

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Diffuse large B-cell lymphoma: molecular subtypes and treatment options for the ABC variant – systematic review and meta-analysis

Gerda Kisielytė<sup>1</sup>, Benita Jonušaitė<sup>1</sup>, Nojus Petkevičius<sup>1</sup>, Regina Pileckytė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup>Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Department of General Hematology, Vilnius, Lithuania

### Abstract

**Introduction.** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma, divided into germinal center B-cell-like (GCB) and activated B-cell-like (ABC) subtypes. The ABC subtype shows poorer prognosis and resistance to R-CHOP therapy.

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of adding ibrutinib, lenalidomide, and bortezomib to R-CHOP in ABC-type DLBCL.

**Methods.** A systematic literature review was conducted according to PRISMA guidelines, including three phase III randomized trials: PHOENIX (ibrutinib), ROBUST (lenalidomide), and REMoDL-B (bortezomib). Statistical analysis was performed using the REML method.

**Results.** The pooled analysis showed no statistically significant improvement in overall survival (OS) or progression-free survival (PFS). A clear benefit was observed only in patients under 60 years treated with ibrutinib. Lenalidomide and bortezomib showed no significant effect.

**Conclusions.** Adding ibrutinib, lenalidomide, or bortezomib to standard R-CHOP does not improve outcomes in the overall ABC-DLBCL population. Treatment should be personalized according to age and molecular profile.

**Keywords:** diffuse large B-cell lymphoma, ABC subtype, R-CHOP, ibrutinib, lenalidomide, bortezomib.

# Difuzinė didelių B ląstelių limfoma: molekuliniai potipiai ir ABC varianto gydymo galimybės –sisteminė apžvalga ir metaanalizė

Gerda Kisielytė<sup>1</sup>, Benita Jonušaitė<sup>1</sup>, Nojus Petkevičius<sup>1</sup>, Regina Pileckytė<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup>Vilniaus universito ligoninė Santaros klinikos, Hematologijos klinika, Vilnius, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DLBCL) – dažniausia ne Hodžkino limfoma, skirstoma į germinacinio centro B (GCB) ir aktyvuotų B ląstelių (ABC) potipius. ABC potipis pasižymi blogesne prognoze ir atsparumu standartinei R-CHOP chemoterapijai.

**Tikslas.** Įvertinti ibrutinibo, lenalidomido ir bortezomibo pridėjimo prie R-CHOP terapijos efektyvumą ir saugumą ABC potipio pacientams.

**Metodai.** Atlikta sisteminė literatūros apžvalga pagal PRISMA gaires, įtraukiant III fazės atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus: PHOENIX (ibrutinibas), ROBUST (lenalidomidas) ir REMoDL-B (bortezomibas). Statistinė analizė atlikta taikant REML metodą.

**Rezultatai.** Bendras poveikis nebuvo statistiškai reikšmingas nei bendram išgyvenamumui (OS), nei išgyvenamumui be ligos progresavimo (PFS). Reikšmingas pagerėjimas nustatytas tik jaunesniems nei 60 metų pacientams, gydytiems ibrutinibu. Lenalidomidas ir bortezomibas reikšmingos naudos nesuteikė.

**Išvados.** Ibrutinibo, lenalidomido ar bortezomibo pridėjimas prie standartinės R-CHOP terapijos nepagerina ABC potipio DLBCL pacientų išgyvenamumo. Gydymo pasirinkimas turėtų būti individualizuotas pagal paciento amžių ir molekulinį ligos požymius.

**Raktažodžiai:** difuzinė didelių B ląstelių limfoma, ABC potipis, R-CHOP, ibrutinibas, lenalidomidas, bortezomibas.

## 1. Įvadas

Difuzinė didelių B ląstelių limfoma (DLBCL) dažniausias limfomos tipas, sudarantis iki 40 % visų limfomų atvejų. Tai heterogeniška liga, skirstoma į du pagrindinius molekulinis potipius pagal ląstelės kilmę: germinacinio centro B ląstelių tipo (GCB) ir aktyvuotų B ląstelių tipo (ABC). Pastarasis siejamas su blogesne prognoze – penkerių metų bendras išgyvenamumas siekia apie 50 %, lyginant su 80 % išgyvenamumu GCB limfomos atvejais [1,2]. Tobulėjant biotechnologijoms, ypatingas dėmesys skiriamas ABC potipiui, kuris pasižymi didesniu atsparumu standartinei R-CHOP chemoterapijai. Šiuolaikiniai molekuliniai metodai, tokie kaip genų raiškos profiliavimas ir sekos nustatymas, padeda atskleisti ABC potipio signalinius kelius (BCR, NF- $\kappa$ B, JAK/STAT), taip sudarydami prielaidas naujo tikslinio gydymo kūrimui. Šiame darbe apžvelgiami DLBCL molekuliniai potipiai, jų klinikinė reikšmė bei naujų vaistų pridėjimo prie standartinės terapijos nauda ABC potipio pacientams.

