 公分的患者，可用 3 個療程的 R-CHOP 再直接上局部放射治療，或如傳統做法：6 個療程的 R-CHOP 並評估是否加上放射治療與否²；另外，德國多中心臨床試驗的 FLYER 研究更指出，IPI (International Prognostic Index) 為 0 分、小於 60 歲的第 I 期患者，可用 4 個療程的 R-CHOP 加上 2 次單用單株抗體 rituximab 即完成治療³。若腫瘤直徑大小在 7.5 公分以上的患者，引導治療還是必須固守以 6 個療程的 R-CHOP，但有別以往的是，加拿大溫哥華有名的不列顛哥倫比亞癌症組織 (BCCA) 研究結果指出，只要在引導治療後經正子攝影檢查確認腫瘤已達完全代謝性緩解，後續不需要再進行鞏固性的放射治療⁴。至於第 III、IV 期 (擴展期) 患者，進行 R-CHOP

治療 2 到 4 個療程後，應以電腦斷層進行期中評估分析，若是有達到部分或完全反應，則將總共六個療程的 R-CHOP 完成即可，但若期中分析評估結果遜於部分反應，例如只是「穩定疾病 (stable disease)」，或是引導治療 (可能加上放射治療) 後，仍無法達到完全反應，定義上就屬於原發難治性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤，此時應儘速進入救援治療的階段。倘若患者在引導治療後得到完全反應，後續追蹤時不用安排過多的電腦斷層檢查。針對第 I、II 期的患者，僅需在臨床懷疑復發時才安排電腦斷層掃描，第 III、IV 期的患者在治療完畢的前兩年，至多也只需要每半年進行一次常規電腦斷層掃描。一旦發現有復發，則屬於復發性疾病，也是需要啟動救援治療。

救援治療

在接受第一線 R-CHOP 治療後，多數 (60-70%) 患者可以達到治癒淋巴瘤的目標⁵。不過仍然大約有 12% 患者對於第一線 R-CHOP 反應不理想，屬於原發難治性 (primary refractory)，另外有 20-25% 患者在接受 R-CHOP 治療後的 12-18 個月內復發⁶。由於罹患瀰漫大 B 細胞淋巴瘤人數不少，故原發難治性或復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的患者數量也相當可觀，這些患者的預後極差，其存活時間中位數僅 3 到 4 個月⁷。針對原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤，若是患者年紀還輕、體能還不錯，建議的救援治療為第二線化學與標靶治療，再後續搭配自體造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)，當中約有 50% 患者在接受 ASCT 後可達到治癒疾病的目標⁸。救援治療主要還是以抗 CD20 單株抗體 (rituximab 或 obinutuzumab) 搭配較高強度的化學治療為主，在處方的選擇上，需考量病人心臟與腎臟功能狀況來選擇治療方案。一般來說，病人對第二線治療的整體反應率約在 40 到 70% 左右^{9,10}。就回溯性分析來看，有研究指向特定治療方案的成績與瀰漫大 B 細胞淋巴瘤次分類之間可能存在一些關係，例如 R-DHAP (rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatin) 方案對 GCB

類別效果較好¹¹、而免疫調節劑 Lenalidomide、BTK 抑制劑及 PI3K 抑制劑對 ABC 類別患者效果較好¹²⁻¹⁷。在一篇小規模的研究中，Ibrutinib 合併 R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide) 處方於 ABC 類別的原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的整體反應率甚至可達 90%¹⁸。個別治療方案對於原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤治療效果，整理於表一。一旦病人對二線治療有反應，則應進行造血幹細胞收集與 ASCT，以達到治癒疾病的目的。

