



DOI: 10.5281/zenodo.17508710

UDC: 616.42-006.441-08:575

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL LIMFOMULUI DIFUZ CU CELULE MARI B: SCHIMBAREA PARADIGMEI DE TRATAMENT

UPDATES IN THE TREATMENT OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: CHANGING THE TREATMENT PARADIGM

Victor Tomacinschii^{1,2}, Cristina Dudnic², Sanda Buruiană¹, Maria Robu¹

¹ Disciplina de hematologie, Departament Medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

² Departament Hematologie, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova.

Rezumat

Obiective. Limfomul difuz cu celule B mari (LDCMB) este cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin, caracterizată printr-o heterogenitate clinică, genetică și evolutivă importantă. Scopul acestui articol este de a sintetiza cele mai recente evoluții în tratamentul LDCMB, atât în prima linie, cât și în recăderi, și de a evidenția necesitățile clinice nesatisfăcute ale pacienților.

Metode. A fost realizată o analiză a literaturii recente prin consultarea bazelor de date științifice (PubMed, HINARI, Google Scholar), fiind selectate studii clinice, articole de sinteză și ghiduri relevante pentru evaluarea progreselor terapeutice în LDCMB, cu accent pe terapiile de primă linie și cele utilizate în recidivă sau boală refractară.

Rezultate. Regimul R-CHOP a rămas standardul în prima linie timp de decenii, fără îmbunătățiri semnificative. Recent, adăugarea polatumumab vedotin în schema R-pola-CHP a demonstrat o eficiență superioară față de R-CHOP în supraviețuirea fără progresie și fără evenimente. În recidivele precoce și formele refractare, terapiile CAR-T, precum axicabtagene ciloleucl și lisocabtagene maraleucl, au arătat o eficacitate mai bună decât transplantul autolog de celule stem.

Concluzii. Deși noile terapii au adus beneficii clare în anumite subgrupuri de pacienți cu LDCMB, o parte considerabilă nu răspunde adecvat. Acest fapt subliniază necesitatea continuării cercetărilor pentru îmbunătățirea strategiilor terapeutice personalizate.

Cuvinte-cheie: Limfom difuz cu celule mari B, terapie țintită, tratament, terapii emergente

Summary

Objectives. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of non-Hodgkin lymphoma, characterized by substantial clinical, genetic, and biological heterogeneity. This review aims to summarize recent advances in the management of DLBCL, both in the frontline setting and in relapsed/refractory disease, and to highlight the unmet clinical needs that persist despite therapeutic progress.

Methods. A comprehensive literature review was conducted using medical databases including PubMed, HINARI, and Google Scholar. The analysis focused on randomized clinical trials, systematic reviews, and current treatment guidelines evaluating standard regimens and emerging therapies for DLBCL, particularly in first-line therapy and relapse management.

Results. The R-CHOP regimen has remained the frontline standard for over two decades, with limited improvements in outcomes. However, the incorporation of polatumumab vedotin into the R-pola-CHP regimen has demonstrated superior progression-free survival and event-free survival compared to R-CHOP in newly diagnosed patients. In the setting of early relapse or refractory disease, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies such as axicabtagene ciloleucl and lisocabtagene maraleucl have shown greater efficacy than autologous stem cell transplantation (ASCT), offering durable responses in selected patient populations.

Conclusions. While novel therapeutic strategies have improved outcomes for certain subsets of patients with DLBCL, a significant proportion still experience treatment failure or relapse. These challenges underscore the ongoing need for research into more effective, individualized treatment approaches to optimize long-term disease control and survival.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma, targeted therapy, treatment, emerging therapies

Introducere

Limfomul difuz cu celula mare B (LDCMB), este cel mai răspândit tip de limfom non-Hodgkin, însumând aproximativ 30-40% din totalul limfoamelor non-Hodgkin [1, 2]. LDCMB reprezintă un grup heterogen de limfoame cu diverse caracteristici genetice și rezultate clinice variabile în dependență de subtip. Ca și prezentare clinică pacienții de obicei se prezintă cu masa tumorală ce crește rapid, cu localizare unică sau difuză, ce poate avea localizare ganglionară sau extraganglionară. Dintre subtipurile de LDCMB cel mai

des întâlnit este NOS (*not otherwise specified*) cuprinzând 80-85% din totalul cazurilor de LDCMB. Celelalte forme de LDCMB, sunt suficient de distincte din punct de vedere al localizărilor, caracterului imunofenotipic și imunogenetic încât să fie stratificate în subforme separate de LDCMB [1].

Pentru a investiga heterogenitatea moleculară neidentificată în LDCMB, Alizadeh și colab. [3] au cercetat profilul expresiei genice (GEP) folosind ADNc microarrays. Astfel, prin separare ierarhică, s-au conturat cel puțin două grupuri distincte în LDCMB: grupul asemănător celulelor B activate

(ABC) și grupul asemănător celulelor B din centrul germinal (GCB). Această clasificare este cunoscută actualmente ca algoritmul de clasificare al LDCMB în dependență de celula de origine (COO) [4].

Efectuarea analizei prin microarray la fiecare pacient cu LDCMB e un deziderat impractic, prin urmare au fost dezvoltate diverse algoritme imunohistochimice (IHC) pentru a traduce informațiile robuste din studiile molecular-genetice despre COO într-o platformă clinică ce poate fi utilizată în rutina clinică [5, 6]. Algoritmul ce folosește datele imunohistochimice care a fost dezvoltat de Hans și colab. [6], a fost primul algoritm pe larg acceptat pentru a separa subgrupurile GCB și ABC ale LDCMB. Algoritmul se bazează pe expresiile IHC ale proteinelor CD10 (cluster de Diferențiere 10), BCL6 (B Cell Lymphoma 6) și MUM1 (Multiple Myeloma 1). Avantajul utilizării algoritmului IHC Hans este că utilizează doar trei anticorpi ușor accesibili, ceea ce l-a făcut larg acceptat în comparație cu alte algoritme dezvoltate în LDCMB pentru a-l separa în funcție de COO. Studiile au arătat că algoritmul Hans corelează bine cu rezultatele profilului de expresie a genelor și arată diferențe clare de supraviețuire între grupurile LDCMB GCB și ABC [6].

