

Burkitt lymphoma 專業臨床知識

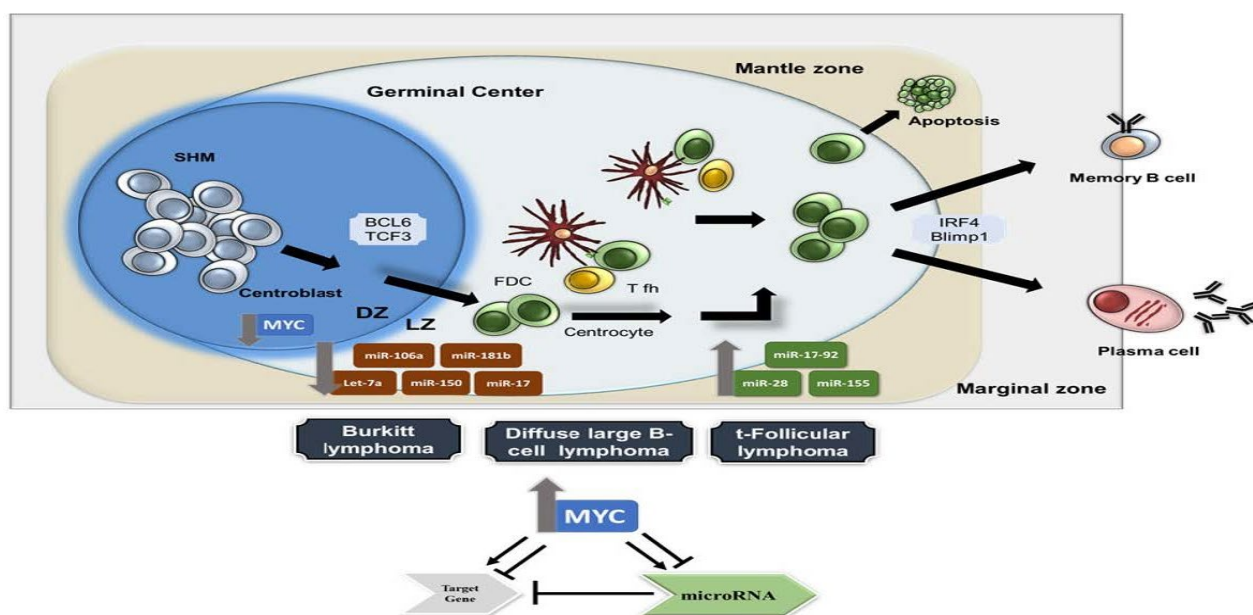
症狀、診斷、病理、治療策略、預後

伯基特淋巴瘤簡介

1.1 高惡性 B 細胞惡性腫瘤的定義

伯基特淋巴瘤（Burkitt Lymphoma, BL）是一種罕見且高度侵襲性的 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤（NHL），其特點是增殖速度極快。它被認為是人類生長最快的惡性腫瘤之一，其腫瘤倍增時間可短於 24 小時。這種快速增長的特性使 BL 成為一種醫療急症，需要立即進行診斷評估並迅速啟動強化治療，通常在就診後 48 小時內，以防止危及生命的併發症並實現治癒性結果。

該惡性腫瘤起源於淋巴結生發中心的 B 淋巴細胞。雖然其侵襲性帶來了重大的臨床挑戰，但腫瘤細胞的高有絲分裂活性也使其對細胞毒性化療異常敏感。這一生物學特性是其高治癒率的基礎，尤其是在兒童和青少年群體中，通過適當治療，長期生存率超過 90%。該疾病的表現形式多樣；它可以表現為淋巴結或結外部位的實體腫瘤（淋巴瘤），或者在骨髓和外周血廣泛受累（細胞佔比大於 25%）的情況下，被歸類為伯基特白血病。



註：淋巴結結構與功能總覽表

區域 / 細胞類型	主要細胞	主要功能	註解 / 標誌
皮質 (Cortex, Primary Follicle)	初始型 B 細胞 (Naïve B cells)	抗原非依賴區 (Antigen-independent zone)	CD19 ⁺ , IgD ⁺
生發中心—暗區 (Germinal Center - Dark Zone)	中心母細胞 (Centroblasts)	克隆增生與體細胞突變 (Clonal expansion, Somatic hypermutation)	CXCR4 ⁺ , Ki-67 ⁺
生發中心—明區 (Germinal Center - Light Zone)	中心細胞 (Centrocytes), 濾泡樹突細胞 (FDCs), 濾泡輔助 T 細胞	親和力篩選與類型轉換 (Affinity selection, Class switching)	CXCR5 ⁺ , BCL6 ⁺ , CD23 ⁺
套膜區 (Mantle Zone)	初始 / 記憶型 B 細胞 (Naïve/Memory B cells)	抗原監測 (Antigen surveillance)	IgD ⁺ , CD27 ⁺ (Memory)
邊緣區 (Marginal Zone)	邊緣區 B 細胞 (MZ B cells), 巨噬細胞 (Macrophages)	快速 T 非依賴性免疫反應 (Rapid T-independent response)	IgM ⁺ , CD21 ⁺
副皮質區 (Paracortex)	T 細胞 (T cells), 樹突細胞 (DCs)	T 細胞活化與 B-T 協同 (T-cell activation, B-T collaboration)	CD3 ⁺ T cells, DC-LAMP ⁺ DCs
髓質 (Medulla)	漿細胞 (Plasma cells), 巨噬細胞 (Macrophages)	抗體分泌與過濾功能 (Antibody secretion, Filtration)	CD138 ⁺ plasma cells

1.2 三種流行病學變異型：地方性、散發性和免疫缺陷相關性

世界衛生組織 (WHO) 將 BL 分為三種不同的臨床亞型。這些變異型在形態學上無法區分，但具有獨特的流行病學特徵、病毒關聯性和臨床表現模式。

- **地方性 (非洲) BL：** 此變異型最常見於赤道非洲和新幾內亞部分地區，該區域常被稱為「淋巴瘤帶」。其地理分佈與瘧疾全流行區高度相關。地方性 BL 幾乎普遍與愛潑斯坦-巴爾病毒 (EBV) 感染相關，超過 95% 的腫瘤細胞中可檢測到該病毒。

它主要影響幼童，發病高峰年齡在 4 至 10 歲之間，典型表現為涉及頷骨和面骨的巨大腫瘤。

- **散發性（非地方性）BL：**這是北美和歐洲最常見的 BL 形式。它在這些地區的兒童淋巴瘤中佔有重要比例，約佔所有病例的 30-50%。與地方性變異型不同，其與 EBV 的關聯性要低得多，約在 15%至 20%之間。主要病變部位通常是腹部，特別是胃腸道的回盲部區域，可引起疼痛、梗塞或出血。
- **免疫缺陷相關性 BL：**此變異型發生在免疫系統受損的背景下。最常見於人類免疫缺陷病毒（HIV）感染和後天免疫缺乏症候群（AIDS）病人，但也發生在實體器官移植後接受免疫抑制治療的病人以及患有先天性免疫缺陷病的個體中。與 EBV 的關聯性居中，約在 25-40%的病例中發現。臨床上，此類型常涉及淋巴結、骨髓和中樞神經系統（CNS）。

