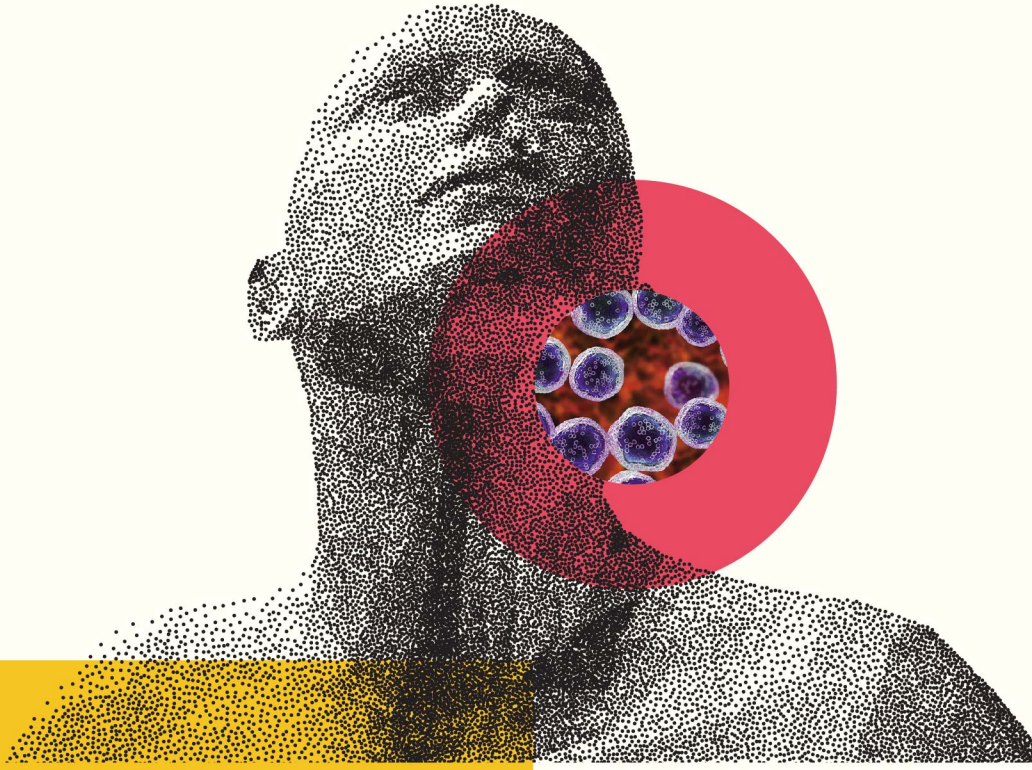
台灣瀰漫性大B細胞淋巴癌

難治性與復發性病人處置指引

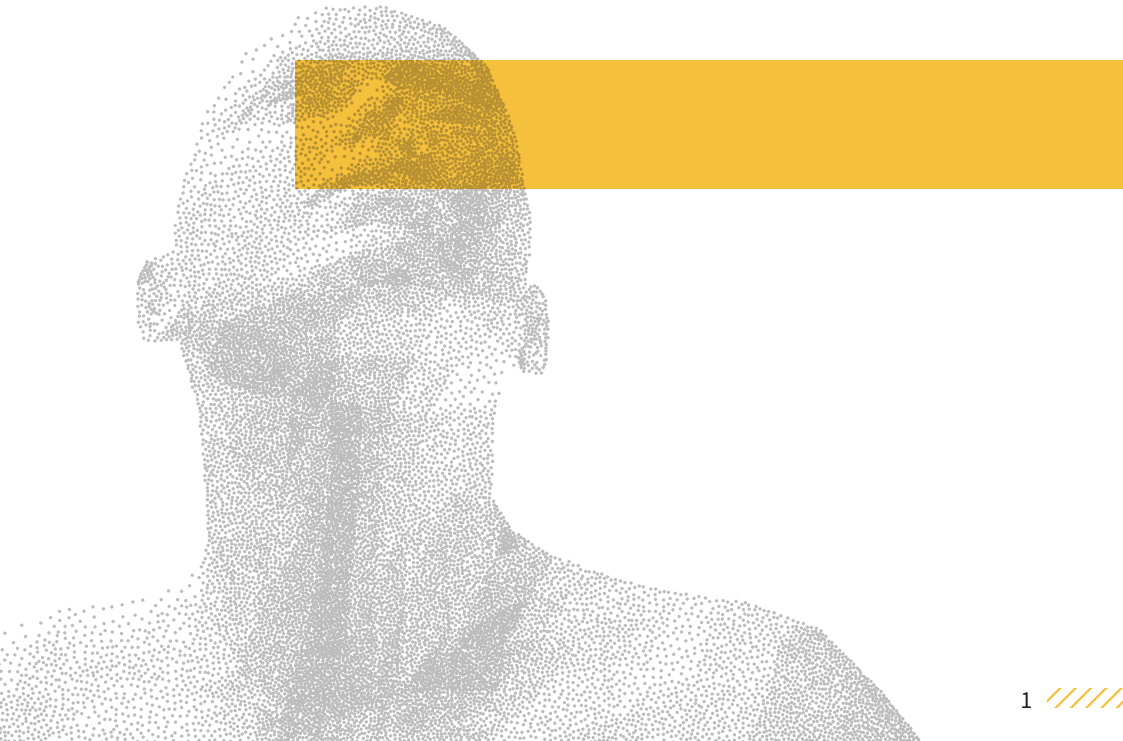
Refractory/Relapsed DLBCL Patients Management Guideline in Taiwan



中華民國血液病學會
The Hematology Society of Taiwan

目 錄

01	導言	02
02	方法	03
03	relapsed/refractory DLBCL 的定義與治療選擇	04
04	第二線治療	06
05	第三線治療	12
06	DLBCL 病人接受 CAR-T 治療之併發症及臨床處置	15



01 導言

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）為非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）的一種，也是最常見的侵襲性 (aggressive) B 細胞淋巴癌。由於其病程發展快速且很容易侵犯到全身器官，惡性度相當高。近年來以 CAR-T 為首的新治療問世，為第一線治療失敗或治療後復發的 primary refractory/relapsed DLBCL 病人的後線治療帶來治療思維上的重大變革。因此本次中華民國血液病學會也希望統整台灣原發難治性與復發性瀰漫性大型 B 細胞淋巴癌病人後線治療共識，以利國內血液腫瘤科醫師臨床執業時的參考。

02 方法

為制訂瀰漫性大 B 細胞淋巴癌 - 難治性與復發性病人處置指引，中華民國血液病學會淋巴瘤工作小組召集國內 23 位在淋巴癌治療經驗豐富的臨床醫師受邀出席 2023 年 8 月 26 日在台中舉辦的台灣瀰漫性大 B 細胞淋巴癌 - 難治性與復發性病人後線治療共識會議。指引內容以美國國家癌症資訊網於 2023 年更新出版之淋巴癌治療指引為基礎，亦將各項特別針對台灣執業人士所做出的修訂納入考量。委員會針對各項關鍵共識分別討論其支持性科學實證的品質，其中包含早期復發之定義、第二線與第三線治療選擇流程、CAR-T 治療之併發症及臨床處置等重要主題。指引內容資訊彙整後經由中華民國血液病學會「臨床診斷治療指引」審查程序通過後提報理監事會同意。

