

# 深入了解非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma)

## 從分子生物學到臨床管理

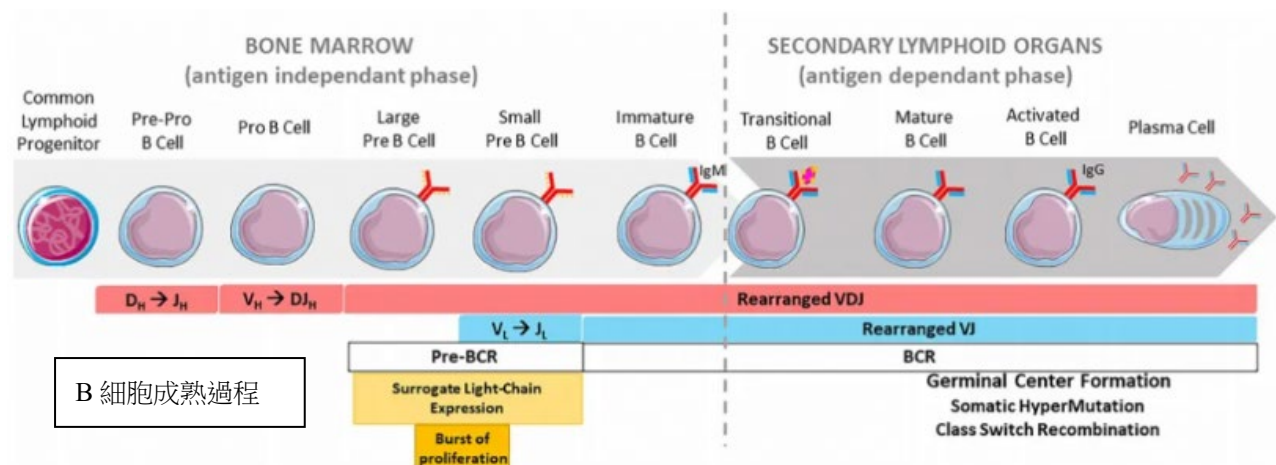
### 非何杰金氏淋巴瘤的生物學與分子基礎

非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 是一種源於淋巴組織的癌症，在台灣佔所有淋巴瘤的 90%，為第九大常見癌症。NHL 起因於淋巴細胞惡性轉化，是免疫系統相關的疾病。認識 NHL 需要了解正常淋巴系統、細胞發展過程，以及導致癌症的分子變化。

#### 1.1 淋巴系統與淋巴細胞發育

淋巴系統是人體免疫防禦的核心，由組織、血管和器官網絡組成。它包含骨髓和胸腺（初級淋巴器官），以及淋巴結、脾臟、扁桃腺和腺樣體（次級淋巴器官）。淋巴細胞在這些地方生成、成熟並發揮免疫功能。淋巴瘤可發生於上述任何部位，並可能擴散至身體其他區域，顯示其全身性特徵。

多數 NHL 的起源可追溯至複雜且受到嚴格調控的 B 淋巴細胞發育過程。此過程始於骨髓的前驅 B 細胞在此經歷一系列免疫球蛋白 (Ig) 基因位點的基因重組。這個稱為 V(D)J 重組的過程，將可變 (V)、多樣性 (D) 和連接 (J) 基因片段組裝起來，在每個 B 細胞表面形成獨特的 B 細胞受體 (BCR)。此機制負責產生龐大的 BCR 庫，估計可達  $10^{10}$  種，能夠識別多種外來抗原。成功組裝 BCR 後，未成熟的 B 細胞從骨髓遷移至次級淋巴器官完成其成熟過程。



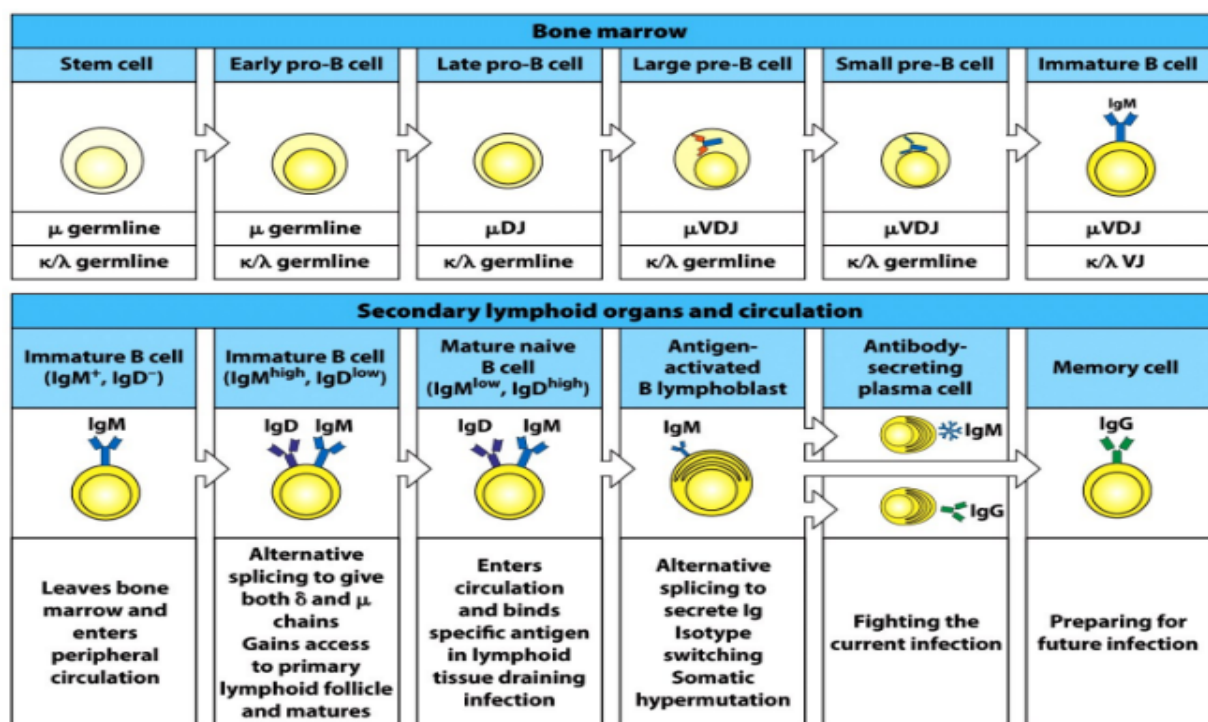


Figure 6.25 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

當成熟的 B 細胞在次級淋巴器官中與其專一性抗原相遇時，通常需輔助 T 細胞參與協同活化。此過程誘導於淋巴結內形成稱為生發中心（Germinal Center）的特殊微環境。生發中心是 B 細胞高度活躍的區域，特徵包括劇烈增殖及兩項關鍵基因修飾：體細胞高頻突變（SHM）與類別轉換重組（CSR）。SHM 於免疫球蛋白基因可變區引入點突變，以篩選親和力更高之 BCR，強化抗體應答；而 CSR 改變重鏈恆定區，賦予抗體不同效應功能（如 IgM 轉換為 IgG），但不影響抗原專一性。經上述機制甄選後的 B 細胞將分化為長壽記憶 B 細胞或分泌抗體之漿細胞，構成體液免疫之重要基礎。

