

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-177-183>

Персонализированный подход к лечению пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой с учетом молекулярного ландшафта: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы

М.А. Мингалимов^{ID^{1,2}}, **Е.А. Барях**^{ID^{1,2,3}},
Т.Н. Толстых^{ID^{1,2}}, **А.В. Мисюрин**^{ID⁴}, **Л.А. Кесаева**^{ID⁵},
А.С. Мкртчян^{ID⁵}, **А.М. Ковригина**^{ID⁶},
Е.Н. Мисюрина^{ID^{1,2}}, **М.С. Орлова**^{ID²}, **Т.С. Чуднова**^{ID^{1,2}},
Д.Д. Иванова^{ID¹}, **О.Л. Кочнева**^{ID¹}, **С.С. Андреев**^{ID¹},
К.В. Яцков^{ID¹}, **И.В. Самсонова**^{ID¹}, **М.А. Лысенко**^{ID¹}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

⁴ ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН, ул. Губкина, д. 3, Москва, Российская Федерация, 119991

⁵ ООО «ГеноТехнология», ул. Профсоюзная, д. 104, Москва, Российская Федерация, 117485

⁶ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Термин «диффузная В-крупноклеточная лимфома» (ДВКЛ) объединяет чрезвычайно гетерогенную группу агрессивных гематологических опухолей лимфоидной природы. Рекомендованный стандарт терапии первой линии R-CHOP до настоящего времени сохраняет лидирующую позицию в лечении пациентов с впервые диагностированной ДВКЛ. При этом результаты унифицированного подхода к противоопухолевой терапии, не учитывающего высокую степень клинической и молекулярно-генетической гетерогенности данного

CASE REPORTS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-177-183>

Personalized Approach to Treatment of Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients with Respect to Molecular Landscape: A Case Report and Literature Review

M.A. Mingalimov^{ID^{1,2}}, **E.A. Baryakh**^{ID^{1,2,3}},
T.N. Tolstykh^{ID^{1,2}}, **A.V. Misyurin**^{ID⁴}, **L.A. Kesaeva**^{ID⁵},
A.S. Mkrтчyan^{ID⁵}, **A.M. Kovrigina**^{ID⁶},
E.N. Misyurina^{ID^{1,2}}, **M.S. Orlova**^{ID²}, **T.S. Chudnova**^{ID^{1,2}},
D.D. Ivanova^{ID¹}, **O.L. Kochneva**^{ID¹}, **S.S. Andreev**^{ID¹},
K.V. Yatskov^{ID¹}, **I.V. Samsonova**^{ID¹}, **M.A. Lysenko**^{ID¹}

¹ City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

² IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

⁴ NI Vavilov Institute of General Genetics, 3 Gubkina ul., Moscow, Russian Federation, 119991

⁵ GenoTekhnologiya, 104 Profsoyuznaya ul., Moscow, Russian Federation, 117485

⁶ National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zыkovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

The term “Diffuse Large B-Cell Lymphoma” (DLBCL) covers an extremely heterogeneous range of aggressive hematological tumors of lymphoid origin. The recommended standard first-line treatment R-CHOP is still the leading therapy for newly diagnosed DLBCL. However, the outcomes of the unified approach to chemotherapy disregarding a high clinical and molecular genetic heterogeneity of this variant of non-Hodgkin lymphoma are evaluated as unsatisfactory. This paper is the first in the Russian Federation to report the personal experience with the use of the combination of

варианта неходжкинской лимфомы, признаются неудовлетворительными. В настоящей работе впервые в Российской Федерации представлено клиническое наблюдение, в котором описывается опыт применения комбинации базисной терапии по схеме R-CHOP и противоопухолевого агента акалабрутиниба из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона с учетом результатов таргетного секвенирования по Сэнгеру.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузная В-крупноклеточная лимфома, секвенирование по Сэнгеру, генетические подтипы, прецизионная иммунохимиотерапия.

Получено: 14 августа 2024 г.

Принято в печать: 10 марта 2025 г.

Для переписки: Марат Альбертович Мингалимов, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435; тел.: +7(985)363-53-54; e-mail: mingalimovm@yandex.ru

Для цитирования: Мингалимов М.А., Барях Е.А., Толстых Т.Н. и др. Персонализированный подход к лечению пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой с учетом молекулярного ландшафта: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2025;18(2):177–83. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-177-183.

