

Diffuse Large B-Cell Lymphoma

ก่อนให้การรักษาผู้ป่วย diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) ต้องมีการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยโดยใช้ International Prognostic Index (IPI) เพราะมีผลต่อการพยากรณ์โรค¹ ซึ่งจะนำไปสู่การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมต่อไป คิดคะแนนจาก 5 ปัจจัยทางคลินิก คือ อายุมากกว่า 60 ปี, ระดับซีรัม LDH สูงกว่าค่าปกติ, ECOG PS (performance status) ระดับ 2-4, อยู่ใน stage III-IV ตาม Ann Arbor classification มีรอยโรคที่ตำแหน่งนอกต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 1 ตำแหน่ง แต่ละหัวข้อจะเป็น 1 คะแนน และแบ่งการพยากรณ์โรคตามคะแนนที่ได้ (ตารางที่ 1)

สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี ดูจาก age-adjusted IPI โดยคิดคะแนนจาก 3 ปัจจัย คือ ระดับซีรัม LDH สูงกว่าปกติ, ECOG PS 2-4, stage III/IV และแบ่งกลุ่มพยากรณ์โรคออกเป็น 4 กลุ่มเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 1)

ในปัจจุบันมีการใช้ยาต่อต้านมะเร็งแอนติบอดีต่อ CD 20 (anti-CD 20 monoclonal antibody) ที่ใช้มากที่สุดคือ ยา rituximab ซึ่งเมื่อนำปัจจัยที่ใช้ใน standard IPI มาประยุกต์ใช้ เรียกว่า Revised IPI (R-IPI)² พบว่า สามารถจัดกลุ่มพยากรณ์โรคผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ซึ่งสามารถแบ่งแยกผู้ป่วยได้ดีกว่า IPI (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 1650 คน จากฐานข้อมูลของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab-based chemotherapy (NCCN-IPI)³ และอาศัยปัจจัยทางคลินิก 5 ปัจจัย และให้คะแนนแต่ละปัจจัยตามเกณฑ์คือ อายุ ระดับซีรัม LDH เป็นจำนวนเท่าของค่าปกติ ระยะของโรค III-IV รอยโรคที่อยู่นอกตำแหน่งของต่อมน้ำเหลือง และ performance status >2 (ตารางที่ 2) ทำให้สามารถจัดกลุ่มการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 1)

นอกจากการตรวจด้วยวิธีการต่าง ๆ เพื่อบอกระยะโรคของโรสดังเช่นผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดอื่น ๆ การตรวจ PET/CT scan เพื่อบอกระยะของโรคก่อนการรักษา พบว่ามีความแม่นยำสูงกว่าการตรวจ CT scan ธรรมดาในผู้ป่วย DLBCL และยังสามารถใช้เป็นเครื่องมือที่ดีในการประเมินและติดตามผลการรักษา ปัจจุบันแนะนำให้ใช้การประเมินด้วย PET/CT ตาม Lugano classification ทั้งก่อน ระหว่างและหลังการรักษา โดยประเมินเป็น PET Five-Point Scale (5-PS)⁴

ตารางที่ 1 แสดงถึงผลการรักษาผู้ป่วย DLBCL เมื่อดูตาม Prognostic index ต่าง ๆ

Risk group	No of risk factors	CR (%)	5-year OS (%)
International Prognostic Index (IPI) (patients of all ages)			
Low	0-1	87	73
Low intermediate	2	67	51
High intermediate	3	55	43
High	4-5	44	26
Age-adjusted IPI (age ≤ 60 years)			
Low	0	92	83
Low intermediate	1	78	69
High intermediate	2	57	46
High	3	46	32
Revised IPI			
		4-year PFS (%)	4-year OS (%)
Very good	0	94	94

Good	1-2	80	79
Poor	3-5	53	55
NCCN-IPI			
		5-year PFS (%)	5-year OS (%)
Low	0-1	91	96
Low-intermediate	2-3	74	82
High-intermediate	4-5	51	64
High	≥6	30	33

คำย่อ : CR, complete remission; OS, overall survival; PFS, progression-free survival

ตารางที่ 2 ปัจจัยทางคลินิกและการให้คะแนนในแต่ละปัจจัยสำหรับ NCCN-IPI

Factor		Score
Age, year		
	>40 to ≤60	1
	>60 to ≤75	2
	>75	3
LDH, normalized		
	>1 to ≤3	1
	>3	2
Ann Arbor stage III-IV		
		1
Extranodal disease (disease in bone marrow, CNS, liver/GI tract, or lung)		
		1
Performance status ≥2		
		1