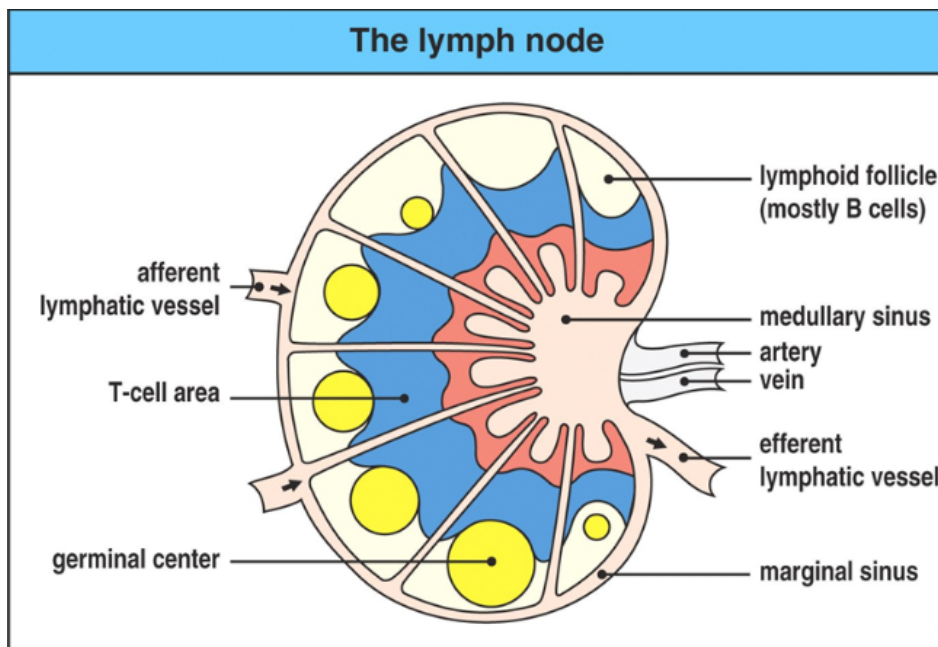
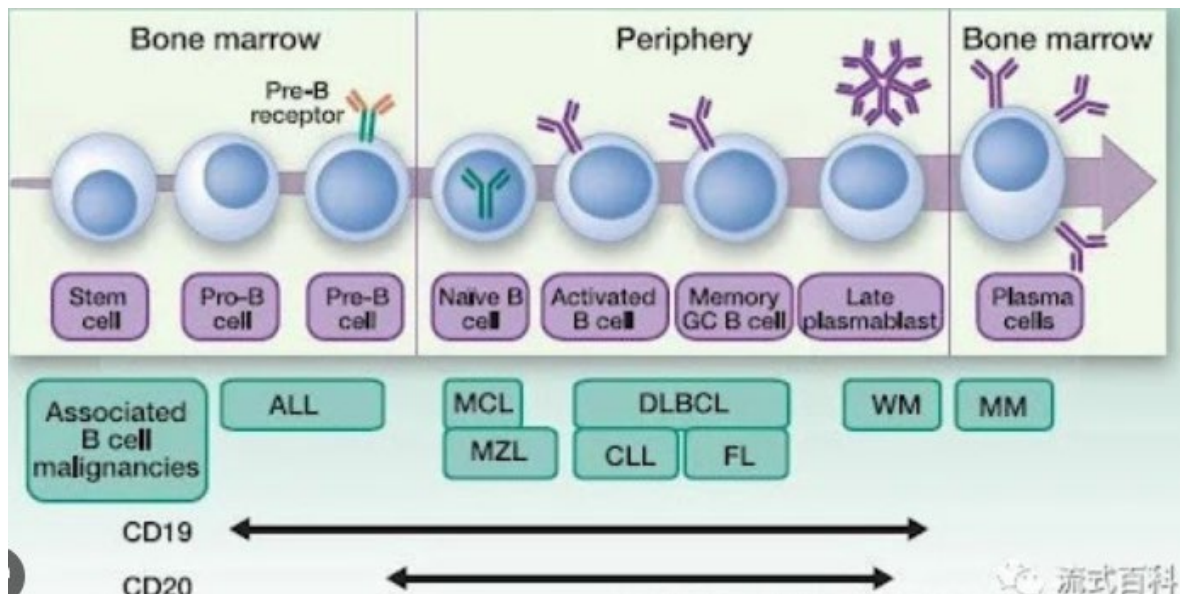


Figure 1-17 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

## 1.2 細胞起源：B 細胞、T 細胞與 NK 細胞譜系

非何杰金氏淋巴瘤（NHL）主要由成熟淋巴細胞引起，其細胞來源決定了各類淋巴瘤的分類、生物學特性及臨床表現。大約 85%至 90%的 NHL 病例起源於 B 淋巴細胞，這類淋巴瘤對應於不同分化階段的惡性 B 細胞，例如初始 B 細胞、生發中心 B 細胞以及生發中心後的漿細胞。另外，約 10%至 15%的 NHL 則源自 T 淋巴細胞。T 淋巴細胞在細胞介導免疫中扮演重要角色，能直接殺死受感染細胞並協調免疫反應，包括協助

B細胞產生抗體。與B細胞淋巴瘤相比，T細胞淋巴瘤具有高度異質性，且臨床病程通常更具侵襲性。極少數情況下，僅佔不到1%的NHL可能源自自然殺手細胞（NK細胞），此類細胞在先天免疫中負責識別並清除病毒感染細胞及腫瘤細胞。

### 1.3 淋巴瘤生成的病理機制：從基因損傷到惡性轉化

淋巴瘤的形成是一個多階段過程，涉及基因及表觀遺傳變異的連續積累，從而干擾細胞正常調控，導致失控的增生與存活。淋巴細胞分化本身的生理機制亦為惡性轉化提供了結構性弱點，尤以生發中心作為淋巴瘤發生的重要樞紐。程序性DNA雙鏈斷裂（例如SHM與CSR所需）屬高危事件，修復失誤可引發染色體易位，使原癌基因受免疫球蛋白基因增強子持續激活，促成其異常表現。此一路徑為多種B細胞淋巴瘤的核心病理機制；舉例而言，*MYC*基因移至Ig基因區域乃伯基特淋巴瘤關鍵特徵，驅動其迅速增殖。大多數B細胞淋巴瘤起源於生發中心B細胞，突顯該微環境如同「熔爐」般易於在免疫多樣化過程中產生錯誤而促使腫瘤發展。

罹患NHL的風險受到一系列病因因素的影響，這些因素通常匯集於慢性免疫刺激或失調的共同途徑上。

- **傳染性病原體：**多種病毒和細菌與淋巴瘤的生成直接相關。EB病毒（EBV）與地方性伯基特淋巴瘤（Burkitt lymphoma）及免疫缺陷個體的淋巴瘤有關。人類T細胞白血病病毒第一型（HTLV-1）是成人T細胞白血病/淋巴瘤的致病因子。慢性C型肝炎病毒（HCV）感染可導致B細胞克隆性擴增及脾臟邊緣區淋巴瘤（Marginal zone lymphoma）或瀰漫性大B細胞淋巴瘤（DLBCL）的發展。幽門螺旋桿菌（*Helicobacter pylori*）是胃黏膜相關淋巴組織（MALT）淋巴瘤的公認病因；根除此菌通常可導致淋巴瘤消退。這些病原體通過誘導慢性抗原刺激和細胞因子失調，導致淋巴細胞不受控制地增殖，從而促進淋巴瘤的發生。
- **免疫缺陷：**不論屬於先天性（如Wiskott-Aldrich症候群）或後天性（如HIV/AIDS或器官移植後接受免疫抑制治療），免疫功能低下均會明顯提升非何杰金氏淋巴瘤（NHL）的發生風險。此現象推測與免疫監視能力下降有關，導致新生腫瘤細胞未能有效清除，同時亦可能促使某些致癌病毒（如EBV）重新活化。
- **自體免疫疾病與慢性發炎：**慢性發炎性疾病，例如類風濕性關節炎、乾燥症候群與乳糜瀉，均與NHL風險升高相關。持續的免疫活化為淋巴細胞轉化提供有利背景。
- **環境因素：**接觸特定化學物質，如殺蟲劑及除草劑，亦可能增加NHL風險，其具體致病機制尚在進一步研究中。



這些多樣的病因因素突顯了一個共同主題：NHL 通常發生在一個受壓力、慢性刺激或受抑制的免疫系統背景下。這種環境促進了淋巴細胞的存活和增殖，增加了細胞獲得完全惡性轉化所需基因損傷的機率。

## 非何杰金氏淋巴瘤的分類與病理特徵

非何杰金氏淋巴瘤的分類是一項複雜且持續演進的研究主題，反映出我們對該疾病分子機制認識的逐步加深。精確的診斷與分類對於預後評估、治療方案選擇以及臨床試驗入組標準具有關鍵意義。

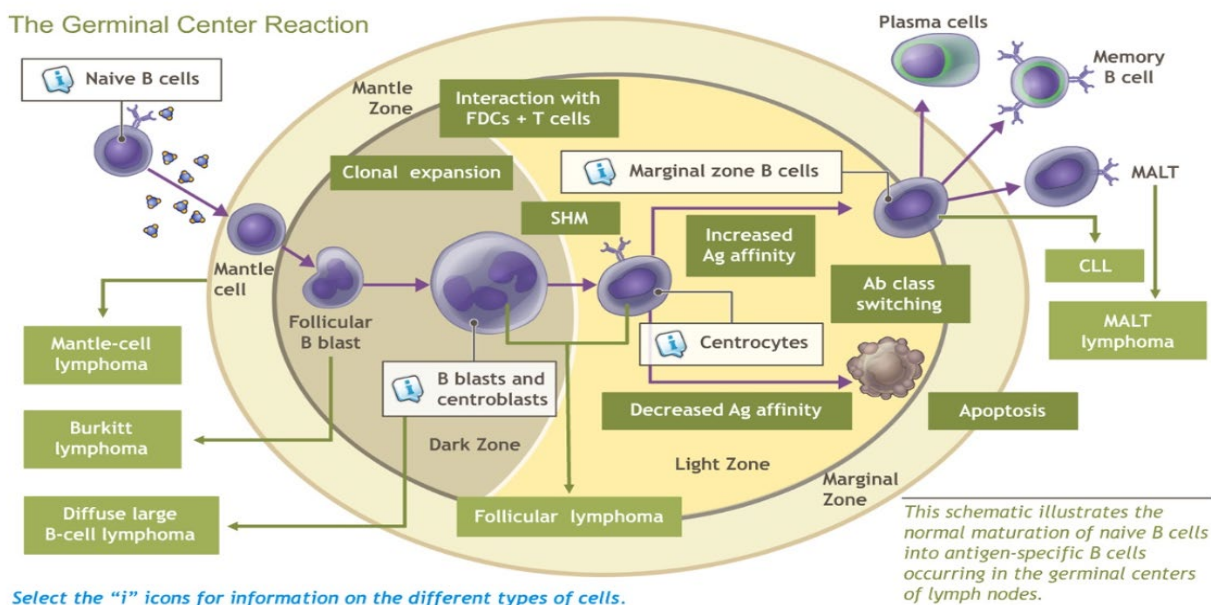
### 2.1 分類的演變：世界衛生組織第五版框架

歷史上，淋巴瘤的分類主要依據腫瘤細胞的形態學特徵進行。然而，僅靠形態學無法充分反映此疾病高度的生物學與臨床異質性。現今的分類體系則結合了多種參數，包括形態學、免疫表型、基因異常及臨床表現，以明確界定不同的疾病實體。