R-CHOP regimen as basic therapy and chemotherapeutic agent acalabrutinib, one of Bruton tyrosine kinase inhibitors, with respect to Sanger sequencing results.

KEYWORDS: diffuse large B-cell lymphoma, Sanger sequencing, genetic subtypes, precision immunotherapy.

Received: August 14, 2024

Accepted: March 10, 2025

For correspondence: Marat Albertovich Mingalimov, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435; Tel.: +7(985)363-53-54; e-mail: mingalimovm@yandex.ru

For citation: Mingalimov M.A., Baryakh E.A., Tolstykh T.N., et al. Personalized Approach to Treatment of Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients with Respect to Molecular Landscape: A Case Report and Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(2):177–83. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-177-183.

ВВЕДЕНИЕ

На долю диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) приходится около 25 % всех случаев неходжкинских лимфом [1]. С использованием профилирования экспрессии генов были определены молекулярные подтипы ДВКЛ: лимфома с фенотипом клеток герминативного центра (GCB) и с фенотипом активированных В-клеток (ABC) [2].

Более детальное изучение молекулярного ландшафта ДВКЛ продемонстрировало гетерогенность внутри существующих подтипов и легло в основу формирования новой классификационной системы LymphGen. Изначально в ней выделяли 4 генотипа ДВКЛ с учетом возможных комбинаций генетических aberrаций. К настоящему времени насчитывается 7 различных генетических вариантов: MCD, N1, BN2, EZB с реаранжировкой гена *C-MYC*, EZB без реаранжировки гена *C-MYC*, ST2 и A53 [3]. Из упомянутых выше генотипов для MCD прежде всего характерен крайне неблагоприятный прогноз: 5-летняя общая выживаемость составляет 40 % [3].

Международный стандарт противоопухолевого лечения впервые диагностированной ДВКЛ (протокол R-CHOP) не учитывает биологическое поведение опухоли, что, несомненно, приводит к неудовлетворительным результатам терапии первой линии [4].

В качестве одной из возможных стратегий для улучшения показателей эффективности противоопухолевой терапии рассматривается персонализация лечения, основанная на идентификации опухолевого генотипа, позволяющая таргетно воздействовать на вовлеченные

аберрантные сигнальные пути. Так, для генотипа MCD характерны мутации, способствующие длительному сохранению активности BCR-зависимого сигнального пути, что указывает на обоснованное применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК) [3].

В данной работе представлено клиническое наблюдение впервые диагностированной ДВКЛ с MCD-генотипом, когда в первой линии терапии применялась схема R-CHOP в комбинации с акалабрутином (Acala-R-CHOP).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 76 лет, с лета 2023 г. отметил увеличение лимфатического узла в правой подмышечной области, фебрильную лихорадку без выявленного очага инфекции, потерю массы тела до 10 кг за месяц. При обследовании по данным КТ выявлена генерализованная лимфаденопатия. С целью верифицировать диагноз выполнена эксцизионная биопсия подмышечного лимфатического узла. При иммуногистохимическом исследовании биоптата обнаружены срезы ткани с фокусами липоматоза, нарушенной гистоархитектоникой, что обусловлено диффузным пролифератом с признаками компартментализации из лимфоидных клеток среднего и крупного размера с округло-овальными ядрами и морфологией центробластов. Отмечались высокая митотическая активность опухоли, морфологические признаки апоптоза, рассеянные макрофаги с фагоцитозом апоптотических телец. Определялись массивные очаги некрозов, инфильтрация перинодальной ткани.

