

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ PD-L1 В ФОРМИРОВАНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Камышов С.В.¹, Кобилов О.Р.², Ниёзова Ш.Х.², Израильбекова К.Ш.¹

Республиканский Специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии.¹ Ташкентский Государственный Медицинский Университет²

Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) представляет собой наиболее распространённый вариант агрессивных В-клеточных лимфом взрослого возраста. Несмотря на то что внедрение анти-CD20-антител в состав полихимиотерапии существенно повысило показатели излечения, клиническое течение заболевания остаётся крайне неоднородным. Около трети пациентов либо не достигают полной ремиссии, либо рецидивируют в первые годы после лечения. Наблюдаемая вариабельность исходов не объясняется полностью стадией, индексом PI или морфологическим вариантом опухоли, что указывает на существование более глубоких биологических механизмов лекарственной устойчивости.

В последние годы стало очевидно, что ключевым фактором, определяющим поведение опухоли при DLBCL, является взаимодействие опухолевых клеток с иммунной системой. Лимфома развивается в иммунокомпетентной ткани, поэтому её выживание требует активного подавления противоопухолевого ответа. Центральное место в этом процессе занимает сигнальная ось PD-1/PD-L1, регулирующая баланс между иммунной активацией и толерантностью. Исследование этой системы показало, что она одновременно формирует агрессивность опухоли и определяет её чувствительность к современной терапии.

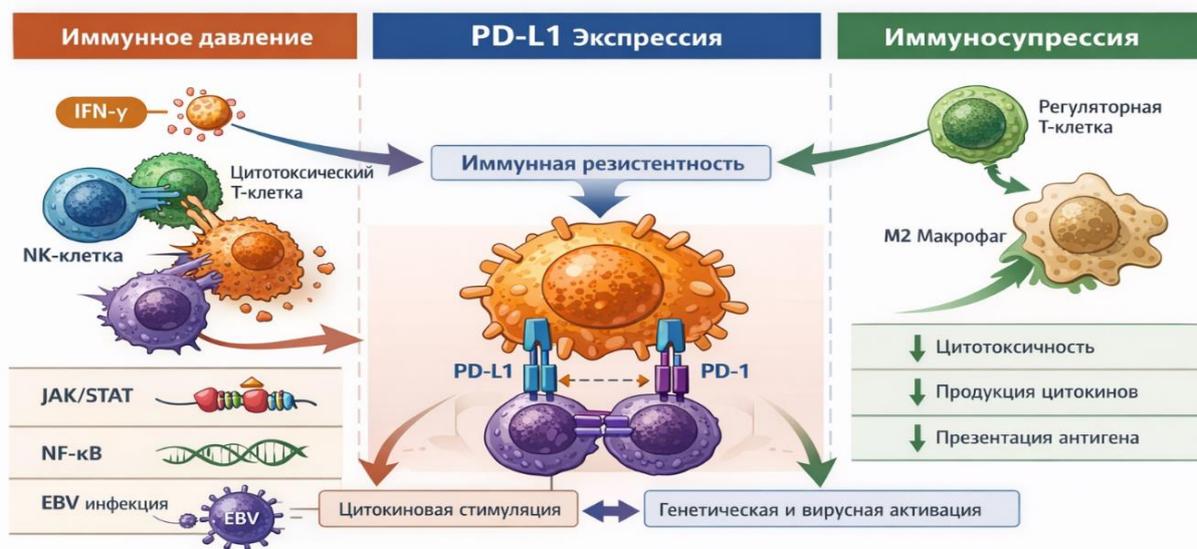
Биологическая роль PD-L1 в патогенезе заболевания

PD-L1 (programmed death ligand-1) представляет собой трансмембранный иммунорегуляторный белок семейства B7, экспрессируемый как опухолевыми клетками, так и различными компонентами опухолевого микроокружения, включая макрофаги, дендритные клетки и регуляторные Т-лимфоциты. Его биологическая функция заключается в поддержании иммунологической толерантности и предотвращении избыточной активации Т-клеточного ответа в нормальных условиях. Однако при опухолевом росте данный механизм приобретает патологическое значение.

