

À PROPOS DE L'AUTRICE



Shannon Murphy, M.D.

La D^{re} Shannon Murphy est hématologue et professeure adjointe à l'Université Dalhousie et pratique au QEII Health Sciences Centre à Halifax, en Nouvelle-Écosse. Avant de se joindre au Département d'hématologie et d'oncologie hématologique à Halifax, la D^{re} Murphy a fait sa formation en médecine interne et en hématologie à l'Université Dalhousie, suivie d'un stage postdoctoral d'un an en recherche clinique sur les lymphomes au BC Cancer à Vancouver. Sa pratique est axée sur les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique.

Affiliation de l'autrice :

Université Dalhousie, Halifax, Nouvelle-Écosse

LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DU LYMPHOME AGRESSIF À CELLULES B

Introduction

Le lymphome non hodgkinien agressif à cellules B, qui se manifeste le plus souvent sous la forme d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), est le lymphome non hodgkinien le plus fréquent, représentant jusqu'à 30 % des cas diagnostiqués. Il est responsable d'une morbidité et d'une mortalité considérables dans le monde entier, avec un fardeau global d'environ 150 000 nouveaux patients par an¹. Le lymphome à grandes cellules B englobe un groupe de lymphomes présentant une hétérogénéité clinique et biologique significative. Selon la 5^e édition de la classification OMS (Organisation mondiale de la santé) (WHO-HAEM5) sur les néoplasies lymphoïdes, il existe environ 18 variantes de lymphomes à grandes cellules B. Pour les besoins de cette revue sur les lymphomes agressifs à cellules B, nous nous référerons aux entités les plus fréquentes, soit le lymphome diffus à grandes cellules B sans autre précision (LDGCB), le lymphome diffus à grandes cellules B/lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements géniques de MYC et de BCL2 (LDGCB/LBHG-MYC/BCL2), et le lymphome à cellules B de haut grade, sans autre précision (LBHG SAP)².

Plus de 60 % des patients peuvent être guéris de leur LDGCB avec un traitement de première ligne, un chiffre qui n'a pas augmenté de manière mesurable depuis des décennies, malgré les tentatives d'amélioration des résultats par l'ajout ou l'ajustement du traitement standard de R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone)³. Le R-CHOP peut également être efficace dans le cadre d'un lymphome à cellules B de haut grade (LBHG), mais dans ce contexte, les résultats sont moins bons que dans le cas du LDGCB³. Il n'existe pas de

norme de soins établie pour le LBHG, et bien qu'il existe des preuves suggérant que des schémas intensifiés avec dose ajustée tels que le rituximab, l'étoposide, la prednisone, la vincristine, la cyclophosphamide et la doxorubicine (DA-R-EPOCH) peuvent améliorer les résultats, cela n'a pas été testé dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR).

Compte tenu des efforts substantiels qui ont été déployés pour améliorer les résultats du LDGCB après le traitement de première intention et de l'absence d'une norme de soins claire pour le traitement du LBHG, cette revue vise à décrire le traitement de première intention actuel du lymphome non hodgkinien agressif à cellules B.

Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Bien que de nombreux patients atteints de LDGCB puissent être guéris de leur lymphome avec le traitement de première ligne R-CHOP, plus de 30 % d'entre eux présenteront une rechute ou une maladie réfractaire, ce qui laisse une marge importante pour l'amélioration des résultats du traitement de première ligne³. Des efforts considérables ont été déployés pour identifier les facteurs de la maladie résistante à la chimiothérapie, afin de mettre en évidence les patients qui ne répondront probablement pas au traitement standard de première ligne. Les cas de LDGCB qui présentent des réarrangements de MYC et de BCL2, et ceux qui présentent une histologie de haut grade sans autres caractéristiques moléculaires clairement distinctes ont été reconnus par l'OMS comme des entités pathologiques distinctes. Des études ont montré que ces lymphomes bénéficiaient d'une approche thérapeutique plus intensive². Les études de profil d'expression génique (PEG) ont identifié deux principaux