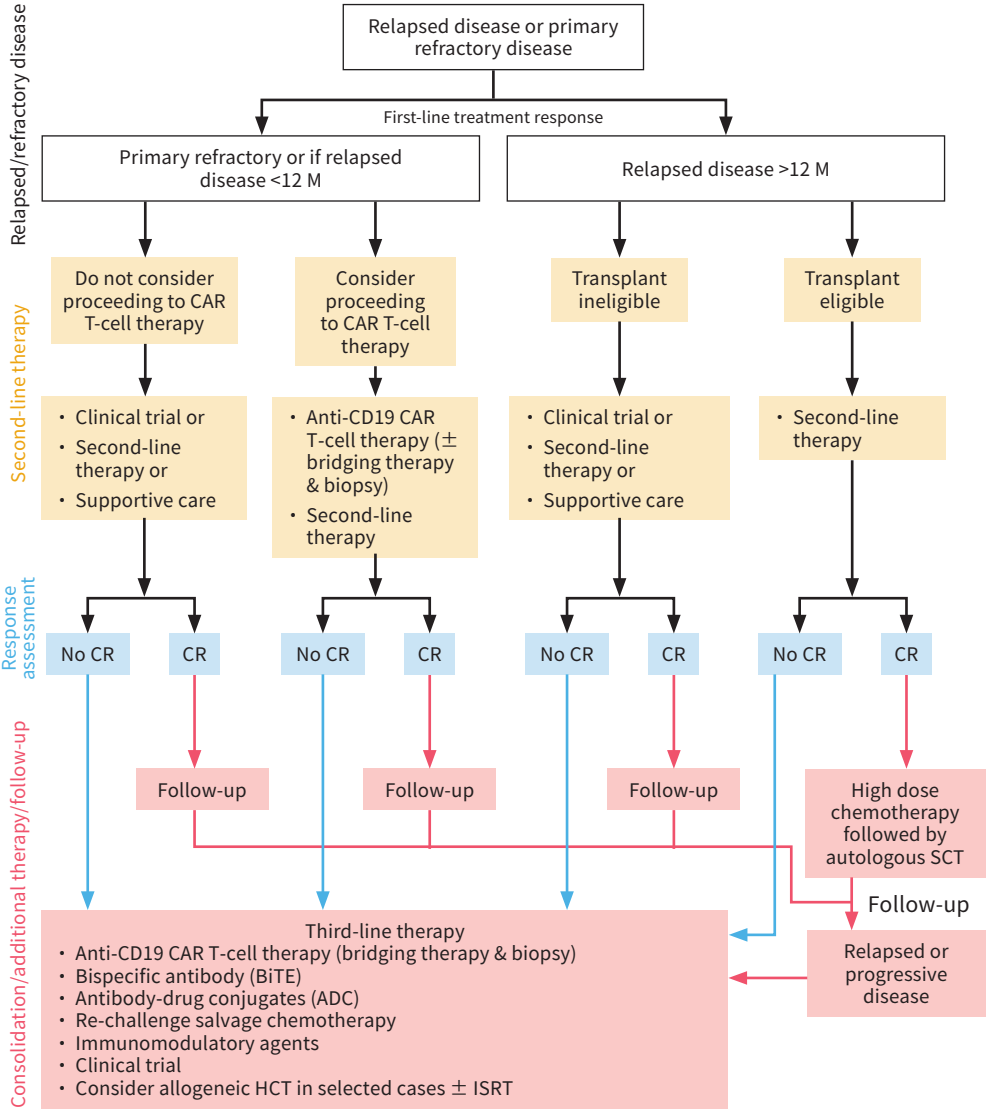
03 relapsed/refractory DLBCL 的定義與治療選擇

瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL）是非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）分類之一，也是台灣最常見的淋巴癌。雖然大多數的病人在接受 R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 為主的第一線治療後可以達到完全緩解 (complete response, CR)，但仍有部分病人對 R-CHOP 治療反應不佳，或是在緩解後復發。目前國際治療指引與專家共識對於 relapsed DLBCL 的定義為在接受治療達到 CR 後出現任何新的 lesion；而 primary refractory DLBCL 則是指初次接受治療後 lesion 無法減少到比原先 <50% 的程度 [1]。近年來由於 CAR-T 在 relapsed/refractory DLBCL 的重要性日益提高，並且 CORAL study 的研究結果發現，診斷後 12 個月內發生 early relapse 的病人有較差的預後，因此病人是否為 early relapsed 也成為臨床上選擇治療時的重要判斷重點 [2]。然而目前國際治療指引與臨床試驗對於 early relapse 並沒有一致的定義，自診斷日、自首次接受一線治療、或是自完成一線治療後起算 12 個月內復發等定義都有已發表之臨床試驗曾使用過。經本次專家會議討論後達成共識，此次台灣 relapsed/refractory DLBCL 二線及三線治療專家共識中所提到的 early relapse 定義為：病人在第一線治療接受第一個 cyto-reductive agent 當天起一年內復發 early relapsed DLBCL。

圖一為根據 2023 NCCN Guidelines 所修改之台灣 relapsed/refractory DLBCL 二線及三線治療專家共識 [3]。本次共識中所適用的範圍僅為 relapsed/refractory DLBCL，high-grade B-cell Lymphomas、transform DLBCL、post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)、primary mediastinal large B-cell lymphoma、primary CNS lymphoma 等並不完全適用，僅能作為治療參考。整體來說，relapsed/refractory DLBCL 會依據病人是否為 early relapsed 或是 primary refractory、是否能接受移植、以及是否能接受 CAR-T 等，決定後續接受的二線治療。如同前述，由於 early relapsed 或是 primary refractory 的病人有顯著較差的預後，因此會優先考慮使用 CAR-T 進行治療。而在三線治療的選擇上，則是根據先前二線治療的選擇，決定進行 CAR-T、移植、或是化學免疫治療等。除了上述治療外，目

前 DLBCL 的三線治療選擇十分有限，仍有許多未滿足的臨床需求，近年來如 Bruton's tyrosine kinase inhibitor、T-cell engager (TCE) 等新機轉藥物，也持續進行 DLBCL 的相關臨床試驗，除了陸續在 DLBCL 的三線治療上取得美國 FDA 加速許可外，也持續進行用於前線治療的臨床試驗。有關 relapsed/refractory DLBCL 二線及三線治療選擇將會在後續章節分別詳細說明。

圖一、台灣 relapsed/refractory DLBCL 二線及三線治療專家共識 [3]



ADC, antibody-drug conjugates; BiTE, bispecific T-cell engager; CAR, chimeric antigen receptor; CD, cluster of differentiation; CR, complete response; HCT, hematopoietic cell transplantation; ISRT, involved-site radiation therapy; M, months; R/R, relapsed/ refractory

04 第二線治療

根據 2023 NCCN Guidelines 建議目前 relapsed/refractory DLBCL 病人的第二線治療大致上有自體幹細胞移植 (autologous stem-cell rescue, ASCT)、異體幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)、嵌合抗原受體 T 細胞療法 (chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)、以及化學治療等 (表一)[3]。病人是否為 early relapsed/refractory、是否考慮進行移植、是否可以接受 CAR-T 治療等，是決定病人後續第二線治療的重要考量因子。

表一、2023 NCCN Guidelines 建議之 relapsed/refractory DLBCL 第二線治療選擇 [3]

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

SECOND-LINE THERAPY
(intention to proceed to transplant)

Preferred regimens (in alphabetical order)

- DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin ± rituximab
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
- MINE (mesa, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab

SECOND-LINE THERAPY
(relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy
  - ▶ Axicabtagene ciloleucel (category 1)
  - ▶ Lisocabtagene maraleucel (category 1)

ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS
(typically one or more cycles as necessary until CAR T-cell product is available)

- DHA + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or(gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- GemOx ± rituximab
- ICE ± rituximab
- Polatuzumab vedotin ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis)
- ISRT (can be used as monotherapy or sequentially with systemic therapy)

SECOND-LINE THERAPY
(no intention to proceed to transplant)

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy
  ▶ Lisocabtagene maraleucel
- Polatuzumab vedotin ± bendamustine ± rituximab
- Tafasitamab + lenalidomide

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- CEP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ±rituximab
- DA-EPOCH ± rituximab
- GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- GemOx ± rituximab
- Rituximab

Useful in certain circumstances

- Brentuximab vedotin for CD30+ disease
- Ibrutinib (non-germinal center B-cell-like [GCB] DLBCL)
- Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)

過去 SCHOLAR-1 的臨床試驗結果顯示，無論是 primary refractory (打了四次 RCHOP 都沒辦法達到 PR 或 SD 的病人)、Refractory to salvage、Refractory to ASCT 三類病人，在發生 refractory 後僅有 6-7 個月的 event free survival[4]。並且無論 primary refractory 病人第一線接受何種治療選項，salvage therapy 後僅有 20% 的 response rate (RR)，median overall

survival (mOR) 也只有 7.1 個月，即使 primary refractory 後安排進行移植，移植後的 mOR 也僅 8.7 個月，結果顯示這類 primary refractory 病人的預後十分不理想。另一方面，根據 CORAL study 使用 real world 資料的研究結果發現，曾接受過 rituximab 治療的 early relapsed 病人的在診斷後的 mOR 小於 12 個月 [2]。另一篇瑞典的 real-world 研究也指出，發生 relapsed/refractory 的病人之後能接受 ASCT 的比例只有 34%[5]。如果根據發生 relapsed/refractory 的時間分組，診斷後小於 12 個月復發的只有 22% 可以接受 ASCT，12 個月以上才復發的有 57% 可以接受 ASCT，結果顯示早期復發的病人接受移植的機會較低。考量到 primary refractory 以及 early relapsed 的病人相較於 late relapse 的病人有更差的預後，因此自 2022 年起 NCCN Guidelines 即以 early relapsed/refractory 作為 DLBCL 第二線治療選擇的首要考量 [6]。