Связывание PD-L1 с рецептором PD-1 на активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-

лимфоцитах инициирует фосфорилирование иммунорецепторных тирозин-содержащих ингибирующих мотивов (ITIM и ITSM) в цитоплазматическом домене PD-1. Это приводит к рекрутированию фосфатаз SHP-1 и SHP-2 и подавлению сигнальных путей, связанных с Т-клеточным рецептором (TCR) и костимуляторным рецептором CD28. В результате снижается продукция интерлейкина-2, интерферона- γ и гранзимов, угнетается пролиферация Т-клеток и формируется феномен функционального истощения (T-cell exhaustion). На клиническом уровне это выражается в ослаблении противоопухолевого цитотоксического ответа, что позволяет опухоли избегать иммунного контроля.

Для диффузной В-крупноклеточной лимфомы принципиально важно, что экспрессия PD-L1 формируется как часть адаптивной стратегии выживания опухоли. DLBCL развивается в иммунокомпетентной ткани и изначально подвергается интенсивному иммунному надзору. В ответ на продукцию провоспалительных цитокинов, прежде всего интерферона- γ , опухолевые клетки активируют транскрипционные программы, усиливающие экспрессию PD-L1. Этот процесс опосредуется через JAK/STAT-сигнализацию, что обеспечивает быструю индукцию гена CD274. Таким образом формируется механизм адаптивной иммунной резистентности: усиление иммунной атаки сопровождается компенсаторным усилением иммунного торможения. Возникает замкнутый регуляторный контур, в котором активированный иммунитет сам инициирует собственное подавление.



Механизмы уклонения опухоли при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Наряду с адаптивными механизмами, при DLBCL описаны и автономные пути гиперэкспрессии PD-L1. В ряде случаев выявляются генетические изменения, затрагивающие регуляторные участки гена CD274, а также активация

сигнальных путей, поддерживающих его транскрипцию независимо от цитокиновой стимуляции. Хроническая активация NF-κB, характерная для активированного В-клеточного (ABC) подтипа лимфомы, способствует поддержанию проонкогенного и иммуномодулирующего фенотипа. Дополнительную роль играет вирус-опосредованная трансформация при EBV-ассоциированных вариантах заболевания: вирусные белки индуцируют экспрессию PD-L1 через активацию JAK/STAT и AP-1-зависимых механизмов. В этих условиях экспрессия PD-L1 становится стабильной и не зависит от степени иммунной инфильтрации.

Следствием указанных процессов является формирование иммуносупрессивного микроокружения. Повышенная экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках и макрофагах приводит к хроническому подавлению эффекторных Т-лимфоцитов и способствует накоплению регуляторных Т-клеток. Снижается продукция провоспалительных цитокинов, угнетается функция НК-клеток и нарушается процесс презентации антигена. В совокупности это создаёт среду, благоприятную для персистенции опухолевых клеток и их дальнейшей эволюции.

Таким образом, PD-L1 при DLBCL выполняет не изолированную, а системообразующую функцию. Он является центральным элементом сложной сети взаимодействий между опухолью и иммунной системой, обеспечивая баланс между иммунным давлением и выживанием опухоли. Именно эта биологическая роль объясняет двойственное клиническое значение PD-L1: с одной стороны, его экспрессия отражает способность опухоли к иммунному уклонению и ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания; с другой — указывает на зависимость опухоли от данного сигнального пути, что делает его потенциальной мишенью для терапии.

Связь с микроокружением опухоли

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) развивается не как изолированная клональная популяция, а как сложная иммунобиологическая система, в которой опухолевые клетки постоянно взаимодействуют с окружающим иммунным инфильтратом. В отличие от большинства солидных опухолей, где опухоль формирует механический барьер и пространственно отделяется от иммунных элементов, при DLBCL сама опухолевая ткань изначально состоит из иммунных клеток. Поэтому прогностическая и предиктивная роль PD-L1 определяется не только экспрессией на В-клетках-опухолях, но и функциональным состоянием всей микросреды лимфатического узла. Микроокружение DLBCL включает цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты, Т-helper-клетки, регуляторные Т-клетки (Treg), опухолеассоциированные макрофаги (TAM), дендритные клетки, НК-клетки, фолликулярные Т-helper-

клетки, а также стромальные элементы и сложную цитокиновую сеть. Именно баланс между активирующими и супрессивными сигналами определяет биологическое поведение лимфомы и её чувствительность к терапии.