ปัจจุบันนี้ มีความก้าวหน้าในการตรวจเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น พบว่าการใช้เทคนิค gene expression profiling (GEP)⁵ ทำให้สามารถแบ่งชนิดของ DLBCL ตาม cell of origin เป็นชนิด germinal center B-cell (GCB) และชนิด non-GCB โดยพบว่าชนิด non-GCB subtype จะมีผลการรักษาที่ด้อยกว่าชนิด GCB เมื่อรักษาด้วย CHOP หรือ R-CHOP กรณีที่ไม่สามารถตรวจโดยใช้เทคนิค GEP มาตรฐาน อาจพิจารณาการตรวจทางพยาธิวิทยาจากเนื้อเยื่อโดยใช้เทคนิค immunohistochemistry โดยอาศัยการแปลผลตาม Hans' algorithm⁶ พบว่า GCB subtype จะพบ CD10+ หรือ BCL6+, IRF/MUM1- ขณะที่ non-GCB subtype จะพบ CD10-, IRF/MUM1+ หรือ BCL6+, IRF/MUM1- นอกจากนี้กรณีที่สามารถตรวจเทคนิค fluorescent in-situ hybridization (FISH) สำหรับ MYC gene rearrangement ซึ่งอาจร่วมกับการพบ BCL2 gene rearrangement หรือพันธุกรรมอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น BCL6 gene rearrangement อาจเรียกว่า double-hit หรือ triple-hit lymphoma⁷ โดยทั่วไปมักสัมพันธ์กับผลการรักษาที่ด้อยกว่า เช่น มีอัตราการเกิดโรคซ้ำสูงกว่า หรือมีการพบโรคในระบบประสาทส่วนกลางบ่อยกว่าปกติ กรณีที่ไม่สามารถตรวจโดยใช้เทคนิค FISH ได้ การตรวจด้วยวิธี immunohistochemistry พบ MYC และ BCL2 จะเรียกว่า double expression ซึ่งก็อาจสัมพันธ์ผลการรักษาที่ด้อยกว่าชนิดที่ไม่พบ หรือพบเพียงอย่างเดียว

การรักษา DLBCL

ในยุคนักก่อนที่จะมียา rituximab สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคคือ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) ซึ่งให้อัตราของ overall survival (OS) ที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 26-73 มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ CHOP กับสูตรยาเคมีบำบัดอื่นอีก 3 สูตร คือ m-BACOD, Pro-MACE-CytaBOM และ MACOP-B พบว่า OS และ time to treatment failure (TTF) ในทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ยาทั้ง 3 สูตรนั้นมีผลข้างเคียงสูงกว่า CHOP มาก⁸ ดังนั้นจึงเลือกใช้ CHOP เป็นสูตรมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่ให้เป็นสูตร CHOP 21 คือให้ทุก 21 วัน

Miller และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบการให้ CHOP 3 cycles ร่วมกับ involved field radiation กับการให้ CHOP 8 cycles ในผู้ป่วยที่ aggressive NHL พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 3 cycles ร่วมกับรังสีรักษา มี progression-free survival (PFS) และ OS สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 8 cycles (5-year PFS 77% vs. 64%, $p=0.03$; 5-year OS 82% vs 72%, $p=0.02$)⁹ อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป 10 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CHOP ร่วมกับรังสีรักษามีอัตราการเกิดโรคซ้ำสูงกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP 8 cycles¹⁰

Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) ศึกษาผู้ป่วยที่เป็น DLBCL stage I, II ที่ได้ complete remission หลังรักษาด้วย CHOP 8 cycles แล้วแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับรังสีรักษา 30 Gy และกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาร่วมด้วยมี 6-year disease-free survival (DFS) ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษา (73% vs. 56%, $p = 0.05$) แต่ 6-year OS ไม่แตกต่างกัน (82% vs. 71%, $p = 0.24$)¹¹

Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) ศึกษาผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ที่เป็นโรคเฉพาะที่ และมีการพยากรณ์โรคดี (IPI = 0) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 4 cycles แล้วตามด้วยรังสีรักษาที่ตำแหน่งรอยโรค 40 Gy มีผลการรักษาไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ CHOP 4 cycles เพียงอย่างเดียว และเมื่อเปรียบเทียบ 5-year event free survival (EFS) และ 5-year OS พบว่าไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาร่วมด้วย กับกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสีรักษา (5-year EFS: 63% vs 62%, $p = 0.8$; 5-year OS: 68% vs 71%, $p = 0.6$)¹²

Poeschel V et al¹³ ได้ศึกษาการใช้ R-CHOP อย่างเดียว จำนวน 4 รอบและให้ rituximab อีก 2 รอบเทียบกับ R-CHOP จำนวน 6 รอบ (FLYER study) ในผู้ป่วยที่อายุ ≤ 60 ปี, non-bulky disease, ระดับ LDH ปกติและ ECOG 0-1 โดยไม่ได้ให้ผู้ป่วยรับรังสีรักษาอีก พบว่าเมื่อติดตามไป 5.5 ปี พบว่ามี 3-year PFS ร้อยละ 96 และ 93% แสดงให้เห็นว่าอาจไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษาในผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำได้ การศึกษาโดย Persky DO et al¹⁴ จาก Intergroup National Clinical Trial Network Study (S1001) แสดงให้เห็นว่า สามารถใช้ interim PET/CT หลังได้ R-CHOP 3 รอบ (iPET3) เพื่อประเมินการหายของโรค โดยที่ถ้า iPET3 negative จะเปรียบเทียบระหว่างการได้รับ R-CHOP อีก 1 รอบ หรือการได้รับรังสีรักษาตามด้วย ibritumomab teuxetan โดยใช้กลุ่มคนไข้ ระยะ I-II, non-bulky (มีผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ร้อยละ 54, ระดับ LDH ที่สูง ร้อยละ 14, smIPI score ≥ 1 ร้อยละ 73) พบว่ากลุ่มที่ได้ R-CHOP 4 รอบ มี 5-year PFS ร้อยละ 87 และ 5-year OS ร้อยละ 89