În era imunochimioterapiei aproximativ 60-70% din pacienții cu LDCMB ating remisiunea completă (RC) grație tratamentului de prima linie ce include regimuri de chimioterapie pe baza de rituximab [7]. În același timp, sunt 30-40% de pacienți care nu răspund la terapia de primă linie și alții 30-40% bolnavi care pierd răspunsul inițial dezvoltând recidiva maladiei, mulți dintre ei dezvoltând recidive precoce (în mai puțin de 12 luni de la obținerea RC) [8]. Din păcate, rezultatele tratamentului sunt nesatisfăcătoare pentru cei care eșuează la terapia de primă linie. Astfel, în populația de pacienți primar refractari, doar 30-40% răspund la terapia de salvare, care ulterior poate fi consolidată prin transplant autolog de măduvă osoasă (ASCT), dacă pacientul este eligibil. Cu regret, însă, 50% din pacienți pot dezvolta o recidivă, chiar și după ASCT [8]. Aceste rezultate au stimulat comunitatea academică să inițieze în ultimul deceniu multiple studii care să impulsioneze rezultatele tratamentului LDCMB. Astfel, printr-o analiza comparativă a recomandărilor de tratament ale LDCMB de acum 10 ani și cele actuale, se pot observa diferențe colosale în stratificarea și alegerea terapiilor în fiecare linie de tratament.

Scopul acestui articol este de a rezuma datele din literatura de specialitate și ghidurile internaționale recente, oferind o sinteză comprehensivă asupra noilor opțiuni terapeutice ce pot fi integrate în tratamentul pacienților cu LDCMB.

Material și metode

Pentru realizarea acestei sinteze narative a fost efectuată o cercetare a literaturii științifice relevante privind limfomul difuz cu celule B mari, utilizând baze de date recunoscute precum PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, HINARI și Google Scholar. Căutarea s-a efectuat utilizând cuvinte-cheie precum: "DLBCL", "diffuse large B-cell lymphoma", "histopathological diagnosis", "immunohistochemistry", "molecular classification", "cell of origin", "Hans algorithm",

"double-hit lymphoma", "treatment" și "management".

Au fost selectate surse de literatură care abordează epidemiologia, clasificarea actuală OMS, tehnicile de diagnostic morfologic și imunohistochimic, profilarea genetică și factorii de prognostic relevanți în DLBCL precum și strategiile actuale de management din perioada 2018-2025. Nu s-a ținut cont de criteriu de timp în cazul unor lucrări conceptuale ce definesc puncte de cotitură în abordarea LDCMB. Au fost excluse lucrările cu date incomplete, articolele neindexate și sursele care nu respectau standardele metodologice actuale sau nu aveau acces integral. În total, au fost selectate 50 de surse bibliografice care au demonstrat relevanță științifică și actualitate pentru obiectivele acestei sinteze narative.

Rezultate

Linia întâi de tratament

De mai bine de 20 de ani, standardul de aur în tratamentul de prima linie a pacienților cu LDCMB este regimul terapeutic R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristin, prednisolon). Multiple tentative de a augmenta rezultatele regimului R-CHOP, așa numitele regimuri X-R-CHOP, prin suplimentarea cu medicamente din diferite clase de agenți, au fost încercate pe parcursul timpului, însă nici una din aceste tentative nu s-a soldat cu rezultate notabile în creșterea supraviețuirii globale (SG) și/sau progresiei libere de boală (PLB) [9].

În ultimii 5-7 ani, au fost publicate datele studiilor multicentrice de fază II și III privind adiția Polatuzumab Vedotin care este un conjugat anticorp-medicament compus din agentul antimitotic monometil auristatin E (MMAE) conjugat covalent cu un anticorp monoclonal direcționat către CD79b. Un studiu internațional de fază 3, dublu-orb și placebo-controlat (POLARIX), a evidențiat că regimul R-Pola-CHP a obținut rezultate superioare comparativ cu R-CHOP pentru pacienții adulți cu LDCMB nou diagnosticat, având risc intermediar sau crescut. Rata de supraviețuire globală (OS) a fost de 89% în ambele grupuri, însă R-pola-CHP a demonstrat o supraviețuire fără progresie (PFS) și o supraviețuire fără evenimente (EFS) superioare comparativ cu R-CHOP. Astfel, R-pola-CHP a fost asociat cu o PFS de 77% la doi ani, în comparație cu 70% pentru R-CHOP (hazard ratio [HR] 0,73 [95% CI 0,57-0,95]); HR pentru EFS a fost de 0,75 (95% CI 0,58-0,96) [10].

O analiză de subgrup a indicat un beneficiu semnificativ al adăugării polatuzumabului la pacienții de sex masculin cu vârsta peste 60 de ani, care aveau un IPI de 3-5 și un fenotip ABC. Această activitate diferențiată în funcție de COO a fost observată în mod consistent în diverse studii clinice care au evaluat polatuzumab, nu doar în studiul POLARIX. Diferite mecanisme au fost propuse pentru a explica eficacitatea mai mare a polatuzumabului în LDCMB de tip ABC, inclusiv posibila inhibare a semnalizării BCR prin internalizarea CD79b datorată legării polatuzumabului, având în vedere dependența mai mare de BCR în LDCMB ABC. Astfel, polatuzumab ar putea acționa printr-un mecanism dublu în cazurile ABC, implicând perturbarea microtubulilor de către agentul citotoxic MMAE și abrogarea semnalizării BCR [11]. În comparație cu regimurile R-Pola-CHP și R-CHOP,

niciun alt regim sau variație a administrării R-CHOP nu a demonstrat rezultate superioare, ba mai mult, unele regimuri alternative au prezentat o toxicitate mai mare. Studiile relevante includ investigarea regimurilor R-CHOP-21 versus R-CHOP-14. Două studii randomizate au demonstrat că R-CHOP-21 (cicluri de 21 de zile) și R-CHOP-14 (cicluri de 14 zile) au avut rezultate comparabile, deși R-CHOP-14 a prezentat o toxicitate mai mare. Unul dintre studii a alocat aleatoriu 1080 de pacienți cu LDCMB nou diagnosticat pentru opt cicluri de R-CHOP-21 comparativ cu șase cicluri de R-CHOP-14 plus două doze suplimentare de rituximab. Cu o perioadă mediană de urmărire de 46 luni, nu s-a constatat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea globală (OS) sau supraviețuirea fără progresie (PFS) între cele două grupuri de tratament [12].

Un alt studiu a alocat aleatoriu 600 pacienți vârstnici cu DLBCL la opt cicluri de R-CHOP-14 comparativ cu opt cicluri de R-CHOP-21 și a raportat rate similare de supraviețuire globală (OS), supraviețuire fără evenimente (EFS) și rata de răspuns global (ORR) pentru ambele regimuri de tratament. Regimul R-CHOP-14 a fost asociat cu o toxicitate mai mare și un număr crescut de evenimente infecțioase [13].