這三種變異型獨特的流行病學背景為該疾病的發病機制提供了關鍵線索。BL 的普遍遺傳特徵是涉及 *MYC* 致癌基因的易位，這提供了強大的增殖信號。然而，動物模型證據表明，僅此事件不足以引發癌症，暗示需要次級協同事件。不同的變異型揭示了這些次級事件是如何產生的。在地方性地區，慢性瘧疾感染導致持續、廣泛的 B 細胞活化，這擴大了快速分裂的 B 細胞池，從而增加了在遺傳重組過程中發生錯誤（如 *MYC* 易位）的統計概率。與 EBV 的共同感染提供了關鍵的第二次打擊；病毒蛋白（如 EBNA1 和 BHRF1）提供強效的抗凋亡信號，使攜帶危險 *MYC* 易位的 B 細胞得以存活和增殖，而不是經歷程序性細胞死亡。在免疫缺陷相關變異型中，受損的 T 細胞免疫監視未能控制 EBV 感染的 B 細胞增殖，再次創造了更大的細胞群體，增加了獲得致癌易位的風險。這種多重打擊模型解釋了 BL 與特定病人群體之間的聯繫，並為靶向 B 細胞的治療策略（如 Rituximab）提供了強有力的生物學依據。

歷史背景與分子發病機制

2.1 伯基特淋巴瘤的發現與愛潑斯坦-巴爾病毒的關係

這種淋巴瘤以愛爾蘭外科醫師 Denis Parsons Burkitt 的名字命名。1958 年，他在烏干達坎帕拉工作期間，首次將此疾病描述為一種獨立的臨床事件。他記錄了一種反覆出現的「肉瘤」，不成比例地影響非洲兒童的頷骨。他觀察到一種反覆出現在非洲兒童下顎部的「肉瘤」。透過流行病學卓越的努力——寄出超過一千份附有插圖的小冊子至非洲各地醫院，並展開一場長達一萬英里的「腫瘤狩獵（tumor safari）」——Burkitt 精確地繪製出此癌症的地理分佈。他發現其發生率集中於赤道非洲的一條「淋巴瘤帶

(Lymphoma Belt)」上，而該地區的氣候（氣溫與降雨量）與瘧蚊傳播瘧疾的條件相同，因而推測此病可能具有**昆蟲傳播的感染性病因**。

Burkitt 的發現引起了倫敦病毒學家 Sir Michael Anthony Epstein 的注意。Epstein 認為該病與病毒有關，於是安排從烏干達運送一名病人的腫瘤組織至他的實驗室。一次偶然的航班延誤導致運輸介質中保留了活的懸浮腫瘤細胞。Epstein 與同事 Yvonne Barr 及 Bert Achong 從這些細胞中成功培養出第一株人類淋巴細胞系，並於 1964 年透過電子顯微鏡觀察到類似疱疹病毒的顆粒。這種病毒即為今日所稱的 **Epstein-Barr 病毒 (EBV)**，它是最早被直接證實與人類癌症相關的病毒之一，奠定了腫瘤病毒學 (oncoviruses) 的基礎。

2.2 遺傳標誌:MYC 癌基因染色體易位所造成的失調

所有 Burkitt 淋巴瘤 (BL) 亞型的共同分子特徵，是涉及 MYC 癌基因（位於染色體 8q24）的染色體易位。這種基因異常被視為該疾病的**定義性標誌 (hallmark)**。

最常見的易位為 $t(8;14)(q24;q32)$ 約佔 80% 病例。此事件將 MYC 基因從第 8 號染色體的原始位置移動至第 14 號染色體上 **免疫球蛋白重鏈基因座 (IGH)** 強大啟動子的旁邊。這種病理性的位置改變使 MYC 脫離正常嚴格的調

控，導致其持續且高度表現。

較罕見的易位事件也會導致相同的生物學效應，包括： $t(2;8)(p12;q24)$ ，使 MYC 受到第 2 號染色體上免疫球蛋白 κ 輕鏈基因座的調控；以及 $t(8;22)(q24;q11)$ ，涉入第 22 號染色體上的免疫球蛋白 λ 輕鏈基因座。MYC 表現異常對細胞穩定性造成顯著破壞。作為主要的轉錄因子，MYC 參與調節大規模的基因表達，其過度活化促使細胞持續進入細胞週期、加速增殖，並驅動代謝重塑，例如有氧糖解 (Warburg 效應)，以滿足快速增生所需的能量，同時提升核糖體生成以支持蛋白質合成。然而，此類強烈的增殖訊號同時增加細胞凋亡的傾向。因此，惡性克隆的形成常仰賴次級事件來**中和凋亡壓力**，包含來自 EBV 蛋白的抗凋亡信號或調節細胞存活路徑的基因突變（如 TCF3 或 ID3 通路）。

