

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

Л.С. Бутаев^{1,2}, Ю.А. Олейник¹, Жеребцова В.А.¹, М.П. Булусов¹, А.Ю. Субора¹, А.М. Сухарева¹, Е.С. Урнова¹,
Д.Г. Кисиличина¹, В.В. Птушкин¹, Т.А. Астрелина², А.С. Самойлов²

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВЕНЕТОКЛАКС В ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ (ОПЫТ ГБУЗ ММНКЦ ИМ. С.П. БОТКИНА ДЗМ)

¹ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: t_astrelina@mail.ru

Резюме

Пациенты с рецидивом или рефрактерным течением (р/р) ДВККЛ, первичной медиастинальной В-ККЛ и с ранним рецидивом (до 2 лет) ФЛ имеют плохой прогноз и короткую общую выживаемость. Стандартная ПХТ II линии для пациентов младше 60-65 лет с р/р ДВККЛ включает курсы интенсивной ПХТ с препаратами платины и аутотрансплантацию стволовыми клетками (ТСКК). Известно, что ответ на терапию достигается только у половины больных на фоне стандартной химиотерапии. Добавление новых таргетных препаратов может улучшить результаты лечения. В данной работе представлены первые результаты добавления препарата Венетоклакса к химиотерапии у пациентов с р/р агрессивных В-клеточных лимфом.

Ключевые слова: венетоклакс, рецидив или рефрактерное течение В-клеточных лимфом, выживаемость, полная ремиссия

Для цитирования: Бутаев Л.С., Олейник Ю.А., Жеребцова В.А., Булусов М.П., Субора А.Ю., Сухарева А.М., Урнова Е.С., Кисиличина Д.Г., Птушкин В.В., Астрелина Т.А., Самойлов А.С. Применение препарата венетоклакс в терапии у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением в-клеточных лимфом (опыт гбуз ммнкц им. С.П. Боткина ДЗМ) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2024. №4. С. 25–33. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

L.S. Butaev^{1,2}, Yu.A. Oleynik¹, M.P. Bulusov¹, A.Yu. Subora¹, V.A. Zherebtsova¹, A.M. Sukhareva¹, E.S. Urnova¹,
D.G. Kisilichina¹, V.V. Ptushkin¹, T.A. Astrelina², A.S. Samoilov²

Use of Venetoclax in the Therapy of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell (Experience of the s.p. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center)

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

²International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Astrelina Tatyana Alekseevna: t_astrelina@mail.ru

Abstract

Patients with relapsed or refractory (r/r) DLBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma and early relapse (up to 2 years) FL have a poor prognosis and short overall survival. Standard second-line chemotherapy for patients under 60-65 years old with r/r DLBCL includes intensive chemotherapy courses with platinum drugs and autologous stem cell transplantation (ASCT). It is known that response to therapy is achieved only in half of patients against the background of standard chemotherapy. Addition of new targeted drugs can improve treatment outcomes. This paper presents the first results of adding Venetoclax to chemotherapy in patients with r/r aggressive B-cell lymphomas.

Keywords: venetoclax, relapsed or refractory B-cell lymphomas, survival, complete remission

For citation: Butaev LS, Oleynik YuA, Bulusov MP, Subora AYu, Zherebtsova VA, Sukhareva AM, Urnova ES, Kisilichina DG, Ptushkin VV, Astrelina TA, Samoilov AS. Use of Venetoclax in the Therapy of Patients with Relapsed or Refractory B-Cell (Experience of the s.p. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2024.4:25-33. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-4-25-33

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой особую гетерогенную группу заболеваний с наличием как индолетных так и высокоагрессивных лимфом [1,2]. Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным течением В-клеточной НХЛ представляют собой особую терапевтическую группу пациентов. Использование современных подходов к лечению рецидивирующей/рефрактерной (р/р) НХЛ показывает многообещающие и обнадеживающие результаты. Так при использовании Т-клеточного химерного антигенового рецептора (CAR) у пациентов при диффузной крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) и других подтипах НХЛ общий ответ на терапию (ОО) составит в 52-82% случаев, полная ремиссия (ПР) - 40-52% [3-5].

Результаты исследований демонстрирует эффективность лечения пациентов с р/р В-клеточной лимфой включающих добавление и/или комбинации со стандартной химиотерапией новых моноклональных антител: анти-CD79b, биспецифических антител (анти-CD3/CD20); ингибиторов контрольных точек; иммуномодуляторов; CAR-T терапии [6].

Однако, в клинической практике приблизиться к аналогичным результатам бывает крайне сложно. Поэтому поиск новых, более эффективных и менее затратных методов лечения пациентов с рецидивом или рефрактерным течением В-клеточных лимфом является актуальным.

Применение таргетного препарата Венетоклакс продемонстрировало высокую эффективность при

лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [7-9]. Высокая экспрессия BCL-2 определяет нарушение регуляции митохондриального апоптоза [10] и выявляется при многих В-клеточных лимфомах, что подтверждает гипотезу о том, что ингибирование BCL-2 Венетоклаксом при В-клеточных лимфомах может улучшить результаты лечения.

Механизмы апоптоза клеток

Эукариотические клетки могут погибать различными способами, включая физиологические (апоптоз, некроптоз и пироптоз), нефизиологические и путем некроза клеток [11]. Запрограммированная клеточная гибель, апоптоз, представляет собой управляемый генами процесс самоуничтожения клетки, характеризующийся специфическими биохимическими и морфологическими изменениями, включая активацию протеолитических ферментов, каспаз, сморщивание клеток, вздутие мембран, конденсацию хроматина и фрагментацию ядра. В этом процессе клеточное содержимое не высвобождается, поэтому апоптоз не вызывает воспаления, а оставшиеся апоптотические тельца удаляются фагоцитами [12].

Апоптоз играет жизненно важную роль в эмбриогенезе, тканевом гомеостазе, защите от патогенов и элиминации опухолевых клеток. Однако нерегулируемые процессы апоптоза могут способствовать развитию аутоиммунных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний, а также устойчивости раковых клеток к химиотерапии [13,14].

Апоптоз запускается двумя независимыми сигнальными путями, внутренними или внешними. Оба пути на последних этапах зависят от одних и тех же каспаз-исполнителей (каспаза-3, каспаза-6 и каспаза-7) и каждый путь активируется по-разному [15,16]. Внешний путь запускается мембранными рецепторами смерти, принадлежащими к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), которые распознают свои родственные внеклеточные лиганды (например, FasR/FasL или CD95/CD95L, TNFR1/TNF α , DR3/TL1A, DR4/TRAIL-RI и DR5/TRAIL-RII) [17]. И наоборот, внутренний (митохондриальный) путь активируется чрезмерный клеточный стресс и другие проапоптотические явления (например, высокая температура, радиация, недостаток питательных веществ, вирусная инфекция, гипоксия, повышенная концентрация внутриклеточного кальция и мутации ДНК) и управляется белками семейства BCL-2 [13].