Pacienții cu limfom dublu sau triplu, definit prin rearanjamentele MYC și BCL2 și/sau BCL6 detectate prin FISH, au un prognostic mai nefavorabil, independent de scorul lor IPI inițial. De obicei, acești pacienți sunt tratați cu un regim EPOCH (etoposid, prednison, vincristină, ciclofosfamidă și doxorubicină) ajustat în funcție de doză, bazat pe un studiu de fază II la pacienți cu rearanjament MYC și o meta-analiză a 11 studii retrospective care au arătat

rezultate favorabile cu acest tratament intensiv (Figura 1) [14].

Linia a 2-a de tratament

Strategia standard de management al pacienților cu LDCMB refractari/recidivanți (R/R) la tratamentul de linia 1 a fost mult timp chimioterapia cu doze mari urmată de transplantul autolog de celule stem (ASCT) [15]. Totuși, în ultimul deceniu au fost publicate datele mai multor studii randomizate/multicentrice care au schimbat parțial conduita pacienților R/R. Abordarea actuală e bazată pe criteriu de timp în care este stabilită R/R. Astfel, din punct de vedere cronologic, se disting:

- Recidive precoce – recidive dezvoltate la mai puțin de 12 luni de la finalizarea terapiei de linia întâi sau LDCMB primar refractar
- Recidive tardive – recidive dezvoltate la mai mult de 12 luni după finalizarea tratamentului de linia întâi.

Diferența de abordare prin prisma criteriului temporalității e dictată de rezultatele studiului retrospectiv efectuat de Crump M. et al [19] care a arătat că chimioterapia intensivă urmată de ASCT a eșuat să demonstreze rezultate satisfăcătoare în cohorta de pacienți cu boală primar refractară sau recidivă precoce (în primele 12 luni) de la terapia de primă linie. În acest grup de pacienți, chimioterapia cu doze mari urmată de ASCT demonstrează o rată de răspuns obiectiv de 26% și doar 7% din pacienți ating RC, cu o OS de 6,3 luni [7].

Recidive precoce

În cazul bolii primar refractare sau în cazul recidivelor precoce, cea mai optimă terapie este administrarea celulelor

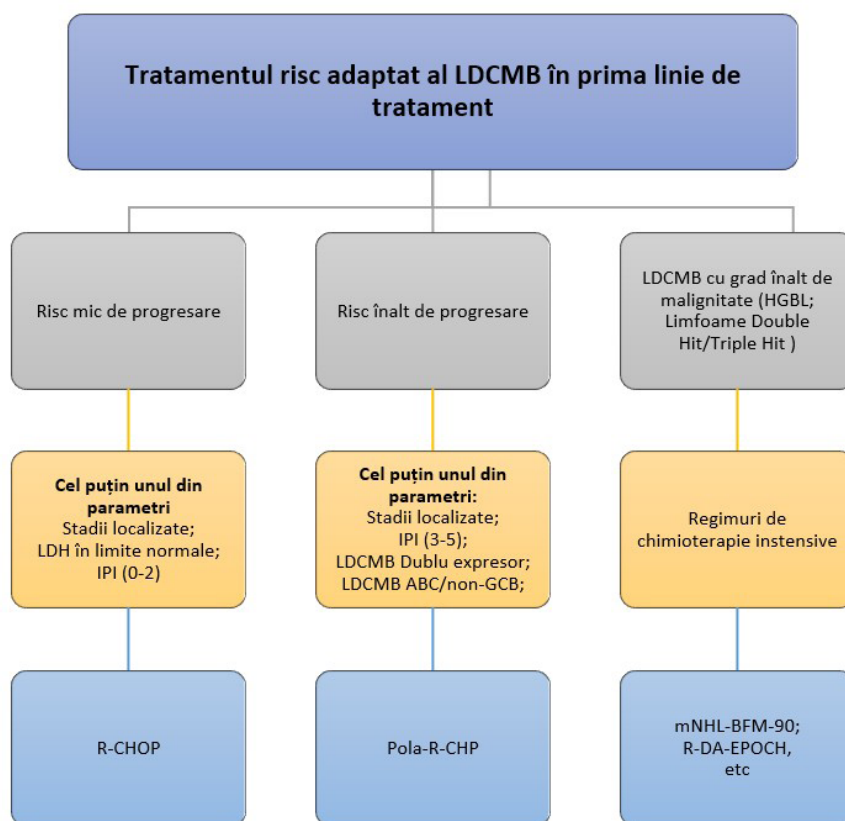


Figura 1. Algoritm de selectare a tratamentului de primă linie în cazul pacienților cu LDCMB

CAR-T (*chimeric antigen receptor T cells*) cu acțiune împotriva receptorului CD19. Axicabtagene ciloleucel or lisocabtagene maraleucel sunt cele două terapii celulare CAR-T care și-au demonstrat superioritate comparativ cu ASCT în cadrul a 2 studii randomizate [16, 17]. În cazul studiului ZUMA-7 au fost incluși 180 pacienți care au fost randomizați să li se administreze fie axicabtagene ciloleucel (axi-cel), fie terapia standard (2-3 cicluri de chimioimunoterapie urmată de ASCT). În perioada de supraveghere de 24,9 luni, mediana supraviețuirii fără evenimente (EFS) a fost de 8,3 luni în grupul axicabtagene ciloleucel și de 2,0 luni în grupul la care s-a administrat terapie standard. EFS la 24 de luni a fost de 41,0 %, și 16,0 %, respectiv, (riscul relativ (RR) pentru eveniment sau deces, 0,40; interval de încredere (ÎI) 95%, 0,31 până la 0,51; $P < 0,001$). Ulterior, în 2022 au fost publicate datele studiului clinic randomizat TRANSFORM în care a analizat comparativ eficacitatea utilizării lisocabtagene maraleucel versus terapia standard în cazurile de LDCMB R/R. Astfel, în cazurile de utilizare a lisocabtagene maraleucel (liso-cel), după 17,5 luni de urmărire, mediana EFS nu a fost atinsă, spre deosebire de 2,4 luni EFS pentru tratamentul standard. Liso-cel a avut o rată de răspuns complet de 74%, comparativ cu 43% pentru terapia standard ($P < 0,0001$), la care mediană supraviețuirii fără progresie (PFS) care nu a fost atinsă față de 6,2 luni pentru terapia standard (raportul de risc [HR] = 0,400; $P < 0,0001$). Mediana OS, de asemenea, nu a fost atinsă în cazurile utilizării liso-cel, iar pentru terapia standard a constituit 29,9 luni (HR = 0,724; $P = 0,0987$). În cazurile de utilizare a liso-cel după tratamentul standard, rata OS la 18 luni a fost mai înaltă – 73%, spre deosebire de 54% pentru terapia standard (HR = 0,415) [17]. Însă, nu toate produsele CAR-T sunt superioare terapiei standard de linia a doua. De exemplu, într-un studiu clinic randomizat separat, tisagenlecleucel (produs CAR-T cell anti-CD19) nu a arătat rezultate mai bune comparativ cu transplantul autolog de celule stem hematopoietice [18].