目前，國際公認的診斷黃金標準為世界衛生組織（WHO）所制定的《造血與淋巴組織腫瘤分類》，第五版已於 2022 至 2024 年間陸續發表。此分類系統由全球病理學家、臨床醫師及科學界共同協作建構，體現了傳統組織病理學與現代數位及分子病理技術的融合。

世界衛生組織（WHO）分類的定期修訂反映了該領域的不斷發展。隨著分子機制和生物學途徑的新研究成果陸續揭示，分類系統持續調整，以納入最新科學發現，進而完善診斷標準、引入新實體以及重新界定現有類別。舉例而言，2016 年的更新明確將「伴有 MYC 及 BCL2 和 / 或 BCL6 重排的高級別 B 細胞淋巴瘤」列為單獨的高風險類型，而此前僅歸屬於範圍更廣、特異性較低的診斷項下。此類分類變動不僅具有學術意義，更帶來重要臨床影響，有助於識別預後獨特且可能需不同、甚至更積極治療策略的病人群體。持續優化診斷架構確保其與最新科學知識相符，並推動基礎生物學成果有效轉化至臨床照護之中。

### The Germinal Center Reaction



## 2.2 主要 B 細胞淋巴瘤：深入回顧

B 細胞型淋巴瘤在非何杰金氏淋巴瘤（NHL）病例中占有極高比例，根據其臨床表現，可分為惰性病與侵襲性病兩大類。

- **惰性病（低度惡性）淋巴瘤：** 此類腫瘤（如濾泡性淋巴瘤，follicular lymphoma）生長速度緩慢，部分病例初期可採取觀察而非立即治療。臨床上常見為長期反覆出現的淋巴結腫大，病程多呈慢性且需持續監測與管理。
- **侵襲性病（高度惡性）淋巴瘤：** 這類腫瘤，如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，生長和擴散迅速。它們通常伴有全身性「B 症狀」（發燒、盜汗和不明原因的體重減輕 >10%），如果不治療，可能在數週內致命。然而，它們通常可以通過密集的化學免疫療法治療。

### 2.2.1 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）

DLBCL 是最常見的 NHL 亞型，約佔所有病例的三分之一。它是一種侵襲性病淋巴瘤，通常影響老年人，但可在任何年齡發生。它通常始於一個快速增長的淋巴結腫塊，但也可能發生在結外部位，如胃腸道、骨骼，甚至中樞神經系統（CNS）。

DLBCL 並非單一病症，而是由多種分子特徵構成的一類異質性疾病。透過基因表達圖譜分析，研究人員已依據其細胞來源（COO）鑑定出兩個主要亞型：

- **生發中心 B 細胞樣 (Germinal Center B cell like, GCB) DLBCL**：此亞型腫瘤呈現出與正常生發中心 B 細胞相近的基因表達譜。根據臨床數據，GCB 亞型在接受標準治療後，預後相對較佳。
- **活化 B 細胞型 (Activated B-cell, ABC) DLBCL**：此亞型腫瘤細胞呈現類似於已活化並向漿細胞分化之 B 細胞的表現型。ABC 亞型顯著與較差預後相關，其主要分子特徵為持續活化的存活訊號途徑，包括 B 細胞受體 (BCR) 及核因子- $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) 等信號傳遞路徑。

### 2.2.2 濾泡性淋巴瘤 (FL)

濾泡型淋巴瘤 (FL) 是最常見的惰性非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 之一，約佔所有病例的 20%。此疾病多發於高齡病人，診斷時平均年齡約為 60 歲，病理上以惡性細胞在淋巴結內呈結節狀或「濾泡狀」增生為特徵。FL 病程進展緩慢，對無症狀病人通常建議採取「觀察等待」策略。雖然 FL 對現有治療方式具有良好反應，但傳統治療難以實現根治，且疾病易出現反覆復發與緩解。值得注意的是，FL 有組織學轉化為更具侵襲性的瀰漫大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的風險，年發生率約為 2-3%，此時需進行更為積極的治療干預。

### 2.2.3 套細胞淋巴瘤 (MCL)

MCL 約佔 NHL 的 5-7%，主要影響 60 歲以上的男性。診斷時，疾病通常已廣泛擴散，涉及淋巴結、脾臟、骨髓，並經常涉及胃腸道。雖然它通常被歸類為侵襲性淋巴瘤，但其臨床病程可能非常多變。大多數病例具有侵襲性，需要立即治療，但一部分病人患有惰性、生長緩慢的疾病形式，可以暫時監測而無需治療。

### 2.2.4 其他重要的 B 細胞亞型

- **慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤 (CLL/SLL)**：此疾病包括兩種不同的臨床表現形式，主要根據惡性細胞分佈的位置進行區分。在 CLL 中，異常淋巴細胞主要累積於外周血及骨髓；而 SLL 則以腫瘤細胞集中於淋巴結及脾臟為主。此類疾病多見於老年人，進展緩慢，並具有惰性生物學特性。
- **邊緣區淋巴瘤 (Marginal zone lymphoma, MZL)**：本病屬於一類起源自淋巴組織邊緣區的惰性 B 細胞淋巴瘤。根據發生部位及臨床特徵，主要可分為三型：結外黏膜相關淋巴組織邊緣區淋巴瘤 (MALT 淋巴瘤)，該型常見於幽門螺旋桿菌感染相關之胃部；淋巴結邊緣區淋巴瘤；以及脾臟邊緣區淋巴瘤。

- **伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma)**：屬於高度惡性的 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤，好發於兒童及青少年。其細胞具有極高的增殖率，並與愛潑斯坦-巴爾病毒 (EBV) 感染密切相關，尤其在非洲地區的地方性型態中更為常見。

## 2.3 T 細胞與 NK 細胞淋巴瘤：一個異質性群體

T 細胞及 NK 細胞淋巴瘤在西方地區的發生率相較於 B 細胞淋巴瘤為低，然而於亞洲及南美部分地區則有較高的罹患比例。此類淋巴瘤涵蓋多種疾病型態，且多數具高度侵襲性並面臨治療上的挑戰。

主要亞型包括：

- **周邊 T 細胞淋巴瘤，非特指型 (PTCL-NOS)**：此分類為成熟 T 細胞淋巴瘤中不符合其他明確亞型標準者之綜合群。診斷時常見侵襲性表現且分布範圍廣泛。
- **間變性大細胞淋巴瘤 (Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL)**：此疾為一種進展迅速的 T 細胞淋巴瘤，主要影響年輕族群。ALCL 的顯著特徵是表達 CD30 抗原。預後判斷的重要因素為間變性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因是否發生重排；若為 ALK 陽性，其臨床預後顯著優於 ALK 陰性病例。另外，乳房植入物相關 ALCL 為罕見亞型，可在乳房植入物周圍的纖維性組織發生。
- **皮膚 T 細胞淋巴瘤 (CTCL)**：這類淋巴瘤主要侵犯皮膚，如蕁樣肉芽腫和 Sézary 症候群。它們最初通常是惰性的，但可能進展至侵犯淋巴結和其他器官。
- **結外 NK/T 細胞淋巴瘤 (Extranodal NK/T cell lymphoma)，鼻型**：一種與 EBV 感染相關的侵襲性淋巴瘤，通常發生在鼻子和上咽喉部。

## 2.4 臨床表現與分期

NHL (非何杰金氏淋巴瘤) 臨床表現多樣。部分病人常以頸部、腋窩或腹股溝無痛性淋巴結腫大為首發症狀；另有病人因腫瘤位置不同，可能出現胸痛或呼吸困難 (如縱膈腔腫塊)、腹痛與腹脹 (如脾臟或胃腸道受侵)。此外，侵襲性亞型常伴隨全身性 B 症狀 (包括發燒、盜汗及顯著且無明顯病因的體重減輕)，此類症狀亦具重要預後意義。

經切片確認淋巴瘤後，需進行分期以評估疾病之擴散程度。臨床上廣泛應用盧加諾分期 (Lugano classification)，此系統為安阿伯分期 (Ann Arbor classification) 之修正版。分期過程包含詳細的身體檢查、血液分析、骨髓活檢及影像學檢查，其中以正電子發射斷層掃描-電腦斷層掃描 (PET-CT) 最常見。

分期定義如下：



- **第一期：** 侵犯單一淋巴結區域或單一淋巴結外器官或部位。
- **第二期：** 侵犯橫膈膜同側的兩個或更多淋巴結區域。
- **第三期：** 侵犯橫膈膜兩側的淋巴結區域。
- **第四期：** 廣泛（瀰漫性）侵犯一個或多個淋巴結外器官，如肝臟、骨髓或肺部，伴有或不伴有相關的淋巴結侵犯。