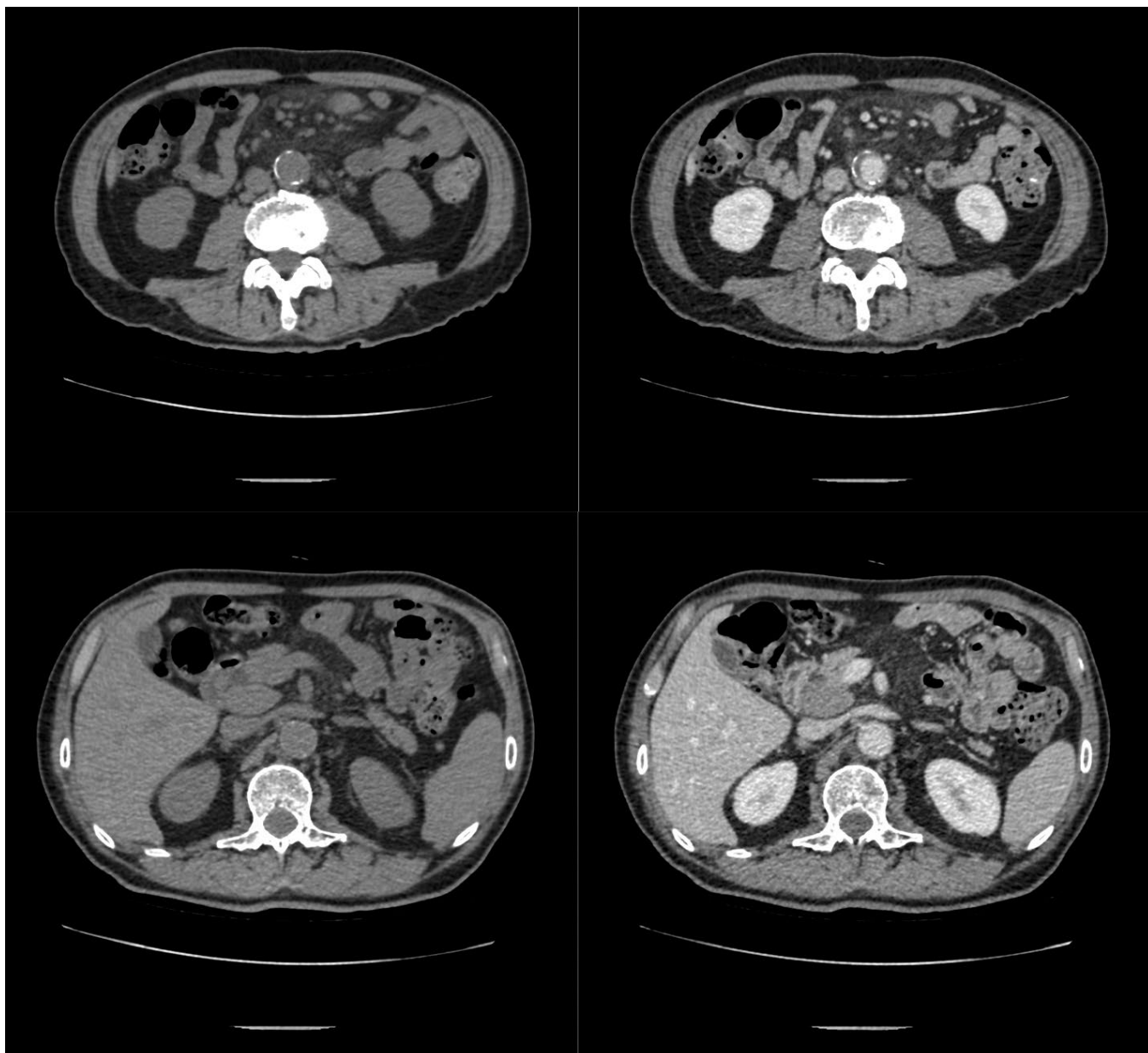


Рис. 1. Компьютерная томография с контрастным усилением всего тела у пациента А., 76 лет, с впервые диагностированной ДВКЛ

Fig. 1. Contrast-enhanced computed tomography scans of the whole body of patient A., age 76, with newly diagnosed DLBCL

Клетки опухолевого инфильтрата экспрессировали CD20 (мономорфная мембранная реакция), BCL-2 (цитоплазматическая реакция), MUM.1 (ядерная реакция), с-Мус (гетерогенная ядерная реакция, > 80 % положительных клеток опухолевого пролиферата). При реакции с антителами к CD23 единичные кластеры фолликулярных дендритных клеток и антигенпрезентирующие клетки были положительными. При реакции с антителами к циклину D1 гистиоциты и эндотелий сосудов позитивны, клетки опухолевого инфильтрата негативны. Индекс пролиферативной активности при реакции с антителами к Ki-67 составлял в среднем 90 %. Реакция с антителами к CD10 в клетках лимфоидного пролиферата отрицательная. Отмечалась примесь мелких Т-клеток CD3+.

В рамках инициального стадирования, учитывая тяжесть состояния пациента, выполнена КТ с внутривенным контрастным усилением и трепанобиопсия костного мозга. При КТ-исследовании констатировано

генерализованное увеличение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (рис. 1).