Recidive tardive

Terapia standard în linia a doua constă în administrarea terapiei de salvare în tandem cu transplantul autolog de celule stem hematopoietice (ASCT). Superioritatea acestei combinații a fost demonstrată în studiile clinice de referință, precum PARMA, CORAL, NCIC-CTG LY.12, care au arătat că pacienții ce sunt compensați somatic și cu boală sensibilă la chimioterapia de linia a doua pot obține o perioadă lungă de remisiune. Analizele din practica clinică reală au confirmat aceste rezultate, evidențiind că mai mult de jumătate dintre pacienții care au primit ASCT au avut o perioadă lungă fără progresia bolii [19, 20]. Cu toate acestea, un procent dezamăgitor de mic de pacienți cu LDCMB R/R ajung să beneficieze de HDT-ASCT. Într-o analiză a bazei de date *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare*, doar 6,3% dintre cei 6361 de pacienți analizați au primit ASCT între anii 2000 și 2011. Cei care au primit ASCT au fost preponderent persoane de o vârstă medie de 69 de ani și un indice de comorbiditate al Institutului Național de Cancer (NCI) mediu de < 1 [21]. Administrarea regimurilor de chimioimunoterapie de linia a doua au scopul de a diminua încărcătura tumorală înainte

de efectuarea ASCT și de a evalua sensibilitatea la tratament. Există diverse regimuri de salvare folosite înainte de ASCT, majoritatea bazându-se pe un agent cu platină, combinat cu alte medicamente citostatice. Printre cele mai utilizate regimuri de linia a doua se numără DHAP (dexametazonă, citarabină, cisplatină), ICE (ifosfamidă, carboplatină, etopozid), DHAC (dexametazonă, citarabină, carboplatină), GDP (gemcitabină, dexametazonă, cisplatină), GemOx (gemcitabină, oxaliplatină) și DHAox (dexametazonă, citarabină, oxaliplatină). Eficacitatea acestor regimuri este similară, dar moderată, cu o rată generală de răspuns (ORR) de aproximativ 40–60% și o rată de răspuns complet (CR), de 20–30% [22–25]. Un studiu randomizat (HOVON-44) a arătat că adăugarea rituximabului la chimioterapia de salvare poate îmbunătăți rezultatele. Alți anticorpi monoclonali anti-CD20 nu au demonstrat superioritate față de rituximab [26]. Studiul CORAL, un studiu internațional multicentric de faza 3, a comparat R-ICE cu R-DHAP la pacienții cu LDCMB rata generală de răspuns ORR) pentru R-ICE a fost de 63%, iar pentru R-DHAP de 64%, cu o rată de CR de 24% pentru R-ICE și 28% pentru R-DHAP. Întrucât niciun regim nu s-a dovedit a fi superior, în practica clinică, hematologiei, aleg tipul de chimioterapie de salvare pe baza preferințelor instituționale și a profilului de toxicitate [15].

În cazul pacienților cu boală R/R LDCMB care nu întrunesc criteriile de eligibilitate și/sau nu sunt accesibile terapiile precum CAR-T sau ASCT în linia a 2-a de tratament mai sunt anticorpii monoclonali și conjugatele anticorp-medicament.

Anticorpi monoclonali

Tafasitamab - (MOR00208/MOR208/XmAb5574/tafasitamab-cxix) este un anticorp monoclonal umanizat, modificat cu Fc îndreptat împotriva antigenului pan-celular B CD19. CD19 este o glicoproteină de suprafață a celulelor B exprimată de-a lungul dezvoltării celulelor B în majoritatea limfoamelor cu celule B, inclusiv LDCMB. Tafasitamab utilizat în combinație cu lenalidomidă a fost aprobat în SUA (iulie 2020) și în Europa (august 2021) pentru tratamentul pacienților adulți cu LDCMB R/R, care nu au fost eligibili pentru ASCT [27]. Studiul L-MIND, un trial de fază 2, a evaluat eficacitatea acestei combinații terapeutice la pacienții cu LDCMB R/R care nu au fost candidați pentru ASCT, inclusiv cei cu limfoame indolente transformate, dar cu cel mult trei linii anterioare de tratament. Pacienții cu LDCMB care au fost tratați anterior cu terapie anti-CD19 sau cu medicamente imunomodulatoare precum și cei cu afectare a sistemului nervos central sau cu boală refractară primară au fost excluși din studiu. După cinci ani de urmărire, durata mediană de răspuns, PFS a bolii și OS au fost de 43,9 luni, 11,6 luni și, respectiv, 33,5 luni. Neutropenia a fost cel mai frecvent efect advers grav, apărând la aproape jumătate dintre pacienți [28, 29].

Conjugate anticorp-medicament

Polatumumab vedotin (PV) – Receptorul celulelor B (BCR) este format din imunoglobuline și un complex de proteine denumite CD79a și CD79b, care joacă un rol esențial în activarea celulelor B prin transmiterea semnalelor. CD79b apare pe suprafața celulelor B în stadiul pre-B și dispare în