表 2.1：按譜系和臨床行為劃分的主要 NHL 亞型分類

	臨床行為	亞型名稱	關鍵病理/遺傳特徵	典型臨床病程
B 細胞	侵襲性	瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)	大而瀰漫的 B 細胞; GCB vs. ABC 分子亞型	快速生長，可能通過化學免疫療法治療
		High-Grade B-Cell Lymphoma(高級別 B 細胞淋巴瘤)	<i>MYC</i> 重排伴 <i>BCL2</i> 及/或 <i>BCL6</i> 重排	非常具有侵襲性，標準治療預後差
		Burkitt Lymphoma	「Starry sky」組織學； <i>MYC</i> 易位 t(8;14)	生長極快，常見於兒童，需密集化療
	惰性	濾泡性淋巴瘤 (FL)	濾泡狀生長模式；t(14;18) 導致 <i>BCL2</i> 過度表達	生長緩慢，病程反覆/緩解，通常無法治療
		邊緣區淋巴瘤 (MZL)	源於邊緣區 B 細胞；MALT 型常與幽門螺旋桿菌相關	惰性，常為局部性 (MALT) 或全身性 (脾臟、淋巴結)
		小淋巴細胞淋巴瘤 (SLL)	小而成熟的淋巴細胞；與 CLL 細胞相同	生長非常緩慢，常以觀察處理
	可變	套細胞淋巴瘤 (MCL)	t(11;14) 導致 Cyclin D1 過度表達	通常具侵襲性，但存在惰性變異型；診斷時已廣泛擴散
T 細胞	侵襲性	周邊型 T 細胞淋巴瘤，未另作特指 (NOS, Not Otherwise Specified)	成熟 T 細胞淋巴瘤的異質性群體	侵襲性，通常預後差
		間變性大細胞淋巴瘤 (ALCL)	大細胞，CD30 陽性；ALK 陽性或 ALK 陰性	侵襲性；ALK 陽性亞型預後較好
	惰性/可變	皮膚 T 細胞淋巴瘤 Cutaneous T-Cell	主要侵犯皮膚（如蕁樣肉芽腫）	常為惰性，始於皮膚斑塊/斑片，可能進展

	臨床行為	亞型名稱	關鍵病理/遺傳特徵	典型臨床病程
		Lymphoma (CTCL)		

## NHL 亞型的基因組與分子特徵

NHL 的現代分類與治療日益依賴對各亞型特定的基因及分子異常之深入認識。這些變化不僅為診斷和預後提供重要標誌，也成為關鍵治療靶點。於 B 細胞淋巴瘤分子病理機制中，「多重打擊」模型為一核心概念：即由染色體易位等初始基因事件啟動癌前克隆，賦予其存活或增殖優勢；隨後該克隆逐步累積次級突變，最終引發完全惡性轉化並推動臨床疾病進展。

### 3.1 瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的遺傳標誌

DLBCL 具有顯著的分子層次異質性，此特徵最早經由基因表達譜 (gene expression profile, GEP) 技術所鑑定。研究成果顯示，DLBCL 並非單一病理實體，而是包含多種具有不同細胞來源、信號傳導機制依賴性及臨床預後的分子亞型。

#### 3.1.1 基因表達譜：定義 GCB 與 ABC 亞型

GEP 研究在將 DLBCL 分為兩個主要亞型方面發揮了重要作用：

- **生發中心 B 細胞樣 (GCB) DLBCL：** 此亞型展現出與正常生發中心 B 細胞相似的基因表達特徵，且於接受標準 R-CHOP 化學免疫治療後通常具有較佳預後。在 GCB-DLBCL 中，常見之遺傳變異包括 t(14;18) 易位（亦可見於濾泡性淋巴瘤）及調控生發中心微環境相關基因的突變，包括染色質修飾相關基因如 *EZH2* 及 *CREBBP* 等。
- **活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL：** 此亞型呈現與分化為漿細胞過程中的 B 細胞相似的分子特徵，並且通常預後較差。ABC-DLBCL 的分子生物學特性主要包括 B 細胞受體 (BCR) 及 NF- $\kappa$ B 信號通路的慢性且持續活化，該現象歸因於如 *CD79B* (BCR 複合體組成之一)、*MYD88* 等基因的高頻突變。這類異常激活的訊號傳導有助於腫瘤細胞的存活與增殖，同時暴露出可由標靶治療（例如 BTK 抑制劑）介入的潛在治療。

#### 3.1.2 高級別 B 細胞淋巴瘤 (High-Grade B cell lymphoma)：MYC、BCL2 與 BCL6 重排

在侵襲性 B 細胞淋巴瘤中，一個特別高風險的亞群是由 *MYC* 原癌基因（位於第 8 號染色體）與 *BCL2* 基因（第 18 號染色體）或 *BCL6* 基因（第 3 號染色體）同時發生染色體

重排所定義的。這些現在在 WHO 第五版中被正式分類為「伴有 *MYC* 和 *BCL2* 及/或 *BCL6* 重排的高級別 B 細胞淋巴瘤 (HGBL)」。

- 「**雙重打擊**」淋巴瘤 (DHL)：最常指同時具有 *MYC* 和 *BCL2* 重排的淋巴瘤。
- 「**三重打擊**」淋巴瘤 (THL)：指同時具有 *MYC*、*BCL2* 和 *BCL6* 三種基因重排的淋巴瘤。

這類淋巴瘤具有高度侵襲性，其臨床病程惡化迅速，採用標準 R-CHOP 化療方案時，預後極為不良。其惡性程度主要源於癌基因之間的分子協同效應：*MYC* 基因負責調控細胞增殖，而 *BCL2* 基因則有效抑制細胞凋亡。細胞無限制增殖與對程序性死亡訊號的強烈抵抗共同作用，導致腫瘤呈現高度化療耐受性及快速進展特徵。

## 3.2 濾泡性淋巴瘤的分子病理機制

濾泡性淋巴瘤 (FL) 的發展過程反映了腫瘤生成的多步驟模型。此機制始於一項特徵性遺傳變異，隨後細胞持續積累其他基因突變，這些變異對疾病進展至臨床顯著階段具有關鍵作用。

### 3.2.1 *t*(14;18) 的作用與 *BCL2* 過度表達

FL 的主要遺傳特徵為染色體易位 *t*(14;18)(q32;q21)，約 85-90% 病例中可檢出。此異常導致第 18 號染色體 q21 上的 *BCL2* 基因移至第 14 號染色體 q32 上的免疫球蛋白重鏈 (IGH) 座位。因而 *BCL2* 基因受 IGH 增強子的高度轉錄活化，造成 *BCL2* 蛋白持續高量表達。*BCL2* 為關鍵抗凋亡蛋白，其過度表達使淋巴瘤前驅細胞具有顯著生存優勢，可抵抗生發中心正常的細胞死亡訊號並長期存活，以利後續獲得其他致病性突變。

### 3.2.2 表觀遺傳景觀：*KMT2D*、*CREBBP*、*EZH2* 的突變

雖然 *t*(14;18) 被認為是濾泡性淋巴瘤 (FL) 的起始事件，但僅有此染色體易位並不足以誘發疾病。在多數健康個體中，血液內可檢測到低含量的 *t*(14;18) 陽性細胞，顯示這些細胞可能處於癌前階段。FL 的進展需仰賴一系列次級遺傳變異的累積。根據次世代定序結果，這些次級遺傳打擊常見於表觀遺傳調控基因，該類酶負責修飾染色質並調節基因表達模式。約九成 FL 病例皆檢出染色質修飾相關基因之突變，並將其視為此疾病的重要分子標誌。最常發生突變的基因包括：

- *KMT2D* (亦稱 *MLL2*)：一種組蛋白甲基轉移酶，在 60-80% 的 FL 病例中發生突變。
- *CREBBP*：一種組蛋白乙酰轉移酶。

- **EZH2**: 一種組蛋白甲基轉移酶，為 Polycomb 抑制複合體 2 (Polycomb Repressive Complex 2, PRC2) 之核心成分。

這些基因的失活突變擾亂了 B 細胞的正常表觀遺傳程序，以一種與 BCL2 過度表達協同作用的方式改變基因表達，從而驅動淋巴瘤的生成。

### 3.3 被套細胞淋巴瘤的分子特徵

與濾泡型淋巴瘤 (FL) 相似，被套細胞淋巴瘤 (MCL) 的病理發展機制屬於多重打擊模式，首先由關鍵性染色體易位驅動，隨後出現促進基因組不穩定性及腫瘤侵襲行為的次級分子事件。

#### 3.3.1 t(11;14) 易位與 Cyclin D1 失調

絕大多數 MCL (套細胞淋巴瘤) 病例皆具有特徵性的遺傳異常，即 t(11;14)(q13;q32) 染色體易位。該染色體重組導致第 11 號染色體 q13 區段上的 *CCND1* 基因 (編碼 Cyclin D1) 與第 14 號染色體 q32 區段的 IGH 增強子相鄰。正常情況下，B 淋巴細胞並不表達 Cyclin D1，此染色體易位則促使該蛋白異常且持續過度表達，成為 MCL 發生的主要致癌事件。Cyclin D1 作為細胞週期的重要調控分子，可與 CDK4/6 結合並磷酸化視網膜母細胞瘤 (RB) 蛋白，進而釋放 E2F 轉錄因子，推動細胞經 G1/S 檢查點進入 DNA 合成期。因此，Cyclin D1 的持續性高表達構成了一個脫離常規細胞週期調控的增殖訊號。

