

Л.С. Бутаев^{1,2}, В.А. Жеребцова¹, М.С. Бутаева³, М.А. Санникова¹, М.В. Черников¹, Е.С. Урнова¹, Д.Г. Кисиличина¹,
М.П. Булусов¹, Ю.А. Кручинкина¹, В.В. Птушкин¹, Т.А. Астрелина²

ЭФФЕКТИВЕН ЛИ ВЕНЕТОКЛАКС В КОМБИНАЦИИ СО СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ РЕЦИДИВОВ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ?

¹ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ

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

³КБ№1 МЕДСИ

Контактное лицо: Астрелина Татьяна Алексеевна: Tatiana.Astrelina@mail.ru

Резюме

Введение: несмотря на успехи в лечении р/р ДВККЛ, прогноз остается неблагоприятным. ЧОО на платино-содержащих режимах ≤50%, ПО – 30%. Исследования I-II фазы показали, что венетоклакс повышает чувствительность к химиотерапии. Представим наши данные по использованию венетоклакса с химиотерапией при р/р ДВККЛ.

Цель: оценить эффективность и переносимость химиотерапии в комбинации с венетоклаксом в сравнении со стандартными подходами.

Материалы и методы: ретроспективно включено 128 пациентов с ДВККЛ после 1-й линии, подходящих для аутоТГСК. Группы: Ven+ (n=23, R-DHAPven, R-GDPven, R-ICEven); Ven – (n=105, без венетоклакса).

Результаты: общая медиана ОВ не достигнута (НД) (95% ДИ: 26 мес. – НД). Двухлетняя ОВ 59% (95% ДИ: 49 – 67%). Медиана БСВ 8,5 мес. (95% ДИ: 4,0 – 24,0 мес.). Двухлетняя БСВ 41% (95% ДИ: 32 – 49%).

В группе Ven+ двухлетняя ОВ 68% (95% ДИ: 44 – 83%), медиана ОВ НД (95% ДИ: 15 мес. – не достигнута). В группе Ven – (n = 105) двухлетняя ОВ 57% (95% ДИ: 46–66%), медиана ОВ НД (95% ДИ: 21 мес. – не достигнута) различия не значимы (p = 0,3).

В группе Ven+ двухлетняя БСВ 51% (95% ДИ: 29–69%), медиана БСВ НД (95% ДИ: 3,5 мес. – не достигнута). В группе Ven – двухлетняя БСВ 38% (95% ДИ: 29–48%), медиана БСВ – 5,4 мес. (95% ДИ: 3,6–18,0 мес.), различия не значимы (p = 0,3). В группе Ven+ (n = 14) двухлетняя ДО составила 50% (95% ДИ: 23 – 72%), медиана ДО – 35 мес. (95% ДИ: 5,5 мес. – не достигнута). В группе Ven – (n = 44) двухлетняя ДО составила 43% (95% ДИ: 28–57%), медиана ДО – 33 мес. (95% ДИ: 23 мес. – НД), различия не значимы (p = 0,9).

Выводы: венетоклакс во 2й линии терапии р/р ДВКЛ повышает частоту полных ответов и общий ответов, с тенденцией к улучшению ОВ и БПВ, однако, при ограниченном объеме выборки статистически значимого преимущества не достигнуто.

Ключевые слова: венетоклакс, рецидив Диффузной В-крупноклеточной лимфомы, достижение длительного ответа

Для цитирования: Бутаев Л.С., Жеребцова В.А., Бутаева М.С., Санникова М.А., Черников М.В., Урнова Е.С., Кисиличина Д.Г., Булусов М.П., Кручинкина Ю.А., Птушкин В.В., Астрелина Т.А. Эффективен ли венетоклакс в комбинации со стандартной терапией рецидивов Диффузной В-крупноклеточной лимфомы? //Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2026. №2. С. 99–107 DOI: 10.33266/2782-6430-2026-2-99-107

DOI: 10.33266/2782-6430-2026-2-99-107

L.S. Butaev^{1,2}, V.A. Zherebtsova¹, M.S. Butaeva³, M.A. Sannikova¹, M.V. Chernikov¹, E.S. Urnova¹,
D.G. Kisilchina¹, M.P. Bulussov¹, Yu.A. Kruchinkina¹, V.V. Ptushkin¹, T.A. Astrelina²

Is Venetoclax Effective in Combination with Standard Therapy for Relapses of Diffuse Large B-Cell Lymphoma?

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

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

³MEDSI Clinical Hospital №1

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

Abstract

Introduction: despite the success in the treatment of r/r DVCCL, the prognosis remains unfavorable. CSR in platinum-containing modes is less than 50%, PO is 30%. Phase I-II studies have shown that venetoclax increases sensitivity to chemotherapy. We present our data on the use of venetoclax with chemotherapy for r/r DVCCL.

Aim: to evaluate the efficacy and tolerability of chemotherapy in combination with venetoclax in comparison with standard approaches.

Materials and methods: a retrospective study included 128 patients with DVCCL after line 1 who were suitable for HSCT. Groups: Ven+ (n=23, R-DHAPven, R-GDPven, R-ICEven); Ven – (n=105, without venetoclax).

Results: the overall median was not reached (ND) (95% CI: 26 months – ND). Two-year OS 59% (95% CI: 49 – 67%). Median BSV was 8.5 months (95% CI: 4.0 – 24.0 months). Two-year BSV was 41% (95% CI: 32 – 49%).

In the Ven+ group, the two – year OS was 68% (95% CI: 44–83%), the median OS was not reached (95% CI: 15 months). In the Ven group (n = 105), the two–year OB was 57% (95% CI: 46–66%), and the median OB was not reached (95% CI: 21 months). The differences were not significant (p = 0.3).

In the Ven+ group, the two–year BSV was 51% (95% CI: 29–69%), the median BSV was not reached (95% CI: 3.5 months). In the Ven group, two–year BSV was 38% (95% CI: 29 – 48%), the median BSV was 5.4 months (95% CI: 3.6–18.0 months), the

differences were not significant ($p = 0.3$). In the Ven+ group ($n = 14$), the two-year DO was 50% (95% CI: 23 – 72%), the median DO was 35 months (95% CI: 5.5 months – not reached). In the Ven group ($n = 44$), the two – year DO was 43% (95% CI: 28 – 57%), the median DO was 33 months (95% CI: 23 months – ND), the differences were not significant ($p = 0.9$).