В трепанобиоптате костного мозга не получено данных о наличии опухолевого поражения. В гемограмме показатели периферической крови в пределах нормальных значений. В биохимическом исследовании крови обращала на себя внимание высокая активность лактатдегидрогеназы (363 ЕД/л). В ликворограмме выявлен цитоз 31/3 клетки в 1 мкл спинномозговой жидкости. При иммунофенотипическом исследовании обнаружена опухолевая популяция 10 %.

По данным FISH-исследования лимфатического узла зафиксирована реаранжировка гена *BCL6* (рис. 2).

Таким образом, на основании данных первичного обследования поставлен диагноз: ДВКЛ, non-GCB-подтип, double-expressor, высокая пролиферативная активность, вовлечение ЦНС (лимфоматозный менингит), шейных, над- и подключичных, подмышечных, медиастинальных, забрюшинных, мезентериальных,

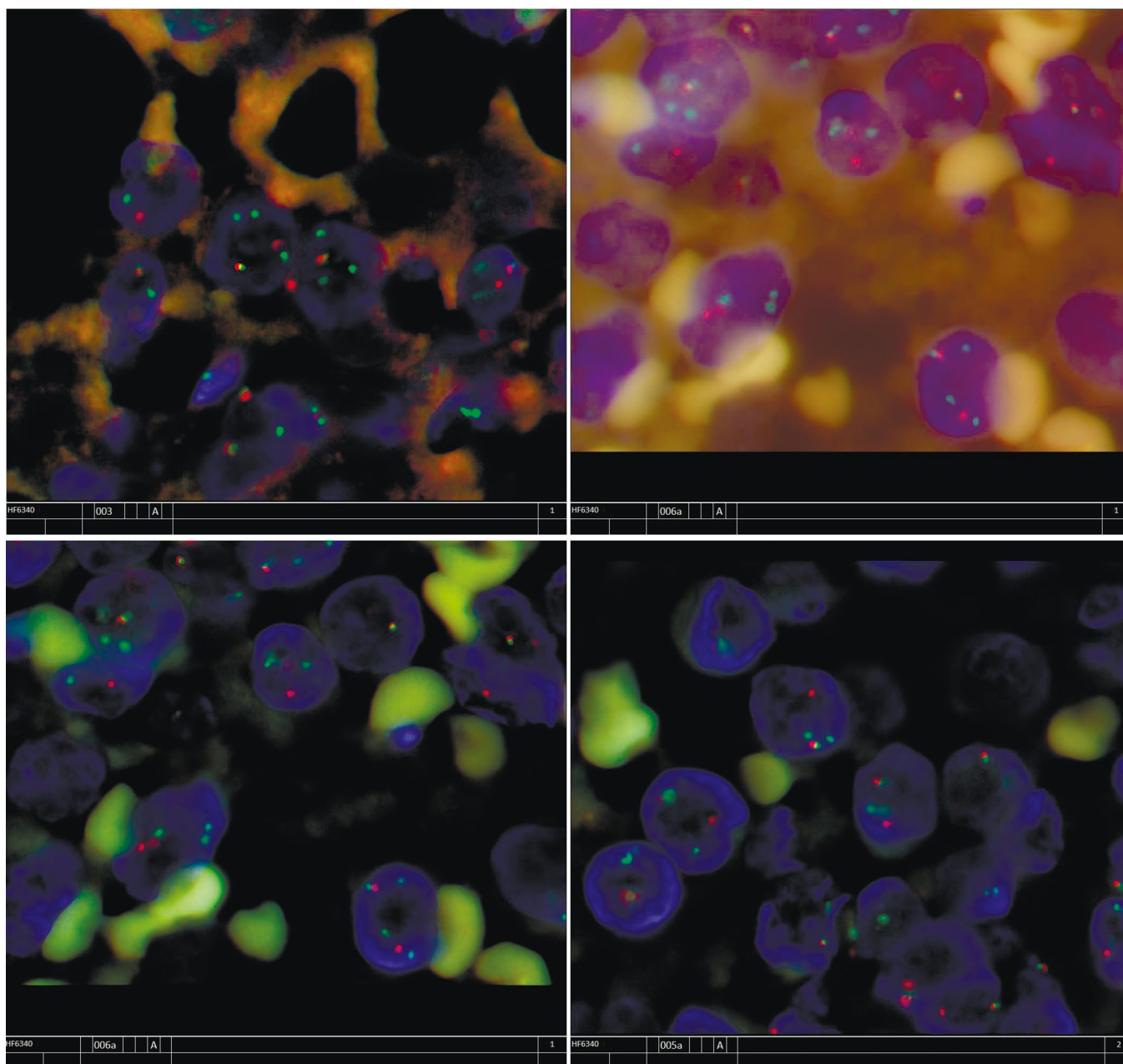


Рис. 2. FISH-исследование ткани подмышечного лимфатического узла у пациента А., 76 лет, с впервые диагностированной ДВКЛ: реаранжировка гена *BCL6*