#### 3.3.2 次級遺傳事件與基因組不穩定性

雖然 Cyclin D1 過度表達是主要的致癌事件，但 MCL 進展為臨床侵襲性疾病依賴於額外遺傳異常的獲得。晚期 MCL 的一個關鍵特徵是 DNA 損傷反應途徑的頻繁失活。*ATM* 和 *TP53* 等基因的突變是常見的續發事件。強大的增殖驅動力 (來自 Cyclin D1) 與有缺陷的 DNA 損傷監測系統相結合，為基因組不穩定性創造了「完美風暴」，導致進一步的染色體畸變和突變迅速累積，從而加劇了腫瘤的侵襲性行為。

表 3.1: DLBCL、FL 和 MCL 中的關鍵分子與遺傳標記

NHL 亞型	標誌性易位	關鍵過度表達/突變基因	常見次級改變	相關信號通路
DLBCL	t(14;18) (約 30% 病例)	<i>BCL2</i> , <i>EZH2</i>	c-rel 基因位點	PI3K/AKT/mTOR



NHL 亞型	標誌性易位	關鍵過度表達/突變基因	常見次級改變	相關信號通路
(GCB)		<i>CREBBP</i>	擴增	
DLBCL (ABC)	無病理特徵性易位	<i>MYD88</i> , <i>CD79B</i> , <i>CARD11</i>	<i>BCL2</i> 擴增, <i>TNFAIP3</i> 缺失	BCR, NF- $\kappa$ B, TLR
高級別 B 細胞淋巴瘤	t(8;14) 或變異型 + t(14;18) 或 t(3;v)	<i>MYC</i> + <i>BCL2</i> 及/或 <i>BCL6</i>	<i>TP53</i> 突變, 複 雜核型	增殖 (MYC), 抗凋亡 (BCL2)
濾泡性淋巴瘤	t(14;18)(q32;q21)	<i>BCL2</i> (過度 表達)	<i>KMT2D</i> , <i>CREBBP</i> , <i>EZH2</i> , <i>TNFRSF14</i>	抗凋亡, 表觀遺傳失 調
被套細胞淋巴瘤	t(11;14)(q13;q32)	<i>CCND1</i> (Cyclin D1)	<i>ATM</i> , <i>TP53</i> , <i>CDKN2A</i> 缺失	細胞週期失調, DNA 損傷反應

## 非何杰金氏淋巴瘤的治療模式

在過去的二十年裡，非何杰金氏淋巴瘤的治療經歷了典範轉移。免疫療法和標靶藥物的出現改變了治療格局，從「一刀切」的化療方法轉向更個人化的策略，針對淋巴瘤的特定亞型和分子特徵進行治療。治療決策由淋巴瘤的分類（B 細胞 vs. T 細胞）、臨床行為（惰性 vs. 侵襲性）、疾病分期以及病人特定因素（如年齡和合併症）指導。

### 4.1 化學療法與化學免疫療法方案

化療仍然是許多 NHL（非何杰金氏淋巴瘤）亞型治療的基石，特別是侵襲性形式。將抗 CD20 單株抗體莫須瘤(rituximab)利妥昔單抗添加到化療骨幹中——一種稱為化學免疫療法的策略——已顯著改善了 B 細胞淋巴瘤病人的預後。

化學治療仍為多數非霍奇金淋巴瘤（NHL）亞型，特別是具侵襲性的類型，治療之基本方案。將抗 CD20 單株抗體利妥昔單抗納入化療基礎，形成所謂化學免疫療法，此策略已明顯提升 B 細胞淋巴瘤病人的預後表現。

#### 4.1.1 R-CHOP 方案

幾十年來，DLBCL 的標準一線治療方案一直是 R-CHOP 方案。它是由五種藥物組成的組合，每種藥物都有獨特的作用機制，對淋巴瘤細胞進行多方面的攻擊。

- **R - Rituximab (莫須瘤單抗)：**一種標靶正常和惡性 B 細胞表面表達的 CD20 蛋白的單株抗體。其結合會標記 B 細胞，使其被病人的免疫系統通過多種機制（包括抗體依賴性細胞介導的細胞毒性作用）摧毀。將 rituximab 單抗添加到 CHOP 化療骨幹中，顯著提高了 DLBCL 的治癒率。
- **C - Cyclophosphamide (環磷酰胺)：**一種烷化劑，可損傷癌細胞 DNA，阻止細胞複製。
- **H - Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, 阿黴素)：**一種蒽環類抗生素，可嵌入 DNA 並抑制拓撲異構酶 II，導致 DNA 斷裂和細胞死亡。
- **O - Oncovin (Vincristine, 長春新鹼)：**一種長春花生物鹼，可破壞對細胞分裂（有絲分裂）至關重要的微管。
- **P - Prednisone (潑尼松)：**一種皮質類固醇，具有直接的淋巴細胞毒性作用，並有助於管理化療相關的副作用，如噁心。

R-CHOP 方案通常以週期性方式給藥，最常見的是每 21 天一次（R-CHOP-21），總共進行 3 到 6 個週期，具體取決於疾病分期。對於局限期疾病（第一、二期），可能會給予較少週期，通常隨後對受影響的淋巴結區域進行局部放射治療。對於晚期疾病（第三、四期），標準是進行完整的 6 個週期。

#### 4.1.2 惰性與套細胞淋巴瘤的治療方案

其他常見 NHL 亞型的治療方法根據其獨特的生物學特性和臨床病程量身定制。

- **濾泡性淋巴瘤：**對於腫瘤負荷低、無症狀的病人，最初採用觀察或「觀察等待」是一種標準方法，因為立即治療並未顯示能改善總體存活率。當因症狀或高腫瘤負荷需要治療時，會使用化學免疫療法。常見的方案包括 Rituximab 單抗聯合 Bendamustine（一種嘌呤類似物/烷化劑）或聯合 CVP（環磷酰胺、長春新鹼、潑尼松），後者是一種強度較低、不含蒽環類藥物的 CHOP 變體。
- **套細胞淋巴瘤：**MCL 的治療是風險分層的。對於年輕、身體狀況良好的病人，通常採用密集的誘導化學免疫療法，目標是實現深度和持久的緩解。方案通常包含高劑量 high-dose cytarabine, such as the Nordic protocol (alternating R-CHOP with R-DHAP [rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin]) or R-HyperCVAD. 使用 R-CHOP 和 R-DHAP 或 R-HyperCVAD。這通常隨後進行高劑量化療和自體幹細胞移植。

的鞏固治療。對於年齡較大或身體狀況較差的病人，則首選強度較低的方案，如 Bendamustine- Rituximab。

表 4.1：常見 NHL 亞型的標準化學免疫療法方案

NHL 亞型	方案縮寫	完整藥物名稱	主要適應症
DLBCL	R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin (Hydroxydaunorubicin), Vincristine (Oncovin), Prednisone	大多數病例的一線治療
	Pola-R-CHP	Polatuzumab vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone	晚期 DLBCL 的一線治療
	DA-EPOCH-R	Dose-Adjusted Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Rituximab	原發性縱膈 B 細胞淋巴瘤和一些高風險 DLBCL 的一線治療
濾泡性淋巴瘤	R-Benda	Rituximab, Bendamustine	有症狀的晚期 FL 的一線治療
	R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone	有症狀的晚期 FL 的一線治療（非蕁環類藥物選擇）
套細胞淋巴瘤	北歐方案	Alternating R-CHOP and R-DHAP (Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin)	年輕、身體狀況良好病人的密集誘導治療
	R-HyperCVAD	Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone, alternating with Methotrexate, Cytarabine	年輕、身體狀況良好病人的密集誘導治療

## 4.2 標靶治療：腫瘤學的精準醫療

標靶治療代表了癌症治療的一大進步，旨在干擾對腫瘤生長和存活至關重要的特定分子或通路。與傳統化療相比，這種方法通常具有更高的療效和不同、有時更易於管理的副作用特徵。

#### 4.2.1 BTK 抑制劑

布魯頓酪氨酸激酶（BTK）是 B 細胞受體（BCR）信號通路中的關鍵酶，該通路在幾種 B 細胞惡性腫瘤中持續活化。BTK 抑制劑是口服小分子藥物，可阻斷該酶的活性，從而抑制驅動淋巴瘤細胞增殖的促存活信號。

- **藥物：**Ibrutinib（第一代）、acalabrutinib, zanubrutinib（第二代）。
- **適應症：**這些藥物改變了復發或難治性 MCL 和 CLL/SLL 的治療，顯示出高反應率和持久的疾病控制。

