

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-63-75>



# Bridge-терапия перед CAR-T при неходжкинских лимфомах: необходимость и влияние на исходы

Р.Р. Абдурашидова, Я.К. Мангасарова, А.А. Садреева, К.А. Акежева, Д.С. Белкина,  
А.В. Боголюбова, О.А. Алешина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва,  
Новый Зыковский пр-д, 4

**Контакты:** Ольга Александровна Алешина [dr.gavrilina@mail.ru](mailto:dr.gavrilina@mail.ru)

У пациентов с агрессивными быстро прогрессирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами окно ожидания между лейкоцитаферезом и инфузией Т-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) сопряжено с риском клинического ухудшения, прогрессирования и, следовательно, неполучения терапии. Bridge-терапия (BT) призвана увеличить вероятность инфузии, а также уменьшить опухолевую нагрузку, что коррелирует с лучшими исходами после CAR-T. Несмотря на широту используемых подходов (лучевая терапия, полатузумаб-содержащие схемы, биспецифические антитела, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, глюкокортикостероиды), BT назначается по усмотрению лечащего врача.

Цель работы – систематизировать доступные данные об эффективности и безопасности различных вариантов BT, оценить ее влияние на исходы CAR-T-терапии неходжкинских лимфом.

Bridge-терапия – любой вариант противоопухолевой терапии, проводимой после лейкоцитафереза и до лимфодеплеции в целях стабилизации заболевания и/или уменьшения объема опухоли перед инфузией CAR-T-клеток. BT позволяет улучшить результаты при ожидании CAR-T и необходимости дополнительной редукции опухолевой массы.

**Ключевые слова:** bridge-терапия, CAR-T, неходжкинская лимфома, рецидив, рефрактерность, полатузумаб ведотин, биспецифическое антитело, лучевая терапия, ингибитор тирозинкиназы Брутона

**Для цитирования:** Абдурашидова Р.Р., Мангасарова Я.К., Садреева А.А. и др. Bridge-терапия перед CAR-T при неходжкинских лимфомах: необходимость и влияние на исходы. Онкогематология 2025;20(4):63–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-63-75>

## Bridging therapy prior to CAR-T in non-Hodgkin lymphomas: rationale and impact on outcomes

R.R. Abdurashidova, Ya.K. Mangasarova, A.A. Sadreeva, K.A. Akezheva, D.S. Belkina, A.V. Bogolyubova, O.A. Aleshina

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

**Contacts:** Olga Aleksandrovna Aleshina [dr.gavrilina@mail.ru](mailto:dr.gavrilina@mail.ru)

In patients with aggressive, rapidly progressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (NHL), the waiting window between leukapheresis and infusion of chimeric antigen receptor (CAR) T-cells carries a risk of clinical deterioration, disease progression, and dropout from therapy. Bridging therapy (BT) aims to maintain disease control until infusion and to reduce tumor burden – factors that are both associated with improved outcomes after CAR T-cell therapy. Despite the wide range of approaches used (radiation therapy, polatuzumab-based regimens, bispecific antibodies, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, and glucocorticoids), BT is prescribed at the discretion of the attending physician.

Aim – to systematize available data on the efficacy and safety of different BT options and to assess their impact on outcomes of CAR T-cell therapy in non-Hodgkin lymphomas.

Bridging therapy is defined as any antitumor therapy administered after leukapheresis and before lymphodepletion with the goal of stabilizing disease or reducing tumor burden prior to CAR T-cell infusion.

**Keywords:** bridging therapy, CAR T-cell therapy, non-Hodgkin lymphoma, relapse, refractory disease, polatuzumab vedotin, bispecific antibody, radiation therapy, Bruton's tyrosine kinase inhibitor

**For citation:** Abdurashidova R.R., Mangasarova Ya.K., Sadreeva A.A. et al. Bridging therapy prior to CAR T in non-Hodgkin lymphomas: rationale and impact on outcomes. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(4):63–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-4-63-75>

## Введение

Современные достижения в лечении неходжкинских лимфом (НХЛ) у взрослых во многом стали возможны благодаря интеграции педиатрических протоколов в реальную клиническую практику [1, 2]. Риск-адаптированный принцип интенсивных блоковых схем позволил достичь показателя выживаемости больных лимфомой Беркитта в 88 % [3]. Тем не менее рецидивы и рефрактерные формы (р/р) НХЛ представляют собой нерешенную терапевтическую проблему, при которой применение всего арсенала таргетных и трансплантационных методов оказывается неэффективным [4, 5].

Терапия с применением Т-клеток с химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) постепенно становится стандартом лечения р/р В-клеточных НХЛ, расширяя терапевтические возможности для пациентов с неблагоприятным прогнозом, особенно при неэффективности 1 и более предшествующих линий терапии [6–9].

Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), CAR-T-терапия при агрессивных крупноклеточных лимфомах – диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ), лимфоме высокой степени злокачественности, первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфоме и трансформированной фолликулярной лимфоме – показана со 2-й линии у пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания или при рецидиве в течение 12 мес после 1-й линии терапии; в остальных случаях – с 3-й линии и позже. При фолликулярной лимфоме цитологических типов 1–3А CAR-T применяется с 3-й линии терапии; при мантийноклеточной лимфоме – в 3-й и более поздних линиях, как правило после ингибиторов тирозинкиназы Брутона [10, 11].

Согласно российским клиническим рекомендациям, CAR-T-терапия показана пациентам старше 18 лет с р/р формами агрессивных В-клеточных лимфом после неэффективности как минимум 2 линий системной терапии [12]. У больных с мутацией *TP53* и первичной рефрактерностью допускается более раннее использование – в составе 2-й линии [12]. Для фолликулярной лимфомы CAR-T рекомендуется как минимум после 2 линий системной терапии [13, 14]. При мантийноклеточной лимфоме CAR-T рассматривается в рецидиве/после 2 и более линий, но для подгруппы высокого риска с мутацией *TP53* допустима консолидация CAR-T уже в 1-й линии [15].

Эффективность анти-CD19 CAR-T при НХЛ продемонстрирована в нескольких крупных исследованиях (табл. 1). В последние годы CAR-T-терапия активно изучается у больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток вследствие возраста, соматического статуса. Во 2-й линии у таких больных анти-CD19

CAR-T-клетки применялись в исследованиях ALYCANTE (аксикабтаген цилолейсел) и PILOT (лисокабтаген маралейсел) [16, 17]. Хотя результаты проведения CAR-T-терапии у пациентов с р/р НХЛ выглядят обнадеживающими даже в крайне неблагоприятных группах, данные длительного наблюдения и реальной клинической практики показывают, что более половины больных в течение 12 мес после инфузии Т-клеток нуждаются в последующей терапии, а при раннем прогрессировании после CAR-T прогноз остается неблагоприятным [18–21]. Это смещает акцент на восприятие CAR-T-терапии как планируемого этапа комбинированного лечения, а не излечивающего подхода в режиме монотерапии.

Один из способов повысить полноту и длительность ответов на CAR-T-терапию – проведение bridge-терапии (BT) в интервале между лейкоцитаферезом и лимфодеплецией, направленной на достижение полного или частичного ответа до инфузии CAR-T-клеток [22]. Однако подходы к использованию BT дискуссионны и не стандартизированы. В крупных исследованиях условия применения BT существенно различались: от полного запрета до использования различных схем, в том числе многокомпонентных (см. табл. 1).