При сохранении значительного числа активированных CD8⁺ Т-лимфоцитов формируется иммунологически активное микроокружение. В этих условиях Т-клетки распознают опухолевые антигены и продуцируют интерферон- γ , что индуцирует экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках как адаптивный механизм защиты. Тем не менее иммунная система сохраняет частичный контроль над ростом опухоли, и пациенты с таким фенотипом чаще демонстрируют высокий процент полного ответа на стандартную иммунохимиотерапию, более длительную выживаемость и благоприятное течение заболевания. В этом контексте PD-L1 отражает активность противоопухолевого иммунного ответа, а не исключительно неблагоприятный фактор.

Иная ситуация наблюдается при доминировании иммуносупрессивных клеток микроокружения, таких как PD-L1-позитивные опухолеассоциированные макрофаги M2-фенотипа и регуляторные Т-лимфоциты (FoxP3⁺). Они формируют устойчивую сеть иммунного торможения, подавляя цитотоксические Т-клетки, истощая TCR-сигналинг, снижая продукцию интерлейкина-2 и препятствуя формированию иммунологической памяти. В результате развивается феномен T-cell exhaustion, при котором опухоль получает «функциональную иммунную привилегию». Рост лимфомы в таких условиях может происходить даже при умеренной пролиферации, поскольку основным фактором прогрессии становится не скорость деления клеток, а отсутствие иммунного контроля. Клинически это проявляется первичной рефрактерностью к R-СНОР, ранними рецидивами, слабой зависимостью прогноза от традиционных индексов риска и ухудшением ответа на стандартную терапию.

PD-L1 при DLBCL выполняет системную иммунобиологическую функцию, отражая не только характеристики опухолевых клеток, но и состояние всего иммунного микроокружения. Он интегрирует данные о генетических особенностях опухоли, таких как амплификация 9p24.1, активация JAK/STAT и EBV-ассоциация, о степени активности противоопухолевого иммунитета, о выраженности T-cell exhaustion и о композиции микроокружения, включая соотношение TAM и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Именно это объясняет ключевой клинический парадокс: при одних условиях высокая экспрессия PD-L1 ассоциируется с благоприятным ответом на терапию, а при других — с резистентностью к стандартному лечению. Различие определяется типом микроокружения, а не только экспрессией белка на опухолевых клетках, что подчеркивает необходимость комплексной оценки PD-L1 как интегрального маркера иммунной экосистемы лимфомы при выборе терапевтической

стратегии.

Влияние на эффективность стандартной иммунохимиотерапии

Классическая иммунохимиотерапия основана на сочетании цитостатического повреждения и иммунозависимого уничтожения опухолевых клеток. Антитела против CD20 реализуют эффект преимущественно через механизмы антител-зависимой клеточной цитотоксичности, что требует активного участия Т-клеток и NK-клеток.

При высокой экспрессии PD-L1 этот механизм блокируется. Даже при достаточном цитотоксическом воздействии иммунная система не способна завершить элиминацию опухоли. В клинической практике это проявляется характерной картиной: первоначальное уменьшение опухолевой массы сменяется быстрым восстановлением заболевания. Такие пациенты чаще достигают лишь частичной ремиссии либо рецидивируют в ранние сроки.

Следовательно, PD-L1 формирует особый тип лекарственной устойчивости — иммунологическую резистентность. Химиопрепараты продолжают повреждать опухоль, но иммунный этап лечения становится неэффективным. Именно этим объясняется снижение выживаемости у пациентов с PD-L1-позитивной лимфомой при стандартной терапии.