Каждый член семейства BCL-2 содержит один или несколько доменов гомологии BCL-2 (BH) (BH1-4), которые опосредуют белковые взаимодействия. Семейство BCL-2 делится на две основные функциональные группы. К первой группе относятся проапоптотические (про-смертельные) белки BAD, BIK, NOXA, BMF, PUMA, BIM, BID и HRK (белки, содержащие только BH3), которые активируют апоптотические эффекторы BAX и BAK. Вторая группа содержит антиапоптотические (про-выживающие) белки BCL-2, BCL-XL, BCL-W, A1 и MCL-1, которые связывают и изолируют пред-

ставителей первой группы для предотвращения апоптоза. Механистически, когда клетка получает правильные сигналы для прохождения апоптоза, белки, содержащие только BH3, олигомеризуются с эффекторами BAX и BAK и вызывают проницаемость внешней мембраны митохондрий. В результате цитохром С высвобождается из митохондрий и активирует каспазозависимую гибель клеток [18-23].

Очевидно, что усиленная функция антиапоптотических белков сделала бы клетки более устойчивыми к индукции апоптоза. Было продемонстрировано, что дерегуляция BCL-2 и других антиапоптотических белков является важным механизмом резистентности при солидных опухолях [24-26] и гематологических злокачественных новообразованиях [27-30]. Например, основной участник, BCL-2, часто сверхэкспрессируется из-за транслокаций 18q21; например, t(14;18)(q32;q21), который сопоставляет ген BCL-2 при конститутивной активации промотора гена тяжелой цепи иммуноглобулина [30] или из-за различных амплификаций и делеций хромосом [27,31]. Альтернативно, клетки могут приобретать антиапоптотическое преимущество косвенно с помощью механизмов, включающих белок-супрессор опухоли p53. Как фактор транскрипции, p53 способен индуцировать транскрипцию BAX [32] и некоторых белков, содержащих только BH3 (PUMA, NOXA, BID) [33,34] напрямую или даже сам действовать как белок, содержащий только BH3 [35,36]. Следовательно, мутации гена TP53, влияющие на эти функции p53, могут инактивировать митохондриальный путь апоптоза. Аналогичным образом, протоонкоген c-MYC регулирует апоптоз, индуцируя экспрессию из проапоптотических генов (BAX, BAK, BIM, PUMA и NOXA) [37-39] и подавляющих экспрессию антиапоптотических (BCL-2 и BCL-XL) генов [40]. Однако в раковых клетках, которые сверхэкспрессируют мутировавший c-MYC, механизм защиты от апоптоза блокируется неадекватной экспрессией некоторых антиапоптотических молекул (BCL-2, BCL-XL и MCL-1) [41-43].

Поскольку нарушенный апоптоз играет ключевую роль в устойчивости рака к терапии, фармакологическое ингибирование антиапоптотических белков, особенно BCL-2, представляет собой возможность заставить клональные клетки погибнуть. На сегодняшний день разработаны и протестированы так химические агенты называемые миметики BH3, которые нацелены на антиапоптотические белки. Эти препараты включают неселективные ингибиторы (AT-101, TW37, апогосиполон [ApoG2], обатоклак [GX15-070], АВТ737) и миметик, содержащий только BH3, навитоклак (АВТ-263) [44-47]. Хотя навитоклак эффективно связывается только с BCL-2, BCL-XL и MCL-1, его высокое сродство к BCL-XL ограничивает его клиническое применение из-за тромбоцитопении, что ограничивает увеличение дозы и безопасное противоопухолевое применение [48-50].

Механизм действия Венетоклакс

Венетоклак (АВТ-199, GDC-0199, Venclexta™) представляет собой уникальную небольшую и

высокоселективную биодоступную молекулу, которая была разработана специально для нацеливания на домен ВНЗ BCL-2 (рис. 1) [51]. В качестве миметика ВНЗ венетоклакс проявляет высокое сродство к ВНЗ-связывающей бороздке BCL-2 и способен замещать проапоптотические белки ВНЗ (например, BIM), связанные с BCL-2. В качестве элемента ВНЗ венетоклакс проявляет высокое сродство к ВНЗ-связывающей бороздке BCL-2 и способен замещать проапоптотические белки ВНЗ (например, BIM), связанные с BCL-2. Следовательно, свободные белки, содержащие только ВНЗ, могут активировать эффекторы апоптоза (BAX и BAK) или ингибировать другие антиапоптотические факторы члены (MCL-1). Таким образом, венетоклакс запускает и восстанавливает апоптоз в опухолевых клетках, высвобождая проапоптотические белки из BCL-2 [52].

В раковых клетках антиапоптотический белок BCL-2 изолирует и блокирует функцию только ВНЗ-проапоптотических белков (например, BIM) и, следовательно, предотвращает апоптоз. Миметическое соединение, содержащее только ВНЗ, венетоклакс вытесняет и реактивирует проапоптотические белки, связанные с ВНЗ-связывающей бороздкой BCL2. Следовательно, высвобождаемые проапоптотические белки связываются с апоптотическими эффекторами BAX и BAK и индуцируют проницаемость внешней мембраны митохондрий. Цитохром с, высвобождаемый из митохондрий, затем активирует каспазы и запускает гибель клеток [53].

Венетоклакс связывается с белками плазмы (> 99%), период полувыведения составляет 16-19

часов [54,55]. Пиковые концентрации наблюдаются через 4-5 часов и задерживались примерно на 2 часа при приеме с едой (пища с высоким содержанием жиров) [56]. Венетоклакс метаболизируется через CYP3A4, CYP3A5 и является субстратом для Р-гликопротеинового насоса [57,58]. Следует избегать сопутствующей терапии сильными ингибиторами CYP3A или ингибиторами Р-гликопротеина, но если они необходимы, то требуется снижение дозы венетоклакса ($\geq 75\%$ и 50% от суммарной дозы). Существует лишь минимальная экскреция интактного препарата с мочой [57], и его клиренс, вероятней всего, не влияет на пациентов с легкой или умеренной почечной, или печеночной недостаточностью [59]. Однако препарат не был изучен у пациентов с тяжелыми нарушениями функций почек или печени.