## 2. Metodologija

Taikyta kombinuota metodika, apimanti sisteminę literatūros apžvalgą ir metaanalizę, siekiant įvertinti difuzinės didelių B-ląstelių limfomos molekulinis potipius bei specifinį ABC potipį gydant vaistais papildyta R-CHOP schema.

### Literatūros paieška ir atranka

Elektroninė duomenų paieška buvo atlikta PubMed duomenų bazėje, naudojant raktinius žodžius: „difuzinė didelių B ląstelių limfoma“, „ABC potipis“, „R-CHOP“, „ibrutinibas“, „lenalidomidas“, „bortezomibas“. Į paiešką buvo įtraukti straipsniai, publikuoti anglų kalba 2014–2024 m. Atrankai taikyti PRISMA gairių principai.

Įtraukimo kriterijai:

- Originalūs klinikiniai, stebėjimo tyrimai arba sisteminės apžvalgos, nagrinėjančios DDBLL molekulinis potipius, jų diagnostinę, prognostinę ar terapinę reikšmę.

- Tyrimai, analizuojantys ABC potipio atsaką į gydymą.

- Publikacijos anglų kalba, išleistos per pastarąjį dešimtmetį (2014–2024).

Atmetimo kriterijai:

- Straipsniai, nepateikę duomenų apie ABC potipį arba nesusiję su terapijos rezultatais.

- Publikacijos ne anglų kalba.

- Dubliuoti įrašai.

Iš viso rasti 186 įrašai. Pašalinus dubliuotus įrašus, liko 186 straipsniai, iš kurių, įvertinus pavadinimus ir santraukas, atmesta 141. Toliau analizuoti 45 pilno teksto straipsniai, iš jų 15 atmesti dėl netinkamumo kriterijų. Galutinei analizei atrinkta 30, o į sisteminę apžvalgą įtraukti 20 straipsnių, atitinkančių visus įtraukimo reikalavimus.

### Metaanalizės duomenys

Atlikta metaanalizė, įtraukiant tik III fazės atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus, kuriuose vertintas ABC potipio pacientų gydymas naujais vaistaispapildyta R-CHOP schema. Į galutinę analizę įtraukti trys tyrimai:

- REMoDL-B (2019) – vertintas bortezomibo pridėjimas prie R-CHOP.

- PHOENIX (2019) – analizuotas ibrutinibo derinio su R-CHOP poveikis, įskaitant dvi amžiaus pogrupio analizės (<60 m. ir ≥60 m.).

- ROBUST (2021) – nagrinėtas lenalidomido pridėjimas prie R-CHOP būtent ABC potipio pacientams.

### Statistinė analizė

Duomenys buvo suvienodinti logHR (logaritminio rizikos santykio) formatu, apskaičiuojant atitinkamas standartines paklaidas (SE). Statistinei analizei atlikti

naudotas **JASP** programinis paketas. Pagrindinis taikytas metodas – **Restricted Maximum Likelihood (REML)**, užtikrinantis didesnę tikslumą esant duomenų heterogeniškumui. Rezultatai pateikti **miško diagramų (Forest Plot)** pavidalu, papildomai įvertinti heterogeniškumo rodikliai (**Q testas,  $\tau$ ,  $\tau^2$** ).

Šis metodinis derinys – sisteminė literatūros apžvalga ir metaanalizė – užtikrina, kad gauti rezultatai būtų pagrįsti tiek išsamiu teoriniu kontekstu, tiek griežta klinikinių tyrimų duomenų analize.

### 3. Rezultatai

#### 3.1. Agresyvių didelių B-ląstelių limfomų potipiai: molekulinė diagnostika ir terapinės galimybės

Difuzinė didelių B-ląstelių limfoma yra dažniausia ne Hodžkino limfoma, sudaranti apie 40 % atvejų [3]. Standartinė chemoimunoterapija R-CHOP protokolu (rituksimabas, ciklofosfamidai, doksorubicinas, vinkristinas ir prednizolonas) sąlygoja remisijas iki 60% pacientų, tačiau kitai daliai liga tampa atspari arba recidyvuoja [3,5].

DLBCL klasifikuojama į germinacinio centro B (GCB) ir aktyvuotų B-ląstelių (ABC) potipius pagal genų ekspresijos profilį. Apie 10–15 % atvejų lieka neklasifikuojami [4,6]. ABC potipis yra kliniškai reikšmingas dėl blogesnės prognozės ir atsparumo R-CHOP, todėl tapo pagrindiniu taikinių terapijos tyrimų objektu [4,8].