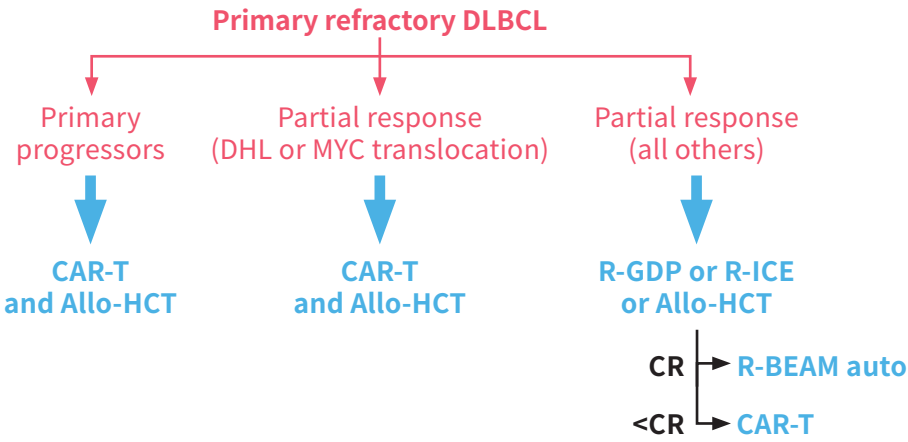
Early relapsed/refractory 的治療選擇方面，目前已發表的三個以復發後接受第二線化療 CR 或 PR 後接受移植的病人作為對照組的 CAR-T 作為 DLBCL 第二線治療的臨床試驗 (ZUMA-7[7]、TRANSFORM[8]、BELINDA[9]) 結果中，ZUMA-7 以及 TRANSFORM 的 primary outcome 結果支持 CAR-T 相較於對照組有較好的治療效果。除此之外，雖然三個研究對於早期復發的定義不同，但皆發現在研究觀察期結束後，接受其他二線治療的對照組最後的 event free survival 都只有約 20%，並且原先對照組中，都有 50% 左右的病人後來轉去做第三線 cell therapy (CAR-T)。有鑑於 CAR-T 在 early relapsed/refractory 相較於其他第二線治療選擇有顯著較好的預後，因此 2023 年起 NCCN Guidelines 建議，除了無法適用 CAR-T 治療的病人之外，所有 early relapsed/refractory 都應該優先選擇有 DLBCL 第二線治療適應症的 CAR-T (axicabtagene ciloleucel、lisocabtagene maraleucel) 進行治療 [3]。

若病人無法接受移植且也無法接受 CAR-T 治療時，可以考慮選擇救援性化學治療（salvage chemotherapy）。目前常用的第二線化學治療，包含 R-ICE、R-DHAP、(R)-DHAP、(R)-GDP、O-DHAP 等，整體的治療反應率 (response rate, RR) 大約皆為 50-60%、完全緩解率 (complete response rate, CR rate) 約 20%，整體治療後若能維持一年以上才復發且後續可以接受移植的比例大約 50%[1]。過去 NCIC-CTG LY.12 試驗比較 GDP 與 DHAP 治療效果發現兩組無論是在 PFS 及 OS 幾乎完全相同，但在 functional assessment 方面，接受 DHAP 治療的病人相較於接受 GCD 治療的病人，有較高的比率會發生

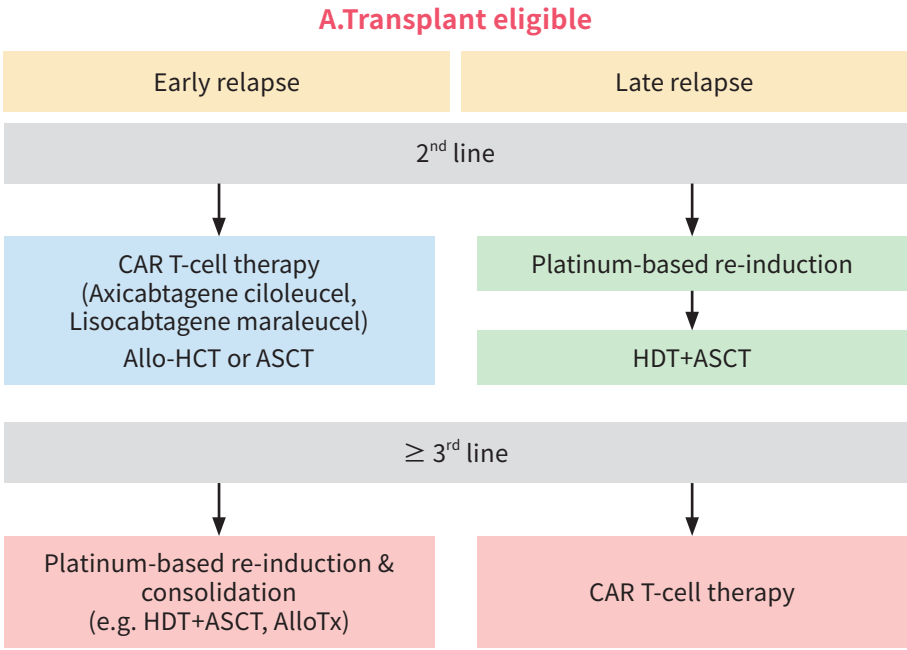
functional impairment 以及 febrile neutropenia (9% vs. 23%)[10]。由於第二線化學治療的成效類似，目前國際治療指引並無建議優先的化學治療配方，但唯一需要特別考量的是，如果病人後續有考慮第三線進行 CAR-T 時，由於過去研究發現病人在使用 bendamustine 後九個月內若接受 CAR-T 會降低 CAR-T 的治療效果，因此需要避免使用或是待最後一次接受 bendamustine 後超過 9 個月再接受 CAR-T 治療。

綜上所述，本次 2023 年台灣專家會議所討論之 relapsed/refractory DLBCL 病人的第二線治療流程分為 primary refractory DLBCL (圖二)[11] 以及 relapsed DLBCL (圖三)[12] 兩大類。Primary refractory DLBCL 病人在治療選擇上會依據病人第一線治療的反應細分。若病人為 primary progressors 時，雖然 EHA 及 NCCN 皆建議有取得 DLBCL 第二線治療適應症之 CAR-T (axicabtagene ciloleucel、lisocabtagene maraleucel) 為 primary refractory DLBCL 病人在第二線治療的優先選擇，但考量到目前台灣僅有 tisagenlecleucel 取得藥證，但目前尚未取得第二線治療之適應症。因此經台灣 relapsed/refractory DLBCL 專家會議討論後，除了國外指引建議之 CAR-T 外，因應台灣目前治療現況，也建議 alloHCT 作為 primary refractory DLBCL 病人的第二線治療。若病人第一線治療為 partial response 時，若病人條件可接受 CAR-T 或 alloHCT 治療時，可考慮進行 DHL (double-hit lymphoma) 或 MYC translocation 之檢測，若檢出符合 DHL(WHO 定義：伴有 MYC、BCL2 和 / 或 BCL6 基因 rearrangement 的高惡性度淋巴癌）或 MYC translocation 時，也同樣建議使用具 DLBCL 第二線治療適應症之 CAR-T 以及 alloHCT。若評估後無法接受 CAR-T 或 alloHCT 而未進行檢測，或進行基因檢測後未有 DHL 或 MYC translocation 者，則建議接受化學治療。若接受化學治療反應為 CR 之病人則後續可考慮接受 R-BEAM ASCT，藉由使用 R-BEAM 作為 conditioning regimen，增加反應率，再接續自體幹細胞移植較有機會可提供長久的疾病控制，未達 CR 的病人後續則建議考慮接受 CAR-T 治療。淋巴癌工作組也要提醒各位臨床醫師，在這個階段的各種治療，本來就沒有一定的順序，因為目前沒有任何一個臨床試驗的證據顯示怎樣的順序比較好。所以工作組就是提供可能的治療選項，由臨床醫師依照個別病人的狀況，自行決定如何治療決策對病人比較好。