Изменение клинического значения при блокаде контрольных точек

В последние годы внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек кардинально изменило подход к терапии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) и, одновременно, пересмотрело интерпретацию экспрессии PD-L1 как прогностического маркера. В нормальных условиях PD-L1, взаимодействуя с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, ограничивает их активацию и предотвращает аутоиммунные реакции. Однако в опухолевой ткани этот путь становится инструментом иммунного уклонения: высокие уровни PD-L1 подавляют цитотоксическую активность CD8⁺ Т-клеток, приводя к функциональному истощению (T-cell exhaustion) и снижению продукции ключевых цитокинов, таких как интерферон- γ и интерлейкин-2. В результате иммунная система теряет способность эффективно распознавать и уничтожать опухоль, что проявляется в снижении эффективности стандартной иммунохимиотерапии и худших клинических исходах.

Блокада взаимодействия PD-1 и PD-L1 с помощью моноклональных антител устраняет тормозящий сигнал, позволяя восстановить полноценную функцию Т-лимфоцитов. Восстановленный иммунитет способен распознавать опухолевые антигены, ранее скрытые механизмами иммунного уклонения, активировать цитотоксические эффекторные клетки и стимулировать образование долгоживущих иммунологических памятей. Этот процесс сопровождается повышением продукции провоспалительных цитокинов, усилением хемотаксиса

T-клеток к опухолевым очагам и увеличением их пролиферации, что в совокупности формирует выраженный противоопухолевый эффект. Таким образом, PD-L1, который ранее служил маркером иммунного подавления и неблагоприятного прогноза, превращается в предиктивный индикатор чувствительности опухоли к терапии блокаторами контрольных точек.

Клинические наблюдения подтверждают этот парадокс. Пациенты с высокой экспрессией PD-L1 на опухолевых и/или макрофагальных клетках микроокружения демонстрируют наиболее выраженные ответы на лечение ингибиторами PD-1/PD-L1. Это связано с тем, что у них уже присутствует противоопухолевый иммунный инфильтрат, однако он был функционально заблокирован сигнальными путями PD-1/PD-L1. Снятие этого тормозящего сигнала позволяет активировать существующую иммунную реакцию и, как следствие, достичь глубоких и длительных ремиссий даже у пациентов, ранее рефрактерных к стандартной иммунохимиотерапии.

Механистически чувствительность к блокаде PD-1/PD-L1 определяется комплексом факторов: интенсивностью экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и элементах микроокружения, уровнем цитотоксического инфильтрата CD8⁺ Т-лимфоцитов, состоянием регуляторных Т-клеток и макрофагов, а также наличием провоспалительной цитокиновой среды. Это объясняет, почему одни и те же уровни PD-L1 могут иметь противоположное клиническое значение в зависимости от типа лечения: при стандартной терапии высокая экспрессия PD-L1 ассоциируется с лекарственной устойчивостью и неблагоприятным прогнозом, тогда как при иммунотерапии она становится показателем высокой вероятности ответа.

Таким образом, PD-L1 следует рассматривать не просто как прогностический маркер агрессивности опухоли, а как интегральный биологический индикатор, предсказывающий эффективность иммунного вмешательства. Этот факт подчёркивает необходимость включения оценки экспрессии PD-L1 в стандартизированные алгоритмы стратификации пациентов с DLBCL для персонализированного выбора терапии и оптимизации клинических исходов.

Переоценка клинической роли маркера

Полученные наблюдения привели к изменению понимания значения PD-L1. Он перестал рассматриваться как статический прогностический фактор. Его значение определяется контекстом лечения.

При отсутствии иммунной блокады экспрессия PD-L1 указывает на способность опухоли подавлять иммунный ответ и, следовательно, на высокую вероятность неудачи терапии. При применении ингибиторов контрольных точек тот же показатель отражает зависимость опухоли от данного механизма и

предсказывает эффективность лечения.

Иными словами, PD-L1 является индикатором механизма выживания опухоли. Терапия, направленная против этого механизма, оказывается тем эффективнее, чем сильнее он выражен.