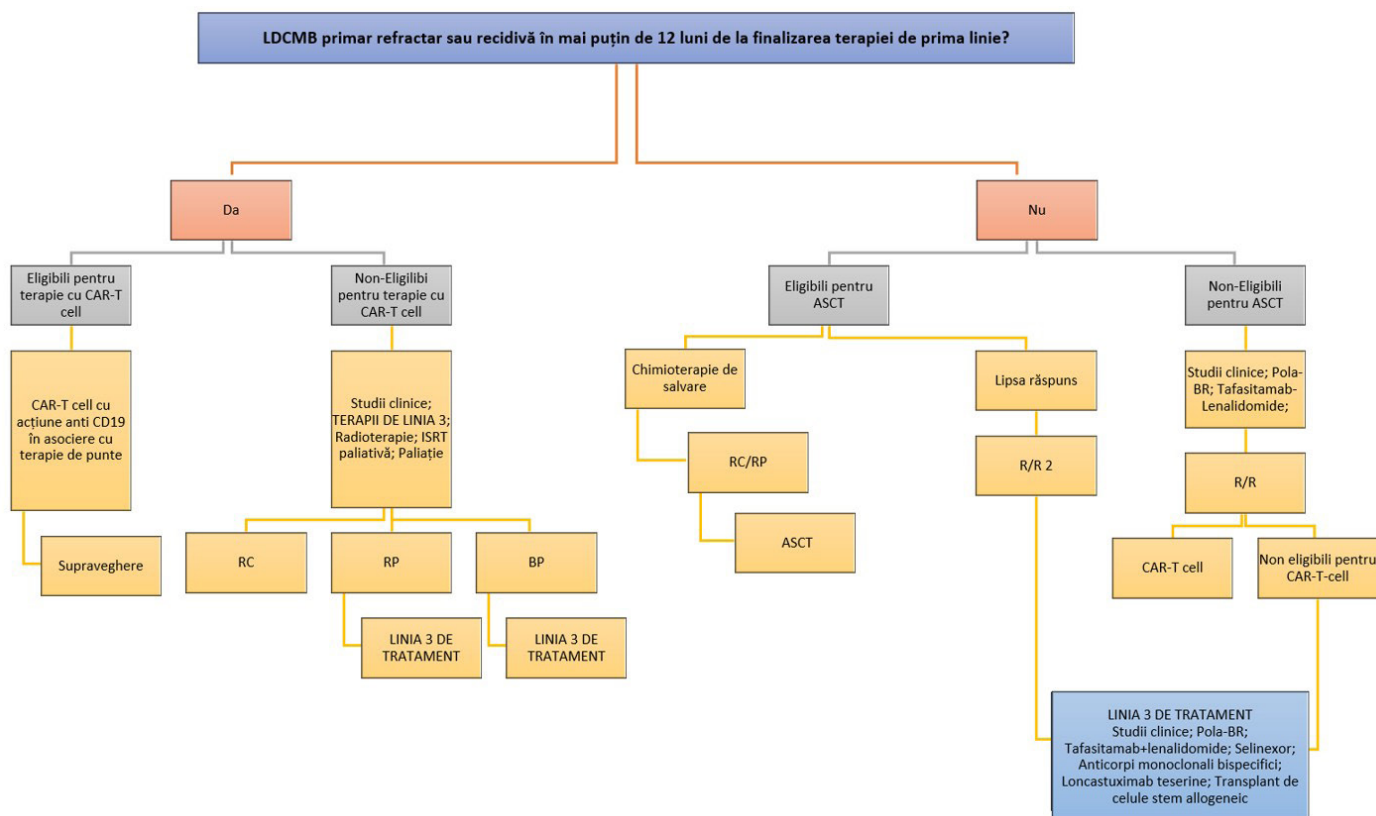


Figura 2. Algoritm de conduită în selecția tratamentului unui LDCMB R/R. ASCT – transplant autolog de celule stem; RC – remisiune completă; RP – remisiune parțială; BP – boală progresivă; R/R 2 – Boală refractară în a doua recidivă

celulele plasmatic mature. Expresia sa variază în funcție de tipul de neoplasm al celulelor B, fiind absentă în leucemia limfoblastică acută B (B-ALL), dar prezentă în majoritatea neoplasmelor mature de linie B, cu excepția leucemiei limfocitare cronice. PV este un medicament inovator care combină un anticorp monoclonal ce țintește CD79b asociat cu un agent citotoxic (monomethyl auristatin E). După ce se leagă de CD79b, acest complex este internalizat în celulă, eliberând agentul citotoxic care oprește diviziunea celulară și induce moartea celulei. Studiile au arătat că PV este eficient împotriva multor linii celulare ale LDCMB, indiferent de subtipul celular sau de prezența mutațiilor în CD79b [30]. Aprobarea PV în linia 2 de tratament al LDCMB R/R vine în urma studiului de faza 1b/2 care a studiat combinația polatuzumab vedotin (PV), administrat prin perfuzie intravenoasă la o doză de 1,8 mg/kg la fiecare 21 de zile pentru 6 cicluri, în combinație cu bendamustină și rituximab (PolaBR), pentru pacienții adulți cu LDCMB R/R care nu sunt eligibili pentru ASCT. Combinația PolaBR a crescut semnificativ rata de remisiune completă (RC) până la 40,0%, comparativ cu rituximab-bendamustină (17,5%). În cohorta de extensie, s-au observat rate mai mari de răspuns și o PFS și OS mai lungi la pacienții care au primit PolaBR ca a doua linie de tratament, în cazurile care nu au fost refractari la terapiile anterioare și la cei fără boală refractară primară [31].

Loncastuximab-tesarine – este un conjugat anticorp-medicament care țintește antigenul CD19 și utilizează o citotoxină pirrolobenzodiazepinică (PBD) puternică, ce provoacă cross-linkarea ADN-ului, inducând astfel moartea celulelor tumorale. Studiul LOTIS-2, care a dus la aprobarea

de către FDA în aprilie 2021 și ulterior de către EMA în decembrie 2022, a fost un studiu multicentric de fază 2 care a evaluat Loncastuximabul la pacienții cu LDCMB, limfom de grad înalt (HGBCL) și limfom primar mediastinal cu celule B (PMBCL), care au recidivat sau au devenit refractari după cel puțin două linii anterioare de tratament [32].

Studiul a arătat că Loncastuximab a avut o rată de răspuns general de 48%, cu un număr egal de pacienți care au obținut răspuns complet (44%) sau parțial (44%). Durata mediană de răspuns (DOR) a fost de 10,3 luni, iar supraviețuirea fără progresie a bolii (PFS) a fost de 5 luni. Eficacitatea tratamentului a fost similară și la pacienții cu forme agresive de LDCMB și la cei care au recidivat după terapia cu celule CAR-T. Printre cele mai comune efecte adverse s-au numărat neutropenia (26-40%), trombocitopenia (17-18%) și creșterea gamma-glutamyltransferazei (GGT) (17%). De asemenea, au fost raportate edeme periferice, efuziuni pleurale și pericardice, precum și reacții cutanate și fotosensibilitate, majoritatea fiind de intensitate ușoară până la moderată [33].