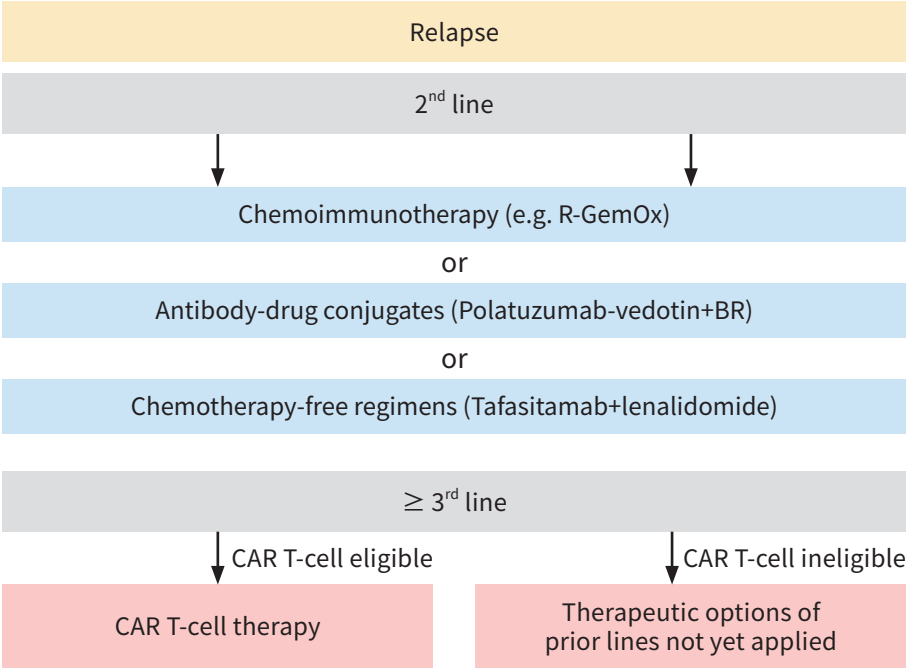
圖二、primary refractory DLBCL 病人的第二線治療選擇流程 [11]



圖三、relapsed DLBCL 病人的第二線治療選擇流程 [12]



B.Transplant ineligible



Relapsed DLBCL 病人在治療選擇上則依據是否為 early relapsed DLBCL 以及是否選擇接受移植進行細分。若為可接受移植的 early relapsed DLBCL 病人，建議使用具 DLBCL 第二線治療適應症之 CAR-T 治療，並且同樣考量台灣現有治療選擇的因素，本次專家會議也同意新增 alloHCT 以及 ASCT 作為治療選擇。可接受移植的 late relapsed DLBCL 病人建議可先接受 platin-based 的 re-induction therapy 後進行 ASCT。另一方面，若病人為無法接受移植的病人，則可選擇 chemoimmunotherapy、antibody-drug conjugates、或是 chemotherapy-free regimens 等治療。

05 第三線治療

當 relapsed/refractory DLBCL 病人接受第二線治療失敗時，後續第三線治療主要會參考前面第二線治療的選擇。一般而言若是可以接受移植的 early relapsed 或是 primary refractory 病人，在第二線使用 CAR-T 治療失敗後可以選擇接受 platin-based re-induction & consolidation 後進行 ASCT 或 allo-HSCT；late relapsed 已接受過移植的病人則可選擇進行第三線 CAR-T 治療。另一方面，若為無法接受移植的病人在復發後，若可以接受 CAR-T 治療時則優先選擇 CAR-T，若無法接受 CAR-T 治療的病人則考慮選擇其他一二線尚未使用過的治療藥品。

目前於三種 CAR-T，目前 ZUMA-7[7]、TRANSFORM[8]、BELINDA[9] 等臨床試驗皆已證實 CAR-T 用於 relapsed/refractory DLBCL 的治療效果均優於對照組，並且在國際間均取得 relapsed/refractory DLBCL 第三線治療的適應症，然台灣已上市藥品僅有 tisagenlecleucel 一種。在評估病人是否適合接受 CAR-T 治療時，目前在年齡上已沒有特別的限制，當病人符合 ECOG <2、Karnofsky >60 分、預期餘命大於 6-8 週、根據 tumor burden 狀況可以接受 CAR-T 治療後可能出現之併發症嚴重程度、沒有其他正在治療中的癌症、沒有進行中的自體免疫疾病、未接受免疫抑制治療、未有活動中的感染症、病毒血症、以及腦部侵犯等，則可以接受 CAR-T 治療 [13]。

根據國際指引以及已發表之醫學文獻所統整出目前可考慮作為 relapsed/refractory DLBCL 之第三線用藥如表二所示。除了進行移植與 CAR-T 之外，T-cell engager (TCE)、antibody-drug conjugates (ADC)、salvage chemotherapy、immunomodulatory agents、bruton's tyrosine kinase inhibitor、monoclonal antibody、nuclear export inhibitor 等幾類藥品目前也陸續有用於 relapsed/refractory DLBCL 第三線治療的研究發表，惟部分藥品目前國際上尚未正式有第三線治療的適應症、仍未在台灣取得藥證或僅能申請恩慈療法，因此在藥品的選擇上仍要綜合考量各醫院進藥、台灣目前藥品上市狀況、以及病人臨床情形等。

表二、relapsed/refractory DLBCL 第三線治療選擇

- **Anti-CD19 CAR T-cell therapy** (± bridging therapy & biopsy)
  - Tisagenlecleucel
  - Axicabtagene ciloleucel (not available in Taiwan)
  - Lisocabtagene maraleucel (not available in Taiwan)
- **T-cell engager (TCE)**: glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab, odronextamab
- **Antibody-drug conjugates (ADC)**: Loncastuximab tesirine, polatuzumab vedotin ± bendamustine ± R, brentuximab vedotin for CD30+ disease
- **Salvage chemotherapy**: CEOP±R, DA-EPOCH±R, DHAP±R, ESHAP±R, GDP±R, GemOx±R, ICE±R, MINE±R, or other platinum-based chemo-immunotherapy
- **Immunomodulatory agents**: Tafasitamab + lenalidomide, lenalidomide ± R (non-GCB DLBCL)
- **Bruton's tyrosine kinase inhibitor**: ibrutinib, acalabrutinib
- **Monoclonal antibody**: Rituximab, Obinutuzumab
- **Nuclear export inhibitor**: Selinexor
- **Clinical trial**
- **Consider allogeneic HCT in selected cases ± ISRT**

ADC, antibody-drug conjugates; CAR, chimeric antigen receptor; CD, cluster of differentiation; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; CEOP, cyclophosphamide, etoposide, vincristine, and prednisone; DA-EPOCH, dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin; DHAP, dexamethasone, cytarabine, and platinum; ESHAP, etoposide, methylprednisolone, cytarabine, and cisplatin; GCB, germinal center B-cell–like; GDP, gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin/carboplatin; GemOx, gemcitabine and oxaliplatin; HCT, hematopoietic cell transplantation; ICE, ifosfamide, carboplatin, and etoposide; ISRT, involved-site radiation therapy; MINE, mesna, ifosfamide, mitoxantrone, and etoposide; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; R, rituximab; R-VPBBM, rituximab, etoposide, bleomycin, carmustine, methotrexate, diphenhydramine, and hydrocortisone.