Conclusions: venetoclax in the 2nd stage of r/r DVCL therapy increases the frequency of complete responses and overall responses, with a tendency to improve OS and BV, however, with a limited sample size, no statistically significant advantage has been achieved.

Keywords: *venetoclax, relapsed or refractory Diffuse B-large cell lymphoma, achievement of a long-term response*

For citation: Butaev LS, Zhrebtsova VA, Butaeva MS, Sannikova MA, Chernikov MV, Urnova ES, Kisilchina DG, Bulussov MP, Kruchinkina YuA, Ptushkin VV, Astrelina TA. Is Venetoclax Effective in Combination with Standard Therapy for Relapses of Diffuse Large B-Cell Lymphoma?. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2026.2:99-107. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2026-2-99-107

Введение

Эффективность первой линии Диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), при использовании R-СНОР- подобных режимов, составляет примерно 60% [1]. Пациенты с рецидивом или рефрактерным течением (р/р) заболевания имеют крайний плохой прогноз. Стандартном второй линии терапии при р/р ДВКЛ остается использование платино-содержащих препаратов с последующей высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (аутоТГСК). Эффективность данного метода не превышает 50% [2 – 6] а частота общего ответа составляет порядка 16 – 20% [2 – 6]. В реальной клинической практике доступность CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) клеточной терапии, биспецифических антител или иммунных конъюгатов антител, остается острой проблемой ввиду технических возможностей центра, при проведении CAR-T а также высокой стоимости лечения [7 – 9]. Таким образом лечение рецидивов ДВКЛ остаются крайней актуальной проблемой.

Венетоклакс (ABT-199, GDC-0199, Венклекста) – представляет собой селективный ингибитор антиапоптотического белка BCL-2, относящейся к классу ВН3-миметиков, применяемый в онкогематологии для индукции апоптоза опухолевых клеток с повышенной экспрессией BCL-2. Венетоклакс селективно связывается с ВН3-доменом BCL-2 с субнаномолярной аффинностью, смещая про-апоптотические белки, такие как BIM (BCL-2 interacting mediator of cell death). Это смещение активирует BAX и BAK, что приводит к формированию пор в митохондриях, высвобождению цитохрома С и активации каскада апоптоза. Критическим преимуществом является то, что этот механизм не зависит от статуса TP53. Таким образом венетоклакс эффективен в клетках с делецией хромосомы 17p где ген TP53 отсутствует [10 – 11].

С момента одобрения FDA в 2016 году препарат показал выдающиеся результаты при Хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), остром миелобластном лейкозе (ОМЛ), отдельных типах множественной миеломы (ММ) [12 – 14]. Данные об использовании Венетоклакса в комбинации с химиотерапией у пациентов с р/р ДВКЛ, на текущий момент, ограничены. В исследовании VICER P.F. Caimi и соав. показали эффективность венетоклакса в комбинации с иммунохимиотерапией R-ICE

(ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин,этопозид) у пациентов с р/р ДВКЛЛ: Общий ответ (ОО) составил 81%, полный ответ (ПО) 63%, при этом пациенты достигшие ПО сохранили его на протяжении длительного периода времени, на период публикации данных, с медианой 33 месяцев [15]. Результаты других клинических исследований в настоящий момент противоречивы и не всегда находят подтверждение в реальной клинической практике, в основном это связано с ограниченностью количества пациентов, отсутствия группы контроля или комбинация с другими таргетными препаратами где труднее выделить пользу от отдельных компонентов [16-18]. Таким образом, требуется накопление опыта применения Венетоклакса в комбинации с химиотерапией в рутинной практике для детального понимания потенциала эффективности и изучения профиля токсичности у пациентов с р/р ДВКЛ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование. В анализ включались пациенты с верифицированным диагнозом ДВКЛЛ, проходивших лечение или наблюдающихся в ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, получившие терапию второй линии по поводу рецидива или рефрактерного течения заболевания. Оценка ответа на терапию осуществлялась по данным ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano 2014. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от применения венетоклакса в составе терапии второй линии: группа венетоклакса (Ven+, $n = 23$), получавшая режимы R-DHAPven, R-GDPven или R-ICEven, и группа стандартной терапии (Ven–, $n = 105$), получавшая R-DHAP-, R-GDP- или R-ICE-подобные режимы без венетоклакса. Доза венетоклакса составила 400 мг/сут с 1-10 дни в курсах терапии R-DHAP и R-GDP и 800 мг/сут с 1-5 дни в курсах терапии R-ICE.

Конечными точками исследования являлись: общая выживаемость (ОВ), определявшаяся как время от начала терапии второй линии до смерти от любой причины; бессобытийная выживаемость (БСВ), при расчёте которой в качестве событий учитывались прогрессирование заболевания, смерть и стабилизация заболевания; длительность полного ответа (ДО), определявшаяся как время от достижения полного ответа до прогрессирования или смерти. Выживаемость оценивалась методом Каплана–Мейера, сравнение кривых выживаемости

между группами проводилось с использованием логрангового критерия. Для оценки независимых предикторов ОВ и БСВ применялась одно- и многофакторная регрессия Кокса.

Сравнение качественных переменных между группами осуществлялось с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте менее 5 в любой из ячеек таблицы сопряжённости). Для сравнения количественных переменных применялся критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в программной среде R (версия 4.4.2; R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты исследования

Характеристика пациентов

Суммарно в исследование включены 128 пациентов с р/р течением ДВКЛ. Медиана возраста общей группы составила 55,9 лет (диапазон 24–65 лет). Большинство включенных в исследование были мужского пола – 66,4% ($n=85$). Все пациенты имели в анамнезе только одну линию предшествующей терапии и ранее не получали CAR-T. Более подробные характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Эффективность терапии

Во всей группе медиана ОВ не достигнута (95% ДИ: 26 мес. – не достигнута). Двухлетняя ОВ составила 59% (95% ДИ: 49 – 67%). Медиана БСВ составила 8,5 мес. (95% ДИ: 4,0 – 24,0 мес.). Двухлетняя БСВ составила 41% (95% ДИ: 32 – 49%). В качестве событий учитывались прогрессирование заболевания, смерть и стабилизация заболевания. Анализ ДО, проведён у 58 пациентов, достигших полного ответа. Медиана ДПО составила 34 мес. (95% ДИ: 23 мес. – не достигнута). Двухлетняя вероятность сохранения полного ответа составила 45% (95% ДИ: 32 – 57%). Результаты представлены на рис. 1.