ในปัจจุบัน มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยา rituximab ร่วมกับ CHOP ทำให้ผู้ป่วยมี OS และ EFS สูงกว่าการได้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว การศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยนานถึง 10 ปีแล้ว คือการศึกษาของ GELA ซึ่งศึกษาผู้ป่วย DLBCL stage II-IV ที่มีอายุ 60 ถึง 80 ปี ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ R-CHOP 8 ครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับ CHOP 8 ครั้ง ทุก 21 วัน พบว่า กลุ่มที่ได้ R-CHOP 8 ครั้ง มี EFS, PFS, DFS และ OS ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP 8 ครั้งอย่างชัดเจน¹⁵ และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ 10 ปี กลุ่มที่ได้ R-CHOP ก็ยังคงมี OS, DFS และ PFS ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ CHOP อย่างชัดเจน (10-year OS 43.5% vs. 27.6%; 10-year DFS 64.3% vs 42.6%; 10-year PFS 36.5% vs. 20%)¹⁶

สรุปว่า ในผู้ป่วยสูงอายุการให้ R-CHOP 8 ครั้ง ทุก 21 วัน จะให้ผลดีกว่าให้ CHOP อย่างเดียว นอกจากนี้ Mabthera International Trial (MINT) study ศึกษาการให้ R-CHOP 6 ครั้ง กับ CHOP 6 ครั้ง ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้ R-CHOP 6 ครั้ง มี EFS, PFS และ OS ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ CHOP 6 ครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปว่า การให้ R-CHOP 6 ครั้ง ได้ผลดีกว่า CHOP 6 ครั้งในผู้ป่วย DLBCL อายุน้อยที่มีการพยากรณ์โรคดี¹⁷ การศึกษา RICOVER-60¹⁸ ในผู้ป่วยสูงอายุ (61-80 ปี) โดยเปรียบเทียบการได้รับ CHOP-14 จำนวน 6 หรือ 8 ครั้ง ร่วมกับการได้รับหรือไม่ได้รับ rituximab จำนวน 8 ครั้ง และมีการใช้รังสีรักษาร่วมด้วยในผู้ป่วยที่มีรอยโรคแรกขนาดใหญ่ โดยพบหรือไม่พบรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง พบว่าการได้รับ R-CHOP-14 ทั้ง 6 และ 8 ครั้ง มีผลการรักษาที่ดีกว่าทั้ง EFS และ OS โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างจำนวน 6 หรือ 8 ครั้งนอกจากมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าในผู้ที่ได้รับ 8 ครั้ง

มีรายงานการให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูง (high dose chemotherapy; HDT) ร่วมกับ autologous stem cell transplantation (ASCT) เป็นการรักษา frontline ในผู้ป่วย DLBCL ที่เป็น high risk โดยหวังว่าจะทำให้ผลของการรักษาดีขึ้น แต่จากการทำ meta-analysis กลับพบว่า OS ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ HDT/ASCT และกลุ่มที่ได้รับแต่ยาสูตรมาตรฐาน¹⁹

การรักษาแนวใหม่ของ first-line DLBCL ที่เพิ่งได้รับอนุมัติ เป็นการให้ยา polatuzumab vedotin (anti-CD79b conjugated with monomethyl auristatin E) ร่วมกับ rituximab และ cyclophosphamide, doxorubicin, prednisolone (Pola-R-CHP) เทียบกับ R-CHOP (POLARIX)²⁰ ในกลุ่ม intermediate to high risk DLBCL โดยพบว่า กลุ่มที่ได้ Pola-R-CHP มี 2-year PFS ร้อยละ 76.7 สูงกว่ากลุ่ม R-CHOP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 70.2) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีความแตกต่างของ 2-year OS ในทั้งสองกลุ่ม

ดังนั้นการจัดแบ่งการรักษา DLBCL ในปัจจุบัน จึงมีความจำเป็นที่จะต้องคำนึงถึงปัจจัยดังต่อไปนี้ คือ อายุ ค่า IPI และความสามารถของผู้ป่วยที่จะรับการรักษาแบบ intensive treatment ได้หรือไม่ อย่างไรก็ตาม ยังแนะนำการพิจารณานำผู้ป่วยเข้าการศึกษา (clinical trial) ถ้าเป็นไปได้

