

# 從 2021 年看淋巴癌與血癌的次世代免疫療法

呂欣瑜\* 呂亭緯\* 藍士勛\* 胡耕寧\* 孫國瑞 李婉瑄 羅旻諺 黃泰中

國立臺灣大學醫學院附設醫院 內科部

## 摘 要

免疫療法已經大幅地改變了淋巴癌與血癌的治療方法；血液系統惡性疾病的患者中，有相當一部分屬於復發性或難治性疾病，通常需要加強治療，例如高劑量化學療法和造血幹細胞移植，即便如此，之中許多人最後仍然不治。如今在西元2021年面對這個難題，血液病學家與治療人員在治療疾病的選擇上，已然掌握了更多的方法；其中值得在此討論的，就是近來逐漸受到重視的免疫療法。過去幾十年惡性腫瘤的免疫學研究指出，頑固性腫瘤往往具有免疫逃逸的特性，現在為了克服這個障礙，透過許多積極的臨床研究和試驗，已確立了三類免疫療法的立足點：免疫檢查點抑制劑，嵌合抗原受體T細胞和雙特異性T細胞銜接系統。這些方向的臨床效益，顯然已為該淋巴癌和血癌的治療，帶來了新的希望。

關鍵詞：淋巴癌 (Lymphoma)  
血癌 (Leukemia)  
免疫療法 (Immunotherapy)

## 免疫療法時代前的淋巴癌與血癌治療策略

血液惡性疾病的治療策略，以血癌為例，對於年紀太大、體能狀態不佳且共病嚴重的患者，主要以處方低劑量化療或支持性照護，以維持生活品質為目標。至於適用標準劑量進行引導性化療的病人，在達到完全緩解 (complete remission) 後再接續鞏固性化療 (consolidation chemotherapy) 則有較高的治癒機會。若是病人的預後不佳、具有微量殘存癌細胞或屬於難治性疾病，體力許可下，可以接受造血幹細胞移植。至於淋巴癌，在給予放射線治療或化療後，若出現復發或是難治性的病人，策略上同

樣以救援性化學治療以及造血幹細胞移植為主。

如此傳統治療策略，在治療成績與存活機會的臨床實證舉例如下：SCHOLAR-1 研究發現，復發性 / 難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma) 的整體反應率 (overall response rate) 僅 26%，完全緩解率為 7%，整體存活期 (overall survival) 的中位數只有 6.3 個月<sup>1</sup>。復發性 / 難治性何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin lymphoma) 病人在接受二線標靶化療雅詩力 (brentuximab vedotin) 的完全緩解率僅 34%，其兩年整體存活率低於 50%<sup>2</sup>。急性淋巴性血癌 (acute lymphoblastic leukemia) 的五年整體存活率也不到 20%<sup>3</sup>。復發性 / 難治性急性骨