Влияние объективного ответа на терапию

В группе пациентов, достигших объективного ответа (ОО) ($n = 68$), двухлетняя ОВ составила 86% (95% ДИ: 75 – 92%), медиана ОВ не достигнута. В группе без объективного ответа ($n = 60$) двухлетняя ОВ составила 27% (95% ДИ: 16 – 39%), медиана ОВ – 9,6 мес. (95% ДИ: 7,6 – 17,0 мес.). Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Результаты представлены на рис. 2.

Влияние венозноклакса на исходы терапии

В группе Ven+ ($n = 23$) двухлетняя ОВ составила 68% (95% ДИ: 44 – 83%), медиана ОВ не достигнута (95% ДИ: 15 мес. – не достигнута). В группе Ven– ($n = 105$) двухлетняя ОВ составила 57% (95% ДИ: 46 – 66%), медиана ОВ не достигнута (95% ДИ: 21 мес. – не достигнута). Различия между группами статистически не значимы ($p = 0,3$).

В группе Ven+ двухлетняя БСВ составила 51% (95% ДИ: 29–69%), медиана БСВ не достигнута (95% ДИ: 3,5 мес. – не достигнута). В группе Ven– двухлетняя БСВ составила 38% (95% ДИ: 29 – 48%), медиана БСВ – 5,4 мес. (95% ДИ: 3,6 – 18,0 мес.). Различия между группами статистически не значимы ($p = 0,3$).

В группе Ven+ ($n = 14$) двухлетняя ДО составила 50% (95% ДИ: 23 – 72%), медиана ДО – 35 мес. (95% ДИ: 5,5 мес. – не достигнута). В группе Ven– ($n = 44$) двухлетняя ДО составила 43% (95% ДИ: 28–57%), медиана ДО – 33 мес. (95% ДИ: 23 мес. – не достигнута). Различия между группами статистически не значимы ($p = 0,9$). Результаты представлены на рис. 3.

Лучший ответ

В группе венозноклакса ответ оценен у 22 из 23 пациентов: полный ответ (ПО) зафиксирован у 63,6% пациентов ($n = 14$), частичный ответ (ЧО) – у 9,1% ($n = 2$), стабилизация заболевания (СЗ) – у 4,5% ($n = 1$), прогрессирование заболевания (ПЗ) – у 22,7% ($n = 5$). В группе стандартной терапии ($n = 100$) ПО достигнут у 44,0% пациентов ($n = 44$),

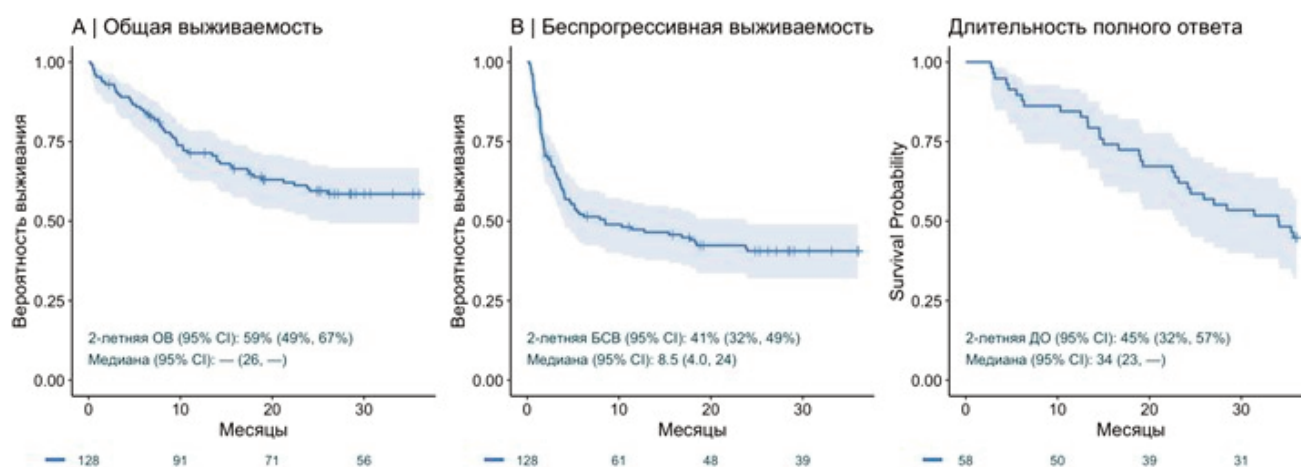


Рис. 1. Результаты Общей и беспрогрессивной выживаемости, длительности полного ответа в общей группе пациентов
Fig. 1. Overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and duration of complete response (DoCR) in the overall patient population