sous-groupes de LDGCB basés sur la cellule d'origine (CO) : la cellule B de type centro-germinatif (de l'anglais GCB) et la cellule B de type activé (de l'anglais ABC). Il a été démontré que les résultats des LDGCB ABC étaient significativement moins bons que ceux des LDGCB GCB après un R-CHOP, avec une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) à cinq ans de 48 % et 56 % contre 73 % et 78 %, respectivement^{4,5}. La cellule d'origine ne dit cependant pas tout. Le profil d'expression génique révèle une catégorie « inclassable » qui échappe aux algorithmes d'immunohistochimie (IHC), tels que l'algorithme de Hans, utilisés dans la pratique clinique courante². Grâce à une analyse moléculaire plus poussée, les chercheurs s'efforcent de définir des sous-types génétiques distincts de LDGCB qui pourraient permettre une meilleure stratification du risque des patients et guider les traitements futurs^{2,6}.

De nombreux essais cliniques ont été entrepris pour améliorer les résultats du R-CHOP. Des études, dont l'essai GOYA, ont examiné la possibilité de remplacer l'anticorps anti-CD20 rituximab par l'obinutuzumab en association avec la chimiothérapie CHOP. Ils n'ont montré aucune différence significative de SSP ou de SG, mais une toxicité accrue avec l'obinutuzumab⁷. Le R-CHOP14 a été comparé au R-CHOP21 pour déterminer si une administration plus fréquente ou plus dense permettait d'obtenir de meilleurs résultats; aucune différence significative n'a été constatée, mais le besoin de transfusions a été plus important dans le groupe R-CHOP14⁸. Le schéma intensifié avec dose ajustée DA-R-EPOCH a été comparé au R-CHOP chez des patients atteints de LDGCB. Aucune différence significative de SSP ou de SG n'a été constatée entre les schémas. Toutefois, une toxicité significativement plus élevée a été observée dans le bras R-EPOCH⁹.

Une série d'essais cliniques, achevés ou en cours, visent à déterminer s'il existe un nouvel agent ou un agent ciblé qui, ajouté au schéma de base R-CHOP, permettrait de traiter plus efficacement les quelque 30 % de patients insuffisamment traités par R-CHOP seul, sans surtraiter les patients sensibles au R-CHOP et sans entraîner de toxicité excessive.

L'essai REMoDL-B a étudié le R-CHOP combiné au bortézomib par rapport au R-CHOP seul. Pour être randomisés, les patients devaient avoir des échantillons de biopsie adéquats pour le PEG afin de permettre une stratification selon la cellule d'origine¹⁰. L'analyse primaire de l'essai n'a montré aucun avantage à l'ajout du bortézomib. Bien qu'il n'y ait toujours pas de bénéfice global, les données de suivi à cinq ans montrent que selon l'analyse de la CO, il existe un bénéfice en termes de SSP et de SG chez les patients atteints de LDGCB de type ABC^{10,11}. Une analyse rétrospective utilisant un classement basé sur l'expression génique a identifié un sous-groupe de maladies qui présente une signature moléculaire de haut grade, et chez qui une amélioration de la SSP et de la SG avec l'ajout du bortézomib a également été démontrée¹¹.

L'essai PHOENIX a étudié l'ajout de l'ibrutinib au R-CHOP comparativement au R-CHOP seul pour les LDGCB non-GCB. Aucune amélioration des résultats n'a été démontrée par l'ajout d'ibrutinib¹². Il est intéressant de noter qu'une analyse de sous-groupe de l'essai PHOENIX a toutefois montré une amélioration, chez les patients âgés de moins de 60 ans, de la survie sans événement (SSE), de la SSP et de la SG, au détriment d'une toxicité accrue. Inversement, les patients âgés de 60 ans ou plus ont présenté des SSE, SSP et SG inférieures suite à l'ajout de l'ibrutinib au R-CHOP, avec une toxicité accrue¹².

