

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

LYMPHOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-180-190>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-180-190>

Эффективность и безопасность терапии глوفитабамом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы: объединенный российский опыт по итогам программы раннего доступа

Efficacy and Safety of Glofitamab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A United Russian Experience Based on the Compassionate Use Program

Л.В. Федорова¹, Н.Б. Михайлова¹, К.В. Лепик¹, А.М. Чекалов¹, О.Г. Смыкова¹, В.В. Маркелов¹, Г.С. Тумян², А.А. Семенова², А.В. Аракелян², Л.С. Бутаев³, Ю.А. Олейник³, В.В. Птушкин³, Я.К. Мангасарова⁴, А.У. Магомедова⁴, Е.С. Гительзон⁴, Н.Г. Габеева⁴, Д.А. Королева⁴, А.К. Смольянинова⁴, Е.Е. Звонков⁴, Ю.С. Осипов⁵, Н.В. Степанова⁵, Т.В. Криницына⁵, Ю.И. Подманкова⁵, Г.Н. Хусаинова⁶, Л.Ф. Мухарлямова⁶, О.Р. Смирнова⁶, И.В. Ишматова⁷, А.А. Зверькова⁷, С.С. Елхова⁷, С.А. Волченков⁷, И.С. Зюзгин⁷, Д.Д. Иванова^{8,9}, Е.А. Барях^{8,9,10}, Е.Н. Мисюрин^{8,9,10}, П.А. Зейналова¹¹, Ф.М. Аббасбейли¹¹, О.Л. Тимофеева¹¹, Ю.Е. Рябухина¹¹, М.А. Ульянова¹², В.В. Басманова¹², Т.Н. Цыганок¹³, В.Ю. Кимайкина¹³, С.В. Самарина¹⁴, Е.В. Зубкова¹⁵, С.В. Ованесян¹⁵, А.И. Исхакова¹⁶, А.Ю. Кувшинов¹⁷, А.А. Кузяева¹⁷, Г.К. Исаева¹⁸, М.И. Андриевских¹⁸, О.Ю. Аржанухина¹⁹, Т.В. Шелехова¹⁹, И.В. Морозова¹⁹, П.В. Макаровская²⁰, О.С. Самойлова²⁰, И.В. Васильева²¹, А.Ю. Терехова²², Н.А. Фалалеева²², В.А. Шуваев²², С.В. Власова²³, В.А. Лапин²³, В.И. Бахтина²⁴, А.Д. Кулагин¹

L.V. Fedorova¹, N.B. Mikhailova¹, K.V. Lepik¹, A.M. Chekalov¹, O.G. Smykova¹, V.V. Markelov¹, G.S. Tumyan², A.A. Semenova², A.V. Arakelyan², L.S. Butaev³, Iu.A. Oleinik³, V.V. Ptushkin³, Ya.K. Mangasarova⁴, A.U. Magomedova⁴, E.S. Gitelzon⁴, N.G. Gabeeva⁴, D.A. Koroleva⁴, A.K. Smolianinova⁴, E.E. Zvonkov⁴, Iu.S. Osipov⁵, N.V. Stepanova⁵, T.V. Krinitsina⁵, Yu.I. Podmankova⁵, G.N. Khusainova⁶, L.F. Mukharlyamova⁶, O.R. Smirnova⁶, I.V. Ishmatova⁷, A.A. Zverkova⁷, S.S. Elkhova⁷, S.A. Volchenkov⁷, I.S. Zyuzgin⁷, D.D. Ivanova^{8,9}, E.A. Baryakh^{8,9,10}, E.N. Misyurina^{8,9,10}, P.A. Zeinalova¹¹, F.M. Abbasbeyli¹¹, O.L. Timofeeva¹¹, Yu.E. Ryabukhina¹¹, M.A. Ulyanova¹², V.V. Basmanova¹², T.N. Tsyganok¹³, V.Yu. Kimaikina¹³, S.V. Samarina¹⁴, E.V. Zubkova¹⁵, S.V. Ovanesyanyan¹⁵, A.I. Iskhakova¹⁶, A.Yu. Kuvshinov¹⁷, A.A. Kuzyaeva¹⁷, G.K. Isaeva¹⁸, M.I. Andrievskikh¹⁸, O.Yu. Arzhanukhina¹⁹, T.V. Shelekhova¹⁹, I.V. Morozova¹⁹, P.V. Makarovskaya²⁰, O.S. SamoiloVA²⁰, I.V. Vasileva²¹, A.Yu. Terekhova²², N.A. Falaleeva²², V.A. Shuvaev²², S.V. Vlasova²³, V.A. Lapin²³, V.I. Bakhtina²⁴, A.D. Kulagin¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 23, Москва, Российская Федерация, 115522

³ Московский городской гематологический центр, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ», 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, Российская Федерация, 125284

⁴ ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

¹ RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 23 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115522

³ Moscow Municipal Center for Hematology, SP Botkin City Clinical Hospital, 5 2-i Botkinskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125284

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

⁵ VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

- ⁵ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341
- ⁶ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Татарстана, Сибирский тракт, д. 29, корп. А, Казань, Республика Татарстан, Российская Федерация, 420029
- ⁷ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758
- ⁸ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182
- ⁹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435
- ¹⁰ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993
- ¹¹ Клинический госпиталь Лапино «Мать и Дитя», 1-е Успенское ш., д. 111, д. Лапино, Одинцовский р-н, Московская область, Российская Федерация, 143081
- ¹² ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291
- ¹³ ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», пр-т Мира, д. 430, Южно-Сахалинск, Российская Федерация, 693004
- ¹⁴ ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027
- ¹⁵ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, д. 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035
- ¹⁶ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Минздрав Башкортостана, пр-т Октября, д. 73/1, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450054
- ¹⁷ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024
- ¹⁸ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ул. Блюхера, д. 42, Челябинск, Российская Федерация, 454087
- ¹⁹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, Российская Федерация, 410012
- ²⁰ ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», ул. Родионова, д. 190, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603093
- ²¹ ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7», ул. Вилонова, д. 33, Екатеринбург, Российская Федерация, 620137
- ²² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036
- ²³ ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ул. Яковлевская, д. 7, Ярославль, Российская Федерация, 150062
- ²⁴ КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ул. Партизана Железняка, д. 3А, Красноярск, Российская Федерация, 660022
- ⁶ Prof. MZ Sigal Republican Clinical Oncology Dispensary, 29 korp. A Sibirskii trakt, Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation, 420029
- ⁷ NN Petrov National Medical Cancer Research Center, 68 Leningradskaya ul., pos. Pesochnyi, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758
- ⁸ Moscow City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182
- ⁹ IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435
- ¹⁰ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993
- ¹¹ Lapino Clinical Hospital "Mother and Child", 111 1-e Uspenskoe sh., Lapino, Odintsovskii r-n, Moscow Region, Russian Federation, 143081
- ¹² Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291
- ¹³ Sakhalin Regional Clinical Hospital, 430 Mira pr-t, Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation, 693004
- ¹⁴ Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027
- ¹⁵ Irkutsk Regional Cancer Center, 32 Frunze ul., Irkutsk, Russian Federation, 664035
- ¹⁶ Republican Clinical Oncology Dispensary of Bashkortostan, 73/1 Oktyabrya pr-t, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450054
- ¹⁷ Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024
- ¹⁸ Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, 42 Blyukhera ul., Chelyabinsk, Russian Federation, 454087
- ¹⁹ VI Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya ul., Saratov, Russian Federation, 410012
- ²⁰ NA Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova ul., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603093
- ²¹ Central Municipal Hospital No. 7, 33 Vilonova ul., Yekaterinburg, Russian Federation, 620137
- ²² AF Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036
- ²³ Regional Clinical Hospital, 7 Yakovlevskaya ul., Yaroslavl, Russian Federation, 150062
- ²⁴ Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, 3A Partizana Zheleznyaka ul., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. В клинических исследованиях глофитамаб (Glofit) демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (р/р ДВКЛ). Однако данные о его применении в реальной клинической практике остаются ограниченными.

