

**Ghid de diagnostic și tratament
în limfomul difuz
cu celule mari B (DLBCL)**

Întocmit de dr. Mihaela Andreescu

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările
Societăților de Oncologie Europeană (ESMO) și Nord-Americană (NCCN)

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie	5
II. Diagnostic și clasificare.....	6
III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc	10
IV. Tratament	14
V. Evaluarea răspunsului la tratament/monitorizare.....	30
VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire	32
VII. Reprezentare schematică/arbore de decizie	33
VIII. Referințe	34

I. Definiție, incidență, epidemiologie

Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) reprezintă 30–58% din toate subtipurile de limfom non-Hodgkin. [1, 2]

Incidența brută a DLBCL în Europa este de 3,8/100 000/an. [1, 2] Această incidență crește semnificativ odată cu vârsta, având un vârf în rândul persoanelor cu vârste peste 60 de ani și variază considerabil între diferitele țări europene. [3]

Factorii de risc identificați pentru DLBCL includ: [4–11]

- antecedentele familiale de limfom
- diverse boli autoimune
- infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- seropozitivitatea la virusul hepatitei C (VHC)
- masă corporală ridicată în adolescență și la vârsta adultă tânără
- expuneri profesionale, cum ar fi cele la substanțe chimice sau radiații ionizante
- infecții virale, inclusiv infecția cu virusul Epstein-Barr și infecția cu *Helicobacter pylori*, care au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare a DLBCL

II. Diagnostic și clasificare

Diagnosticul de DLBCL ar trebui să fie pus într-un laborator de referință în domeniul hematopatologiei, cu expertiză în interpretarea morfologică și facilități pentru a efectua întreaga gamă de investigații fenotipice și moleculare. [11, 12, 13, 14]

O biopsie chirurgicală prin excizie rămâne metoda optimă de diagnosticare. Aceasta permite:

- evaluarea arhitecturii ganglionare și
- oferă material adecvat pentru studii fenotipice și moleculare.

În mod ideal, biopsia ar trebui să fie trimisă nefixată la laborator pentru a permite efectuarea de studii citometrice de flux și extragerea de ADN și ARN de înaltă calitate. Biopsiile cu ac și biopsiile endoscopice ar trebui rezervate pacienților pentru care o abordare chirurgicală este impracticabilă sau ar implica un risc excesiv. [15]

Un aspirat cu ac fin nu ar trebui să fie utilizat ca bază unică pentru diagnosticul de DLBCL. [1, 11, 15]

Diagnosticul morfologic de DLBCL trebuie confirmat în toate cazurile: [16–19]

- prin investigații imunofenotipice,
- fie prin imunohistochimie (IHC),
- fie prin citometrie în flux sau
- prin combinarea celor două tehnici.

Panelurile utilizate trebuie să fie concepute pentru a confirma linia de celule B și trebuie să fie suficient de cuprinzătoare pentru a evidenția posibilele forme:

- limfomul imunoblastic,
- limfomul mediastinal primar cu celule B (PMBCL),
- limfomul cu celule B mari bogat în celule T/histiocite,
- DLBCL cutanat primar *leg type* sau
- DLBCL EBV-pozitiv la vârstnici.

De asemenea, trebuie să distingă diagnosticele alternative care pot fi dificil de stabilit doar pe baza morfologiei și care au consecințe clinice importante, precum:

- limfomul plasmoblastic,
- limfomul Burkitt,
- limfomul cu celule B neclasificabil cu caracteristici intermediare între limfomul difuz cu celule mari și limfomul Burkitt,
- limfomul blastoc cu celule de manta și
- unele cazuri de limfom Hodgkin.

Pentru o diagnosticare detaliată, se recomandă un panou de markeri imunohistochimici esențiali, cum ar fi CD3, CD20, CD10, CD21, BCL2, BCL6, IRF4/MUM1 și MYC. De asemenea, se recomandă utilizarea citometriei de flux pentru a evalua populațiile celulare clonale, examinând markeri suplimentari, inclusiv lanțurile ușoare kappa/lambda, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20 și CD45. [20–22]

Studiile genetice, cum ar fi cariotipizarea sau FISH, sunt esențiale pentru identificarea rearanjamentelor specifice ale genelor, inclusiv MYC, BCL2 și BCL6. În anumite circumstanțe, pot fi necesare studii imunohistochimice adiționale pentru a stabili subtipul limfomului, iar acestea includ ciclina D1, CD30, CD138, ALK, HHV8 și SOX11, fiecare având importanță pentru diagnosticarea anumitor tipuri de limfoame.

Un panel imunohistochimic optim include următorii markeri: [1, 11, 21, 22, 23]

- CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4/MUM1, Cyclin D1, CD5 și CD23. Colorația EBER-1 este utilizată pentru identificarea subtipului virusului Epstein-Barr în DLBCL la pacienți vârstnici. Raportul histologic trebuie să fie conform clasificării actuale a OMS. În cazurile cu cantitate redusă de țesut sau fenotip normal prin IHC, se recomandă evaluarea monoclonalității celulelor B prin metode de reacție în lanț a polimerazei.

Fenotipul celular determinat prin profilarea expresiei genice este un factor important de prognostic. DLBCL cu fenotip de centru germinativ are un prognostic mai bun comparativ cu cel de celule B activate. Tehnicile IHC pot determina celula de origine, dar datele despre semnificația prognostică sunt variate.

Prezența rearanjărilor **MYC** împreună cu **BCL2** și **BCL6**, denumită frecvent „**dublu hit**” sau „**triplu hit**”, este asociată cu un prognostic nefavorabil în DLBCL, având implicații semnificative asupra alegerii tratamentului. Limfoamele „triplu hit”, care implică toate cele trei gene, sunt considerate a fi cele mai agresive forme de DLBCL și au o rată crescută de recidivă. [17, 21, 23]

Evaluările de **hibridizare in situ cu fluorescență (FISH)** sunt acum standardizate pentru pacienții nou diagnosticați și pentru cei cu recidive, fiind recomandate în scopul stratificării riscurilor și optimizării tratamentelor curative. În plus, expresia imunohistochimică a **MYC**, **BCL2** și **BCL6** este parțial corelată cu anomalii genetice detectate, expresia simultană a ambilor markeri este adesea asociată cu un răspuns slab la terapiile standard, indicând necesitatea unor regimuri terapeutice mai agresive și personalizate în aceste cazuri.

Subtipurile de limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) [1, 11]

1. **DLBCL, not otherwise specified (DLBCL-NOS)**: Acest tip include atât celulele din centrul germinal (GC), cât și cele din non-GC.

2. **FL3B (ICC) / FLBCL (WHO5)**: Limfomul folicular de grad 3B.

3. **Intravascular LBCL**: Limfom care se desfășoară în interiorul vaselor de sânge.

4. **DLBCL asociat cu inflamație cronică**: Această formă este asociată cu procese inflamatorii persistente.

5. **Fibrin-associated LBCL**: Limfomul legat de depunerile de fibrină.

6. **EBV-positive DLBCL, NOS**: DLBCL care este pozitiv pentru virusul Epstein-Barr, nespecificat.

7. **T-cell / histiocyte-rich LBCL**: Limfom bogat în celule T și histiocite.

8. **LBCL cu rearanjamente IRF4/MUM1**: Acest subtip include rearanjamente specifice ale genelor IRF4 și MUM1.

9. **HGBL cu rearanjamente MYC și BCL6 (ICC)**: Limfomul cu celulă B înalt agresiv cu rearanjamente specifice.

10. **Primary cutaneous DLBCL, leg type:** DLBCL primar de tip cutanat, localizat la nivelul membrului inferior.
11. **ALK-positive LBCL:** Limfom asociat cu activitatea genei ALK.
12. **Mediastinal gray zone lymphoma (MGZL):** Limfom de tip „zonă gri” care apare în mediastin.
13. **Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL):** Formă specifică de limfom în regiunea mediastinală.
14. **HGBL:** Limfoame B înalt agresive.
15. **HGBL, NOS:** Limfoame B înalt agresive, nespecificate.
16. **LBCL cu 11q aberration (ICC) / HGBL cu 11q anomalii (WHO5):** Această categorie include anomalii specifice ale cromozomului 11.
17. **DLBCL care apare din limfomul folicular (FL) sau limfomul marginal (MZL):** Aceasta se referă la formele de DLBCL derivând din alte limfoame.
18. **Primary DLBCL al SNC:** Această formă necesită considerații speciale conform ghidurilor NCCN.
19. **DLBCL care apare din leucemia limfocitară cronică (CLL) – transformare Richter:** Aceasta este o transformare importantă a leucemiei limfocitare cronice.

Aceste subtipuri sunt esențiale pentru diagnosticul și tratamentul precis al limfoamelor, fiecare având implicații prognostice și terapeutice specifice. Informațiile sunt conforme cu **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 5th Edition** și cu **NCCN Guidelines for Non-Hodgkin Lymphomas**.

Tabelul 1. Utilitatea clinică a alterărilor genetice în DLBCL [1, 11, 21, 23, 24–34]

Gene	Semnificație diagnostică	Semnificație terapeutică	Asociere cu subtipuri
ACTB, BCL2, BCL6, CARD11, CD79B, COL6A5, CREBBP, EZH2, KMT2D, MYC, MYD88, MEF2B, SOCS1	Semnificație diagnostică în DLBCL.	–	–
BTK, CARD11, CD79B, MYD88	Asociat cu limfomul non-GCB.	–	–
NOTCH2	–	–	Asociat cu subclasificarea moleculară BN2.
EZH2, SMARCB1	–	Inhibitori EZH2	–
PLCG2	–	–	Asociat cu transformarea Richter, DLBCL derivat din CLL/SLL tratat cu BTKi.

TP53	Mutațiile sunt frecvente în DLBCL asociat cu inflamație cronică.	–	Mutațiile în combinație cu MYC pot fi asociate cu un prognostic mai slab.
ID3, TCF3, SMARCA4, CCND3	Mutațiile sunt mai frecvente în limfomul Burkitt (BL).	–	–
B2M, CREBBP, EZH2, MYD88 L265P, SOCS1, TNFRSF14	Mutațiile favorizează alte subtipuri agresive de limfom B.	–	–
KMT2D, TP53	Mutațiile sunt frecvente în semnătura de expresie a zonei întunecate.	–	LBCL cu rearanjamente MYC și BCL2 sau BCL6 (limfoame <i>double hit</i>).
JAK/STAT, MAPK/ERK, NOTCH1 sau NOTCH2	–	–	Mutațiile sunt frecvente în limfomul plasmablastic.
MYD88, CD79B, PDL1, PDL2	–	–	Mutațiile sunt frecvente în LBCL intravascular, DLBCL primar cutanat <i>leg type</i> , LBCL primar în situsuri imunologice privilegiate.
IL4R, ITPKB, NFKBIE, SOCS1, STAT6, XPO1	–	–	Mutațiile sunt caracteristice pentru limfomul mediastinal primar (PMBL).
CD79B, CREBBP, KMT2D, MYD88, PIM1	–	–	Frecvent mutate în DLBCL, NOS, dar nemutate în PMBL.
ATM, BIRC3, NSD2, UBR5	–	–	Mutațiile susțin diagnosticul de limfom de manta (MCL).

III. Stadializare, evaluarea riscurilor, grupe de risc

O evaluare cuprinzătoare este esențială pentru diagnosticul și managementul limfomului difuz cu celule mari B (DLBCL) și include următoarele componente: [1, 11, 35, 36, 37]

1. Evaluarea clinică:

- examinarea fizică – atenție la zonele cu ganglioni limfatici, inclusiv inelul Waldeyer, și la dimensiunea ficatului și splinei,
- determinarea stării de performanță (ECOG),
- evaluarea simptomelor B.

2. Investigații de laborator:

- Hemoleucogramă cu citologie de sânge periferic.
- Biochimie de rutină a sângelui, inclusiv:
 - Lactat dehidrogenază (LDH)
 - Acid uric
- Beta 2-microglobulina.
- Teste de screening pentru HIV, virusul hepatitei B (VHB) (antigen HBs, anticorpi anti-HBs și anti-HBc) și virusul hepatitei C (VHC).
- Electroforeza proteinelor se recomandă în mod curent.
- Panel metabolic extins: analiza funcției metabolice și stării electrolitice a pacientului.

3. Imagistică și stadializare: [1, 11, 35, 36]

• **Clasificarea Lugano:** Tomografia cu emisie de pozitroni (FDG-PET) / tomografia computerizată (CT) este standardul de aur pentru stadializarea pacienților cu DLBCL. PET/CT oferă o sensibilitate crescută pentru localizările ganglionare și extranodale, fiind mai precisă decât CT cu substanță de contrast.

Evaluarea CT cu substanță de contrast poate fi necesară pentru:

- delimitarea limfadenopatiilor intestinale,
- detectarea compresiei/trombozei vaselor centrale/mediastinale,
- planificarea tratamentelor cu radiații,
- măsurarea precisă a situsurilor ganglionare în cadrul studiilor.

4. Biopsia osteo-medulară: [38]

• Captarea focală de FDG în măduva osoasă, cu sau fără captare difuză, este mai sensibilă decât biopsia măduvei osoase (BMB) pentru infiltrarea DLBCL și este foarte specifică.

• Biopsia nu mai este necesară atunci când scanarea PET/CT demonstrează implicare medulară care indică o boală în stadiu avansat, dar este adecvată în cazul unei scanări PET-CT negative.

5. Investigații suplimentare:

- Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este opțiunea de elecție în cazul suspiciunii de limfom al sistemului nervos central (SNC). [39]
- O puncție lombară trebuie luată în considerare pentru pacienții cu risc crescut, cum ar fi cei cu determinări extralimfatice, precum: [1, 39]
 - **Limfoame testiculare:** Acestea au asociat un risc crescut de diseminare SNC, deoarece implicarea testiculară poate facilita infiltrarea hematogenă în SNC.
 - **Limfoame mamare:** Pacienții cu DLBCL care au avut limfom la nivel mamar sunt la risc crescut de a dezvolta infiltrare în SNC.
 - **Limfoame primare cutanate tip *leg-type***
 - **Limfoame extranodale,** cum ar fi cele care afectează rinichiul sau glandele suprarenale, tractul gastro-intestinal, pot, de asemenea, să indice un risc crescut de implicare SNC.
- Determinările extralimfatice și prezența unor factori de risc, cum ar fi un scor IPI crescut sau simptome neurologice, indică necesitatea evaluării prin puncție lombară pentru a exclude implicarea SNC în managementul pacienților cu DLBCL.
- Citometria în flux, atunci când este disponibilă, îmbunătățește detectarea celulelor limfomatoase în lichidul cerebrospinal. [40]

Tabelul 2. Modelul de prognostic pentru evaluarea riscului de boală CNS – factori de risc [41]

Factori de risc	Grupe de risc
Vârsta > 60 de ani	Risc scăzut (0–1)
LDH seric > normal	Risc intermediar (2–3)
Statusul de performanță > 1	Risc ridicat (4–6), implicare rinichi sau glande suprarenale
Stadiul III sau IV	
Implicarea extranodală în > 1 site	
Implicarea rinichiului sau a glandei suprarenale	

6. Evaluarea funcțională: [1]

- Funcția cardiacă (fracția de ejeție a ventriculului stâng) trebuie evaluată înainte de tratament.
- Se recomandă discutarea riscurilor de infertilitate și a opțiunilor de conservare a fertilității, în funcție de tipul de tratament propus.