La lénalidomide associée au R-CHOP (ou R2CHOP) a fait l'objet d'essais de phase II et de phase III. L'étude de phase 2 ECOG-ACRIN E1412 a montré de manière encourageante une amélioration de la SSP et de la SG chez les patients traités par R2CHOP par rapport à R-CHOP¹³. Malheureusement, dans l'étude de phase III ROBUST portant sur R2CHOP par rapport à R-CHOP, l'objectif principal n'a pas été atteint; aucune différence de SSP n'ayant été observée entre les groupes¹⁴.

L'étude POLARIX est la seule étude à ce jour à démontrer une amélioration globale de la SSP par rapport au traitement standard de R-CHOP. L'étude a examiné l'ajout du polatuzumab védotine, un médicament conjugué à un anticorps monoclonal anti-CD79b, au traitement standard R-CHOP, en omettant la vincristine en raison d'une toxicité neurologique chevauchante, soit le schéma pola-R-CHP. Les chercheurs ont comparé le pola-R-CHP au R-CHOP et ont constaté que la SSP était meilleure avec le pola-R-CHP avec une SSP à deux ans de 76,7 % contre 70,2 % dans le groupe R-CHOP¹⁵. Il n'y a pas eu de différence significative en termes de SG et la toxicité était similaire entre les groupes¹⁵. L'analyse des sous-groupes suggère que le pola-R-CHP pourrait ne pas offrir d'avantage supplémentaire aux patients âgés de 60 ans ou moins, aux patients atteints de LDGCB GCB et aux patients ayant des scores plus faibles à l'indice pronostique international (IPI)¹⁵.

D'après les données disponibles, le R-CHOP reste la norme de soins de première ligne pour le traitement du LDGCB, bien que le pola-R-CHP pourrait changer le paradigme de traitement au Canada. Le polatuzumab est déjà adopté comme le régime privilégié dans certains centres européens. S'il était financé pour le traitement de première ligne du LDGCB au Canada, il remettrait en question le R-CHOP en tant que traitement initial optimal pour les patients âgés atteints de LDGCB non-GCB à haut risque.

Les recherches sont en cours avec d'autres agents nouveaux ou ciblés en association avec le R-CHOP, tels que le vénétoclax, l'acalabrutinib, le zanubrutinib, de même qu'avec l'association du tafacitamab et de la lénalidomide.

Le lymphome à cellules B de haut grade (LBHG)

Bien que le LBHG partage des caractéristiques avec le LDGCB, il présente un grade plus élevé et une morphologie de type Burkitt, sans toutefois posséder toutes les caractéristiques histologiques et génétiques du lymphome de Burkitt¹⁶. Les entités anciennement nommées lymphomes

double ou *triple hit* ont maintenant été reclassées afin de mieux refléter leurs caractéristiques histologiques et génétiques. Ces derniers étaient initialement désignés comme LBHG avec double réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6. La nouvelle classification OMS (WHO-HAEM5) utilise l'étiquette lymphome diffus à grandes cellules B/lymphome à cellules B de haut grade avec réarrangements de MYC et BCL2 (LDGCB/LBHG-MYC/BCL2) pour inclure les lymphomes à grandes cellules B avec réarrangement de MYC et BCL2, composés de cellules grandes, intermédiaires ou blastoïdes². Les LDGCB/LBHG-MYC/BCL2 sont homogènes et sont exclusivement de type GCB selon le PEG². Les lymphomes qui présentent des réarrangements de MYC et de BCL6 sont plus hétérogènes et présentent des caractéristiques moléculaires, génétiques et des PEG variables. C'est pourquoi l'OMS (WHO-HAEM5) les classe dans les catégories LDGCB sans autre précision ou LBHG sans autre précision, en fonction de leurs caractéristiques morphologiques².

