



# Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету

И.В. Поддубная<sup>✉1</sup>, Л.Г. Бабичева<sup>1</sup>, Е.А. Барях<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) – это гетерогенное орфанное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся агрессивным течением, на долю которого приходится 30–40% всех неходжкинских лимфом. Ежегодно в России диагностируется примерно 3 тыс. первичных случаев ДВККЛ. Тенденция к неуклонному росту заболеваемости во всем мире и быстро меняющийся ландшафт лечения с внедрением инновационных опций требуют актуализации эпидемиологических данных. Несмотря на более глубокое понимание лимфомагенеза и молекулярной гетерогенности ДВККЛ, стандартом 1-й линии терапии остается режим R-CHOP, который получают подавляющее большинство (74%) пациентов в России и мире. Эффективность такого подхода сильно варьирует и зависит от ряда клинических, биологических и генетических факторов. В настоящее время наиболее эффективной и простой прогностической моделью является Международный прогностический индекс (IPI), согласно которому примерно 20% пациентов относятся к промежуточной/высокой группе риска раннего прогрессирования (IPI3-5) и требуют модификации терапии. После проведения стандартной иммунохимиотерапии 1-й линии 60–70% пациентов с ДВККЛ достигают длительной ремиссии с потенциалом излечения. К сожалению, возникновение рецидива или констатация рефрактерности заболевания у оставшихся 40% пациентов обуславливают крайне неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости около 6 мес, с тенденцией к уменьшению с каждой последующей линией, обуславливая острую необходимость в разработке новых инновационных методов лечения пациентов с рецидивами ДВККЛ.

**Ключевые слова:** диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, эпидемиология, заболеваемость, рецидив, эффективность, прогноз

**Для цитирования:** Поддубная И.В., Бабичева Л.Г., Барях Е.А. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: штрихи к эпидемиологическому портрету. Современная Онкология. 2023;25(3). DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202402

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait. A review

Irina V. Poddubnaya<sup>✉1</sup>, Lali G. Babicheva<sup>1</sup>, Elena A. Bariakh<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a heterogeneous orphan lymphoproliferative disease with an aggressive course, which accounts for 30–40% of all non-Hodgkin lymphomas. Approximately 3,000 new cases of DLBCL are diagnosed annually in Russia. The trend towards a steady increase in DLBCL incidence worldwide and the rapidly changing treatment landscape with the introduction of innovative options require the updating of epidemiological data. Despite a deeper understanding of the lymphomagenesis and molecular heterogeneity of DLBCL, the R-CHOP regimen remains the first-line standard of care for the vast majority (74%) of patients in Russia and worldwide. The effectiveness of this approach varies greatly and depends on several clinical, biological, and genetic factors. Currently, the most effective and simple prognostic model is the International Prognostic Index (IPI), according to which approximately 20% of patients are at intermediate/high risk of early progression (IPI3-5) and require therapy modification. After the first-line standard immunochemotherapy, 60–70% of DLBCL patients achieve long-term remission with the potential for cure. However, the occurrence of relapse or refractory disease in the remaining 40% of patients is associated with an abysmal prognosis with a median overall survival of about 6 months, which tends to decrease with each subsequent line, warranting an urgent need for new innovative treatments for patients with relapsed DLBCL.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, epidemiology, incidence, relapse, efficacy, prognosis

**For citation:** Poddubnaya IV, Babicheva LG, Bariakh EA. Diffuse large B-cell lymphoma: strokes to the epidemiological portrait. A review. Journal of Modern Oncology. 2023;25(3). DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202402

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

<sup>✉</sup>Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0995-1801

**Д**иффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – это орфанная гетерогенная опухоль, которая происходит из В-клеток лимфоидной ткани, относится к группе неходжкинских лимфом (НХЛ) и является самым распространенным ее вариантом среди взрослого населения [1]. ДВККЛ отличается агрессивным течением и быстрым прогрессирующим, при этом на начальном этапе (в 1-й линии терапии) заболевание является потенциально излечимым, а в случае развития рецидива характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом [2]. Растущая заболеваемость ДВККЛ во всем мире и быстро меняющийся ландшафт лечения с недавним одобрением новых терапевтических опций диктуют необходимость оценки актуальных эпидемиологических данных.