有關近年來上市的新機轉藥品用於第三線 relapsed/refractory DLBCL 治療的部分，過去 PHOENIX trial 探討前線治療失敗之 non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma 病人使用 Ibrutinib + R-CHOP 相較於 placebo + R-CHOP 的 event-free survival (EFS) 差異，研究結果發現，Ibrutinib + R-CHOP 相較於對照組並未有較佳的 EFS (HR：0.934)。然而，若以 60 歲為切點對年齡進行分層分析發現，60 歲以下使用 Ibrutinib + R-CHOP 相較於對照組有較佳的 EFS (HR：0.579)、PFS (HR：0.556) 以及 OS (HR：0.330)；然而在 60 歲以上的組別則未觀察到較佳的治療效果，推測可能與由於年紀較大的病人容易出現藥物副作用相關。因此有關 Ibrutinib 在 DLBCL 的治療效果未來仍需要其他臨床試驗來證實其療效 [14]。另一方面，2023 年 International Conference on Malignant Lymphoma 上一篇有關 relapsed/refractory B-NHL 使用 acalabrutinib 加上 rituximab 及 lenalidomide 的研

究結果，發現在經過三年觀察期後 overall response rate (ORR) 為 54.5%，complete response rate (CRR) 為 33.3%[15]。

Selinexor 為一種 nuclear export inhibitor，藉由結合並抑制 XPO1 使得腫瘤細胞的細胞核中的腫瘤抑制蛋白逐漸積累，增強其腫瘤抑制功能進而導致癌細胞凋亡。SADAL trial 中發現，relapsed/refractory DLBCL 病人在使用 selinexor 後，median OS 為 9 個月，ORR 為 28%，並且有 12% 病人達到 CR，17% 達到 PR。治療相關副作用的發生率≥ 20%，但大多以噁心、疲倦、食慾下降、體重下降、嘔吐等輕微不良反應為主 [16]。2020 年時美國 FDA 也根據此篇研究結果通過加速審查，同意 selinexor 用於二線治療後的 relapsed/refractory DLBCL 治療。

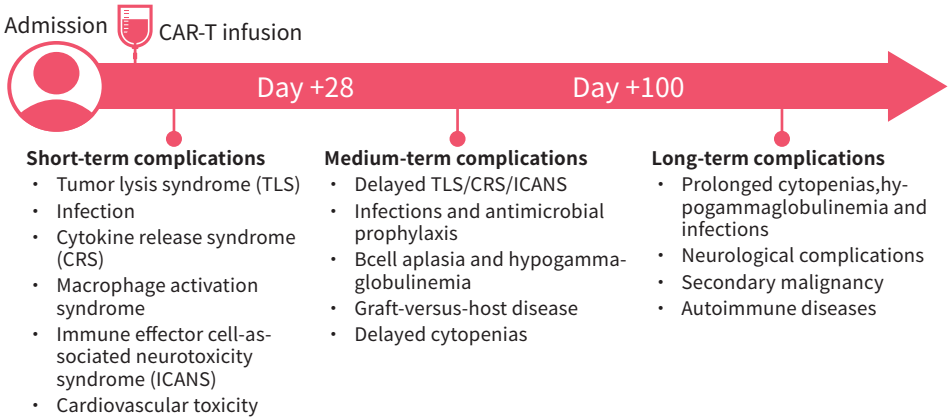
此外，2020 年發表的一篇 L-MIND single are trail，評估 tafasitamab 合併 lenalidomide 治療 relapsed/refractory DLBCL 一年以上的效果。結果顯示 tafasitamab 用於 relapsed/refractory DLBCL 有不錯的治療效果，ORR 達 58%、CRR 達 40%、mPFS 為 12.1 月、mOS 也達 33.5 個月 [17]。因此，美國 FDA 以及歐洲 EMA 皆已通過 tafasitamab 用於 relapsed/refractory DLBCL 的治療。

近年來在多種癌症治療領域有所進展的 antibody-drug conjugates (ADC)，也有數篇研究發表有關 ADC 用於治療 relapsed/refractory DLBCL 的研究。2020 年發表的 GO29365 trial 評估 relapsed/refractory DLBCL 病人使用 polatuzumab vedotin 合併 bendamustine + rituximab (pola-BR) 相比 bendamustine + rituximab (BR) 之療效。結果顯示 pola-BR 組在治療結束時 CR (40.0% vs. 17.5%)、mPFS (7.6 月 vs. 2.0 月) 與 mOS(12.4 月 vs. 4.7 月) 皆顯著優於 BR 組 [18]。另一篇 LOTIS-2 study 的研究結果則發現 loncastuximab 用於 relapsed/refractory DLBCL 病人的治療效果 ORR 為 48.3%、mPFS 達 5.09 月、mOS 為 9.53 月 [19]。美國 FDA 也根據上述試驗結果分別加速通過 polatuzumab 及 loncastuximab 用於 relapsed/refractory DLBCL 第三線治療。glofitamab[20]、epcoritamab[21]、mosunetuzumab[22]、odronextamab[23] 等 T-cell engager，自 2021 年以來也陸續有用於 relapsed/refractory DLBCL 第三線治療的臨床試驗發表，並獲得 FDA 許可。

06 DLBCL 病人接受 CAR-T 治療之併發症及臨床處置

DLBCL 病人接受 CAR-T 治療之併發症，依據接受 CAR-T 後的時間可分為，短期 (0-28 天)、中期 (28-100 天)、以及長期 (100 天以上) 三大類 (圖四)[13]。由於 CAR-T 治療之相關併發症容易發生在接受治療後 28 天這段時間，因此建議當病人接受細胞輸注後住院觀察至少 14 天，確認病人狀況穩定且沒有相關併發症後才能出院，並且出院後直到接受 CAR-T 治療後 28 天內也建議病人居住在接受 CAR-T 治療的醫院附近 (30-60 分鐘內可抵達醫院)，以確保當病人在院外發生 CAR-T 相關併發症時可以第一時間回原醫院觀察及處置。在監測項目方面，建議在接受 CAR-T 治療後 28 天內每天檢查 CRP、fibrinogen、liver function tests、ferritin 等項目。若病人出發燒時，建議進行微生物及影像學檢查以排除感染。中期也須繼續定期監測 CBC、biochemistry panel(如：AST、ALT、bilirubin、LDH、fibrinogen、CRP 等) 項目，並且留意是否有病毒感染的情況發生。此外也建議追蹤 quantitative immunoglobins or serum protein electrophoresis 以及 peripheral blood immunophenotyping-CD3/4/8/16+56/19 來觀察病人免疫重建與恢復的狀況，或亦可考慮進行 CAR-T monitoring 來確認 CAR-T 的 persistence。最後，在長期追蹤項目方面則與中期類似，並再多增加定期追蹤病人內分泌功能。目前 Anderson 公司所開發的 CAR-TOX 的 app 可以提供有關 CAR-T 治療後的觀察及副作用處治建議毒性分級評估

圖四、DLBCL 病人接受 CAR-T 治療後於不同時期的藥物不良反應 [13]



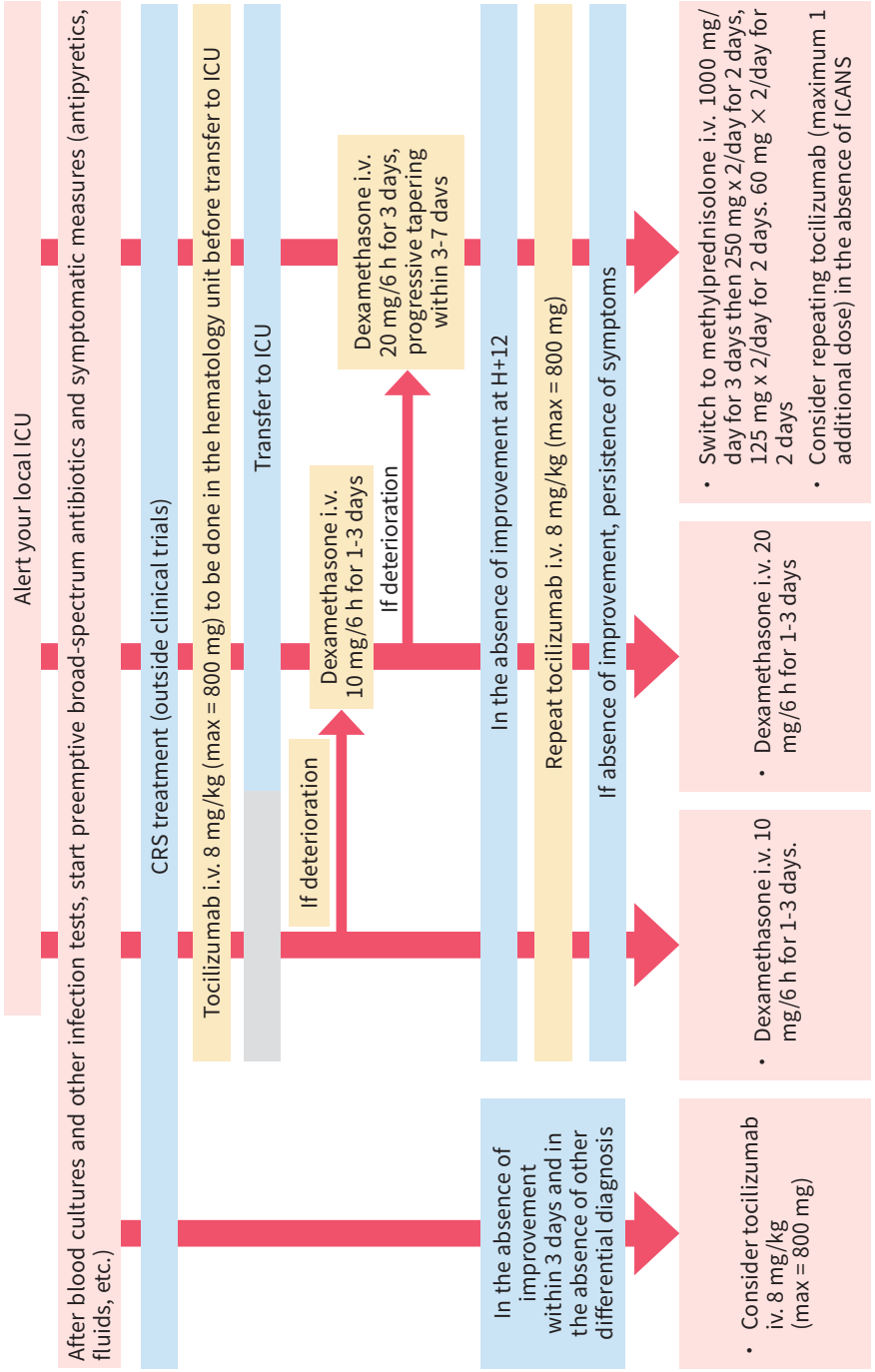
病人接受 CAR-T 治療後短期內可能出現 tumor lysis syndrome (TLS)、Infection、cytokine release syndrome (CRS)、hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) / macrophage activation syndrome (MAS)、immune effector cell-associated、neurotoxicity syndrome (ICANS)、cardiovascular toxicity 等併發症，以下將會逐一介紹。首先，由於病人在接受 CAR-T 治療後容易在短時間內導致腫瘤細胞大量快速破壞並導致 TLS 發生，因此 CAR-T 病人的 TLS 較容易在治療後短期內發生，臨床處置上與其他血液腫瘤病人接受抗腫瘤治療後發生 TLS 之處置相同 [24]。感染方面，也同樣容易發生在治療後 30 天內，且大多為是細菌性感染，呼吸道病毒感染以及侵襲性真菌感染則較為少見。因此，病人在接受 LD (lymphodepletion) conditioning 或是輸注 CAR-T 細胞之前，應充分治療並控制活動性感染。在接受治療後若發生疑似感染症狀，在評估病人先前發生 neutropenia 的持續時間後，也要積極考慮是否第一時間使用 empirical antimicrobial therapy 治療 [24]。