ABSTRACT

BACKGROUND. Clinical trials of glofitamab (Glofit) have demonstrated its high efficacy and tolerable toxicity profile in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) patients. However, the data on its use in a real-world setting remain sparse.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность и безопасность терапии Glofit в объединенной когорте пациентов с р/р ДВКЛ в условиях реальной клинической практики в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данное ретроспективное многоцентровое исследование включено 88 пациентов с р/р ДВКЛ, получавших Glofit в рамках программы раннего доступа с 2021 по 2024 г. в 22 российских медицинских учреждениях. Медиана возраста больных составила 54 года (диапазон 21–83 года), 42 (48 %) пациента мужского пола. Основными критериями включения в программу были ≥ 3 линий предшествующей терапии и исчерпанность доступных стандартных методов лечения. Glofit назначался в монорежиме согласно рекомендованной в инструкции по применению схеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При медиане наблюдения 8,4 мес. (диапазон 0,6–52 мес.) общий ответ был достигнут у 46 (53 %) пациентов, в т. ч. полный (ПО) — у 36 (42 %). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 13,1 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 8,6 мес. — не достигнута), 1-летняя ОВ — 55,7 % (95% ДИ 45,6–68,1 %). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) равнялась 4,2 мес. (95% ДИ 2,8–8,8 мес.), 1-летняя ВБП — 33,5 % (95% ДИ 24,6–45,8 %). Медиана ОВ и ВБП в группе пациентов с ПО не была достигнута, при этом 1-летние ВБП и ОВ составили 73,7 (95% ДИ 59,4–91,5 %) и 87,9 % (95% ДИ 77,4–99,9 %) соответственно. Нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 75 (85 %) пациентов, из них \geq III степени — у 35 (40 %). Синдром выброса цитокинов развился у 33 (38 %) больных, синдром местной воспалительной реакции — у 14 (16 %). Инфекционные осложнения констатированы у 45 (51 %) пациентов. НЯ V степени тяжести включали только инфекцию COVID-19 ($n = 7$; 8 %). Мужской пол, ранний рецидив/рефрактерное течение заболевания, а также применение бендамустина в течение 3 мес. до начала терапии Glofit были связаны с частотой достижения ПО. Длительность ВБП была ниже в случае назначения бендамустина, при наличии В-симптомов и массивных опухолевых конгломератов (bulky, $> 7,5$ см).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Терапия Glofit продемонстрировала высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у пациентов с р/р ДВКЛ. Полученные результаты в реальной практике подтверждают данные опубликованных ранее клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диффузная В-крупноклеточная лимфома, биспецифические антитела, глофитамаб, рефрактерность, рецидивы, токсичность.

Получено: 30 ноября 2025 г.

Принято в печать: 15 марта 2026 г.

Для переписки: Людмила Валерьевна Федорова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(921)770-49-92; e-mail: md.FedorovaL@gmail.com

Для цитирования: Федорова Л.В., Михайлова Н.Б., Лепик К.В. и др. Эффективность и безопасность терапии глофитамабом у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы: объединенный российский опыт по итогам программы раннего доступа. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):180–90. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-180-190.

AIM. To assess the efficacy and safety of Glofit in the combined cohort of R/R DLBCL patients in a real-world setting in the Russian Federation.

MATERIALS & METHODS. This retrospective multi-center study enrolled 88 R/R DLBCL patients treated with Glofit under a compassionate use program from 2021 to 2024 in 22 Russian medical institutions. The median age of patients was 54 years (range 21–83 years), there were 42 (48 %) male patients. The main eligibility criteria were ≥ 3 prior therapy lines and exhaustion of available standard treatment methods. Glofit was administered as a monoregimen according to the schedule recommended in the package insert.

RESULTS. With the follow-up median of 8.4 months (range 0.6–52 months), overall response was achieved in 46 (53 %) patients including 36 (42 %) patients with complete response (CR). The median overall survival (OS) was 13.1 months (95% confidence interval [95% CI] from 8.6 months to not reached), the 1-year OS was 55.7 % (95% CI 45.6–68.1 %). The median progression-free survival (PFS) was 4.2 months (95% CI 2.8–8.8 months), and the 1-year PFS was 33.5 % (95% CI 24.6–45.8 %). The median OS and PFS in patients with CR was not reached, whereas the 1-year PFS and OS were 73.7 % (95% CI 59.4–91.5 %) and 87.9 % (95% CI 77.4–99.9 %), respectively. Adverse events (AEs) were reported in 75 (85 %) patients, among them AEs of grade ≥ 3 in 35 (40 %) patients. Cytokine release syndrome was identified in 33 (38 %) patients, and “flare” syndrome was registered in 14 (16 %) patients. Infectious complications were observed in 45 (51 %) patients. Grade 5 AEs included only COVID-19 infection ($n = 7$; 8 %). Male gender, early relapse/refractoriness as well as 3-month administration of bendamustine prior to Glofit therapy were associated with the rate of achieving CR. PFS was lower in bendamustine recipients and also in cases with B-symptoms and massive tumor (bulky, > 7.5 cm).

CONCLUSION. Glofit demonstrated high efficacy and tolerable toxicity profile in the treatment of R/R DLBCL patients. The results obtained in a real-world setting confirm the data from previously published clinical trials.

KEYWORDS: diffuse large B-cell lymphoma, bispecific antibodies, glofitamab, refractoriness, relapses, toxicity.