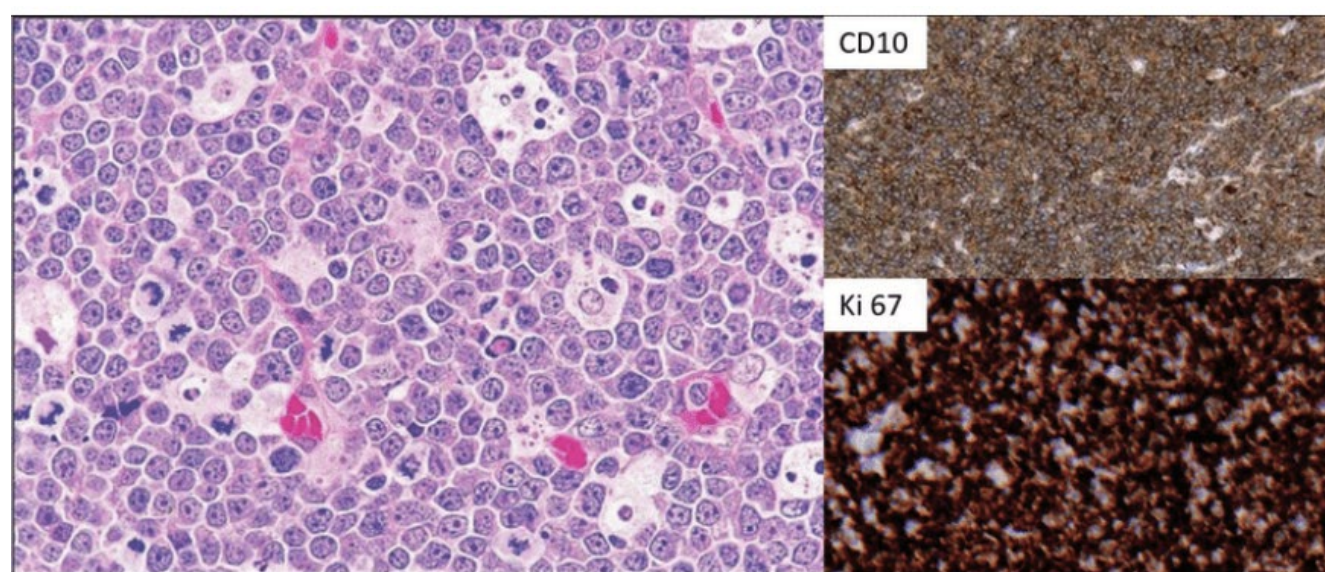
診斷與臨床評估

3.1 臨床表現與症狀學：BL（伯基特淋巴瘤）的臨床表現多具突發性，病程進展迅速，症狀通常在數天至數週內惡化。病人常見特徵為短時間內出現無痛、快速增大的腫塊或腫脹。原發腫瘤部位與其流行病學亞型密切相關，涉及區域包括頸部、腋窩或腹股溝淋巴結，腹腔特別是回盲部，以及頷骨／面骨（地方性 BL 常見），亦可侵犯骨髓和中樞神經系統。

在散發型 BL 病例中，腹部疾病表現為腹痛、腹脹、噁心、嘔吐，甚至急性腸阻塞或消化道出血。全身性「B 症狀」如不明原因發熱、盜汗及非意願性體重減輕超過 10%，尤以成人病人中常見。由於細胞高度增殖與更替，實驗室檢查常顯示自發性腫瘤溶解症候群（TLS），包括乳酸脫氫酶（LDH）及尿酸明顯升高。

3.2 病理學確認：「星空」組織學與細胞形態學

BL 的確診需依賴組織病理學評估。建議採用切除或切開性切片方式，以獲得足夠淋巴組織供全面診斷分析，因細針穿刺通常未能取得足夠的淋巴組織需求。



伯基特淋巴瘤呈現星空圖案，CD10 陽性且 Ki67 高表達。

在顯微鏡下，BL 呈現中等大小淋巴樣細胞瀰漫且單調浸潤。細胞形態均一，具圓形核、點狀分散染色質及多個小而清晰核仁。細胞質量稀少，呈深嗜鹼性，偶有透明脂質空泡。腫瘤有絲分裂率極高，Ki-67 指數接近 100%，反映強烈的細胞分裂動態，並伴隨顯著細胞凋亡。

這種異常高的細胞增殖與凋亡速率，使低倍鏡下出現典型「星空」組織學圖像：緻密深

藍色淋巴瘤細胞構成「夜空」，間雜著吞噬凋亡碎片的良性巨噬細胞（可染小體巨噬細胞），為「星星」。儘管「星空」模式極具代表性，但並非 BL 獨有，某些高惡性度淋巴瘤亦可見；因此，最終診斷仍須結合免疫表型及遺傳學研究加以確認。

3.3 通過流式細胞術和免疫組織化學進行免疫表型分析

免疫表型分析在鑑定腫瘤之 B 細胞譜系及生發中心來源，以及區分伯基特淋巴瘤（BL）與其他侵襲性淋巴瘤方面具有極高的重要性。此分析通常結合新鮮組織的流式細胞儀檢測與固定組織切片的免疫組織化學方法共同進行。

BL 具有成熟生發中心 B 細胞的典型免疫表現型。

- **關鍵陽性標誌：** 腫瘤細胞可一致性地表現泛 B 細胞抗原，如 CD19、CD20、CD22 以及 CD79a 1。此外，生發中心來源之免疫表型標記物，包括 CD10 及 BCL6 亦具表達。表面免疫球蛋白 M (sIgM) 及單一輕鏈 (kappa 或 lambda) 的限制性表達，進一步證實 B 細胞群體的克隆特性。增殖指標 Ki-67 在近乎全部腫瘤細胞中呈現高表達，為重要的診斷依據。
- **關鍵陰性標誌：** BL 細胞典型特徵包括末端脫氧核苷酸轉移酶 (TdT) 陰性，此酶主要分布於未成熟淋巴母細胞，有助於區分 BL 與淋巴母細胞白血病/淋巴瘤。BL 同時對 CD5 及 CD23 呈陰性反應。此外，多數 BL 對抗凋亡蛋白 BCL2 亦為陰性，此一特性在鑑別經典 BL、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、以及具有 MYC 和 BCL2 雙重基因重排之高惡性度 B 細胞淋巴瘤（「雙重打擊淋巴瘤」）中具重要意義；後者通常預後較差並可能需採用不同治療方案。BL 最終遺傳學診斷則依螢光原位雜交 (FISH) 技術於腫瘤檢體證實 MYC 基因重排。

表 1：伯基特淋巴瘤鑑別診斷的免疫表型特徵

標誌	伯基特淋巴瘤 (BL)	瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL), GCB 型	高惡性度 B 細胞淋巴瘤 ("雙重打擊")
Lineage 譜系			
CD20	陽性	陽性	陽性
Germinal Center 生發中心			
CD10	陽性	陽性	陽性
BCL6	陽性	陽性	陽性
Proliferation 增殖			
Ki-67	~100%	可變 (通常 60-90%)	>90%

Key Differentiators 關鍵鑑別點			
BCL2	陰性（或在<20%病例中弱陽性）	可變（在~50%病例中陽性）	陽性（根據定義）
TdT	陰性	陰性	陰性
Genetics 基因學			
MYC 重排	陽性（根據定義）	在 5-15%病例中陽性	陽性（根據定義）
BCL2 重排	陰性	在 20-30%病例中陽性	陽性（根據定義）

3.4 使用盧加諾分類進行分期和風險分層

一旦 BL 診斷被確認，便進行分期以確定疾病的解剖範圍，這是預後和治療強度的關鍵決定因素。盧加諾分類(Lugano staging classification)是安娜堡分期系統(Ann Arbor staging system)的現代化改編版本，是目前淋巴瘤分期的國際標準。

- 局限期：
 - I 期： 存在單一淋巴結區域或單一結外部位（IE）。
 - II 期： 存在橫膈膜同側的兩個或多個淋巴結區域。
- 晚期：
 - III 期： 存在橫膈膜兩側的淋巴結區域或脾臟。
 - IV 期： 瀰漫性或播散性存於一個或多個淋巴結外器官，如骨髓、肝臟、肺或中樞神經系統，伴或不伴相關淋巴結。

使用放射性示蹤劑 18F-氟代脫氧葡萄糖的正電子發射斷層掃描/斷層掃描（PET/CT）是進行準確基礎分期的標準影像學方法，它可以檢測到單獨 CT 可能遺漏的活動性病灶。在診斷及分期完成後，病人將根據風險層級分組，以便選擇最合適的治療策略。低風險病人一般定義為早期疾病（I 期或完全切除的 II 期）、乳酸脫氫酶（LDH）值正常、體能狀態佳且無大型腫瘤病灶（腫瘤直徑小於 10 公分）。晚期疾病、LDH 升高或具有大型腫瘤病灶之病人則歸為高風險群，需要接受較為密集的治療方案。