7. Stadializare:

- Stadializarea se stabilește în conformitate cu sistemul de clasificare Ann Arbor (Tabelul 3). [42] Un nou sistem de stadializare, numit **Clasificarea Lugano revizuită**, a fost propus recent, dar nu a fost validat prospectiv. [1, 35]

- În scop prognostic, trebuie calculat indicele prognostic internațional (IPI) și IPI ajustat în funcție de vârstă (aaIPI) (Tabelul 4). De asemenea, trebuie evaluați alți factori care pot influența prognosticul și strategiile de tratament. [43]

Tabelul 3. Stadializarea Ann Arbor

Stadiu	
I	Implicarea unei singure regiuni limfatice (I) sau boala localizată cu implicarea unui singur organ / un singur situs extralimfatic (IE).
II	Implicarea a două sau mai multor regiuni limfatice de aceeași parte a diafragmului (II) sau afectarea localizată a unui singur organ sau situs extralimfatic și a uneia sau mai multor regiuni limfatice de aceeași parte a diafragmului (IIE).
III	Implicarea regiunilor limfatice pe ambele părți ale diafragmului.
IV	Implicarea difuză sau diseminată a unuia sau mai multor organe extralimfatice cu sau fără afectare limfatică

Tabelul 4. Indicele internațional de prognostic (IPI)

Indicele internațional de prognostic (IPI)		Supraviețuire generală estimată pe 3 ani (95% CI)
Factori de risc	Vârsta > 60 de ani	
	LDH seric > normal	
	Stadiul III–IV	
	Status de performanță 2–4	
	Situsuri extranodale > –1	
Categorii de risc	Scăzut 0–1	91 (89–94)
	Intermediar scăzut 2	81 (73–86)
	Intermediar înalt 3	65 (58–73)
	Mare 4–5	59 (49–69)
Indicele internațional de prognostic ajustat în funcție de vârstă (aaIPI) la pacienții ≤ 60 de ani		
Factori de risc	LDH seric > normal	
	Stadiul III–IV	
	Status de performanță 2–4	
Categorii de risc	Scăzut 0	98 (96–100)
	Intermediar scăzut 1	92 (87–95)
	Intermediar înalt 2	75 (66–82)
	Mare 3	
LDH, lactat dehidrogenază, IC, interval de încredere		

SmIPI (Simplified International Prognostic Index) este un sistem de scor folosit pentru a evalua prognosticul pacienților cu limfom difuz cu celule mari B (DLBCL). Acesta simplifică evaluarea riscurilor și permite o stratificare mai ușoară a pacienților pe baza caracteristicilor clinice și biologice. [44]

Factorii considerați în calculul smIPI includ:

- vârsta pacientului: pacienții în vârstă au un prognostic nefavorabil
- scorul de performanță evaluat de obicei cu ajutorul scalei ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
- stadiul bolii
- LDH seric: nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH) pot indica activitatea tumorii, un nivel crescut sugerează un prognostic nefavorabil
- prezența bolii *bulky* – de obicei definită ca o masă de 7,5 cm sau mai mare

IV. Tratament

Strategiile de tratament pentru DLBCL ar trebui să fie stratificate în funcție de vârstă, starea de performanță și fezabilitatea abordărilor cu doze intensificate. [1]

Ori de câte ori este posibil, se recomandă includerea pacienților în studii clinice pentru a beneficia de cele mai noi terapii disponibile.

În cazurile cu încărcătură tumorală mare, se recomandă administrarea terapiei cu precauție, inclusiv posibila administrare de prednison pe cale orală (p.o.) timp de câteva zile, ca tratament de „pre-fază” pentru a preveni sindromul de liză tumorală.

Este important să se evite reducerile de doză cauzate de toxicitatea hematologică, deoarece acestea pot compromite eficacitatea tratamentului.

Neutropenia febrilă justifică utilizarea profilactică a factorilor de creștere hematopoietică, în special la pacienții tratați cu intenție curativă și la cei cu vârsta de peste 60 de ani.

Terapia de primă linie în DLBCL

Tabelul 5. Regimuri preferate în prima linie [1, 45–53]

Stadiul I–II (excluzând Stadiul II cu boală mezenterică extinsă)	Stadiul II (cu boală mezenterică extinsă) sau Stadiul III–IV	Pacienți cu FE scăzută (toate stadiile)	Pacienți foarte fragili și pacienți > 80 de ani cu comorbidități (toate stadiile)
Regimuri preferate:	Regimuri preferate:	Alte regimuri recomandate:	Alte regimuri recomandate:
RCHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)	RCHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) (categoria 1)	DA-EPOCH (<i>dose adjusted</i> – etoposid, prednison, vincristină, ciclofosamidă, doxo- rubicină) + rituximab	RCDOP* (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină lipozomală, vincristină, prednison)
Pola-R-CHP (polatuzumab vedotină, rituximab, ciclofosamidă, doxo- rubicină, prednison) (smIPI > 1, categoria 1)	Pola-R-CHP (vedotină pola- tuzumab, rituximab, ciclofosamidă, doxo- rubicină, prednison) (IPI ≥ 2, categoria 1)	RCDOP** (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină lipozomală, vincristină, prednison)	R-mini-CHOP (rituximab, vincristină, ciclofosamidă, doxorubicină, prednison)

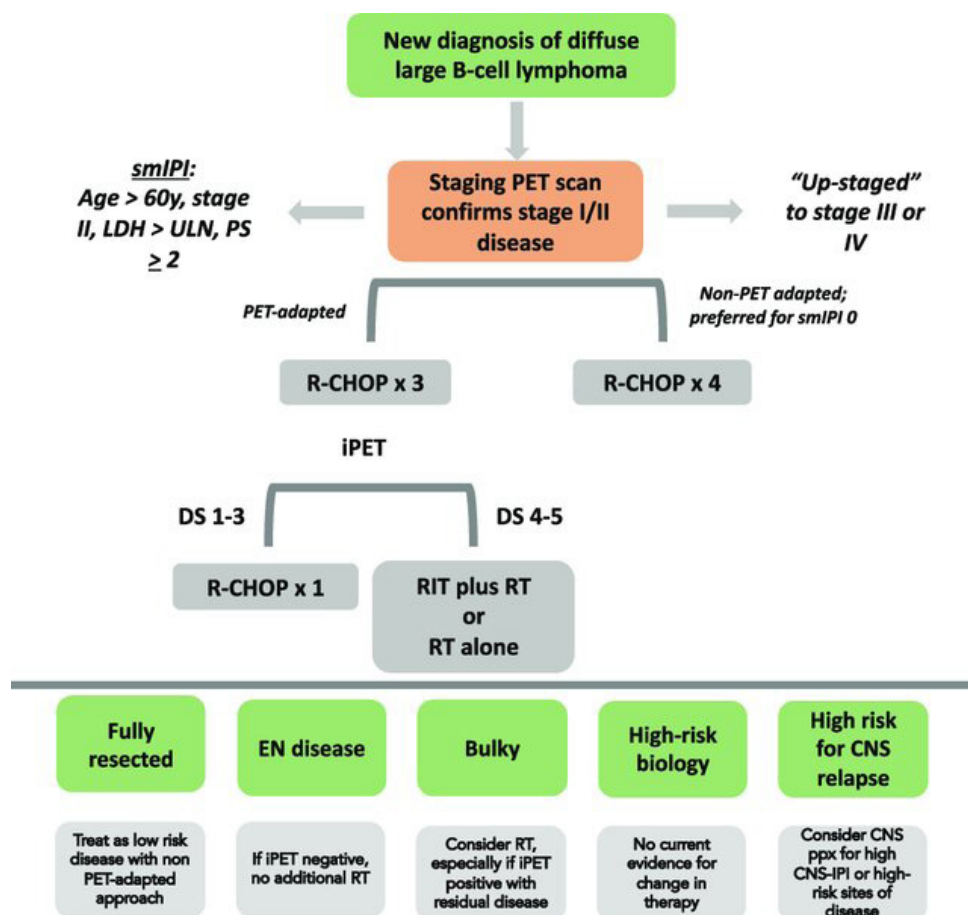
* RCDOP – doxorubicina lipozomală nu este rambursată în România pe PNS.

** RCDOP – doxorubicina lipozomală nu este rambursată în România pe PNS.

	Alte regimuri recomandate:	RCEOP (rituximab, ciclofosamidă, etoposide, vincristină, prednison)	RGCVP (rituximab, gemcitabină, ciclofosamidă, vincristină, prednison)
	DA-EPOCH (etoposide, prednison, vincristină, ciclofosamidă, doxorubicină) + rituximab	RGCVP (rituximab, gemcitabină, ciclofosamidă, vincristină, prednison)	RCEPP (rituximab, ciclofosamidă, etoposide, prednison, procarbazină) (categoria 2B)
		RCEPP (rituximab, ciclofosamidă, etoposide, prednison, procarbazină) (categoria 2B)	

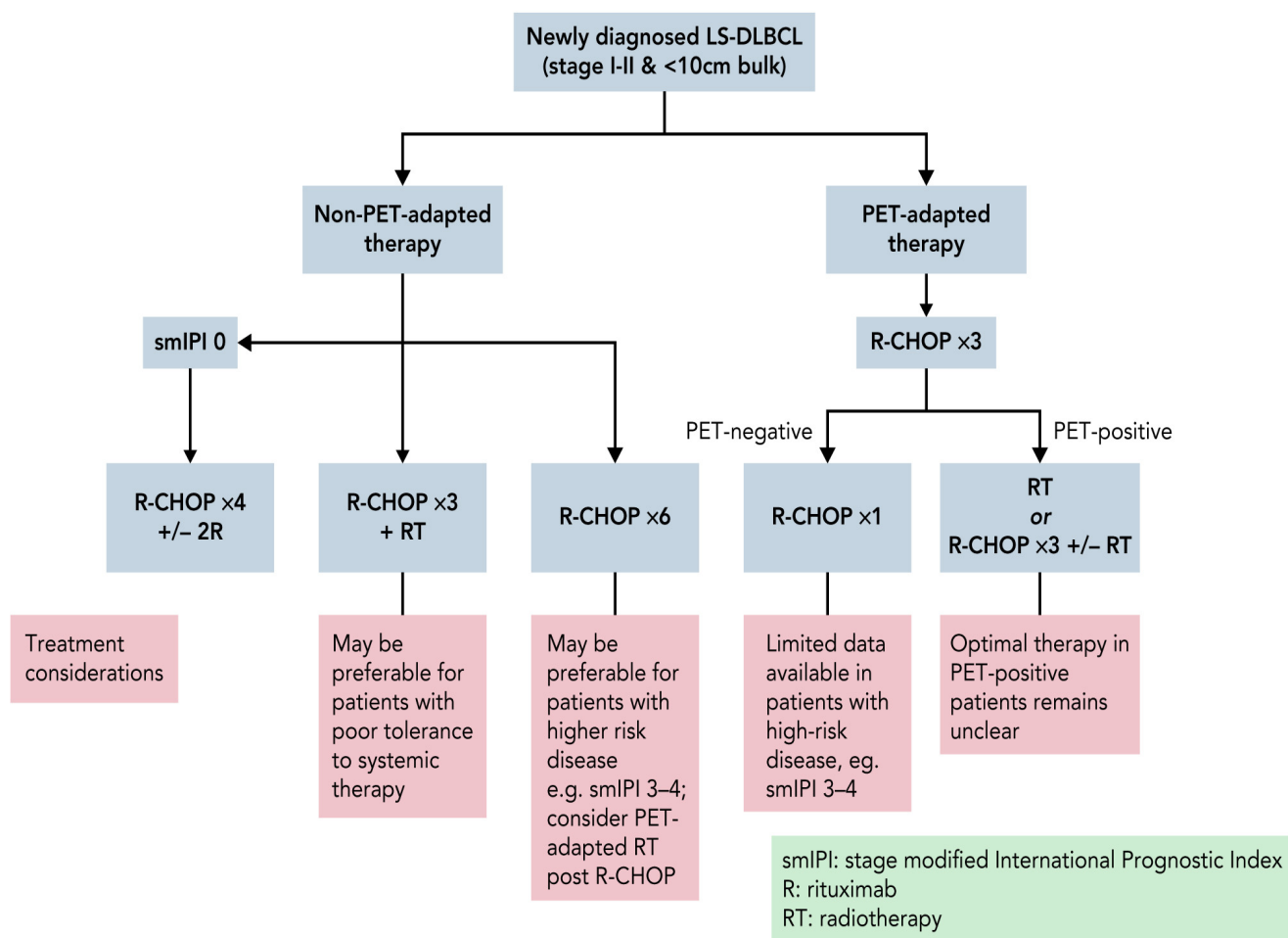
1. Stadiul I sau II (excluzând Stadiul II cu boală mezenterică extinsă)

Pentru pacienții care sunt diagnosticați DLBCL în Stadiul I sau II (excluzând Stadiul II cu boală mezenterică extinsă) se va evalua prognosticul, utilizând smIPI. [1, 54]



Sursa: Rojek A.E., Smith S.M., „Evolution of therapy for limited stage diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood Cancer J.*, 2022, 12(3), p. 33, doi:10.1038/s41408-021-00596-z.

A. Pentru pacienții cu **boala non-bulky**, cu dimensiuni mai mici de 7,5 cm (unele studii au folosit 10 cm) opțiunile de tratament sunt: [1, 55]



Sursa: Hawkes E.A., Barracough A., Sehn L.H., „Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood*, 10 februarie 2022, 139(6), pp. 822–834, doi:10.1182/blood.2021013998

Tratamentul de primă linie recomandat pentru pacienții în Stadiul I cu smIPI 0–1 și boală *non-bulky* este RCHOP, administrat pe o perioadă de 3 cicluri. Răspunsul la PET după cele 3 cicluri de tratament va fi evaluat conform următoarelor criterii: [1]

• **Răspuns complet** (PET negativ [5-PS 1–3]):

- Se recomandă continuarea cu RCHOP x 1 ciclu (ajungând la un total de 4 cicluri) sau se poate opta pentru ISRT (*involved site radiotherapy*). [55–57]
- **Urmărire clinică:** Examinări fizice și analize de laborator vor fi efectuate la fiecare 3–6 luni timp de 5 ani, apoi anual sau conform indicațiilor clinice.
- **Imagistică:** Scanare CT C/A/P cu contrast, realizată nu mai des de o dată la 6 luni timp de 2 ani după finalizarea tratamentului, continuând doar dacă este necesar.

• **Răspuns parțial** (PET pozitiv [5-PS 4]):

- Se recomandă repetarea biopsiei.
- Ulterior, pacientul va fi tratat cu:
 - RCHOP x 2–3 cicluri (ajungând la un total de 6 cicluri) ± ISRT (doză inițială) sau
 - RCHOP x 2–3 cicluri (ajungând la un total de 6 cicluri) ± ISRT (doză mai mare).