Received: November 30, 2025

Accepted: March 15, 2026

For correspondence: Liudmila Valerevna Fedorova, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(921)770-49-92; e-mail: md.FedorovaL@gmail.com

For citation: Fedorova L.V., Mikhailova N.B., Lepik K.V., et al. Efficacy and Safety of Glofitamab Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A United Russian Experience Based on the Compassionate Use Program. Clinical oncohematology. 2026;19(2):180–90. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-180-190.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение пациентов с рецидивами и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (р/р ДВКЛ) представляет собой сложную и трудно решаемую проблему современной онкогематологии. Первая линия терапии R-СНОР-подобными или более интенсивными режимами [1–3] позволяет излечить примерно 60 % пациентов, у остальных 40 % отмечается рефрактерность или развивается рецидив заболевания [4]. Исторически стандартом второй линии у больных с сохраненным соматическим статусом оставались платиносодержащие программы [5–7] с последующей высокодозной химиотерапией и трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) [8]. Однако даже при условии их реализации результаты терапии второй линии при р/р ДВКЛ остаются крайне неудовлетворительными [9, 10].

Для пациентов, не достигших полного ответа (ПО) на терапию первой линии или утративших его в течение года, активно разрабатываются различные инновационные методы лечения. Одной из опций, позволяющей преодолеть неблагоприятный прогноз, является CAR (Chimeric Antigen Receptor — химерный антигенный рецептор) Т-клеточная терапия, которая признана в мире стандартом именно для этой популяции больных ДВКЛ [11–14]. В то же время у определенной части пациентов после CAR Т-клеточной терапии развивается рецидив заболевания, а проблема ограниченного доступа к этому методу, в т. ч. и в Российской Федерации, еще больше обостряет данную проблему [15, 16].

Новый класс иммунотерапевтических препаратов — биспецифические антитела (БсАт), которые продемонстрировали свою эффективность у пациентов с В-клеточными лимфомами [17]. Глофитамаб (Glofit) является полноразмерным БсАт, содержащим Fc-фрагмент, который бивалентно связывается с антигеном CD20 на опухолевых клетках и моновалентно — с CD3 на поверхности Т-лимфоцитов. Это связывание способствует формированию иммунологического синапса с последующей мощной активацией и пролиферацией Т-клеток, секрецией цитокинов, цитолитических белков, что в результате приводит к лизису опухолевых В-лимфоцитов [18–20]. Ранее представленные результаты клинических исследований показали, что препарат обеспечивает высокую частоту общего и полного ответов (52 и 39 % соответственно), при этом медиана продолжительности ПО составляет 30 мес. [21, 22]. Полученные данные клинических исследований в основном подтверждаются в реальной клинической практике [23–26]. На основании этих результатов глофитамаб получил одобрение в третьей и последующих линиях терапии у пациентов с р/р ДВКЛ как в мире, так и в Российской Федерации [27].

Благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю токсичности даже у пациентов со многими линиями предшествующей терапии Glofit активно изучается и на более ранних этапах лечения. В частности, препарат продемонстрировал значительную активность в комбинации с режимом GEMOX

по сравнению со стандартной программой R-GEMOX во второй и последующих линиях лечения пациентов с ДВКЛ, не являющихся кандидатами для CAR Т-терапии [27, 28]. Таким образом, БсАт становятся определенным конкурентом, а в будущем, возможно, и партнером CAR Т-клеточной терапии, демонстрируя высокую эффективность на ранних этапах лечения. Клинические исследования, которые направлены на изучение эффективности и безопасности БсАт, в т. ч. в первой линии [29, 30], наравне с CAR-T, ставят перед научным сообществом важную стратегическую задачу — определить оптимальный порядок применения новых методов иммунотерапии в лечении ДВКЛ с учетом их эффективности и безопасности. Кроме того, немаловажным представляется вопрос организации необходимых условий для проведения данного метода лечения, учитывая производственные сложности и финансовые затраты на подготовку CAR Т-продукта [31].

Цель настоящей публикации — оценить эффективность глофитамаба в большой российской когорте пациентов с ДВКЛ в условиях реальной клинической практики. Важно, что в исследование не входили больные, ранее получавшие CAR Т-терапию, что делает данную популяцию уникальной для анализа вопроса о последовательности применения различных методов иммунотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное многоцентровое исследование направлено на анализ эффективности и безопасности препарата Glofit при р/р ДВКЛ. Все пациенты получали лечение в рамках программы раннего доступа (compassionate use program, CUP) с 2021 по 2024 г. в 22 российских медицинских учреждениях. Основными критериями включения в программу были 3 и более линий предшествующей терапии и исчерпанность доступных стандартных методов лечения. Glofit назначался согласно установленному режиму с постепенной эскалацией дозы: введение в день 1 цикла 1 (Д1Ц1) обинутузумаба в дозе 1000 мг внутривенно, Д8Ц1 — начало терапии Glofit в дозе 2,5 мг, Д15Ц1 — Glofit в дозе 10 мг, Д1Ц2 — введение первой полной дозы препарата 30 мг внутривенно, далее терапия проводилась 1 раз в 3 нед. максимально до 12 циклов. Причинами преждевременного прекращения лечения были прогрессирование/рецидив заболевания, неприемлемая токсичность, а также несоблюдение протокола лечения или желание пациента.

В рамках настоящего анализа проводилась оценка частоты общего ответа (ЧОО), показателей общей (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе в целом, а также у пациентов, достигших ПО. Ответ оценивался с помощью ПЭТ-КТ или КТ согласно критериям Lugano [32]. Частота общего ответа включала сумму частичного ответа (ЧО) и ПО.

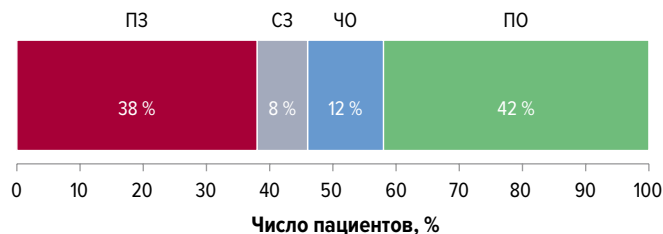
В представленной работе проведен анализ влияния различных факторов (терапия бендамустином в любой момент времени перед назначением Glofit и в последние 3 мес., наличие В-симптомов, соматический статус по шкале ECOG > 1 балла или массивная

Таблица 1. Характеристика пациентов с ДВКЛ, включенных в исследование ($n = 88$)