На долю ДВККЛ приходится примерно 30–40% всех НХЛ, в возрасте до 18 лет частота этого варианта В-клеточной опухоли не превышает 10%, при этом число больных значительно увеличивается среди населения старше 50 лет. Медиана возраста составляет примерно 60 лет, мужчины и женщины болеют ДВККЛ почти с равной частотой [1].

Говоря об эпидемиологических особенностях ДВККЛ в мире, можно отметить, что частота новых случаев составляет 5,5 на 100 тыс. населения в год, а уровень смертности – 1,7 на 100 тыс. населения в год [3].

По данным опубликованного прогноза, с 2020 по 2025 г. абсолютное число пациентов с ДВККЛ в США увеличится с 29 108 до 32 443, а в странах Западной Европы (включая Францию, Германию, Италию, Испанию и Великобританию) – с 26 078 до 27 981, причем общий темп прироста в США составит 11%, а в странах Западной Европы – 7%, в старших возрастных группах прирост будет еще выше [4].

Стоит отметить, что в России отсутствует централизованный регистр лимфолифферативных заболеваний, позволяющий детально анализировать эпидемиологические данные по отдельным нозологическим единицам.

В Российской Федерации, по данным онкологического регистра за 2020 и 2021 г., заболеваемость НХЛ составила 10 112 и 9577 случаев соответственно [5, 6]. В 2022 г. число пациентов, взятых на учет с впервые в жизни установленным диагнозом НХЛ, достигло 14 798 с уровнем одногодичной летальности 17,4% [7]. Следует подчеркнуть, что более 1/2 (53%) пациентов на момент установления диагноза имеют трудоспособный возраст (20–65 лет), а среди 4326 умерших пациентов в 2021 г. трудоспособная популяция составила 42% (1839 летальных случаев) [6]. На долю ДВККЛ приходится примерно 30–40% всех НХЛ [1], что позволяет говорить об усредненном показателе – около 3 тыс. новых случаев ДВККЛ в год в России.

Среди всех вариантов В-крупноклеточных лимфом вариант ДВККЛ NOS/БДУ имеет наибольшую распространенность, составляя порядка 80–85% [2]. При этом GCB-подтип и non-GCB подтип ДВККЛ NOS встречаются в 50–60 и 40–50% случаев соответственно [2], double expressor лимфома (ДВККЛ с коэкспрессией с-MYC и BCL-2) – в 30% случаев [2]. Основываясь на литературных данных, усредненно популяция пациентов с ДВККЛ NOS в РФ может составлять 2,5 тыс. пациентов, среди них до 1,2 тыс. пациентов – с GCB подтипом, что также верно и для non-GCB подтипа, численность пациентов с double expressor лимфомой – примерно 750 пациентов.

В настоящее время наиболее часто в качестве терапии 1-й линии во всем мире применяется иммунохимиотерапия – R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) или R-СНОР-подобные режимы (R-СНОЕР, R-miniСНОР). Доля пациентов, получающих стандартные инициальные опции, составляет 74% [8]. Аналогичные результаты получены при анализе данных отечественной реальной клинической практики: в 1-й линии терапии режимы R-СНОР и R-СНОЕР получают 74,8% пациентов с ДВККЛ [9], что соответствует примерно 2100 пациентам среди выявленных впервые случаев ДВККЛ в год в Российской Федерации.

Хотя среди онкологов не существует стандартного определения излечения, в отношении пациентов, у которых достигнут полный ответ и чья безрецидивная выживаемость после лечения 1-й линии составляет более 2 лет, можно говорить о полном излечении от заболевания [10].

При текущих стандартных подходах 1-й линии до 60–70% пациентов с ДВККЛ достигают длительной ремиссии с потенциалом излечения [11, 12]. В 30–40% случаев первичной ДВККЛ констатируются неудачи терапии, которые включают первичную резистентность – у 10–15% и ранние рецидивы – у 20–25% больных [10, 13]. По данным исследования российской рутинной практики, несмотря на небольшую медиану наблюдения (15 мес), неудачи терапии 1-й линии ДВККЛ составили около 35% [9]. По данным регистра Волгоградской области, доля пациентов с неудачей терапии 1-й линии, которым назначено лечение 2-й и последующих линий, составило 29% [14], что согласуется с международными данными. Исходя из сказанного, представляется допустимым говорить о популяции в 1100 пациентов среди впервые выявленных случаев ДВККЛ в год в Российской Федерации, которые имеют рецидивирующее или рефрактерное течение ДВККЛ.