- **Restadializare la sfârșitul tratamentului:** Evaluare prin PET/CT pentru a determina răspunsul final.
- **Urmărire clinică:** În cazul unui răspuns complet, urmează aceleași proceduri de urmărire menționate anterior. În cazul absenței răspunsului, se va repeta biopsia.
- **Imagistică:** Similar, scanarea CT C/A/P va fi realizată conform aceluiași protocol.
- **Niciun răspuns sau boală progresivă** (PET pozitiv [5-PS 5]):
 - **Acțiune:** Se va realiza o repetare a biopsiei.

B. Pentru pacienții cu boală bulky, cu dimensiuni mai mari de 7,5 cm (unele studii au folosit 10 cm), opțiunile de tratament sunt: [1]

Tratamentul de primă linie recomandat pentru pacienții în Stadiul I cu smIPI 0–1 și boală bulky este RCHOP, administrat pe o perioadă de 3–4 cicluri. Răspunsul la PET după cele 3–4 cicluri de tratament va fi evaluat conform următoarelor criterii:

- **Răspuns complet** (PET negativ [5-PS 1–3]):
 - Se recomandă continuarea cu RCHOP x 2–3 cicluri (total 6 cicluri) ± ISRT (doza inițială).
 - **Urmărire clinică:** Examinări fizice și analize de laborator vor fi efectuate la fiecare 3–6 luni timp de 5 ani, apoi anual sau conform indicațiilor clinice.
 - **Imagistică:** Scanare CT C/A/P cu contrast, realizată nu mai des de o dată la 6 luni timp de 2 ani după finalizarea tratamentului, continuând doar dacă este necesar.
- **Răspuns parțial** (PET pozitiv [5-PS 4]):
 - Se recomandă repetarea biopsiei.
 - Ulterior, pacientul va fi tratat cu:
 - RCHOP x 2–3 cicluri (ajungând la un total de 6 cicluri) ± ISRT (doză mai mare).
 - **Restadializare la sfârșitul tratamentului:** Evaluare prin PET/CT pentru a determina răspunsul final.
 - **Urmărire clinică:** În cazul unui răspuns complet, urmează aceleași proceduri de urmărire menționate anterior. În cazul absenței răspunsului, se va repeta biopsia.
 - **Imagistică:** Similar, scanarea CT C/A/P va fi realizată conform aceluiași protocol.
- **Niciun răspuns sau boală progresivă** (PET pozitiv [5-PS 5]):
 - **Acțiune:** Se va realiza o repetare a biopsiei.

2. Stadiul II cu boală mezenterică extinsă sau Stadiul III–IV

Tratamentul de primă linie recomandat este unul dintre regimurile chimioterapice din Tabelul 5, administrat pe o perioadă de 2–4 cicluri inițial cu evaluare PET/CT interimar. Răspunsul la PET după cele 2–4 cicluri de tratament va fi evaluat conform următoarelor criterii: [1]

- **Răspuns complet** (PET negativ [5-PS 1–3]) sau **răspuns parțial** (PET pozitiv [5-PS 4]):
 - Se recomandă continuarea primei linii de terapii până la un total de 6 cicluri. La final de tratament se repetă PET/CT. Dacă apare răspuns complet: supraveghere activă sau se va lua în considerare ISRT la nivelul zonei inițiale de bulky disease sau în zone izolate ale scheletului unde boala a prezentat determinări. Dacă apare la final răspuns parțial sau boală progresivă: se repetă biopsia.
 - **Urmărire clinică:** Examinări fizice și analize de laborator vor fi efectuate la fiecare 3–6 luni timp de 5 ani, apoi anual sau conform indicațiilor clinice.
 - **Imagistică:** Scanare CT C/A/P cu contrast, realizată nu mai des de o dată la 6 luni timp de 2 ani după finalizarea tratamentului, continuând doar dacă este necesar.

- **Niciun răspuns sau boală progresivă** (PET pozitiv [5-PS 5]):

- **Acțiune:** Se va realiza o repetare a biopsiei.

Considerații speciale

- **Limfomul testicular:** După finalizarea chimioterapiei imunoterapice, se recomandă radioterapia scrotală. [58]
- **Pacienți neeligibili pentru chimioterapie:** La pacienții care nu sunt candidați pentru chimioterapie imunoterapie se recomandă ISRT. [55]
- **Model Prognostic:** Modelul prognostic pentru evaluarea riscului de boală CNS. Pacienți cu boală sistemică și boală CNS concomitentă trebuie evaluați și tratați în acord cu ghidul pentru determinări CNS. [41]
- **Radioterapia:** În cazuri selectate, radioterapia pentru locurile inițial *bulky* ale bolii poate fi benefică (categorie 2B). [59]
- **Regimuri specifice:** Pacienții cu FE scăzută, pacienții foarte fragili și pacienții > 80 de ani cu comorbidități beneficiază de regimuri ajustate. [60]
- **Timpul optim pentru PET/CT posttratament nu este cunoscut**, totuși se sugerează așteptarea unui minimum de 8 săptămâni după radioterapie pentru a repeta scanarea PET/CT, pentru a evita rezultatele false pozitive. Scanarea PET/CT interimară poate duce la rezultate fals pozitive și trebuie evaluată cu atenție în cazuri selectate. [61]

Prezentare concurentă cu boala SNC

Tipuri de afectare CNS

- **Parenchimatoasă:** [62]
 - Tratamentul constă în utilizarea metotrexatului sistemic în doză mare ($\geq 3 \text{ g/m}^2$), administrat împreună cu ciclul RCHOP, acest lucru fiind susținut de factori de creștere.
 - Este important de menționat că diferite scheme au fost utilizate pentru integrarea metotrexatului în doză mare cu RCHOP.
 - Totuși, panelurile de experți preferă administrarea acestuia în Ziua 15 a unui ciclu de 21 de zile.
- **Leptomeningeală:** [63]
 - În cazurile cu afectare leptomeningeală se recomandă utilizarea metotrexatului/citarabinei prin administrare intratecală (IT), cu opțiunea de a considera plasarea unui rezervor Ommaya.
 - De asemenea, metotrexatul sistemic în doză mare ($3\text{--}3,5 \text{ g/m}^2$) poate fi utilizat fie în combinație cu RCHOP, fie ca tratament de consolidare după administrarea RCHOP și IT metotrexat/citarabină.

Rolul profilaxiei CNS [1, 62, 63]

Profilaxia CNS rămâne un subiect controversat, dar poate fi luată în considerare la pacienții cu factori de risc crescut, conform criteriilor menționate anterior. În cazul în care se utilizează profilaxia CNS, opțiunile includ:

- **Metotrexat sistemic în doză mare:** Administrat în doză de $3\text{--}3,5 \text{ g/m}^2$ pentru 2–4 cicluri, fie în timpul, fie după ciclul de tratament.
- **Metotrexat intratecal (IT) și/sau Citarabină:** Se recomandă administrarea a 4–8 doze, fie în timpul, fie după ciclul de tratament.

Terapia la pacientul recăzut/refractor în DLBCL

Tabelul 6. Regimuri preferate în linia a 2-a (boală recăzută < 12 luni sau boală refractară) [1, 64–106]

Candidați la transplant	Non-candidați la transplant
Regimuri preferate (în ordine alfabetică):	Regimuri preferate (în ordine alfabetică):
DHA (dexametazonă, citarabină) + platină (carbo-platin, cisplatin sau oxaliplatin) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustină ± rituximab
GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatină sau cisplatină) ± rituximab	Glofitamab-gxhm + GemOx
ICE (ifosfamidă, carboplatină, etoposid) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb*
Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):	Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):
ESHAP (etoposid, metilprednisolon, citarabină, cisplatină) ± rituximab	CEOP (ciclofosfamidă, etoposid, vincristină, prednison) ± rituximab
GemOx (gemcitabină, oxaliplatină) ± rituximab	GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatină sau cisplatină) ± rituximab
MINE (mesna, ifosfamidă, mitoxantron, etoposid) ± rituximab	GemOx ± rituximab
	Rituximab
	Util în anumite circumstanțe:
	Brentuximab vedotin pentru boala CD30+**
	Lenalidomidă ± rituximab (non-GCB DLBCL)***
	Ibrutinib (DLBCL non-GCB)****
ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)	ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)

* Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb – combinația nu e aprobată în România. Mosunetuzumab aprobat în România doar pentru limfomul folicular în linia a 3-a de tratament.

** Brentuximab vedotin – nerambursat în România pentru DLBCL. Rambursat pentru limfom Hodgkin și LACM (limfomul anaplastic cu celule mari sistemic).

*** Lenalidomidă – nerambursată în România pentru DLBCL.

**** Ibrutinib – nerambursat în România pentru DLBCL.

Tabelul 7. Regimuri preferate în linia a 2-a > 12 luni [1, 64–106]

Candidați la transplant	Non-candidați la transplant
Regimuri preferate (în ordine alfabetică):	Regimuri preferate (în ordine alfabetică):
DHA (dexametazonă, citarabină) + platină (carbo-platin, cisplatin sau oxaliplatin) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustină ± rituximab
GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatin sau cisplatin) ± rituximab	Glofitamab-gxbm + GemOx*
ICE (ifosfamidă, carboplatin, etoposid) ± rituximab	Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb**
Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):	Alte regimuri recomandate (în ordine alfabetică):
ESHAP (etoposid, metilprednisolon, citarabină, cisplatin) ± rituximab	CEOP (ciclofosfamidă, etoposid, vincristin, prednison) ± rituximab
GemOx (gemcitabină, oxaliplatin) ± rituximab	GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatin sau cisplatin) ± rituximab***
MINE (mesna, ifosfamidă, mitoxantron, etoposid) ± rituximab	GemOx ± rituximab
	Rituximab
	Util în anumite circumstanțe:
	Brentuximab vedotin pentru boala CD30+****
	Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)*****
	Ibrutinib (DLBCL non-GCB)*****
ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)	ISRT (poate fi utilizată ca monoterapie sau secvențial cu terapie sistemică)

* Combinație nerambursată în România în linia a 2-a de tratament.

** Polatuzumab vedotin-piiq + mosunetuzumab-axgb – combinația nu e aprobată în România. Mosunetuzumab aprobat în România doar pentru limfomul folicular în linia a treia de tratament.

*** Combinație nerambursată în România în linia a 2-a de tratament.

**** Brentuximab vedotin – nerambursat în România pentru DLBCL. Rambursat pentru limfom Hodgkin și LACM (limfomul anaplastic cu celule mari sistemic).

***** Lenalidomidă – nerambursată în România pentru DLBCL.

***** Ibrutinib – nerambursat în România pentru DLBCL.

1. Managementul pacienților cu boală recăzută sau boală refractară primară [1, 64]

Evaluarea răspunsului la terapie: [1]

- **Răspuns complet:** Pacientul intră în program de urmărire (follow-up).
- **Răspuns parțial:** Este indicată consolidarea cu chimioterapie în doză mare (HDT/ASCR) ± radioterapie secvențială (ISRT), dacă este adecvat. Această etapă este opțională.
- **Lipsa răspunsului sau progresia bolii:** Pacienții fără răspuns semnificativ la tratament sau cu progresie activă pot beneficia de alte măsuri clinice axate pe îngrijire paliativă și suport.

Pentru pacienții diagnosticați cu boală recăzută, planul de tratament se bazează pe eligibilitatea acestora la transplantul de celule stem.

• **Candidați pentru transplant:** utilizarea terapiei de linia a doua, urmată de terapie de consolidare adecvată. Acești pacienți pot beneficia de regimurile de linia a doua sugerate în Tabelul 7. După obținerea unui răspuns favorabil, este recomandată consolidarea cu chimioterapie în doză mare (HDT/ASCR – categoria 1). După regimul terapeutic de linie 2 se poate obține:

- **Răspuns complet**, urmat de consolidarea prin HDT/ASCR ± ISRT sau pot opta pentru participarea într-un studiu clinic sau chiar transplant alogeneic în cazuri selectate ± ISRT.
- **Răspuns parțial**, urmat de consolidarea prin CAR-T sau HDT/ASCR ± ISRT sau studiu clinic ori chiar transplant alogenic în cazuri selectate ± ISRT.
- **Fără răspuns / boală progresivă** – tratament de linia 3.

• **Non-candidați pentru transplant:** pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant primesc un tratament axat pe îmbunătățirea calității vieții și gestionarea simptomelor bolii.

- Terapiile de linia a doua rămân o opțiune importantă, utilizate conform regimurilor precizate în Tabelul 7.
- Trialuri clinice
- Terapii paliative și de susținere. Radioterapia paliativă (ISRT) este utilizată pentru a controla simptomele și pentru a oferi un management local eficient.

Pacienții care ating un răspuns complet intră în planuri de monitorizare activă. În cazul unui răspuns parțial, se explorează alte opțiuni paliative sau participanții pot fi înrolați în studii clinice. Pacienții care nu răspund la tratament sau al căror cancer progresează sunt ghidați spre îngrijirea suportivă completă, pentru îngrijirea paliativă.

2. Monitorizarea după tratament pentru boala recidivată/refractară

Implică o evaluare clinică și imagistică periodică, adaptată nevoilor fiecăruia: [1]

• Evaluare clinică și teste de laborator:

- Examinare clinică completă și teste de laborator efectuate la fiecare 3–6 luni în primii 5 ani după tratament.
- Ulterior, evaluările se realizează anual sau conform indicațiilor clinice specifice.

• Imagistică:

- Scanări CT cu contrast pentru torace, abdomen și pelvis (C/A/P) nu mai frecvent de o dată la 6 luni pentru primii 2 ani după finalizarea tratamentului.
- După această perioadă, imagistica trebuie realizată doar conform indicațiilor clinice.

3. Strategie terapeutică pentru a doua recădere sau după mai multe

Pentru pacienții care experimentează o a doua recădere sau mai multe se recomandă următoarele abordări terapeutice:

- **Terapia de a treia linie:**

- Utilizarea regimurilor specificate în Tabelul 8 [1, 64] – regimuri sistemice pentru tratarea limfomului recidivat sau refractar de linie 3+.

- **Alternative terapeutice:**

- Terapii sistemice pentru boala recidivată/refractară care nu au mai fost utilizate anterior.
- Participarea la un studiu clinic ce oferă acces la terapii emergente și inovatoare.
- Radioterapie paliativă (ISRT) pentru gestionarea simptomelor și controlul local.
- Îngrijire suportivă optimă paliativă.

- **Considerații speciale pentru CR/PR:**

- În cazul în care pacienții obțin un răspuns complet (CR) sau parțial (PR) se poate lua în considerare un **transplant alogen de celule stem (HCT)** în cazuri selectate.
- Radioterapia secvențială (ISRT) poate fi asociată ca metodă suplimentară pentru consolidarea răspunsului.

Tabelul 8. Regimuri preferate în linia a 3-a [1, 6–106]

Regimuri preferate	Alte regimuri recomandate
Terapia cu CAR T	<i>Brentuximab vedotin + lenalidomidă + rituximab (pentru boala CD30+)*</i>
<i>Tisagenlecleucel (cd19-directed)</i>	
Terapia cu anticorpi bispecfici (doar după cel puțin două linii de terapie)	
Epcoritamab-bysp	
Glofitamab-gxbm	

Observații importante despre utilizarea terapiilor biologice și citostatice în tratamentul DLBCL (LNH difuz cu celule B mari) [1, 64]

1. Utilizarea biosimilarilor:

- Injectarea de **rituximab și hialuronidază umană** pentru administrare subcutanată poate înlocui rituximab după ce pacientul a primit prima doză completă prin perfuzie intravenoasă.