新診斷伯基特淋巴瘤的一線治療方案

4.1 基本原則：劑量強度與中樞神經系統（CNS）預防

BL 的治療策略依循兩項核心原則：維持高劑量強度以及全面性中樞神經系統（CNS）預防。由於 BL 細胞高度增殖，因此臨床上採用短期且高強度的多藥化學療法，以有效抑制腫瘤進展並促使疾病緩解。確保治療期間劑量強度的連續性對於預後具有關鍵意義，應儘量避免減少劑量或延長療程。

BL 具有很高的 CNS 浸潤傾向。因此所有以治癒為目的的方案都必須包含強有力的 CNS 導向治療。這是通過使用能有效穿透血腦屏障的全身性藥物，如高劑量甲氨蝶呤和/或高劑量阿糖胞苷，並常輔以通過鞘內注射將化療藥物直接注入腦脊液中來實現的。將抗 CD20 單克隆抗體利妥昔單抗納入這些強化化療骨幹方案（化學免疫療法）已成為標準治療，這在沒有顯著增加毒性的情況下提高了生存率。

BL 具有高度中樞神經系統（CNS）浸潤的傾向，因此所有以治癒為目標的治療方案均須納入強效的 CNS 導向治療。此方法通常採用能有效穿透血腦屏障的全身性藥物，如高劑量 methotrexate 及/或高劑量 Ara-C，並輔以鞘內注射，將化療藥物直接送達腦脊液。將抗 CD20 單克隆抗體 Rituximab 整合進這些強化化學療法方案（即化學免疫療法），已成為現行標準治療，不僅未顯著提高毒性，亦可提升病人生存率。

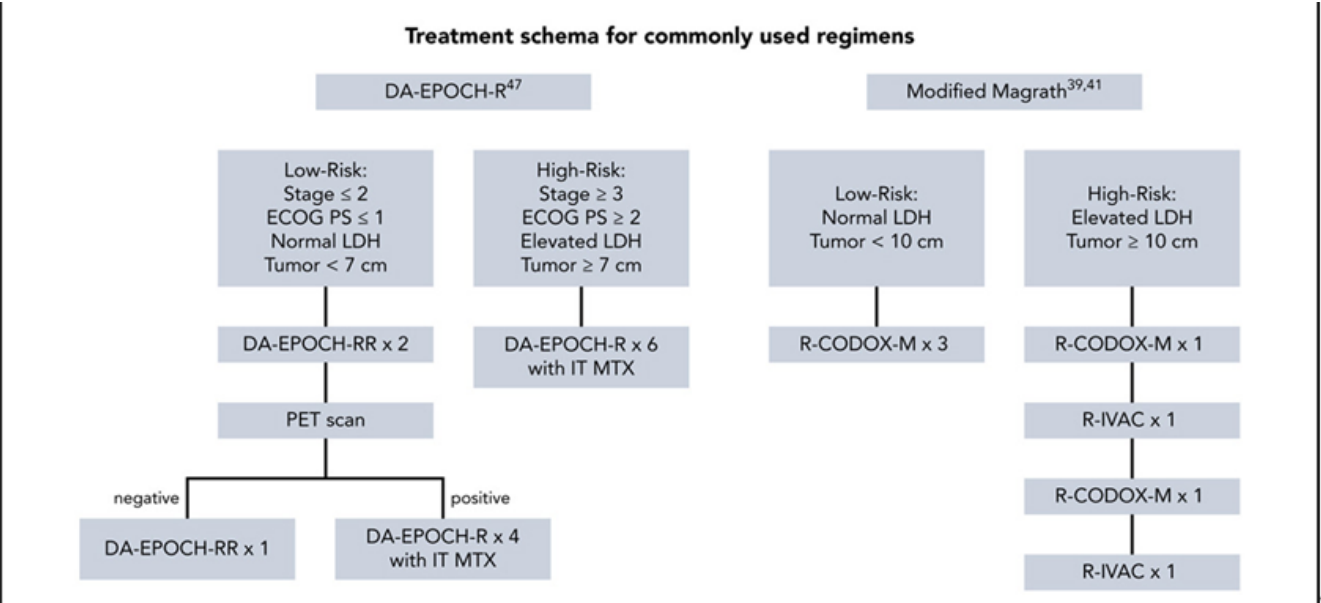


表 2：一線強化化學免疫療法方案之高階比較分析

方案	目標人群	週期結構	CNS 預防	主要毒性	2 年總生存率 (OS)
dm-R-CODOX-M/ R-IVAC	高風險成人	4 個交替週期 (21 天週期)	全身性 (高劑量 MTX) + 鞘內注射	嚴重骨髓抑制、黏膜炎、腎毒性、感染	~80%

R-hyper-CVAD	成人（常用於 BL/白血病）	8 個交替週期（A & B 部分）	全身性（高劑量 MTX/Ara-C）+ 鞘內注射	嚴重骨髓抑制、神經毒性、發熱性中性粒細胞減少	~60-70%（在某些研究中較低）
DA-EPOCH-R	低風險及高風險成年人（開始無中樞神經系統疾病）	3-6 個週期（21 天週期）	僅鞘內注射	骨髓抑制（劑量調整）、腫瘤溶解症候群、輸注反應	~76%（在非 CNS 疾病中不劣於 R-CODOX-M/R-IVAC）

4.2 方案詳解：劑量調整（dm）R-CODOX-M/R-IVAC

- **方案原理：**R-CODOX-M/R-IVAC 方案已成為高風險成人伯基特淋巴瘤（BL）治療的標準之一。這一短程且高強度的治療設計，透過交替使用 CODOX-M 與 IVAC 兩組非交叉耐藥性藥物，有效提升腫瘤細胞殺滅率並降低耐藥發生機率。其中，高劑量全身性 Methotrexate 的應用為此方案的重要特色，能顯著增強對中樞神經系統（CNS）的穿透能力並具預防腦轉移之功效。
- **療效數據：**根據前瞻性臨床試驗，該治療方案展現了顯著的療效。多項研究報告指出，兩年無進展生存率（PFS）約為 77%，而兩年總生存率（OS）則約為 81%。最新的隨機 HOVON/SAKK 試驗亦證實上述發現，呈現 R-CODOX-M/R-IVAC 治療組兩年 PFS 為 76%，OS 為 75%。

表 3：dm-R-CODOX-M/R-IVAC 的劑量與時間表（高風險，年齡≤65 歲）

週期 1 & 3	天	藥物	劑量	途徑
R-CODOX-M	1	Rituximab	375 mg/m ²	靜脈輸注
R-CODOX-M	1	Cyclophosphamide	800 mg/m ²	靜脈注射
R-CODOX-M	1	Doxorubicin	40 mg/m ²	靜脈注射
R-CODOX-M	1, 8	Vincristine	1.5 mg/m ² （最大 2 mg）	靜脈注射
R-CODOX-M	2-5	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	每日靜脈注射
R-CODOX-M	10	Methotrexate	3000 mg/m ²	24 小時靜脈輸注
R-CODOX-M	11+	Leucovorin rescue	15 mg/m ² （然後根據血藥濃度調整劑量）	靜脈/口服
R-CODOX-M	13+	G-CSF	根據機構政策	皮下注射