Практическое значение для выбора терапии

В клинической практике это приводит к необходимости стратификации пациентов не только по клиническим параметрам, но и по иммунобиологическим характеристикам. Опухоли с низкой экспрессией PD-L1 чаще отвечают на стандартную терапию, поскольку их рост определяется преимущественно пролиферативными механизмами. Напротив, при высокой экспрессии ключевым становится иммунное уклонение, и стандартное лечение оказывается недостаточным.

Таблица 1. Клиническое значение экспрессии PD-L1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме и выбор лечебной тактики

Характеристика опухоли	Биологический механизм	Поведение при стандартной иммунохимиотерапии	Ответ на блокаду PD-1/PD-L1	Рекомендуемый терапевтический подход
Отсутствие экспрессии PD-L1	Преимущественно пролиферативный рост, слабое иммунное уклонение	Высокая частота полной ремиссии	Ограниченная дополнительная польза	Стандартная иммунохимиотерапия
Низкая экспрессия PD-L1	Частичное подавление T-клеточного ответа	Умеренный риск рецидива	Умеренное усиление эффекта	Стандартная терапия ± таргетные препараты
Высокая экспрессия PD-L1	Иммунологическая резистентность, T-cell exhaustion	Частичная ремиссия или ранний рецидив	Выраженный противоопухолевый ответ	Добавление ингибитора контрольных точек к терапии
Очень высокая экспрессия / иммунный фенотип «inflamed»	Зависимость опухоли от PD-1/PD-L1 сигнального пути	Рефрактерность	Высокая вероятность глубокой ремиссии	Имунохимиотерапия или ранняя иммунотерапия
Рецидив после лечения	Иммунное уклонение как основной механизм выживания	Низкая эффективность salvage-химиотерапии	Часто наблюдается повторный ответ	Ингибиторы PD-1/PD-L1 ± клеточные методы

Следовательно, определение PD-L1 позволяет заранее выявить пациентов, которым требуется усиление иммунного компонента лечения. Такой подход переводит терапию DLBCL из эмпирической в биологически обоснованную.

Обсуждение

Основной проблемой внедрения маркера остаётся методическая неоднородность оценки. Различные антитела, пороговые значения и интерпретация окрашивания приводят к расхождениям результатов. Кроме того, изолированная оценка опухолевых клеток не всегда отражает активность иммунной системы, поскольку решающую роль играет баланс между опухолью и микроокружением.

Вероятно, в дальнейшем PD-L1 будет использоваться как часть интегральной модели, включающей генетический подтип лимфомы и характеристики иммунного инфильтрата. Однако уже сейчас очевидно, что его определение имеет практическую ценность и позволяет прогнозировать не только исход заболевания, но и оптимальный терапевтический подход.

Заключение

Экспрессия PD-L1 представляет собой ключевой механизм выживания опухолевых клеток при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (DLBCL), обеспечивая способность опухоли к иммунному уклонению. В физиологическом контексте PD-L1 взаимодействует с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах, индуцируя функциональное истощение цитотоксических клеток, снижение продукции провоспалительных цитокинов и подавление пролиферации иммунных эффекторов. В условиях стандартной иммунохимиотерапии этот механизм приобретает клиническое значение: высокая экспрессия PD-L1 ассоциируется с ограниченной эффективностью антителозависимой цитотоксичности, частичной ремиссией или ранними рецидивами. В таких случаях формируется феномен функциональной резистентности, когда опухоль не только ускользает от прямого действия цитостатиков, но и блокирует иммунный компонент терапии, что объясняет наблюдаемые неблагоприятные исходы.

При применении ингибиторов контрольных точек ситуация кардинально меняется. Блокада сигнального пути PD-1/PD-L1 восстанавливает активность Т-лимфоцитов, усиливает их цитотоксический потенциал и способствует распознаванию опухолевых антигенов, ранее скрытых от иммунного контроля. В этом контексте экспрессия PD-L1 перестаёт быть просто индикатором агрессивности: она превращается в предиктор потенциальной чувствительности опухоли к иммунотерапии. Пациенты с высокой экспрессией PD-L1 чаще демонстрируют глубокие и длительные ремиссии после применения ингибиторов PD-1/PD-L1, поскольку существующий иммунный инфильтрат лишь ожидал снятия тормозящего сигнала. Таким образом, тот же биологический феномен, который при стандартной терапии служил маркером плохого прогноза, становится ориентиром для персонализированной стратегии

лечения.