Показатель	Пациенты, n (%)
Медиана (диапазон) возраста, лет	54 (21–83)
Соотношение мужчин/женщин	42/46 (48/52)
Диагноз	
ДВКЛ, БДУ, первичная	75 (85)
Трансформация индолентной лимфомы в ДВКЛ	13 (15)
Вариант ДВКЛ	
GCB	20 (23)
non-GCB (ABC)	47 (53)
Неизвестно	21 (24)
Стадия на момент постановки диагноза	
I	5 (6)
II	16 (18)
III	14 (16)
IV	53 (60)
Массивная опухоль ($> 7,5$ см) в дебюте заболевания	31 (35)
Экстранодальное поражение в дебюте заболевания	56 (64)
Терапия 1-й линии	
R-СНОР-подобные схемы	58 (66)
R-DA-EPOCH	14 (16)
Интенсивные режимы химиотерапии (NHL-BFM-90, R-CODOX и др.)	6 (7)
Другое	10 (11)
Первичная химиорефрактерность	16 (18)
Ранний рецидив заболевания (< 12 мес.)	50 (57)
Терапия 2-й линии	
Платиносодержащие схемы	59 (67)
Бендамустин-содержащие схемы (RB, R-BAC)	12 (14)
Pola-BR	7 (8)
Другое	7 (8)
Неизвестно	3 (3)
АутоТГСК в анамнезе	19 (22)
Бендамустин в анамнезе	66 (75)
Бендамустин в последние 3 мес. до начала терапии Glofit	25 (28)
Медиана (диапазон) линий предшествующей терапии	3 (3–8)
Статус на момент назначения Glofit	
Прогрессирование	77 (88)
Стабилизация	7 (8)
Частичный ответ	4 (5)
Стадия на момент назначения Glofit	
I–II	16 (18)
III–IV	72 (82)
Статус по шкале ECOG на момент назначения Glofit	
0–1 балл	56 (64)
> 1 балла	32 (36)
В-симптомы на момент назначения Glofit	
Да	26 (30)
Нет	61 (69)
Неизвестно	1 (1)
Массивная опухоль на момент назначения Glofit	
Нет	58 (66)
Есть ($> 7,5$ см)	28 (32)
> 10 см	13 (15)
Неизвестно	2 (2)

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; Glofit — глофитамаб; БДУ — без дополнительных уточнений; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома.

опухоль (bulky) $> 7,5$ и > 10 см к началу терапии) на результаты лечения (достижение ПО и длительность ВБП). Изучена структура нежелательных явлений (НЯ), которые были зарегистрированы на фоне

**Рис. 1.** Лучший ответ на терапию глофитамабом

ПЗ — прогрессирование заболевания; ПО — полный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ЧО — частичный ответ.

Fig. 1. Best response to glofitamab therapy

ПЗ — disease progression; ПО — complete response; СЗ — stable disease; ЧО — partial response.

терапии Glofit. НЯ стадировались согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), версия 5.0.

Статистический анализ

Использовались методы описательной статистики (число наблюдений, доля, медиана, диапазон значений). Для оценки потенциальных факторов, влияющих на вероятность достижения ПО и длительность ВБП, применялась однофакторная линейная регрессия и регрессия Кокса соответственно. Для категориальных переменных использовался критерий χ^2 . ОВ рассчитывалась как продолжительность жизни от начала терапии до смерти по любой причине, ВБП — как время от начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или смерти по любой причине. Вероятность выживаемости оценивалась методом Каплана—Мейера с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения R версии 2023.09.1+494.

РЕЗУЛЬТАТЫ

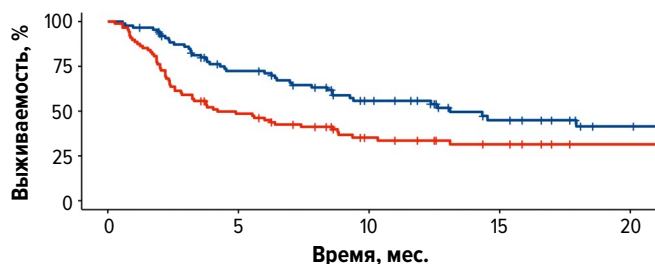
Характеристика пациентов

В исследование включено 88 пациентов с ДВКЛ, возникшей как *de novo*, так и в результате трансформации зрелоклеточных В-клеточных опухолей ($n = 13$; 15%). Медиана возраста составила 54 года (диапазон 21–83 года), 42 (48%) пациента были мужского пола, 46 (52%) — женского. Медиана числа линий предшествующей терапии составила 3 (диапазон 3–8). Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Эффективность терапии

Ответ был оценен у 86 из 88 пациентов (2 больных умерли до момента оценки ответа от COVID-19). Общий ответ был достигнут у 46 (53%) пациентов. Структура лучшего ответа на терапию Glofit включала ПО 42% ($n = 36$), ЧО 12% ($n = 10$), стабилизацию 8% ($n = 7$), прогрессирование 38% ($n = 33$) (рис. 1).

Медиана наблюдения составила 8,4 мес. (диапазон 0,6–52 мес.). Ко времени проведения анализа 41 (47%)



Пациенты с риском

— ОВ	88	57	34	19	10
— ВБП	88	41	21	14	9

Рис. 2. Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов, получавших глофитамаб

Fig. 2. Overall (OV) and progression-free survival (ВБП) of glofitamab recipients

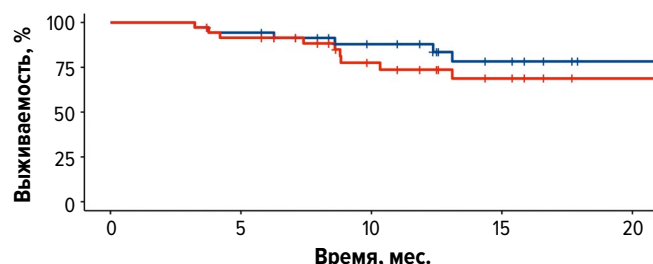
пациент умер, в т. ч. от прогрессирования заболевания — 24 (27 %), по другим причинам — 17 (19 %). Медиана ОВ составила 13,1 мес. (95% ДИ 8,6 мес. — не достигнута), вероятностная ОВ в течение 1 года была 55,7 % (95% ДИ 45,6–68,1 %) (рис. 2). В течение 1 года были живы и сохраняли ответ на терапию Glofit 32 (36 %) пациента. Медиана ВБП была 4,2 мес. (95% ДИ 2,8–8,8 мес.), 1-летняя ВБП составила 33,5 % (95% ДИ 24,6–45,8 %).

Медиана наблюдения в группе пациентов, достигших ПО, составила 12 мес. (диапазон 3–52 мес.). Медиана ОВ и ВБП у этих больных не была достигнута. Вероятность ВБП и ОВ в течение 1 года равнялась 73,7 (95% ДИ 59,4–91,5 %) и 87,9 % (95% ДИ 77,4–99,9 %) соответственно (рис. 3).