Il n'existe pas de traitement standard de première ligne pour les patients atteints de LBHG et leurs résultats sont inférieurs à ceux des LDGCB¹⁷. Plusieurs analyses rétrospectives ont suggéré que les patients atteints de LBHG obtiennent de meilleurs résultats lorsqu'ils sont traités avec des schémas intensifiés par rapport au R-CHOP standard¹⁸⁻²¹. Il est intéressant de souligner une analyse rétrospective, multicentrique et groupée, réalisée en 2023 et qui portait sur 259 patients atteints de LDGCB/LBHG présentant des réarrangements de MYC et de BCL2/BCL6. L'analyse n'a suggéré aucune différence significative en termes de résultats entre les régimes intensifiés et le R-CHOP, bien que l'auteur ait reconnu qu'il manquait un grand nombre de données sur les patients, ce qui a pu avoir une incidence sur les résultats²². Les mêmes auteurs ont ensuite réalisé une revue systématique et une méta-analyse publiée plus récemment, en examinant à nouveau les études rétrospectives sur les traitements de première ligne de LDGCB/LBHG qui présentaient des réarrangements de MYC et de BCL2/BCL6. L'objectif était de comparer les résultats chez les patients traités avec des schémas intensifs par rapport au R-CHOP. L'examen qui a porté sur 876 patients a révélé que la SSP et la SG étaient améliorées avec les schémas intensifiés²³.

L'ensemble des données rétrospectives existantes plaide en faveur d'un traitement intensif de première ligne par rapport au R-CHOP pour les patients atteints de LBHG, mais comme il existe très peu de données prospectives sur le traitement du LBHG et qu'il n'y a pas d'essais de phase III contrôlés et randomisés, le régime intensif associé aux meilleurs résultats n'est pas clair. Bien qu'il existe différents schémas thérapeutiques intensifs décrits dans la littérature, les deux schémas les plus fréquemment rapportés dans cette population de patients sont le DA-R-EPOCH et le R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et méthotrexate en alternance avec ifosfamide, étoposide et cytarabine), également appelé le protocole de Magrath.

L'essai prospectif LY10 a étudié l'efficacité du protocole Magrath intensif sans rituximab (CODOX-M/IVAC) chez des patients atteints de lymphome de Burkitt et de LDGCB/LBHG²⁴. La SSP et la SG à deux ans pour les patients à haut risque étaient respectivement de 54 % et 62 %. L'analyse de sous-groupes a montré que les patients atteints de lymphome de Burkitt avaient des résultats nettement meilleurs à ceux des patients atteints de LDGCB/LBHG à haut risque²⁴. Une étude de phase II menée au Royaume-Uni a examiné le protocole Magrath incluant cette fois le rituximab (R-CODOX-M/R-IVAC) chez des patients atteints de LDGCB et LBHG à haut risque. Il a démontré de bons résultats avec une SSP et une SG à quatre ans de 66,9 % et 72,8 % respectivement, bien que seuls 52 % des patients aient fait l'objet d'études cytogénétiques et que seuls 12 % des patients présentaient des réarrangements confirmés de MYC, BCL2 et/ou BCL6²⁵. La toxicité de ce traitement intensif a été élevée, avec des effets indésirables de grades 3 et 4 fréquents, le plus souvent de la neutropénie, de la thrombocytopénie et des infections. Ces effets ont été observés plus souvent chez les patients plus âgés^{24,25}.