2. RCHOP-21:

- Se poate lua în considerare creșterea dozei de rituximab la **500 mg/m²** pentru pacienții de sex masculin biologic, cu vârsta peste 60 de ani.

3. Monitorizare în timpul utilizării antraciclinelor:

- La pacienții cu funcție cardiacă afectată administrarea antraciclinelor sau anthracenedionilor necesită monitorizare cardiacă frecventă.

* Brentuximab vedotin + lenalidomidă – combinație nerambursată/neaprobată în România.

- Dacă este necesară ajustarea în sus a dozei, doza de doxorubicină trebuie menținută la baza standard, nu crescută.

4. Limitele studiilor POLARIX:

- Pacienții cu istoric cunoscut de transformare histologică a limfomului indolent nu au fost incluși în acest studiu.

5. Metotrexatul în doză mare:

- Administrarea în paralel cu regimul ajustat de EPOCH poate cauza toxicități inacceptabile.

6. Reluarea antraciclinelor după terapie completă:

- În cazurile în care se administrează doze suplimentare de antraciclină se recomandă monitorizare cardiacă atentă. Utilizarea **dexrazoxanului** ca agent cardioprotector poate fi adăugată.

7. Rituximab în terapia de linia a doua:

- Rituximab trebuie inclus dacă recăderea survine după o perioadă de remisie rezonabilă (> 6 luni).
- Rituximab poate fi omis în bolile primar refractare.

8. Terapia cu anticorpi bispecfici și limfoame CD20-negative:

- Activitatea anticorpilor bispecfici CD3 x CD20 este incertă pentru limfoame CD20-negative.
- Se recomandă **confirmarea pozitivării CD20** prin rebiopsie înainte de inițierea terapiei CD3 x CD20.

9. Răspunsuri în cazul tratamentului BV (Brentuximab vedotin)*:

- *S-au observat răspunsuri chiar și la pacienții cu **nivel scăzut de pozitivitate CD30**. Orice nivel de pozitivitate CD30 este acceptabil pentru utilizarea regimurilor bazate pe BV.*

Unele DLBCL necesită o atenție specială:

- Pacienții expuși anterior la VHB (antigen HBs negativ, anti-HBc pozitiv) prezintă risc de reactivare în timpul tratamentului cu R-CHOP. Se recomandă profilaxia antivirală sau monitorizarea periodică a ADN VHB și tratamentul antiviral în caz de reactivare.

ALK-pozitiv limfom difuz cu celule B mari (ALK+ LBCL)

Definiție

ALK-pozitiv LBCL este un tip agresiv de limfom matur cu celule B, caracterizat prin diferențiere plasmablastică și expresie citoplasmatică ALK, fără expresia CD20. Aceasta îl diferențiază de alte LBCL CD20-negative precum limfomul plasmablastic, limfomul primar de revărsat pleural (PEL) și DLBCL HHV8-pozitiv. Este asociat frecvent cu translocția t(2, 17)(p23, q23), care indică fuziunea CLTC (lanț greu de clatrină)/ALK. EBV și HHV8 sunt negative și nu există legături cu deficiențe ale sistemului imunitar. [1, 11, 107–112]

Prezentare clinică

Vârsta medie la diagnostic este de aproximativ 40 de ani, predominând la bărbați. Boala este rapid progresivă, în stadiu avansat, cu implicare nodală și extranodală frecventă. [110]

Tratamentul inițial [1]

- Studiul clinic este principala recomandare.
- Pentru boala localizată se preferă radioterapia consolidativă (ISRT).
- Aceste limfoame sunt CD20-negative, deci rituximab nu este necesar.

* Nerambursat în România pentru DLBCL.

- Regimurile utilizate includ DA-EPOCH, CHOEP, CHOP (boală localizată) sau Mini-CHOP (pentru pacienți fragili). Regimuri mai toxice, precum HyperCVAD sau CODOX-M/IVAC, pot fi utilizate în funcție de performanța și comorbiditățile pacientului.

Limitări ale tratamentului sistemic [1, 107–112]

CHOP poate fi asociat cu rezultate suboptime și este utilizat doar pentru pacienți cu boală localizată în terapie combinată. Regimurile mai intensive necesită precauții mari din cauza toxicității.

Tratamentul în boala recidivată/refractară [1, 107–112]

Studiile clinice sunt recomandate. Pentru pacienții eligibili pentru transplant se folosește chimioterapie pe bază de platină (fără rituximab), urmată de HDT/ASCR (*high-dose therapy / autologous stem cell rescue*) pentru boala chimiosensibilă.

Terapia țintită cu inhibitori ALK [1, 107–112]

Inhibitorii de generație următoare, precum alectinib și lorlatinib, sunt favorizați față de crizotinib. Pacienții care obțin un răspuns complet (CR) ar trebui evaluați pentru transplant alogen de celule stem.

Limfomul mediastinal de zonă gri (MGZL)

(caractere *overlapping* între PMBL și CHL)

Prezentare clinică

Limfomul mediastinal de zonă gri (MGZL) se manifestă printr-o masă mare anterior mediastinală, adesea însoțită de ganglioni limfatici supraclaviculari. Această afecțiune este mai frecventă în rândul bărbaților, având un debut tipic între vârsta de 20 și 40 de ani. [11, 113]

Morfologie

Diagnosticul precis necesită o revizuire hematopatologică expertă, iar diagnosticul nu ar trebui să se bazeze pe o biopsie cu ac de tip core. Morfologic, celulele mari pleomorfe apar într-o stromă fibroză difuză și sunt de obicei mai mari și mai pleomorfe decât în cazul limfomului primar mediastinal (PMBL). Acestea pot semăna uneori cu celulele lacunare sau cu celulele Hodgkin-like, iar necroza poate apărea frecvent fără un infiltrat neutrofilic asociat. [11, 113, 114, 115]

Imunofenotip [11, 115]

- MGZL prezintă un imunofenotip atipic, având adesea caracteristici tranzitorii între PMBL și limfomul Hodgkin (CHL).

- Imunofenotipul tipic include markerii CD45+, PAX5+, BOB.1+, OCT-2+, CD15+, CD20+, CD30+ și CD79a+.

- Alte caracteristici includ CD10- și ALK-, cu BCL6 exprimat variabil și EBV de obicei negativ. În cazul în care morfologia se apropie mai mult de PMBL, este sugestiv pentru limfomul de zonă gri să fie CD20 dim/+, CD30+ și CD15+.

- În modificările care se aseamănă mai mult cu CHL, CD20+ uniform puternic și CD15- sugerează MGZL.

Prognostic și tratament [1, 113, 114]

- MGZL are un prognostic mai slab comparativ cu CHL sau PMBL. Deși nu există un consens definitiv pe tema tratamentului, regimurile de chimioterapie pentru limfoamele B agresive (LBCL) sunt preferate.
- Dacă celulele tumorale sunt CD20+, ar trebui considerată utilizarea rituximabului în combinație cu chimioterapie.
- Datele existente sugerează că terapiile pe bază de antraciclină, recomandate pentru DLBCL, sunt utile, iar în cazurile de boală localizată se preferă radioterapia de consolidare.

Considerații speciale [1, 11, 115]

- Este important de menționat că în cazul pacienților cu limfoame extra-mediastinale diagnosticul corect ar trebui să fie DLBCL-NOS.
- Rituximab poate fi utilizat în formulări subcutanate după prima doză intravenoasă.
- Polatuzumab-R-CHP nu este recomandat pentru limfomul de zonă gri mediastinal.

Limfomul primitiv mediastinal (PMBL)

PMBL este un subtip distinct de limfom non-Hodgkin (NHL) care apare preponderent la tineri, având o vârstă mediană de 35 de ani și o ușoară predominanță feminină. [1, 11, 116]

Această afecțiune provine din celulele B timice și inițial prezintă o răspândire locoregională la nodurile cervicale, supraclaviculare, hilare și în mediastin și plămâni. Este important de menționat că boala extrapulmonară extinsă este rară la diagnosticul inițial, fiind prezentă la aproximativ o pătrime dintre pacienți, dar poate fi mai frecventă la recidivă.

Simptomele clinice asociate cu creșterea rapidă a unei mase mediastinale includ sindromul vena cavă superioară (SVC), efuziuni pericardice și efuziuni pleurale.

PMBL se suprapune cu limfoamele de zonă gri mediastinală (MGZL), care au caracteristici intermediare între limfomul Hodgkin clasic (CHL) și PMBL.

- Studiile de profilare a expresiei genice (GEP) au demonstrat că PMBL este distinct de DLBCL, iar modelul de exprimare genică în PMBL este mai similar cu cel al CHL.
- În ceea ce privește caracteristicile imunofenotipice, PMBL exprimă antigeni B-celulari și nu prezintă imunoglobulină de suprafață. PMBL este caracterizat de profilul CD19+, CD20+, CD22+, CD21-, IRF4/MUM1+ și CD23+, având o exprimare variabilă a BCL2 și BCL6. De asemenea, CD30 este exprimat slab și heterogen la peste 80% dintre pacienți.
- Anomaliile citogenetice comune în PMBL includ câștiguri pe cromozomul 9p24 (care implică JAK2 la 50–75% dintre pacienți) și pe cromozomul 2p15 (implicând c-REL, care codifică un membru al familiei de factori de transcripție NF-κB) și pierderi pe cromozomii 1p, 3p, 13q, 15q și 17p.

Prognosticul în PMBL este influențat de mai mulți factori. Scorul IPI ajustat în funcție de vârstă are o valoare limitată în determinarea prognosticului la diagnosticul PMBL. O analiză retrospectivă a 141 de pacienți a relevat că ≥ 2 locuri extranodale și tipul inițial de terapie au fost predictori ai rezultatului pentru supraviețuirea fără evenimente (EFS), în timp ce doar terapia inițială a fost un predictor pentru supraviețuirea generală (OS).

Tratamentul optim de primă linie pentru PMBL este mai controversat comparativ cu alte subtipuri.

1. Tratament de primă linie [1, 117–123]

Opțiunile de tratament utilizate cel mai frecvent includ:

- **DA-EPOCH-R** (*Dose-adjusted* EPOCH + rituximab) x 6 cicluri
- **RCHOP-14** x 4–6 cicluri
- **RCHOP-21** x 6 cicluri

2. Evaluarea răspunsului – PET/CT interimar

• **Răspuns complet:** PET negativ (5-PS 1–3) – se reevaluează cu PET/CT după finalizarea tratamentului cu DA-EPOCH-R x 6 cicluri sau RCHOP-14/21 x 6 cicluri; dacă s-au efectuat 6 DA-EPOCH-R x 6 cicluri sau RCHOP-14 x 6 cicluri, se monitorizează; dacă s-au efectuat RCHOP-21 x 6 cicluri, se monitorizează sau consolidează cu ISRT; dacă s-au efectuat 4 cicluri sau RCHOP-14, urmează un tratament de consolidare cu ICE x 3 cicluri ± rituximab (categorie 2B).

• **Răspuns parțial:** PET pozitiv (5-PS 4) la final de tratament – repetă biopsia; dacă e negativă, se monitorizează; dacă e pozitivă, ISRT urmată de o nouă evaluare cu PET/CT sau se tratează ca limfom refractar.

• **Fără răspuns** sau **boală progresivă:** PET pozitiv (5-PS 5) – se recomandă repetarea biopsiei.

La pacienții cu:

- **Mase reziduale negative:** ISRT urmată de o nouă evaluare cu PET/CT.
- **Recidivă** sau **tratament refractar:** terapie adaptată pentru recidivă/refractar.

• **Supraveghere activă:** examinări clinice și analize de laborator la fiecare 3–6 luni timp de 5 ani, apoi anual sau conform necesităților clinice.

• **Imagistică:** CT toracic, abdominal și pelvian cu contrast, fără a depăși o frecvență de 6 luni, timp de 2 ani după completarea tratamentului, apoi doar conform necesităților clinice.

4. Recidivă

Pentru terapie în caz de recidivă/refractar, se pot considera următoarele opțiuni:

- **Pembrolizumab** sau **Nivolumab ± Brentuximab vedotin** (categorie 2B)
- Terapie adaptată pentru recidivă/refractar DLBCL sub 12 luni sau peste 12 luni, în funcție de fiecare caz în parte.

Cu toate acestea, rezultatele terapiilor de a doua linie urmate de tratamentul intensiv de chimioterapie (HDT) și transplantul autolog de celule stem (ASCR) rămân nedefinite la pacienții cu PMBL recidivant sau refractar.

• Analizele retrospective care au evaluat rezultatele pacienților cu PMBL recidivant/refractar au raportat rate de supraviețuire *overall* (OS) de 67–68% și rate de supraviețuire fără progresie a bolii (PFS) de 57% la pacienții care au urmat HDT/ASCR după terapia de a doua linie.

• Într-o analiză multivariată, răspunsul incomplet la terapia inițială, stadiul avansat Ann Arbor la progresia bolii și incapacitatea de a obține un răspuns parțial (PR) mai mare sau egal au fost asociate independent cu o supraviețuire fără evenimente (EFS) și OS inferioare.

• În studiul Checkmate 436 menționat anterior, 12 pacienți au primit tratament consolidativ (HCT), având o rată de răspuns complet (CR) de 100% la 100 de zile după transplant, sugerând că nivolumab în

combinație cu brentuximab vedotin (BV) ar putea fi considerat o terapie de tranziție pentru transplant în cazul pacienților cu PMBL recidivant/refractor. [124]

Considerații suplimentare

- Se recomandă profilaxie pentru sindromul de liză tumorală.
- PMBL este definit ca o entitate clinică cu localizare primară în mediastinul anterior, având histologie de DLBCL. Se impune corelarea clinică și patologică pentru stabilirea diagnosticului.

Transformarea histologică a limfoamelor indolente în DLBCL

Transformarea histologică a limfoamelor indolente (limfom folicular [FL] sau limfom cu zonă marginală [MZL]) în limfom difuz cu celule B mari) este recunoscută ca entitate în clasificarea actualizată din 2022 a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). [11]

Incidență și prognostic

- Transformarea histologică a FL în DLBCL sau în limfoame B de înalt grad (HGBL) cu rearanjamente MYC și BCL6 se estimează a avea o rată anuală de 2–3%.
- Această transformare este asociată cu un prognostic clinic slab, iar supraviețuirea *overall* (OS) la pacienții cu FL transformat este comparabilă cu cea a pacienților cu DLBCL recidivant/refractor.
- Rata de supraviețuire la 2 ani pentru HGBL cu citogenetică dublă este de 50%, comparativ cu 73% pentru FL transformat fără citogenetică dublă.