На момент анализа у 27 (31 %) пациентов начата следующая линия терапии в связи с неудачей лечения Glofit. В качестве следующей терапевтической опции использовались: химиотерапия ($n = 8$), таргетная терапия в моно- или комбинированном режиме ($n = 6$), режимы, содержащие полатузумаб ведотин ($n = 2$), леналидомид в монорежиме ($n = 2$) или в комбинации с другими препаратами ($n = 4$), CAR-T ($n = 2$), лучевая терапия ($n = 2$), у 1 пациента вариант лечения был неизвестен. На любом этапе после завершения терапии Glofit аутоТГСК была выполнена у 1 пациента, аллоТГСК — у 3, CAR T-терапия — у 3 (табл. 2).

Безопасность терапии

Любые НЯ наблюдались у 75 (85 %) пациентов, включая III степени тяжести и выше — у 35 (40 %). Структура НЯ представлена в табл. 3. Ключевым вопросом была оценка иммунных осложнений на фоне терапии Glofit. Развитие синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) зафиксировано у 33 (38 %) пациентов, включая III степени тяжести — у 2 (2 %). Медиана числа эпизодов СВЦ равна 1 (диапазон 1–7). Медиана введений Glofit на момент развития первого эпизода СВЦ составила 1 (диапазон 1–2). Глюкокортикостероидные препараты назначались 23 (26 %) пациентам: 9 (10 %) — по поводу сохраняющейся лихорадки при СВЦ I степени, 12 (14 %) — по поводу СВЦ II степени и 2 (2 %) — СВЦ III степени. Терапия тоцилизумабом потребовалась 7 (8 %) больным: 1 — с



Пациенты с риском

— ОВ	36	33	22	14	9
— ВБП	36	32	20	13	9

Рис. 3. Общая (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе пациентов, достигших полного ответа на терапию глофитамабом

Fig. 3. Overall (OV) and progression-free survival (ВБП) of patients with complete response to glofitamab therapy

Таблица 2. Последующая терапия после неудачи лечения глофитамабом

Терапия	Число пациентов ($n = 27$)
Химиотерапия	8
Таргетная терапия	6
ибТК	1
ибТК + леналидомид	1
ибТК + леналидомид + венетоклакс	1
VIPOR	2
Pola + VIPOR	1
Pola + химиотерапия	2
Леналидомид	6
Монотерапия	2
+ другие препараты	4
CAR T-терапия	2
Лучевая терапия	2
Неизвестно	1

CAR — химерный антигенный рецептор; Pola — полатузумаб ведотин; VIPOR — венетоклакс, ибрутиниб, преднизолон, обинутузумаб, леналидомид; ибТК — ингибитор тирозинкиназы Брутона.

СВЦ I степени, 4 — с СВЦ II степени и 2 — с СВЦ III степени. Не было отмечено ни одного случая синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS). Синдром местной воспалительной реакции (СМВР) развился у 16 % ($n = 14$) пациентов, включая III степени — у 2 % ($n = 2$).

Другой группой наиболее частых НЯ, наблюдавшихся на фоне терапии Glofit, были инфекционные осложнения, которые выявлены у 45 (51 %) пациентов, включая III степени и выше — у 10 (11 %). Бактериальные инфекционные осложнения развились у 19 (22 %) больных, из них III степени и выше — у 1 (1 %). Грибковые инфекции диагностированы у 6 (7 %) пациентов, в т. ч. III степени и выше — у 1 (1 %). Любые вирусные инфекции имели место у 29 (33 %) пациентов, причем III степени и выше — у 9 (10 %). НЯ V степени тяжести включали только новую коронавирусную инфекцию COVID-19 ($n = 7$; 8 %).

Влияние клинических факторов на эффективность терапии

Значимыми параметрами, связанными с достижением ПО, были мужской пол (отношение шансов [ОШ]

Таблица 3. Нежелательные явления при терапии глофитамабом

НЯ	Степень тяжести							
	Любая		I–II		III–IV		V	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Все НЯ	75	85	73	83	28	32	7	8
Иммунные НЯ								
СВЦ	33	38	31	35	2	2	0	0
СМВР	14	16	12	14	2	2	0	0
ICANS	0	0	0	0	0	0	0	0
Инфекционные НЯ								
Любая инфекция	45	51	35	40	5	6	7	8
Вирусная инфекция	29	33	20	2	2	2	7	8
COVID-19	20	23	11	13	2	2	7	8
Бактериальная инфекция	19	22	18	20	1	1	0	0
Фебрильная нейтропения	8	9	0	0	8	9	0	0
Грибковая инфекция	6	7	5	6	1	1	0	0
Гематологическая токсичность								
Анемия	39	44	33	38	6	7	0	0
Нейтропения	39	44	22	25	17	19	0	0
Тромбоцитопения	27	31	22	25	5	6	0	0
Лабораторные изменения								
Повышение АЛТ/АСТ	12	14	12	14	0	0	0	0
Повышение билирубина	2	2	2	2	0	0	0	0
Повышение креатинина	5	6	5	6	0	0	0	0
Другие НЯ								
Головная боль	9	10	8	9	1	1	0	0
Тошнота	4	5	4	5	0	0	0	0
Диарея	4	5	4	5	0	0	0	0

ICANS — синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; НЯ — нежелательное явление; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; СМВР — синдром местной воспалительной реакции.

2,73; 95% ДИ 1,14–6,77; $p = 0,026$), первичная рефрактерность или ранний рецидив заболевания (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,12–0,89; $p = 0,028$), а также использование бендамустина в течение последних 3 мес. до назначения Glofit (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,11–0,94; $p = 0,047$) (табл. 4).

Длительность ВБП была связана со следующими факторами: применение бендамустина в последние 3 мес. до начала терапии Glofit (отношение рисков [ОР] 1,91; 95% ДИ 1,12–3,29; $p = 0,02$), оценка по ECOG > 1 балла (ОР 1,84; 95% ДИ 1,09–3,10; $p = 0,02$), В-симптомы (ОР 1,99; 95% ДИ 1,16–3,41; $p = 0,01$), а также массивное опухолевое поражение (> 7,5 см) на момент назначения Glofit (ОР 2,04; 95% ДИ 1,19–3,50; $p = 0,008$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках CUP в России было проведено ретроспективное исследование, в котором оценивали применение Glofit в реальной клинической практике у пациентов с р/р ДВКЛ, получивших как минимум 3 линии предшествующей терапии. Результаты продемонстрировали высокую эффективность препарата Glofit, сопоставимую с данными клинических исследований. Так, объективный ответ был достигнут у 53 % пациентов, а ПО — у 42 %. Эти данные согласуются с результатами исследования M.J. Dickinson и соавт. в

котором сообщалось о 52 % объективного ответа и 39 % ПО [21, 22]. В то же время в других исследованиях реальной клинической практики отмечался более низкий уровень достижения ответа (ЧОО 47 % и ПО 27 %). Указанное расхождение может объясняться различиями в характеристиках исследуемых популяций. В частности, в нашем исследовании пациенты ранее не получали CAR T-клеточную терапию, в то время как в других опубликованных работах, например в европейском исследовании [23], большинство пациентов (71 %) имели в анамнезе предшествующую CAR T-терапию до назначения Glofit. Кроме того, определенный вклад могли внести различия в ряде других клинических параметров, таких как медиана числа предшествующих линий терапии (3 в данном исследовании vs 4 в европейском), спектр применявшихся ранее методов лечения, характер последней линии терапии перед назначением Glofit и др. Особого внимания заслуживает продолжительность ПО. При медиане наблюдения 12 мес. у 73,7 % пациентов ПО сохранялся через 12 мес. Полученный в нашей работе показатель соответствует как результатам клинических исследований (64 %) [21, 22], так и ранее опубликованным данным по применению Glofit в реальной практике [23–26].