การให้ CNS prophylaxis

อุบัติการณ์ของการเกิด CNS relapse ในผู้ป่วย DLBCL ประมาณ 4.5% ภายใน 1 ปีหลังได้รับการวินิจฉัย ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดได้แก่ ผู้ป่วยกลุ่ม high-intermediate และ high-risk IPI โดยเฉพาะเมื่อมีระดับซีรั่ม LDH ที่สูง และมี extranodal involvement > 1 ตำแหน่ง²¹ อุบัติการณ์ของการเกิด CNS relapse สูงใน NHL บางชนิดเช่น testicular lymphoma (ร้อยละ 15)²², sinonasal lymphoma²³ นอกจากนี้ใน breast lymphoma ก็มีรายงานการเกิด CNS relapse สูงถึงร้อยละ 10²⁴ แต่รายงานจาก International Extranodal Lymphoma Study Group ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย breast lymphoma พบว่ามีผู้ป่วยเพียง 1 ใน 204 ที่เกิด CNS relapse²⁵ การศึกษาโดย German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL)²⁶ ได้เสนอสูตรการพยากรณ์ความเสี่ยงของการเกิดโรคใน CNS โดยอาศัยปัจจัย 5 ข้อ คือ อายุมากกว่า 60 ปี ระดับ LDH ที่สูงกว่าปกติ โรคในระยะที่ III หรือ IV การมี ECOG ที่มากกว่า 1 และการพบโรคในไตหรือต่อมหมวกไต ทำให้สามารถแบ่งความเสี่ยงของการเกิดโรคใน CNS ในช่วง 2 ปี เป็นกลุ่ม low-risk (0-1 ข้อ) intermediate-risk (2-3 ข้อ) และ high-risk (4-5 ข้อ) โดยพบความเสี่ยงเท่ากับน้อยกว่าร้อยละ 1, ร้อยละ 2-10 และร้อยละ 17 ตามลำดับ ปัจจุบันพบว่าผลการตรวจปัจจัยทางพันธุกรรมในผู้ป่วยที่มี MYC gene rearrangement ก็มีความเสี่ยงของการเกิด CNS relapse เพิ่มขึ้นเช่นกัน ปัจจุบัน แนะนำให้ป้องกันการเกิด CNS relapse แก่ผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว รวมถึงผู้ป่วยที่มีรอยโรคนอกต่อมน้ำเหลือง ≥ 2 ตำแหน่ง และมีระดับซีรั่ม LDH ที่มากกว่าค่าปกติ, testicular lymphoma, HIV-associated lymphoma หรือ double-hit lymphoma โดยอาจพิจารณาใช้การฉีดยา methotrexate เข้าในน้ำหล่อเลี้ยงสมอง (intrathecal methotrexate) หรือการใช้ยา methotrexate ขนาดสูงทางหลอดเลือดดำ (high dose

intravenous methotrexate 3-3.5 g/m²)²⁷ อย่างไรก็ตาม การศึกษา systematic review และ metaanalysis ของผู้ป่วยรวมจำนวน 3770 คน²⁸ ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงสูงของการเกิด CNS relapse ไม่พบความแตกต่างของการเกิด CNS relapse ทั้งผู้ที่ได้รับและไม่ได้รับ CNS prophylaxis และไม่มี ความแตกต่างระหว่างการใช้ IV methotrexate หรือ intrathecal methotrexate จึงจำเป็นต้องการข้อมูลศึกษาเพิ่มเติมต่อไปเพื่อให้คำแนะนำที่เหมาะสมต่อไป

สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรค DLBCL ที่วินิจฉัยโรคใหม่ (แผนภูมิที่ 1)

ผู้ป่วย ระยะที่ I, II และไม่มีปัจจัยเสี่ยงใดๆ (ไม่มี bulky mass ก้อนขนาดใหญ่น้อยกว่า 7.5 ซม , IPI = 0-1)

ควรได้รับการรักษาด้วย R-CHOP 4 cycles โดยไม่ต้องรับรังสีรักษา (IA)

ผู้ป่วยระยะที่ I, II และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง (ก้อนขนาดใหญ่มากกว่า 7.5 ซม. ขึ้นไป, LDH สูง หรือ ECOG >1) หรือ ผู้ป่วย ระยะที่ III, IV

ควรได้รับการรักษาด้วย R-CHOP 3 cycles และ ตามด้วย involved field RT (เฉพาะสำหรับระยะ II)(IA) หรือ R-CHOP 6 cycles (IA) และควรประเมินการตอบสนองหลังให้ยา 3-4 cycles กรณีที่มีการตอบสนอง < partial remission ให้การรักษาแบบ refractory DLBCL สำหรับผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดใหญ่อตั้งแต่แรกวินิจฉัย ควรให้การรักษาด้วย involved field RT (30-36 Gy) หลัง R-CHOP ร่วมด้วย กรณีที่ได้มีการตรวจ PET/CT หลังได้รับเคมีบำบัดครบแล้วได้ DS 1-3 ไม่จำเป็นต้องฉายแสง (I-IIA)

ผู้ป่วยที่มีอายุ >80 ปี

แนะนำให้เคมีบำบัดสูตร R-miniCHOP²⁹ หรือ R-Bendamustine^{*30} (IIB) และกรณีที่มีการทำงานของหัวใจห้องซ้ายที่ลดน้อยกว่าปกติ พิจารณาการใช้ยาอื่น ๆ เช่น etoposide, liposomal doxorubicin* แทนการใช้ doxorubicin เช่น R-CEOP, R-CDOP, R-GCVP, R-GemOx ในกรณีที่ผู้ป่วยมี poor performance status พิจารณาให้เป็น best supportive care (VA)