然而，並非所有原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的患者都能承受高強度的治療，有約半數的病患因為年齡較大、或是體能狀況不佳，無法接受高強度化療或是 ASCT⁵。這類患者的治療目的，雖不在治癒，但仍旨在盡量延長腫瘤控制的時間、改善生活品質，且盡可能地延長病患的生命，雖然疾病要能根治的機會低，但中長期治療規劃仍是有待解決的問題。治療選擇有：較低強度的化學治療、Rituximab 以外的標靶治療（如：anti-CD20 的 obinutuzumab、anti-CD79b 的 polatuzumab、anti-CD19 的 tafasitamab、anti-CD30 的 brentuximab）、lenalidomide、BTK-inhibitor、selinexor、臨床試驗以及免疫細胞治療（如：嵌合抗原受體 T 細胞及雙特異性 T 細胞銜接系統）。倘若病人能允許較低強度的化學治療，可用的治療選擇有 R-BAC (rituximab, bendamustine, cytarabine), R-GemOx (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin), R-GEM-L (lenalidomide, rituximab, methylprednisolone, gemcitabine), R-GEM-P (rituximab, gemcitabine, methylprednisolone), BR (bendamustine, rituximab) 或是 Pola-BR (polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab)，這些治療能提供 4 到 6 成的反應率（表一）。BR 是一臨床上常使用的一個處方，然而針對復發性與難治性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤，不同試驗回報的成效差異很大，反應率從 17.5 到 62.7% 不等^{19,20}。從統計資料中我們知道，96.4% 瀰漫大 B 細胞淋巴瘤會表現 CD79b¹⁹，針對 CD79b 而開發的標靶治療 (polatuzumab

vedotin) 是最近這類病人治療的新利器。2020 年發表的 GO29365 試驗指出，Pola-BR 的治療效果顯著優於 BR，加入 polatuzumab vedotin 後可將治療反應率從 17.5% 提升至 47%，且 Pola-BR 對 ABC 或 GCB 患者皆有療效，以 GCB 的成效更為顯著，而且將近有四分之一的患者出現持續維持在疾病無惡化的狀態，是否代表著治癒，有待觀察。

若是病人完全無法接受化學治療，可以考慮 rituximab, obinutuzumab, ibrutinib, lenalidomide, tafasitamab 單用或是合併使用，反應率多在 30% 左右。在 2019 年一篇早期臨床試驗中，合併使用 rituximab, lenalidomide, ibrutinib 的無化療處方，在 Non-GCB 類別的復發性與難治性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的反應率高達 65%¹⁶。同樣令人驚豔的治療還有雙特異性 T 細胞銜接系統 blinatumomab (CD3 x CD19)，在這類患者也有 42.9% 的反應率²¹。新一代抗 CD19 單株抗體 tafasitamab，在與 lenalidomide 合併使用的情況下，完全反應率高達 43%³⁹，已被美國國家綜合癌症網絡 (NCCN) 列為復發性與難治性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的標準治療之一。目前國外還有多種 CD3 x CD20 新型雙特異性 T 細胞銜接系統 (mosunetuzumab, glofitamab, odronextamab, epcoritamab) 正在開發中，初步成績相當良好，未來前景可期。若是上述治療均失敗，小分子藥物如 selinexor 與 copanlisib，提供了不同機制下的治療選擇，在單獨使用的情況下，也能有 2 到 3 成的反應率^{13,22}。嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T) 治療是一種新興的細胞治療，利用基因改造過的 T 細胞進行腫瘤毒殺，治療的反應率約在 75% 左右，且有 50% 可達到完全緩解^{23,24}，成效良好，已經通過美國食品藥物管理署核准用於治療原發難治性與復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤，唯台灣目前僅能透過臨床試驗取得，因此若是狀況合適，應盡量讓病人參與臨床試驗，有機會得到新的治療選擇。

針對原發難治性與復發性原發縱膈大 B 細胞淋巴瘤 (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBL)，這類腫瘤大多表現 PD1 (programmed death-1) 及 CD30，倘若患者不適