CRS 是 DLBCL 病人在接受 CAR-T 治療後十分常見的併發症，約有 30-100% 的病人會發生 CRS，並且約有 10-30% 的病人發生 3 級以上的 CRS。CRS 主要是因為輸入病人體內的 CAR-T 所誘發的免疫反應，造成病人體內 macrophage 的活化後，進而釋放出大量 cytokine 所導致 [25]。CRS 好發於 CAR-T 輸注後 1-14 天，持續時間通常為 1-10 天。常見臨床症狀為發燒 (≥ 38°C)、血行動力學不穩定、低血氧症等。臨床上會依照 ASTCT CRS Consensus Grading 對病人的發燒、血壓、血氧等症狀的嚴重程度進行分級 (圖五)[26]。若病人血壓與血氧所表現的症狀嚴重程度不同時，以較嚴重者作為分級標準。High tumor burden、發生感染、使用較高 CAR-T 劑量、以及進行高強度 lymphodepletion conditioning 的病人容易發生嚴重程度較高的 CRS。CRS 詳細處置流程如圖六所示。當病人僅有發燒症狀的 grade 1 時，一般會先排除感染並給予退燒藥觀察，但需注意不能因服用退燒藥後體溫恢復正常就認為 CRS 緩解，仍需持續監測，若三天後仍未改善考慮給予 tocilizumab。若為 grade 2 時可以先給予 tocilizumab，並且評估是否要送往 ICU 進行照護，但若為 grade 3 以上的病人時則建議一定要轉送 ICU。當給予第一劑 tocilizumab 後 12 小時症狀仍未改善，可以再給予一劑 tocilizumab。若症狀仍未緩解則須施打 steroid。當判定病人為 grade 4 時，則建議使用較高劑量的 steroid 劑量，並且在狀況仍未好轉時需使用 high dose methylprednisolone。

圖五、ASTCT CRS Consensus Grading[26]

CRS Parameter	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Fever	Temperature ≥ 38°C	Temperature ≥ 38°C	Temperature ≥ 38°C	Temperature ≥ 38°C
With				
Hypotension	None	Not requiring vasopressors	Requiring a vasopressor with or without vasopressin	Requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin)
And/or[c]				
Hypoxia	None	Requiring low-flow (≤ 6 L/min) nasal cannula or blow by oxygen delivery	Requiring high-flow (>6 L/min) nasal cannula, face mask, non-rebreather mask, or venturi mask	Requiring positive pressure (eg, CPAP, BiPAP, intubation, and mechanical ventilation)

圖六、CRS 臨床處理流程[13]



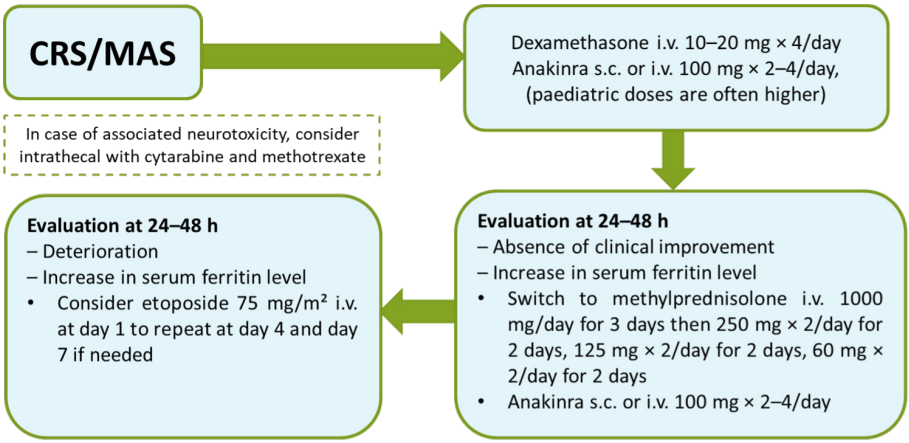
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)/Macrophage activation syndrome (MAS) 是 CRS 的一種罕見併發症，在接受 CAR-T 治療的病人中僅約有 1% 的發生率 [27]。可能原因為施打 CAR-T 後病人體內巨噬細胞和淋巴細胞過度活化並發生淋巴組織細胞浸潤和 pro-inflammatory cytokine 的大量生成，最終可能導致多重器官功能障礙。由於 HLH/MAS 的許多臨床症狀與嚴重 CRS 十分相似，例如高燒以及鐵蛋白、細胞因子和 CRP 等生化檢驗數值異常，因此鑑別診斷困難 (圖七)[28]。較具特異性的臨床表徵為 grade 3 以上的嚴重肺水腫。在處理上可以與 CRS 合併治療，給予 steroid 以及 anakinra，並在給藥後 24-48 小時評估症狀是否緩解，若未改善則要考慮提高藥品劑量或給予 etoposide (圖八)。

圖七、HLH/MAS 臨床診斷標準 [28]

Clinical	Grade ≥ 3 pulmonary edema
Laboratory	Peak ferritin > 10,000 ng/mL during CRS and any 2 of the following
	Grade ≥ 3 increase in serum bilirubin, AST, or ALT levels*
	Grade ≥ 3 oliguria or increase in serum creatinine levels*
	Presence of hemophagocytosis in bone marrow or organs based on histopathological assessment of cell morphology and/or CD 68 immunohistochemistry

*according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
CRS, cytokine release syndrome; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; MAS, macrophage activation syndrome.

圖八、HLH/MAS 臨床處理流程 [13]



CRS, cytokine release syndrome; i.v., intravenous; MAS, macrophage activation syndrome; s.c, subcutaneous.