Chromosominės translokacijos, apimančios MYC, BCL2 ir BCL6, dar labiau pablogina prognozę, ypač dvigubo ar trigubo geno pažeidimo (*double or triple hit*) atvejais [5,6]. DLBCL su dideliu MYC ir BCL2 baltymų ekspresijos lygiu (dvigubo ekspresoriaus limfoma) taip pat siejama su nepalankia eiga, ypač kai nustatomas ABC potipis [6,7].

Naujos klasifikacijos, integruojančios mutacinius, epigenetinius ir ekspresijos duomenis, padeda

identifikuoti potipius, kurie gali būti jautresni tikslinėms terapijoms [3,5].

#### 3.2. DLBCL molekuliniai potipiai pagal dominuojančias mutacijas: MCD, BN2, N1 ir EZB

Remiantis genetiniais tyrimais, DLBCL gali būti suskirstyta į MCD, BN2, N1 ir EZB potipius [10,11]. MCD ir N1 potipiai dažniausiai aptinkami ABC DLBCL. Jie pasižymi MYD88<sup>L265P</sup>, CD79B arba NOTCH1 mutacijomis, aktyvuojančiomis NF- $\kappa$ B kelią, ir yra susiję su itin prasta prognoze. Šie potipiai jautrūs BTK inhibitoriams, todėl yra ypač svarbūs vertinant vaistų derinius su R-CHOP [10,12].

BN2 ir EZB potipiai dažniau sutinkami GCB DLBCL. Jų prognozė palankesnė, tačiau klinikinių tyrimų, kuriuose analizuotas vaistų pridėjimas, daugiausia vykdyta būtent ABC potipio pacientų grupėje [10,12].

#### 3.3. Alternatyvūs DLBCL genetiniai potipiai: C1–C5 klasifikacija

Kita klasifikacija išskiria C1–C5 potipius [12]. Iš jų C1 ir C5 yra artimiausi ABC tipui. C5 beveik visiškai sutampa su MCD ir yra dominuojantis ABC pogrupis (96 % atvejų) [12]. Šis potipis pasižymi itin bloga prognoze, todėl dažniausiai įtraukiamas į tyrimus, nagrinėjančius tikslinių vaistų pridėjimą prie chemoterapijos [12,14].

Tokiu būdu genetinės klasifikacijos patvirtina, kad būtent ABC ir jo genetiniai variantai kelia didžiausius iššūkius klinikinėje praktikoje, o tai tiesiogiai siejasi su mūsų metaanalizėje analizuojamais tyrimais.

#### 3.4. DLBCL su IRF4 persitvarkymu: amžiaus priklausomybė ir Valdejerio žiedo vaidmuo

DLBCL su *IRF4* persitvarkymu yra reta forma, dažniausiai diagnozuojama vaikams ir jauniems

suaugusiems [18]. Šis potipis paprastai pasižymi palankesne prognoze, tačiau vyresniems pacientams pasireiškia agresyviau ir įgyja ABC potipio bruožų [15,17]. Nors šis potipis nėra pagrindinis taikinių terapijos tyrimų objektas, jis parodo, kad amžius ir biologiniai skirtumai gali reikšmingai paveikti gydymo efektyvumą. Tai iš dalies paaiškina, kodėl mūsų metaanalizėje PHOENIX tyrime ibrutinibo nauda buvo ryški tik jaunesnių (<60 m.) pacientų grupėje.

#### 4. R-CHOP terapijos tyrimai, kuomet pridedamas kitas vaistas: charakteristikos, išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) ir

#### bendro išgyvenamumo rezultatai (OS), neigiami reiškiniai.

Šioje skiltyje pateikiama atskirų klinikinių tyrimų analizė prieš atliekant jų rezultatų metaanalizę (*Lentelė Nr.1*). Visi įtraukti tyrimai pasižymi panašiomis metodologinėmis ir klinikinėmis charakteristikomis. Bendrasis išgyvenamumas (OS) (*Lentelė Nr. 2*) ir išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) (*Lentelė Nr. 3*) reikšmingai koreliuoja su tiriamojo vaisto tipu bei tiriamųjų amžiumi. Neigiamų reiškinų dažnis ir pobūdis taip pat glaudžiai susiję su konkreto vaistinio preparato farmakologinėmis savybėmis (*Lentelė Nr. 4*).