\* 相同貢獻

聯絡人：黃泰中 通訊處：台北市中正區中山南路七號 國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部

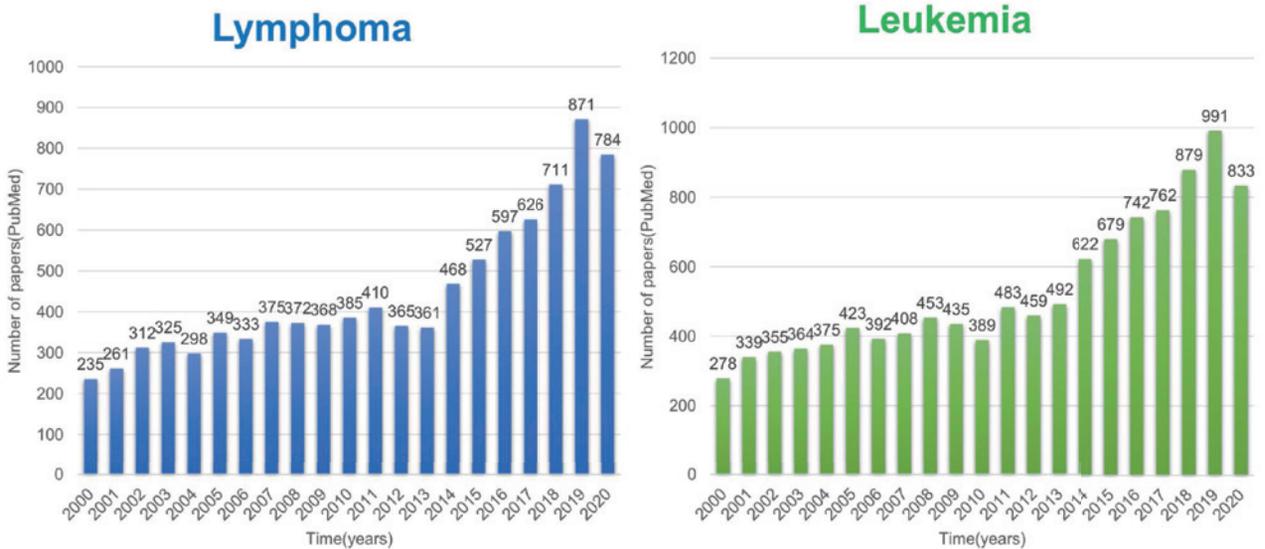
髓性血癌 (acute myeloid leukemia) 病人進行救援治療的完全緩解率僅 48.3%，整體存活期中位數為 4 個月<sup>4</sup>。

上述數據顯示，復發性 / 難治性血液惡性疾病對於現行治療的效果不佳，而近二十年來新興的免疫療法，即期望於可幫助更多病人絕處逢生。根據美國國家醫學圖書館 PubMed<sup>®</sup> 資料庫的統計，過去二十年來發表關於免疫療法的研究數量 (圖一) 正如火如荼成長中。之所以有這樣的研究風潮，在於嶄新的免疫療法，已確實幫助不少血液惡性疾病的患者控制疾病，甚至帶來治癒的可能性。本文舉出目前三類近

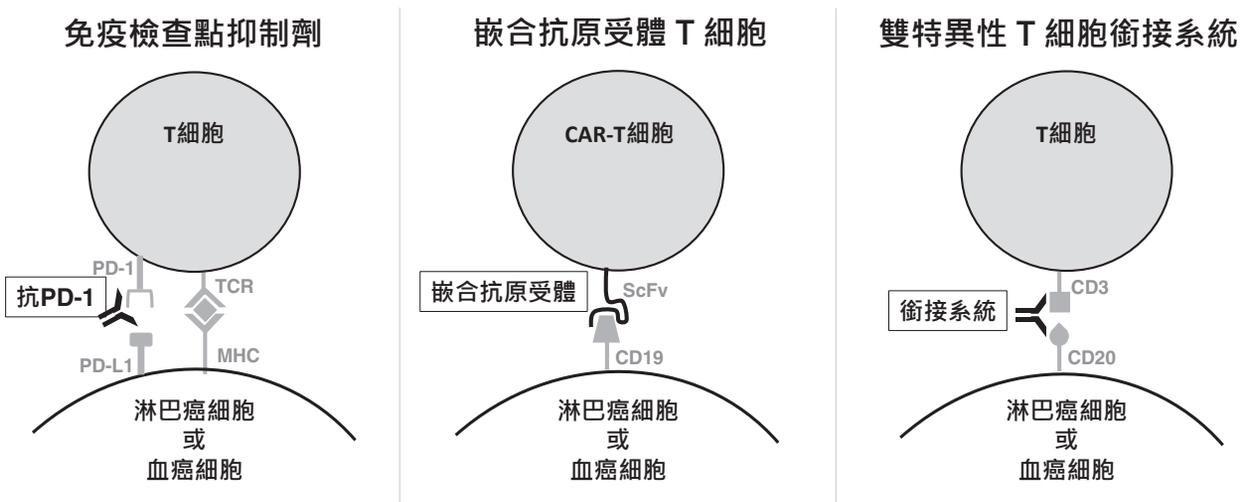
年來取得臨床成績的免疫療法，分別是免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor)、嵌合抗原受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor-T cell)、雙特异性 T 細胞銜接系統 (bispecific T-cell engager) (圖二)，分別進行討論。