CNS prophylaxis

แนะนำให้ intrathecal methotrexate เพื่อป้องกัน CNS relapse ในผู้ป่วยที่เป็น testicular lymphoma, breast lymphoma, kidney lymphoma, adrenal lymphoma, DLBCL, leg-typed, double hit lymphoma, high grade B-cell lymphoma และ sinonasal lymphoma ทุกสาย (IIA)

การรักษา relapsed/ refractory DLBCL

สำหรับกรณีที่หลังการประเมินการตอบสนองเมื่อได้รับการรักษาตั้งแต่ 3 รอบแล้วได้ผลการตอบสนองน้อยกว่า partial remission (stable disease, progressive disease) จะถือเป็น refractory case หรือกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคกลับเป็นใหม่หลังโรคสงบครั้งแรกนานกว่า 12 เดือน ควรอย่างยิ่งที่จะได้ผลการตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยาอีกครั้ง ต้องมีการตรวจเพื่อบอกระยะของโรคใหม่ ประเมินปัจจัยเสี่ยง IPI อีกครั้งก่อนเริ่มให้การรักษา

ยาเคมีบำบัดสูตรที่ได้ผลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ ESHAP, DHAP, ICE, EPOCH, IMVP 16, DICE, MINE (ตารางที่ 5) ซึ่งให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน

Philip และคณะศึกษาผู้ป่วย aggressive NHL 215 คนที่มี first หรือ second relapse ผู้ป่วยทุกคนได้รับยา DHAP 2 cycles ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา 109 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับ DHAP ต่ออีก 4 รอบ และกลุ่มที่ได้รับ DHAP ร่วมกับ ASCT พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย ASCT มี 5-year EFS และ OS สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (EFS: 46% vs. 12%, p = 0.001; OS: 53% vs 32%, p = 0.038)³¹

Hemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON) ศึกษาผู้ป่วย relapsed lymphoma เปรียบเทียบผลของการให้ DHAP และ R-DHAP 2 cycles พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ R-DHAP ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ DHAP (75% vs. 54%, $p = 0.01$) หลังติดตามไปนานเฉลี่ย 24 เดือน พบว่า FFS และ PFS ในกลุ่มที่ได้รับ R-DHAP สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (FFS : 50% vs 24%, $p < 0.001$; PFS : 52% vs 31%, $p = 0.002$)³²

Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL) ศึกษาผู้ป่วย relapsed DLBCL เปรียบเทียบผลการรักษาด้วย R-ICE ($n = 202$) และ R-DHAP ($n = 194$) หลังจากให้ยาไป 3 cycles ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาได้รับการรักษาต่อด้วย ยาเคมีบำบัดขนาดสูงและ ASCT พบว่าผลการรักษาในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันทั้ง overall response rates (63.5% vs 62.8%;), 3-year EFS (26% vs 35%, $p = 0.6$), และ 3-year OS (47% vs 51%, $p = 0.5$) ปัจจัยที่ทำให้อัตราของ 3-year EFS ต่ำได้แก่ 1) age-adjusted IPI ขณะที่มีโรคกลับมากกว่าหรือเท่ากับ 2 (18% vs 40%, $p = 0.001$) 2) relapse ภายใน 12 เดือนหลังจากได้ CR ครั้งแรก (20% vs 45%, $p < 0.001$) และ 3) เคยได้รับ rituximab ในการรักษาครั้งแรก (21% vs 47%, $p < 0.001$)³³ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือ relapse อีกหลังได้ second-line therapy ยังอาจได้ประโยชน์จากการได้รับ third-line therapy ถ้า IPI ต่ำ ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดภายใน 1 ปี และตอบสนองต่อการรักษาที่สาม แต่การตอบสนองจะมี overall survival ที่สั้น (median OS 4.4 เดือน)³⁴ อย่างไรก็ตาม เมื่อนำความรู้เกี่ยวกับ cell of origin มาช่วย พบว่าในกลุ่มชนิด Germinal center B-(GCB) like DLBCL ดูเหมือนจะตอบสนองต่อสูตร R-DHAP มากกว่ากลุ่มชนิด non-GCB DLBCL³⁵

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถหรือไม่ทนต่อภาวะแทรกซ้อนของ autologous stem cell transplant (non-transplant candidate) หรือมีสภาพอ่อนแอ มีโรคประจำตัว (comorbid diseases) ที่สำคัญที่อาจไม่สามารถที่จะรับ intensive regimen ได้ อาจใช้การรักษาที่ลดความรุนแรงของเคมีบำบัดลง โดยใช้สูตร anti-CD79b (polatumumab) ร่วมกับ rituximab และ bendamustine (Pola-BR) ได้ การศึกษา phase 1b/2 GO29365 ใน ผู้ป่วย RR DLBCL พบว่าผู้ที่ได้รับ Pola-BR ($n = 152$) เทียบกับผู้ที่ได้รับ BR ($n=40$) มี PFS และ OS ที่ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (PFS 9.2 vs 3.7 เดือน, OS 12.4 vs 4.7 เดือน) ตามลำดับ³⁶