R-CODOX-M	CNS 預防	Ara-C 70 mg (第 1, 3 天) & Methotrexate 12 mg (第 15 天)		鞘內注射
週期 2 & 4				
R-IVAC	1-5	ifosfamide	1500 mg/m ²	每日靜脈注射
R-IVAC	1-5	Mesna	與 ifosfamide 等效劑量	靜脈注射
R-IVAC	1-5	Etoposide	60 mg/m ²	每日靜脈注射
R-IVAC	1-2	Ara-C	2000 mg/m ² 每 12 小時一次 (共 4 劑)	靜脈注射
R-IVAC	3, 7	Rituximab	375 mg/m ²	靜脈輸注
R-IVAC	7+	G-CSF	根據機構政策	皮下注射
R-IVAC	CNS 預防	MTX 12 mg (第 5 天)		鞘內注射

4.3 方案詳解：R-hyper-CVAD

- **方案原理：** R-hyper-CVAD 方案最初是為治療急性淋巴細胞白血病 (ALL) 而開發的，但在 BL 中也顯示出顯著的活性，是另一種廣泛使用的強化方案。它由總共八個週期組成，交替進行「A 部分」（超分割 cyclophosphamide、vincristine、doxorubicin 和 dexamethasone）和「B 部分」（methotrexate 和 Ara-C），提供全身性和 CNS 導向的治療。
- **療效數據：** R-hyper-CVAD 的報告結果存在差異。MD 安德森癌症中心一項早期的單機構研究報告稱，加入 Rituximab 單抗後 3 年 OS 為 89%。然而，隨後的一項多機構回顧性研究發現，2 年 OS 較為溫和，為 62.4%。一項包括 BL 和高惡性度 B 細胞淋巴瘤 (HGBL) 的大型研究報告稱，5 年 OS 為 52%，年輕病人和開始無 CNS 疾病的病人預後明顯更好。

表 4：R-hyper-CVAD 的劑量與時間表

週期 1, 3, 5, 7 A 部分	天	藥物	劑量	途徑
	1	Rituximab	375 mg/m ²	靜脈輸注
	1-3	cyclophosphamide	300 mg/m ² 每 12 小時一次 (共 6 劑)	靜脈注射
	1-3	mesna	與	靜脈注射

			cyclophosphamide 同劑量	
	4, 11	Vincristine	2 mg	靜脈注射
	4	Doxorubicin	50 mg/m ²	靜脈注射
	1-4, 11-14	Dexamethasone	40 mg	每日口服/靜脈注射
	CNS 預防	MTX 12 mg (第 2 天) & Ara-C 100 mg (第 8 天)		鞘內注射
2, 4, 6, 8 B 部分	1	Rituximab	375 mg/m ²	靜脈輸注
	1	Methotrexate	1000 mg/m ²	24 小時靜脈輸注
	2-3	Ara-C	3000 mg/m ² 每 12 小時一次 (共 4 劑)	靜脈注射
	2+	Leucovorin 救援	藥師計算救援劑量	靜脈/口服
	CNS 預防	MTX 12 mg (第 2 天) & Ara-C 100 mg (第 8 天)		鞘內注射

4.4 方案詳解：劑量調整 (DA) EPOCH-R

- **方案原理：** DA-EPOCH-R 方案體現了從傳統固定劑量最大強度向個體化治療模式的轉變。此方案採用 96 小時連續靜脈輸注 Etoposide、Vincristine、Doxorubicin，旨在延長增殖期腫瘤細胞對細胞毒性藥物的暴露時間。「劑量調整」為其主要特點，即根據病人前一週期的血液學最低點（最小血球計數），動態增減 Etoposide 及 cyclophosphamide 的劑量，以達成個案最大耐受劑量，從而提升治療效果並盡可能控制毒性。
- **療效數據：** 美國國家癌症研究所 (NCI) 於一項針對選擇性 BL 病人（很少涉及中樞神經系統。）之初步單中心研究，報告中位追蹤 86 個月的無進展生存率(PFS) 達 95%。此外，HOVON/SAKK 隨機對照試驗將 DA-EPOCH-R 與 R-CODOX-M/R-IVAC 於高風險且無 CNS 侵犯直接比較，結果顯示 DA-EPOCH-R 不劣於後者，且 2 年總生存率 (OS) 為 76%。值得注意的是，該方案顯著降低了嚴重感染 (3-5 級)、輸血需求及總住院天數等不良事件。

DA-EPOCH-R 作為 R-CODOX-M/R-IVAC 的有效替代治療，體現了伯基特淋巴瘤治療策略的重要革新。傳統方法強調最大劑量強度，將嚴重且可能致命的毒性視為達到治癒不可避免的代價，限制了其在高齡或身體狀況不佳病人中的應用。DA-EPOCH-R 則根據個體骨髓耐受性調整劑量，突破了此一限制。HOVON/SAKK 臨床試驗結果證實，對於許多高風險 BL 病人，極端毒性的強化方案未必是獲得同等生存率的必要條件。但在中樞神經系統保護上，DA-EPOCH-R 僅用鞘內化療預防 CNS，缺乏高劑量 Methotrexate 等全身藥物，因此不適用於已有 CNS 疾病或復發風險高的病人。由此治療轉型，臨床藥師角色更為核心，需由以往被動副作用管理轉向主動參與劑量調整，精確監測 CBC 最低點、即時給予 G-CSF，並與腫瘤科團隊密切協作，確保後續治療週期劑量調整，以優化每位病人的治療指數。

表 5：DA-EPOCH-R 的劑量與時間表

天	藥物	劑量	途徑
1	Rituximab	375 mg/m ²	靜脈輸注
1-5	prednisolone	60 mg/m ² 每日兩次	口服
1-4	Etoposide	50 mg/m ² /天	96 小時連續靜脈輸注
1-4	Doxorubicin	10 mg/m ² /天	96 小時連續靜脈輸注
1-4	Vincristine	0.4 mg/m ² /天	96 小時連續靜脈輸注
5	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	靜脈注射
6+	GCSF	5 mcg/kg/天	皮下注射（直至 ANC 恢復）
CNS 預防	MTX 12 mg		鞘內注射（時間表可變）
劑量調整	etoposide、doxorubicin 和 cyclophosphamide	根據前一週期的 ANC 和血小板最低點進行調整	下一週期

藥師管理關鍵治療相關副作用的指南

5.1 腫瘤溶解症候群 (TLS)：預防與管理

- **病理生理學與風險：** 腫瘤溶解症候群是 BL 管理中最直接且危及生命的腫瘤學急症。該疾病巨大的腫瘤負荷、異常高的增殖率以及對化療的極度敏感性為 TLS 創造了「完美風暴」。在有效化療啟動後，大量癌細胞同時溶解，將其細胞內一鉀、