Certaines données prospectives soutiennent également l'utilisation du R-EPOCH dans le LBHG. Une étude de phase II de R-EPOCH, menée chez des patients avec un LBHG et réarrangement de MYC, a rapporté une SSP et une SG de 71 % et 77 % respectivement, après un suivi de 48 mois²⁶. Une petite étude prospective a aussi examiné le R-EPOCH, suivi d'une consolidation avec une autogreffe de cellules souches (AGCS) et a obtenu des résultats similaires de SSP et de SG, sans que la consolidation avec la greffe apporte un avantage supplémentaire²⁷. Une analyse rétrospective de l'utilisation du DA-R-EPOCH a obtenu des résultats particulièrement bons chez les patients LDGCB/LBHG, y compris chez ceux qui exprimaient MYC et BCL2 par IHC, ainsi que chez ceux qui présentaient des réarrangements MYC et BCL2/BCL6. Elle a démontré une SSP et une SG à deux ans de 74 % et 84 %, respectivement. L'étude incluait cependant une population de patients à faible risque et certains, qui avaient un LDGCB SAP et sans caractéristiques de haut grade. Par conséquent, l'efficacité est peut-être exagérée²⁸. Une analyse, en contexte de soins réel publiée récemment, a étudié les tendances de traitement et les résultats des patients atteints de LDGCB et de LBHG aux États-Unis. Elle a montré que les patients présentant des réarrangements de MYC et de BCL2/BCL6 et ayant reçu le R-EPOCH en traitement de première intention avaient une SG significativement plus longue que ceux ayant reçu le R-CHOP²⁹. Les patients atteints de LDGCB ne présentant pas ces résultats cytogénétiques et traités par R-CHOP ou R-EPOCH n'avaient pas de différence en termes de SG²⁹.

Il existe un ensemble de preuves soutenant l'utilisation de schémas intensifs tels que le DA-R-EPOCH et le R-CODOX-M/R-IVAC en tant que traitement de première ligne pour les LBHG avec une suggestion de résultats améliorés par rapport à R-CHOP chez ces patients. Cela n'a cependant pas été prouvé par des ECR et les schémas intensifs n'ont pas été comparés les uns aux autres. Il n'existe donc pas encore de standard de soins pour le

traitement de première ligne du LBHG. Le DA-R-EPOCH est un schéma intensif couramment décrit qui peut améliorer les résultats par rapport à R-CHOP pour les patients atteints de LBHG. Le R-CODOX-M/R-IVAC peut également être un choix raisonnable, bien que, compte tenu de la toxicité accrue, il soit plus approprié pour certains patients jeunes, en bon état de santé général (*fit*).

Résumé

Le lymphome agressif à cellules B est le lymphome le plus fréquemment diagnostiqué et représente un important fardeau de maladie globalement. La classification du lymphome agressif à cellules B continue d'évoluer puisque nous continuons à délimiter des sous-types basés sur des caractéristiques génétiques. Malgré notre meilleure compréhension de la maladie, nous n'avons pas encore réussi à améliorer de manière substantielle les résultats du traitement.

Le R-CHOP reste le traitement de première ligne préféré pour le LDGCB, bien que le pola-R-CHP démontre une amélioration de la SSP par rapport au R-CHOP. Il pourrait devenir d'un traitement initial de choix s'il s'avérait disponible pour cette indication au Canada, en particulier pour les patients de plus de 60 ans atteints de LDGCB non GCB.

Les essais portant sur les thérapies pour les LBHG sont limités par la nature rare de la maladie, et la plupart des preuves disponibles pour le traitement sont rétrospectives ou tirées d'analyses de sous-groupes. Malgré ces limitations, il existe des évidences en faveur de schémas intensifs par rapport au R-CHOP en tant que traitement de première ligne pour le LBHG. Il n'y a pas de norme de soins établie dans ce contexte, mais le DA-R-EPOCH et le R-CODOX-M/R-IVAC sont tous deux des schémas de traitement intensif raisonnables pour le LBHG en première ligne; le DA-R-EPOCH étant le plus souvent décrit. Des données prospectives et des essais cliniques randomisés supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'approche optimale de première ligne dans le LBHG.