#### 4.2.2 BCL-2 抑制劑

BCL-2 蛋白是細胞凋亡（程序性細胞死亡）的關鍵調節因子，其過度表達——濾泡性淋巴瘤因 t(14;18) 易位而具有的標誌——使癌細胞對死亡信號產生抵抗。

- **藥物：**Venetoclax 是一種高度選擇性的口服小分子藥物，可與 BCL-2 結合，釋放促凋亡蛋白，觸發細胞死亡。
- **適應症：**Venetoclax 在 CLL/SLL 中顯示出顯著活性，並在其他依賴 BCL-2 的淋巴瘤中積極研究，包括 FL 和 MCL，通常與其他藥物聯合使用。

#### 4.2.3 其他關鍵標靶藥物

- **PI3K 抑制劑：**磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）通路是 B 細胞存活的另一個關鍵信號級聯。伊德拉利西、杜維利西和科潘利西等抑制劑已獲批用於治療復發/難治性 FL 和 SLL。
- **EZH2 抑制劑：**Tazemetostat 是一種 EZH2 抑制劑，EZH2 是一種表觀遺傳修飾劑，在約 20% 的濾泡性淋巴瘤中發生突變。它被批准用於治療帶有 *EZH2* 突變的復發/難治性 FL 病人。
- **蛋白酶體抑制劑：**Bortezomib 抑制蛋白酶體，這是一種負責蛋白質降解的細胞複合物。這導致促凋亡蛋白在癌細胞內積累，誘導細胞死亡。它用於治療 MCL。

### 4.3 免疫療法：利用免疫系統

免疫療法利用病人自身的免疫系統來識別和消除癌細胞。這種模式在現代腫瘤學中取得了一些最重要的突破。

#### 4.3.1 單株抗體與抗體藥物複合體（ADCs）



除了 Rituximab 單抗，新一代的抗體療法也已開發出來。

- **Next-Generation Anti-CD20 抗體：**Obinutuzumab 單抗是一種糖基工程化的抗 CD20 抗體，旨在誘導比利用 rituximab 單抗更強的免疫介導細胞殺傷作用。
- **抗體藥物複合體 (ADCs)：**這些藥物將一種強效的細胞毒性藥物（化療藥）與一種標靶淋巴瘤細胞表面特定蛋白的單株抗體連接起來。這使得毒素能夠被標靶性地直接遞送至癌細胞，從而最大限度地減少全身暴露。例子包括：
  - **Polatuzumab vedotin：**標靶 B 細胞上的 CD79b，與化學免疫療法聯合用於治療 DLBCL。
  - **Brentuximab vedotin：**標靶 ALCL 和經典型何杰金氏淋巴瘤細胞上表達的 CD30。
  - **Loncastuximab tesirine：**標靶 CD19，用於治療復發/難治性 DLBCL。

#### 4.3.2 嵌合抗原受體 (CAR) T 細胞療法

CAR T 細胞療法是一種革命性的細胞免疫療法，在患有復發或難治性 B 細胞惡性腫瘤的病人中顯示出前所未有的療效。該過程包括：

1. **白血球分離術：**從病人血液中收集 T 細胞。
2. **基因工程：**在實驗室中，使用病毒載體對 T 細胞進行基因改造，使其表達嵌合抗原受體 (CAR)。這種合成受體被設計用來識別淋巴瘤細胞表面的特定抗原，最常見的是 CD19。
3. **擴增：**在實驗室中將工程化的 CAR T 細胞進行增殖，以產生數百萬個抗癌細胞。
4. **淋巴細胞清除化療：**病人接受短期化療以減少其現有的淋巴細胞，為 CAR T 細胞的擴增和持久存活創造更有利的環境。
5. **輸注：**將擴增的 CAR T 細胞輸回病人的血液中，它們會尋找並摧毀表達 CD19 的淋巴瘤細胞。

這種「活體藥物」在大量經預處理的 DLBCL、FL 和 MCL 病人中實現了持久的緩解，而這些病人之前已無其他有效治療選擇。

#### 4.3.3 雙特异性抗體

雙特异性 T 細胞銜接器 (BiTEs) 是一類新型的免疫療法藥物，其設計具有兩個不同的結合位點。抗體的一臂與病人 T 細胞表面的 CD3 蛋白結合，而另一臂與腫瘤特异性抗原（如淋巴瘤細胞上的 CD20）結合。通過物理橋接 T 細胞和癌細胞，這些抗體迫使形成免疫突觸，

活化 T 細胞以殺死淋巴瘤細胞。Glofitamab 和 epcoritamab 等藥物已獲批用於治療復發/難治性 DLBCL，並提供了一種有前景的「現成」免疫療法選擇。

表 4.2：FDA 批准的用於 NHL 的 CAR T 細胞療法

產品名稱(品牌名/通用名)	標靶 抗原	批准的 NHL 適應症
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	CD19	復發/難治性 (R/R) 大 B 細胞淋巴瘤 (包括 DLBCL、PMBCL、HGBCL 和轉化型 FL)，經 $\geq 2$ 線治療後；R/R 濾泡性淋巴瘤，經 $\geq 2$ 線治療後
Tisagenlecleucel (Kymriah)	CD19	R/R 大 B 細胞淋巴瘤 (包括 DLBCL、HGBCL 和轉化型 FL)，經 $\geq 2$ 線治療後
Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)	CD19	R/R 大 B 細胞淋巴瘤 (包括 DLBCL、PMBCL、HGBCL 和 FL 3B 級)，經 $\geq 2$ 線治療後
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	CD19	R/R 套細胞淋巴瘤，先前接受過包括 BTK 抑制劑在內的治療後

## 治療相關副作用與毒性的管理

雖然現代療法顯著改善了 NHL 病人的預後，但它們也伴隨著廣泛的潛在副作用和毒性。有效管理這些不良事件是病人護理的關鍵部分，確保治療能夠安全有效地進行，同時維持生活品質。毒性可以是急性的，在治療期間或之後不久發生，也可以是長期的/晚期效應，在治療結束後數月甚至數十年才出現。

### 5.1 化療的急性副作用及其管理

傳統化療針對快速分裂的細胞，這不僅包括癌細胞，還包括骨髓、毛囊和胃腸道中的健康細胞。這導致了一系列可預測的副作用。

- **骨髓抑制：** 對骨髓的損害是最顯著的急性毒性，導致血細胞生成減少。
  - **中性粒細胞減少症（白血球低下）：** 增加嚴重、危及生命的感染風險。管理包括預防性抗生素和使用粒細胞集落刺激因子(G-CSF)來刺激白血球生成。

- **貧血（紅血球低下）：** 導致疲勞、虛弱和呼吸急促。可能需要輸血。
- **血小板減少症（血小板低下）：** 增加出血和瘀傷的風險。可能需要輸注血小板。
- **胃腸道效應：** 噁心、嘔吐、腹瀉和便秘很常見。這些可以通過止吐藥、補水和飲食調整來管理。
- **黏膜炎：** 口腔和喉嚨內壁的疼痛性發炎和潰瘍，可能影響進食和飲水。管理包括細緻的口腔衛生和疼痛控制。
- **脫髮（掉髮）：** 許多化療方案（包括 CHOP）常見且在心理上令人困擾的副作用。
- **疲勞：** 一種普遍且使人衰弱的症狀，即使在治療結束後也可能持續很長時間。

## 5.2 新型療法的獨特毒性

標靶和免疫療法的引入帶來了新的、機制特異性的毒性，需要專門的監測和管理。

### 5.2.1 CAR T 細胞療法：細胞因子釋放症候群（CRS）與免疫效應細胞相關神經毒性症候群（ICANS）

由 CAR T 細胞療法誘導的大規模免疫活化相關的兩種獨特且可能致命的毒性。

- **細胞因子釋放症候群（CRS）：** 最常見的嚴重毒性，CRS 是由活化的 CAR T 細胞和其他免疫細胞釋放大量細胞因子引起的全身性發炎反應。症狀通常在輸注後的第一週內開始，包括高燒、寒顫、疲勞、低血壓和缺氧。嚴重的 CRS 可能導致多器官衰竭。管理根據嚴重程度分級。輕度病例進行支持性治療，而中度至重度病例則需要使用 tocilizumab 單抗（一種阻斷 IL-6 受體的抗體）和/或皮質類固醇進行干預。
- **免疫效應細胞相關神經毒性症候群（ICANS）：** 第二常見的嚴重毒性，ICANS 是一種神經系統症候群，可伴隨或不伴隨 CRS 發生。確切機制尚不完全清楚，但被認為與發炎細胞因子穿過血腦屏障有關。症狀從輕微的意識模糊、顫抖和書寫困難（書寫障礙）到嚴重的表現，如失語症、癲癇、昏迷和可能致命的腦水腫。管理主要依賴高劑量皮質類固醇，因為 tocilizumab 對 ICANS 無效，因其不易穿透中樞神經系統。

### 5.2.2 標靶治療相關的不良事件

- **BTK 抑制劑：** 第一代 BTK 抑制劑如 ibrutinib 的脫靶效應可能導致出血風險增加（因影響血小板功能）、心房顫動和高血壓。第二代抑制劑如 acalabrutinib 和 zanubrutinib 被設計為對 BTK 更具特異性，從而降低了這些心血管副作用的發生率。頭痛是 acalabrutinib 常見但通常輕微的副作用。