Терапия Glofit продемонстрировала приемлемый и управляемый профиль безопасности. НЯ любой степени тяжести были зарегистрированы у большинства пациентов (75 %), при этом НЯ \geq III степени — у 40 %.

Таблица 4. Влияние клинических факторов на достижение полного ответа

Фактор	Не достигли ПО (n = 52)	Достигли ПО (n = 36)	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст			1,58 (0,67–3,75)	0,300
≤ 54 лет	29 (64 %)	16 (36 %)		
> 54 лет	23 (53 %)	20 (47 %)		
Пол			0,37 (0,15–0,87)	0,026
Женщины	22 (48 %)	24 (52 %)		
Мужчины	30 (71 %)	12 (29 %)		
Вариант ДВКЛ			1,29 (0,38–4,24)	0,700
<i>de novo</i>	45 (60 %)	30 (40 %)		
Трансформация	7 (54 %)	6 (46 %)		
Течение заболевания			0,34 (0,12–0,89)	0,028
Поздний рецидив	9 (39 %)	14 (61 %)		
Ранний рецидив или первичная химиорефрактерность	43 (66 %)	22 (34 %)		
Применение бендамустина до назначения Glofit			1,00 (0,38–2,73)	0,900
Нет	13 (59 %)	9 (41 %)		
Да	39 (59 %)	27 (41 %)		
Применение бендамустина < 3 мес. до назначения Glofit			0,35 (0,11–0,94)	0,047
Нет	33 (52 %)	30 (48 %)		
Да	19 (76 %)	6 (24 %)		
Статус по ECOG > 1 балла на момент назначения Glofit			0,42 (0,16–1,04)	0,068
Нет	29 (52 %)	27 (48 %)		
Да	23 (72 %)	9 (28 %)		
В-симптомы на момент назначения Glofit			0,43 (0,15–1,15)	0,100
Нет	33 (54 %)	28 (46 %)		
Да	19 (73 %)	7 (27 %)		
Bulky (> 7,5 см) на момент назначения Glofit			0,46 (0,17–1,18)	0,120
Нет	31 (53 %)	27 (47 %)		
Да	20 (71 %)	8 (29 %)		
Bulky (> 10 см) на момент назначения Glofit			0,22 (0,03–0,90)	0,060
Нет	40 (55 %)	33 (45 %)		
Да	11 (85 %)	2 (15 %)		

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; Glofit — глофитамаб; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ОШ — отношение шансов; ПО — полный ответ.

Таблица 5. Влияние клинических факторов на длительность ВБП

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Возраст > 54 лет	0,82	0,49–1,38	0,500
Мужской пол	1,23	0,77–2,17	0,300
Вариант ДВКЛ (<i>de novo</i> /трансформация)	0,54	0,23–1,26	0,100
Ранний рецидив или первичная химиорефрактерность	1,66	0,88–3,13	0,100
Применение бендамустина до назначения Glofit	0,61	0,35–1,09	0,090
Применение бендамустина < 3 мес. до назначения Glofit	1,91	1,12–3,29	0,020
Оценка по ECOG > 1 балла на момент назначения Glofit	1,84	1,09–3,10	0,020
В-симптомы на момент назначения Glofit	1,99	1,16–3,41	0,010
Bulky (> 7,5 см) на момент назначения Glofit	2,04	1,19–3,50	0,008
Bulky (> 10 см) на момент назначения Glofit	2,41	1,27–4,60	0,006

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; Glofit — глофитамаб; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДВКЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома; ОР — отношение рисков.

Важно отметить, что осложнения в большинстве случаев хорошо контролировались и не приводили к отмене терапии. Особый интерес представляет группа иммуноопосредованных НЯ, которые преимущественно были нетяжелого течения. Например, СВЦ любой степени тяжести развился у 38 % пациентов, в то время как СВЦ III степени — лишь у 2 %. Случаев СВЦ ≥ IV степени, а также случаев ICANS не зарегистрировано. Частота развития СВЦ согласуется с данными реальной клинической практики (СВЦ любой степени тяжести 40 %, III–IV степени — 2 %), однако ниже, чем в клинических исследованиях (4 и 63 % соответственно) [21, 23]. При этом важно указать

на развитие СМВР у 16 % пациентов, в т. ч. III степени у 2 %, что требует особого внимания для обеспечения безопасного использования Glofit, особенно при угрожающих жизни локализациях опухоли (например, вовлекающих дыхательные пути). Стоит отметить, что в клиническом исследовании СМВР ≥ II степени регистрировался у 7 % пациентов, в то время как в рамках турецкой программы CUP — у 5 % (любой степени тяжести) [25]. Возможной причиной различий в частоте определения данного феномена может быть его недооценка, что обусловлено разной интерпретацией и многообразием клинических проявлений (боль, нарушение функции прилегающих органов, локальная

гиперемия и др.). Внимания также заслуживает более высокая частота инфекционных осложнений (51 %), в т. ч. III степени и выше (11 %), в сравнении с ранее представленными данными как клинических исследований (38 и 15 % соответственно), так и реальной практики (31 и 3 % соответственно) [24, 26]. Это подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и проведения соответствующей противoinфекционной профилактики у пациентов, получающих терапию БсАТ CD20/CD3 [33–35].

При анализе прогностических факторов в однофакторной модели было показано, что на достижение ПО значимо влияли мужской пол, первичная рефрактерность или ранний рецидив заболевания и применение бендамустина в предшествующие 3 мес. до начала терапии Glofit. Длительность ВБП ассоциировалась с применением бендамустина в течение 3 мес., статусом по ECOG > 1 балла, наличием В-симптомов и размером опухолевой массы (bulky) > 7,5 см. Одним из наиболее клинически значимых наблюдений настоящего исследования стало влияние недавнего применения бендамустина на эффективность последующей терапии БсАт, что представляет особый интерес в свете широкого использования этого препарата в лечении р/р В-клеточных лимфом. Можно предположить, что бендамустин мог отрицательно влиять на эффективность лечения как из-за его лимфоэлиминирующего эффекта, описанного и в контексте других методов лечения, вовлекающих Т-клетки, в частности CAR-T [36], так и из-за более агрессивного течения заболевания, потребовавшего проведения химиотерапии в период ожидания назначения БсАт. Интересно, что тенденция к ухудшению результатов лечения в группе пациентов, получавших бендамустин, отмечалась и в ранее опубликованных данных реальной клинической практики (ОР 2,0; $p = 0,02$) [23]. Тем не менее результаты других исследований указывают на отсутствие влияния предшествующего применения бендамустина на эффективность БсАт [37].