表一：原發難治性或復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤對 2 線或更後線治療的反應率

發表時間	臨床試驗期別	治療方案	病人數	淋巴瘤分型 (%)	整體反應率 (ORR)/ 完全反應率 (CR)	參考資料
1994	N/A	ESHAP	63	De novo DLBCL (37.7%) Transformed DLBCL (14.8%)	48%/26% 67%/50%	27
2004	II	R-EPOCH	50	De novo DLBCL (50%) Transformed DLBCL (36%) MCL (14%)	68%/28%	28
2004	N/A	R-ICE	36	DLBCL (100%)	79%/53%	29
2007	Pilot	R-ESHAP	13	DLBCL (92%) MCL (8%)	77%/54%	30
2010	III	ESHAP	53	DLBCL (100%)	62%/37%	31
		R-ESHAP	47	DLBCL (100%)	60%/36%	
2010	III	R-ICE	197	DLBCL (100%)	63%/24%	9
		R-DHAP	191		64%/28%	
2013	II	R-GemOx	48	DLBCL (100%)	61%/44%	32
2013	II	BR	63	DLBCL (100%)	62.7/37.3%	20
2018	I	R-ICE + ibrutinib	20	DLBCL (100%) GCB (15%) Non-GCB (40%) PMBL (20%) Richter (25%)	90%/55% 33%/33% 100%/100% 100%/0% 100%/40%	18
2018	Pilot	R-BAC	39	DLBCL (100%) De novo (72%) Transformed (28%)	69%/41% 78%/48% 55%/27%	33
2020	II	Pola-BR	40	DLBCL, NOS (95%) ABC (47.5%) GCB (37.5%)	47%/42% *	19
	II	BR	40	DLBCL, NOS (100%) ABC (47.5%) GCB (42.%)	17.5%/15% *	
	Ib/II	Pola-BG	27	DLBCL, NOS (96.3%) ABC (33.3%) GCB (40.7%)	37%/33.3% *	
2020	II	R-GEM-L	18	GCB (42.9%) Non-GCB (57.1%)	55.6%/38.9%	34
		R-GEM-P	16	GCB (29.4%) Non-GCB (70.6%)	37.5%/18.8%	
2013	II	Lenalidomide + Rituximab	32	DLBCL (100%)	28%/22%	35
2015	I/II	Ibrutinib	80	DLBCL (100%) GCB (25%) ABC (47.5%) Unknown (27.5%)	25%/10% 5%/0% 37%/16%	14

表一：原發難治性或復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤對 2 線或更後線治療的反應率 (續)

發表時間	臨床試驗期別	治療方案	病人數	淋巴瘤分型 (%)	整體反應率 (ORR)/ 完全反應率 (CR)	參考資料
2016	II	Blinatumomab	25	DLBCL (100%)	42.9%/19%	21
2016	II	Lenalidomide + Rituximab	23	DLBCL (100%)	35%/35%	36
2017	II/III	Lenalidomide	51	DLBCL (100%) GCB (45.1%) Non-GCB (54.9%)	27.5%/9.8% 26.1%/4.3% 28.6%/14.3%	17
2019	II	Nivolumab	121	DLBCL (100%) ASCT failed (71.9%) ASCT ineligible (28.1%)	14%/3.3% 18%/5% 3%/0%	37
2019	Ib	Ibrutinib + lenalidomide + rituximab	39	DLBCL (100%) GCB (43.6%) Non-GCB (43.6%)	43%/28% 30%/18% 65%/41%	16
2019	II	Obinutuzumab + Lenalidomide	85	DLBCL (83.5%)	35.2/18.3%	38
2020	II	Selinexor	127	DLBCL, NOS (100%) GCB (47%) Non-GCB (50%)	28%/12% * 34%/14% 21%/10%	22
2020	II	Tafasitamab + lenalidomide	81	DLBCL, NOS (100%) GCB (47%) Non-GCB (26%) Unknown (27%)	61%/43%	39
2020	II	Copanlisib	67	DLBCL (100%) GCB (44.8%) ABC (28.4%)	19.4%/7.5% 13.3%/3.3% 31.6%/21.1%	13
2019	Ib	Pembrolizumab	21	PMBL (100%)	48%/33%	26
	II		53		45%/13%	
2019	I/II	Nivolumab + BV	30	PMBL (100%)	73%/37%	25
2019	I + II	axicabtagene ciloleucel	101	GCB (70%) ABC (24%)	74%/54% *	23
2020	Seamless study	Lisocabtagene maraleucel	256	DLBCL, NOS (51%) Transformed (29%) DH/TH lymphoma (13%) PMBL (6%)	73%/53%	24

Abbreviations:

N/A: not available; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); ESHAP: etoposide, methylprednisolone, cytosine arabinoside, cisplatin; R-EPOCH: rituximab, doxorubicin, etoposide, vincristine, cyclophosphamide, prednisone; MCL: mantle cell lymphoma; R-ICE: rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide; R-DHAP: rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatin; R-BAC: rituximab, bendamustine, cytarabine; R-GemOx: rituximab, gemcitabine, oxaliplatin; BV: brentuximab-vedotin; Non-GCB: non-germinal center B-cell; PMBL: primary mediastinal large B-cell lymphoma; ORR: overall response (complete response + unconfirmed complete response + partial response); CR: complete response; NOS: not otherwise specified; pola-BR: polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab; BR: bendamustine, rituximab; pola-BG: polatuzumab vedotin, bendamustine, obinutuzumab; R-GEM-L: lenalidomide, rituximab, methylprednisolone, gemcitabine; R-GEM-P: rituximab, methylprednisolone, gemcitabine; ABC activated B-cell-like; ASCT: autologous hematopoietic cell transplantation; DH: double-hit; TH: triple-hit.