Linia 3 de tratament

Linia a treia de tratament pentru LDCMB vine cu provocări suplimentare, deoarece odată cu avansarea bolii, șansele unui răspuns semnificativ și durabil scad, iar toxicitatea acumulată din tratamentele anterioare crește. Obiectivele în această etapă sunt controlul simptomelor, gestionarea bolii și prelungirea supraviețuirii, cu un accent deosebit pe minimizarea toxicității asociate tratamentului.

Nu există o abordare standardizată pentru această linie de tratament, iar studiile nu au comparat direct eficacitatea și toxicitatea diferitelor opțiuni disponibile. Alegerea terapiei

depinde de o serie de factori, inclusiv disponibilitatea tratamentului, comorbiditățile pacientului, nivelul toxicității și preferințele individuale. În cazul unora din pacienți din contul statutului somatic decompensat, unica opțiune pentru care se poate opta este terapia de paliativă.

Pentru pacienții eligibili, care nu au fost tratați anterior cu celule CAR T, această terapie rămâne cea mai promițătoare opțiune pentru obținerea unor remisiuni profunde și durabile. În medie, aproximativ la o treime dintre pacienți se reușește menținerea unui control pe termen mediu-scurt asupra bolii, indiferent de produsul CAR T utilizat (axicabtagene ciloleucel or lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel) [34-36].

Recidiva după tratamentul cu celule CAR T reprezintă o problemă majoră, iar în prezent nu există un consens privind gestionarea optimă a acesteia. Deși terapia cu celule CAR-T oferă beneficii semnificative, peste jumătate dintre pacienți pot experimenta o recidivă a bolii, având o supraviețuire mediană de șase luni sau mai puțin după acest eveniment. În aceste situații, chimioterapia convențională pare să fie constant inferioară terapiilor țintite și imunoterapiei [34, 37]. Datele din Consorțiul CAR-T din SUA, care au inclus 136 de pacienți tratați cu inhibitori de puncte de control, lenalidomidă, chimioterapie și radioterapie după recidivă, au raportat o ORR cuprinsă între 20% și 40%, și o mediană PFS de scurtă durată, între 48 și 88 de zile [38].

Apariția mai multor agenți care acționează prin intermediul antigenului de suprafață CD19 ridică temeri cu privire la posibilitatea mascării sau scăderii expresiei acestui antigen pe suprafața tumorală, mai ales în contextul


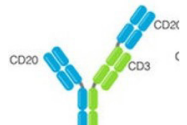
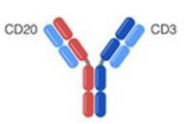
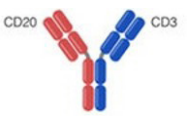
planificării terapiei cu celule CAR-T anti-CD19. E cunoscut că pierderea antigenului CD19 după terapia cu celule CAR-T este o cauză principală a evaziunii imune în leucemia limfoblastică acută de tip B (B-ALL) [39, 40]. Studii recente arată că acest fenomen apare și la pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B (B-NHL) tratați cu celule CAR T, fiind observat în aproximativ 30% din cazuri. În ceea ce privește persistența CD19 după tratamentele cu tafasitamab sau loncastuximab, datele disponibile sunt limitate la câteva serii mici de pacienți sau rapoarte de caz. Totuși, dovezile actuale indică faptul că secvențierea agenților care vizează CD19 poate fi realizată cu succes [40].

Atunci când terapia CAR-T nu este o opțiune viabilă, opțiuni precum tafasitamab+lenalidomide, PolaBR sau loncastuximab tesarine, Selinexor pot fi opțiuni de alternativă. Un raport recent al unui consorțiu spaniol sugerează că utilizarea unor agenți noi, cum ar fi anticorpii bispecifici (BsAbs) cât și polatuzumab vedotin, în tratamentul de salvare post-CAR T, a fost asociată cu rate de răspuns și rezultate mai bune [41].

Anticorpii monoclonali bispecifici sunt unii dintre cei mai promițători agenți terapeutici în tratarea LDCMB recidivant/refractor. Aceștia combină țintirea suprafeței celulelor B, prin atașarea de clusterele de diferențiere CD20, CD19, CD22, și totodată induce activarea concomitentă a celulelor T prin atașarea la CD3 de pe suprafața celor din urmă. Aceste medicamente induc o activare eficientă a celulelor T, transformându-le în celule disponibile „gata de utilizare,” și prezintă o toxicitate care poate fi gestionată. Eficacitatea terapiei CD3/CD19 a fost inițial demonstrată

Tabelul 1

Analiza comparativă a particularităților distinctive ale anticorpilor monoclonali bispecifici utilizați în tratamentul LDCMB R/R

Nume anticorp monoclonal bispecific CD20xCD3	Mecanismul de legare	Reprezentare grafică	Descriere	Statut Aprobare FDA/EMA
Mosunetuzumab	CD20xCD3		- Anticorp heterodimeric IgG1 de la șoarece umanizat - Legare monovalentă CD20 și CD3 - Fc modificat, lipsit de legarea FcγR și de complement	Nu este aprobat explicit pentru LDCMB de către FDA/EMA
Glofitamab	(CD20) ₂ xCD3		- Anticorp IgG1 de la șoarece umanizat - Legare bivalentă CD20 și monovalentă CD3 - Fc modificat, lipsit de legarea FcγR și de complement	Aprobare accelerată FDA și autorizare condiționată EMA (pentru DLBCL)
Odronextamab	CD20xCD3		- Anticorp heterodimeric IgG4 complet uman - Legare monovalentă CD20 și CD3 - Anticorp Fc-dependent cu funcții efector minimizezate, cu Fc-ul lanțului greu anti-CD3 modificat pentru a reduce legarea de Proteina A	Aprobat în UE pentru DLBCL (EMA), dar nu este aprobat în SUA (FDA)
Epcoritamab	CD20xCD3		- Anticorp heterodimeric IgG1 de la șoarece umanizat - Legare monovalentă CD20 și CD3 - Fc modificat pentru a minimiza funcțiile efector dependente de Fc și pentru a controla schimbul de braț Fab al jumătăților de mAb, rezultând un randament ridicat de produs bispecific	Aprobare accelerată FDA și autorizare condiționată EMA

cu blinatumomab în cazul leucemiei acute limfoblastice B celulare [42].

Glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab și odronextamab reprezintă anticorpii monoclonali bispecifici (BsAbs) care țintesc simultan antigenele CD20 de pe celulele B și CD3 de pe celulele T, oferind soluții inovatoare și eficiente pentru tratamentul limfoamelor B, în special în cazul pacienților cu LDCMB R/R. O sinteză comparativă a particularităților distinctive a anticorpilor monoclonali bispecifici este sumarizată în Tabelul 1.

Glofitamab – se distinge prin configurația sa 2:1, care conferă bivalență pentru CD20 și monovalență pentru CD3, fiind administrat intravenos în cicluri de 14 sau 21 de zile. În studiul clinic de fază 2, glofitamab a demonstrat o rată de răspuns global (ORR) de 60%, cu o rată de CR de 40%, inclusiv la pacienți cu LDCMB după multiple linii de tratament. De asemenea, glofitamab a arătat eficacitate comparabilă atât la pacienții care au primit anterior terapie CAR-T, cât și la cei care nu au fost tratați cu această metodă [43]. Cu un profil de toxicitate gestionabil, sindromul de eliberare a citokinelor (CRS) a fost cea mai frecventă reacție adversă, dar majoritatea cazurilor au fost de grad scăzut. Glofitamab a primit aprobarea accelerată de la FDA în iunie 2023 pentru utilizarea la pacienți adulți cu DLBCL R/R, care au eșuat după cel puțin două linii de tratament sistemic [43,44].

Epcoritamab – este un anticorp bispecific de tip IgG1, administrat subcutanat, ceea ce asigură o creștere treptată a concentrației plasmatice și minimizează riscul eliberării crescute de citokine, reducând astfel riscul de CRS sever. Rezultatele studiilor de fază 1/2 au arătat o ORR de 63,1% și o CR de 38,9% la pacienții cu LDCMB sever refractar, inclusiv la cei care au recidivat după terapia CAR-T. Epcoritamab a demonstrat o activitate antitumorală puternică ca monoterapie și un profil de siguranță gestionabil, cu CRS și reacții la locul injectării fiind cele mai frecvente evenimente adverse [45]. De asemenea, acest anticorp a primit aprobarea accelerată de la FDA în mai 2023, devenind o opțiune viabilă pentru pacienții cu LDCMB recidivat după două sau mai multe linii de tratament [46].

Mosunetuzumab – un anticorp bispecific umanizat de tip IgG1, este disponibil atât pentru administrare intravenoasă, cât și subcutanată. Studiile clinice inițiale au evaluat mosunetuzumab în cicluri de trei săptămâni, obținând o ORR de 34,9% și o CR de 19,4% la pacienții cu DLBCL agresiv recidivat sau refractar, cu o durată mediană a răspunsului de 22,8 luni. Profilul de siguranță a fost favorabil cu CRS de grad scăzut și evenimente neurologice minore [47]. Luând în calcul că mosunetuzumab a arătat o activitate mai modestă în LDCMB, a dus la amânarea aprobării acestui anticorp monoclonal bispecific pentru pacienții cu acest tip al maladiei, spre deosebire limfomul folicular, la care rezultatele utilizării lui sunt extrem de promițătoare [48].

Odronextamab – este un anticorp bispecific complet uman de tip IgG4, care se administrează inițial în doze progresive, urmate de administrare săptămânală sau bilunară. În studiile clinice, odronextamab a arătat o ORR de 53%, cu toate răspunsurile complete (CR) la pacienții cu LDCMB care nu au primit anterior terapie CAR-T. La pacienții refractari la CAR-T, odronextamab a demonstrat o ORR de 33,3% și o CR de 23,8%, cu o durată mediană a răspunsului de 2,8 luni [49, 50].

O sinteză grafică în conduita pacienților dublu refractari cu LDCMB la care e necesară inițierea terapiei de linia 3 este reprezentată în figura 3.

Concluzie

Strategiile terapeutice în LDCMB au evoluat considerabil în ultimul deceniu prin introducerea unor agenți inovatori precum terapiile CAR-T, anticorpii monoclonali cu ținte multiple, anticorpii bispecifici și inhibitorii de semnal intracelular. În prima linie, schema R-Pola-CHP s-a impus ca standard pentru pacienții cu risc intermediar-înalt. În cazul recăderilor precoce la pacienții eligibili, CAR-T reprezintă abordarea preferată, iar în recăderile ulterioare post-CAR-T, utilizarea anticorpilor bispecifici (BsAbs) devine o opțiune esențială. Această strategie secvențială permite o adaptare optimă a terapiei și crește probabilitatea obținerii unor remisiuni de durată fără progresie.

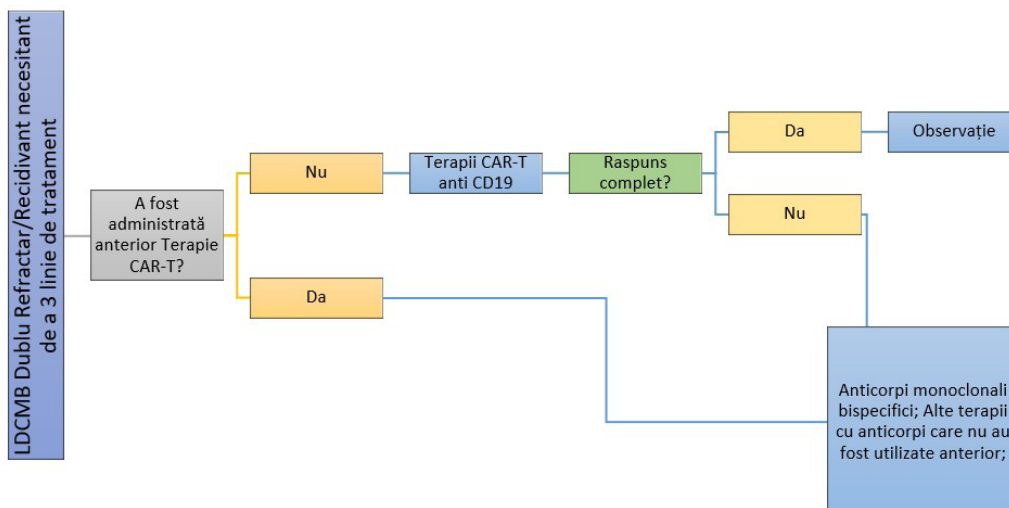


Figura 3. Algoritm de selectare a opțiunilor terapeutice în cazul pacienților cu LDCMB R/R în a doua recidivă.