12

磷酸鹽和核酸——釋放到全身循環中。這導致一系列代謝紊亂：高鉀血症、高磷血症、繼發性低鈣血症（因鈣與過量磷酸鹽結合）和高尿酸血症（因核酸分解為尿酸）。這些紊亂可引發急性腎損傷、心律失常、癲癇發作和猝死。

- **預防是強制必需的：** 鑑於極高的風險，每位診斷為 BL 的病人都必須被視為 TLS 的高風險者，並接受積極的預防措施。預防應在第一劑化療給藥前 24 至 48 小時開始。
- **藥物干預：**
 - **積極靜脈水化輸注：** 預防的基石是使用等張晶體溶液（如 0.9% 氯化鈉）進行積極的靜脈水化，速率為 2-3 L/m²/天。目標是維持高尿量（如 >100 mL/小時），以增強腎臟灌注並促進鉀、磷酸鹽和尿酸的尿液排泄。靜脈輸液中不應含鉀。
 - **降尿酸藥物：** 對於像 BL 這樣的高風險病人，Rasburicase 是優於 allopurinol 的首選藥物。Rasburicase 是一種重組尿酸氧化酶，能迅速將現有的尿酸分解為尿囊素，這是一種高度可溶的化合物，易於被腎臟排泄。相比之下，allopurinol 是一種黃嘌呤氧化酶抑制劑，僅能阻止新尿酸的形成，對已存在的尿酸濃度無直接作用。Rasburicase 在已知患有葡萄糖-6-磷酸脫氫酶（G6PD）缺乏症的病人中是禁忌的，因為存在嚴重溶血性貧血和高鐵血紅蛋白血症的風險。
 - **監測：** 嚴密的實驗室監測至關重要。特別是在治療初期高風險階段，建議於治療基線及每 6 至 8 小時定期檢查血清電解質（鉀、磷、鈣）、尿酸、肌酐及乳酸脫氫酶（LDH）。
 - **已發生腫瘤溶解症候群（TLS）的管理：** 需要密集且多學科合作的處置方式，通常包括腎臟科及重症醫學團隊協助。管理上需優先處理危及生命的異常，尤其是高鉀血症。若出現持續代謝異常或嚴重急性腎損傷時，可能需考慮腎臟替代治療（如血液透析）。

表 6：伯基特淋巴瘤中腫瘤溶解症候群的風險分層與預防

風險類別	病人特徵	預防措施	監測頻率
高風險	所有伯基特淋巴瘤/ 白血病病人（III/IV 期，LDH > 2 倍正常上 限，巨大腫塊）	靜脈水化： 2-3 L/m ² /天（化療前 24-48 小 時開始）	基線及每 6-8 小時 監 測電解質（K, PO ₄ , Ca）、尿酸、肌酐、LDH。
高風險	所有伯基特淋巴瘤/ 白血病病人（III/IV 期，LDH > 2 倍正常上 限，巨大腫塊）	Rasburicase： 3-6 mg 靜脈注射單次劑量 （或 0.2 mg/kg）。若 尿酸持續偏高可重複	若存在高鉀血症，需 進行心電監護。

		給藥。	
高風險	所有伯基特淋巴瘤/ 白血病患者（III/IV 期，LDH > 2 倍正常上 限，巨大腫塊）	避免使用 allopurinol 作為高 風險 BL 的一線預防； 僅在 Rasburicase 禁 忌時使用（如 G6PD 缺 乏症）。	嚴格監測尿出入量。

5.2 化療引起的骨髓抑制

- **概述：**嚴重且持續的骨髓抑制——包括中性粒細胞減少、血小板減少和貧血——是治療伯基特淋巴瘤（BL）時高強度化療方案的既定副作用。妥善管理骨髓抑制對於降低致命併發症風險及確保後續療程能夠如期進行具有重要意義。
- **中性粒細胞減少的管理：**
 - BL 用化療方案高度增加發熱性中性粒細胞減少的發生率（>20%），因此，粒細胞集落刺激因子（G-CSF）的預防使用已被納入必須的支持性治療措施。
 - G-CSF 治療應在化療週期完成至少 24 小時後啟動，以避免對化療尚未恢復的髓系前驅細胞產生不利影響，而導致骨髓抑制加重。
 - 發熱性中性粒細胞減少屬於臨床急症，需立即實施評估、抽取血液培養，並於住院環境下迅速給予廣譜靜脈抗生素以降低感染風險。
- **貧血和血小板減少的管理：**
 - 嚴重貧血及血小板減少的主要支持性治療包括輸注濃縮紅細胞（PRBCs）及血小板。
 - 各院所之輸血門檻有所差異，但通常於血紅蛋白低於 7-8 g/dL（貧血）或血小板計數低於 10,000-20,000/ μ L（血小板減少）時考慮執行，亦可依據病人症狀或出血情況適度調整。
- **病人諮詢：**臨床藥師在病患教育方面扮演關鍵角色，需向病人及照護者詳細說明感染（如發熱 $>100.4^{\circ}\text{F}$ 或 38°C 、寒顫、咽痛、咳嗽）、出血（異常瘀青、瘀點、流鼻血、齒齦出血）及貧血（極度疲倦、呼吸急促、頭暈等）徵象，並強調出現上述症狀時即刻就醫的重要性。此外，衛教內容應涵蓋預防措施，包括良好手部衛生、避免接觸疑似病患及人群密集場所，以及在中性粒細胞減少期遵循食品安全指導，以最大程度降低感染可能性。。

5.3 其他常見不良事件的管理

- **黏膜炎：** 口腔及胃腸道黏膜之嚴重炎症與潰瘍為高劑量 Methotrexate 治療後常見且具衰弱性的副作用。管理方式包括嚴謹的口腔衛生（如「漱口與吐出」方式）、於部分藥物輸注期間施行冷療（冰塊）及有效鎮痛措施，自局部麻醉劑至全身性阿片類止痛藥皆可考慮，並經常需給予營養支持。
- **神經毒性：** Vincristine（長春新鹼）以其劑量相關之限制性周邊神經病變著稱，臨床可見感覺異常、便秘，重者恐發生麻痺性腸阻塞。故實務上 Vincristine 單次最大劑量多限制於 2 毫克。高劑量 Ara-C 則可能造成小腦毒性，包括共濟失調與構音障礙，因此須進行密切之神經學監測。
- **心臟毒性：** Doxorubicin，屬蒽環類化療藥物，具有累積性與劑量依賴性之心臟毒性風險，可致心肌病變與心衰竭。臨床建議於治療前評估基礎心臟功能（如超聲心動圖或 MUGA 掃描），並持續監控終生 Anthracycline 類藥物累積劑量。

復發/難治性（R/R）疾病的策略

儘管一線治療的治癒率很高，但對初始治療無效或緩解後復發的 BL 病人的預後極差。僅使用傳統的挽救性化療，長期生存率極低，通常低於 10%。最好的結果見於那一小部分對挽救治療有反應並能繼續進行鞏固治療（如高劑量化療和造血幹細胞移植（HSCT））的病人，其生存率可能達到 30-40%。