### 一、免疫檢查點抑制劑

所有免疫反應都是來自免疫細胞、抗原、抗原呈現細胞 (antigen presenting cell) 和細胞激素四者之間的一連串反應所致。現今的研究發現，臨床上的腫瘤，除了內含癌細胞外，還會有一群組織細胞包圍住，稱為腫瘤微環境。在



圖一：近年免疫療法在淋巴瘤與血癌的發表論文數目。



圖二：三類免疫療法機制。

淋巴結層級，免疫細胞活化、增生，透過血液系統到達腫瘤附近，且必須在腫瘤微環境中維持活性，才能持續攻擊腫瘤細胞。

淋巴結的 T 細胞受體和 CD28，分別接上抗原呈現細胞上主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex) 呈現的抗原和 B7，造成免疫細胞刺激與增生，即所謂「雙重訊號理論」，作為免疫反應的起始點，然而，免疫檢查點 (例如 CTLA-4、PD-1) 則是針對這個反應踩剎車；舉例來說，CTLA-4 和 CD28 競爭，或是 PD-1 與 PD-L1 結合，藉此抑制免疫反應的發生<sup>5</sup>。此外，T 細胞活化時會釋放 IFN- $\gamma$ ，本來的目的是招募更多免疫細胞，以加強免疫反應。然而，腫瘤細胞和微環境裡的組織細胞會利用 IFN- $\gamma$  而促使 PD-L1 表現量上升，將免疫細胞阻絕在腫瘤微環境外，甚至將其去活化<sup>6</sup>。針對這個機制研發出的藥物，像是抑制檢查點 CTLA-4 或是 PD-1，都能夠透過增強癌症病人的免疫力而達到有效的抗癌治療。

透過這些機制治療固態腫瘤的效果已在大量研究中獲得證實。在血液腫瘤部分，尤以典型何杰金氏淋巴瘤的成果最為顯著。何杰金氏淋巴瘤的主要癌細胞是里頓-斯坦伯格 (Reed-Sternberg) 細胞，這些細胞表面含有大量的 PD-L1 和 PD-L2，以螢光原位雜合 (Fluorescence in-situ hybridization) 染色，可以發現之所以如此，是此細胞染色體 9p 24.1 區段有放大現象。目前衛福部核准使用在何杰金氏淋巴瘤的抗 PD-1 免疫檢查點抑制劑有 nivolumab 和 pembrolizumab。以 pembrolizumab 為例，在治療典型何杰金氏淋巴瘤的第 II 期臨床試驗中，追蹤 2 年仍有 90.9% 病人存活<sup>7</sup>，相較之下，最後一線化療的整體存活期中位數只有 22 個月<sup>2</sup>；在案例研究中，亦曾報告腫瘤分布廣泛的難治性病人經過治療後腫瘤大幅消退<sup>8</sup>。安全性方面，臨床試驗顯示 pembrolizumab 治療發生副作用的比率約為三成，其中以甲狀腺功能低下 (15.7%) 或亢進 (3.8%)、肺炎居首，經過適當處理後，六成的受影響器官可恢復正常<sup>7</sup>。