Bibliografie

1. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858. doi:10.1056/NEJMra2027612
2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.006
3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503-511. doi:10.1038/35000501
4. Tomacinschii V, Mosquera Orgueira A, Santos CA, Robu M, Buruiana S, Fraga Rodriguez MF. The implication of next-generation sequencing in the diagnosis and clinical management of non-Hodgkin lymphomas. *Front Oncol*. 2023;13:1275327. doi:10.3389/fonc.2023.1275327
5. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5494-5502. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0113
6. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282. doi:10.1182/blood-2003-05-1545
7. 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):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
8. 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):1822-1827. doi:10.1093/annonc/mdy203
9. Goy A. Succeeding in Breaking the R-CHOP Ceiling in DLBCL: Learning From Negative Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3519-3522. doi:10.1200/JCO.2017.74.7360
10. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304
11. Russler-Germain DA, Cliff ERS, Bartlett NL. Cell-of-origin effect of polatuzumab vedotin in diffuse large B-cell lymphoma: no ordinary subgroup analysis. *Blood*. 2023;142(25):2216-2219. doi:10.1182/blood.2023022048
12. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-1826. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X
13. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525-533. doi:10.1016/S1470-2045(13)70122-0
14. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e609-e617. doi:10.1016/S2352-3026(18)30177-7
15. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
16. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucef as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/NEJMoa2116133
17. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucef versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
18. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629-639. doi:10.1056/NEJMoa2116596
19. Jagadeesh D, Majhail NS, He Y, et al. Outcomes of rituximab-BEAM versus BEAM conditioning regimen in patients with diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous transplantation. *Cancer*. 2020;126(10):2279-2287. doi:10.1002/cncr.32752
20. Wullenkord R, Berning P, Niemann AL, et al. The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2733-2744. doi:10.1007/s00277-021-04650-5
21. Purdum AG, Niecko T, Yang Y. Real world survival rates and healthcare utilization among SEER-Medicare patients treated with hematopoietic stem cell transplant (HSCT) for relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma (RR-DLBCL). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):e19502-e19502. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.E19502
22. Tessoulin B, Thomare P, Delande E, et al. Carboplatin instead of cisplatin in combination with dexamethasone, high-dose cytarabine with or without rituximab (DHAC+/-R) is an effective treatment with low toxicity in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Hematol*. 2017;96(6):943-950. doi:10.1007/s00277-017-2981-2
23. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(4):262-269. doi:10.3816/CLML.2010.n.055
24. Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(8):1523-1529. doi:10.3109/10428194.2010.491137
25. Chau I, Webb A, Cunningham D, et al. An oxaliplatin-based chemotherapy in patients with relapsed or refractory intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001;115(4):786-792. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03181.x
26. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008;111(2):537-543. doi:10.1182/blood-2007-08-108415

27. Hoy SM. Tafasitamab: First Approval. *Drugs*. 2020;80(16):1731-1737. doi:10.1007/s40265-020-01405-w
28. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, 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):553-566. doi:10.3324/haematol.2023.283480
29. 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):978-988. doi:10.1016/S1470-2045(20)30225-4
30. McCarron KF, Hammel JP, Hsi ED. Usefulness of CD79b expression in the diagnosis of B-cell chronic lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2000;113(6):805-813. doi:10.1309/G689-2J36-KCTC-WD5N
31. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-543. doi:10.1182/bloodadvances.2021005794
32. Lee A. Loncastuximab Tesirine: First Approval. *Drugs*. 2021;81(10):1229-1233. doi:10.1007/s40265-021-01550-w
33. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, 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):1184-1193. doi:10.3324/haematol.2023.283459
34. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CART-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
35. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2019;380(1):45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980
36. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852. doi:10.1016/S0140-6736(20)31366-0
37. Bastos-Oreiro M, Gutierrez A, Reguera JL, et al. Best Treatment Option for Patients With Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma in the CAR-T Cell Era: Real-World Evidence From GELTAMO/GETH Spanish Groups. *Front Immunol*. 2022;13:855730. doi:10.3389/fimmu.2022.855730
38. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CART Consortium. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3119-3128. doi:10.1200/JCO.19.02104
39. Fitzgerald KN, Quesada AE, von Keudell G, et al. CD19 epitope masking by tafasitamab leads to delays in subsequent use of CD19 CAR T-cell therapy in two patients with aggressive mature B-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):751-754. doi:10.1080/10428194.2021.1992622
40. Plaks V, Rossi JM, Chou J, et al. CD19 target evasion as a mechanism of relapse in large B-cell lymphoma treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood*. 2021;138(12):1081-1085. doi:10.1182/blood.2021010930
41. Iacoboni G, Iraola-Truchuelo J, Mussetti A, et al. Salvage treatment with novel agents is preferable to standard chemotherapy in patients with large B-cell lymphoma progressing after chimeric antigen receptor T-cell. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):378-380. doi:10.1182/blood-2022-169219
42. Viardot A, Hess G, Bargou RC, et al. Durability of complete response after blinatumomab therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(11):2767-2770. doi:10.1080/10428194.2020.1783442
43. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169. doi:10.1016/S0140-6736(21)00889-8
44. Engelberts PJ, Hiemstra IH, de Jong B, et al. DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing. *EBioMedicine*. 2020;52:102625. doi:10.1016/j.ebiom.2019.102625
45. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2220-2231. doi:10.1056/NEJMoa2206913
46. Shirley M. Glofitamab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(10):935-941. doi:10.1007/s40265-023-01894-5
47. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S, et al. Mosunetuzumab Induces Complete Remissions in Poor Prognosis Non-Hodgkin Lymphoma Patients, Including Those Who Are Resistant to or Relapsing After Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies, and Is Active in Treatment through Multiple Lines. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):6. doi:10.1182/blood-2019-123742
48. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):481-491. doi:10.1200/JCO.21.00931
49. Ayyappan S, Kim WS, Kim TM, et al. Final Analysis of the Phase 2 ELM-2 Study: Odronektamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2023;142(Suppl 1):436-436. doi:10.1182/blood-2023-179818
50. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronektamab, a human CD20xCD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327-e339. doi:10.1016/S2352-3026(22)00072-2

Recepționat – 16.07.2025, acceptat pentru publicare – 12.08.2025

Autor corespondent: Victor Tomacinschii, e-mail: victortom26@gmail.com

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Tomacinschii V, Dudnic C, Buruiană S, Robu M. Actualități în tratamentul limfomului difuz cu celule mari B: Schimbarea paradigmei de tratament [Updates in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Changing the treatment paradigm]. *Arta Medica*. 2025;95(2):25-33.