Analiza a inclus 212 pacienți cu limfom indolent transformat (TFL, n = 192, MZL transformat, n = 14) și 576 de pacienți cu DLBCL recidivant/refractor. Rata de răspuns overall (ORR) a fost de 78% (63% CR) pentru pacienții din cohorta de limfom indolent transformat, comparabilă cu ORR de 77% (55% CR) pentru pacienții cu DLBCL de novo. La un follow-up median de 13 luni, medianele de supraviețuire fără progresie (PFS) și supraviețuire globală (OS) au fost de 11 luni și, respectiv, 42 de luni pentru pacienții din cohorta de limfom indolent transformat, în comparație cu valorile de 8 luni și 30 de luni pentru pacienții cu DLBCL de novo. [124]

Factori de risc pentru transformare

- **Factori predictivi:** FL în stadiu avansat, scoruri ridicate în Indicele Internațional de Prognostic Folicular (FLIPI) și Indicele Internațional de Prognostic (IPI), LDH crescut și simptome B la diagnostic.
- Într-o analiză retrospectivă, TFL a fost principala cauză de deces (77 din 140 de decese). [125]

Transformarea histologică după terapie minimă sau fără terapie anterioară [1]

- Imuno-chimioterapia pe bază de antracicline (cu regimuri recomandate pentru terapia de primă linie pentru DLBCL, cu excepția cazului în care există contraindicații) cu sau fără radioterapie de sit implicat (ISRT) este recomandată pentru transformarea histologică a FL în DLBCL sau HGBL cu rearanjamente MYC și BCL6, precum și pentru MZL transformat.
- Transformarea histologică a FL în HGBL cu rearanjamente MYC și BCL2 trebuie gestionată cu regimuri de chimioterapie imunoterapică mai agresivă, așa cum este recomandat pentru HGBL cu translocății de MYC și BCL6, cu sau fără BCL2.

- Supravegherea activă sau înscrierea în studii clinice sunt opțiuni de tratament pentru pacienții care obțin o CR în urma tratamentului inițial.
- Recidiva bolii trebuie tratată conform descrierilor pentru transformarea histologică după multiple linii de terapie anterioară.
- Biopsia repetată ar trebui să fie luată în considerare dacă PET-ul este pozitiv înainte de terapia suplimentară, deoarece pozitivitatea PET poate reprezenta inflamație post-tratament. În prezența transformării coexistente cu FL extins, menținerea rituximabului ar trebui să fie considerată pentru pacienții care obțin CR.

Transformarea histologică după multiple linii de terapie anterioară [1]

- Înscrierea într-un trial clinic adecvat este opțiunea preferată.
- În absența unui studiu clinic adecvat, terapia sistemică cu sau fără ISRT, ISRT sau cel mai bun suport posibil sunt incluse ca opțiuni de tratament.
- RCHOP (dacă nu a fost utilizat anterior, rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison).
- Epcoritamab este aprobat de FDA pentru TFL și MZL (după ≥ 2 regimuri de terapie sistemică), în timp ce glofitamab este aprobat pentru TFL (după ≥ 2 regimuri de terapie sistemică). În cadrul studiului EPCORE NHL-1, care a inclus 40 de pacienți cu limfoame indolente transformate, epcoritamab a avut o ORR de 68% (45% CR) în rândul pacienților cu limfom indolent transformat.
- Într-un studiu de fază II dedicat glofitamabului pentru pacienții cu DLBCL recidivat/refractor (inclusiv 27 de pacienți cu TFL), rata CR a fost de 50% pentru pacienții cu TFL.
- Epcoritamab sau glofitamab și polatuzumab vedotin (cu sau fără bendamustină sau rituximab) sunt opțiuni adecvate pentru pacienții fără intenția de a merge spre transplant.
- Trebuie menționat că pacienții cu limfom transformat au fost excluși din studiul clinic care a evaluat polatuzumab vedotin pentru DLBCL recidivat/refractor, iar includerea sa se bazează pe extrapolarea datelor pentru polatuzumab vedotin în DLBCL recidivat/refractor.

Terapia de consolidare cu HDT/ASCR cu sau fără ISRT (dacă nu a fost administrată anterior) sau supravegherea activă sunt incluse ca opțiuni de tratament pentru pacienții care obțin CR. Transplantul allogenetic ar trebui considerat numai pentru pacienți selectați.

Opțiuni de terapie de a doua linie pentru pacienții care obțin răspuns parțial (PR) la terapia inițială

- Supraveghere activă
- Transplant allogenetic cu sau fără ISRT
- ISRT pentru boala reziduală localizată și/sau boala avidă de fluorodeoxiglucoză (FDG) care nu a fost iradiată anterior

Considerente suplimentare

- Dacă se procedează la transplant, terapia sistemică suplimentară $\pm$ ISRT ar trebui considerată pentru a induce CR înainte de transplant. Transplantul allogenetic poate fi luat în considerare.
- Pacienții cu boală non-responsivă sau progresivă pot fi tratați cu oricare dintre opțiunile de tratament (neprimite anterior) dacă sunt candidați pentru terapie suplimentară.
- Biopsia repetată ar trebui să fie luată în considerare înainte de terapia suplimentară, deoarece pozitivitatea PET post-tratament poate reprezenta inflamație.

Tabelul 9. Regimuri terapeutice pentru pacienții cu limfoame transformate din limfoame indolente în DLBCL [1]

Candidați pentru transplant	Regimuri terapeutice pentru pacienții cu limfoame transformate din limfoame indolente în DLBCL
Da	RCHOP (dacă nu a fost administrat anterior) Dacă a fost tratat anterior cu un regim pe bază de antracicline: • DHA (dexametazonă, citarabină) + platină (carboplatină, cisplatină sau oxaliplatină) ± rituximab • GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatină sau cisplatină) • ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozid) ± rituximab
Nu	Regimuri preferate • RCHOP (dacă nu a fost administrat anterior) • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustină ± rituximab Alte regimuri recomandate • CEOP (ciclofosfamidă, etopozid, vincristină, prednison) ± rituximab • GDP (gemcitabină, dexametazonă, carboplatină sau cisplatină) ± rituximab • GemOx ± rituximab

CAR T-Cell Therapy*	Bispecific Antibody Therapy
Tisagenlecleucel (CD-19 directed)	Epcoritamab-bysp
	Glofitamab-gxbm

* CAR T – neaprobat în România.

V. Evaluarea răspunsului la tratament/monitorizare [1]

Metodologie PET-CT

Evaluarea PET-CT trebuie realizată cu CT diagnostic îmbunătățit cu contrast și poate fi efectuată simultan sau în proceduri separate. FDG-PET/CT este standardul recomandat pentru evaluarea post-tratament în DLBCL [I, A].

Tabelul 10. Clasificarea răspunsului

Tip de răspuns	Situs	PET-CT (Răspuns metabolic)	CT (Răspuns radiologic)
Răspuns complet	Ganglioni limfatici și situsuri extraganglionare	Scor 1, 2, 3a cu sau fără masă reziduală pe scala de 5 puncte (5-PS).	Ganglionii/masele ganglionare <i>target</i> trebuie să regreseze la $\leq 1,5$ cm în diametrul transversal maxim (LDi). Nu trebuie să existe determinări extralimfatice de boală.
	Leziuni nemăsurate	N/A	Absent
	Organomegalii	N/A	Regesate la normal
	Leziuni noi	Niciuna	Niciuna
	Măduva osoasă	Fără dovezi de boală avidă FDG, normală din punct de vedere morfologic.	Normală din punct de vedere morfologic, citometria în flux și IHC negative.
Răspuns parțial	Ganglioni limfatici și situsuri extraganglionare	Scor 4 sau 5b cu <i>uptake</i> redus comparativ cu baza. Nu există leziuni progresive noi. La evaluările intermediare, aceste rezultate sugerează o boală responsivă. La sfârșitul tratamentului, aceste rezultate pot indica o boală reziduală.	$\geq 50\%$ scădere în SPD pentru până la 6 situsuri ganglionare măsurabile și situsuri extranodale. Dacă o leziune este prea mică pentru a fi măsurată pe CT, se va folosi 5 x 5 mm ca valoare implicită. Când nu mai este vizibilă, se consideră 0 x 0 mm. Pentru un ganglion $> 5 \times 5$ mm, dar mai mic decât normal, se va utiliza măsurarea efectivă pentru calcul.

	Leziuni nemăsurate	N/A	Absent/normal, regresat, dar fără creștere.
	Organomegalii	N/A	Regresate cu > 50% în lungime față de normal.
	Leziuni noi	Niciuna	Niciuna
	Măduva osoasă	Captare reziduală mai mare decât cea din măduva normală, dar redus comparativ cu baza (se permite <i>uptake</i> difuz compatibil cu modificări reactive de chimioterapie). Evaluare suplimentară recomandată în cazul schimbărilor focale persistente.	N/A

Interpretarea Scorurilor Deauville [1]

Scorurile 4 și 5 indică boală reziduală în majoritatea cazurilor. Trei categorii de răspuns sunt definite prin compararea absorbției reziduale cu absorbția tumorală din scanarea inițială:

- **Răspuns metabolic parțial:** atunci când absorbția a scăzut.
- **Niciun răspuns metabolic:** atunci când nu s-a modificat.
- **Boală metabolică progresivă (PMD):** atunci când absorbția a crescut. Un nou situs de captare FDG care corespunde unui limfom este clasificat cu scorul 5 și indică o PMD. Acesta ar trebui să fie supus unei biopsii sau să fie urmat de scanări intervalente în caz de incertitudini etiologice. În prezența unui țesut rezidual metabolic activ se recomandă o biopsie în cazul în care se ia în considerare un tratament de salvare [III, A].

Tabelul 11. Scala PET în 5 puncte (Criterii Deauville) [1]

1	Fără captare
2	Captare ≤ mediastin
3	Captare > mediastinală, dar ≤ ficat
5	Captare crescută semnificativ față de ficat și/sau leziuni noi

VI. Evoluție, complicații și monitorizare pe termen lung, supraviețuire [126]

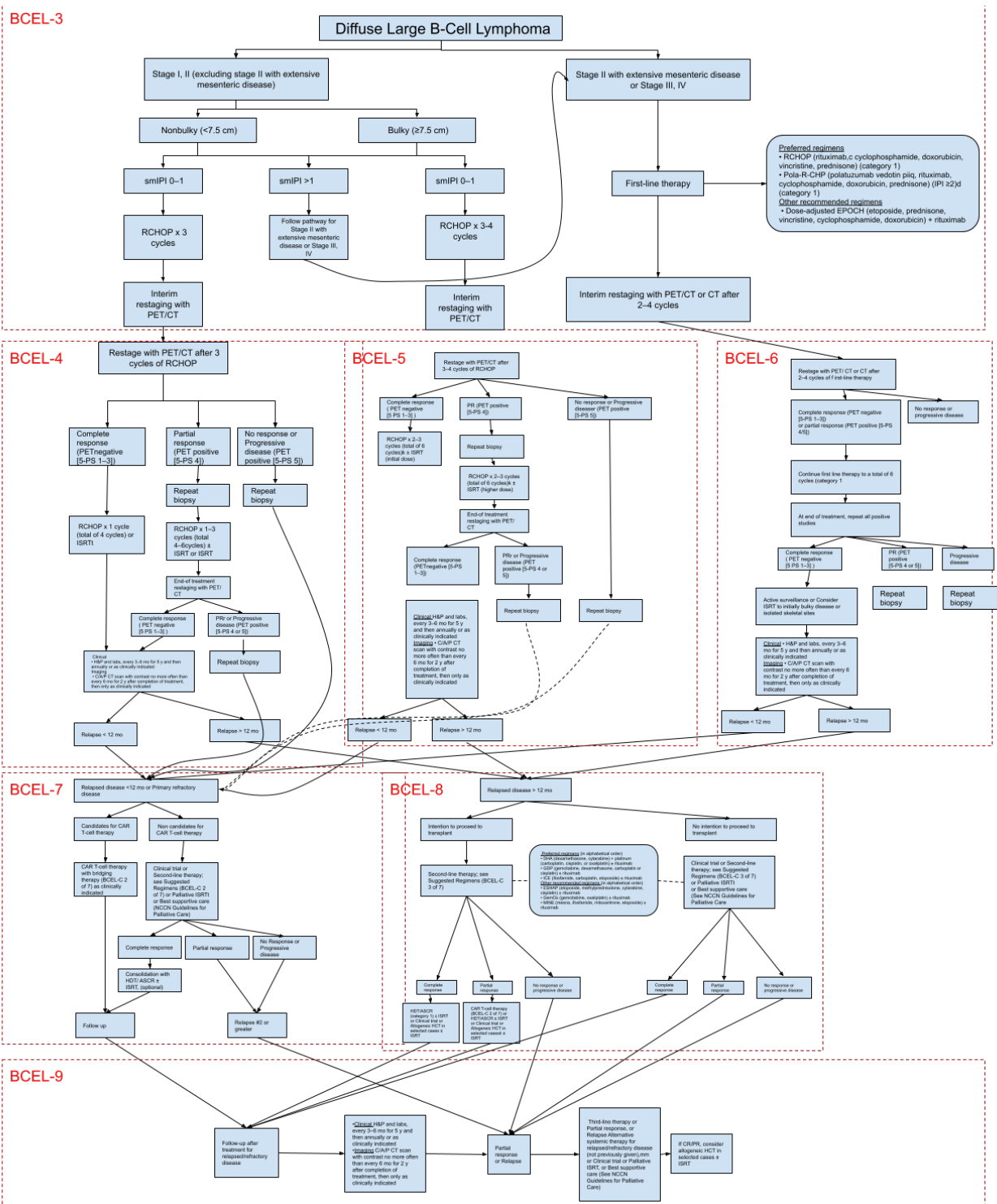
- Pacienții cu DLBCL care nu prezintă evenimente la 2 ani au o supraviețuire globală identică cu cea a populației generale, subliniind necesitatea de a monitoriza în mod specific boala doar în această perioadă timpurie.

- Se recomandă o anamneză și o examinare fizică atentă la fiecare 3 luni timp de 1 an, la fiecare 6 luni timp de încă 2 ani și apoi o dată pe an, cu atenție la dezvoltarea de tumori secundare sau alte efecte secundare pe termen lung ale chimioterapiei [V, D]. Hemoleucograma trebuie efectuată la 3, 6, 12 și 24 de luni, apoi doar dacă este necesar pentru evaluarea simptomelor suspecte sau a constatărilor clinice la acei pacienți apti pentru continuarea tratamentului [V, C].

- Examinările radiologice minime la 6, 12 și 24 de luni de la încheierea tratamentului prin tomografie computerizată sunt o practică obișnuită, dar nu există dovezi definitive că imagistica de rutină la pacienții aflați în remisiune completă oferă vreun avantaj în ceea ce privește rezultatele, iar aceasta poate crește incidența tumorilor maligne secundare [V, D].

- Nu se recomandă supravegherea de rutină cu scanare PET [V, E]. Pacienții cu risc ridicat, cu opțiuni curative, pot impune o evaluare mai frecventă.