*: independent central review committee.

合接受高強度化學治療，使用免疫檢查點抑制劑如 pembrolizumab, nivolumab 及 anti-CD30 標靶治療 (brentuximab vedotin) 在這類患者身上可以有 45 到 73% 的反應率^{25,26}。

臨床案例說明

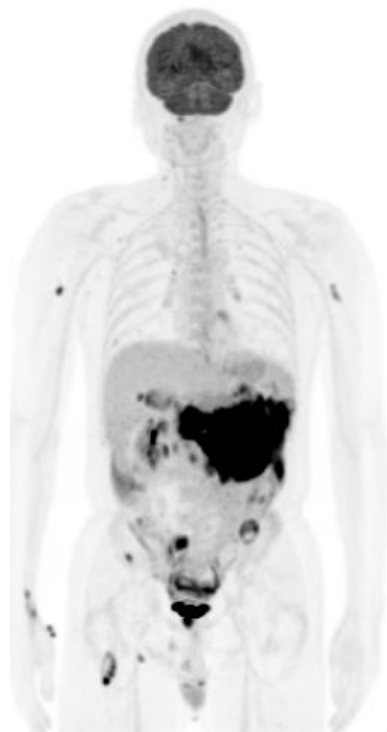
案例一：49 歲男性，因腹痛及體重異常減輕 (2 個月內減少 7 到 8 公斤) 就醫；初步超音波與血液檢查結果 CA-199 濃度異常升高 (46.02 U/mL)，懷疑是胰臟腫瘤；安排電腦斷層 (computed tomography, CT) 發現胰臟頂部及肝門有腫瘤分佈且總膽紅素 (total bilirubin, T-BIL) 檢查值亦升高 (8.10 mg/dL)，併有膽道感染發炎，抗生素治療。內視鏡逆行性膽胰道攝影檢查確認十二指腸有腫瘤，且膽道管腔阻塞，立即進行經內視鏡膽道引流術，放入支架使膽道暢通後，追蹤檢查 T-BIL 降至 2.43 mg/dL，血清 LDH (lactic dehydrogenase) 則為 406 U/L (為正常上限值 1.5 倍)，內視鏡病理切片報告確診為瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，免疫組織化學染色 CD20(+)、CD10(-)，屬於 non-GCB 亞型、MYC/BCL2/BCL6 triple expressor，正子掃描檢查發現腹腔內多處與前列腺可見數處淋巴瘤侵襲 (圖一)，癌症分期屬於 Ann-Arbor stage IV。當時尚無臨床例行螢光原位雜交可供分析，是否為雙重打擊淋巴瘤。

治療階段一

最初引導治療使用 R-CHOP 4 個療程後，電腦斷層其中分析顯示部分緩解，然而，病人卻在第 6 療程後再次發生腹痛，證實為疾病惡化，屬於原發難治性疾病。第二線治療啟用 R-ESHAP (rituximab, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)，2 個療程後旋即出現疾病惡化，根據筆者經驗，原發難治性且對二線治療不佳，推測要得到疾病控制並收集造血幹細胞的機率太低，無法進行自體移植，因此在患者年齡不高的考量下，使用第三線化學標靶治療 R-BOMES (rituximab, carmustine, vincristine, methotrexate, etoposide, methylprednisolone) 治療，然而同樣在一個月

內再次發生疾病惡化；進一步嘗試 ibrutinib 合併 R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide) 的治療依然僅僅短暫有效，因此決定進行半相合週邊血液造血幹細胞移植。治療準備期間為了減輕腫瘤負荷量，持續改用其他藥物，包括 inotuzumab ozogamicin 治療無效，換用 venetoclax + lenalidomide + obintuzumab 達到部分緩解。後續透恩慈療法 polatuzumab vedotin，腫瘤持續縮小，故接續進行半相合週邊血液造血幹細胞移植，然因免疫力低下，發生敗血性休克與肺炎呼吸衰竭而不幸病逝。