6.1 挽救性化學免疫療法方案

R/R BL 的治療主要目標在於迅速誘導病人反應並減輕疾病負擔，通常作為後續鞏固治療（如同種造血幹細胞移植或 CAR T 細胞療法）的過渡措施。多種挽救性化學免疫療法方案可供選擇，其中以 R-ICE（Rituximab、cyclophosphamide、cisplatin、Etoposide 依託泊苷）最為常見。在此難治性病人群體中，R-ICE 等方案約可達成 60-70% 的總體反應率。然而，若缺乏進一步鞏固治療，這些反應往往無法長期維持。

6.2 新興的細胞療法：CAR T 細胞免疫療法

- **機制：** 嵌合抗原受體（CAR）T 細胞療法是一種革命性的免疫療法。它採集病人自身的 T 淋巴細胞，在實驗室中對其進行基因工程改造，使其表達一種能特異性識別癌細胞表面靶抗原（如 B 細胞上的 CD19 或 CD22）的合成受體，然後將這些「活體細胞藥物」重新輸回病人體內。
- **臨床試驗數據：** 目前，針對復發/難治型伯基特淋巴瘤（R/R BL）的臨床數據仍在持續累積。初步結果顯示雙靶點 CD19/CD22 CAR T 細胞產品在 28 名成人 R/R BL

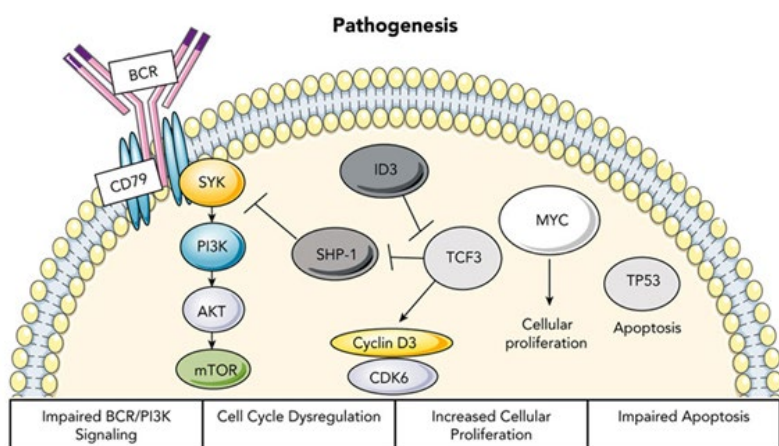
病人中的整體反應率（ORR）達 67.9%，完全反應（CR）率為 57.1%。估算一年總生存率為 55.6%。相較於歷史上的單一化療方案，此類結果具有明顯優勢。此外，研究亦指出 CAR T 細胞療法結合自體幹細胞移植可進一步提升無進展生存期。目前進行中的 ZUMA-23 臨床試驗（NCT05537766）正評估 CD19 導向的 CAR T 細胞治療 brexucabtagene autoleucel 在 R/R BL 病人中的療效，有望提供更具體的臨床數據。

6.3 研究中的標靶療法

原理： 本策略旨在辨析並利用伯基特淋巴瘤（BL）細胞除增殖能力外的特定生物學弱點。

- **BCL2 抑制劑（Venetoclax）：**雖然經典 BL 以 BCL2 陰性為特徵，但仍有臨床前理由探索 BCL2 抑制的潛力。現有針對 BL 的臨床資料非常有限。ViPOR-P 試驗（NCT04739813）是一項創新研究，評估多種標靶藥物組合（包括 Venetoclax、Ibrutinib、Obinutuzumab、Lenalidomide 及 Brentuximab vedotin）於各類 R/R B 細胞淋巴瘤（含 BL）之療效。來自其他侵襲性淋巴瘤（如套細胞淋巴瘤）的數據顯示，Venetoclax 可誘發約 40% 總反應率（ORR），惟高度預治病人的反應持續時間短（中位 PFS 為 3.7 個月）。
- **BTK 抑制劑（Ibrutinib）：**BL 細胞依賴持續的 B 細胞受體（BCR）訊號維持存活，為布魯頓酪氨酸激酶（BTK）抑制劑 Ibrutinib 的使用提供了理論基礎。然而，臨床結果未達預期。SPARKLE 試驗將 R/R B-NHL（其中 45% 為 BL）患者及青少年分為接受 R-ICE 聯合或不聯合 Ibrutinib 治療，結果顯示 BTK 抑制劑組與對照組生存獲益差異不明顯（Ibrutinib 組中位 OS 為 14.1 個月，對照組為 11.1 個月）。此外，Ibrutinib 於其他淋巴瘤領域的真實世界數據亦顯示其療效較臨床試驗遜色。

靶向藥物在 R/R BL 的臨床經驗反映出強大理論基礎與實際療效的可能落差。BL 屬於



由 MYC 失調主導的高增殖性惡性腫瘤，雖然諸如 BCR 訊號等其他路徑參與細胞存活，但其重要性可能次於主導路徑或行使冗餘功能。單一次要途徑（如伊布替尼）抑制不足以抵抗 MYC 驅動的下游效應，特別是在已對強化化療產生耐藥性的腫瘤中。SPARKLE 試驗結果支持此見解，因 Ibrutinib 合併治療未明顯

改善救援化療結局。相較之下，CAR T細胞療法採用完全不同作用機制，透過促進細胞毒性T淋巴細胞直接由抗原介導殺傷淋巴瘤細胞，有效繞過腫瘤內在的耐藥機制。這提示R/R BL未來的治療方向，不在於單一靶向藥物，而應轉向如CAR-T細胞等高效機制獨立方法，或多重標靶藥物協同攻擊多條生存徑路的合理組合，如ViPOR-P試驗所探討。臨床藥師需具備管理細胞療法特殊嚴重毒性的專業知識，諸如細胞因子釋放症候群(CRS)及免疫效應細胞相關神經毒性症候群(ICANS)，這些毒性性質不同於小分子抑制劑的副作用。

評估治療反應與治療後監測

7.1 PET/CT 在療效測量中的作用

¹⁸F-FDG PET/CT 已成為評估 淋巴瘤（如 BL）病人的重要影像工具，並廣泛應用於疾病初次分期、治療過程中反應評估（如中期分析）、以及療程結束時最終療效判斷。腫瘤內 FDG 攝取量可作為其代謝活性的指標。治療後 FDG 攝取的明顯下降通常預示良好預後，與生存率提高密切相關。相較於傳統 CT，PET/CT 能夠有效區分殘留但具活性的、代謝旺盛的腫瘤組織，以及無代謝活性之良性疤痕或纖維化組織；兩者在 CT 影像上皆可能呈現殘餘腫塊徵象。

7.2 應用盧加諾分類(Lugano Classification)與德維爾 5 分制量表(the Deauville 5-Point Scale)