另一類免疫檢查點 TIM-3，是 T 細胞上的一種受體，具有跨細胞膜結構，可與細胞

內的酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 結合，並與胞內 BAT3 作用而保持免疫細胞的活性。腫瘤細胞所分泌的半乳糖凝集素 (Galectin 9)，或是死亡的腫瘤細胞所釋放出的肽，都會造成 TIM-3 結構改變，最終導致 T 細胞去活化甚至死亡，腫瘤因此得以躲避人體的免疫反應。抗 TIM-3 抗體 MBG453 則可重建身體的免疫力。在第 Ib 期臨床試驗的 3 年追蹤報告中，MBG453 對急性骨髓性血癌、骨髓化生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 和慢性髓系單核球性血癌 (chronic myelomonocytic leukemia) 的整體反應率分別為 40%、60% 和 60%<sup>9</sup>。前述機制皆屬於適應性免疫 (adaptive immunity)。另外，作用於 SIRP $\alpha$ -CD47 的新機制則屬於先天免疫 (innate immunity)：腫瘤細胞上的 CD47 和位於巨噬細胞的 SIRP $\alpha$  結合，會造成巨噬細胞的吞噬反應失效，也因此，表現在腫瘤表面上的 CD47 被稱為「別吃我」的訊號。目前從第 Ib 期臨床試驗顯示，CD47 抑制劑 magrolimab 用於治療骨髓化生不良症候群和急性骨髓性血癌的整體反應率分別為 100% 及 70%<sup>10</sup>。初步結果說明這些藥物的安全性皆在可接受範圍內。

## 二、嵌合抗原受體 T 細胞

有些腫瘤細胞表面會減少甚或是不表現主要組織相容性複合體，讓 T 細胞無從辨識腫瘤細胞。另外，有些腫瘤細胞無法順利與 T 細胞的共同刺激分子 (costimulatory molecule) 接合，讓 T 細胞無法被活化。在這種 T 細胞無從辨識腫瘤細胞或 T 細胞無法被活化的情況下，身體的免疫系統無法啟動防護機制，即使是給予前述的免疫檢查點抑制劑，也無法產生作用。

目前廣泛運用的第二代嵌合抗原受體 T 細胞療法，原理是，在 T 細胞的細胞膜表面，表現以基因工程人造出來的單鏈抗體結構 (single-chain variable fragment)，使 T 細胞得以辨識腫瘤細胞上的特定抗原，而且此單鏈抗體結構在細胞膜內直接接合共同刺激分子 CD28 或 4-1BB 的關鍵區域，藉以與 CD3  $\zeta$  鏈 (zeta-chain) 作用，使的「雙重訊號」活化，進而讓 T 細胞免疫反應，讓腫瘤細胞無所遁形。目前核准使用

的嵌合抗原受體 T 細胞，製作耗時約二至四週，首先從病患體抽血分離出 T 細胞，再利用病毒載體，將基因工程人造出來的單鏈抗體結構的基因嵌入 T 細胞，達到讓 T 細胞表面表現嵌合抗原受體任務<sup>11</sup>。病人先接受清除淋巴細胞的化療 (lymphodepleting chemotherapy) 後，將製作完成的嵌合抗原受體 T 細胞回輸到病人體內，嵌合抗原受體 T 細胞會在病人體內增生，並啟動毒殺腫瘤細胞的反應，腫瘤細胞被殺死後會釋放新生抗原 (neoantigen)，進而啟動內生性免疫反應<sup>12</sup>。

非何杰金氏淋巴瘤時常在其癌細胞表面表現 CD19，因此目前最廣為臨床應用的嵌合抗原受體 T 細胞療法，就是以 CD19 為標的。在第 I 期臨床試驗中，針對復發性 / 難治性急性淋巴性血癌，53 位病人經治療後整體存活期中位數為 12.9 個月，一年存活率達 53%，為傳統化療的 2 倍以上<sup>13,14</sup>。其他嵌合抗原受體 T 細胞療法用於治療急性淋巴性血癌的試驗，亦觀察到一年存活率可達五到八成<sup>15</sup>。在治療復發性 / 難治性瀰漫大 B 細胞淋巴瘤方面，JULIET 試驗招募了 111 位病人接受 CTL019 (tisagenlecleucel) 治療，也是抗 CD19 的嵌合抗原受體 T 細胞療法，整體存活期中位數為 12 個月，一年存活率 49%，為傳統化療的 1.5 倍以上<sup>1,16</sup>。用於治療 B 細胞淋巴瘤的試驗還有 ZUMA-1 和 TRANSCEND，一年存活率都達到將近六成。整體看來，利用嵌合抗原受體 T 細胞療法，復發性 / 難治性急性淋巴性血癌會有 80-90% 的病人可達到完全緩解，而對於復發性 / 難治性 B 細胞淋巴瘤則有 40-60% 可達到完全緩解<sup>17,18</sup>。