В отличие от традиционных схем лечения, CAR-T-терапия характеризуется сложной логистикой и многоэтапностью: проведение лейкоцитафереза с заготовкой аутологичных Т-клеток, их *ex vivo* генетическая модификация и экспансия, формуляция препарата, а также последующая лимфодеплетирующая химиотерапия перед инфузией (рис. 1). Производство CAR-T-препарата требует значительного времени, особенно при использовании коммерческих платформ, где время от лейкоцитафереза до введения клеточного продукта (от вены к вене) аутологичных CAR-T-клеток даже в рамках клинических исследований занимает 3–5 нед (см. табл. 1) [23]. В этот промежуток BT может быть необходима для контроля опухоли, лечения и профилактики осложнений заболевания. Так, в исследовании BELINDA медианное время от лейкоцитафереза до инфузии клеточного продукта составило 52 дня; при этом 25,9 % пациентов не получили препарат, в том числе вследствие прогрессирования заболевания и ухудшения состояния [24]. Реальные клинические данные показывают сопоставимые потери: 10–20 % кандидатов на CAR-T-терапию не достигают инфузии преимущественно из-за клинического ухудшения на фоне прогрессирования [25, 26]. Кроме BT, сокращению таких потерь может способствовать децентрализованное производство CAR-T-клеток непосредственно в медицинском учреждении, где проводится терапия, позволяющее упростить логистику и сократить время от лейкоцитафереза до введения готового препарата [27].

Таким образом, BT перед проведением CAR-T-терапии решает 2 ключевые задачи. Во-первых, у пациентов

**Таблица 1. Ключевые исследования CAR-T при В-клеточных неходжкинских лимфомах и использования bridge-терапии**  
 Table 1. Key studies of CAR-T in B-cell non-Hodgkin lymphomas and the use of bridging therapy

Источник Reference	Исследование (фаза) Trial (phase)	Инфузия/ аферез, n (%) Infusion/ apheresis, n (%)	Ме времени от афереза до инфузии (диапазон), дней apheresis to infusion (range), days	Препарат Medicament	Bridge- терапия, % Bridging therapy, %	Заблевание Disease	ЧОО/ПО, % POR/CR, %	Показатели наблюдения и выживаемости Follow-up and survival parameters
S.S. Neelapu и соавт., 2017; 2023 [6, 28] S.S. Neelapu et al., 2017; 2023 [6, 28]	ZUMA-1 (1/2)	101/111 (91)	28 (17–72)	axi-cel	0	ДВКЛ, ПМВКЛ, тФЛ DLBCL, PMBCL, tFL	82/54	MeH 63,1 мес; MeOB 25,8 мес; OB 5 лет – 42,6 %; BCC 5 лет – 51 %; сохраненный ответ – 31 % MeO 63,1 months; MeOS 25,8 months; 5 years OS – 42.6 %; 5 years DSS – 51 %; maintained response – 31 %
M. Wang и соавт., 2020; 2023; 2024 [29–31] M. Wang et al., 2020; 2023; 2024 [29–31]	ZUMA-2 (1/2)	68/74 (92)	27 (15–134)	brexu-cel	37 (ГКС, иБТК) 37 (GCS, iBTK)	МКЛ MCL	93/67	MeH 35,6 мес; MeOB 46,6 мес; MeБПВ 25,8 мес MeO 35.6 months; MeOS 46.6 months; MePFS 25.8 months
S.J. Schuster и соавт., 2019; 2021 [7, 32] S.J. Schuster et al., 2019; 2021 [7, 32]	JULIET (2)	115/167 (69)	54 (30–92)	tisa-cel	92 (ПХТ <sup>1</sup> ) 92 (PCT <sup>1</sup> )	ДВКЛ DLBCL	53/45	MeH 40,3 мес; MeOB 11,1 мес; OB 3 года – 36 %; MeБПВ 2,9 мес; БПВ 2 года – 33 % MeO 40.3 months; MeOS 11.1 months; 3 years OS – 36 %; MePFS 2.9 months; 2 years PFS – 33 %
J.S. Abramson и соавт., 2020; 2024 [8, 33] J.S. Abramson et al., 2020; 2024 [8, 33]	TRANSCEND NHL 001	269/344 (78)	37 (27–224)	liso-cel	59 (ПХТ <sup>2</sup> ) 59 (PCT <sup>2</sup> )	ДВКЛ, НГВСЛ, ПМВКЛ, тФЛ, ФЛ 3В DLBCL, HGBCL, PMBCL, tFL, FL 3B	73/53	MeH 19,9 мес; MeOB 27,3 мес; MeБПВ 6,8 мес; OB/БПВ/ВСС 2 года – 50,5/40,6/49,5 % MeO 19.9 months; MeOS 27.3 months; MePFS 6.8 months; 2 years OS/PFS/DSS – 50.5/40.6/49.5 %
C.A. Jacobson и соавт., 2022; S.S. Neelapu и соавт., 2024 [34, 35] C.A. Jacobson et al., 2022; S.S. Neelapu et al., 2024 [34, 35]	ZUMA-5 (2)	148/153	~28	axi-cel	4 (ПХТ <sup>3</sup> ) 4 (PCT <sup>3</sup> )	ФЛ (n = 124); ЛМЗ (n = 24) FL (n = 124); MZL (n = 24)	92/74	MeH 41,7 мес (ФЛ)/31,8 мес (ЛМЗ); MeБСВ 40,2 мес; БСВ 3 года – 54 %; MeOB н. д.; OB 3 года – 75 % MeO 41.7 months (FL)/31.8 months (MZL); MeEFS 40.2 months; 3 years EFS – 54 %; MeOS н. а.; 3 years OS – 75 %
N.H. Fowler и соавт., 2022; M. Dreyling и соавт., 2024 [36, 37] N.H. Fowler et al., 2022; M. Dreyling et al., 2024 [36, 37]	ELARA (2)	97/98 (99)	39 (27–145)	tisa-cel	45 (ПХТ <sup>4</sup> ) 45 (PCT <sup>4</sup> )	ФЛ FL	86/69	MeH 29 мес; MeOB н. д.; OB 2 года – 87,7 %; MeБПВ н. д.; БПВ 2 года – 57,4 % MeO 29 months; MeOS н. а.; 2 years OS – 87.7 %; MePFS н. а.; 2 years PFS – 57.4 %