Необходимо отметить, что к ограничениям настоящего исследования относятся его ретроспективный характер, небольшой объем выборки, включение только пациентов, соответствующих критериям CUP, а также отсутствие централизованного норматива для гистологического материала и оценки ответа на терапию.

Несмотря на высокую эффективность терапии Glofit и другими БсАт (CD20/CD3) у пациентов с р/р ДВКЛ, их доступность в широкой клинической практике ограничена. Тем не менее безусловным преимуществом данного вида лечения является возможность его быстрого назначения пациентам с агрессивным течением заболевания, а также отсутствие риска неудачи производства, который наблюдается примерно у 10 % пациентов при CAR Т-терапии [38]. Кроме того, обладая сопоставимой с CAR-T эффективностью и способностью индуцировать стойкие ответы, использование БсАт связано со значительно меньшей частотой иммуопосредованных НЯ (частота СВЦ и ICANS составляет 63 и 8 % vs 92 и 60 % соответственно) [39], что делает данную терапию более безопасной и применимой даже в центрах, не имеющих специализированных отделений реанимации и подготовленных кадров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия глофитабамом демонстрирует высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности у пациентов с р/р ДВКЛ. Полученные результаты в реальной практике подтверждают данные опубликованных ранее клинических исследований. При условии отсутствия доступа к CAR Т-клеточной терапии использование БсАТ представляется наиболее приемлемым по эффективности и безопасности методом лечения крайне неблагоприятной по прогнозу популяции пациентов с рецидивами и резистентным течением ДВКЛ.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Г.С. Тумян, А.А. Семенова, члены редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», в рецензировании рукописи не участвовали. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. G.S. Tumyan, A.A. Semenova, members of the Editorial Board of *Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice*, did not participate in reviewing the manuscript. Other authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

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

Концепция и дизайн: Л.В. Федорова, К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: Л.В. Федорова, А.А. Семенова, Л.С. Бутаев, Я.К. Мангасарова, Ю.С. Осипов, Г.Н. Хусаинова, И.С. Зюзгин, Д.Д. Иванова, Ф.М. Аббасбейли, В.В. Басманова, Т.Н. Цыганок, С.В. Самарина, Е.В. Зубкова, А.И. Исхакова, А.Ю. Кувшинов, Г.К. Исаева, О.Ю. Аржанухина, П.В. Макаровская, И.В. Васильева, А.Ю. Терехова, С.В. Власова, В.И. Бахтина.

Подготовка рукописи: Л.В. Федорова, К.В. Лепик, Н.Б. Михайлова, А.Д. Кулагин.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

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

Conception and design: L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova.

Data collection and processing: all authors.

Research materials provision: all authors.

Data analysis and interpretation: L.V. Fedorova, A.A. Semenova, L.S. Butaev, Ya.K. Mangasarova, Iu.S. Osipov, G.N. Khusainova, I.S. Zyuzgin, D.D. Ivanova, F.M. Abbasbeyli, V.V. Basmanova, T.N. Tsyganok, S.V. Samarina, E.V. Zubkova, A.I. Iskhakova, A.Yu. Kuvshinov, G.K. Isaeva, O.Yu. Arzhanukhina, P.V. Makarovskaya, I.V. Vasileva, A.Yu. Terekhova, S.V. Vlasova, V.I. Bakhtina.

Manuscript writing: L.V. Fedorova, K.V. Lepik, N.B. Mikhailova, A.D. Kulagin.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Л.В. Федорова — https://orcid.org/0000-0002-3275-219X
Н.Б. Михайлова — https://orcid.org/0000-0002-8153-8122
К.В. Лепик — https://orcid.org/0000-0002-4056-050X
А.М. Чекалов — https://orcid.org/0000-0002-4923-6773
О.Г. Смыкова — https://orcid.org/0009-0004-5604-0666
В.В. Маркелов — https://orcid.org/0009-0005-5537-6923
Г.С. Тумян — https://orcid.org/0000-0002-5771-4413
А.А. Семенова — https://orcid.org/0000-0003-4951-3053
А.В. Аракелян — https://orcid.org/0000-0003-4911-0959
Л.С. Бутаев — https://orcid.org/0000-0002-1060-3804
Ю.А. Олейник — https://orcid.org/0009-0005-4350-9231
В.В. Птушкин — https://orcid.org/0000-0002-9368-6050
Я.К. Мангасарова — https://orcid.org/0000-0003-1936-5934
А.У. Магомедова — https://orcid.org/0000-0003-4263-8275
Н.Г. Габеева — https://orcid.org/0000-0001-5171-0414
Д.А. Королева — https://orcid.org/0000-0001-5762-8294
А.К. Смольянинова — https://orcid.org/0000-0003-0591-2589
Е.Е. Звонков — https://orcid.org/0000-0002-2639-7419
Ю.С. Осипов — https://orcid.org/0000-0002-9709-380X
Т.В. Криницына — https://orcid.org/0000-0001-9748-3480
Г.Н. Хусаинова — https://orcid.org/0000-0003-1916-9925
И.В. Ишматова — https://orcid.org/0009-0004-2898-9823
А.А. Зверькова — https://orcid.org/0009-0008-8457-0487
С.С. Елхова — https://orcid.org/0000-0002-1691-0549
С.А. Волченков — https://orcid.org/0000-0002-2463-2024
И.С. Зюзгин — https://orcid.org/0000-0001-9597-4593

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

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

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

П.А. Зейналова — <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли — <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

О.Л. Тимофеева — <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ю.Е. Рябухина — <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