Fig. 2. FISH analysis of the axillary lymph node tissue of patient А., age 76, with newly diagnosed DLBCL: rearrangement of the *BCL6* gene

тазовых, паховых лимфатических узлов, IV стадия по классификации Ann Arbor (модификация Lugano, 2014 г.), статус по шкале ECOG 3 балла, высокий риск по прогностическим системам оценки NCCN-IPI и CNS-IPI.

До получения данных генотипирования пациенту проведен 1 цикл противоопухолевой терапии по протоколу R-СНОР в сочетании с интратекальным введением стандартного триплета (метотрексат, цитарабин, дексаметазон). По результатам таргетного секвенирования по Сэнгеру биоматериала парафиновых блоков обнаружены мутации в генах *MYD88*, *PIM1*, что соответствует MCD-генотипу ДВКЛ (рис. 3).

На основании полученных данных принято решение о добавлении к индукционной терапии по схеме R-СНОР акалабрутиниба (ингибитора ВТК). Таким образом, больной получил 6 циклов иммунохимиотерапии (1 R-СНОР + 5 Acala-R-СНОР). Акалабрутиниб

назначался по 100 мг внутрь 2 раза в сутки с 1-го дня 2-го цикла по 21-й день 6-го цикла. По результатам ПЭТ-КТ, выполненной после 2, 4 и 6-го цикла иммунохимиотерапии, достигнут полный метаболический ответ (1 балл по шкале Deauville) (рис. 4).

При повторной спинномозговой пункции цитоз 1/3. Пациент перенес противоопухолевую терапию удовлетворительно, без значимых осложнений. В настоящее время больной остается под наблюдением в течение 7 мес. после окончания противоопухолевой иммунохимиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении представлен успешный опыт применения индивидуализированного

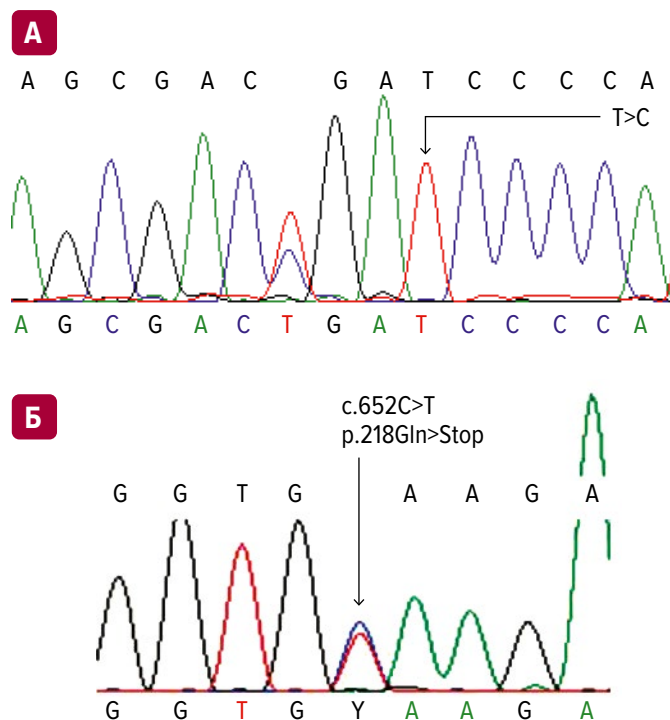


Рис. 3. Секвенирование по Сэнгеру опухолевой ткани подмышечного лимфатического узла у пациента А., 76 лет, с впервые диагностированной ДВКЛ:

А — MYD88 p.L265P; Б — PIM1 p.218G

Fig. 3. Sanger sequencing of the tumor tissue in the axillary lymph node of patient A., age 76, with newly diagnosed DLBCL:

А — MYD88 p.L265P; Б — PIM1 p.218G

подхода к терапии впервые диагностированной ДВКЛ с MCD-генотипом согласно классификации LymphGen.