VII. Reprezentare schematică/arbore de decizie



VIII. Referințe

1. National Comprehensive Cancer Network, „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas“, Version 1.2025, Plymouth Meeting (PA): NCCN, 2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
2. Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C. *et al.*, „Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project“, *Blood*, 2010, 116, pp. 3724–3734.
3. Morton, L.M., Slager, S.L., Cerhan, J. R. *et al.*, „Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project“, *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2014, pp. 130–144.
4. „Bacterial Infection and Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma: Interactions between Pathogen, Host and the Tumor Environment“, accesat în 15 aprilie 2025, <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7372>.
5. Larsson S.C., Wolk A., „Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of prospective studies“, *European Journal of Cancer*, 1 noiembrie 2011, 47(16), pp. 2422–2430.
6. Schüz J., Erdmann F., „Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview“, *Archives of Medical Research*, 1 noiembrie 2016, 47(8), pp. 607–614.
7. Wang S.S., Slager S.L., Brennan P., Holly E.A., De Sanjose S., Bernstein L. *et al.*, „Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)“, *Blood*, 15 aprilie 2007, 109(8), pp. 3479–3488.
8. „Helicobacter pylori Infection and Gastric Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199405053301803>
9. Carbone A., Vaccher E., Ghoghini A., „Hematologic cancers in individuals infected by HIV“, *Blood*, 17 februarie 2022, 139(7), pp. 995–1012.
10. *Journal of Viral Hepatitis*, Wiley Online Library, 15 aprilie 2025, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12892>.
11. Li W., „The 5th Edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors“, în Li W. (ed.), *Leukemia*, Brisbane (Australia), Exon Publications, 2022, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586208/>.
12. „A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma“, *PNAS*, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1732008100>.
13. Sánchez-Beato M., Méndez M., Guirado M., Pedrosa L., Sequero S., Yanguas-Casás N. *et al.*, „A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas“, *Clin Transl Oncol*, 1 mai 2024, 26(5), pp. 1043–1062.
14. Tilly H., Gomes Da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopez-Guillermo A. *et al.*, „Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Annals of Oncology*, septembrie 2015, 26, pp. v116–125.
15. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., Johnson C.A., Phelan J.D., Wang J.Q. *et al.*, „Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma“, *N Engl J Med.*, 24 august 2023, 389(8), pp. 673–685, doi:10.1056/NEJM-Mra2303187. PMID: 37632200.
16. Lodhi N., Tun M., Nagpal P., Inamdar A.A., Ayoub N.M., Siyam N. *et al.*, „Biomarkers and novel therapeutic approaches for diffuse large B-cell lymphoma in the era of precision medicine“, *Oncotarget*, 3 noiembrie 2020, 11(44), pp. 4045–4073.

17. Oki Y., Noorani M., Lin P., Davis R.E., Neelapu S.S., Ma L. *et al.*, „Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience“, *British Journal of Haematology*, 2014, 166(6), pp. 891–901.
18. Anderson J.J., Fordham S., Overman L., Dignum H., Wood K., Proctor S.J. *et al.*, „Immunophenotyping of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) defines multiple sub-groups of germinal centre-like tumours displaying different survival characteristics“, *International Journal of Oncology* 1 noiembrie 2009, 35(5), pp. 961–971.
19. Bienz M., Ramdani S., Knecht H., „Molecular Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma: Past, Present, Future“, *International Journal of Molecular Sciences*, ianuarie 2020, 21(18), p. 6623.
20. Syrykh C., Proietto V.D., Brion E., Copie-Bergman C., Jardin F., Dartigues P. *et al.*, „MYC Rearrangement Prediction From LYSA Whole Slide Images in Large B-Cell Lymphoma: A Multicentric Validation of Self-supervised Deep Learning Models“, *Modern Pathology*, 1 decembrie 2024, 37(12), [https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952\(24\)00190-X/abstract](https://www.modernpathology.org/article/S0893-3952(24)00190-X/abstract)
21. Marwah N., Satiza M., Dalal N., Atri S., Gupta M., Singh S. *et al.*, „Optimal panel of immunohistochemistry for the diagnosis of B-cell non-Hodgkin lymphoma using bone marrow biopsy: a tertiary care center study“, *Blood Research*, 31 martie 2021, 56(1), pp. 26–30.
22. Huang S., Nong L., Wang W., Liang L., Zheng Y., Liu J. *et al.*, „Prognostic impact of diffuse large B-cell lymphoma with extra copies of MYC, BCL2 and/or BCL6: comparison with double/triple hit lymphoma and double expressor lymphoma“, *Diagnostic Pathology*, 17 iulie 2019, 14(1), p. 81.
23. „Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab“, Akyurek, 2012, Cancer, Wiley Online Library, <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.27396>.
24. Lichtman M.A., Kaushansky K., Prchal J.T., Levi M.M., Burns L.J., Armitage J.O. *et al.*, „Cancer: Principles and Practice of Oncology“, ed. 10, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
25. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E., Ma C., Lossos I.S., Rosenwald A. *et al.*, „Gene expression profiling of non-Hodgkin lymphomas“, *Nature*, 3 februarie 2000, 403(6769), pp. 503–511, doi:10.1038/35000501.
26. Warnnissorn N., Kanitsap N., Niparuck P., Boonsakan P., Kulalert P., Limvorapitak W. *et al.*, „Adding MYC/BCL2 double expression to NCCN-IPI may not improve prognostic value to an acceptable level“, *Blood Res.*, 19 februarie 2024, 59(1), p. 2, doi:10.1007/s44313-024-00006-w.
27. Shi Y., Xu Y., Shen H., Jin J., Tong H., Xie W., „Advances in biology, diagnosis and treatment of DLBCL“, *Ann Hematol.*, 1 septembrie 2024, 103(9), pp. 3315–3334, doi:10.1007/s00277-024-05880-z.SpringerLink.
28. Piccaluga P.P., Paolini S. (editori), *Advances in hematological malignancies*, Norderstedt: BoD – Books on Demand, 2024, 156 p.
29. Zhuang Y., Che J., Wu M., Guo Y., Xu Y., Dong X. *et al.*, „Altered pathways and targeted therapy in double hit lymphoma“, *J Hematol Oncol.*, 18 martie 2022, 15(1), p. 26, doi:10.1186/s13045-022-01249-9.
30. Lodhi N., Tun M., Nagpal P., Inamdar A.A., Ayoub N.M., Siyam N. *et al.*, „Biomarkers and novel therapeutic approaches for diffuse large B-cell lymphoma in the era of precision medicine“, *Oncotarget*, 3 noiembrie 2020, 11(44), pp. 4045–4073, doi:10.18632/oncotarget.27785.
31. Klanova M., Klener P., „BCL-2 proteins in pathogenesis and therapy of B-cell non-Hodgkin lymphomas“, *Cancers (Basel)*, 10 aprilie 2020, 12(4), p. 938, doi:10.3390/cancers12040938.
32. Lodhi N., Tun M., Nagpal P., Inamdar A.A., Ayoub N.M., Siyam N. *et al.*, „Biomarkers and novel therapeutic approaches for diffuse large B-cell lymphoma in the era of precision medicine“, *Oncotarget*, 3 noiembrie 2020, 11(44), pp. 4045–4073, doi:10.18632/oncotarget.27785.
33. Chan J.Y., Somasundaram N., Grigoropoulos N., Lim F., Poon ML, Jeyasekharan A, *et al.*, „Evolving therapeutic landscape of diffuse large B-cell lymphoma: challenges and aspirations“, *Discov Oncol.*, 19 iulie 2023, 14(1), p. 132, doi:10.1007/s12672-023-00754-8.
34. Cutmore N.H., Krupka J.A., Hodson D.J., „Genetic profiling in diffuse large B-cell lymphoma: the promise and the challenge“, *Mod Pathol.*, ianuarie 2023, 36(1), p. 100007, doi:10.1016/j.modpat.2022.100007.

35. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E. *et al.*, „Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification“, *J Clin Oncol.*, 20 septembrie 2014, 32(27), pp. 3059–3068.
36. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R. *et al.*, „The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms“, *Blood*, 19 mai 2016, 127(20), pp. 2375–2390, doi:10.1182/blood-2016-01-643569. PMID: 25841712.
37. Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., Quintanilla-Martinez L., Swerdlow S.H., Anderson K.C. *et al.*, „The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee“, *Blood*, 15 septembrie 2022, 140(11), pp. 1229–1253.
38. Elamir Y., Elazab M., Owis A.S., Elsayed H.F., „PET/CT and bone marrow biopsy (BMB) in evaluating bone marrow in lymphoma“, *Egypt J Radiol Nucl Med.*, 2020, 51(1), p. 201, doi:10.1186/s43055-020-00318-8.
39. Ferreri A.J.M., Illerhaus G., Doorduijn J.K., Auer D.P., Bromberg J.E.C., Calimeri T. *et al.*, „Primary central nervous system lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann Oncol.*, 14 mai 2024, S0923-7534(23)05074-3, doi:10.1016/j.annonc.2023.11.010. PMID: 38839484.
40. Au K.L.K., Latonas S., Shameli A., Auer I., Hahn C., „Cerebrospinal fluid flow cytometry: utility in central nervous system lymphoma diagnosis“, *Can J Neurol Sci.*, mai 2020, 47(3), pp. 382–388, doi:10.1017/cjn.2020.22. PMID: 32228724.
41. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M., Kansara R., Villa D., Sehn L.H. *et al.*, „CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP“, *J Clin Oncol.*, 10 septembrie 2016, 34(26), pp. 3150–3156, doi:10.1200/JCO.2015.65.6520. PMID: 27382100.
42. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., Smithers D.W., Tubiana M., „Report of the Committee on Hodgkin’s Disease Staging Classification“, *Cancer Res.*, 1971, 31(11), pp. 1860–1861.
43. Maurer M.J., „The International Prognostic Index in aggressive B-cell lymphoma“, *Haematologica*, noiembrie 202, 108(11), pp. 2874–2879, doi:10.3324/haematol.2023.284070. PMID: 37916449.
44. Jelacic J., Juul-Jensen K., Bukumiric Z., Clausen M.R., Al-Mashhadi A.L., Pedersen R.S. *et al.*, „Prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based comparison and validation study of multiple models“, *Blood Cancer J.*, 2023, 13(1) p.157, doi:10.1038/s41408-023-00930-7. PMID: 37833260.
45. Lakshmaiah K.C., Asati V., Babu K.G., Jacob L.A., Suresh T.M., Lokanatha D. *et al.*, „Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma“, *Eur J Haematol.*, iunie 2018, 100(6), pp. 644–648, doi:10.1111/ejh.13027. PMID: 29411477.
46. Pfreundschuh M., „How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood*, 9 decembrie 2010, 116(24), pp. 5103–5110, doi:10.1182/blood-2010-07-259333. PMID: 20805363.
47. Kim Y., Kim S.J., Kim W.S., Kim S.J., Kim S.H., Kim H.J., *et al.*, „Predictive parameters of febrile neutropenia and clinical significance of G-CSF receptor signaling pathway in the development of neutropenia during R-CHOP chemotherapy with prophylactic pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma“, *Cancer Res Treat.*, octombrie 2022, 54(4), pp. 1256–1267, doi:10.4143/crt.2021.944. PMID: 35044265.
48. Rojek A.E., Smith S.M., „Evolution of therapy for limited stage diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood Cancer J.*, 2022, 12(3), p. 33, doi:10.1038/s41408-021-00596-z.
49. Argentiero A., Andriano A., Marziliano D., Desantis V., „Navigating Lymphomas through BCR Signaling and Double-Hit Insights: Overview“, *Hematology Reports*, martie 2024, 16(1), pp. 164–178.
50. Abrisqueta P., „New Insights into First-Line Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Are We Improving Outcomes?“, *Journal of Clinical Medicine*, ianuarie 2024, 13(7), p. 1929.
51. D’Alò F., Bellesi S., Maiolo E., Alma E., Bellisario F., Malafronte R. *et al.*, „Novel Targets and Advanced Therapies in Diffuse Large B Cell Lymphomas“, *Cancers*, ianuarie 2024, 16(12), p. 2243.

52. Hayden A.R., Tonseth P., Lee D.G., Villa D., Gerrie A.S., Scott D.W. *et al.*, „Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach“, *Blood*, 10 decembrie 2020, 136(24), pp. 2803–2811.
53. „Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study“, *Blood Advances*, American Society of Hematology, <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/19/3862/476720/Outcomes-after-first-line-immunochemotherapy-for>.
54. Hawkes E.A., Barraclough A., Sehn L.H., „Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood*, 10 februarie 2022, 139(6), pp. 822–834, doi:10.1182/blood.2021013998.
55. Eich H.T., Pepper N.B., Oertel M., „Evolution of radiation fields from involved field to involved site – A summary of the current guidelines by the International Lymphoma Radiation Oncology Group“, *Lymphatics*, 2023, 1(3), pp. 262–272, doi:10.3390/lymphatics1030017.
56. Specht L., Yahalom J., Illidge T., Berthelsen A.K., Constine L.S., Eich H.T. *et al.*, „Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: Field and dose guidelines from the ILROG“, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 1 ianuarie 2021, 109(2), pp. 353–365, doi:10.1016/j.ijrobp.2020.09.031.
57. Pinnix C.C., Dabaja B.S., Ahmed M.A., Strati P., Romaguera J.E., Fowler N.H. *et al.*, „Single-arm phase 2 study of PET-adapted radiation therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma“, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*, martie 2019, 19(3), pp. 163–169.e6, doi:10.1016/j.clml.2018.09.002. PMID: 30360985.
58. Vitolo U., Chiappella A., Ferreri A.J.M., Martelli M., Baldi I., Balzarotti M. *et al.*, „First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial“, *J Clin Oncol.*, 2011, 29(20), pp. 2766–2772, doi:10.1200/JCO.2010.31.4187.
59. Phan J., Mazloom A., Medeiros L.J. *et al.*, „Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy“, *J Clin Oncol.*, 2010, 28(27), pp. 4170–4176, doi:10.1200/JCO.2010.28.1825.
60. Vitolo U., Chiappella A., Ferreri A.J.M., Martelli M., Baldi I., Balzarotti M. *et al.*, „First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial“, *J Clin Oncol.*, 10 iulie 2011, 29(20), pp. 2766–2772, doi:10.1200/JCO.2010.31.4187. PMID: 21482186.
61. Adams H.J.A., Kwee T.C., de Keizer B., Fijnheer R., de Klerk J.M.H., Nievelstein R.A.J., „FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis“, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, martie 2014, 41(3), pp. 565–574, doi:10.1007/s00259-013-2612-5. PMID: 24297328. PMCID: PMC4700081.
62. Wilson M.R., Eyre T.A., Martinez-Calle N., Ahearne M., Parsons K.E., Cwynarski K. *et al.*, „Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients“, *Blood*, 2022, 139(16), pp. 2499–511, doi:10.1182/blood.2021014893.
63. Bobillo S., Joffe E., Sermer D., Mondello P., Ghione P., Caron P.C. *et al.*, „Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse“, *Blood Cancer J.*, 2021, 11(6), pp. 113, doi:10.1038/s41408-021-00596-z.
64. Sermer D., Batlevi C., Palomba M.L., Shah G., Lin R.J., Perales M.A. *et al.*, „Outcomes in patients with DLBCL treated with commercial CAR T cells compared with alternate therapies“, *Blood Advances*, 1 octombrie 2020, 4(19), pp. 4669–2678.
65. Jacobsen E.D., Sharman J.P., Oki Y., Advani R.H., Winter J.N., Bello C.M. *et al.*, „Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression“, *Blood*, 26 februarie 2015, 125(9), pp. 1394–1402.
66. Chao N.J., Rosenberg S.A., Horning S.J., „CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma“, *Blood*, 1 octombrie 1990, 76(7), pp. 1293–1298.