使用 CAR-T 的病人約有 20-60% 會出現 Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)，其中發生 grade 3 以上的約有 12-30%。ICANS 一般發生在 CAR-T 輸注後 3-5 天，並且可能與 CRS 同時或在 CRS 後不久發生。另外約有 10% 的病人會在輸注 CAR-T 超過 3 週後出現延遲性 ICANS。3 級 ICANS 的危險因素包括 若病人使用 CD28-CAR-T、高劑量 CAR-T、high tumor burden、伴有其他神經疾病的共病症、血小板數值低下、以及嚴重 CRS 時，則容易發生 grade 3 以上的 ICANS。臨床診斷上，ICANS 的臨床症狀多不具特異性，精神錯亂、頭痛、震顫、幻覺、異常運動、癲癇發作、papilloedema 和昏迷等都有可能發生 [24]。因此，在 CAR-T 輸注後出現的任何神經系統症狀都必須視為可能與 ICANS 相關，除非能確認為其他原因所導致 [24]。但若病人 CAR-T 輸注後 36 小時內出現高燒 (≥ 38.9° C) 以及血行動力學不穩定的情形時，則可診斷為嚴重 ICANS，並進行後續處置。嚴重程度評估方面，依據病人年齡分別有 ASTCT ICANS consensus grading for adults (圖九) 以及 18 歲以下兒童使用的 ASTCT ICANS consensus grading for children (圖十)。兩者主要差異在評估 neurological toxicity 時，成人及 12 歲以上兒童使用的 10-point immune effector cell encephalopathy (ICE) score (圖十一)[13]，而 12 歲以下兒童則使用 cornell assessment of paediatric delirium (CAPD) (圖十二)。通常每天會進行兩次評估 ICANS 以及其他神經症狀之嚴重程度，並以最嚴重的症狀作為 ICANS 分級依據。臨床處理流程如圖十三所示。一般來說，grade 1 僅需持續觀察，但若懷疑神經症狀可能為其他原因所導致時，需考慮進行 EEG、MRI、lumbar puncture 來排除。但若病人為 grade 2 以上的 ICANS 時則必須進行上述檢查。Grade 2 則可以觀察或考慮使用藥物，但若病人為是 grade 2 的 ICANS 且同時有 grade 1 的 CRS 時，則必須使用 steroid 治療。由於 grade 3 以上的 ICANS 容易出現癲癇，因此需要轉往 ICU 治療並會診神經科醫師，並根據其建議選擇抗癲癇藥品。若病人接受 steroid 治療後症狀仍持續惡化，可考慮使用 anti-IL 1-R、anti-IL-6 等藥物或接受 intrathecal or systemic chemotherapy。

圖九、ASTCT ICANS Consensus Grading for Adults[26]

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score[a]	7-9	3-6	0-2	0 (unarousable and unable to perform ICE)
Depressed level of consciousness[b]	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Unarousable or require vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse ; stupor or coma
Seizure	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min) or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor findings[c]	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP/ cerebral edema	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimagingd	Diffuse cerebral edema on neuroimaging; decerebrate or decorticate posturing or cranial nerve VI palsy, or papilledema, or Cushing's triad

ICANS grade is determined by the most severe event (ICE score, level of consciousness, seizure, motor findings, raised IP/cerebral edema) not attributable to any other cause; for example, a patient with an ICE score of 3 who has a generalized seizure is classified as grade 3 ICANS. N/A indicates not applicable. [a] A patient with an ICE score of O may be classified as grade 3 ICANS if awake with global aphasia, but a patient with an ICE score of O may be classified as grade 4 ICANS if unarousable. [b] Depressed level of consciousness should be attributable to no other cause (e.g., no sedating medication).[c]
Tremors and myoclonus associated with immune effector cell therapies may be graded according to CTCAE v5.0, but they do not infifluence ICANS grading. Intracranial hemorrhage with or without associated edema is not considered a neurotoxicity feature and is excluded from ICANS grading. It may be graded according to CTCAE v5.0. ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; EEG, electroencephalogram; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE, Immune Effector Cell Encephalopathy; ICP, Intracranial pressure.

圖十、ASTCT ICANS Consensus Grading for children[26]

Neurotoxicity Domain	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE score for children age ≥ 12 years[a]	7-9	3-6	0-2	0 (unarousable and unable to perform ICE)
CAPD score for children age <12 years	1-8	1-8	≥ 9	Unable to perform CAPD
Depressed level of consciousness[b]	Awakens spontaneously	Awakens to voice	Awakens only to tactile stimulus	Unarousable or require vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse; stupor or coma
Seizure (any age)	N/A	N/A	Any clinical seizure focal or generalized that resolves rapidly or nonconvulsive seizures on EEG that resolve with intervention	Life-threatening prolonged seizure (>5 min) or repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between
Motor weakness (any age)[c]	N/A	N/A	N/A	Deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis
Elevated ICP / cerebral edema (any age)	N/A	N/A	Focal/local edema on neuroimaging[d]	Decerebrate or decorticate posturing, cranial nerve VI palsy, papilledema, Cushing's triad, or signs of diffuse cerebral edema on neuroimaging

ICANS grade is determined by the most severe event (ICE or CAPD score, level of consciousness, seizure, motor findings, raised CP/cerebral edema) not attributable to any other cause. Baseline CAPD score should be considered before attributing to ICANS. [a] A patient with an ICE score of O may be classified as grade 3 ICANS if awake with global aphasia, but a patient with an ICE score of O may be classified as grade 4 ICANS if unarousable. [b] Depressed level of consciousness should be attributable to no other cause (e.g., no sedating medication).[c]
Tremors and myoclonus associated with immune effector cell therapies may be graded according to CTCAE v5.0, but they do not influence ICANS grading.[d] Intracranial hemorrhage with or without associated edema is not considered a neurotoxicity feature and is excluded from ICANS grading. It may be graded according to CTCAE v5.0. ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CAPD, Cornell Assessment of Pediatric Delirium; EEG, electroencephalogram; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE, Immune Effector Cell Encephalopathy; IP, intracranial pressure.

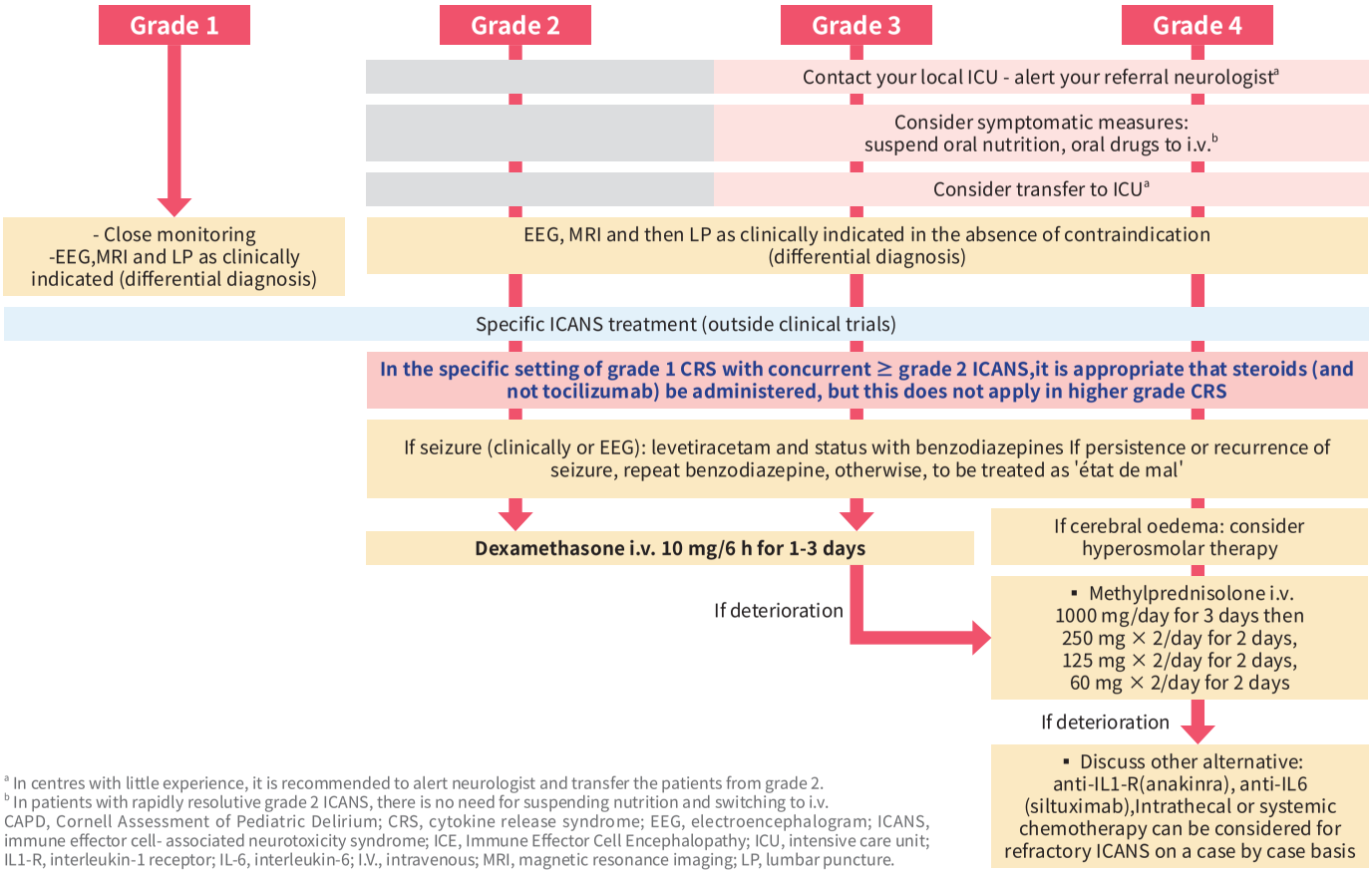
圖十一、10-point Immune Effector Cell Encephalopathy (ICE) score[13]