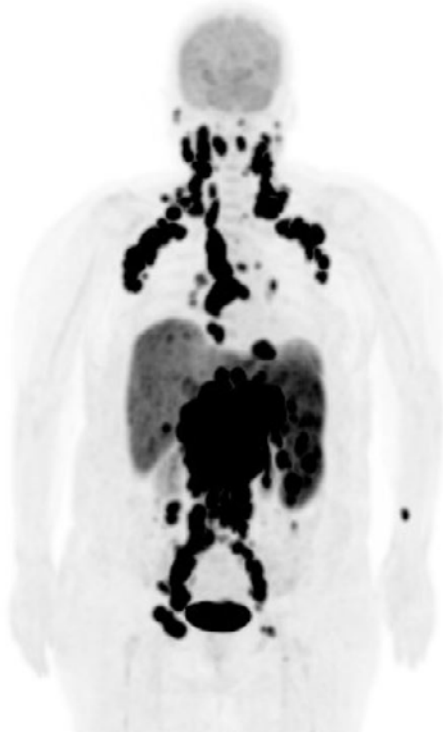
案例二：76 歲女性，因不明原因發燒數週，合併淋巴結腫大與白血球低下，接受頸淋巴結切片，證實為瀰漫大 B 細胞淋巴瘤，non-GCB 亞型，一樣是 MYC/BCL2/BCL6 triple expressor，因正子掃描發現腫瘤侵犯肝臟、脾臟，故為第四期 (圖二)。經骨髓檢查判定有噬血球性淋巴組織球增生症 (Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)，患者身體功能為 ECOG 2 分。當時尚無臨床例行螢光原位雜交可供分析，是否為雙重打擊淋巴瘤。



圖一：案例一初診斷未治療前的正子掃描結果。

治療階段一

首先引導治療因患者年齡與身體狀況，選用 R-mini-CHOP，但經 5 個療程後，疾病惡化且出現新的淋巴結腫大，切片證實仍為瀰漫大 B 細胞淋巴瘤，故屬於原發難治性疾病。接著二線治療改用 bendamustine+obinutuzumab，前 2 個療程可觀察到淋巴瘤開始縮小，但來到第 4 個療程時，再次出現 HLH 的情形，配合上述患者身體狀況退步到 ECOG 三分，在選擇救援治療時，因 ICE、DHAP 及 ESHAP 方案的毒性較高，因此選擇 R-GemOx 治療，但經 2 個療程後，病情再次惡化。後續決定讓患者使用臨床試驗藥物，同時申請 CD3/CD22 雙特異性 T 細胞銜接系統的恩慈計畫。等待臨床試驗藥物期間，在患者經濟狀況許可下，先採用 polatuzumab vedotin+rituximab 合併劑量減半的 BMES (考量 polatuzumab vedotin 有神經毒性，故免除 BOMES 組合中的 vincristine)，治療前血清 LDH 為 3700 U/L (為正常上限 14 倍)，用藥後有一度出現腫瘤溶解症候群，同時 LDH 降到 450 U/L，暫時穩住患者病況，但卻發生嚴重的口腔黏膜潰爛，且在 2 到 3 周後，血清 LDH



圖二：案例二初診斷未治療前的正子掃描結果。

快速回升至 3300 U/L，因患者拒絕進入臨床試驗，故治療改換成 polatuzumab vedotin (1.8 mg/kg)+vinblastine(6 mg/m²)+ibrutinib (560 mg/day) 進行治療，治療後血清 LDH 下降到 2000 U/L 時，腫瘤也有縮小的趨勢，但後續患者不再積極治療，選擇居家安寧緩和照護，最後病故家中。

結語

如以上案例，原發難治性或復發性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤的治療是臨床上的一大難題。在治療選擇日益多元的今日，醫師應周全考量病人年紀、身體狀況、病家期待、支持系統、腫瘤組織型態、基因突變資訊、臨床治療反應等資訊，制定以患者為中心的治療計劃。若是患者體能狀況允許，應考慮自體造血幹細胞移植以爭取治癒疾病的機會。針對體能較差的患者，應盡可能在維持病人生活品質的前提下延長病人的生命。若對多線治療反應不佳，可協助病人爭取參加臨床試驗，一方面獲得接觸新興治療的機會，一方面推動人類淋巴瘤治療的進展。期待在醫界各方的努力下，讓淋巴瘤的治療更趨成熟，讓更多的病人及家庭受惠。