Таблица 1

Характеристика пациентов Characteristics of patients

Показатели	Все пациенты (n= 128)	Ven- (n=105)	Ven+ (n=23)	p.overal
Медиана наблюдения (медиана, диапазон)	26.1 [0.27;158]	26.1 [0.27;158]	25.1 [0.63;84.5]	0.856
Пол, n (%): Женщины Мужчины	43 (33.6%) 85 (66.4%)	36 (34.3%) 69 (65.7%)	7 (30.4%) 16 (69.6%)	0.912
Возраст на момент начала протокола, годы (медиана, диапазон)	55.9 [24.5;65.6]	54.7 [24.5;65.5]	58.0 [30.8;65.6]	0.175
GCB или Non-GCB на момент включения в протокол, n (%): GCB ABC Неизвестно	36 (28.1%) 65 (50.7%) 27 (21.2%)	28 (26.6%) 52 (49.5%) 25 (23.9%)	8 (34.7%) 12 (52.1%) 2 (13.2%)	0.994
Стадия по Ann Arbor, n (%): I II III IV	4 (3.12%) 15 (11.7%) 21 (16.4%) 88 (68.8%)	4 (3.81%) 12 (11.4%) 15 (14.3%) 74 (70.5%)	0 (0.00%) 3 (13.0%) 6 (26.1%) 14 (60.9%)	0.441
Предшествующая терапия, n (%): R-CHOP R-DA-EPOCH/R-EPOCH NHL-BFM-90 R-CHOP + HD-MTX R-DA-EPOCH/R-EPOCH +MD-MTX	90 (70.3%) 26 (20.3%) 3 (2.34%) 6 (4.69%) 3 (2.34%)	71 (67.6%) 25 (23.8%) 2 (1.90%) 4 (3.81%) 3 (2.86%)	19 (82.6%) 1 (4.35%) 1 (4.35%) 2 (8.70%) 0 (0.00%)	0.091
Терапия 2 линии, n (%): R-DHAP R-GDP R-ICE R-DHAPven R-GDPven R-ICEven	85 (66.4%) 3 (2.34%) 17 (13.3%) 5 (3.91%) 8 (6.25%) 10 (7.81%)	85 (81.0%) 3 (2.86%) 17 (16.2%) 0 (0.00%) 0 (0.00%) 0 (0.00%)	0 (0.00%) 0 (0.00%) 0 (0.00%) 5 (21.7%) 8 (34.8%) 10 (43.5%)	<0.001
ECOG до начала лечения, n (%): ≤1 >1	95 (74.2%) 33 (25.8%)	75 (71.4%) 30 (28.6%)	20 (87.0%) 3 (13.0%)	0.201
IP1 до начала лечения, n (%): 0-2 3-5	47 (36.7%) 81 (63.3%)	38 (36.2%) 67 (63.8%)	9 (39.1%) 14 (60.9%)	0.979
Статус до начала лечения, n (%): Поздний рецидив Прогрессия заболевания Ранний рецидив Стабилизация заболевания Частичный ответ	11 (8.59%) 57 (44.5%) 22 (17.2%) 9 (7.03%) 29 (22.7%)	8 (7.62%) 46 (43.8%) 19 (18.1%) 9 (8.57%) 23 (21.9%)	3 (13.0%) 11 (47.8%) 3 (13.0%) 0 (0.00%) 6 (26.1%)	0.577
Экстранодальное поражение, n (%): Нет Да	19 (18.6%) 83 (81.4%)	17 (19.5%) 70 (80.5%)	2 (13.3%) 13 (86.7%)	0.731
В-симптомы, n (%): Нет Да	50 (39.1%) 78 (60.9%)	39 (37.1%) 66 (62.9%)	11 (47.8%) 12 (52.2%)	0.474
Массивное поражение (Bulky), n (%): Нет Да	75 (59.1%) 52 (40.9%)	61 (58.7%) 43 (41.3%)	14 (60.9%) 9 (39.1%)	1.000

ЧО – у 8,0% (n = 8), СЗ – у 12,0% (n = 12), ПЗ – у 36,0% (n = 36). Статистически значимых различий в распределении ответов между группами не выявлено (χ^2 , p = 0,34). Сравнительные результаты терапии представлены на рис. 4.

Сбор стволовых кроветворных клеток, и последующая терапия

В группе, получавшей венетоклакс (n = 23) сбор периферических стволовых кроветворных клеток

(ПСКК) проведен у 18; у оставшихся пяти пациентов процедура не проводилась по различным причинам. Уровень успешной мобилизации ПСКК ($\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг) достигнут в 78% (n = 14) случаев. Среди этих пациентов медиана количества CD34⁺-клеток составила $4,07 \times 10^6$ /кг (диапазон 3,22 – $22,0 \times 10^6$ /кг). АутоТГСК после завершения терапии венетоклаксом выполнена у 8 пациентов, с режимом кондиционирования BEAM

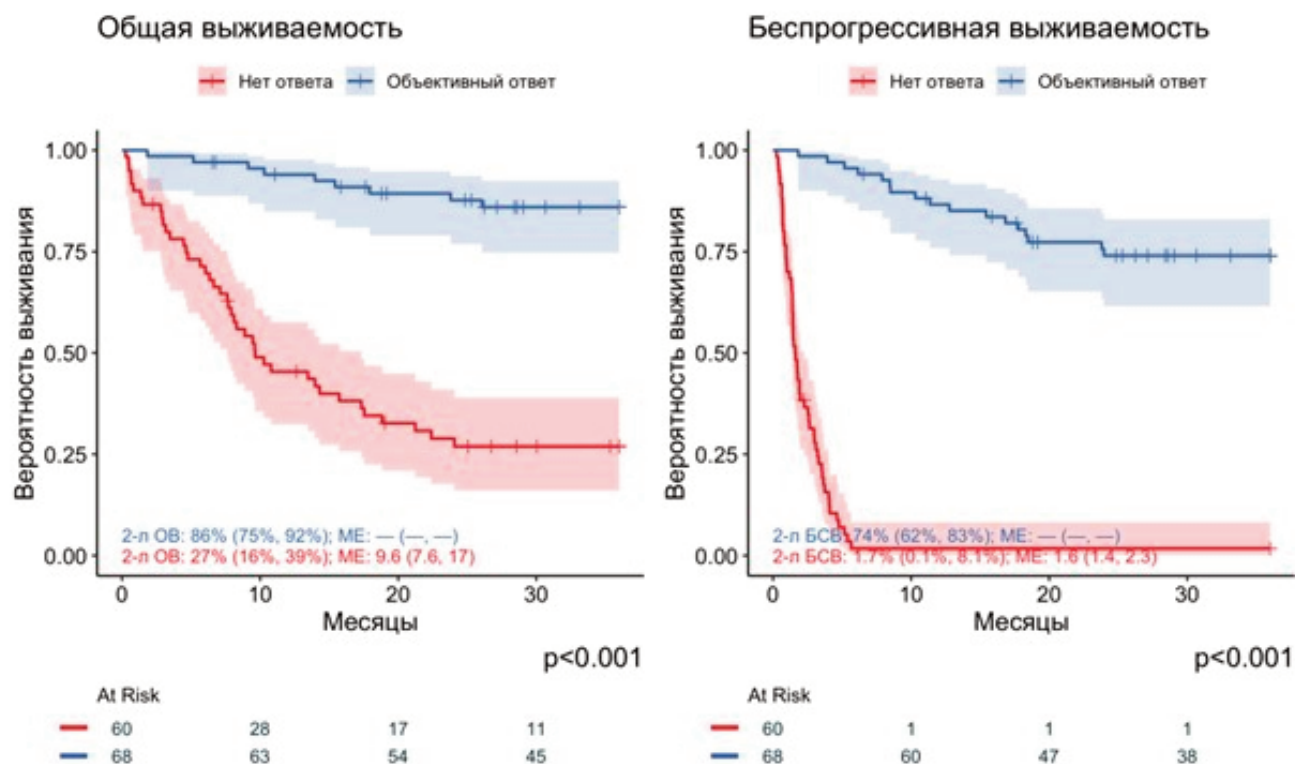


Рис. 2. Общая и беспрогрессивная выживаемость в зависимости от достижения объективного ответа
Fig. 2. OS and PFS by objective response