Исследования двух последних десятилетий в сфере молекулярной биологии и генетики позволили выявить новые звенья патогенеза ДВКЛ. Помимо определения клеточного происхождения проводилась оценка биологической гетерогенности ДВКЛ с помощью полноэкзомного секвенирования, которая легла в основу формирования современной классификационной си-

стемы LymphGen. Согласно классификации LymphGen, ДВКЛ подразделяется на 7 генетических подтипов в зависимости от наличия ключевых молекулярно-генетических aberrаций. Больные ДВКЛ с различным генотипом отличаются друг от друга по таким показателям, как прогноз, ответ на противоопухолевую терапию и клинический исход [5, 6].

Генотип MCD встречается при ABC-подтипе ДВКЛ и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, худшими показателями выживаемости [7]. Следует подчеркнуть, что генетические особенности MCD-подтипа связаны с хронической активацией aberrантного сигнального пути BCR/NF-κB, что обеспечивает выживаемость и пролиферацию опухолевых клеток [8].

Важно отметить, что наблюдения MCD-ДВКЛ ассоциируются с экстранодными поражениями, в частности ЦНС и яичек. По всей вероятности, именно тропизм MCD-ДВКЛ к указанным зонам служит одним из механизмов ускользания от иммунного надзора [9]. В приведенном нами клиническом наблюдении у пациента было иммунофенотипически подтвержденное вовлечение ЦНС в виде лептоменингеального поражения.

Учитывая молекулярно-биологические особенности MCD-ДВКЛ, включение в инициальную терапию ингибиторов ВТК, воздействующих на ранние этапы ключевого сигнального каскада BCR/NF-κB, является патогенетически обоснованным [9, 10]. В настоящее время основными представителями ингибиторов ВТК служат ибрутиниб и акалабрутиниб. Решение о включении акалабрутиниба как дополнительного противоопухолевого агента обусловлено его высокоселективным воздействием на сигнальный каскад, в результате чего наблюдается меньший риск кардиотоксичности, в частности лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий. Это показывает преимущество применения акалабрутиниба у пациентов старшей возрастной группы как наиболее многочисленной при ДВКЛ [11, 12].

Подтверждение эффективности схем иммунохимиотерапии с включением ингибиторов ВТК в качестве первой линии при MCD-ДВКЛ было продемонстри-

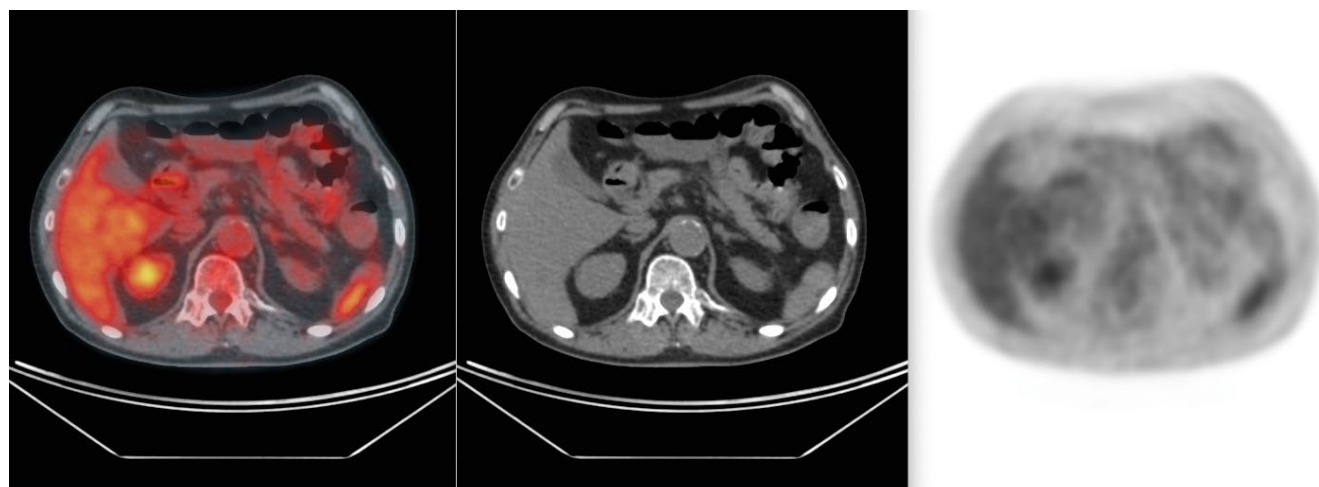


Рис. 4. Контрольная ПЭТ-КТ, выполненная после 6 циклов иммунохимиотерапии у пациента А., 76 лет, с впервые диагностированной ДВКЛ: полный метаболический ответ (Deauville 1)