Таким образом, более чем у 1/3 больных с ДВККЛ возможности стандартной иммунохимиотерапии 1-й линии признаются неудовлетворительными. Но именно эффективность 1-й линии является определяющей для прогноза заболевания; лишь при достижении полного ответа и преодолении критического рубежа в 2 года (POD24) вероятность развития позднего рецидива становится минимальной, составляя в среднем 5–6%, а общая выживаемость при таком сценарии сопоставима с общепопуляционными данными [11, 15], в то время как возникновение рецидива или констатация рефрактерности заболевания обуславливают крайне неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости всего 5,9–6,3 мес при применении стандартных режимов химиотерапии [11, 15, 16].

В этой связи особое значение имеет стратификация первичных пациентов по уровню риска прогрессирования заболевания и выделение популяции неблагоприятного прогноза, которой необходима более эффективная терапия [17]. В ежедневной клинической практике доступен простой и удобный инструмент оценки риска прогрессирования заболевания – индекс IPI (международный прогностический индекс – МПИ), или другие прогностические клинические шкалы на его основе. Классический индекс IPI включает в себя 5 факторов неблагоприятного прогноза: возраст старше 60 лет, распространенные стадии заболевания (III или IV по классификации Ann Arbour), наличие более 1 экстра-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Бабичева Лали Галимовна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог высшей категории. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

**Барях Елена Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием гематологии и химиотерапии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. общей терапии фак-та дополнительного образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Lali G. Babicheva** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8290-5564

**Elena A. Bariakh** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, City Clinical Hospital №52, Pirogov Russian National Research Medical University

нодальной зоны, повышение уровня лактатдегидрогеназы и тяжелое общее состояние, соответствующее  $\geq 2$  баллам по шкале ECOG [17]. Наличие 3 и более факторов неблагоприятного прогноза (PI 3–5) говорит о промежуточном/высоком риске раннего прогрессирования, а 3-летняя общая выживаемость пациентов в этой популяции составляет 65%. В изолированной подгруппе высокого риска, соответствующей PI 4–5, 3-летняя общая выживаемость не превышает 59% [18]. По оценке данных существующих регистров, доля первичных пациентов с ДВККЛ, отнесенных к группе промежуточного/высокого риска (PI 3–5), составляет 14,8–23,1%, из них высокому риску прогрессирования (PI 4–5) подвержены 3,4–6,3% [19, 20], а крайне неблагоприятный прогноз, сочетающий наличие всех 5 факторов риска (PI-5), имеет 1% первичных пациентов с ДВККЛ [21]. В пересчете на число впервые выявленных пациентов в России группа промежуточного/высокого риска (PI 3–5) может насчитывать примерно 400 пациентов, а к когорте высокого риска (PI 4–5) можно отнести порядка 120 первичных пациентов.

При развитии рецидива ДВККЛ дальнейшая стратегия во многом зависит от возможности выполнить высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Режимы BR (бендамустин и ритуксимаб), R-GemOx (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин), SEPP (циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизолон), GDP (цисплатин, гемцитабин, дексаметазон, филграстим) являются наиболее часто применяемыми вариантами терапии для пациентов, которым невозможно выполнить аутоТГСК [1]. По данным литературы, прогноз пациентов, которым проведена аутоТГСК, значимо лучше в сравнении с теми, которым данная процедура не проводилась: 5-летняя общая выживаемость составила 53 и 32% соответственно, а у подавляющего большинства (88%) пациентов, не являющихся кандидатами на аутоТГСК, в течение 5 лет развился рецидив [22]. Даже проведение аутоТГСК не может считаться панацеей, и риск развития рецидива остается высоким и составляет 40–50%, причем в большинстве случаев он диагностируется в первый год после трансплантации [23, 24].

По данным регистров Западной Европы, 64% пациентов с рецидивами получают терапию 2-й линии [4], что соответствует примерно 700 пациентам с ДВККЛ в год в РФ. По данным анализа регистра Волгоградской области, доля пациентов с рецидивами/рефрактерной ДВККЛ, которые подходили под критерии и которым показано выполнение

высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК, составила лишь 17%, а фактическое число больных, которым выполнена аутоТГСК, – всего 7% [14]. Иными словами, подавляющее большинство (83%) пациентов, нуждающихся во 2-й линии терапии, по данным отечественных источников, не являются кандидатами на проведение аутоТГСК, что соответствует 580 случаям в год в России.