- **BCL-2 抑制劑 (Venetoclax)：** Venetoclax 最顯著的風險是腫瘤溶解症候群 (TLS) 。該藥物誘導細胞凋亡的強大能力可導致淋巴瘤細胞快速大量分解，將其細胞內含物（鉀、磷酸鹽、尿酸）釋放到血液中。這可能使腎臟不堪重負，導致急性腎功能衰竭、心律不整和癲癇。風險在腫瘤負荷大的病人中最高。管理包括逐步增加劑量、積極補水和預防性使用降低尿酸的藥物（如 allopurinol），並密切監測血液化學指標。

### 5.3 長期與晚期治療效應

隨著 NHL 存活率的提高，倖存者的長期健康已成為一個主要關注點。許多治療可能導致在治療完成後數月、數年甚至數十年才出現的晚期效應。

#### 5.3.1 心臟毒性

蒽環類化療藥物，特別是 doxorubicin，是 R-CHOP 等治癒性方案的關鍵組成部分，但已知會引起劑量依賴性的心臟毒性。對心肌細胞的損害可能是累積性和不可逆的，導致長期充血性心力衰竭、心律不整和心肌梗塞的風險增加。風險隨累積劑量增加而升高，並且在有高血壓等既往心臟風險因素的病人中更高。這需要在開始治療前進行心臟功能評估（如心臟超音波），並仔細追蹤阿黴素的累積劑量。

#### 5.3.2 次發性惡性腫瘤的風險

化療和放療的一個嚴重晚期效應是增加發生第二種不同癌症的風險。

- **治療相關的骨髓增生異常症候群 (t-MDS) 和急性骨髓性白血病 (t-AML)：** 這是與某些化療藥物，特別是烷化劑和拓撲異構酶 II 抑制劑相關的公認風險。風險在治療後的前 10 年最高。
- **實體腫瘤：** 放射治療增加了在放射野內或附近發生實體腫瘤的風險。風險在治療後持續數十年，並且在年齡較輕時接受治療的病人中風險更高。例如，胸部放療會增加後續乳癌（女性）、肺癌和甲狀腺癌的風險。

#### 5.3.3 內分泌功能障礙與不孕

化療和放療可能損害內分泌腺和生殖器官。

- **甲狀腺功能低下：** 頸部或上胸部的放療可能損害甲狀腺，導致甲狀腺激素分泌不足。



- **不孕：** 許多化療藥物，特別是烷化劑，對卵巢和睪丸有毒性，可能導致女性過早停經和男性永久性不育。骨盆區域的放療也可能導致不孕。在開始可能導致不育的治療前，與育齡病人討論生育力保存選項（如精子庫存、卵子/胚胎冷凍）至關重要。

表 5.1：主要治療相關毒性及其管理策略摘要

治療模式/藥物類別	關鍵毒性	臨床表現	主要管理策略
蔥環類藥物（阿黴素）	心臟毒性（晚期效應）	充血性心力衰竭、射血分數降低	基線心臟評估、限制累積劑量、長期監測
烷化劑（環磷酰胺）	次發性惡性腫瘤（t-MDS/AML）	治療後數年出現血球減少、骨髓發育不良	長期監測、盡可能使用非烷化劑方案
Rituximab	輸注相關反應、HBV再活化	發燒、寒顫、皮疹（輸注）；猛爆性肝炎（HBV）	預防性用藥（輸注）；治療前 HBV 篩查和監測
CAR T 細胞療法	細胞因子釋放症候群（CRS）	高燒、低血壓、缺氧	支持性護理、托珠單抗、皮質類固醇
	神經毒性（ICANS）	意識模糊、失語症、癲癇、腦水腫	皮質類固醇、支持性護理、癲癇預防
BTK 抑制劑（ibrutinib）	心房顫動、出血	心律不整、心悸；瘀傷、出血	心臟監測、抗凝管理、考慮使用第二代 BTKi
BCL-2 抑制劑（Venetoclax）	腫瘤溶解症候群（TLS）	高鉀血症、高磷血症、腎功能衰竭	

## 非何杰金氏淋巴瘤（NHL）的治療評估與疾病預測

評估治療效果與預測疾病的可能發展，是管理非何杰金氏淋巴瘤（NHL）的核心要素。臨床醫師依據標準化準則來判定治療反應，並運用預後模型將病人分層至不同風險群組，以協助制定治療策略並提供個別化的醫療建議。

### 6.1 反應評估：完全與部分緩解的準則

在完成一個治療療程後，會透過影像學檢查（通常為 PET-CT）及臨床評估，正式判定病人的治療反應。治療的主要目標是「達到緩解」，代表疾病已獲得有效控制。

- **完全緩解 (CR, Complete Remission)**

這是最理想的治療結果，意指所有臨床與放射學證據皆顯示淋巴瘤完全消失。處於完全緩解的病人沒有症狀，影像檢查亦未見疾病活動跡象。對於如瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 等侵襲性亞型，達到完全緩解是主要治療目標，且通常與潛在治癒的可能性有關。

- **部分緩解 (PR, Partial Remission)**

代表治療有效但未能完全清除癌細胞，通常定義為腫瘤總量減少至少 50%，但仍可偵測到殘餘病灶。對於如濾泡性淋巴瘤 (FL) 等惰性型淋巴瘤，能維持長期部分緩解也被視為成功，因為這樣可長期控制疾病與相關症狀。

- **穩定疾病 (SD, Stable Disease)**

指腫瘤未顯著縮小，但也未出現明顯進展。

- **進展性疾病 (PD, Progressive Disease)**

表示淋巴瘤在治療期間或治療結束後出現惡化，或偵測到新的病灶。

- **頑固性疾病 (Refractory Disease)**

指淋巴瘤自治療開始即未產生反應，顯示對現行治療無效。

- **復發性疾病 (Relapsed Disease)**

意指病人在曾達到完全或部分緩解後，淋巴瘤再次出現或惡化。

## 6.2 預後指標：IPI 和 FLIPI

為了在診斷時評估病人的預後，臨床醫生使用結合多種臨床和實驗室因素的預後模型。國際預後指數 (IPI)：針對如 DLBCL 等侵襲性淋巴瘤所開發，IPI 使用五項不良預後因素來計算風險分數：

### 非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 國際預後指數 (International Prognostic Index, IPI)

預後因子	標準	分數
年齡 (Age)	> 60 歲	1
Ann Arbor 分期 (Stage)	III 或 IV	1
血清乳酸去氫酶 (LDH)	高於正常上限	1
表現狀態 (Performance status, ECOG)	≥ 2 分 (活動受限)	1
結外病灶 (Extranodal sites)	超過 1 個部位	1
總分範圍：0 - 5 分。每項風險因子各佔 1 分		

---

## IPI 總分與風險分層

總分	風險等級	五年整體存活率（約值）
0 - 1	低風險（Low risk）	約 73 - 79%
2	低中風險（Low - intermediate risk）	約 51 - 60%
3	高中風險（High - intermediate risk）	約 43 - 50%
4 - 5	高風險（High risk）	約 26 - 33%

- **低風險組：**多數可藉標準免疫化療（如 R-CHOP）達長期緩解甚至治癒。
- **中高風險組：**通常需密切監測反應，可考慮臨床試驗或增強型治療策略。
- **高風險組：**預後差，常探討新型療法（如 CAR-T、雙特異抗體或自體/異體移植）。

濾泡性淋巴瘤國際預後指數（FLIPI）：一個專為濾泡性淋巴瘤開發的類似指數，使用略有不同的五個不良因素：年齡>60 歲、III/IV 期疾病、LDH 升高、血紅蛋白<12 g/dL，以及超過四個受累及的淋巴結區域。此分數將 FL 病人分為低風險、中風險和高風險預後組。

## 濾泡性淋巴瘤國際預後指數（FLIPI）

預後因子	標準	分數
年齡（Age）	> 60 歲	1
Ann Arbor 分期（Stage）	III 或 IV	1
血紅素（Hemoglobin）	< 12 g/dL	1
結外病灶數（Number of nodal areas）	≥ 5 個	1
血清乳酸去氫酶（LDH）	高於正常上限	1

總分範圍：0 - 5 分 每項風險因子各佔 1 分

---

## FLIPI 總分與風險分層

總分	風險等級	約略 10 年整體存活率（OS）
0 - 1	低風險（Low risk）	約 70 - 90%

---

總分	風險等級	約略 10 年整體存活率 (OS)
		病程通常緩慢，可採觀察或標準免疫化療。
2	中等風險 (Intermediate risk)	約 50 - 70% 可能需要積極治療並密切追蹤。 約 35 - 50%
3 - 5	高風險 (High risk)	疾病進展機率高，常建議參與臨床試驗或新療法評估。

雖然這些臨床預後指標仍是極具價值的工具，但該領域正逐步邁向整合分子標記的方向，以建立更精準且個人化的預測模型。以 DLBCL 為例，GCB 與 ABC 分子亞型的顯著預後差異，以及「雙打擊」(double-hit) 基因特徵的存在，都顯示生物學因素是影響治療結果的關鍵決定因子。未來的預後系統將可能把傳統臨床因子與關鍵分子資訊(例如基因突變與表達特徵)結合，例如納入七個基因突變狀態的 m7-FLIPI 模型，以提供對個別病人更細緻且準確的風險評估。臨床與分子資料的融合，象徵著個人化預後評估邁向新時代的前沿。