**Lentelė Nr. 1:** Tyrimų charakteristikos

Tyrimas	Populiacija	Amžiaus mediana	Kiti populiacijos aspektai	Intervencija	Kontrolė
PHOENIX (Younes et al., JCO 2019)	Anksčiau negydyta ne-GCB tipo DLBCL (pagal IHC; GEP analizuotas ABC potipis)	62 m.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ligos stadijos: 76,2 % III–IV stadija</li> <li>ECOG būklė: 88 % turėjo 0–1</li> </ul>	R-CHOP + ibrutinibas <sup>1</sup>	Placebas kartu su R-CHOP ta pačia schema (6 arba 8 ciklai).
ROBUST (Nowakowski et al., JCO 2021)	CD20 <sup>+</sup> ABC tipo DLBCL pacientai	65 m.	Ligos stadijos: II–IV (Ann Arbor) <ul style="list-style-type: none"> <li>ECOG būklė: ≤2</li> <li>Potipis nustatytas: NanoString Lymphoma Subtyping Test metodu</li> <li>Stratifikacija: pagal amžių ir bulky ligos buvimą</li> </ul>	R-CHOP + lenalidomidai <sup>2</sup>	Placebas kartu su R-CHOP21(6 ciklai).
REMoDL-B (Davies et al., JCO 2023)	Suaugę (≥18 m.) pacientai su negydyta DLBCL	64 m.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ligos potipiai: ABC, GCB, MHG (pagal GEP klasifikaciją)</li> </ul>	R-CHOP + bortezomibas <sup>3</sup>	Visi gavo 1 R-CHOP ciklą, po kurio atsitiktinai paskirti tęsti R-CHOP (kontrolė) arba R-CHOP + bortezomibą (ciklai 2–6).

**Pastabos:** 1. Ibrutinibas – 560 mg per burną kasdien; 2. Lenalidomidai – 15 mg per burną 1–14 dienomis (21 d. ciklas); 3. Bortezomibas – 1.3 mg/m<sup>2</sup> kartu su R-CHOP (2–6 ciklai).

**Santrumpos:** GCB – germinacinio centro B ląstelių potipis; DLBCL – difuzinė didelių B ląstelių limfoma; IHC – imunohistocheminis tyrimas; GEP – genų ekspresijos profiliavimas; ABC – aktyvuotų B ląstelių potipis; ECOG - Rytų kooperatinės onkologijos grupė (angl. Eastern Cooperative Oncology Group); R-CHOP gydymo schema, kurią sudaro rituksimabas, ciklofosfamidas, doksorubicinas, vinkristinas, prednizonas.

**Lentelė Nr. 2:** Bendro išgyvenamumo (OS) rezultatai

Tyrimas / pogrūpis	HR	logHR	95 % CI (apatinė–viršutinė riba)	SE	Statistinis reikšmingumas	Pastabos
ROBUST (2021, lenalidomidas)	0,93	-0,073	0,65 – 1,32	0,187	P=0,64 Nereikšminga	Mažas, statistiškai nereikšmingas poveikis OS.
PHOENIX ≥60 m. (2019, ibrutinibas)	1,383	0,324	0,881 – 2,17	0,229	P=0,157 Nereikšminga	Galimai neigiama tendencija vyresniems pacientams dėl toksiškumo.
REMoDL-B (2019, bortezomibas)	0,58	-0,545	0,35 – 0,95	0,255	P=0,32 Nereikšminga	OS skirtumas tarp R-CHOP ir RB-CHOP grupių yra nenustatytas
PHOENIX <60 m. (2019, ibrutinibas)	0,345	-1,064	0,138 – 0,862	0,467	P=0,017 Reikšminga	Ryšciausias OS pagerėjimas jaunesnių pacientų pogrupyje.

**Santrumpos:** HR - rizikų santykis (angl. *Hazard Ratio*); logHR - logaritminė HR reikšmė; CI - pasikliautinis intervalas (angl. *Confidence Interval*); SE – standartinė paklaida (angl. *Standart Error*); P – statistinio reikšmingumo rodiklis; OS – bendras išgyvenamumas (angl. *Overall Survival*); RB-CHOP – R-CHOP chemoterapijos schema su bortezomibu.

**Lentelė Nr. 3:** Išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Tyrimas / pogrūpis	HR	logHR	95 % CI (apatinė – viršutinė riba)	SE	Statistinis reikšmingumas	Pastabos
ROBUST (2021, lenalidomidas)	0,85	-0,163	0,63 – 1,14	0,151	P=0,29 Nereikšminga	Minimalus, statistiškai nereikšmingas poveikis PFS.
PHOENIX <60 m. (2019, ibrutinibas)	0,438	-0,826	0,244 – 0,784	0,298	P=0,043 Reikšminga	Ryšciausias progresavimo rizikos sumažėjimas jaunesniems pacientams.
REMoDL-B (2019, bortezomibas)	0,65	-0,431	0,43 – 0,98	0,211	P = 0,32 Nereikšminga	Bortezomibas reikšmingai neveikia PFS nei ABC, nei GCB potipiuose
PHOENIX ≥60 m. (2019, ibrutinibas)	1,186	0,17	0,817 – 1,722	0,19	P=0,368 Nereikšminga	Galimai neigiama tendencija vyresniems pacientams dėl toksiškumo.