根據國際盧加諾分類標準，治療反應進行了正式評估。對於具有 FDG 親和性的淋巴瘤，PET/CT 檢查所顯示之代謝反應為判定反應狀態的主要依據。該代謝反應採用德維爾五分制(D5PS)進行分級，此視覺量表以殘存腫瘤組織的 FDG 親和性與兩個內部參考點——縱膈血池及正常肝實質——進行比較。

德維爾五分制具體定義如下：

- 1分：無明顯攝取，或攝取低於背景值。
- 2分：有攝取，但其程度低於或等同於縱膈血池(mediastinal blood pool)。
- 3分：攝取高於縱膈血池，但低於或等同於肝臟。
- 4分：攝取程度中度高於肝臟。
- 5分：攝取明顯高於肝臟，或出現新的 FDG 親和性病灶。

基於此量表，治療反應分類如下：

- **完全代謝反應 (CMR, Complete Metabolic Response)**：這是治療的主要目標，定義為在治療結束時德維爾評分為 1、2 或 3 分，且無任何新的淋巴瘤相關病灶。達到 CMR 與優異的長期預後相關⁵⁵。
- **部分代謝反應 (PMR)**：德維爾評分為 4 或 5 分，但與基線掃描相比 FDG 攝取有明顯減少。
- **無代謝反應/疾病穩定**：德維爾評分為 4 或 5 分，與基線相比 FDG 攝取無顯著變化。
- **代謝性疾病進展**：德維爾評分為 4 或 5 分，與基線相比 FDG 攝取增加，或出現任何與淋巴瘤一致的新的 FDG 親和性病灶。

治療完成後，病人進入監測階段。鑑於 BL 的侵襲性，大多數復發發生在治療後的第一年內。治療後監測包括定期的臨床隨訪和影像學檢查，以檢測任何復發跡象。

結論：伯基特淋巴瘤管理的關鍵範式

伯基特淋巴瘤的臨床管理體現了高度強度、緊迫性及積極支持性護理的典範。對臨床藥師而言，若保障病人獲得最佳預後，須遵循以下關鍵原則：

- 必須認知到伯基特淋巴瘤是一種由 MYC 致癌基因驅動、具侵襲性且進展迅速的惡性腫瘤，屬於真正的醫療急症，因此需立即啟動高強度多聯化學免疫治療並嚴格維持劑量強度。
- 全面性的中樞神經系統 (CNS) 預防是所有治療方案的重要組成部分。臨床藥師須精確把控高劑量全身性化療藥物（如 Methotrexate 及 Ara-C）的劑量核查，以及鞘內給藥的準備與配發。
- 該類高強度治療之成功依賴於積極監控並主動處理可預期的嚴重毒性反應。臨床藥師在預防及管理腫瘤溶解症候群（包括適當水化及降尿酸藥物如拉布立酶的正確選擇和使用），以及透過 G-CSF 與輸血等手段管理骨髓抑制上扮演核心角色。
- 治療策略不斷革新，一線治療已逐步向風險分層及療效與毒性平衡靠攏。

DA-EPOCH-R 作為一種毒性較低且對無 CNS 侵犯病例同樣有效的 R-CODOX-M/R-IVAC 替代方案，要求藥師既要熟稔固定劑量方案，也須掌握個體化及反應導向給藥技術。

最後，針對復發或難治性病人，治療前沿已從傳統化療轉向細胞治療。CAR T 細胞療法的顯著反應率為病人帶來新的治療希望，但同時也使臨床藥師需具備管理細胞因子釋放症候群及神經毒性等特殊副作用的新技能。臨床藥師唯有全面掌握上述核心原則，才能作為腫瘤團隊不可或缺的一員，提供安全且有效的治療性治療，提升伯基特淋巴瘤病人的整體預後。

References

1. Adams, J. M., Harris, A. W., Pinkert, C. A., Corcoran, L. M., Alexander, W. S., Cory, S., Palmiter, R. D., & Brinster, R. L. (1985). The c-myc oncogene driven by immunoglobulin enhancers induces lymphoid malignancy in transgenic mice. *Nature*, 318(6046), 533–538.
2. Cairo, M. S., & Bishop, M. (2004). Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Journal of Haematology*, 127(1), 3–11.
3. Chamuleau, M. E. D., Stenner, F., Chitu, D. A., et al. (2022). R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt lymphoma: first results of a multi-center randomized HOVON/SAKK trial. *EHA Congress 2022*.
4. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., et al. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25(5), 579–586.
5. Corazzelli, G., Frigeri, F., Arcamone, M., et al. (2012). Dose-modified CODOX-M/IVAC-rituximab is highly effective in HIV-negative adult Burkitt lymphoma. *British Journal of Haematology*, 156(2), 266–269.
6. Dalla-Favera, R., Bregni, M., Erikson, J., Patterson, D., Gallo, R. C., & Croce, C. M. (1982). Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(24), 7824–7827.
7. Dave, S. S., Fu, K., Wright, G. W., et al. (2006). Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 354(23), 2431–2442.
8. Dunleavy, K. (2017). Approach to the diagnosis and treatment of adult Burkitt's lymphoma. *Journal of Oncology Practice*, 13(5), 283–288.
9. Evens, A. M., Carson, K. R., Caimi, P. F., et al. (2013). A multicenter phase II study of dose-adjusted R-EPOCH in adults with untreated Burkitt lymphoma. *Annals of Oncology*, 24(12), 3076–3081.
10. Hummel, M., Bentink, S., Berger, H., et al. (2006). A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *The New England Journal of Medicine*, 354(23), 2419–2430.
11. Illingworth, J., Butler, N. S., Roetynck, S., et al. (2013). Chronic exposure to Plasmodium falciparum is associated with phenotypic evidence of B and T cell exhaustion. *The Journal of Immunology*, 190(3), 1038–1047.
12. Lacasce, A. S., Howard, A. O., Lib S., et al. (2004). Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leukemia & Lymphoma*, 45(4), 761–767.

13. Magrath, I., Adde, M., Shad, A., et al. (1996). Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *Journal of Clinical Oncology*, 14(3), 925–934.
14. Mead, G. M., Sydes, M. R., Walewski, J., et al. (2002). An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Annals of Oncology*, 13(8), 1264–1274.
15. Roschewski, M., Dunleavy, K., Abramson, J. S., et al. (2015). Multicenter study of dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *Blood*, 126(23), 819.
16. Sander, S., Calado, D. P., Srinivasan, L., et al. (2012). Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. *Cancer Cell*, 22(2), 167–179.
17. Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., et al. (1982). Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 79(24), 7837–7841.
18. Thomas, D. A., Faderl, S., O'Brien, S., et al. (2006). Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 106(7), 1569–1580.
19. Thomas, D. A., Cortes, J., O'Brien, S., et al. (1999). Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 17(8), 2461–2470.
20. Zech, L., Haglund, U., Nilsson, K., & Klein, G. (1976). Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *International Journal of Cancer*, 17(1), 47–56.