Применение препарата Венетоклакс при лечении НХЛ

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) это агрессивная лимфома, морфологически классифицируемая диффузным ростом зрелых неопластических крупных В-лимфоидных клетки. [60]. ДВККЛ включает в себя несколько различных гистологических, иммунофенотипических и генетических подгрупп. Наиболее распространенные aberrации связаны с мутациями генов BCL-6 (30%), BCL-2 (20-30%) и c-MYC (5-22%) [61-63]. Транслокация t(14;18)(q32;q21) и амплификация 18q21-23 сопровождаются гиперэкспрессией BCL-2 в 20-30% и в 21% случаев при ДВККЛ соответственно (18,20). Double hit (DHL) ДВККЛ-это подгруппа с плохим клиническим прогнозом, которая содержит

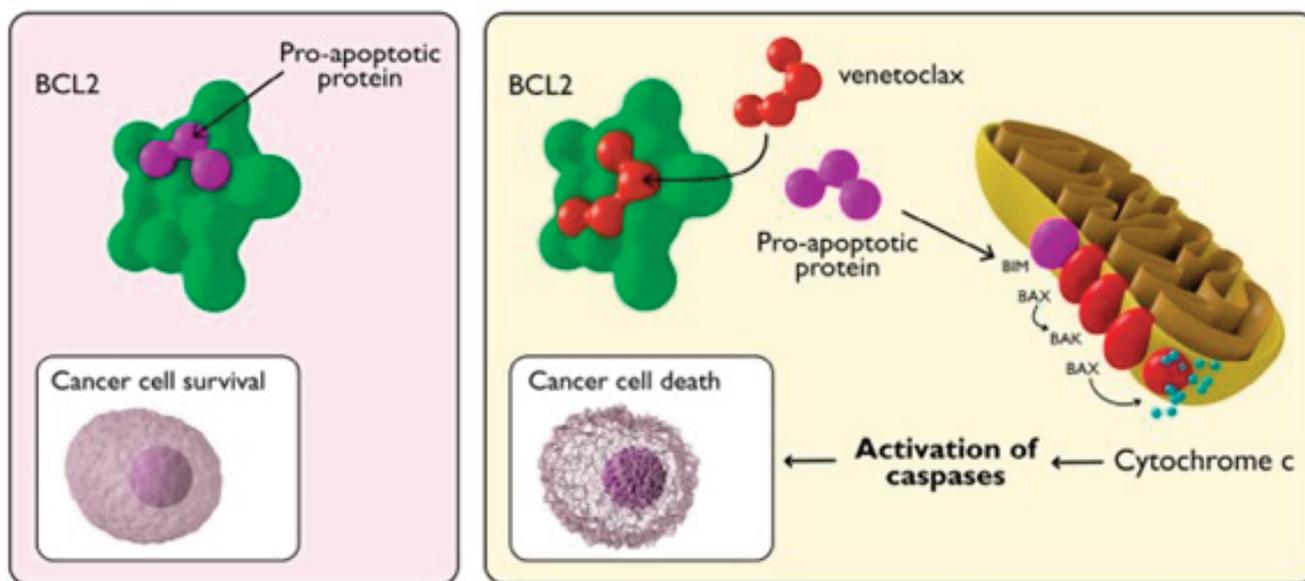


Рис. 1. Механизм действия препарата Венетоклакса (специфического ингибитора BCL2) - восстановление апоптоза [53]
Fig. 1. Mechanism of action of Venetoclax (a specific BCL2 inhibitor) - restoration of apoptosis [53]

параллельную перестройку генов с-МУС и протоонкогена BCL-2, BCL-6 или BCL-3 и составляет 10% случаев при ДВККЛ с наиболее частым подтипом МУС/BCL 2, несущим транслокацию с-МУС и t(14;18)(q32;q21) [64]. Стандартная ПХТ II линии у пациентов моложе 60-65 лет с р/р ДВККЛ включает курсы интенсивной химиотерапии с препаратами платины и аутоТСКК. Ответ достигается только у половины пациентов, что связано с неэффективностью индукции второй ремиссии. 2-летняя ОВ с р/р ДВККЛ составляет 38-41% [65]. Поэтому данная категория пациентов представляет собой особый интерес.

В проведенном исследовании 2й фазы CAVALLI (NCT02055820) оценивалась эффективность и безопасность венетоклакса, с ритуксимабом в комбинации с курсом R-СНОР-21 (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) при лечении ДВККЛ в 1й линии терапии, включая пациентов, с наличием гиперэкспрессии белка BCL-2 по данным иммуногистохимического исследования. Результаты анализа безопасности и эффективности включал 206 пациентов. Доза венетоклакса составляла 800 мг/сут: в первом цикле 4-10 дни, с 1-10 дни в 2-8 циклов терапии. Уровень ПР на момент окончания лечения составлял 69% в общей популяции и сохранялся в подгруппах с гиперэкспрессией BCL-2. Медиана наблюдения составила 32,2 месяца, у пациентов наблюдались тенденции к улучшению БПВ с венетоклаксом в комбинации R-СНОР в общей популяции и подгруппе с гиперэкспрессией BCL-2 по сравнению с R-СНОР. Частота общего ответа была лучше и аналогична 2-летней БПВ в общей когорте; у пациентов с гиперэкспрессией BCL2+: 83% против 77%; 2-летняя БПВ: 78% против 62% соответственно. Несмотря на более высокую частоту гематологических нежелательных явлений 3/4 степени (86%), летальность связанная с ними не увеличилась (2%). Комбинация венетоклакса к R-СНОР в 1й линии ДВККЛ продемонстрировала высокую, но управляемую миелотоксичность и потенциал улучшения эффективности, особенно в подгруппах пациентов с гиперэкспрессией Bcl-2 [66].

В другом исследовании при терапии агрессивных В-клеточных лимфом 1 фазы добавление венетоклакса к курсу R-DA-EPOCH (ритуксимаб, этопозид, циклофосфан, доксорубин, преднизолон) и 2 фазы выявило повышенную летальность, связанную с лечением в группе DHL/THL. Добавление венетоклакса к терапии R-СНОР может быть эффективным при наличии BCL-2 с управляемой токсичностью, но однако приводит в значимой токсичности в комбинации с R-DA-EPOCH. [67,68].

В настоящее время в клиническом исследовании (NCT04790903) проводится оценка эффективности применения венетоклакса в комбинации с Pola-СНР (полатузумаб ведотин, циклофосфан, доксорубин, преднизолон) у пациентов с первичным ДВККЛ BCL-2 +.