**Santrumpos:** HR – rizikų santykis (angl. *Hazard Ratio*); logHR – logaritminė HR reikšmė; CI – pasikliautinis intervalas (angl. *Confidence Interval*); SE – standartinė paklaida (angl. *Standart Error*); P – statistinio reikšmingumo rodiklis; PFS – išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*); ABC – aktyvuotų B ląstelių potipis; GCB – germinacinio centro B ląstelių potipis.

**Lentelė Nr. 4:** Neigiamų reiškinių (Adverse Events) apibendrinimas

Tyrimas	Vaistas, pridemas prie R-CHOP terapijos	Dažniausi $\geq 3$ –4 laipsnio AE (%)	Dažniausi nehematologiniai AE (visi laipsniai, %)	Mirtys (5 laipsnio)	Išvada
PHOENIX (2019)	Ibrutinibas	Neutropenija – 51,0%, Anemija – 20,2 %, Febrilinė neutropenija – 25,5 %, Trombocitopenija – 13,9 %, Leukopenija – 15,6 %	Viduriavimas – 37,3–41,3 %, Pykinimas – 33,9 %, Pneumonija – 11,1 %, Periferinė sensorinė neuropatija – 18,5 %, Stomatitas – 15,9 %	4,3 %	Dažniausi AE buvo hematologiniai, tačiau pasireiškė ir didesnis nehematologinis toksiškumas – ypač viduriavimas, pykinimas ir pneumonija.
ROBUST (2021)	Lenalidomidas (R-CHOP*)	Neutropenija – 60 %, Anemija – 22 %, Trombocitopenija – 17 %, Leukopenija – 14 %, Febrilinė neutropenija – 14 %, Limfopenija – 11 %	Vidurių užkietėjimas – 33 %, Pykinimas – 23 %, Nuovargis – 20 %, Viduriavimas – 18 %, Periferinė neuropatija – 17 %, Alopecija – 17 %	Iš viso mirė 57 (20 %) R-CHOP ir 62 (22 %) placebo/R-CHOP pacientai; dažniausia priežastis – pagrindinė liga arba jos komplikacijos (17 % ir 16 %). Mirtis dėl antrinių piktybinių navikų: po 2 pacientus kiekvienoje grupėje.	99 % pacientų patyrė bent vieną AE; 78 % turėjo $\geq 3$ laipsnio AE; 37 % – rimtų AE; 17 % nutraukė gydymą dėl AE (dažniausiai neutropenijos). Gydymas laikytas toleruotinu.
REMoDL-B (2019)	Bortezomibas (RB-CHOP)	III–IV neuropatija – 3,8 % (RB-CHOP) vs 2,2 % (R-CHOP)	Neuropatija, bet kardiotoksiškumo dažnės nepadidėjo; bendra toksiškumo rizika išliko maža	4 gydymo susijusios mirtys (0,9 %) iš 459 RB-CHOP pacientų; 5 (1,1 %) R-CHOP grupėje	RB-CHOP buvo gerai toleruojamas, be padidėjusio hematologinio toksiškumo; periferinė neuropatija dažnesnė, tačiau retai sunki. Antrinių navikų rizika: 1,4 % RB-CHOP ir 2,3 % R-CHOP.

\*R-CHOP- rituksimabas 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamidą 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicinas 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristinas 1,4 mg/m<sup>2</sup> [maks. 2 mg], prednizonas 100 mg) 6 arba 8 ciklus kas 21 dieną.

**Santrumpos:** AE – nepageidaujami reiškiniai (angl. adverse events); R-CHOP gydymo schema, kurią sudaro rituksimabas, ciklofosfamidą, doksorubicinas, vinkristinas, prednizonas; RB-CHOP – R-CHOP chemoterapijos schema su bortezomibu.