除了以 CD19 為標的外，治療其他血液腫瘤的嵌合抗原受體 T 細胞療法包括以 CD123 或 CD33 為標的治療急性骨髓性血癌，或是以 B 細胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) 為標的治療多發性骨髓癌 (multiple myeloma) 等，相關的臨床試驗都正在進行中<sup>19,20</sup>。

然而醫療費用高昂、製作費時，加上副作用問題，造成嵌合抗原受體 T 細胞療法的臨床運用受到限制。臨床試驗顯示，接受其他嵌合抗原受體 T 細胞療法的病人有 40-100% 會發

生嚴重度不一的細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome)，10-60% 的病人會有嚴重度幣一的神經毒性 (neurotoxicity) 副作用<sup>15</sup>。目前最新進展，將嵌合抗原受體嵌入到自然殺手 (natural killer) 細胞，研究發現此療法細胞激素釋放症候群的副作用，有望減少，也是未來值得努力的方向<sup>21</sup>。

### 三、雙特異性 T 細胞銜接系統

雙特異性 T 細胞銜接系統利用抗體結構，一端接在腫瘤相關抗原，另一端接在 T 細胞上的 CD3，將癌細胞和 T 細胞銜接在一起，因此和嵌合抗原受體 T 細胞療法一樣，不需要借助主要組織相容性複合體作為抗原呈現的媒介。兩者都是在 T 細胞啟動訊息活化免疫反應後，釋放出顆粒酶 (granzyme) 和穿孔素 (perforin)，毒殺癌細胞，使其凋亡。不過不同之處在於，嵌合抗原受體 T 細胞療法是將自體 T 細胞回輸，概念上屬於「活體細胞治療」，需要進行細胞改造與培養，也因此，只要細胞在病人體內持續存在，就可以造成持續性的反應；相反地，雙特異性 T 細胞銜接系統則是透過施打藥物，活化內存在病人體內的 T 細胞，屬於「藥物治療」，需要時可以立即打入體內，不涉及細胞培養與處理，因此需要重複給予藥物才能發揮作用。

第一個上市的雙特異性 T 細胞銜接系統為 blinatumomab，透過銜接 T 細胞上的 CD3 和前驅 B 細胞急性淋巴性血癌細胞上的 CD19 以進行免疫毒殺<sup>22</sup>。在第 III 期臨床試驗 TOWER3 研究中，以 blinatumomab 治療復發性 / 難治性前驅 B 細胞急性淋巴性血癌整體存活期的中位數為 7.7 個月 (相較傳統標準化療為 4 個月，風險比值為 0.71)，整體反應率達 44% (相較傳統標準化療為 25%)，有 34% 的病人可達到完全緩解，整體的安全性表現亦優於標準化療<sup>23</sup>，目前衛福部健保署有給予給付。

2020 年美國血液學年會與歐洲血液學年會中，有多項雙特異性 T 細胞銜接系統最新臨床試驗結果的發表。Glofitamab 為一種抗 CD20/CD3 雙特異性 T 細胞銜接系統，有結合 B 細