### 6.3 存活終點

在臨床試驗與人口基礎研究中，治療成效常以特定的「存活終點」作為評估指標。

- 整體存活期 (Overall Survival, OS)
  - OS 被視為臨床試驗中的黃金標準終點，代表病人在診斷或開始治療後、於特定時間點仍存活的比例。由於其結果直接且明確，不受主觀解釋影響，因此是最具臨床意義的效益衡量方式。
- 無惡化存活期 (Progression-Free Survival, PFS)
  - PFS 衡量病人在治療期間及治療後，疾病未惡化（進展）且仍存活的時間長度。由於可在比 OS 更短的時間內觀察到結果，因此常被用作臨床試驗的主要終點，以加速新療法的評估與批准。在 DLBCL 中，PFS 已被證實是整體存活的有力替代指標。
- 五年相對存活率 (5-Year Relative Survival Rate)
  - 這是一項常用於描述癌症預後的統計指標，用以比較特定癌症類型與分期病人的存活率，與相同年齡、性別的一般人群存活率之差異。例如，所有非何杰金氏淋巴瘤的整體五年相對存活率約為 74%；但不同亞型間差異顯著——局部期濾泡性淋巴瘤約 97%，而晚期瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤則約 57%（此數據基於較早期資料，現今預後已顯著改善）。在臨床試驗和基於人口的研究中，治療結果是使用特定的存活終點來測量的。



## 第 7 節：病人自我護理與支持性管理

與非何杰金氏淋巴瘤共存並康復不僅僅是醫療治療。一種包含病人自我護理和全面支持性管理的整體方法，對於應對疾病帶來的身體、情感和實際挑戰至關重要。支持性護理旨在管理症狀、減少治療副作用，並在治療期間和治療後提高整體生活品質。

### 7.1 導航治療：常見副作用的居家管理

病人可以在與醫療團隊密切溝通的情況下，主動參與管理許多常見的治療副作用。

- 噁心與嘔吐：少量多餐、選擇清淡食物，並避免油膩或辛辣食物有助於緩解。保持透明液體的水分補充，並使用處方止吐藥物至關重要。
- 疲勞：這是最常見且令人困擾的副作用之一。重要的是要平衡休息時間與輕度體育活動，例如散步。病人應該傾聽自己身體的聲音，透過優先處理活動來保存體力，並且不要猶豫向家人和朋友尋求幫助。
- 口腔潰瘍（黏膜炎）：使用軟毛牙刷保持良好的口腔衛生，並使用鹽水或小蘇打水漱口可以舒緩不適。食用柔軟、非酸性食物，並避免酒精和菸草也很重要。
- 感染預防：在嗜中性白血球減少期間，仔細洗手是最重要的預防措施。病人也應避免人群和與生病的人接觸。任何感染跡象，尤其是發燒，都應立即向醫療團隊報告。

### 7.2 營養與身體活動指南

保持良好的營養和從事規律的身體活動，對於維持體力、耐受治療和促進恢復至關重要。

- 營養：健康的飲食模式應富含水果、蔬菜、全穀物和瘦肉蛋白（家禽、魚類、豆類）。充足的蛋白質攝入對於組織修復和免疫功能特別重要。在嚴重嗜中性白血球減少期間，可能會建議採用「嗜中性白血球減少飲食」，避免生食水果、蔬菜和未煮熟的肉類，以降低食源性感染的風險，儘管這種做法已變得較不常見。病人應始終與醫生討論任何膳食補充劑的使用，因為有些可能會干擾治療。
- 身體活動：規律、中等強度的運動對大多數病人在治療期間和治療後都是安全且有益的。對成年人的普遍建議是每週進行 150-300 分鐘的中等強度活動（如快走、輕度騎自行車、游泳）或 75-150 分鐘的高強度活動。運動有助於減輕疲勞、改善心血管健康、維持肌肉力量並提升情緒。重要的是要慢慢開始並逐漸增加強度，且在開始任何運動計畫前應諮詢醫療團隊，特別是當血球計數低或有骨骼受影響的情況時。

### 7.3 心理與社會支持

癌症診斷是一個改變人生的事件，會帶來一系列情緒和心理挑戰，包括恐懼、焦慮、悲傷和不確定性。處理這些心理社會需求是全面癌症照護的必要部分。

- **情緒健康：**  
鼓勵病人正視並表達自己的情緒。透過寫日記、冥想、聽音樂或親近大自然等方式，能有效幫助舒緩壓力、穩定心情並提升整體情緒健康。
- **建立支持系統：**  
家人與朋友的陪伴與傾聽對病人的身心支持至關重要。此外，參加支持團體——無論是面對面或線上——可與有相似經歷的人交流，減少孤單感，並獲得理解與共鳴。
- **專業協助：**  
腫瘤科社工、心理師及精神科醫師可提供專業的心理支持與因應策略。他們能協助病人與家人處理焦慮、憂鬱、自尊變化及對復發的恐懼等議題，促進心理調適與家庭關係的穩定。
- **實務與財務支持：**  
癌症診斷往往伴隨實際與經濟壓力。病人可尋求醫院社會工作部門或病人倡議組織的協助，例如「白血病與淋巴瘤協會（Leukemia & Lymphoma Society）」、「淋巴瘤研究基金會（Lymphoma Research Foundation）」及「CancerCare」等單位，皆提供治療相關費用援助、資源導覽、教育課程及專業諮詢服務。

## 第 8 節：結論與未來方向

### 現有知識綜述

非何杰金氏淋巴瘤（NHL）是一組高度複雜且異質性的淋巴系統惡性腫瘤。我們對 NHL 的理解已歷經劇烈轉變——從早期以形態學為基礎的分類，進展到以分子與生物學本質為核心的疾病定義。現今的分類體系採用整合性方法，結合了細胞來源、免疫表型，以及最關鍵的——驅動疾病的特定基因與分子異常。

這一分子層面的洞見揭示，像瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）這樣的亞型，並非單一疾病，而是一群具有不同訊號依賴性與臨床結局的獨特亞群。

這些生物學上的發現直接推動了治療模式的革命。治療已從傳統的「廣譜化療」轉向**更精準與個人化**的策略。以抗 CD20 抗體—Rituximab 為基礎的免疫化療仍是多數 B 細胞淋巴瘤的標準治療，但治療工具庫已大幅擴展，涵蓋多種標靶與免疫治療藥物。

目前臨床上可使用 **BTK 抑制劑**、**BCL-2 抑制劑** 以及 **表觀遺傳調節劑**，針對特定淋巴瘤亞型的關鍵生存途徑進行干預。同時，**CAR T 細胞治療** 與 **雙特異性抗體** 等創新免疫結構的出現，為復發性與難治性病人帶來了前所未有的希望，甚至在過去無法控制的疾病中達成持久緩解。

然而，這些進步也伴隨新的挑戰，包括如何管理其獨特且潛在嚴重的毒性反應，以及面對這些尖端治療所帶來的高昂成本。隨著更多病人被治癒或達到長期存活，**治療後長期併發症的管理**——如心臟毒性與次發性癌症——亦成為存活者照護的重要核心議題。

---

## 8.2 非何杰金氏淋巴瘤研究與治療的新興趨勢

非何杰金氏淋巴瘤的研究與臨床實踐正持續快速演進。未來的診斷、預後與治療策略，將受到以下幾項關鍵趨勢的深遠影響：

- **更深層的分子特徵分析**

新一代定序技術與各類「基因組學」(omics) 工具的應用，正不斷揭示 NHL 的基因組與轉錄組複雜性，進而識別新的疾病亞型、預後生物標誌與潛在治療靶點。此外，**液體活檢 (liquid biopsy)** 的發展使得透過血液中循環腫瘤 DNA (ctDNA) 來診斷、監測治療反應及早期偵測復發成為可能，提供一種非侵入且可重複使用的臨床工具。

- **整合性預後模型**

未來的預後系統將不再侷限於臨床因子，而會整合多種分子標誌，以提供更準確且個人化的風險評估，從而更精確地指導初始治療強度與策略選擇。

- **下一代免疫療法**

CAR T 細胞療法成功為下一代細胞治療鋪平道路。新型 CAR T 平台將具備更佳的安全性（例如內建「安全開關」機制）及多靶點能力，以克服抗藥性問題。此外，**同種異體（allogeneic）CAR T 細胞**——即「現成型」（off-the-shelf）產品——有望提升治療可近性並縮短製造時間。同時，**雙特異性抗體** 與其他免疫啟動策略的臨床應用也在快速擴展，未來可能進入更早期治療階段。

#### • 組合與序貫療法（Combination & Sequential Therapy）

未來的治療重點將放在**標靶藥物與免疫療法的合理組合**。透過同時或序貫攻擊多條關鍵生存路徑，可望降低抗藥性產生的風險。臨床試驗設計亦將更聚焦於**生物標誌物導向**的策略，依據病人腫瘤的分子特徵精準分配治療方案。

---

### 結語

最終目標是持續推進非何杰金氏淋巴瘤的**真正個人化醫療**——讓治療能依每位病人疾病的獨特生物學特性量身設計，在最大化治癒率的同時，將毒性與治療負擔降至最低。