แนวทางการรักษาแบบใหม่ด้วย Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR T-cell therapy)

เป็นการรักษาด้วยการใช้ T-cell ของผู้ป่วยที่ได้นำไปตัดต่อพันธุกรรมที่จำเพาะต่อ antigen ที่อยู่บนผิวเซลล์ ส่วนใหญ่ใน DLBCL จะนิยมใช้เป็น CD-19 เรียกว่า anti-CD19 CAR T cell therapy ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย primary refractory DLBCL, relapsed/ refractory DLBCL ที่โรคกลับมาใหม่น้อยกว่า 12 เดือน หรือผู้ที่ตอบสนองต่อ second-line therapy ได้น้อยกว่า complete remission หรือไม่สมารถที่จะได้รับการรักษาด้วย autologous stem cell transplant ต่อไปได้ ปัจจุบันมี CAR T-cell ที่ได้รับอนุมัติแล้วหลายชนิด เช่น Axicabtagene ciloleucel^{37,38}, Lisocabtagene maraleucel³⁹, Tisagenlecleucel⁴⁰ เป็นต้น การรักษาด้วยวิธีนี้ต้องระวังภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น cytokine release syndrome (CRS), immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICAN) สำหรับในประเทศไทยยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัยเพื่อนำมาใช้ต่อไป

สรุปแนวทางการรักษา relapse/refractory DLBCL

ควรได้รับ salvage regimen ซึ่งอาจเลือกใช้สูตรยาเคมีบำบัดสูตรใดสูตรหนึ่งดังต่อไปนี้ได้แก่ ESHAP, DHAP, ICE, EPOCH, IMVP16, DICE และ MINE แล้วแต่ประสบการณ์ของแต่ละโรงพยาบาล (IIA) โดยอาจให้ rituximab ร่วมในสูตรยาเหล่านี้ได้ แต่ไม่ควรให้ rituximab ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ rituximab มาก่อนในการรักษาแรก โดยตรวจเฉพาะถ้ามีโรคกลับมาเป็นใหม่ภายใน 12 เดือน (IIA)

ผู้ป่วยที่ได้ complete หรือ partial remission หลังได้รับ salvage therapy 2-3 cycles และมีสภาพร่างกายพร้อม แนะนำให้การรักษาต่อด้วย high dose chemotherapy ตามด้วย ASCT (IA)

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อ autologous stem cell transplant ได้ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย polatuzumab vedotin* ร่วมกับ rituximab* และ bendamustine* (Pola-BR)(IB)

ผู้ที่เป็น primary refractory disease, โรคลกลับมาใหม่ภายใน 12 เดือน หรือมีโรคลกลับหลัง ASCT อาจพิจารณาการรักษาด้วย CAR T-cell therapy* หรือเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (IIB)

ผู้ป่วยที่มี poor performance status ไม่สามารถรับ intensive salvage regimen ได้ พิจารณาให้การรักษาด้วย best supportive care (VA)

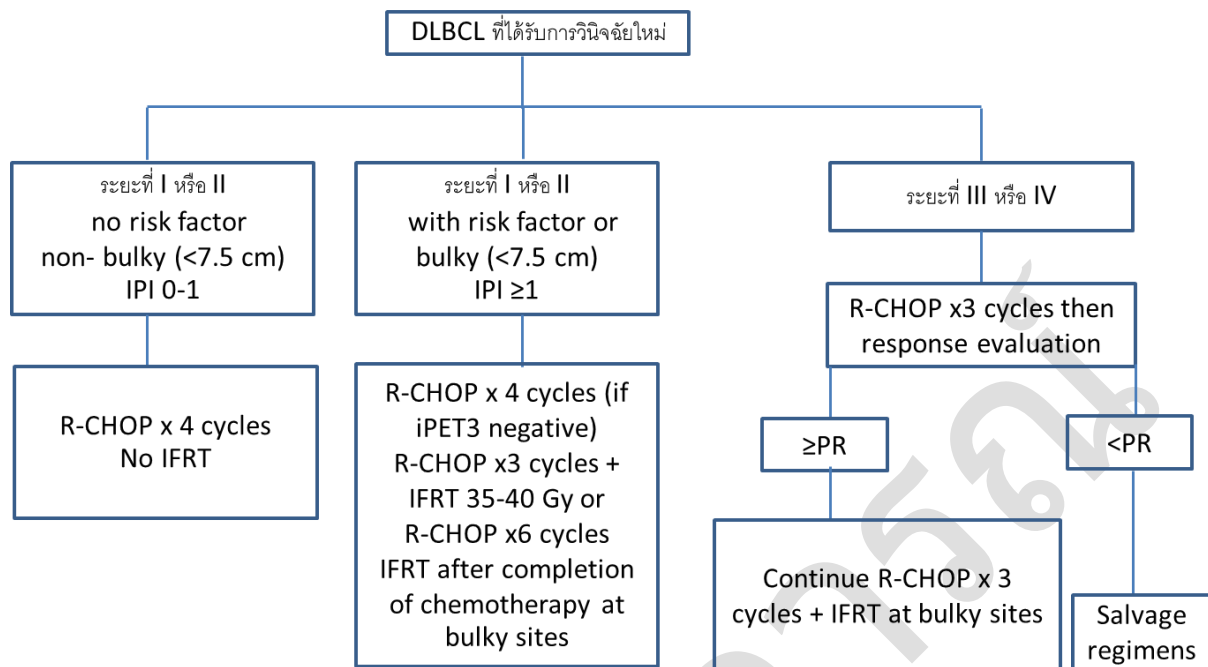
ตารางที่ 3 Randomized controlled trials ที่สำคัญในผู้ป่วย DLBCL