Рецидивы после 2-й линии терапии, по данным европейских регистров, встречаются в 45% случаев, из них 3-ю линию получают чуть более 1/2 пациентов (53%) [4]. При пересчете на абсолютное количество случаев ДВККЛ в год в России популяция нуждающихся в 3-й линии терапии должна составлять около 315 пациентов, при этом большинство из них не являются кандидатами на проведение аутоТГСК [14], что соответствует около 140 пациентам в год.

Таким образом, ДВККЛ является орфанным заболеванием и представляет собой агрессивную НХЛ, которая в случае рецидива или рефрактерного течения имеет крайне неблагоприятный прогноз с медианой общей выживаемости во 2-й линии около 6 мес, а на более поздних линиях терапии – 4,4 мес, что также потенциально говорит о высокой потребности в инновационных методах терапии [25].

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Проект клинических рекомендаций 2022 «Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта». Режим доступа: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022>. Ссылка активна на 15.05.2023 [Draft clinical guidelines 2022 "Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma." Available at: <https://rusoncohem.ru/klinrec/agressivnye-nefollikulyarnye-limfomy-proekt-2021-2022>. Accessed: 15.05.2023 (in Russian)].
2. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842–58. DOI:10.1056/NEJMra2027612
3. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: NHL – Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>. Accessed: 15.05.2023.
4. Kanas G, Ge W, Quek RGW, et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leukemia Lymphoma*. 2022;63(1):54–63. DOI:10.1080/10428194.2021.1975188
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2020 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2021 (in Russian)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2022 (in Russian)].
7. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2023 [Sostoiannie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow, 2023 (in Russian)].
8. Ghesquieres H, Cherblanc F, Belot A, et al. P1186: A large French real world multicentric prospective cohort of patients with lymphoma (REALYSA): description of the diffuse large B cell lymphoma patients in real world in France. *Hemasphere*. 2022;6 (Suppl.):1072–3. DOI:10.1097/01.HS9.0000847608.68270.ea
9. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Первая линия терапии агрессивных неходжкинских лимфом в Российской клинической практике: данные исследования EQUILIBRIUM. *Онкогематология*. 2020;15(2):10–8 [Babicheva LG, Poddubnaya IV. The first-line therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in Russian clinical practice: data from the EQUILIBRIUM study. *Oncohematology*. 2020;15(2):10–8 (in Russian)].
10. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32:1066–73.

11. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
12. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5027-33. DOI:10.1200/JCO.2005.09.137
13. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2018;31:209-16. DOI:10.1016/j.beha.2018.07.014.
14. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(2):154-64 [Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemo-Immunotherapy Issues. *Clinical Oncohematology*. 2019;12(2):154-64 (in Russian)].
15. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1822-7.
16. Wang S, Wang L, Hu J, Qian W. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a multicenter real-world study in China. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(3):229-39.
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94. DOI:10.1056/NEJM199309303291402
18. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*. 2020;135(23):2041-8. DOI:10.1182/blood.2019002729
19. Knauf W, Abenhardt W, Mohm J, et al. Similar effectiveness of R-CHOP-14 and -21 in diffuse large B-cell lymphoma-data from the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. *Eur J Haematol*. 2019;103(5):460-71. DOI:10.1111/ejh.13295
20. Wu JQ, Song YP, Su LP, et al. Three-year Follow-up on the Safety and Effectiveness of Rituximab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma in Real-World Clinical Settings in China: A Prospective, Multicenter, Noninterventional Study. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(15):1767-75. DOI:10.4103/0366-6999.237401
21. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3-5) treated with front-line R-CODOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1251-9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.016
22. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333:1540-5.
23. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, 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. *J Clin Oncol*. 2012;30:4462-9.
24. Von Matt S, Bacher U, Banz Y, et al. Outcome of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Relapsing after Autologous Transplant before Availability of CAR-T Cell Treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2023;15(1):e2023025. DOI:10.4084/MJHID.2023.025
25. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7. DOI:10.1038/bmt.2015.213