Продолжение табл. 1  
Continuation of table 1

Источник Reference	Исследование (фаза) Trial (phase)	Инфузия/ аферез, <i>n</i> (%) Infusion/ apheresis, <i>n</i> (%)	Ме времени от афереза до инфузии (диапазон), дней to infusion (range), days	Препарат Medicament	Bridge- терапия, % Bridging therapy, %	Заболевание Disease	ЧОО/ПО, % POR/CR, %	Показатели наблюдения и выживаемости Follow-up and survival parameters
F.L. Locke и соавт., 2022 [38] F.L. Locke et al., 2022 [38]	ZUMA-7 (3)	170/180 (94)	29 (27–34)	axi-cel	36 (ГКС) 36 (GCS)	ДВКЛ ( <i>n</i> = 359: axi-cel – 180; ПХТ – 179) DLBCL ( <i>n</i> = 359: axi-cel – 180; PCT – 179)	83/65 vs 50/32	MeH 24,9 мес ( $p < 0,05$ ); axi-cel: ОВ 3 года – 61 %; МеБСВ 8,3 мес; БСВ 2 года – 41 %; ПХТ: ОВ 3 года – 52 %; МеБСВ 2 мес; БСВ 2 года – 16 % MeO 24,9 months ( $p < 0,05$ ); axi-cel: 3-year OS – 61 %; MeEFS 8,3 months; 2-year EFS – 41 %; PCT: 3-year OS – 52 %; MeEFS 2 months; 2-year EFS – 16 %
F. Morschhauser и соавт., 2024 [39] F. Morschhauser et al., 2024 [39]	TRANSCEND FL (2)	130/139 (94)	49 (41–55)	liso-cel	38 (ПХТ5) 38 (PCT5)	ФЛ FL	97/94	MeH 18,9 мес; MeOV н. д.; ОВ 1 год – 93 %; МеБПВ н. д.; БПВ 1 год – 83 % MeO 18,9 months; MeOS n. a.; 1 year OS – 93 %; MePFS n. a.; 1 year PFS – 83 %
M. Kamdar и соавт., 2022; 2025; J.S. Abramson и соавт., 2023 [40–42] M. Kamdar et al., 2022; 2025; J.S. Abramson et al., 2023 [40–42]	TRANSFORM (3)	89/92 (97)	36 (25–91)	liso-cel	63 (ПХТ6) 63 (PCT6)	ДВКЛ ( <i>n</i> = 184: liso-cel – 92; ПХТ – 92) DLBCL ( <i>n</i> = 184: liso-cel – 92; PCT – 92)	87/74 vs 49/43	MeH 33,9 мес ( $p < 0,05$ ); liso-cel: MeOV: н. д.; МеБПВ: н. д.; ОВ 3 года – 63 %; БПВ 3 года – 51 %; ПХТ: MeOV н. д.; МеБПВ 6,2 мес; ОВ 3 года – 52 %; БПВ 3 года – 26,5 % (66 % получили liso-cel) MeO 33,9 months ( $p < 0,05$ ); liso-cel: MeOS: n. a.; MePFS: n. a.; 3-year OS – 63 %; 3-year PFS – 51 %; PCT: MeOS n. a.; MePFS 6,2 months; 3-year OS – 52 %; 3-year PFS – 26,5 % (66 % received liso-cel)
M.R. Bishop и соавт., 2022 [24] M.R. Bishop et al., 2022 [24]	BELINDA (3)	155/162 (96)	52 (31–135)	tisa-cel	83 (ПХТ7) 83 (PCT7)	ДВКЛ, ПМВКЛ, тФЛ ( <i>n</i> = 322: tisa-cel – 162; ПХТ – 160) DLBCL, PMBCL, тFL ( <i>n</i> = 322: tisa-cel – 162; PCT – 160)	46/28 vs 43/27	MeH 10 мес; MeOV н. д.; МеБСВ 3 мес в обеих группах (ОР 1,07 (95 % ДИ 0,82–1,40); $p = 0,61$ ) (50,6 % из групп ПХТ в дальнейшем перешли на tisa-cel) MeO 10 months; MeOS n. a.; MePFS 3 months in both groups (HR 1.07 (95 % CI 0.82–1.40); $p = 0.61$ ) (50.6 % of the PCT group subsequently switched to tisa-cel)

Окончание табл. 1  
End of table 1

Источник Reference	Исследование (фаза) Trial (phase)	Инфузия/ аферез, л (%) Infusion/ apheresis, l (%)	Ме времени до афереза (диапазон), дней Me time from apheresis to infusion (range), days	Препарат Medicament	Bridge- терапия, % Bridging therapy, %	Заблевание Disease	ЧОО/ПО, % РОК/СР, %	Показатели наблюдения и выживаемости Follow-up and survival parameters
-----------------------	---	--	---	------------------------	---	-----------------------	------------------------	--

**Примечание.** Ме — медиана; ЧОО — частичный объективный ответ; ПО — полный ответ; axi-cel (axicabtagene ciloleucel) — аксикабтаген цилолеуцел; tisa-cel (tisagenlecleucel) — тисагенлеклеуцел; iso-cel (isocabtagene maraleucel) — лисокабтаген маралеуцел; brexi-cel (brexixabtagene autoleucel) — брексивкабтаген аутолеуцел; ГКС — глюкокортикостероид; иБТК — ингибитор тирозинкиназы Брутона; ПХТ — полихимиотерапия; ПХТ<sup>2</sup> — комбинация ритуксимаба, гемцитабина, эпопозида, глюкокортикостероидов, цисплатина, цитарабина, ибрутиниба, леналидомида; ПХТ<sup>3</sup> — комбинация ритуксимаба, гемцитабина, оксалиплатина, эпопозида, ифосфамида, бендамустина, леналидомида, брентуксимаба ведотина, ибрутиниба; ПХТ<sup>4</sup> — комбинация глюкокортикостероидов, ритуксимаба, бендамустина, эпопозида, ифосфамида, карбоплатина, митоксантрона, циклофосфамида, флударабина, ибрутиниба; ПХТ<sup>5</sup> — ритуксимаб + гемцитабин + оксалиплатин; ПХТ<sup>6</sup> — R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx; R-GemOx; ДВКЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; ПМВКЛ — первичная медиастинная (тимическая) В-клеточная крупноклеточная лимфома; тФЛ — трансформированная фолликулярная лимфома; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны; МеН — медиана наблюдения; ОВ — общая выживаемость; ВСС — выживаемость, специфичная для заблевания, исключая случаи смерти, не связанные с прогрессирующим заблеванием; БПВ — беспрогрессирующая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; н. д. — не достигнуто; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

Note. Me — median; POR — partial objective response; CR — complete response; axi-cel — axicabtagene ciloleucel; tisa-cel — tisagenlecleucel; iso-cel — isocabtagene maraleucel; brexi-cel — brexixabtagene autoleucel; GCS — glucocorticosteroid; iBTK — Bruton tyrosine kinase inhibitor; PCT — combinations of rituximab, gemcitabine, etoposide, glucocorticosteroids, cisplatin, cytarabine, ibritinib, lenalidomide; PCT<sup>2</sup> — combinations of rituximab, gemcitabine, oxaliplatin, glucocorticosteroids, bendamustine, lenalidomide, brentuximab vedotin, ibritinib; PCT<sup>3</sup> — combinations of rituximab, gemcitabine, oxaliplatin, mitoxantrone, cyclophosphamide, fludarabine, ibritinib; PCT<sup>4</sup> — rituximab, gemcitabine, oxaliplatin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, bendamustine, radiation therapy; PCT<sup>5</sup> — rituximab + gemcitabine + oxaliplatin; PCT<sup>6</sup> — R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-GemOx; DLBCL — diffuse large B-cell lymphoma; PMBCL — primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma; tFL — transformed follicular lymphoma; MCL — mantle cell lymphoma; HG-BCL — high-grade B-cell lymphoma; FL 3B — follicular lymphoma, cytologic type 3B; FL — follicular lymphoma; MZL — marginal zone lymphoma; MeO — median follow-up; OS — overall survival; DSS — disease-specific survival, excluding deaths not related to disease progression; PFS — progression-free survival; EFS — event-free survival; n. a. — not achieved; HR — hazard ratio; CI — confidence interval.