Author	Patients	Treatment		p
Miller et al. ¹⁰ 5-year PFS 5-year overall survival	localized, intermediate- or high-grade	CHOP x 3 + IF XRT 77 % 82%	CHOP x 8 64% 72%	0.03 0.02
Horning et al. ¹¹ 6- year DFS 6-year OS	Stage I, II, CR after CHOP x 8	XRT (30 Gy) 73% 82%	Observed 56% 64%	0.05 0.24
Bonnet C et al. ¹² 5-year EFS 5-year OS	>60 years, localized, IPI=0	CHOP x 4 62% 71%	CHOP x4 + RT 63% 68%	0.8 0.6
Feugier et al. ¹⁵ Coiffier et.al. ¹⁶ 10-year DFS 10-year PFS 10-year overall Survival	Elderly (60-80 years) Stage II-IV	CHOP x 8 42.6 % 20% 27.6%	R-CHOP x 8 64.3 % 36.5% 43.5 %	
Pfreundschuh et al. ¹⁷ Complete response rate 3-year overall Survival	Age 18-60 years Stage I (bulky)-IV	CHOP-like x 6 68% 84%	R-CHOP-like x 6 86% 93%	<0.0001 0.0001
Pfreundschuh et al. ¹⁸ Complete response rate 3-year overall Survival	Elderly (61-80 years)	CHOP-14 x 6 68% 68%	R-CHOP-14 x 6 78% 78%	0.01 0.003

ตารางที่ 4 Randomized controlled trials ที่สำคัญในผู้ป่วย relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma

Author	Patients	Treatment		P
Philip et al. ³¹	First or second relapse DLBCL Response to DHAP x2 cycles	DHAP x 4 cycles	DHAP + auto SCT	
5-year DFS		12%	46%	0.001
5-year OS		32%	53%	0.038
Vellenga et al. ³²	Relapse NHL	DHAP x 2 cycles	R-DHAP x 2 cycles	
Overall response		54%	75%	0.01
2-year FFS		24%	50%	<0.001
2-year PFS		31%	52%	0.002
Gisselbrecht et al. ³³	First relapse or refractory to first line treatment	R-ICE + HDCT/ASCT	R-DHAP + HDCT/ASCT	
Overall response		63.5% [CI56-70%]	62.8% [CI55-69%]	
3-year EFS		26%	35%	0.6
3-year OS		47%	51%	0.5
Sehn et al. ³⁶	Relapsed or refractory DLBCL, not eligible for ASCT	Pola-BR	BR	HR
PFS		9.2 mt [CI:6.0- 13.9]	3.7 mt [CI :2.1-4.5]	0.36
OS		12.4 mt [CI:9-32]	4.7 mt [3.7-8.3]	0.42

แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วย newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma



IFRT = involved field radiotherapy

ถ้าอายุ ≥80 ปี พิจารณาใช้สูตรดังต่อไปนี้แทน CHOP-R

- miniCHOP±R, CEOP±R, CDOP±R, DA-EPOCH±R, BR หรือ GCVP±R

พิจารณาให้ CNS prophylaxis ใน testicular lymphoma, breast lymphoma, kidney lymphoma, adrenal lymphoma, double hit lymphoma, high grade B-cell lymphoma หรือ sinonasal lymphoma หรือผู้ที่มีคะแนน CNS prognosis model >2

- Intrathecal methotrexate
- High dose intravenous methotrexate 3-3.5 g/m²

ตารางที่ 5 สูตรยาเคมีบำบัด salvage ที่ใช้รักษาโรค DLBCL

Regimen	Dose and Route	Day	Frequency
R-CHOP:			Repeat every 21 days
Rituximab	375 mg/m ²	1	
Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV	1	
Adriamycin	50 mg/m ² IV	1	
Vincristine	1.4 mg/m ² IV	1	
Prednisolone	60 mg oral	1-7	
ESHAP			Repeat every 21 days
Etoposide	60 mg/m ² /d IV	1-4	
Methylprednisolone	500 mg IV	1-4	
Cisplatin	25 mg/m ² /d CI	1-4	
Cytarabine	2 g/m ² IV over 2 h	5 after Cisplatin	
DHAP			Repeat every 21days
Cisplatin	100 mg/m ² CIV	1	
Cytarabine (2 doses)	2 g/m ² IV over 3 hrs	2 q12 h	
Dexamethasone	40 mg PO or IV	1-4	
EPOCH			Repeat every 21days
Etoposide	50 mg.m ² CIV	1-4	
Doxorubicin	10 mg/m ² CIV	1-4	
Vincristine	0.4 mg/m ² CIV	1-4	
Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV	6	
Prednisolone	60 mg/m ² PO	1-6	
DICE			Repeat every 21-28 days
Dexamethasone	10 mg/m ² IV	q 6 h D 1-4	
Ifosfamide	1,000 mg/m ² IV	1-4	
Cisplatin	25 mg/m ² IV	1-4	
Etoposide	100 mg/m ² IV	1-4	