## 5. Metaanalizės rezultatai

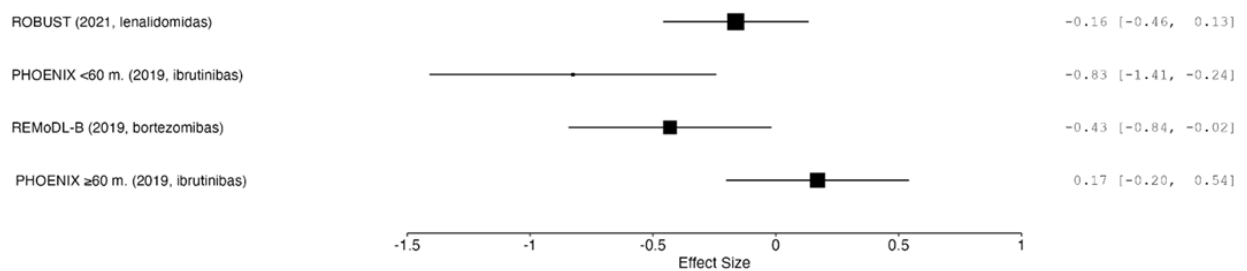
Į metaanalizę įtraukti trys III fazės, daugiašaliai, atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kuriuose bazinis gydymas buvo vienodas: kas 21 d. kartojama R-CHOP schema (rituksimabas 375 mg/m<sup>2</sup>, ciklofosfamidą 750 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicinas 50 mg/m<sup>2</sup>, vinkristinas 1,4 mg/m<sup>2</sup> [maks. 2 mg], prednizonas 100 mg) 6 ciklus (kai kur – iki 8 pagal vietos praktiką). Tyrimai skyrėsi tik pridėtu ibrutinibu (PHOENIX), lenalidomidu

(ROBUST) arba bortezomibu (REMoDL-B). Analizei atrinktas tik ABC (ne-GCB) potipis; PHOENIX tyrimas vertintas atskirai <60 m. ir ≥60 m. pogrūpiuose, todėl gautos 4 nepriklausomos analizės OS ir PFS baigtims.

### 5.1. Bendras išgyvenamumas (OS)

Analizuojant OS, įtrauktos keturios grupės: ROBUST, PHOENIX <60 m., PHOENIX ≥60 m. ir REMoDL-B tyrimai (1 pav.).

#### Forest Plot ▼



**1 pav.** Miško diagrama (Forest plot), vaizduojanti bendro išgyvenamumo (OS) hazard santykius (HR) ABC potipio difuzinės didelių B-ląstelių limfomos (DLBCL) pacientams, gydytiems R-CHOP schema su pridėtais vaistais (lenalidomidu, ibrutinibu, bortezomibu), lyginant su standartine R-CHOP chemoterapija. Įtraukti ROBUST (lenalidomidas), PHOENIX <60 m. (ibrutinibas), PHOENIX ≥60 m. (ibrutinibas) ir REMoDL-B (bortezomibas) tyrimai. Bendrasis efektas pagal REML metodą statistiškai nereikšmingas.

Bendras efektas pagal REML metodą nepasiekė statistinio reikšmingumo –  $\log HR = -0,253$  (95 % PI:  $-1,944 - 1,437$ ,  $p = 0,431$ ). Heterogeniškumas buvo reikšmingas ( $Q(3) = 10,67$ ,  $p = 0,014$ ;  $\tau^2 = 0,204$ ), kas rodo didelius skirtumus tarp tyrimų.

ROBUST tyrime (2021, lenalidomidas) gautas  $\log HR = -0,16$  (95 % CI:  $-0,46 - 0,13$ ). Kadangi pasiklivimo intervalas kirto nulį, poveikis laikomas statistiškai nereikšmingu, o bendro išgyvenamumo pagerėjimo nestebėta.

PHOENIX tyrimo jaunesnių pacientų pogrūpyje (<60 m., 2019, ibrutinibas) nustatytas  $\log HR = -0,83$  (95 % PI:  $-1,41 - -0,24$ ), kas rodo statistiškai reikšmingą OS

pagerėjimą.  $HR < 1$  patvirtina aiškų mirties rizikos sumažėjimą šioje amžiaus grupėje.

Pagal metaanalizės duomenis (įtraukiant REMoDL-B tyrimą), bortezomibas buvo susijęs su nedideliu, statistiškai reikšmingu bendro išgyvenamumo pagerėjimu ( $\log HR = -0,43$ ; (95 % CI  $-0,84 - -0,02$ ), tačiau pats REMoDL-B tyrimas atskirai šio reikšmingumo neparodė.

Tuo tarpu PHOENIX tyrimo vyresnių pacientų pogrūpyje (≥60 m., 2019, ibrutinibas) gautas  $\log HR = 0,17$  (95 % CI:  $-0,20 - 0,54$ ). Kadangi poveikis statistiškai nereikšmingas ir  $HR > 0$ , stebima tendencija į silpnai neigiamą vaisto įtaką vyresniems pacientams.