При оценке эффективности венетоклакса в монорежиме I фазы у пациентов с НХЛ, у 34 пациентов с р/р течением ДВККЛ медиана предшествующих линий терапии составляла 3. Эффективность препа-

рата была у 18% (6/34) и 12% (4/34) пациентов, достигших ПР. Однако продолжительность ответа на терапию была короткая среди всех типов НХЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 1 месяц, а 1-летняя ОВ достигала 12%. Переносимость препарата Венетоклак за период его применения была хорошая, синдрома лизиса опухоли (СЛО) не наблюдалось [69].

В ретроспективном когортном исследовании применение Венетоклакса (медиана дозы 400 мг) офф-лейбл в качестве «терапии спасения» у 34 пациентов с НХЛ, включая 13 ДВККЛ показано, что ОО была достигнута в 26% случаев, стабилизация заболевания (СЗ) в 34%, а ПР 3% во всей когорте, медиана БПВ для когорты ДВККЛ составила 2 месяца. [70,71]

Исследование I-II фазы у пациентов со второй линией терапии ДВККЛ продемонстрировало высокую эффективность венетоклакса в дозе 800 мг в комбинации химиотерапии (курс R-ICE), медиана наблюдения составила 26 месяцев, общий ответ составил 81%, полный ответ 63% [72].

Материалы и методы

В исследование с января 2019 по декабрь 2023 г. было включено 42 пациента в возрасте от 18 лет до 65 лет с диагнозом резистентность (накопление РФП по шкале Deauville 4 баллов после 1 линии терапии) или рецидив ДВККЛ и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) с проведенной одной линией терапии; пациенты с ранним рецидивом фолликулярной лимфомы (ФЛ) с поддерживающей терапией ритуксимабом (POD 24) и пациенты с 3+ линией терапии в анамнезе.

Все пациенты были разделены на 2 группы:

В первую группу вошли 29 пациентов: 14 - ДВККЛ, 7 - ПМВККЛ, 8 - ФЛ, медиана возраста составила 47 лет (21-65), Мужчины/Женщины: 20/9. Пациенты получили первую линию терапии: R-СНОР-подобные курсы - 25/29, mNHL-BFM-90 - 2/29, R-СOP/R-B - 2 (ФЛ). Уровень экспрессии BCL-2 у 21/29 пациента: гиперэкспрессия выявлена в 17/21 (81%) случаях. Пациенты получили венетоклак во второй линии терапии. В первой группе пациентов проводилось 2-4 курса ПХТ по схемам R-DHAP (ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, дексаметазон) или R-GDP (ритуксимаб, гемцитабин, оксалиплатин) (ДВККЛ/ФЛ) и R-ICE (ритуксимаб, карбоплатин, ифосфамид, этопозид) (ПМВККЛ) с добавлением венетоклакса в 1-10 дни каждого 21-дневного цикла в дозе 400 мг в сутки. Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (аутоСКК) осуществлялся в момент восстановления миелопоэза после 1-3 курсов терапии. Ответ оценивался согласно критериям Lugano (ПЭТ/КТ). При достижении 1-3 балла по Deauville проводилась аутоТСКК с режимом кондиционирования R-V(Вe)EAM (ритуксимаб, бендамустин (карпустин), этопозид, цитарабин, мелфалан).

Во вторую группу включены 13 пациентов с крайне трудным течением гематологических заболеваний: ДВККЛ 6 пациентов, ФЛ 6 пациентов

и один пациент с ПМВККЛ. Характеристика пациентов представлена в таблице. Пациенты получали венетоклак в 3 и последующих линиях терапии. Пациентам второй группы проводилась терапия спасения. Ответ терапии так же оценивался согласно критериям Lugano (ПЭТ/КТ). При достижении ответа на терапию проводился сбор аутоСКК и проведение аутоТСКК.

Результаты исследования

Первая группа пациентов

Полная ремиссия была достигнута у 17 (58%) из 29 пациентов, ЧР – у 2 (7%) из 29, стабилизация/прогрессия – у 9 (31%) из 29, смерть после первого курса ПХТ (пневмония) – у 1 (3,4%) из 29 пациентов. У 18 (64,4%) из 28 пациентов было заготовлено достаточное количество аутоСКК (в среднем $8,7 \cdot 10^6/\text{кг}$). Неудача мобилизации отмечалась у 8 (28,5%) из 28 пациентов, отказ от сбора аутоСКК был у 2 (7,1%) пациентов из 28. АутоТСКК выполнена 13 (72%) пациентам из 18: 11 пациентам в качестве консолидации 2-й линии терапии, 2 пациентам в качестве консолидации при последующих линиях терапии. Проведение курсов ПХТ (соблюдение межкурсовых интервалов), консолидации в виде ВДХТ с поддержкой стволовыми кроветворными клетками было на некоторое время отсрочено на период в период пандемии COVID-19.

Таблица

Характеристика пациентов, получивших венетоклак в 3 и последующих линиях терапии
Characteristics of patients who received venetoclax in 3 and subsequent lines of therapy

Показатель	Результат
Возраст	
≥ 65 лет	1
< 65 лет	12
Медиана возраста	52 года
Диагноз:	
ДВККЛ	6 пациентов
ФЛ	6 пациентов
ПМВККЛ	1 пациент
ECOG	
0-1	10
≥ 2	3
Bulki	3 пациента (23%).
Медиана количества линий терапии	3
Рефрактерность к любой линии терапии	11 пациентов (84%)
Рефрактерность к последней линии терапии	9 пациентов (69%)
Первичная рефрактерность	7 пациентов (53%)
Курсы терапии	
R-DHAP	4
R-GDP	4
R-GemOx	1
R-ICE	4
Доза венетоклакса	
400 мг	11 пациентов
200 мг	2 пациента (+ 150 мг флюконазола)

В 5 (17%) случаях из 29 выполнена аллоТКМ (2 из-за неудачи мобилизации и 3 в последующих линиях терапии).

Смертность составила 11 (37%) пациентов из 29: 4 пациента от COVID-19 (3 пациентов в состоянии ПР); 5 пациентов от прогрессии заболевания, 2 пациента от других причин).

За период наблюдения 56 месяцев медиана без прогрессивной выживаемости составила 15 месяцев (ФЛ 8,9 месяцев; ДВККЛ 25 месяцев; ПМВККЛ 15 месяцев), медиана общей выживаемости, суммарно во всех 3х группах не была достигнута (у пациентов с ФЛ медиана общей выживаемости составила 20 месяцев, у пациентов с ДВККЛ и ПМВКЛ медиана общая выживаемость не достигнута). Общая частота ответа представлена на рис. 2.