Test	Points
Orientation: orientation to year, month, city,hospital	4
Naming: ability to name 3 objects (eg, table,television, pillow)	3
Following commands: ability to follow simple commands (eg, "smile" or "open your mouth")	1
Writing: ability to write a standard sentence (eg,"Happy to have my family around")	1
Attention: ability to count backwards from 100 by 10s	1

圖十二、Cornell Assessment of Paediatric Delirium assessment in childrens<12 years[13]

Test	Always	Often	Sometimes	Rarely	Never
Eye contact with caregiver	0	1	2	3	4
Purposeful actions	0	1	2	3	4
Aware of their surroundings	0	1	2	3	4
Being restless	4	3	2	1	0
Being inconsolable	4	3	2	1	0
Being underactive	4	3	2	1	0
Slow response to interactions	4	3	2	1	0
Communicating needs and wants	0	1	2	3	4

圖十三、ICANS 臨床處置流程[13]



[a] In centres with little experience, it is recommended to alert neurologist and transfer the patients from grade 2.
[b] In patients with rapidly resolutive grade 2 ICANS, there is no need for suspending nutrition and switching to i.v.
CAPD, Cornell Assessment of Pediatric Delirium; CRS, cytokine release syndrome; EEG, electroencephalogram; ICANS, immune effector cell- associated neurotoxicity syndrome; ICE, Immune Effector Cell Encephalopathy; ICU, intensive care unit; IL1-R, interleukin-1 receptor; IL-6, interleukin-6; I.V., intravenous; MRI, magnetic resonance imaging; LP, lumbar puncture.

通常約有 10-20% 的 CAR-T 使用者出現 cardiovascular toxicity，尤其是當病人有發生 grade 2 以上 CRS、high tumor burden 以及先前曾使用過其他 cardiovascular toxicity 的藥物 (anthracyclines, radiation, and tyrosine kinase inhibitors 等)、以及已存在的心臟功能障礙時，則較容易發生。但由於目前臨床經驗上 CAR-T 相關的 cardiovascular toxicity 大多為可逆，因此一般臨床上並不需過於擔心，過去即使是少數出現 left ventricular systolic dysfunction (LVSD) 的病人，在 CAR-T 給藥超過 6 個月，最遲在 1 年後，心血管症狀即獲得改善且沒有其他後遺症。若病人有使用 tocilizumab 處理其他 CAR-T 併發症時，則可能有助於快速改善 cardiovascular toxicity。

除了以上短期出現的併發症外，中期 (28 天 ~100 天) 的併發症常見有 delayed TLS/CRS/ICANS、infection、B-cell aplasia and hypogammaglobulinemia、graft-versus-host disease、delayed cytopenias，大多相較於短期併發症的嚴重程度較低且容易處理。長期併發症部分，目前國際上所觀察到的臨床案例不多，除了因為 CAR-T 為近期上市藥品，在 real world 少有使用 CAR-T 數年後的病人之外，此外由於 CAR-T 為後線治療，能長期存活至數年或十年以上的病例數也不多 [24]。目前台灣也尚未有 CAR-T 使用後的長期併發症觀察案例。

參考資料

01. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 2018;182(5):633-643. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.15412.
02. 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. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2010.28.1618.
03. Network NCC. B-Cell Lymphomas (Version 5.2023). (https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480).
04. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130(16):1800-1808. (In eng). DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620.
05. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, et al. Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients. Br J Haematol 2022;198(2):267-277. (In eng). DOI: 10.1111/bjh.18197.
06. Network NCC. B-Cell Lymphomas (Version 5.2022). (https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-process/transparency-process-and-recommendations/GetFileFromFileManagerGuid?FileManagerGuidId=13ed07fb-770b-40fe-b708-97f40e6e2b5a).
07. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022;386(7):640-654. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
08. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2022;399(10343):2294-2308. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00662-6.
09. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022;386(7):629-639. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2116596.
10. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014;32(31):3490-6. (In eng). DOI: 10.1200/jco.2013.53.9593.
11. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. Hemasphere 2019;3(6):e295. (In eng). DOI: 10.1097/hs9.0000000000000295.
12. Frontzek F, Karsten I, Schmitz N, Lenz G. Current options and future perspectives in the treatment of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Ther Adv Hematol 2022;13:20406207221103321. (In eng). DOI: 10.1177/20406207221103321.
13. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Ann Oncol 2022;33(3):259-275. (In eng). DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
14. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2019;37(15):1285-

1295. (In eng). DOI: 10.1200/jco.18.02403.

15. Park C. International Conference on Malignant Lymphoma 20232023.
16. 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-e522. (In eng). DOI: 10.1016/s2352-3026(20)30120-4.
17. Salles G, Duell J, González Barca E, 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):978-988. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30225-4.
18. 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):155-165. (In eng). DOI: 10.1200/jco.19.00172.
19. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2021;22(6):790-800. (In eng). DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00139-x.
20. Minson A, Dickinson M. Glofitamab CD20-TCB bispecific antibody. Leuk Lymphoma 2021;62(13):3098-3108. (In eng). DOI: 10.1080/10428194.2021.1953016.
21. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. Lancet 2021;398(10306):1157-1169. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00889-8.
22. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. J Clin Oncol 2022;40(5):481-491. (In eng). DOI: 10.1200/jco.21.00931.
23. Zhu M, Olson K, Kirshner JR, et al. Translational findings for odronextamab: From preclinical research to a first-in-human study in patients with CD20+ B-cell malignancies. Clin Transl Sci 2022;15(4):954-966. (In eng). DOI: 10.1111/cts.13212.
24. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). Haematologica 2020;105(2):297-316. (In eng). DOI: 10.3324/haematol.2019.229781.
25. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol 2022;22(2):85-96. (In eng). DOI: 10.1038/s41577-021-00547-6.
26. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25(4):625-638. (In eng). DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
27. Ellard R, Kenyon M, Hutt D, et al. The EBMT Immune Effector Cell Nursing Guidelines on CAR-T Therapy: A Framework for Patient Care and Managing Common Toxicities. Clin Hematol Int 2022;4(3):75-88. (In eng). DOI: 10.1007/s44228-022-00004-8.
28. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. 2022.

台灣瀰漫性大 B 細胞淋巴癌 - 難治性與復發性病人處置指引

Refractory/Relapsed DLBCL Patients Management Guideline in Taiwan

發行單位：中華民國血液病學會
地址：100 台北市中正區常德街一號台大景福館二樓 203D 室
電話：02-2375-1091
傳真：02-2375-1092
網址：www.hematology.org.tw

發行人：柯博升
總編輯：譚傳德、王銘崇
編輯委員：王全正、宋孟達、宋詠娟、林棟樑、洪英中、馬維力、張正雄、張鴻、陳宇欽、陳昱光、陳彩雲、黃威翰、黃泰中、葉士芃、劉鴻霖、蕭聖諺 (依姓氏筆畫排列)

出版社：臻呈文化行銷有限公司
地址：106082 台北市大安區忠孝東路三段 249 號之一 10 樓
電話：02-2778-7711
傳真：02-2778-7755
網址： www.crossroad.com.tw
出版日期：西元 2024 年 7 月　初版

發行單位：中華民國血液病學會
The Hematology Society of Taiwan

贊助發行：NOVARTIS

出版社：CROSSROAD 臻呈文化行銷有限公司

9 786269 823840