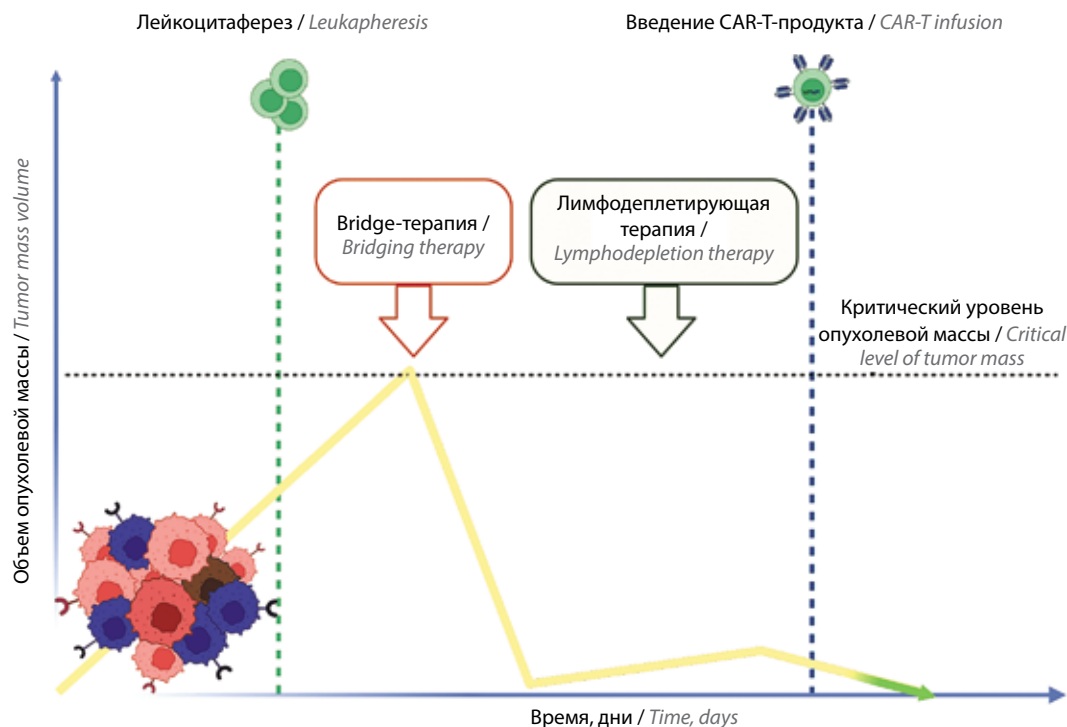


Рис. 1. Этапы проведения CAR-T-терапии (схема создана с использованием сервиса BioRender.com)

Fig. 1. Stages of CAR-T therapy (diagram created using the BioRender.com service)

с агрессивными и быстро прогрессирующими В-клеточными НХЛ она обеспечивает терапевтическое окно, необходимое для завершения производства клеточного продукта и подготовки к инфузии. Во-вторых, ВТ способствует снижению опухолевой массы, что, в свою очередь, может повысить эффективность CAR-T-клеточной терапии.

В международной клинической практике ВТ рассматривается как неотъемлемый этап лечения при применении коммерческих CAR-T-препаратов. Согласно данным NCCN, ВТ проводится по клиническим показаниям на этапе ожидания/производства CAR-T. Рекомендуется проведение 1–2 циклов одной из системных программ, включающих ДНА-платину ± ритуксимаб, GDP ± ритуксимаб, GemOx ± ритуксимаб, ICE ± ритуксимаб, полатузумаб ведотин ± ритуксимаб ± бендамустин; в отдельных случаях может рассматриваться локальная лучевая терапия (ЛТ) [10]. В рекомендациях Европейского общества трансплантации крови и костного мозга и Европейской гематологической ассоциации подчеркивается необходимость планирования ВТ в тесном взаимодействии с центром, осуществляющим проведение CAR-T-терапии, особенно в случаях значительного временного интервала между лейкоцитаферезом и инфузией клеток [43]. Рекомендовано начинать ВТ после лейкоцитафереза; при этом большинство протоколов не допускают ее проведение в течение 2 нед до лимфодеплеции, чтобы обеспечить адекватное гематологическое восстановление и избежать возможного угнетающего влияния цитостатиков на количество и функциональную актив-

ность Т-клеток [44]. В российских клинических рекомендациях допускается использование ЛТ в качестве ВТ для контроля заболевания до инфузии CAR-T-клеток [12].

Как в клинических исследованиях, так и в реальной практике отсутствуют единые стандарты проведения ВТ. Решение о ее назначении, как правило, принимается индивидуально лечащим врачом. При этом существуют различия в критериях отбора пациентов, частоте применения, выборе режимов и определении оптимального тайминга относительно лейкоцитафереза и лимфодеплетирующей терапии. Такая вариативность затрудняет прямое сопоставление результатов исследований и формирование унифицированных рекомендаций.

В настоящем обзоре представлены и систематизированы доступные данные об эффективности и безопасности ВТ, обсуждаются критерии отбора пациентов с НХЛ, а также рассматриваются основные типы ВТ и принципы их выбора.

### Безопасность и эффективность bridge-терапии

Варианты ВТ включают ЛТ, иммуно-, химио- и/или таргетную терапию, а также их комбинации. Выбор режима ВТ не стандартизирован и, как правило, определяется индивидуально с учетом времени до инфузии CAR-T-клеток, скорости прогрессирования заболевания, тяжести состояния пациента и предшествующей терапии. Также важно учитывать риск цитопении и инфекционных осложнений на фоне ВТ,

которые могут отсрочить начало лимфодеплеции или инфузии CAR-T-клеток.

В ретроспективном исследовании 2023 г. ( $n = 375$ ) показано, что проведение ВТ безопасно, а достижение частичного или полного ответа на ее этапе ассоциировано со снижением риска прогрессирования/смерти после анти-CD19 CAR-T на 42 % [22]. Результаты некоторых других работ не столь однозначны. В ретроспективном исследовании с участием когорты пациентов с р/р ДВКЛ, получавших аксикабтаген цилолейцел ( $n = 276$ ), ВТ на основе химиотерапии (платино-/гемцитабинсодержащие режимы), ассоциировано со значительно худшими показателями общей выживаемости (ОВ) по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших ВТ ( $p = 0,001$ ) [45]. Сходные результаты получены в другой многоцентровой когорте, получавшей аксикабтаген цилолейцел ( $n = 148$ ) [46]. Однако при прямом сравнении групп следует помнить, что пациенты с изначально неблагоприятным прогнозом чаще получали ВТ, что могло повлиять на интерпретацию результатов [45, 46]. Противоречивость данных подчеркивает сложность оценки роли ВТ, что свидетельствует о необходимости ее дальнейшего изучения в рамках стандартизированных проспективных исследований.

Накопленные данные ретроспективных и многоцентровых когорт показывают, что ключевыми детерминантами благоприятных исходов после CAR-T являются достижение частичного или полного ответа к моменту лимфодеплеции и соблюдение оптимального тайминга, тогда как вид ВТ имеет второстепенное значение и должен определяться с учетом нозологической формы, опухолевой нагрузки и переносимости терапии [22, 47].

### Лучевая терапия

Лучевая терапия в качестве ВТ позволяет быстро уменьшить объем опухолевой массы, облегчить симптомы заболевания или снизить угрозу органной дисфункции, включая компрессию жизненно важных структур [48]. Помимо прямого цитотоксического эффекта, ЛТ может повышать иммуногенность опухоли путем усиления презентации антигенов, а также ремоделирования опухолевого микроокружения, что может способствовать последующему Т-клеточному ответу [49, 50]. Выбор дозы и режима фракционирования определяется индивидуально с учетом локализации поражения, вовлечения костного мозга и ожидаемых сроков начала лимфодеплеции. Ключевые принципы включают минимизацию облучения костномозговых пространств и избегание режимов, вызывающих длительную миелосупрессию [43].