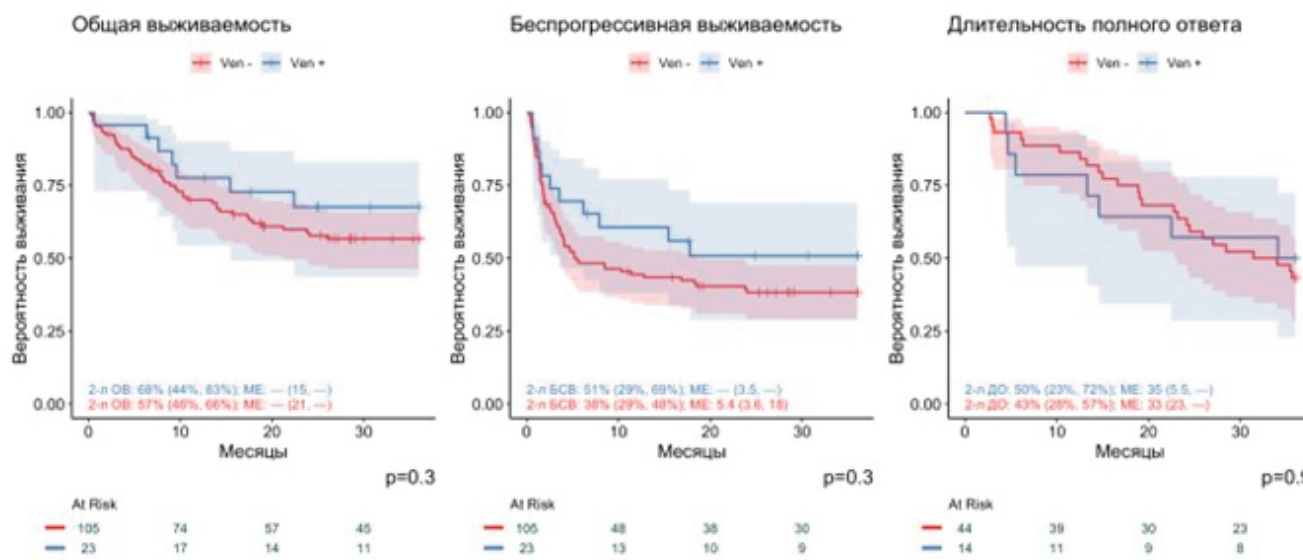


Рис. 3. Эффективность добавления венетоклакса в терапии рецидивов ДВКЛ
Fig. 3. Clinical efficacy of venetoclax addition to relapsed DLBCL therapy

(карсустин, цитарабин, этопозид, мелфалан); двум пациентам, ввиду неэффективной мобилизации, проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) с режимом кондиционирования был BenFlu (бендамустин, флударабин).

На момент анализа у 39% пациентов ($n = 9$) была инициирована последующая линия терапии по следующим причинам: прогрессия заболевания ($n = 6$), ранний рецидив ($n = 2$) и частичный ответ ($n = 1$). В качестве следующих опций применялись: химиотерапия ($n = 5$), схемы с полатузумаб

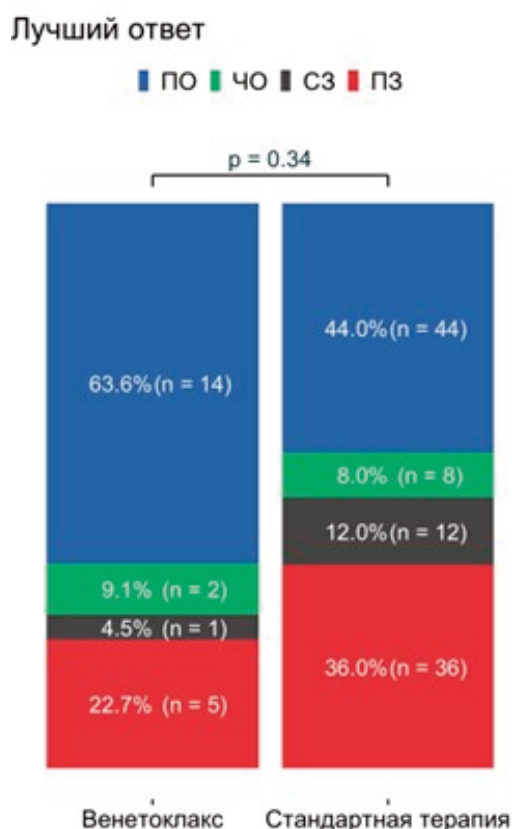


Рис. 4. Лучший ответ на терапию в двух группах
Fig. 4. Best overall response by treatment arm

ведотином (n=1), терапия биспефидическими препаратами (n=3). На последующих этапах, после комбинированной терапии с венетоклаксом: одному пациенту выполнена аллотГСК; одному пациенту аутоТГСК и один пациент получил CAR-T клеточную терапию.

В группе стандартной терапии (n=105) сбор ПСКК осуществлен в 46 случаев, из которых успешная мобилизация достигнута в 94% пациентов (n=43). Медиана количества CD34⁺-клеток составила 3,75×10⁶/кг (диапазон 2,0 – 21,3×10⁶/кг). Консолидация в виде аутоТГСК выполнена у 25 пациентов.

Смертность

Среди зарегистрированных летальных исходов (n = 49) наиболее частой причиной смерти явилось прогрессирование заболевания или рецидив (ПЗ/Рецидив) – 32 случая (65,3%). Инфекционные осложнения стали причиной смерти в 13 (26,5%) случаев. Прочие причины зафиксированы у 4 (8,2%) пациентов. Результаты летальности представлены на рис. 5.