Вторая группа пациентов

В группу включены пациенты с рефрактерным течением основного заболевания, не получавшие лучевую терапию, высокодозную химиотерапию с поддержкой стволовых кроветворных клеток. В данной группе пациентов были проведены от 1-5 курсов терапии, медиана курсов терапии составила 3. Значимой токсичности на фоне проведения курсов терапии не было выявлено. Оценка ответа не проведена в 1 случае из 13. Общая частота ответа составила у 5 (41%) пациентов из 12: ПО у 2 (16%) из 12 и ЧО у 3 (25%) из 12. Для консолидации ремиссии 3 пациентам проведена аутоТГСК (1 ПМВКЛ, 1 ДВККЛ, 1 ФЛ). Пациентам, не ответившим на терапию с добавлением венетоклакса проводились курсы по решению врачебной комиссии: 2 пациентам проведен Dexa-BeAM - без эффекта; 2 пациентам GemOx - аналогичные курсы терапии в комбинации с иммуномодуляторами - без эффекта; 3 пациентам проведено введение биспецифических антител (анти-CD3/CD20): у 1 из 3 достигнута и сохраняется полная ремиссия заболевания за период наблюдения более 24 месяцев. На декабрь 2023 года летальность составила в 8 (61%) случаев из 13: 5 - от прогрессии заболевания; 3 - от других причин.

Сравнительная характеристика общей без прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) между первой и второй группами пациентами добавления венетоклакса ко второй и последующих линиях терапии представлена на рис. 3.

Заключение

В клинической практике добавление венетоклакса к терапии второй и последующих линий НХЛ показало многообещающие результаты, с приемлемой токсичностью, несмотря на небольшую группу пациентов. Необходимо проведение дальнейшего изучения данной комбинации препаратов. Улучшение показателей выживаемости пациентов в данной тяжелой когорте пациентов возможно при добавлении новых конъюгатов моноклональных антител, биспецифических антител в комбинации с венетоклаксом и стандартной химиотерапией.

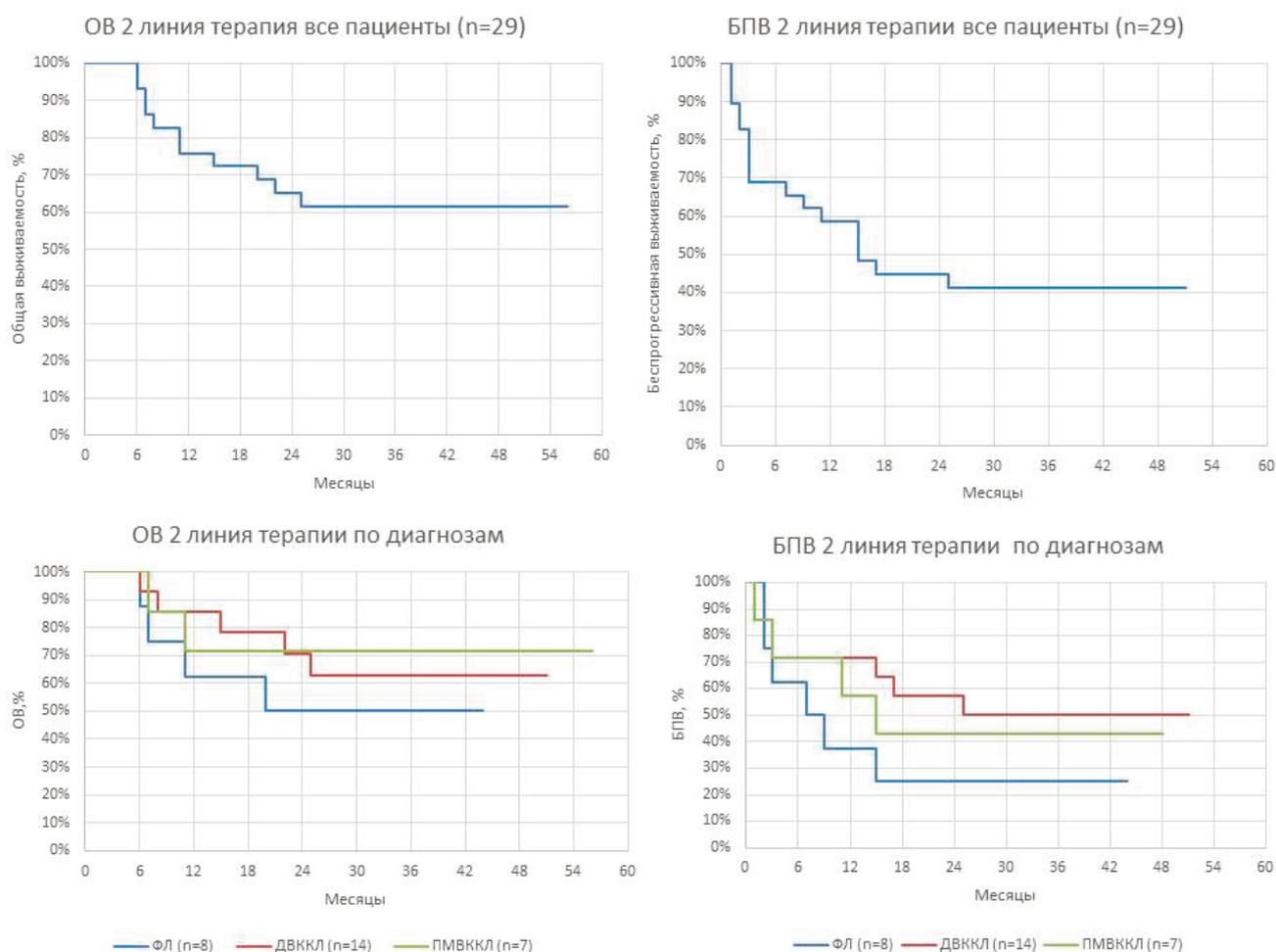


Рис. 2. Показатели общей без прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) с нозологическими диагнозами у пациентов, получивших венетоклакс по 2-ой линии терапии (первая группа)

Сокращения: ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома, ФЛ - Фолликулярная лимфома, ПМВККЛ - первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома

Fig. 2. Overall progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates by nosological diagnoses in patients who received venetoclax as a second-line therapy (first group)