胞 CD20 的區域與銜接 T 細胞 CD3 的區域，在其結構上兩個區域數目比例為 2:1，目的是希望增加對 B 細胞的親和性。在第 I 期臨床試驗 NP30179 當中，32 位 CD20(+) B 細胞的復發性 / 難治性非何杰金氏淋巴瘤病人 (其中 75% 為侵襲性淋巴瘤) 接受 glofitamab 治療，追蹤 2.8 個月的臨床數據顯示整體反應率為 62.5%，即使在侵襲性淋巴瘤的病人整體反應率仍可達 50%，正子電腦斷層造影上完全觀察不到病灶的比例 (完全代謝反應率 complete metabolic response rate) 為 40.6%，遠優於傳統化療<sup>24</sup>。

另一藥物 mosunetuzumab 為另一人類化 (humanized) CD20/CD3 雙特異性 T 細胞銜接系統。不適合化療的老年瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤病人，接受第一線 mosunetuzumab 治療後有 42% 達到完全緩解，整體反應率為 58%；用在復發性 / 難治性 B 細胞淋巴瘤的病人，和緩性和侵襲性非何杰金淋巴瘤接受 mosunetuzumab 治療後整體反應率分別為 86% 及 60%<sup>25,26</sup>。Epcoritamab 為皮下注射的 CD20/CD3 雙特異性 T 細胞銜接系統，其第 I/II 期劑量漸增研究顯示，在可耐受劑量下約有三成的瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤病人可達到完全緩解<sup>27</sup>。

其他發展中的藥物，例如：Flotetuzumab 以急性骨髓性血癌細胞上的 CD123 和 T 細胞上的 CD3 為標的，利用雙硫鍵結加強親和力，稱為 DART (dual affinity re-targeting) 雙特異性抗體，其作用原理如出一轍，用於治療急性骨髓性血癌和骨髓化生不良症候群有初步的結果<sup>28</sup>。

雙特異性 T 細胞銜接系統和嵌合抗原受體 T 細胞療法造成細胞激素釋放症候群或神經毒性的機制是一樣的，然而臨床研究的安全性數據顯示，雙特異性 T 細胞銜接系統發生這些副作用的比例遠低於後者，原因在於，只要停止施打雙特異性 T 細胞銜接系統的藥物，即可停止其誘發的免疫作用，因此副作用較好掌控，而嵌合抗原受體 T 細胞療法因為改造過的細胞在進入人體後，只要還繼續存在，則會持續作用，一般說來副作用的嚴重程度較難預期<sup>29</sup>。

## 結語

這些新的免疫療法目前僅適用於對先前傳統化療效果不佳者，未來是否有機會作為第一線治療或在治療一開始就與其他藥物搭配，仍在未定之天；原則上，若免疫療法的治療效果要好，需先將腫瘤大量減少，因此傳統化療在短時間內不會消失，造血幹細胞移植的角色也是，許多治療方式後續仍須銜接移植，換言之，儘管暫時清除難治性癌細胞，但仍有復發的可能，因此最終仍需接受造血幹細胞移植。況且目前這些新穎的免疫療法所費不貲，若不是以臨床試驗的方式進行，往往花費在數百萬甚至千萬新台幣之譜，未經審慎評估使用，恐將造成醫療資源浪費。至於這些次世代免疫療法與造血幹細胞移植之間，孰先孰後的問題，還需要後續臨床試驗研究來解答。不論是固態腫瘤或是血液腫瘤治療，部分病人即使經過這些次世代免疫療法仍無法達到預期效果，究其機制，從分子層級看，舉例來說，的確發現有些病人對於抗 CD19 嵌合抗原受體 T 細胞療法的治療無效，這是由於腫瘤細胞上的 CD19 消失，而目前已有抗 CD22 的免疫療法相關臨床試驗在進行中。對於免疫療法是否能針對比較少見的 T 細胞淋巴瘤發揮治療成效，屬於另一個層次的免疫學難題，因為要如何策反自己人 (T 細胞) 打自己人 (T 細胞) 是目前比較困難的。但或許發展中嵌合抗原受體自然殺手細胞療法，可以有發揮的空間。

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

## 參考文獻

1. 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):1800-8.
2. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2183-9.

3. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007;21(9):1907-14.
4. Silva WF da, Rosa LI da, Seguro FS, et al. Salvage treatment for refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a 10-year single-center experience. *Clinics* 2020;75:e1566.
5. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways. *Am J Clin Oncol* 2016;39(1):98-106.
6. Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon Receptor Signaling Pathways Regulating PD-L1 and PD-L2 Expression. *Cell Reports* 2017;19(6):1189-201.
7. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019;134(14):1144-53.
8. Hong J, Bae J, Lee S geul, et al. Complete Remission after Pseudoprogression in Refractory Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Pembrolizumab. *Korean J Med [Internet]* 2017;4(92):415-8. Available from: <https://www.ekjm.org/journal/view.php?number=25465>
9. Borate U, Esteve J, Porkka K, et al. Phase Ib Study of the Anti-TIM-3 Antibody MBG453 in Combination with Decitabine in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 2019;134(Supplement\_1):570-570.
10. Sallman DA, Asch AS, Malki MMA, et al. The First-in-Class Anti-CD47 Antibody Magrolimab (5F9) in Combination with Azacitidine Is Effective in MDS and AML Patients: Ongoing Phase Ib Results. *Blood* 2019;134(Supplement\_1):569-569.
11. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol* 2019; 94(S1):S3-9.
12. Ott PA, Dotti G, Yee C, Goff SL. An Update on Adoptive T-Cell Therapy and Neoantigen Vaccines. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;(39):e70-8.
13. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Medicine* 2018;378(5):449-59.
14. Gokbuget N, Dombret H, Ribera J-M, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101(12):1524-33.
15. Frey NV. Chimeric antigen receptor T cells for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 2019;94(S1):S24-7.
16. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 2019;380(1):45-56.
17. Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematology* 2019;10: 2040620719841581.
18. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839-52.
19. Petrov JC, Wada M, Pinz KG, et al. Compound CAR T-cells as a double-pronged approach for treating acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2018;32(6):1317-26.
20. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, et al. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2018; 36(22):2267-80.
21. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *New Engl J Med* 2020;382(6):545-53.
22. Brown P. Blinatumomab for MRD+ B-ALL: the evidence strengthens. *Blood* 2018;131(14):1497-8.
23. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Medicine* 2017;376(9):836-47.
24. Hutchings M, Carlo-Stella C, Bachy E, et al. Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2020;136(Supplement 1):46-8.
25. Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Is a Promising Safe and Efficacious Chemotherapy-Free Regimen for Elderly/Unfit Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* 2020;136(Supplement 1):43-5.
26. Matasar MJ, Cheah CY, Yoon DH, et al. Subcutaneous Mosunetuzumab in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: Promising Safety and Encouraging Efficacy in Dose Escalation Cohorts. *Blood* 2020;136(Supplement 1):45-6.
27. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T Therapy: Updated Dose Escalation Data. *Blood* 2020;136(Supplement 1):45-6.
28. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2020;137(6):751-62.
29. Frey N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Cl Ha* 2017;30(4):336-40.

# Next-Generation Immunotherapy for Lymphoma & Leukemia from the Perspective in 2021

Hsin-Yu Lu, Ting-Wei Lyu, Shih-Hsun Lan, Geng-Ning Hu, Kuo-Jui Sun,  
Wan Hsuan Lee, Min Yen Lo, and Tai-Chung Huang

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

Immunotherapy has been revolutionizing the treatment of hematological malignancies including lymphoma and leukemia. A substantive subset of these patients was inflicted with relapsed or refractory disease that required intensive therapeutics such as high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Eventually many of them still succumb to disease. Facing this conundrum now in 2021, hematologists are equipped with more powerful therapeutics in armamentarium. To overcome immune escape of these recalcitrant neoplasms, three types of immunotherapy have gained foothold through vigorous clinical studies: immune checkpoint inhibitors, chimeric antigen receptor T cells and bispecific T cell engagers. Their efficacies are bringing new hopes to the field. (J Intern Med 2021; 32: 342-348)