Безопасность терапии

У всех пациентов были выявлены нежелательные явления (НЯ) различной степени. Наиболее частая группа НЯ, на фоне комбинации с венетоклаксом, были гематологические осложнения. Частота нейтропении, анемии и тромбоцитопении составила 100%: включая ≥ 3 степени 100% (n = 23) у нейтропении, 57% (n = 13) анемии и тромбоцитопении в

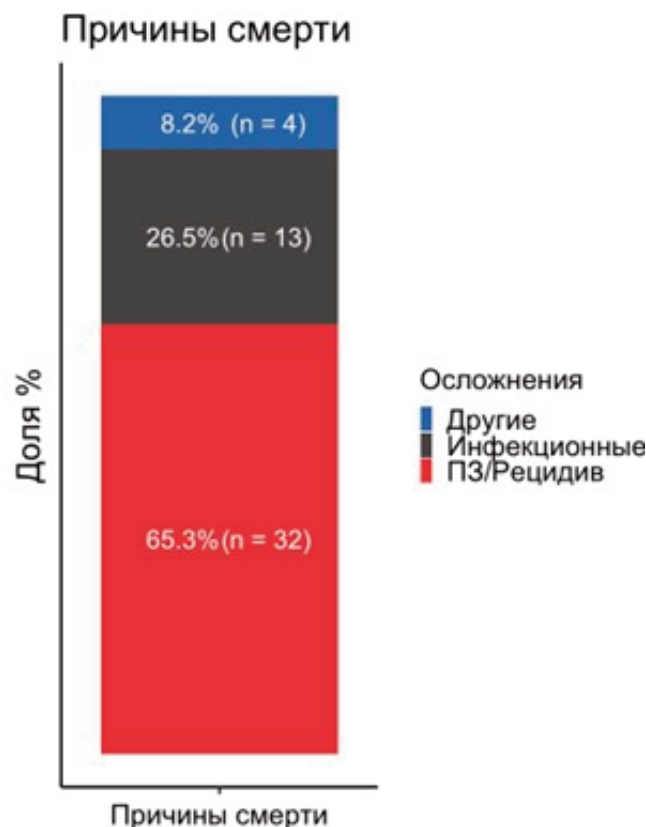


Рис. 5. Причины летального исхода пациентов
Fig. 5. Causes of mortality in the study population

87% (n = 20) случаев. Бактериальные инфекционные осложнения развились у 11 пациентов (47%) включая ≥3 степень у 7 пациентов (37%), смерть, связанная с инфекцией в 1 случае (4%). Грибковые и вирусные (COVID-19) инфекции выявлены в единичных случаях соответственно. Структура нежелательных явлений представлена в табл. 2.

Влияние клинических факторов на исходы терапии

В однофакторном анализе статистически значимыми предикторами общей выживаемости явились возраст на момент начала лечения (ОР 1,04; 95% ДИ: 1,01 – 1,07; p = 0,020) и статус ECOG >1 (ОР 1,83; 95% ДИ: 1,03–3,24; p = 0,040). Остальные анализируемые переменные – пол, молекулярный подтип (GCB/non-GCB), экспрессия BCL-2, стадия по Ann Arbor, наличие В-симптомов, массивное поражение и экстранодальное поражение – не достигли уровня статистической значимости. В многофакторном анализе ОВ возраст сохранил статистическую значимость (ОР 1,04; 95% ДИ: 1,00–1,07; p = 0,025). Статус ECOG >1 в многофакторной модели утратил статистическую значимость (ОР 1,66; 95% ДИ: 0,93–2,97; p = 0,086).

В однофакторном анализе бессобытийной выживаемости отсутствие В-симптомов демонстрировало тенденцию к статистической значимости (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,40–1,05; p = 0,075), не достигнув, однако, установленного порогового уровня. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 2

Нежелательные явления
Treatment-emergent adverse events

НЯ	Степень тяжести							
	Любой		1 – 2		3 – 4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Все НЯ								
Гематологическая токсичность								
Анемия	23	100%	10	43%	13	57%	0	0
Нейтропения	23	100%	0	0	23	100%	0	0
Тромбоцитопения	23	100%	3	13%	20	87%	0	0
Инфекционные НЯ								
Любая инфекция	13	56%	5	21%	7	31%	1	4%
Вирусная инфекция:	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19	1	4%	1	4%	0	0	0	0
Бактериальная инфекция	11	47%	3	13%	7	30%	1	4%
Грибковая инфекция	1	4%	1	4%	0	0	0	0
Лабораторные изменения								
Рост АЛТ/АСТ	13	56%	11	47%	2	9%	0	0
Рост билирубина	4	17%	4	17%	0	0	0	0
Рост креатинина	3	13%	3	13%	0	0	0	0
Другие НЯ								
Головная боль	3	13%	3	13%	0	0	0	0
Тошнота	4	17%	4	17%	0	0	0	0
Диарея	6	26%	6	26%	0	0	0	0

Обсуждение

В нашем исследовании сформированные группы Ven+ и Ven– были сопоставимы по ключевым клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, пол, молекулярный подтип (GCB/ABC), стадию по Ann Arbor, индекс IPI и статус ECOG, что минимизировало риск систематической ошибки при сравнении терапевтических исходов. В представленных результатах отсутствует значимые различия по частоте экстранодального поражения, наличию В-симптомов и массивной опухолевой массы свидетельствовало о сравнимой исходной опухолевой нагрузке между группами.

Полученные в общей когорте показатели выживаемости соответствуют результатам международных исследований терапии второй линии при р/р ДВКЛ [4 – 6, 19]. Двухлетняя ОВ составила 59%, БСВ – 8,5 мес, что укладывается в диапазон, описанный для пациентов на платино-содержащих режимов с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток (аутоТГСК) или без неё.

Согласно нашим данным прогностическим фактором в анализе стало достижение ОО: двухлетняя ОВ составила 86% у пациентов с ОО против 27% без него, демонстрируя высокую значимость раннего ответа. Эти данные согласуются с ретроспективными и проспективными исследованиями, где достижение ремиссии заболевания на терапии спасения ассоциировалась лучшей долгосрочной выживаемостью [20, 21]. Независимо от добавления венетоклакса, индукция ОО остается определяющим фактором исходов пациентов с р/р ДВКЛ.