Abbreviations: DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma, FL - follicular lymphoma, PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., et al. The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and Description of Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.
- Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., Waller E.K., Borchmann P., McGuirk J.P., et al. Tisagen Lecleu Cel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:45-66. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>
- Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., Miklos D.B., Lepak S., Oluwole O.O., et al. Long-term Safety and Activity of Axicabtagene Ciloleucel in Refractory Large B-Cell Lymphoma (Zuma-1): a Single-Arm, Multicentre, Phase 1-2 Trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20:31-42. DOI: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30864-7](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30864-7)
- Hirayama A.V., Gauthier J., Hay K.A., Voutsinas J.M., Wu Q., Pender B.S., et al. High Rate of Durable Complete Remission in Follicular Lymphoma after CD19 CAR-T Cell Immunotherapy. *Blood*. 2019;134:636-40. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000905>
- Tavakkoli M., Barta S.K. 2024 Update: Advances in the Risk Stratification and Management of Large B-cell Lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2023;98;11:1791-1805. DOI: [10.1002/ajh.27075](https://doi.org/10.1002/ajh.27075)
- Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M., Kahl B.S., Purvada S.D., Gerecitano J.F., Kipps T.J., Anderson M.A., Brown J.R., Gressick L., Wong S., Dunbar M., Zhu M., Desai M.B., Cerri E., Enschede S.H., Humerickhouse R.A., Wierda W.G., Seymour J.F. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:311-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257>
- Seymour J.F., Kipps T.J., Eichhorst B., Hillmen P., D'Rozario J., Assouline S., Owen C., Gerecitano J., Robak T., De la Serna J., Jaeger U., Cartron G., Montillo M., Humerickhouse R., Punnoose E.A., Li Y., Boyer M., Humphrey K., Mobasher M., Kater A.P. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:1107-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>
- DiNardo C.D., Pratz K.W., Letai A., Jonas B.A., Wei A., Thirman M.,

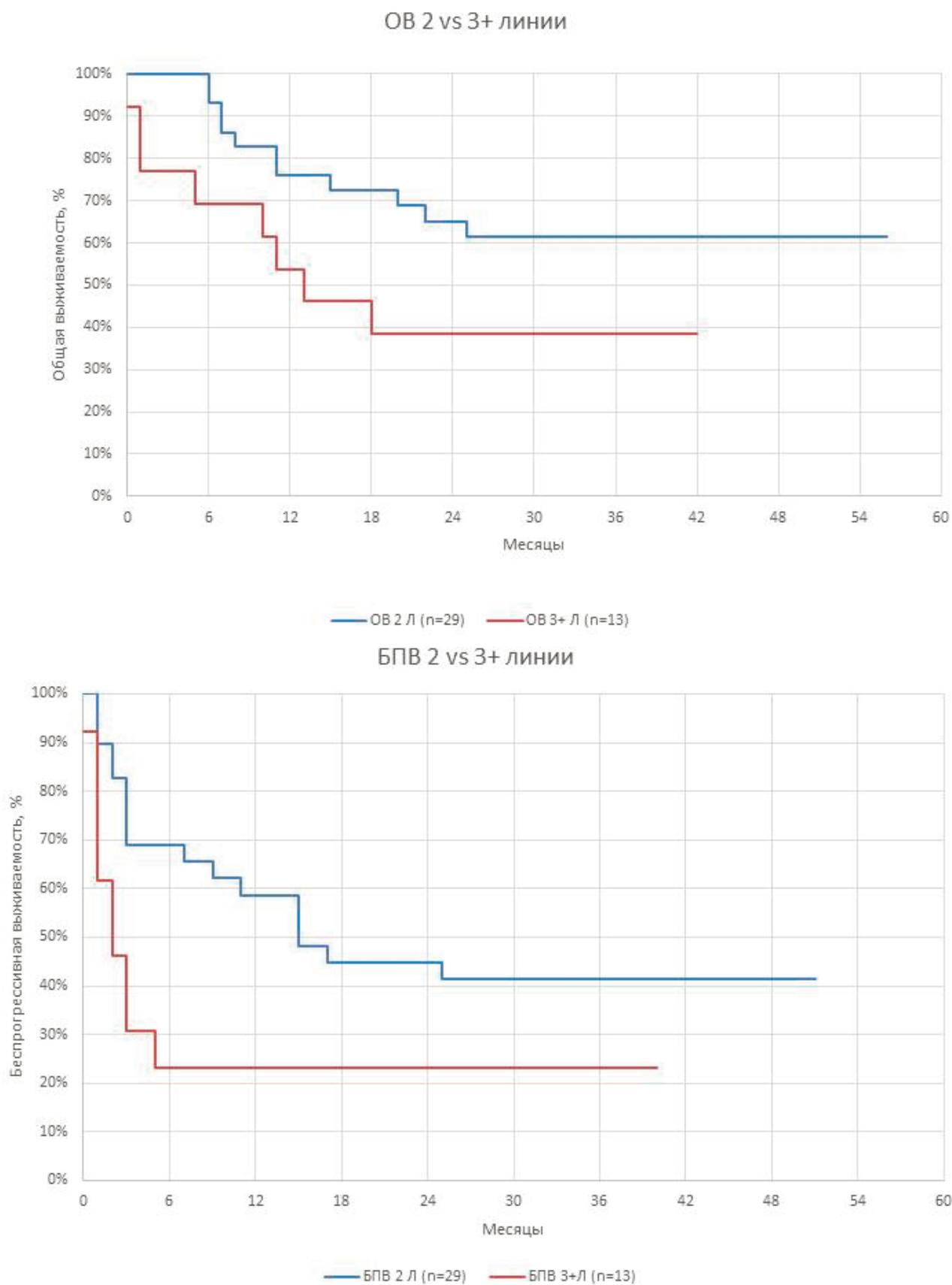


Рис.3. Сравнительная характеристика общей без прогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) 1 группы (2Л) и 2 группы (3+Л) пациентов
Fig. 3. Comparative characteristics of overall progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of group 1 (2L) and group 2 (3+L) patients