В многоцентровом исследовании ILROG ( $n = 172$ ), включившем больных ДВКЛ ( $n = 122$ ), трансформированной фолликулярной лимфомой ( $n = 32$ ), первичной медиастинальной (тимической) В-клеточной крупноклеточной лимфомой ( $n = 13$ ), мантийнокле-

точной лимфомой ( $n = 3$ ), ДВКЛ, богатой Т-клетками ( $n = 1$ ), лимфомой Беркитта ( $n = 1$ ), применение ЛТ сопровождалось приемлемым профилем безопасности (токсичность ЛТ  $\geq$  III степени – 2 %) и ожидаемой частотой иммунных осложнений после инфузии CAR-T (синдром выброса цитокинов  $\geq$  III степени – 9 %; нейротоксический синдром, ассоциированный с иммунными клетками,  $\geq$  III степени – 24 %). При медиане наблюдения 31,3 мес 2-летние беспродвижная выживаемость (БПВ) и ОВ составили 38 и 53 % соответственно [51]. Ключевым наблюдением стала ассоциация облучения всех метаболически активных очагов и/или нормализация уровня лактатдегидрогеназы после ЛТ с более благоприятными онкологическими исходами, что поддерживает стратегию максимальной циторедукции при допустимом риске миелосупрессии [51]. В одноцентровых исследованиях продемонстрированы сходные результаты. При включении когорты больных с bulky и распространенными стадиями проведение ЛТ на все очаги поражения ассоциировалось с улучшением показателей выживаемости по сравнению с фокальной ЛТ при сохранении низкого уровня токсичности. При этом показатели ответа на CAR-T сопоставимы с ожидаемыми для соответствующей когорты и примененного клеточного продукта [52, 53].

### Системная терапия

Платино-/гемцитабинсодержащие режимы (ICE, DNA/DHAP, GDP, GemOx и др.) остаются наиболее распространенным системным подходом при ДВКЛ/лимфоме высокой степени злокачественности/трансформированной фолликулярной лимфоме и обеспечивают быстрое снижение опухолевой массы; они разрешены в ключевых исследованиях в качестве 2-й линии терапии (см. табл. 1) [8, 24, 36, 40]. Однако их использование часто сопровождается выраженной миелосупрессией и инфекционными осложнениями, что может задержать начало лимфодеплеции [46, 47, 54]. Кроме того, многие пациенты, направленные на CAR-T-терапию, ранее уже получали аналогичные схемы без стойкого эффекта, что ставит под сомнение целесообразность их повторного применения.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона, прежде всего ибрутиниб, занимают важное место в качестве системной ВТ, особенно при мантийноклеточной лимфоме и non-GCB ДВКЛ [29, 55–57]. Доклинические и трансляционные данные свидетельствуют, что ибрутиниб положительно влияет на Т-клетки, улучшая свойства итогового CAR-T-продукта. При хроническом лимфолейкозе терапия ибрутинибом до лейкоцитафереза привела к уменьшению признаков истощения Т-клеток и повышению их способности к пролиферации и цитотоксичности [58]. Добавление ибрутиниба в культуру клеток при получении CAR-T *ex vivo* также способствовало экспансии клеток и снижало их уровень истощения [59]. В проспективных клинических исследованиях комбинация анти-CD19

CAR-T с ибрутинибом демонстрировала приемлемый профиль безопасности и признаки фармакологической синергии – более выраженную экспансию и персистенцию CAR-T-клеток. Это подтверждает рациональность применения ибрутиниба в качестве ВТ при лимфомах, чувствительных к терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона [57, 60].

Антитело-конъюгат полатузумаб ведотин, нацеленный на CD79b, демонстрирует быстрые и клинически значимые ответы у больных р/р ДВКЛ, поэтому применяется как ВТ перед инфузией CAR-T-клеток, как правило в составе режима Pola-R с добавлением или исключением бендамустина [61–63]. В исследованиях, в которых оценивалась эффективность полатузумабсодержащих режимов ВТ, отмечены достижение ответа после 1–2 циклов терапии и успешное проведение последующей CAR-T-терапии [64, 65]. Ключевой нюанс – влияние бендамустина на качество Т-клеточного пула. В современных обзорах по подготовке к CAR-T подчеркивается, что бендамустин может ухудшать функциональные характеристики Т-клеток, поэтому его не рекомендуют применять перед лейкоцитаферезом [10, 66]. Это подтверждено результатами многоцентрового исследования, в котором применение бендамустина в течение <9 мес до лейкоцитафереза у больных р/р ДВКЛ ассоциировалось с худшими исходами после анти-CD19 CAR-T-терапии [67]. В то же время применение бендамустина после лейкоцитафереза ( $n = 243$ ) не оказало отрицательного влияния на эффективность CAR-T: 12-месячные ОВ/БПВ и экспансия CAR-T-клеток были сопоставимы с контрольными группами [68].

Иммунотерапевтические препараты потенциально способны обеспечить значимый противоопухолевый ответ при существенно меньшей миелосупрессии по сравнению с химиотерапией. Накопленные клинические данные свидетельствуют, что предшествующее лечение биспецифическими антителами CD20×CD3 не снижает эффективность последующей CD19-направленной CAR-T-терапии [69, 70]. Зарегистрированы проспективные исследования по применению биспецифических антител в качестве монотерапии или в составе комбинированной ВТ с химиопрепаратами и/или полатузумабом ведотином при НХЛ (PORTAL (NCT06071871), Glofit-CART (NCT06567366)). Предварительные результаты подтверждают осуществимость такого подхода и управляемый профиль токсичности [71].

С биологической точки зрения остается открытым вопрос, влияет ли экспозиция CD20×CD3-биспецифических антител в окне между лейкоцитаферезом и инфузией на эффективность последующей CAR-T-терапии. Данные при ДВКЛ пока ограничены, а выводы преимущественно основаны на ретроспективных клинико-корреляционных сериях. Более детально эта тема изучена при множественной миеломе, где ВТ биспецифическими антителами до анти-BCMA CAR-T

изучена подробнее. Результаты исследований показали, что применение анти-BCMA биспецифических антител до инфузии анти-BCMA CAR-T-клеток позволяет удерживать контроль заболевания и, несмотря на сдвиги в субпопуляционном составе CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клеток, не ухудшает их цитотоксический потенциал [72, 73]. В отличие от множественной миеломы, при ДВКЛ мишени терапии различаются (CD20 и CD19), что теоретически снижает риск антигенной конкуренции, однако требует отдельного подтверждения в будущих проспективных исследованиях.

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ингибиторы PD-1/PD-L1) не рекомендуется использовать в качестве ВТ [74]. В частности, назначение дурвалумаба до инфузии CAR-T сопровождалось ранним повышением уровня растворимого PD-L1, что *in vitro* приводило к дозозависимому угнетению эффекторной функции CAR-T-клеток, а *in vivo* коррелировало с замедленной экспансией CAR-T-клеток и снижением концентраций провоспалительных цитокинов в крови, что ассоциировалось с меньшей эффективностью CAR-T-терапии [75]. В то же время после инфузии CAR-T-клеток блокада PD-1/PD-L1 может быть безопасной и теоретически способной усилить противоопухолевый ответ, однако опубликованные результаты остаются разнородными, а убедительных данных об улучшении исходов пока нет [76, 77].