ตารางที่ 5 (ต่อ) สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษาโรค DLBCL

Regimen	Dose and Route	Day	Frequency
ICE			Every 21 days
Ifosfamide	1,000 mg/m ² IV	2	
Carboplatin	5 AUC, max 800 mg	2	
Etoposide	100 mg/m ²	1-3	
R-ICE:			Every 21-28 days
Rituximab	375 mg/m ²	1	
Ifosfamide	5,000 mg/m ² (24 hr. inf)	2	
Carboplatin	AUC = 5 (Max 800 mg.)	2	
Etoposide	100 mg/m ² (1 hr. Inf)	1-3	
MINE:			Every 28 days
Ifosfamide	1,500 mg/m ² IV (1 hr. inf)	1-3	
Mitoxantrone	10 mg/m ²	1	
Etoposide	80 mg/m ² (1 hr. Inf)	1-3	
IMVP-16:			Every 21 days
Ifosfamide	1,000 mg/m ² IV	1-5	
Methotrexate	30 mg/m ² IV	3, 10	
Etoposide	100 mg/m ² (1 hr. Inf)	1-3	
Pola-BR			Every 21 days
Polatuzumab vedotin	1.8 mg/kg IV	1	
Rituximab	375 mg/m ² IV	1	
Bendamustine	90 mg/m ² IV	2-3	

หมายเหตุ:

1. สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ Ifosfamide ทั้งหมด ต้องให้ Mesna เป็น uroprotection ด้วยเสมอ โดยให้ในขนาดประมาณ ร้อยละ 60-160 ของขนาด Ifosfamide ที่ใช้ ให้เป็น continuous drip เริ่มให้ก่อนให้ Ifosfamide ประมาณ 1 ชั่วโมงและหยุดให้ 24 ชั่วโมงหลัง Ifosfamide dose สุดท้ายหมด
2. ยาเคมีบำบัดที่เป็น salvage chemotherapy ควรให้ G-CSF ในขนาด 300 ug/d SC. 7-10 วันเป็น primary prophylaxis สำหรับการเกิดภาวะ febrile neutropenia ด้วย เนื่องจากโอกาสเกิด life-threatening granulocytopenia หลังให้ยาสูงกว่าร้อยละ 40

เอกสารอ้างอิง

1. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329: 987-994.
2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007;109:1857-1861.
3. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced international Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 2014;123:837-842.
4. Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
5. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:511.
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
7. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
8. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328:1002–1006.
9. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339:21–26.
10. Miller TP, LeBlanc M, Spier C, et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood.* 2001;98:724a–725a.
11. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.*2004;22:3032–3038.
12. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thieblemont C, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2007;25:787–792.

13. 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 randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;394(10216):2271-2281.
14. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3003-3011.
15. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-4126.
16. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040-2045.
17. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;5:379-391.
18. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9(2):105-116.
19. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, De Souza CA, Gisselbrecht C, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma—results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2007;33:338-346.
20. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363.
21. van Besien K, Ha CS, Murphy S, McLaughlin P, Rodriguez A, Amin K, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91:1178-1184.
22. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the international extranodal lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2003;21:20-27.
23. Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, Gascoyne RD, Connors JM. Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1721-1727.
24. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, Neri N, Murillo E, Cleto S. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005;69:256-260.

25. Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, Tsang R, Pruneri G, Yuen K, et al. International extranodal lymphoma study group. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the international extranodal lymphoma study group. *Ann Oncol* 2008;19:233–241.
26. Schmitz N, Zeinalova S, Nickelsen M, et al. A new prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. *Hematological Oncology* 2013;31(Suppl 1):Abstract 047.
27. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS prophylaxis) is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4283-4290.
28. Ho G, Tan C, de Mel S, et al. Central nervous system (CNS) prophylaxis in antiCD20-CHOP treated DLBCL at intermediate to high risk for CNS relapse: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;167:103507.
29. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):460-8.
30. Castelli R, Gidaro A, Deliliers GL, Bergamaschini L. Bendamustine in association with rituximab for first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma in frail patients ineligible for R-CHOP/R-CHOP-like treatments. *Anticancer Drugs*. 2021;32(3):323-329.
31. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med*. 1995; 333:1540-1545.
32. Vellenga E, van Putten WL, van't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008;111:537-543.
33. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study (abstract). *J Clin Oncol*. 2009;27 (suppl 15). Abstract 8509.
34. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
35. 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.

36. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6(2):533-543.
37. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531-2544.
38. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al; All ZUMA-7 Investigators and Contributing Kite Members. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640-654.
39. 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):839-852.
40. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45-56.