Fig. 4. Control PET-CT scans after 6 immunochemotherapy cycles in patient A., age 76, with newly diagnosed DLBCL: complete metabolic response (Deauville 1)

ровано в ряде исследований. В рандомизированном клиническом исследовании PHOENIX [13] оценивали эффективность и профиль токсичности протокола R-СНОР с включением ибрутиниба у пациентов с ABC-ДВКЛ. Согласно результатам исследования, первичная конечная точка не была достигнута. Однако в работе W.H. Wilson и соавт., опубликованной в «Cancer Cell», были получены обнадеживающие результаты противоопухолевой терапии Ibr-R-СНОР при молекулярном типировании биопсийных материалов из исследования PHOENIX: 3-летняя бессобытийная выживаемость у молодых пациентов с MCD- и N1-генотипами ДВКЛ составила 100 % [14]. В клиническом исследовании II фазы GUIDANCE-01 [15], в котором изучалась эффективность и безопасность персонализированной генотип-направленной терапии у больных с впервые диагностированной ДВКЛ согласно классификации LymphGen, были продемонстрированы многообещающие данные. Генотип MCD был идентифицирован у 26 пациентов, которые были рандомизированы на две группы. Первая группа пациентов получала лечение по схеме Ibr-R-СНОР, тогда как вторая группа — стандартную терапию R-СНОР. Уровень общего ответа составил 85 % в группе Ibr-R-СНОР и 69 % в группе R-СНОР; полный метаболический ответ был равен 85 % в группе Ibr-R-СНОР и 54 % в группе R-СНОР.

К настоящему времени продолжается изучение эффективности и безопасности орелабрутиниба в лечении впервые диагностированной ДВКЛ. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что орелабрутиниб характеризуется более выраженным синергетическим эффектом при добавлении к протоколу R-СНОР по сравнению с ибрутинибом [16]. В одноцентровом исследовании в условиях реальной клинической практики продемонстрирована высокая эффективность ингибиторов ВТК (занубрутиниб или орелабрутиниб) в комбинации с R-СНОР или R² по сравнению со стандартным протоколом R-СНОР при лечении MCD-ДВКЛ [17]. В другом исследовании, включавшем 14 пациентов с MCD-ДВКЛ, частота полного ответа после первой и второй линий орелабрутиниб-содержащей противоопухолевой терапии составила 75 и 67 % соответственно [18]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование III фазы, целью которого является оценка эффективности и безопасности R-СНОР в комбинации с орелабрутинибом и без него при впервые диагностированной MCD-ДВКЛ [19].

Таким образом, учитывая результаты представленных клинических исследований, применение ингибиторов ВТК в комбинации с базисной химиотерапией R-СНОР при MCD-ДВКЛ является чрезвычайно перспективным направлением дальнейшего совершенствования протоколов противоопухолевой терапии данного заболевания на этапе индукции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении представлен успешный опыт интеграции ингибитора тирозинкиназы Брутона (акалабрутиниб) в качестве генотип-ориентированного компонента первой линии те-

рапии ДВКЛ по схеме R-СНОР. Данный опыт, возможно, составит основу новой парадигмы лечения с учетом молекулярной биологии опухоли.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. A.M. Kovrigina, member of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование выполнено при финансовой поддержке в рамках гранта № 1803-10/23 «Персонализация лечения ДВКЛ на основании мутационного профиля как новая стратегия повышения эффективности терапии первой линии».

FUNDING. This study was supported by Grant No. 1803-10/23 “Personalization of DLBCL treatment based on the mutation profile as a new strategy for increasing the efficacy of first-line therapy”.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, М.А. Мингалимов.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов, Т.С. Чуднова, Т.Н. Толстых, Д.Д. Иванова, С.С. Андреев.

Анализ и интерпретация данных: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов.

Подготовка рукописи: Е.А. Барях, М.А. Мингалимов.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: И.В. Самсонова, М.А. Лысенко.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, M.A. Mingalimov.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: E.A. Baryakh, M.A. Mingalimov, T.S. Chudnova, T.N. Tolstykh, D.D. Ivanova, S.S. Andreev.