В.В. Басманова — <https://orcid.org/0009-0007-7309-3155>

С.В. Самарина — <https://orcid.org/0000-0001-8639-719X>

А.Ю. Кувшинов — <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>

А.А. Кузьяева — <https://orcid.org/0009-0001-2519-9541>

Г.К. Исаева — <https://orcid.org/0009-0008-7545-7482>

О.Ю. Аржанухина — <https://orcid.org/0009-0003-0190-5960>

Т.В. Шелехова — <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

И.В. Морозова — <https://orcid.org/0009-0000-6855-2504>

П.В. Макаровская — <https://orcid.org/0000-0001-7165-0797>

О.С. Самойлова — <https://orcid.org/0000-0002-5054-7704>

И.В. Васильева — <https://orcid.org/0000-0001-6597-4752>

А.Ю. Терехова — <https://orcid.org/0000-0002-7458-0269>

Н.А. Фалалева — <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>

В.А. Шуваев — <https://orcid.org/0000-0003-3536-0770>

С.В. Власова — <https://orcid.org/0009-0004-7476-5169>

В.А. Лапин — <https://orcid.org/0000-0001-5085-5187>

В.И. Бахтина — <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

А.Д. Кулагин — <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den 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'Etudes des Lymphomes de l'Adult. *Blood*. 2010;116(12):2040–5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.
2. McMillan AK, Phillips EH, Kirkwood AA, et al. Favourable outcomes for high-risk diffuse large B-cell lymphoma (IPI 3–5) treated with front-line R-CO-DOX-M/R-IVAC chemotherapy: results of a phase 2 UK NCRI trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1251–9. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.016.
3. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III intergroup trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790–9. doi: 10.1200/JCO.18.01994.
4. 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(1):9. doi: 10.1038/s41408-020-00403-1.
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. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
6. 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 LY12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490–6. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593.
7. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544–51. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0198.
8. 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. doi: 10.1056/NEJM199512073332305.

9. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(11):1729–36. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.036.
10. Crump M, Neelapu SS, Farrow U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
11. Bachy E, Le Guill S, Di Blasi R, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* 2022;28(10):2145–2154. doi: 10.1038/s41591-022-01969-y.
12. 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. doi: 10.1002/hem3.70.
13. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE, et al. Lisocabtagene Maraleucel (liso-cell), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform Study. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):91. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
14. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
15. John S, Pulsipher MA, Moskop A, et al. Real-world outcomes for pediatric and young adult patients with relapsed or refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with tisagenlecleucel: update from the center for international blood and marrow transplant research (CIBMTR) registry. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):428. doi: 10.1182/blood-2021-146393.
16. Hu B, Vaidya R, Ahmed F, et al. Real-World Analysis of Barriers to Timely Administration of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR T) Therapy in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(11):1082.e1–1082.e10. doi: 10.1016/j.jctc.2024.09.007.
17. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood.* 2023;141(5):467–80. doi: 10.1182/blood.2021011994.
18. Chu SY, Lee S-H, Rashid R, et al. Immunotherapy with long-lived anti-CD20×anti-CD3 bispecific antibodies stimulates potent T cell-mediated killing of human B cell lines and of circulating and lymphoid B cells in monkeys: a potential therapy for B cell lymphomas and leukemias. *Blood.* 2014;124(21):3111. doi: 10.1182/blood.V124.21.3111.3111.
19. Sun LL, 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. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4802.
20. Bacac M, Colombetti S, Herter S, et al. CD20-TCB with Obinutuzumab Pretreatment as Next-Generation Treatment of Hematologic Malignancies. *Clin Cancer Res.* 2011;24(19):4785–97. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0455.
21. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220–31. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.
22. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Fixed-Duration Glofitamab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):865. doi: 10.1182/blood-2024-194333.
23. Shumilov E, Wurm-Kuczera R, Kerkhoff A, et al. Safety and efficacy of glofitamab for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in a multinational real-world study. *Blood Adv.* 2025;9(15):3865–77. doi: 10.1182/bloodadvances.2024014903.
24. Brooks TR, Zabor EC, Bedelu Y, et al. Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with epcoritamab or glofitamab. *Blood.* 2025;146(18):2177–88. doi: 10.1182/blood.2025029117.
25. Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol.* 2023;41(4):663–73. doi: 10.1002/hon.3174.
26. Федорова Л.В., Лепик К.В., Смыкова О.Г. и др. Прогноз пациентов с агрессивными В-НХЛ, достигших полного ответа на терапию биспецифическим CD20/CD3 антителом глофитамабом. Клеточная терапия и трансплантация. 2025;14(приложение 2):50–1. [Fedorova L.V., Lepik K.V., Smykova O.G., et al. Prognosis of aggressive B-NHL patients with complete response to bispecific CD20/CD3 antibody glofitamab therapy. *Cellular Therapy and Transplantation.* 2025;14(Suppl 2):50–1. (In Russ)]
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for B-Cell Lymphomas. Version 2.2025. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (accessed 14.11.2025).
28. Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2024;404(10466):1940–54. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01774-4.
29. Minson A, Verner E, Giri P, et al. A Randomized Phase 2, Investigator-Led Trial of Glofitamab-R-CHOP or Glofitamab-Polatumumab Vedotin-R-CHP (COALITION) in Younger Patients with High Burden, High-Risk Large B-Cell Lymphoma Demonstrates Safety, Uncompromised Chemotherapy Intensity, a High Rate of Durable Remissions, and Unique FDG-PET Response Characteristics. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):582. doi: 10.1182/blood-2024-204930.
30. Falchi L, Offner F, de Vos S, et al. Fixed-Duration Epcoritamab + R-CHOP Induces High Complete Response Rates in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma With High-Risk Features: Long-Term Results from the Epcore NHL-2 Trial. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):581. doi: 10.1182/blood-2024-198023.
31. Worel N, Mooyaart JE, Hoogenboom JD, et al. CAR-T cell manufacturing failures and out-of-specification products in the real-world setting: A survey from the EBMT cellular therapy and immunobiology working party. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(8):1184–6. doi: 10.1038/s41409-025-02623-0.
32. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
33. Longhitano AP, Slavin MA, Harrison SJ, Teh BW. Bispecific antibody therapy, its use and risks for infection: Bridging the knowledge gap. *Blood Rev.* 2021;49:100810. doi: 10.1016/j.blre.2021.100810.
34. Reynolds GK, Maclean M, Cliff ERS, et al. Infections in patients with lymphoma treated with bispecific antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2024;8(13):3555–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2024012916.
35. Chaganti S, Dulobdas V, Wilson MR, et al. Clinical management of bispecific antibody therapy for lymphoma: A British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol.* 2025;207(4):1227–41. doi: 10.1111/bjh.70018.
36. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):205–17. doi: 10.1200/JCO.23.01097.
37. Phillips TJ, Clausen MR, Jurczak W, et al. Prior Bendamustine (Benda) Exposure Did Not Impact Clinical Outcomes and Decreased CD4+ but Not CD8+ T-Cells in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with the Bispecific Antibody Epcoritamab (Epcor). *Blood.* 2024;144(Suppl 1):3115. doi: 10.1182/blood-2024-199799.
38. Worel N, Mooyaart JE, Hoogenboom JD, et al. CAR-T cell manufacturing failures and out-of-specification products in the real-world setting: A survey from the EBMT cellular therapy and immunobiology working party. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(8):1184–6. doi: 10.1038/s41409-025-02623-0.
39. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.