Добавление венетоклакса к курсам химиотерапии, в сравнении со стандартной терапией, ассоциируется с более высокой частотой полных и объективных ответов: ПО 60,9% против 41,9%; ОО 69,6% против 49,5%, а также положительной тенденцией к улучшению двухлетней ОВ 68% против 57% ($p = 0,3$) и БСВ 51% против 38% ($p = 0,3$). Однако полученные данные не достигают статистической значимости. Также добавление венетоклакса обеспечивает достаточные для аутоТГСК объемы сбора CD34⁺ клеток у большинства пациентов хотя снижает общую осуществимость процедуры: 77,8% против 93,5%. Однако, основываясь на полученных данных, сказать однозначно, что венетоклакс ухудшает мобилизационную возможность нельзя. Из возможных ограничивающих причин, полноценного анализа данных, могут служить – ретроспективный анализ данных, небольшая выборка пациентов в группе Ven+ и отсутствие рандомизации при включении пациентов в исследование.

Комбинированная химиотерапия с венетоклаксом показала ожидаемый профиль токсичности. У всех пациентов были гематологические управляемые НЯ, при этом нейтропения была только 3 степени и выше. Частота инфекционных НЯ, в основном бактериальных, составила 56%, при этом смерть, связанная с инфекцией, была зафиксирована в одном случае (4%). В группе сравнения ($n = 105$), летальный исход, от бактериальных осложнений после курсов терапии, составил 3,8% ($n = 4$). Полученные данные сопоставимы с токсичностью стандартной химиотерапией второй линии ДВКЛ, где частота нейтропении ≥ 3 степени составляет 70 – 90%, частота инфекций составляет 25 –

Таблица 3

Факторы влияющие на прогноз терапии
Factors associated with treatment prognosis

Показатели		Все	ОР (однофакторный)	ОР (многофакторный)	ОР для БПВ (однофакторный)	ОР для БПВ (многофакторный)
Пол, n (%)	Женщины	43 (33.6)	—	—	—	—
	Мужчины	85 (66.4)	1.00 (0.56–1.79, p=0.995)	—	1.09 (0.67–1.78, p=0.733)	—
Возраст на момент начала протокола, годы (медиана, диапазон)	Стандартное отклонение	52.2 (10.2)	1.04 (1.01–1.07, p=0.020)	1.04 (1.00–1.07, p=0.025)	1.01 (0.99–1.03, p=0.346)	1.01 (0.99–1.03, p=0.415)
GCB или Non-GCB на момент включения в протокол, n (%)	ABC	65 (64.4)	—	—	—	—
	GCB	36 (35.6)	1.02 (0.54–1.93, p=0.956)	—	1.11 (0.65–1.89, p=0.709)	—
Наличие экспрессии BCL-2 в дебюте заболевания, n (%)	Да	63 (49.2)	—	—	—	—
	Нет/Неизв	65 (50.8)	1.04 (0.60–1.81, p=0.880)	—	1.03 (0.66–1.63, p=0.882)	—
Стадия III–IV по Ann Arbor, n (%)	I–II	19 (14.8)	—	—	—	—
	III–IV	109 (85.2)	1.77 (0.70–4.46, p=0.225)	—	1.11 (0.58–2.10, p=0.754)	—
B-симптомы, n (%)	Да	78 (60.9)	—	—	—	—
	Нет	50 (39.1)	0.68 (0.38–1.23, p=0.207)	—	0.65 (0.40–1.05, p=0.075)	—
ECOG до начала лечения, n (%)	≤1	95 (74.2)	—	—	—	—
	>1	33 (25.8)	1.83 (1.03–3.24, p=0.040)	1.66 (0.93–2.97, p=0.086)	0.97 (0.58–1.63, p=0.907)	0.95 (0.56–1.60, p=0.844)
Массивное поражение в дебюте заболевания, n (%)	Нет	75 (59.1)	—	—	—	—
	Да	52 (40.9)	1.59 (0.92–2.76, p=0.096)	1.55 (0.89–2.70, p=0.118)	1.40 (0.89–2.22, p=0.148)	1.39 (0.88–2.21, p=0.159)
Экстранодальное поражение в дебюте заболевания, n (%)	Да	83 (81.4)	—	—	—	—
	Нет	19 (18.6)	1.07 (0.49–2.32, p=0.863)	—	1.02 (0.54–1.92, p=0.953)	—

ОР- отношение рисков БПВ- беспрогрессивная выживаемость

50% случаев, а летальность от инфекционных осложнений составляет 3 – 4% [22 – 24]. Таким образом добавление венетоклакса увеличивает частоту и степень тяжести нейтропении, без увеличения частоты летальных исходов. Это подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и проведения советующей профилактики у пациентов, получающих комбинированную терапию венетоклаксом.

Идея применения венетоклакса в терапии ДВККЛ не является новой, однако исследований, посвященных этой тематике недостаточно. Так, использование препарата в первой линии терапии в комбинации с R-CHOP продемонстрировал частоту ПО 69%, при медиане наблюдения 32,2 месяца наблюдалась тенденция к улучшению БПВ у пациентов с BCL-2 позитивным статусом [16]. Применение

при р/р ДВКЛ венетоклакса в монорежиме не выявило достаточного терапевтического эффекта: ОО 18% при медиане БПВ 1 месяц [17]. Saimi P.F. и соав. опубликовали данные об эффективности комбинации венетоклакса с химиотерапией: ОО 81% из них ПО 63% [15]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании. Среди комбинаций с другими таргетными агентами, наиболее эффективной комбинацией оказалось схема ViPOR (венетоклакс, ибрутиниб, леналидомид, обинутумаб): ЧОО 54% и ПО 38% а двухлетняя БПВ и ОВ составили 34% и 36% соответственно [18, 25]. Напротив, комбинация венетоклакса только с обинутумабом или с ибрутинибом демонстрируют менее благоприятные результаты: ЧОО 38% и 48% соответственно [26, 27].

Полученные данные подтверждают потенциал венетоклакса в терапии ДВКЛ, особенно в комбинированных режимах терапии.