Остается спорным вопрос о целесообразности назначения иммунной ВТ, направленной на тот же антиген, что и предстоящая CAR-T. В исследовании LOTIS-2 и ряде когорт часть пациентов после терапии лонкастуксимабом тезирином (анти-CD19 антитело-конъюгат) успешно получила последующую CD19-направленную CAR-T-терапию и достигла клинических ответов [78]. Иницированы проспективные исследования, в которых напрямую оценивается применение лонкастуксимаба с ритуксимабом в качестве ВТ перед анти-CD19 CAR-T (CORAL (NCT06788964, США)). Леналидомид остается мягкой системной опцией, особенно у больных non-GCB ДВКЛ [79, 80]. Комбинация тафаситамаба с леналидомидом (L-MIND) у пациентов с р/р ДВКЛ, не являющихся кандидатами на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, позволила достичь полного ответа в 41 % случаев, медианы БПВ и ОВ 11,6 и 33,5 мес соответственно [81]. Данные реальной практики не подтвердили опасений по поводу утраты экспрессии CD19 после терапии тафаситамабом [82, 83]. Тем не менее доказательная база в отношении использования комбинации тафаситамаба и леналидомида в качестве ВТ перед анти-CD19 CAR-T ограничена, и проведение проспективных исследований в этой области представляется целесообразным.

Глюкокортикостероиды и малые дозы цитостатиков – еще один инструмент ВТ, позволяющий быстро купировать симптомы заболевания [84]. Такая ВТ широко используется в реальной практике как контролируемый

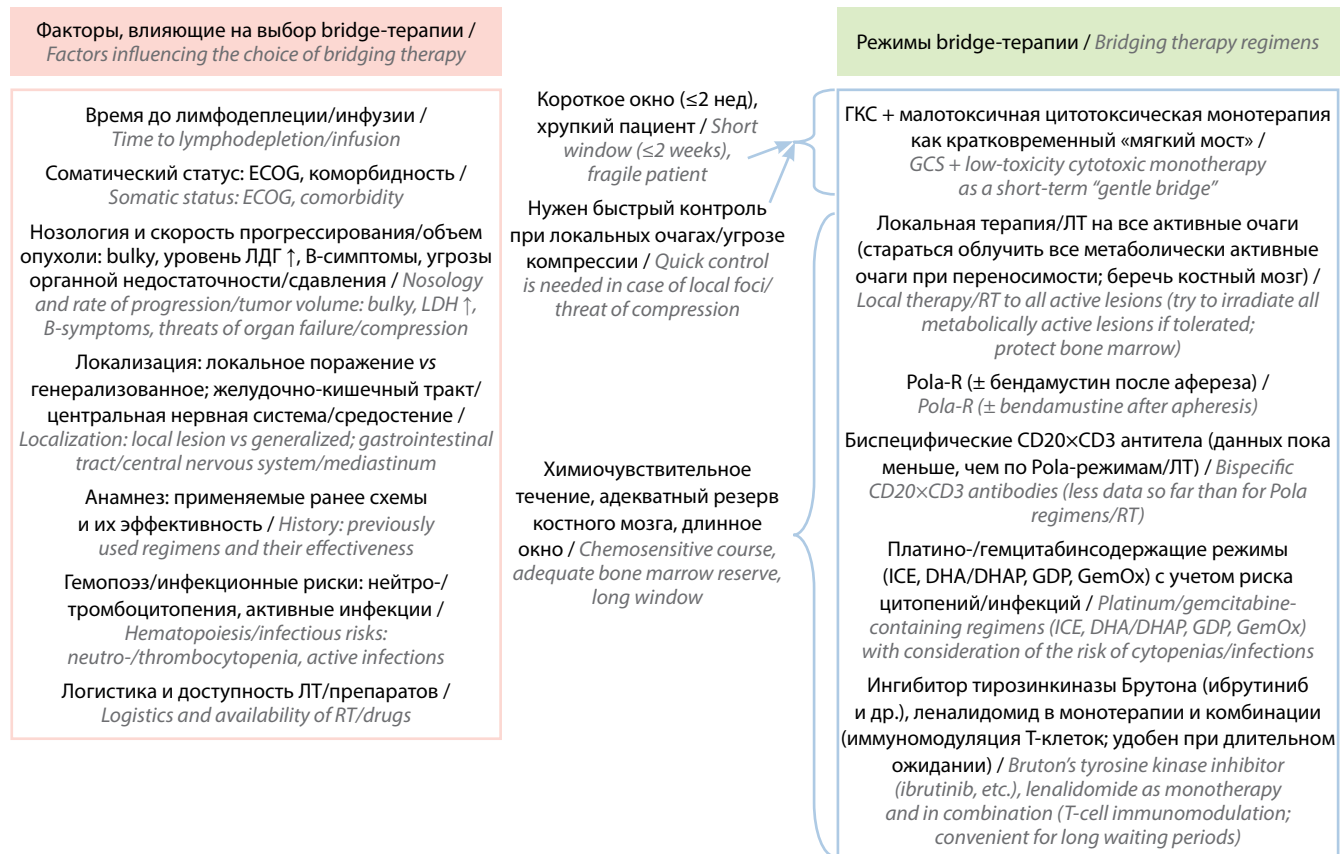
по токсичности вариант, обеспечивающий кратковременный противоопухолевый эффект [22]. Однако длительное применение данных препаратов в высоких дозах может оказывать угнетающее воздействие на пул Т-клеток и повышать риск инфекционных осложнений, что требует умеренного применения глюкокортикостероидов в случае реальной клинической необходимости.

### Заключение

Несмотря на растущее число публикаций, доказательная база применения различных вариантов ВТ остается ограниченной. Большинство работ – ретроспективные и малочисленные исследования на гетерогенных когортах пациентов с различными нозологиями, линиями терапии, статусом заболевания, типом CAR-T-препарата, тактикой ВТ и несопоставимыми конечными точками. Остается высокий риск систематических ошибок: более тяжелым пациентам чаще назначается ВТ; пациенты, не дожившие до инфузии, часто исключаются из анализа эффективности, а различия между центрами (в логистике, доступности препаратов, сроках лейкоцитафереза и лимфодеплеции) создают дополнительный селекционный эффект. Все

это препятствует прямому сравнению режимов ВТ и крайне осложняет интерпретацию результатов.

Клиническая реальность такова, что потребность в ВТ возникает часто, особенно при длительном ожидании препарата после лейкоцитафереза, агрессивном и быстро прогрессирующем течении болезни, bulky с клинической картиной компрессии. Совокупность данных указывает на 2 ключевые закономерности: потребность в ВТ и отсутствие ответа на нее ассоциированы с худшими исходами после CAR-T, тогда как достижение полного/частичного ответа на этапе ВТ увеличивает БПВ/ОВ. Следовательно, если позволяет клиническая ситуация, при ожидаемом интервале от лейкоцитафереза до лимфодеплеции более 3–4 нед целесообразно рассмотреть активные и потенциально наиболее эффективные варианты ВТ. Из этого вытекает логика планирования ВТ: ее цель – быстро и безопасно взять под контроль заболевание, не создавая дополнительных рисков на этапе лимфодеплеции и инфузии CAR-T-клеток. Главное при этом – точное понимание сроков между этапами афереза, лимфодеплеции и инфузии, а также персонифицированный выбор режима ВТ с учетом нозологии, соматического статуса и истории предшествующей терапии (рис. 2).