Au fur et à mesure que nous progressons dans notre connaissance du paysage moléculaire du LDGCB et du LBHG, au-delà de la cellule d'origine et vers une analyse génétique détaillée grâce au séquençage de nouvelle génération; nous pourrions peut-être identifier l'impact de cette génétique détaillée de la maladie sur les résultats du traitement, et peut-être cibler les traitements sur la base de la classification moléculaire^{5,6}. Nous attendons d'autres preuves issues des essais cliniques pour éclairer cette approche.

Autrice correspondante :

D^{re} Shannon Murphy

Courriel : Shannon.Murphy@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers :

Honoraires/Consultation/Comités consultatifs : Abbvie, BeiGene, Novartis

Références :

- Sehn LH, Salles G. Diffuse large b-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
- Barracough A, Hawkes E, Sehn LH, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Haematol Oncol*. 2023;
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1937-1947.
- Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic significance of diffuse large b-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2848-2856.
- Alduaij W, Collinge B, Ben-Neriah S, et al. Molecular determinants of clinical outcomes in a real-world diffuse large B-cell lymphoma population. *Blood*. 2023;141(20):2493-2507.
- Vitolo U, Trnėný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3529-3537.
- 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 Oncology*. 2013;14(6):525-533.
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large b-cell lymphoma: clinical outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799.
- Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemioimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMOdL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2019;20(5):649-662.
- Davies AJ, Stanton L, Caddy J, et al. Five-year survival results from the remodl-B trial (ISRCTN 51837425) show improved outcomes in diffuse large B-cell lymphoma molecular subgroups from the addition of bortezomib to R-CHOP chemioimmunotherapy. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):1770-1772. Abstract 735.
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center b-cell diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-1295.
- Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large b-cell lymphoma in a randomized phase II US Intergroup Study ECOG-ACRIN E1412. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1329-38.
- Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al, et al. ROBUST: a phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-1328.
- 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.
- Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. *Blood*. 2022;140(9):943-54.
- Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 2009;114(17):3533-3537.
- Laude MC, Lebras L, Sesques P, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *Am J Hematol*. 2021;96(3):302-11.
- Chen Y, Cai Q, Chang Y, et al. High-intensity chemotherapy improved the prognosis of patients with high-grade B-cell lymphoma. *Front Immunol*. 2022 Dec 23;13:1047115.
- Moharana L, Dasappa L, Babu S, et al. Comparison between CHOP and DA-EPOCH with or without rituximab in adult high grade b cell lymphoma, not otherwise specified; a retrospective study from a tertiary cancer hospital in South India. *Indian J Front Hematol Blood Transfus*. 2022 Jan;38(1):15-23.
- Strüßmann T, Glatzki F, Engelhardt M, et al. Favourable outcomes of double-hit/double-expressor lymphoma and high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified after early dose-intensive treatment and up-front autologous stem cell transplantation: a single-centre retrospective experience. *Br J Hematol*. 2022 Aug;198(4):776-779.
- Zeremski V, McPhail ED, Habermann TM, et al. Treatment intensification might not improve survival in high-grade B-cell lymphoma with a concurrent MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement: A retrospective, multicenter, pooled analysis. *Hematol Oncol*. 2023 March 21. doi: 10.1002/hon.3130. Online ahead of print.
- Zeremski V, Kropf S, Koehler M, et al. Induction treatment in high-grade B-cell lymphoma with a concurrent MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Jul 20;13:1188478.
- Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. UK National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2248-2260.
- 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 Sep;31(9):1251-1259.
- 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.
- Chen AI, Leonard JT, Okada CY, et al. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug;59(8):1884-1889.
- Dodero A, Guidetti A, Marino F, et al. Dose-adjusted EPOCH and rituximab for the treatment of double expressor and double-hit diffuse large B-cell lymphoma: impact of TP53 mutations on clinical outcome. *Haematologica*. 2022;107(5):1153-1162.
- Goyal G, Magnusson T, Wang X, et al. Modern, real-world patterns of care and clinical outcomes among patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma with or without double/triple-hit status in the United States. *Haematologica*. 2023;108(4):1190-1195.