Data analysis and interpretation: E.A. Baryakh, M.A. Mingalimov.

Manuscript writing: E.A. Baryakh, M.A. Mingalimov.

Final approval of manuscript: all authors.

Administrative support: I.V. Samsonova, M.A. Lysenko.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from the patient.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

М.А. Мингалимов — <https://orcid.org/0000-0002-8491-2140>

Е.А. Барях — <https://orcid.org/0000-0001-6880-9269>

Т.Н. Толстых — <https://orcid.org/0000-0001-7308-0927>

А.В. Мисюрин — <https://orcid.org/0000-0003-1349-2879>

Л.А. Кесаева — <https://orcid.org/0000-0001-8277-8649>

А.С. Мкртчян — <https://orcid.org/0000-0002-0638-213X>

А.М. Ковригина — <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Е.Н. Мисюрина — <https://orcid.org/0000-0003-2419-4850>

М.С. Орлова — <https://orcid.org/0009-0009-6369-5413>

Т.С. Чуднова — <https://orcid.org/0000-0002-8012-1640>

Д.Д. Иванова — <https://orcid.org/0009-0004-3632-9198>

О.Л. Кочнева — <https://orcid.org/0000-0003-1338-8203>

С.С. Андреев — <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

К.В. Яцков — <https://orcid.org/0000-0003-0125-9068>

И.В. Самсонова — <https://orcid.org/0000-0002-1228-1765>

М.А. Лысенко — <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ngu H, Takiar R, Phillips T, et al. Revising the Treatment Pathways in Lymphoma: New Standards of Care-How Do We Choose? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1–14. doi: 10.1200/EDBK_349307.

2. 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):503–11. doi: 10.1038/35000501.

3. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020;37(4):551–568.e14. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.

4. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):366–78. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.366.

5. Hilton LK, Scott DW, Morin RD. Biological heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023;60(5):267–76. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.006.

6. Danilov AV, Magagnoli M, Matasar MJ. Translating the Biology of Diffuse Large B-cell Lymphoma Into Treatment. *Oncologist*. 2022;27(1):57–66. doi: 10.1093/oncolo/oyab004.

7. Guo L, Lin P, Xiong H, et al. Molecular heterogeneity in diffuse large B-cell lymphoma and its implications in clinical diagnosis and treatment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018;1869(2):85–96. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.01.001.

8. Wen R, Wang D. MCD-DLBCL arises from germinal center B cells. *Blood*. 2022;140(10):1058–9. doi: 10.1182/blood.2022017534.

9. Chen R, Zhou D, Wang L, et al. MYD88^{L265P} and CD79B double mutations type (MCD type) of diffuse large B-cell lymphoma: mechanism, clinical characteristics, and targeted therapy. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207211072839. doi: 10.1177/20406207211072839.

10. Alu A, Lei H, Han X, et al. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):138. doi: 10.1186/s13045-022-01353-w.

11. Dong R, Yan Y, Zeng X, et al. Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity: From the Pharmaceutical to the Clinical. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:3225–39. doi: 10.2147/DDDT.S377697

12. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687–99. doi: 10.1182/blood.2022018818.

13. 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):1285–95. doi: 10.1200/JCO.18.02403.

14. Wilson WH, Wright GW, Huang DW, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell*. 2021;39(12):1643–53. e3. doi: 10.1016/j.ccell.2021.10.006.

15. Zhang MC, Tian S, Fu D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell*. 2023;41(10):1705–16.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2023.09.004.

16. Yu H, Wang X, Li J, et al. Addition of BTK inhibitor orelabrutinib to rituximab improved anti-tumor effects in B cell lymphoma. *Mol Ther Oncolytics*. 2021;21:158–70. doi: 10.1016/j.omto.2021.03.015.

17. Deng T, Zhang S, Xiao M, et al. A single-centre, real-world study of BTK inhibitors for the initial treatment of MYD88^{mut}/CD79B^{mut} diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2024;13(4):e7005. doi: 10.1002/cam4.7005.

18. Xu P-P, Liu T, Li Z, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: a real-world analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):e19556. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e19556.

19. Xu P, Fan N, Tian Y, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study evaluating the efficacy and safety of orelabrutinib plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in treatment-naïve patients with MCD subtype diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;140(Suppl 1):12110. doi: 10.1182/blood-2022-158865.