**Рис. 2.** Многофакторный выбор bridge-терапии перед CAR-T: клинические факторы и варианты режимов (схема создана с использованием сервиса BioRender.com). ЛТ – лучевая терапия; ECOG – шкала оценки общего состояния Восточной кооперативной онкологической группы; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГКС – глюкокортикостероид

**Fig. 2.** Multifactorial choice of bridging therapy before CAR-T: clinical factors and regimens (flow chart generated using BioRender.com). RT – radiation therapy; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH – lactate dehydrogenase; GCS – glucocorticosteroid

Для создания оптимального алгоритма выбора ВТ требуются структурированные проспективные исследования и стандартизация отчетности. Однако уже сейчас

системное планирование ВТ — один из немногих управляемых инструментов, способных улучшить результаты CAR-T терапии у больных агрессивными НХЛ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С. и др. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2016;9(4):420–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437  
Valiev T.T., Popa A.V., Levashov A.S. et al. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25-year clinical experience. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2016;9(4):420–37. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-420-437
2. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(1):46–56. DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56  
Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of concepts for diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2014;7(1):46–56. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-1-46-56
3. Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых БПЛ-М-04: промежуточные результаты. Гематология и трансфузиология 2006;51(6):3–11.  
Baryakh E.A., Kremetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short, high-intensity protocol for the treatment of adult Burkitt-like lymphoma, BPL-M-04: interim results. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2006;51(6): 3–11. (In Russ.).
4. Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А. и др. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014;7(2):175–83. DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-2-175-183  
Valiyev T.T., Baryakh E.A., Zeynalova P.A. et al. Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma in children, adolescents, and young adults. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2014;7(2):175–83. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2014-7-2-175-183
5. Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. Онкогематология 2018;13(2):21–31.  
DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31  
Valiev T.T. Clinical characteristics and treatment results of pediatric relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(2):21–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-21-31
6. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L. et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377(26):2531–44.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
7. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2019;380(1):45–56.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1804980
8. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020;396(10254):839–52.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
9. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Шекина А.Е. и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопрлиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология 2022;67(1):8–28.  
DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28  
Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology 2022;67(1):8–28. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28
10. B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2025. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> (accessed 29.09.2025)
11. Goyco Vera D., Waghela H., Nuh M. et al. Approved CAR-T therapies have reproducible efficacy and safety in clinical practice. Hum Vaccin Immunother 2024;20(1):2378543.  
DOI: 10.1080/21645515.2024.2378543
12. Клинические рекомендации. Агрессивные нефоликулярные лимфомы — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов *c-MYC* и *BCL2/BCL6*, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны, лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома. Ассоциация онкологов России; Национальное гематологическое общество; Национальное общество детских гематологов и онкологов; Российское общество онкогематологов. 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/агрессивные-нефоликулярные-лимфомы-кр-рф-2024/18464> (дата обращения: 28.09.2025)  
Clinical guidelines. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with *c-MYC* and *BCL2/BCL6* gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, mediastinal gray zone lymphoma, Burkitt's lymphoma, plasmablastic lymphoma. Association of Oncologists of Russia; National Hematological Society; National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; Russian Oncohematology Society. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/агрессивные-нефоликулярные-лимфомы-кр-рф-2024/18464> (accessed 28.09.2025) (In Russ.)
13. Клинические рекомендации. Фолликулярная лимфома. Ассоциация онкологов России; Национальное общество детских гематологов и онкологов; Российское общество онкогематологов; Национальное гематологическое общество. 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/фолликулярная-лимфома-кр-рф-2024/18410> (дата обращения: 28.09.2025)  
Clinical guidelines. Follicular lymphoma. Association of Oncologists of Russia; National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; Russian Oncohematology Society; National Hematological Society. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/фолликулярная-лимфома-кр-рф-2024/18410> (accessed 28.09.2025) (In Russ.)
14. Смольянинова А.К., Алешина О.А., Боголюбова А.В., Звонков Е.Е. Новые стратегии в лечении рефрактерных форм и рецидивов фолликулярной лимфомы: терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Гематология и трансфузиология 2025;70(2):252–63. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-2-252-263  
Smolyaninova A.K., Aleshina O.A., Bogolyubova A.V., Zvonkov E.E. New strategies in the treatment of refractory forms and relapses

- of follicular lymphoma: CAR T-cell therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2025;70(2):252–63 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-2-252-263
15. Клинические рекомендации. Лимфома из клеток мантии. Национальное гематологическое общество; Российское профессиональное общество онкогематологов; Ассоциация онкологов России. 2024. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/лимфома-из-клеток-мантии-кр-рф-2024/18290> (дата обращения: 28.09.2025)  
Clinical guidelines. Mantle cell lymphoma. National Hematological Society; Russian Oncohematology Society; Association of Oncologists of Russia. 2024. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/лимфома-из-клеток-мантии-кр-рф-2024/18290> (accessed 28.09.2025) (In Russ.)
  16. Houot R., Bachy E., Cartron G. et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(10):2593–601. DOI: 10.1038/s41591-023-02572-5
  17. Sehgal A., Hoda D., Riedell P.A. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1066–77. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00339-4
  18. Iacoboni G., Iraola-Truchuelo J., O'Reilly M. et al. Treatment outcomes in patients with large B-cell lymphoma after progression to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *HemaSphere* 2024;8(5):e62. DOI: 10.1002/hem3.62
  19. Zinzi A., Gaio M., Liguori V. et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: a definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. *Pharmacol Res* 2023;190:106742. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106742
  20. Jalbert J.J., Wu N., Chen C.I. et al. Real-world treatment patterns after CD19-directed CAR T cell therapy among patients with diffuse large B cell lymphoma. *Adv Ther* 2022;39(6):2630–40. DOI: 10.1007/s12325-022-02087-4
  21. Kharfan-Dabaja M.A., Reljic T., Mohty R. et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma progressing or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Transplant Cell Ther* 2025;S2666636725013739. DOI: 10.1016/j.jtct.2025.08.008
  22. Roddie C., Neill L., Osborne W. et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2023;7(12):2872–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009019
  23. Locke F.L., Siddiqi T., Jacobson C.A. et al. Impact of vein-to-vein time in patients with R/R LBCL treated with axicabtagene ciloleucel. *Blood Adv* 2025;9(11):2663–76. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013656
  24. Bishop M.R., Dickinson M., Purtil D. et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596
  25. Bachy E., Le Gouill 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):2145–54. DOI: 10.1038/s41591-022-01969-y
  26. Kuhn A., Roddie C., Kirkwood A.A. et al. A national service for delivering CD19 CAR-T in large B-cell lymphoma – the UK real-world experience. *Br J Haematol* 2022;198(3):492–502. DOI: 10.1111/bjh.18209
  27. Maschan M., Caimi P.F., Reese-Koc J. et al. Multiple site place-of-care manufactured anti-CD19 CAR-T cells induce high remission rates in B-cell malignancy patients. *Nat Commun* 2021;12(1):7200. DOI: 10.1038/s41467-021-27312-6
  28. Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A. et al. Five-year follow-up supports curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1). *Blood* 2023;141(19):2307–15. DOI: 10.1182/blood.2022018893
  29. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382(14):1331–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1914347
  30. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. *J Clin Oncol* 2023;41(3):555–67. DOI: 10.1200/JCO.21.02370
  31. Wang M., Goy A., Munoz J. et al. Five-year outcomes of patients (pts) with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (R/R MCL) treated with brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) in ZUMA-2 cohorts 1 and 2. *Blood* 2024;144(Suppl 1):4388. DOI: 10.1182/blood-2024-198018
  32. Schuster S.J., Tam C.S., Borchmann P. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(10):1403–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00375-2
  33. Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* 2024;143(5):404–16. DOI: 10.1182/blood.2023020854
  34. Jacobson C.A., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):91–103. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00591-X
  35. Neelapu S.S., Chavez J.C., Sehgal A.R. et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 2024;143(6):496–506. DOI: 10.1182/blood.2023021243
  36. Fowler N.H., Dickinson M., Dreyling M. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28(2):325–32. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
  37. Dreyling M., Fowler N.H., Dickinson M. et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood* 2024;143(17):1713–25. DOI: 10.1182/blood.2023021567
  38. Locke F.L., Miklos D.B., Jacobson C.A. 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
  39. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M.L. et al. Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med* 2024;30(8):2199–207. DOI: 10.1038/s41591-024-02986-9
  40. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10343):2294–308. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6
  41. Abramson J.S., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141(14):1675–84. DOI: 10.1182/blood.2022018730
  42. Kamdar M., Solomon S.R., Arnason J. et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. *J Clin Oncol* 2025;43(24):2671–8. DOI: 10.1200/JCO-25-00399
  43. Hayden P.J., Roddie C., Bader P. et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 2022;33(3):259–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.12.003
  44. Thieblemont C., Borchmann P. Bridging chemotherapy: relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma. In: *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Eds.: N. Kröger, J. Gribben, C. Chabannon et al. Cham: Springer International Publishing, 2022. Pp. 119–122.