67. Mey U.J., Orlopp K.S., Flieger D., Strehl J.W., Ho A.D., Hensel M. *et al.*, „Dexamethasone, High-Dose Cytarabine, and Cisplatin in Combination with Rituximab as Salvage Treatment for Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma“, *Cancer Investigation*, 1 ianuarie 2006, 24(6), pp. 593–600.
68. Mey U.J., Orlopp K.S., Flieger D., Strehl J.W., Ho A.D., Hensel M. *et al.*, „Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma“, *Cancer Invest.*, octombrie 2006, 24(6), pp. 593–600, doi:10.1080/07357900600814490. PMID: 16982464.
69. Gopal A.K., Press O.W., Shustov A.R., Petersdorf S.H., Gooley T.A., Daniels J.T. *et al.*, „Efficacy and Safety of Gemcitabine (G), Carboplatin (C), Dexamethasone (D), and Rituximab (R) in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma: A Prospective Multi-center Phase II Study of by the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC)“, *Leuk Lymphoma*, august 2010, 51(8), pp. 1523–1529.
70. Abramson J.S., Ku M., Hertzberg M., Huang H.Q., Fox C.P., Zhang H. *et al.*, „Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STAR-GLO): a global phase 3, randomised, open-label trial“, *The Lancet*, 16 noiembrie 2024, 404(10466), pp. 1940–1954.
71. Budde L.E., Olszewski A.J., Assouline S., Lossos I.S., Diefenbach C., Kamdar M. *et al.*, „Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: a phase 1b/2 trial“, *Nat Med.*, ianuarie 2024, 30(1), pp. 229–239.
72. Wang M., Fowler N., Wagner-Bartak N., Feng L., Romaguera J., Neelapu S.S. *et al.*, „Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial“, *Leukemia*, septembrie 2013, 27(9), pp. 1902–1909.
73. Rigacci L., Fabbri A., Puccini B., Chitarrelli I., Chiappella A., Vitolo U. *et al.*, „Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma“, *Cancer*, 2010, 116(19), pp. 4573–4579.
74. Corazzelli G., Capobianco G., Arcamone M., Ballerini P.F., Iannitto E., Russo F. *et al.*, „Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma“, *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2009, 64(5), pp. 907–916, doi:10.1007/s00280-009-0941-9. PMID: 19219604.
75. Sehn L.H., Herrera A.F., Flowers C.R., Kamdar M.K., McMillan A., Hertzberg M. *et al.*, „Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma“ *JCO*, 10 ianuarie 2020, 38(2), pp. 155–165.
76. Morschhauser F., Flinn I.W., Advani R., Sehn L.H., Diefenbach C., Kolibaba K. *et al.*, „Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS)“, *Lancet Haematology*, mai 2019, 6, pp. e254–265.
77. „R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study“, *Haematologica*, <https://haematologica.org/article/view/5106>.
78. Crump M., Kuruvilla J., Couban S., MacDonald D.A., Kukreti V., Kouroukis C.T. *et al.*, „Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12“, *J Clin Oncol.*, 1 noiembrie 2014, 32(31), pp. 3490–3496, doi:10.1200/JCO.2013.53.9593.
79. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D., Portlock C., Straus D., Noy A. *et al.*, „Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood*, 15 mai 2004, 103(10), pp. 3684–3688.
80. Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N., Singh Gill D., Linch D.C., Trneny M. *et al.*, „Rituximab Maintenance Therapy After Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Relapsed CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma“, *JCO*, 20 decembrie 2012, 30(36), pp. 4462–4469.

81. Mounier N., Gnaoui T.E., Tilly H., Canioni D., Sebban C., Casasnovas R.O. *et al.*, „Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013 Nov 1, 98(11), pp. 1726–1731.
82. Lignon J., Sibon D., Madelaine I., Brice P., Franchi P., Briere J. *et al.*, „Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) Is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma“ *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 1 august 2010, 10(4), pp. 262–269.
83. Duell J., Abrisqueta P., Andre M., Gaidano G., Gonzales-Barca E., Jurczak W. *et al.*, „Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study“, *Haematologica*, 2024, 109(2), pp. 553–566.
84. Wilson W.H., Young R.M., Schmitz R., Yang Y., Pittaluga S., Wright G. *et al.*, „Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma“, *Nat Med.*, august 2015, 21(8), pp. 922–926.
85. Czuczman M.S., Trněný M., Davies A., Rule S., Linton K.M., Wagner-Johnston N. *et al.*, „A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma“, *Clin Cancer Res.*, 1 august 2017, 23(15), pp. 4127–4137, doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2818.
86. „Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116133>.
87. Gopal A.K., Press O.W., Shustov A.R., Petersdorf S.H., Gooley T.A., Daniels J.T. *et al.*, „Efficacy and Safety of Gemcitabine (G), Carboplatin (C), Dexamethasone (D), and Rituximab (R) in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma: A Prospective Multi-center Phase II Study of by the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC)“, *Leuk Lymphoma*, august 2010, 51(8), pp. 1523–1529.
88. Thieblemont C., Phillips T., Ghesquieres H., Cheah C.Y., Clausen M.R., Cunningham D. *et al.*, „Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell–Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial“, *J Clin Oncol.*, 20 aprilie 2023, 41(12), pp. 2238–2247.
89. Velasquez W.S., McLaughlin P., Tucker S., Hagemester F.B., Swan F., Rodriguez M.A. *et al.*, „ESHAP – an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study“, *JCO*, iunie 1994, 12(6), pp. 1169–1176.
90. „Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma“, *Blood*, American Society of Hematology, <https://ashpublications.org/blood/article/141/19/2307/494672/Five-year-follow-up-of-ZUMA-1-supports-the>.
91. Dickinson M.J., Carlo-Stella C., Morschhauser F., Bachy E., Corradini P., Iacoboni G. *et al.*, „Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, 14 decembrie 2022, 387(24), pp. 2220–2231.
92. Caimi P.F., Ai W.Z., Alderuccio J.P., Ardeshtna K.M., Hamadani M., Hess B. *et al.*, „Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study“, *Haematologica*, 2024, 109(4), pp. 1184–1193.
93. Corazzelli G., „Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma“, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1 ianuarie 2009, https://www.academia.edu/125477576/Long_term_results_of_gemcitabine_plus_oxaliplatin_with_and_without_rituximab_as_salvage_treatment_for_transplant_ineligible_patients_with_refractory_relapsing_B_cell_lymphoma.
94. Wang M., Fowler N., Wagner-Bartak N., Feng L., Romaguera J., Neelapu S.S. *et al.*, „Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial“, *Leukemia*, septembrie 2013, 27(9), pp. 1902–1909.

95. Rigacci L., Fabbri A., Puccini B., Chitarrelli I., Chiappella A., Vitolo U. *et al.*, „Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma“, *Cancer*, 2010, 116(19), pp. 4573–4579.
96. (PDF) „Rituximab and ICE as 2nd line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory DLBL“, ResearchGate, 22 octombrie 2024, https://www.researchgate.net/publication/8906880_Rituximab_and_ICE_as_2nd_line_therapy_before_autologous_stem_cell_transplantation_for_relapsed_or_primary_refractory_DLBL
97. Martin A., „R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study“, *Haematologica*, 1 ianuarie 2008, https://www.academia.edu/117278275/R_ESHAP_as_salvage_therapy_for_patients_with_relapsed_or_refractory_diffuse_large_B_cell_lymphoma_the_influence_of_prior_exposure_to_rituximab_on_outcome_A_GEL_TAMO_study.
98. „Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12“, *Journal of Clinical Oncology*, <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.53.9593>
99. Mounier N., Gnaoui T.E., Tilly H., Canioni D., Sebban C., Casasnovas R.O. *et al.*, „Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial“, *Haematologica*, 1 noiembrie 2013, 98(11), pp. 1726–1731.
100. Lignon J., Sibon D., Madelaine I., Brice P., Franchi P., Briere J. *et al.*, „Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Oxaliplatin (R-DHAX) Is an Effective and Safe Salvage Regimen in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma“, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 1 august 2010, 10(4), pp. 262–269.
101. „Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707447>.
102. Jacobsen E.D., Sharman J.P., Oki Y., Advani R.H., Winter J.N., Bello C.M. *et al.*, „Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression“, *Blood*, 26 februarie 2015, 125(9), pp. 1394–1402.
103. Coiffier B., Lepage E., Brière J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R. *et al.*, „CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, 24 ianuarie 2002, 346(4), pp. 235–242.
104. Hutchings M., Morschhauser F., Iacoboni G., Carlo-Stella C., Offner F.C., Sureda A. *et al.*, „Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial“, *JCO*, 20 iunie 2021, 39(18), pp. 1959–1970.
105. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., Friedberg J.W., Trněný M., Sharman J.P. *et al.*, „Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, 26 ianuarie 2022, 386(4), pp. 351–363.
106. Jaeger U., Trněný M., Melzer H., Praxmarer M., Nawarawong W., Yehuda D.B. *et al.*, „Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial“, *Haematologica*, 1 iulie 2015, 100(7), pp. 955–963.
107. Delsol G., Lamant L., Mariamé B., Pulford K., Dastugue N., Brousset P. *et al.*, „A New Subtype of Large B-Cell Lymphoma Expressing the ALK Kinase and Lacking the 2, 5 Translocation“, *Blood*, 1 martie 1997, 89(5), pp. 1483–1490.
108. Reichard K.K., McKenna R.W., Kroft S.H., „ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: report of four cases and review of the literature“, *Modern Pathology*, 1 martie 2007, 20(3), pp. 310–319.

109. Zhang D., Denley R.C., Filippa D.A., Teruya-Feldstein J., „ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma with the t(2, 17)(p23, q23)“, *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*, martie 2009, 17(2), pp. 172–177, doi:10.1097/PAI.0b013e31818629a8. PMID: 19521280.
110. Rudzki Z., Rucińska M., Jurczak W., Skotnicki A.B., Maramorosz-Kurianowicz M., Mruk A. *et al.*, „ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: two more cases and a brief literature review“, *Pol J Pathol.*, 2005, 56(1), pp. 37–45. PMID: 15921012.
111. Beltran B.E., Castillo J.J., Morales D., Quinones P., Miranda R.N., Chavez J.C. *et al.*, „ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma: an aggressive clinicopathological entity“, *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(10), pp. 1990–1998, doi: 10.3109/10428194.2011.589857.
112. Lamant L., McCarthy K., d'Amore E., Klapper W., Nakagawa A., Fraga M. *et al.*, „Prognostic Impact of Morphologic and Phenotypic Features of Childhood ALK-Positive Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of the ALCL99 Study“, *JCO*, 10 decembrie 2011, 29(35), pp. 4669–4676.
113. Wilson W.H., Pittaluga S., Nicolae A., Camphausen K., Shovlin M., Steinberg S.M. *et al.*, „A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma“, *Blood*, 4 septembrie 2014, 124(10), pp. 1563–1569.
114. Pilichowska M., Pittaluga S., Ferry J.A., Hemminger J., Chang H., Kanakry J.A. *et al.*, „Clinicopathologic consensus study of gray zone lymphoma with features intermediate between DLBCL and classical HL“, *Blood Advances*, 11 decembrie 2017, 1(26), pp. 2600–2609.
115. Quintanilla-Martinez L., de Jong D., de Mascarel A., Hsi E.D., Kluin P., Natkunam Y. *et al.*, „Gray zones around diffuse large B cell lymphoma. Conclusions based on the workshop of the XIV meeting of the European Association for Hematopathology and the Society of Hematopathology in Bordeaux“, *France. J Hematopathol.*, 1 noiembrie 2009, 2(4), pp. 211–236.
116. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J. *et al.*, „Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, 11 aprilie 2013, 368(15), pp. 1408–1416.
117. Advani R.H., Ansell S.M., Abramson J.S., Chen R., Palmer J., Kim W.S. *et al.*, „Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: 3-year follow-up“, *Blood Adv.*, 26 septembrie 2023, 7(18), pp. 5272–5781, doi:10.1182/bloodadvances.2023009812.
118. Camus V., Rossi C., Sesques P., Lequesne J., Tonnelet D., Haioun C. *et al.*, „Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study“, *Blood Advances*, 7 octombrie 2021, 5(19), pp. 3862–3872.
119. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., Bouabdallah K., Walewski J., Majlis A. *et al.*, „Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170“, *Blood*, 13 iulie 2023, 142(2), pp. 141–145.
120. Savage K.J., „Primary mediastinal large B-cell lymphoma“, *Blood*, 1 septembrie 2022, 140(9), pp. 955–970.
121. Moskowitz C.H., Hamlin P.A., Maragulia J., Meikle J., Zelenetz A.D., „Sequential dose-dense R-CHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01–142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma“, *Blood*, 2010, 116(21), pp. 187–188.
122. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J. *et al.*, „Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, 11 aprilie 2013, 368(15), pp. 1408–1416.
123. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., Advani R., Chen C.C., Hessler J. *et al.*, „Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma“, *New England Journal of Medicine*, 11 aprilie 2013, 368(15), pp. 1408–1416.
124. Zinzani P.L., Santoro A., Gritti G., Brice P., Barr P.M., Kuruvilla J. *et al.*, „Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up“, *Blood Adv.*, 26 septembrie 2023, 7(18), pp. 5272–5280, doi:10.1182/bloodadvances.2023010254.

125. Sarkozy C. *et al.*, „Cause of death in follicular lymphoma in the first decade of the rituximab era: a pooled analysis of French and US cohorts“, *J Clin Oncol.*, 2019, 37(2), pp. 144–152, doi:10.1200/JCO.18.00400.
126. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. *et al.*, „Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann Oncol.*, 2015, 26 Suppl 5, pp. v116–v125, doi:10.1093/annonc/mdv304.
127. OncoAssist (n.d.), „NCCN treatment guidelines – DBL2“, https://webapp.oncoassist.com/public/index.php/nccn_treatment/get_nccn_template_details/DBL2.
128. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust (2019), „R-CHOP21 chemotherapy protocol (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisolone, Rituximab, Vincristine“, accesat la RCHOP(21)-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Prednisolone-Rituximab-Vincristine (21) Ver 1.2.
129. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust (n.d.), „R-CHOP14: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisolone, Rituximab, Vincristine 14“, accesat la RCHOP(14)-Cyclophosphamide-Doxorubicin-Prednisolone-Rituximab-Vincristine (14) Ver 1.2.
130. Oxford Haematology (n.d.), „L-48: CHOP14 plus or minus Rituximab“, National Health Service, accesat la R-CHOP-14.
131. OncoAssist (n.d.), „NCCN treatment guidelines – DBL42“, https://webapp.oncoassist.com/public/index.php/nccn_treatment/get_nccn_template_details/DBL42.
132. OncoAssist (n.d.), „NCCN Treatment Templates: DBL81“, https://webapp.oncoassist.com/public/index.php/nccn_treatment/get_nccn_template_details/DBL81.
133. Oxford Haematology (n.d.), „L-144: Pola-R-CHP proto“, <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-144-pola-r-chp.pdf>.
134. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, „PV-CHP: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Polatuzumab Vedotin, Prednisolone. Southampton: UHS“, <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/PV-CHP-Cyclophosphamide-doxorubicin-polatuzumab-vedotin-prednisolone.pdf>.
135. European Commission. (2022), „Community Register of Medicinal Products: Annex document“, Rezumatul Caracteristicilor Produsului – Polivy, accesat la Polivy, INN-polatuzumab vedotin.
136. SWAG Cancer Alliance, „Dose Adjusted (DA)-EPOCH-R: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Etoposide, Vincristine, Prednisolone, Rituximab“, Version 1, septembrie 2017, <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/DA-EPOCH-R1.pdf>.
137. Zhou S., Wang Y., Zhu Y., Liu X., Chen L., Wang Y. *et al.*, „Efficacy and safety of polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis“, *Am J Hematol.*, 2020, 95(11), pp. E295–E297, doi:10.1016/j.ajhg.2020.06.014.
138. SWAG Cancer Alliance, „(R) Mini-CHOP: Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone ± Rituximab“, Version 1, noiembrie 2019, <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/10/R-mini-CHOP.pdf>.
139. University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, „RCEOP: Cyclophosphamide, Etoposide, Prednisolone, Rituximab, Vincristine – Chemotherapy Protocol for Lymphoma“, Version 1.2, ianuarie 2015, <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lymphoma/RCEOP-Cyclophosphamide-Etoposide-Prednisolone-Rituximab-Vincristine-Ver-1.2.pdf>.
140. European Society for Medical Oncology (ESMO), „Significant OS Benefit with Glofitamab plus GemOx in Transplant-Ineligible Patients with Relapsed or Refractory DLBCL“, ESMO, 2024, <https://www.esmo.org/oncology-news/significant-os-benefit-with-glofitamab-plus-gemox-in-transplant-ineligible-patients-with-relapsed-or-refractory-dlbcl>.
141. ONCOassist, „NCCN Treatment Guidelines – DBL86“, https://webapp.oncoassist.com/public/index.php/nccn_treatment/get_nccn_template_details/DBL86.