На основании этих данных PD-L1 следует рассматривать как интегральный биологический маркер, отражающий не только опухолевую агрессивность, но и зависимость опухоли от конкретных иммунных механизмов. Определение экспрессии PD-L1 на ранних этапах диагностики позволяет выделить пациентов, для которых стандартная иммунохимиотерапия может быть недостаточно эффективной, и вовремя предложить стратегию, включающую ингибиторы контрольных точек или комбинированные иммунные подходы. Таким образом, оценка PD-L1 переводит лечение DLBCL от универсальных протоколов к персонализированной терапии, основанной на молекулярных и иммунобиологических особенностях опухоли, что открывает возможности для повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-690.
2. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-1407.
3. Кобиллов О.Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) // *Вестник науки и образования.* — 2019. — № 17 (71). — С. 68–72.
4. Ниёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю., Кобиллов О.Р. Протоонкогены как предиктивные факторы эффективности противоопухолевой терапии метастатического колоректального рака // *Вестник Ташкентской медицинской академии.* — 2020. — № 1. — С. 30–33.
5. Кобиллов О.Р. Современные принципы коррекции гематологической токсичности химиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) // *European Science.* — 2020. — № 5 (47). — С. 66–72.
6. Атаханова Н.Э., Камышов С.В., Кобиллов О.Р., Ниёзова Ш.Х., Юсупова Ч.О. Влияние иммуногистохимических характеристик на клиническое течение и прогноз у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с экстранодальными поражениями. — Ташкент, Узбекистан, 2024.
7. Ниёзова Ш.Х., Израильбекова К.Ш. Коррекция гематологической токсичности химиотерапии неходжкинских лимфом индукторами гемопоэза // *Colloquium-Journal.* — 2020. — № 14 (66). — С. 9–12.
8. Ниёзова Ш.Х. Гепатотоксический синдром на фоне полихимиотерапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы) // *Вестник науки и образования.* — 2019. — № 17 (71). — С. 73–76.

9. Ниёзова Ш.Х. Основные цитокины иммунной системы у онкогинекологических больных на фоне сопроводительной иммунотерапии // *Вестник науки и образования*. — 2019. — № 17 (71). — С. 76–82.
10. Ниёзова Ш.Х. Оценка провоспалительных цитокинов иммунной системы в зависимости от вариантов сопроводительной иммунотерапии у больных раком шейки матки // *International Journal of Medicine and Psychology*. — 2019. — Т. 2, № 4. — С. 77–82.
11. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403:503-511.
12. Pasqualucci L, Dalla-Favera R. The genetic landscape of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2015;52(2):67-76.
13. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
14. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227-242.
15. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):450-461.
16. Ansell SM. Immune checkpoint blockade in lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:306-311.
17. Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, et al. Expression of programmed cell death ligand-1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(19):2193-2201.
18. Menter T, Bodmer-Haеcki A, Dirnhofеr S, Tzankov A. Evaluation of PD-1/PD-L1 expression in diffuse large B-cell lymphoma and their impact on clinical outcome. *Oncotarget*. 2016;7:11960-11972.
19. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res*. 2013;19(13):3462-3473.
20. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification in B-cell lymphomas. *Blood*. 2010;116(17):3268-3277.
21. Xu-Monette ZY, Xiao M, Au Q, et al. Immune profiling and PD-1/PD-L1 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(21):1811-1822.
22. Miyoshi H, Kiyasu J, Kato T, et al. PD-L1 expression on neoplastic cells predicts prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2016;101(7):e285-e288.
23. Georgiou K, Chen L, Berglund M, et al. Genetic basis of PD-L1 overexpression in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*. 2016;127(24):3026-3034.
24. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in untreated ABC-type DLBCL. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-1328.
25. Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and R-CHOP in non-GCB DLBCL. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-1295.