本文並未接受任何來源的贊助；作者黃泰中曾接受以下公司或法人邀請進行演講或諮詢：癌症希望基金會、AbbVie、Astra-Zeneca、Bristol-Myers Squibb、Celltrion、Janssen、Novartis、Roche、Takeda、TTY。

參考文獻

1. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
2. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-6.
3. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;394(10216):2271-81.
4. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage

- diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2021;137(7):929-38.
5. Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011(1):498-505.
 6. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):842-58.
 7. Suzuki T, Maruyama D, Miyagi-Maeshima A, et al. Clinicopathological analysis of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone chemoimmunotherapy. *Cancer Med* 2021;10(15):5101-5109
 8. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol* 2017;179(1):50-60.
 9. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184-90.
 10. Gisselbrecht C, Neste EVD. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018;182(5):633-43.
 11. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4079-87.
 12. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide Combined With R-CHOP Overcomes Negative Prognostic Impact of Non-Germinal Center B-Cell Phenotype in Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 2014;33(3):251-7.
 13. Lenz G, Hawkes E, Verhoef G, et al. Single-agent activity of phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with copanlisib in patients with molecularly defined relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2020;34(8):2184-97.
 14. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21(8):922-6.
 15. Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. *Blood* 2012;120(21):686.
 16. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood* 2019;134(13):1024-36.
 17. Czuczman MS, Trněný M, Davies A, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4127-37.
 18. Sauter CS, Matasar MJ, Schoder H, et al. A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL. *Blood* 2018;131(16):1805-8.
 19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38(2):155-65.
 20. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(17):2103-9.
 21. Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2016;127(11):1410-6.
 22. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020;7(7):e511-22.
 23. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.
 24. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839-52.
 25. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3081-9.
 26. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3291-9.
 27. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1169-76.
 28. Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15(3):511-6.
 29. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684-8.
 30. Harting R, Venugopal P, Gregory SA, O'Brien T, Bogdanova E. Efficacy and Safety of Rituximab Combined with ESHAP Chemotherapy for the Treatment of Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7(6):406-12.
 31. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J, Nambo M de J. ESHAP Versus Rituximab-ESHAP in Frail Patients With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(2):125-8.
 32. Mounier N, Gnaoui TE, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed

- diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98(11):1726-31.
33. Tisi MC, Paolini R, Piazza F, et al. Rituximab, bendamustine and cytarabine (R-BAC) in patients with relapsed-refractory aggressive B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2018;93(12):E386-9.
34. Kühnl A, Peckitt C, Patel B, et al. R-GEM-Lenalidomide versus R-GEM-P as second-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma: results of the UK NRCI phase II randomised LEGEND trial. *Ann Hematol* 2020;99(1):105-12.
35. Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27(9):1902-9.
36. Zinzani PL, Pellegrini C, Argnani L, Broccoli A. Prolonged disease-free survival in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients treated with lenalidomide plus rituximab. *Haematologica* 2016;101(9):e385-6.
37. Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Patients Ineligible for or Having Failed Autologous Transplantation: A Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2019;37(6):481-9.
38. Houot R, Cartron G, Bijou F, et al. Obinutuzumab plus Lenalidomide (GALEN) for the treatment of relapse/refractory aggressive lymphoma: a phase II LYSA study. *Leukemia* 2019;33(3):776-80.
39. Salles G, Duell J, Barca EG, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):978-88.

Therapy of Primary Refractory and Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma from the Perspective in 2022 – Theoretical Basis and Clinical Case Discussion

Ta-Chuan Yu¹, and Tai-Chung Huang²

¹*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital Yun-Lin Branch, Yun-Lin, Taiwan;*

²*Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan*

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma. Approximately 30-40% of patients with this disease do not respond well to therapy, hence with poor prognosis. The opportunity of curing these patients hinges on high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation, whose intensity, however, is only tolerable to a half of this population. It is imminent to develop therapy for the patients unfit for transplant. In 2022, more and more novel therapies are being studied to treat primary refractory and relapsed DLBCL, including monoclonal antibodies (anti-CD20, -CD19, -CD79b, -CD30), immune modulators (lenalidomide), small molecule drugs (XPO-1 inhibitor, PI3K inhibitor), immunotherapy (bispecific T-cell engager, chimeric antigen receptor T-cell therapy, immune checkpoint inhibitor). This expanding armamentarium not only brings new hopes but also challenges the physician to tailor therapy for different individuals. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 431-439)