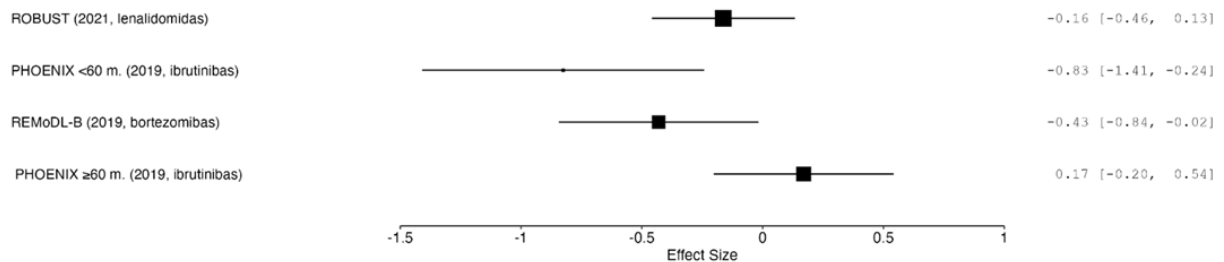
## 5.2. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS)

Vertinant PFS, analizuoti trys pagrindiniai tyrimai ir dvi PHOENIX pogrupio analizės (<60 m. ir ≥60 m.) (2 pav.).

Bendras efektas nebuvo statistiškai reikšmingas (pooled logHR = -0,269; 95 % PI: -1,478– 0,939; p = 0,272). Nustatytas reikšmingas heterogeniškumas tarp tyrimų (Q(3)=9,46, p=0,024;  $\tau^2=0,104$ ). Didžiausia

nauda pastebėta PHOENIX <60 m. grupėje (ibrutinibas, HR -0,83). REMoDL-B tyrime (bortezomibas, HR -0,43) ir ROBUST tyrimas (lenalidomidas) rodė minimalų, statistiškai nereikšmingą poveikį, o PHOENIX ≥60 m. grupėje (ibrutinibas) poveikis buvo neutralus ar net galimai neigiamas (HR 0,17).

### Forest Plot ▼



**2 pav.** Miško diagrama (Forest plot), vaizduojanti progresavimo laisvo išgyvenamumo (PFS) hazard santykius (HR) ABC potipio DLBCL pacientams, gydytiems R-CHOP schema su pridėtais vaistais (lenalidomidu, ibrutinibu, bortezomibu), lyginant su standartinę R-CHOP chemoterapija. Įtraukti ROBUST (lenalidomidas), PHOENIX <60 m. (ibrutinibas), PHOENIX ≥60 m. (ibrutinibas) ir REMoDL-B (bortezomibas) tyrimai. Bendrasis efektas pagal REML metodą statistiškai nereikšmingas.

## 6. Diskusija

Metaanalizės rezultatai parodė, kad pridėtinių vaistų įtraukimas į standartinę R-CHOP terapiją ABC potipio difuzinės didelių B ląstelių limfomos (DLBCL) pacientams nesukelia vienodo terapinio efekto visoje populiacijoje. Bendras efektas, apskaičiuotas pagal REML metodą, nebuvo statistiškai reikšmingas (pooled logHR = -0,269; 95 % PI: -0,907 – 0,369; p = 0,272), o reikšmingas heterogeniškumas tarp tyrimų (Q(3)=9,46, p=0,024;  $\tau^2=0,104$ ) rodo didelį rezultatų variabilumą, susijusį su pacientų amžiumi, vaisto tipu ir biologiniais potipio skirtumais.

Statistiškai reikšmingas bendro išgyvenamumo pagerėjimas nustatytas tik PHOENIX (<60 m., ibrutinibas) tyrimuose. Šie rezultatai pabrėžia, kad vaistų, pridėdamų prie R-CHOP terapijos veiksmingumas yra amžiaus ir molekulinų ypatumų

priklausomas, o jų taikymas turėtų būti vertinamas selektyviai. Lenalidomidas (ROBUST tyrimas) rodė tik minimalų ir nereikšmingą poveikį, o ibrutinibas vyresniems pacientams (≥60 m.) neturėjo teigiamos įtakos išgyvenamumui.

Šie duomenys leidžia teigti, kad vaistų, pridėdamų prie R-CHOP terapijos ABC potipio DLBCL gydyme neturėtų būti taikoma universaliai. Būtina plėtoti personalizuoto gydymo strategijas, pagrįstas molekuliniais žymenimis, NGS analizės duomenimis ir paciento klinikinėmis charakteristikomis. Ateities tyrimai turėtų koncentruotis į biologinių atsako prediktorių identifikavimą, siekiant optimizuoti gydymo pasirinkimą ir maksimaliai padidinti terapinę naudą.

Papildomai paminėtini 2025 m. rugsėjo 24 d. publikuoti POLARIX tyrimo rezultatai, kuriuose

vertinta modifikuota R-CHOP schema – pola-R-CHP, kai vinkristinas pakeistas polatuzumabu vedotinu. Tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) pagerėjimas, tačiau bendro išgyvenamumo (OS) skirtumas išliko nereikšmingas. Didesnė nauda pastebėta ABC potipio pacientų pogrupyje, o gydymo toleravimas abiejose grupėse buvo panašus. Šie duomenys atspindi naujausias tendencijas DLBCL gydyme, tačiau dėl metodologinių skirtumų šis tyrimas į metaanalizę nebuvo įtrauktas.