- et al. Safety and Preliminary Efficacy of Venetoclax with Decitabine or Azacitidine in Elderly Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukaemia: a non-Randomised, Open-Label, Phase 1 B Study. *Lancet Oncol.* 2018;19:216-28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30010-X)
10. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F., Pagel J.M., Kahl B.S., Wierda W.G., Puvvada S., Kipps T.J., Anderson M.A., Salem A.H., Dunbar M., Zhu M., Peale F., Ross J.A., Gressick L., Desai M., Kim S.Y., Verdugo M., Humerickhouse R.A., Gordon G.B., Gerecitano J.F. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017;35:826-833. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.4320>
 11. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infect. Immun.* 2005;73:1907-1916.
 12. Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics. *Br. J. Cancer.* 1972;26:239-257.
 13. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 Family: Regulators of the Cellular Life-or-Death Switch. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:647-656.
 14. Hanahan D., Weinberg R.A. The Hallmarks of Cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
 15. Huang D.C.S., Hahne M., Schroeter M., et al. Activation of Fas by FasL Induces Apoptosis by a Mechanism that Cannot be Blocked by Bcl-2 or Bcl-xL. *Proc. Natl. Acad Sci USA.* 1999;96:14871-14876.
 16. Strasser A., Harris AW., Huang DC., Krammer PH., Cory S. Bcl-2 and Fas/APO-1 Regulate Distinct Pathways to Lymphocyte Apoptosis. *EMBO J.* 1995;14:6136-614.
 17. Gucciardi M.E., Gores G.J. Life and Death by Death Receptors. *FASEB J.* 2009;23:1625-1637.
 18. Chen L., Willis S.N., Wei A., et al. Differential Targeting of Prosurvival Bcl-2 Proteins by their BH3-only Ligands Allows Complementary Apoptotic Function. *Mol Cell.* 2005;17:393-403.
 19. Chittenden T. BH3 Domains: Intracellular Death-Ligands Critical for Initiating Apoptosis. *Cancer Cell.* 2002;2:165-166.
 20. Czabotar P.E., Lessene G., Strasser A., Adams J.M. Control of Apoptosis by the BCL-2 Protein Family: Implications for Physiology and Therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:49-63.
 21. Huang D.C., Strasser A. BH3-Only Proteins-Essential Initiators of Apoptotic Cell Death. *Cell.* 2000;103:839-842.
 22. Willis S.N., Chen L., Dewson G., et al. Proapoptotic Bak is Sequestered by Mcl-1 and Bcl-xL, but not Bcl-2, Until Displaced by BH3-Only Proteins. *Genes Dev.* 2005;19:1294-1305.
 23. Willis S.N., Fletcher J.L., Kaufmann T., et al. Apoptosis Initiated when BH3 Ligands Engage Multiple Bcl-2 Homologs, not Bax or Bak. *Science.* 2007;315:856-859.
 24. Gazzaniga P., Gradilone A., Vercillo R., et al. Bcl-2/Bax mRNA Expression Ratio as Prognostic Factor in Low-Grade Urinary Bladder Cancer. *Int J Cancer.* 1996;69:100-104.
 25. Jiang S-X., Sato Y., Kuwano S., Kameya T. Expression of bcl-2 Oncogene Protein is Prevalent in Small Cell Lung Carcinomas. *J Pathol.* 1995;177:135-138.
 26. Joensuu H., Pylkkänen L., Toikkanen S. Bcl-2 Protein Expression and Long-Term Survival in Breast Cancer. *Am J Pathol.* 1994;145:1191-1198.
 27. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., et al. Frequent Deletions and Down-Regulation of Micro-RNA Genes miR15 and miR16 at 13q14 in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:15524-15529.
 28. Monni O., Joensuu H., Franssila K., Knuutila S. Dna Copy Number Changes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma-Comparative Genomic Hybridization Study. *Blood.* 1996;87:5269-5278.
 29. Pekarsky Y., Croce C.M. Role of miR-15/16 in CLL. *Cell Death Differ.* 2015;22:6-11.
 30. Tsujimoto Y., Finger L.R., Yunis J., Nowell P.C., Croce C.M. Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B Cells with the T (14;18) Chromosome Translocation. *Science.* 1984;226:1097-1099.
 31. Edelmann J., Holzmann K., Miller F., et al. High-Resolution Genomic Profiling of Chronic Lymphocytic Leukemia Reveals New Recurrent Genomic Alterations. *Blood.* 2012;120:4783-4794.
 32. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343:1910-1916.
 33. Toshiyuki M., Reed J.C. Tumor Suppressor p53 is a Direct Transcriptional Activator of the Human Bax Gene. *Cell.* 1995;80:293-299.
 34. Nakano K., Vousden K.H. PUMA, a Novel Proapoptotic Gene, is Induced by p53. *Mol Cell.* 2001;7:683-694.
 35. Yu J., Wang Z., Kinzler K.W., Vogelstein B., Zhang L. PUMA Mediates the Apoptotic Response to p53 in Colorectal Cancer Cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:1931-1936.
 36. Petros A.M., Gunasekera A., Xu N., Olejniczak E.T., Fesik S.W. Defining the p53 DNA-Binding Domain/Bcl-x (L)-Binding Interface Using NMR. *FEBS Lett.* 2004;559:171-174.
 37. Zilfou J.T., Lowe S.W. Tumor Suppressive Functions of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1:001883.
 38. Dansen T.B., Whitfield J., Rostker F., Brown-Swigart L., Evan G.I. Specific Requirement for Bax, not Bak, in Myc-induced Apoptosis and Tumor Suppression in Vivo. *J Biol Chem.* 2006;281:10890-10895.
 39. Egle A., Harris A.W., Bouillet P., Cory S. Bim is a Suppressor of Myc-Induced Mouse B Cell Leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:6164-6169.
 40. Mihalyova J., et al. *Experimental Hematology.* 2018;61:10-25.
 41. Nikiforov M.A., Riblett M., Tang W.H., et al. Tumor Cell-Selective Regulation of NOXA by c-MYC in Response to Proteasome Inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19488-19493.
 42. Hoffman B., Liebermann D.A. Apoptotic Signaling by c-MYC. *Oncogene.* 2008;27:6462-6472.
 43. Meyer N., Kim S.S., Penn L.Z. The Oscar-Worthy Role of Myc in Apoptosis. *Semin Cancer Biol.* 2006;16:275-287.
 44. Nieminen A.I., Partanen J.I., Klefstrom J. C-Myc Blazing a Trail of Death: Coupling of the Mitochondrial and Death Receptor Apoptosis Pathways by c-Myc. *Cell Cycle.* 2007;6:2464-2472.
 45. Nilsson J.A., Cleveland J.L. Myc Pathways Provoking Cell Suicide and Cancer. *Oncogene.* 2003;22:9007-9021.
 46. Kipps T.J., Eradat H., Grosicki S., et al. A Phase 2 Study of the BH3 Mimetic BCL2 Inhibitor Navitoclax (ABT-263) with or Without Rituximab, in Previously Untreated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:2826-2833.
 47. Nguyen M., Marcellus R.C., Roulston A., et al. Small Molecule Obatoclax (GX15-070) Antagonizes MCL-1 and Overcomes MCL-1-Mediated Resistance to Apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:19512-19517.
 48. Nguyen M., Cencic R., Ertel F., et al. Obatoclax is a Direct and Potent Antagonist of Membrane-Restricted Mcl-1 and is Synthetic Lethal with Treatment that Induces Bim. *BMC Cancer.* 2015;15:568.
 49. Sun Y., Wu J., Aboukameel A., et al. Apogossypolone, a Nonpeptidic Small Molecule Inhibitor Targeting Bcl-2 Family Proteins, Effectively Inhibits Growth of Diffuse Large Cell Lymphoma Cells In Vitro and In Vivo. *Cancer Biol Ther.* 2008;7:1418-1426.
 50. Roberts A.W., Seymour J.F., Brown J.R., et al. Substantial Susceptibility of Chronic Lymphocytic Leukemia to BCL2 Inhibition: Results of a Phase I Study of Navitoclax in Patients with Relapsed or Refractory Disease. *J Clin Oncol.* 2012;30:488-496.
 51. Tse C., Shoemaker A.R., Adickes J., et al. ABT-263: a Potent and Orally Bioavailable Bcl-2 Family Inhibitor. *Cancer Res.* 2008;68:3421-3428.
 52. Wilson W.H., O'Connor O.A., Czuczman M.S., et al. Navitoclax, a Targeted High-Affinity Inhibitor of BCL-2, in Lymphoid Malignancies: a Phase 1 Dose-Escalation Study of Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antitumor Activity. *Lancet Oncol.* 2010;11:1149-1159.
 53. Souers A.J., Levenson J.D., Boghaert E.R., Ackler S.L., Catron N.D., Chen J., et al. ABT-199, a Potent and Selective BCL-2 Inhibitor, Achieves Antitumor Activity While Sparing Platelets. *Nat Med.* 2013 Feb;19:2:202-8.
 54. Konopleva M., Contractor R., Tsao T., Samudio I., Ruvolo P.P., Kitada S., et al. Mechanisms of Apoptosis Sensitivity and Resistance to the BH3 Mimetic ABT-737 in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* 2006 Nov;10;5:375-88.
 55. Salem A.H., Agarwal S.K., Dunbar M., Enschede S.L.H., Humerickhouse R.A., Wong S.L. Pharmacokinetics of Venetoclax, a Novel BCL-2 Inhibitor, in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;57;4:484-92.
 56. Salem A.H., Agarwal S.K., Dunbar M., Nuthalapati S., Chien D., Freise K.J., et al. Effect of Low- and High-Fat Meals on the Pharmacokinetics of Venetoclax, a Selective First-in-Class BCL-2 Inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;56;11:1355-61.
 57. Agarwal S.K., Hu B., Chien D., Wong S.L., Salem A.H. Evaluation of Rifampin's Transporter Inhibitory and CYP3A Inductive Effects on the Pharmacokinetics of Venetoclax, a BCL-2 Inhibitor: Results of a Single- and Multiple-Dose Study. *J Clin Pharmacol.* 2016 Nov;56;11:1335-43.
 58. Freise K.J., Jones A.K., Eckert D., Mensing S., Wong S.L., Humerickhouse R.A., et al. Impact of Venetoclax Exposure on Clinical Efficacy and Safety in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Pharmacokinet.* 2016 Sep 15;56:515-523.

59. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO Classification of Lymphoid Neoplasms and Beyond: Evolving Concepts and Practical Applications. *Blood*. 2011 May 12;117:19:5019–32.
60. Kramer M.H., Hermans J., Wijburg E., Philippo K., Geelen E., van Krieken J.H., et al. Clinical Relevance of BCL2, BCL6, and MYC Rearrangements in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 1998 Nov 1;92:9:3152–62.
61. Sethi A., Tandon A., Mishra H., Singh I. Diffuse Large B-cell Lymphoma: An Immunohistochemical Approach to Diagnosis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 May-Aug; 23;2:284-288 DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_294_18
62. Saito M., Gao J., Basso K., Kitagawa Y., Smith P.M., Bhagat G., et al. A Signaling Pathway Mediating Downregulation of BCL6 in Germinal Center B Cells is Blocked by BCL6 Gene Alterations in B Cell Lymphoma. *Cancer Cell*. 2007 Sep;12;3:280–92.
63. Aukema S.M., Siebert R., Schuurin E., Imhoff G.W. van, Kluijn-Nelemans H.C., Boerma E.-J., et al. Double-Hit B-cell Lymphomas. *Blood*. 2011 Feb 24;117;8:2319–31.
64. Imhoff G.W. van, McMillan A., Matasar M.J., et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Orchard Study (OMB110928). *Blood* 2014;124:21:630. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.630.630>
65. Morschhauser F., et al. A Phase 2 study of Venetoclax Plus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 137;5;2021:600-609. DOI: 10.1182/blood.202000657
66. Rutherford S.C., Abramson J.S., Bartlett N.L., et al. Venetoclax with Dose-Adjusted EPOCH-R as Initial Therapy for Patients with Aggressive B-cell Lymphoma: a Single-Arm, Multicentre, Phase 1 Study. *Lancet Haematol*. 2021;8;11:e818-e827
67. Abramson J.S., Ruppert A.S., Giri S., et al. Randomized Phase II/III Study of DA-EPOCH-R +/- Venetoclax in Previously Untreated Double Hit Lymphoma: Initial Results from Alliance A051701. *Blood*. 2021;138;1:523.
68. Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F., Pagel J.M., Kahl B.S., Wierda W.G., et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 17; JCO.2016.70.4320
69. Hughes M.E., Landsburg D.J., Rubin D.J., Schuster S.J., Svoboda J., Gerson J.N., et al. Treatment of Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma with Venetoclax: a Single-Center Evaluation of Off-Label use. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia*. 2019;19;12:791–8. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.612
70. Wang L., Li L.R., Young K.H. New agents and regimens for diffuse large B Cell Lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2020;13;1:175. Published 2020 Dec 14. DOI:10.1186/s13045-020-01011-z
71. Caimi P.F., Cashen A., Gallogly M., Winter A., Boughan K., Ghobadi A., Jagadeesh D., Cooper B., Mehta-Shah N., Dean R., Metheny L., Pohlman B., Bartlett N.L., de Lima M., Kahl B.S., Hill B.T. Venetoclax Combined with R-ICE (VICER) for Second line Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory or Relapsed after Initial Chemoimmunotherapy. *Hematological Oncology*. 2023;41:436-437. https://doi.org/10.1002/hon.3164_321

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.05.2024. Принята к публикации: 11.06.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 13.05.2024. Accepted for publication: 11.06.2024