142. Abramson J.S. *et al.*, „Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial“, *Lancet*, 2024, 404(10380), pp. 1940–1954, doi:10.1016/S0140-6736(24)01774-4.
143. Genentech, Inc., „Preparation and Administration of COLUMVI™ (glofitamab-gxbm)“, Genentech, <https://www.columvi-hcp.com/dosing-and-administration/preparation-administration.html>.
144. Oxford Haematology, „R-GemOx Chemotherapy Protocol“, *Oxford Haematology*, iulie 2022, <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-100-r-gem-ox.pdf>.
145. Hutchings M. *et al.*, „Glofitamab Step-Up Dosing Induces High Response Rates in Patients with Hard-to-Treat Refractory or Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. Presented at: 62nd ASH Annual Meeting and Exposition“, 5–8 decembrie 2020, <https://medically.roche.com/content/dam/pdmahub/restricted/haematology/ash-2020/ASH-2020-presentation-hutchings-glofitamab-step-up-dosing-induces-high-response-rates-in-patients-with-hard-to-treat-refractory.pdf>.
146. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): TA649, accesat în 7 februarie 2023, www.nice.org.uk.
147. Rezumatul caracteristicilor produsului (SmPC) pentru Bendamustină (Seacross), accesat în 7 februarie 2023, www.medicines.org.uk.
148. Rezumatul caracteristicilor produsului (SmPC) pentru Polatuzumab vedotin (Roche), accesat în 7 februarie 2023, www.medicines.org.uk.
149. Rezumatul caracteristicilor produsului (SmPC) pentru Rituximab (Roche), accesat în 7 februarie 2023, www.medicines.org.uk.
150. Sehn L.H. *et al.*, „Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma“, *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 30(2), pp. 155-165.
151. Budde L.E., Olszewski A.J., Assouline S. *et al.*, „Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: a phase 1b/2 trial“, *Nat Med*, 30, pp. 229–239 (2024), <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02726-5>.
152. „Treatment Guideline: Management of Infusion-Related Reactions and Cytokine-Release Syndrome for Patients Receiving Mosunetuzumab“, <https://www.gloshospitals.nhs.uk/healthcare-professionals/treatment-guidelines/mosunetuzumab-treatment-guideline/>.
153. „Lunsumio treatment guideline“, <https://www.lunsumio-hcp.com/>.
154. „Polivy treatment guideline“, <https://www.polivy.com/newly-diagnosed/rchp.html>.
155. European Medicines Agency – Polivy, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>.
156. Roche – Polivy (polatuzumab vedotin), <https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-d9403492-1a34-4547-bc1c-16927bde95ca>.
157. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 2.2025 – 10 februarie 2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
158. Salles G., Duell J., González Barca E. *et al.*, „Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study“, *Lancet Oncol.*, 2020, 21(7), pp. 978-988, doi:10.1016/S1470-2045(20)30225-4, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511983>.
159. „Monjuvi treatment guideline“, <https://www.monjuvihcp.com/>.
160. Macmillan Cancer Support, „Lenalidomide“, <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/lenalidomide>.
161. „Summary of Product Characteristics Cytarabine (Hospira)“, accesat în 16 ianuarie 2018, www.medicines.org.uk.
162. „Summary of Product Characteristics Cisplatin (Sandoz)“, accesat în 16 ianuarie 2018, www.medicines.org.uk.
163. Velasquez W.S., Cabanillas F., Salvador P. *et al.*, „Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high dose Ara-C and Dexamethasone (DHAP)“, *Blood*, 1988, 71(1), pp. 117-122.

164. Delarue R. *et al.*, „CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA“, *Blood*, 2013, 121, pp. 45-48.
165. Velasquez W.S., McLaughlin P., Tucker S., Hagemester F.B., Swan F., Rodriguez M.A., Romaguera J., Rubenstein E., Cabanillas F., „ESHAP – an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study“, *J Clin Oncol.*, iunie 1994, 12(6), pp. 1169–1176.
166. Harting R., Venugopal P., Gregory S.A., O'Brien T., Bogdanova E., „Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell nonHodgkin lymphoma“, *Clin Lymphoma Myeloma*, mai 2007, 7(6), pp. 406-412.
167. Kim M.K., Kim S., Lee S.S., Sym S.J., Lee D.H., Kim S.W., Jang S., Park C.J., Chi H.S., Huh J., Suh C., „Rituximab-ESHAP as a mobilization regimen for relapsed or refractory B-cell lymphomas: a comparison with ESHAP“, *Transfusion*, august 2007, 47(8), pp. 1447–1154.
168. Medcal GmbH, „Etoposide 20 mg/ml concentrate for solution for infusion. Summary of Product Characteristics (SmPC)“, ultima actualizare 01/02/2022, <https://www.medicines.org.uk/emc/>.
169. Pfizer Limited, „Solu-Medrone 500 mg or methylprednisolone sodium succinate for injection. Summary of Product Characteristics (SmPC)“, ultima actualizare 11/10/2021, <https://www.medicines.org.uk/emc/>.
170. Accord Healthcare Limited, „Cytarabine 20 mg/ml Solution for Injection/Infusion. Summary of Product Characteristics (SmPC)“, ultima actualizare 04/01/2021, <https://www.medicines.org.uk/emc/>.
171. Hospira UK Ltd., „Cisplatin 1 mg/ml Sterile Concentrate. Summary of Product Characteristics (SmPC)“, ultima actualizare 23/06/2021, <https://www.medicines.org.uk/emc/>.
172. Cooley L., Dendle C., Wolf J. *et al.*, „Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014“, *Intern Med J*, 2014, 44(12b). pp. 1350–1363.
173. Thames and Valley Cancer Alliance, „Cisplatin Hydration Schedules“.
174. Krens S.D. *et al.*, Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment“, *Lancet Oncol.*, 2019, 20, pp. e201–208.
175. „Summary of Product Characteristics Cisplatin (Hospira)“, www.medicines.org.uk,
176. „Summary of Product Characteristics Gemcitabine (Lilly)“, www.medicines.org.uk.
177. Baetz T. *et al.*, „Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non- toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease“, *Annals of Oncology* , 2003, 14. Pp. 1762–1767.
178. „Summary of Product Characteristics – Ifosfamide (Baxter Healthcare Ltd)“, www.medicines.org.uk.
179. „Summary of Product Characteristics – Carboplatin (Accord)“, www.medicines.org.uk
180. „Summary of Product Characteristics – Rituximab (Rixathon – Sandoz)“, www.medicines.org.uk.
181. „Summary of Product Characteristics – Etoposide (Accord)“, www.medicines.org.uk.
182. „Summary of Product Characteristics – Mesna (Baxter)“, www.medicines.org.uk.
183. Kewalramani T., Zelenetz A.D., Nimer S.D. *et al.*, „Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma“, *Blood*, 15 mai 2004, 103(10), pp. 3684-3688.
184. Küpfer A., Aeschlimann C., Wermuth B. *et al.*, „Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene blue“, *Lancet*, 26 martie 1994, 343(8900), pp. 763-764.
185. Moskowitz C.H., Bertino J.R., Glassman J.R. *et al.*, „Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: A highly effective cyto-reduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma“, *J Clin Oncol*, 17 decembrie 1999, 17(12), pp. 3776–3785.
186. Krens, S.D. *et al.*, „Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment“ *Lancet Oncol*, 2019, 20, pp. e201–208.
187. Ferreri, A.J.M. *et al.*, „MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial“, *Lancet Haematology*, 2021, 8(2), pp. E110–E121.

188. „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 2.2025“, 10 februarie 2025, MINE, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
189. Joyce R.M., Regan M., Ottaway J. *et al.*, „A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT)“, *Ann Oncol.*, 2003, 14 Suppl 1, pp. i21–i27, doi:10.1093/annonc/mdg705 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736227>.
190. NCCN Guidelines® for B-Cell Lymphomas V.3.2024.
191. Jacobsen E.D. *et al.*, *Blood*, 2015, 125(9), pp. 1394–1402.^a
192. Vitolo U. *et al.*, „Lenalidomide plus rituximab as first-line treatment in elderly frail patients with diffuse large B-cell lymphoma: FIL_ReRi phase 2 trial“, *Blood Cancer Journal*, 2023, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37418685>.
193. Nowakowski G.S. *et al.*, „Lenalidomide combined with rituximab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Phase II study“, *Journal of Clinical Oncology*, 2013, 31(33), pp. 3980–3985, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545991>.
194. Jacobsen E.D. *et al.*, „Addition of brentuximab vedotin to lenalidomide and rituximab in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma“, *Journal of Clinical Oncology*, 2025, <https://ascopost.com/news/january-2025/addition-of-brentuximab-vedotin-to-lenalidomide-rituximab-in-relapsed-or-refractory-dlbcl>.
195. Witzig, T.E. *et al.*, „A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma“, *Annals of Oncology*, vol. 26, nr. 8, pp. 1667–1677.
196. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. *et al.*, „Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is It a Valid Treatment Option?“, *Oncologist*, 2016, 21(9), pp. 1107–1112, doi:10.1634/theoncologist.2016-0103
197. „Chemotherapy Protocol: Lymphoma Lenalidomide-Rituximab (IV). Version 1“, octombrie 2020.
198. „NCCN Guidelines® for B-Cell Lymphomas V.3.2024“.
199. Wilson W.H. *et al.*, *Nat Med.* 2015, 21(8), pp. 922–926.^a
200. Celltrion Healthcare UK Limited, „Truxima 500mg concentrate for solution for infusion summary of product characteristics“, www.medicines.org.uk/emc/product/9701/smpc.
201. Accord Healthcare Limited, „Gemcitabine 1g powder for solution for infusion summary of product characteristics“, www.medicines.org.uk/emc/product/2490/smpc.
202. „Oxaliplatin 5mg/ml concentrate for solution for infusion summary of product characteristics“, www.medicines.org.uk/emc/product.3024/smpc.
203. Mounier N., Gnaoui T.W., Tilly H. *et al.*, „Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large b-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphoma study association trial“, *Haematological*, 2013, 98 (11), pp. 1726–1731.
204. „Summary of Product Characteristics Rituximab (Roche) Intravenous“, www.medicines.org.uk.
205. „Summary of Product Characteristics Rituximab (Roche) SC“, www.medicines.org.uk.
206. „NICE TA266 (Rituximab maintenance)“, www.nice.org.uk.
207. McLaughlin P. *et al.*, „Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma“, *JCO*, 1998, 16, pp. 2825–2833.
208. Van Oers *et al.*, „Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non- Hodgkin's lymphoma“, *JCO*, 2010, 28 (17), pp. 2853–2858.
209. Epcoritamab RCP, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepinkinly#product-info>.
210. Glofitamab RCP, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240527162439/anx_162439_ro.pdf.
211. Jeong A. Kim *et al.*, „Brentuximab vedotin in combination with lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the phase 3 ECHELON-3 study“, *JCO*, 42, LBA7005-LBA7005(2024), doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA7005.

212. European Medicines Agency – Zynlonta, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynlonta>.
213. „NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas V.1.2025“.
214. Kalakonda N., Maerevoet M., Cavallo F. *et al.*, „Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): A singlearm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial“, *Lancet Haematol*, 2020, 7, pp. e511– e522.
215. Abdul Razak A.R., Mau-Soerensen M., Gabrail N.Y. *et al.*, „First-in-class, first-in-human phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in patients with advanced solid tumors“, *J Clin Oncol*, 2016, 34, pp. 4142–4150.
216. „XPOVIO (selinexor) tablets, for oral use. Prescribing information. Karyopharm Therapeutics Inc.“.
217. Macmillan Cancer Support – Hyper-CVAD.
218. „Summary of Product Characteristics Vincristine (Hospira)“, www.medicines.org.uk.
219. „Summary of Product Characteristics Doxorubicin (Hospira)“, www.medicines.org.uk.
220. „Summary of Product Characteristics Cyclophosphamide (Sandoz)“, www.medicines.org.uk.
221. „Summary of Product Characteristics Etoposide (BMS)“, www.medicines.org.uk.
222. „NICE TA243 (Rituximab)“, [via www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
223. d'Amore F. *et al.*, ESMO Guidelines Committee, „Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Annals of Oncology*, 2015, 26 (Supplement 5), pp. v108– v115.
224. Michael Pfreundschuh, *et al.*, German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL), „Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL“, *Blood*, 2004, 104(3), pp. 626-633.
225. „Summary of Product Characteristics Vincristine (Hospira)“, www.medicines.org.uk.
226. „Summary of Product Characteristics Doxorubicin (Hospira)“, www.medicines.org.uk.
227. „Summary of Product Characteristics Etoposide (Medac)“, www.medicines.org.uk.
228. „Summary of Product Characteristics Methotrexate (Hospira)“, [via www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk).
229. „Summary of Product Characteristics Rituximab (Roche)“, www.medicines.org.uk.
230. „Summary of Product Characteristics Cyclophosphamide“, <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/SPCandPILs>.
231. „Summary of Product Characteristics Ifosfamide“, <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/SPCandPILs>.
232. Magrath I., Adde M., Shad A. *et al.*, „Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen“, *J Clin Oncol.*, 1996, 14, pp. 925-934.
233. „UK Lymphoma Group LY10 Protocol, Version 2.0“, septembrie 2002.
234. Daniels S., North London Cancer Network, „Dose adjustment for cytotoxics in hepatic impairment“, www.bopawebsite.org.uk.