## 7. Išvados

Apibendrinus visus įtrauktus III fazės tyrimus (ROBUST, PHOENIX, REMoDL-B), nustatyta, kad papildomų vaistų pridėjimas prie standartinės R-CHOP terapijos nepagerino bendro išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo visoje aktyvuotų B ląstelių potipio difuzinės didelių B ląstelių limfomos pacientų populiacijoje.

Terapinė nauda buvo pastebėta tik specifiniuose pogrupiuose – jaunesniems nei 60 metų pacientams, gydytiems ibrutinibu. Lenalidomidas reikšmingo poveikio nei bendram išgyvenamumui, nei išgyvenamumui be ligos progresavimo neturėjo, o ibrutinibas vyresnio amžiaus pacientams nebuvo naudingas ir galėjo turėti net silpnai neigiamą poveikį. Šie duomenys rodo, kad papildomų vaistų pridėjimas prie R-CHOP negali būti laikomas universaliu gydymo standartu, tačiau jų taikymas gali būti svarstomas individualiai, ypač jaunesniems pacientams ar esant biologiniams aukštos rizikos požymiams.

Ateities tyrimai turėtų koncentruotis į biomarkerių pagrindu grįstą pacientų atranką bei tikslinių terapijų pritaikymą, siekiant personalizuoti gydymą ir maksimalizuoti klinikinę naudą pacientų poaibiuose,

kurie iš papildomų vaistų terapijos galėtų gauti didžiausią naudą.

## Literatūros šaltiniai

1. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Smithers N, Kang S, Kridel R, et al. Cell-of-Origin Subtyping of Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Using a qPCR-based Gene Expression Assay on Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues. *Front Oncol.* 2020;10:803.
2. Weniger MA, Küppers R. Evaluating cell-of-origin subtype methods for predicting diffuse large B-cell lymphoma survival: A meta-analysis of gene expression profiling and immunohistochemistry algorithms. *BMC Med.* 2014;12:89.
3. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. Molecular classification of aggressive lymphomas—past, present, future. *Hematol Oncol.* 2021;39(2):164–76.
4. Horn H, Ziepert M, Wenzel A, et al. Molecular profiling in diffuse large B-cell lymphoma: why so many types of subtypes? *Br J Haematol.* 2021;192(5):e123–7.
5. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subgroups of diffuse large B cell lymphoma: biology and implications for clinical practice. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021;16(3):201–12.
6. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Updates on diagnosis, risk stratification and management: simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:276.
7. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017;129(12):1796–804.

8. Reddy A, Zhang J, Davis NS, 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*. 2014;32(26):2923–31.
9. He Y, Lu Z, Zhang X, et al. Molecular characterization and genetic subclassification comparison of diffuse large B-cell lymphoma: real-life experience with 74 cases. *Pathobiology*. 2021;91(4):245–55.
10. Okosun J, Steidl C, Griffiths G, et al. Molecular classification and treatment of diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15(3):99–110.
11. Sha C, Barrans S, Care MA, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1396–407.
12. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018;24(5):679–90.
13. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. The current lymphoma classification: new concepts and practical applications—triumphs and woes. *Blood*. 2018;127(20):2375–90.
14. Alizadeh AA, Staudt LM. Molecular update and evolving classification of large B-cell lymphoma. *Cancers*. 2021;13(13):3352.
15. Streich, S., Frauenfeld, L., Otto, F. *et al*. Prevalence of *IRF4* rearrangement in large B-cell lymphomas of the Waldeyer's ring in adults. *Virchows Arch* 482, 551–560 (2023).
16. Sha C, Care MA, Barrans S, et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020;135(20):1759–72.
17. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Diffuse large B-cell lymphoma variants: an update. *Pathology*. 2019.
18. Chen W, Wu J, He J. Large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement in the nasolacrimal duct: a clinicopathological study and literature review. *Curr Mol Med*. 2024.
19. Hesius EAM, van Laar L, Oosterveld M, van Spriël AB, Scheijen B, Leeuwis JW, et al. Reclassification of diffuse large B cell lymphoma to large B cell lymphoma with *IRF4* rearrangement in an adult population. *Histopathology*. 2023.
20. Abdulrahim A, Sabri A, Teruya B, Li C, Cantu D. Case series: large B-cell lymphoma with *IRF4* rearrangement involving the lung and tonsil in two different patients. *Cureus*. 2025.