При анализе прогностических факторов риска в однофакторной модели было показано, что неблагоприятными предикторами ОВ являлись более старший возраст и высокий функциональный статус (ECOG >1), тогда как молекулярный подтип, стадия по Ann Arbor, наличие В-симптомов, экспрессия BCL-2, массивное или экстранодальное поражение не показали статистической значимости. Отсутствие явного влияния В-симптомов и других клинических характеристик на БСВ в нашем анализе, вероятно, связано как с ограниченным размером выборки, так и с относительной неоднородностью исследуемой группы.

Заключение

В реальной клинической практике добавление венетоклакса к режимам второй линии терапии р/р ДВКЛ на фоне сопоставимых исходных характеристик приводит к более высокой частоте полных и объективных ответов, а также тенденции к улучшению ОВ и БСВ, однако при ограниченном объеме выборки статистически значимого преимущества не достигнуто. Возраст и продвинутый статус ECOG остаются независимыми неблагоприятными факторами ОВ, тогда как решающим предиктором долгосрочного исхода является факт достижения объективного ответа, вне зависимости от использования венетоклакса. Полученные результаты подчеркивают дальнейшее изучение венетоклакса в комбинированных режимах у молекулярно-отобранных подгрупп р/р ДВКЛ в дальнейших исследованиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Coiffier B., Thieblemont C., van de Neste E., et al. Long-Term Outcome of Patients in the LNH-98.5 Trial, the First Randomized Study Comparing Rituximab-CHOP to Standard CHOP Chemotherapy in DLBCL Patients: a Study by the Groupe D'études des Lymphomes de l'Adult. *Blood*. 2010;116;12:2040-5.
- Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., et al. Salvage Regimens with Autologous Transplantation for Relapsed Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2010;28;27:4184-90.
- Crump M., Kuruvilla J., Couban S., et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32;34:3490-6.
- Imhoff G.W., McMillan A., Matasar M.J., et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: the Orchard Study. *J Clin Oncol*. 2017;35;5:544-51.
- Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333;23:1540-5.
- Crump M., Neelapu S.S., Farooq U., et al. Outcomes in Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study. *Blood*. 2017;130;16:1800-8.
- Bastos-Oreiro M., Abrisqueta P., Gutierrez A., et al. New Therapies for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Increase Survival: Analysis from the RELINF Registry of the Geltamo Group. *Hemasphere*. 2024;8;4:e70.
- Sun L.L., Ellerman D., Mathieu M., et al. Anti-CD20/CD3 T Cell-Dependent Bispecific Antibody for the Treatment of B-Cell Malignancies. *Sci Transl Med*. 2015;7;287:287ra70.
- Falchi L., Vardhana S.A., Salles G.A. Bispecific Antibodies for the Treatment of B-cell Lymphoma: Promises, Unknowns, and Opportunities. *Blood*. 2023;141;5:467-80.
- Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J., et al. Venetoclax in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukaemia with 17p Deletion: a Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. *Lancet Oncol*. 2016;17;6:768-78.
- Nishida Y., et al. Enhanced TP53 Reactivation Disrupts MYC Transcriptional Program and Overcomes Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemias. *Sci Adv*. 2023;9;17:eadh1436.
- Shoukier M., et al. Activity of Venetoclax-Based Therapy in TP53-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2019;37;15_suppl:7034.
- Avet-Loiseau H., Li J.Y., Facon T., et al. High Incidence of Translocations T(11;14)(q13;q32) and t(4;14)(p16;q32) in Patients with Plasma cell Malignancies. *Cancer Res*. 1998;58;24:5640-5.
- Stilgenbauer S., Eichhorst B., Schetelig J., et al. Venetoclax for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results from the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36;19:1973-80.
- Caimi P.F., Cashen A., Gallogly M., et al. Venetoclax Combined with R-ICE (VICER) for Second Line Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma Refractory or Relapsed after Initial Chemoimmunotherapy. *Hematol Oncol*. 2023;41;Suppl 2:436-7.
- Morschhauser F., Feugier P., Flinn I., et al. A Phase II Study of Venetoclax Plus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Blood*. 2020;136;18:2081-9.
- Davids M.S., Roberts A.W., Seymour J.F., et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35;8:826-33.
- Melani C., Lakhota R., Pittaluga S., et al. Phase Ib/II Study of Multi-Targeted Therapy with Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Lenalidomide (ViPOR) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*. 2023;142;Suppl 1:261.
- Harrysson S., Eloranta S., Ekberg S., et al. Incidence of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Including CNS Relapse in a Population-Based Cohort of 4243 Patients in Sweden. *Blood Cancer J*. 2021;11;10:168.
- Dogliotti I., Peri V., Clerico M., et al. Real Life Clinical Outcomes of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era: the Strider study. *Cancer Med*. 2024;13;3:e6845.
- Ip A., Mutebi A., Wang T., et al. Treatment Outcomes with Standard of Care in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma: Real-World Data Analysis. *Adv Ther*. 2024;41;2:689-706.
- Tavakkoli M., Barta S.K. 2024 Update: Advances in the risk Stratification and Management of Large B-cell Lymphoma. *Am J Hematol*. 2024;99;1:92-109.
- Ohmoto A., Fuji S. Infection Profiles of Different Chemotherapy Regimens and the Clinical Feasibility of Antimicrobial Prophylaxis in Patients with DLBCL. *Blood Rev*. 2020;44:100738.
- Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N., et al. R-ICE Versus R-DHAP in Relapsed Patients with CD20 Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Followed by Stem Cell Transplantation and Maintenance Treatment with Rituximab or Not: First Interim Analysis on 200 Patients. *Coral study*. *Blood*. 2007;110;11:517.
- Melani C., Lakhota R., Pittaluga S., et al. Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;390;3:201-11.
- Jaeger U., Simonitsch-Klupp I., Klammer P., et al. Phase II Single-Arm Study of a Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Early Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma – Final Results of the AGMT NHL15B Study. *Front Hematol*. 2024;3:1331008.
- Yang M., Huang Y., Zhu L., et al. Clinical Study of Ibrutinib Combined with Venetoclax Regimen in the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2024;32;5:1323-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 13.03.2026. **Принята к публикации:** 15.04.2026.

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: 13.03.2026. **Accepted for publication:** 15.04.2026