45. Jain M.D., Jacobs M.T., Nastoupil L.J. et al. Characteristics and outcomes of patients receiving bridging therapy while awaiting manufacture of standard of care axicabtagene ciloleucel CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR-T Consortium. *Blood* 2019;134(Suppl\_1):245. DOI: 10.1182/blood-2019-129624
46. Pinnix C.C., Gunther J.R., Dabaja B.S. et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020;4(13):2871–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001837
47. Amini L., Silbert S.K., Maude S.L. et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):342–55. DOI: 10.1038/s41571-022-00607-3
48. Wallington D.G., Imber B.S., Scordo M. et al. The role of radiotherapy in lymphoma patients undergoing CAR T therapy: past, present, and future. *Semin Radiat Oncol* 2025;35(1):99–109. DOI: 10.1016/j.semradonc.2024.10.005
49. Kostopoulos N., Costabile F., Krimitzia E. et al. Local radiation enhances systemic CAR T-cell efficacy by augmenting antigen crosspresentation and T-cell infiltration. *Blood Adv* 2024;8(24):6308–20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024012599
50. Parikh R.R., Milgrom S.A., Campbell B.A. Pushing the CART to the finish line: integrating radiation therapy into chimeric antigen receptor T-cell therapy programs to improve outcomes for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2024;118(5):1152–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.076
51. Yegya-Raman N., Plastaras J.P., Wright C.M. et al. Bridging radiotherapy before chimeric antigen receptor T cells for B-cell lymphomas: an ILROG multicenter study. *Blood Adv* 2025;9(13):3293–303. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025015855
52. Manzar G.S., Pinnix C.C., Dudzinski S.O. et al. Outcomes with bridging radiation therapy prior to chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with aggressive large B-cell lymphomas. *Front Immunol* 2025;16:1517348. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1517348
53. Wright C.M., LaRiviere M.J., Baron J.A. et al. Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;108(1):178–88. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.014
54. Sesques P., Ferrant E., Safar V. et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol* 2020;95(11):1324–33.
55. Munoz J.L., Wang Y., Jain P., Wang M. BTK inhibitors and CAR T-cell therapy in treating mantle cell lymphoma—finding a dancing partner. *Curr Oncol Rep* 2022;24(10):1299–311. DOI: 10.1007/s11912-022-01286-0
56. Herbaux C., Bret C., Bachy E. et al. Brexucabtagene autoleucel in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, intention-to-treat use in the DESCAR-T registry. *Haematologica* 2024;109(11):3745–50. DOI: 10.3324/haematol.2023.284786
57. Minson A., Hamad N., Cheah C.Y. et al. CAR T cells and time-limited ibrutinib as treatment for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the phase 2 TARMAC study. *Blood* 2024;143(8):673–84. DOI: 10.1182/blood.2023021306
58. Fraietta J.A., Beckwith K.A., Patel P.R. et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia. *Blood* 2016;127(9):1117–27. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679134
59. Fan F., Yoo H.J., Stock S. et al. Ibrutinib for improved chimeric antigen receptor T-cell production for chronic lymphocytic leukemia patients. *Int J Cancer* 2021;148(2):419–28. DOI: 10.1002/ijc.33212
60. Gill S., Vides V., Frey N.V. et al. Anti-CD19 CAR T cells in combination with ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(21):5774–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007317
61. Tilly H., Morschhauser F., Bartlett N.L. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(4):351–63. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30091-9
62. Northend M., Wilson W., Osborne W. et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv* 2022;6(9):2920–26. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005953
63. Argnani L., Broccoli A., Pellegrini C. et al. Real-world outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with polatuzumab vedotin-based therapy. *HemaSphere* 2022;6(12):e798. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000798
64. Liebers N., Duell J., Fitzgerald D. et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv* 2021;5(13):2707–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004155
65. Liu X., Cong J., Yang J., Wang L. Polatuzumab vedotin-based regimens as bridging therapy before chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2024;144(Suppl 1):6545. DOI: 10.1182/blood-2024-203066
66. Qayed M., McGuirk J.P., Myers G.D. et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing. *Cytotherapy* 2022;24(9):869–78. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.05.003
67. Iacoboni G., Navarro V., Martín-López A.Á. 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
68. Iacoboni G., Sánchez-Salinas M.A., Rejeski K. et al. Efficacy and safety of bendamustine-containing bridging therapy in R/R LBCL patients receiving CD19 CAR T-cells. *HemaSphere* 2024;8(7):e86.
69. Riedell P.A. BsAbs before CD19 CAR-T: full speed ahead! *Blood* 2024;144(3):249–51. DOI: 10.1182/blood.2024025048
70. Crochet G., Iacoboni G., Couturier A. et al. Efficacy of CAR T-cell therapy is not impaired by previous bispecific antibody treatment in large B-cell lymphoma. *Blood* 2024;144(3):334–8. DOI: 10.1182/blood.2024024526
71. Zieger H.K., Neumann M.A.C., Shumilov E. et al. 448 | Bispecific antibodies as holding or bridging therapy before CAR-T in large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2025;43(S3):e448\_70094. DOI: 10.1002/hon.70094\_448
72. Fandrei D., Seiffert S., Rade M. et al. Bispecific antibodies as bridging to BCMA CAR-T cell therapy for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer Discov* 2025;6(1):38–54. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0118
73. Glatte B., Wenk K., Grahnert A. et al. Teclistamab impairs detection of BCMA CAR-T cells. *Blood Adv* 2023;7(15):3842–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009714
74. Zhou D., Zhu X., Xiao Y. CAR-T cell combination therapies in hematologic malignancies. *Exp Hematol Oncol* 2024;13(1):69. DOI: 10.1186/s40164-024-00536-0
75. Hirayama A.V., Kimble E.L., Wright J.H. et al. Timing of anti-PD-L1 antibody initiation affects efficacy/toxicity of CD19 CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2024;8(2):453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011287
76. Chong E.A., Alanio C., Svoboda J. et al. Pembrolizumab for B-cell lymphomas relapsing after or refractory to CD19-directed CAR T-cell therapy. *Blood* 2022;139(7):1026–38. DOI: 10.1182/blood.2021012634
77. Chong E.A., Melenhorst J.J., Lacey S.F. et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR. *Blood* 2017;129(8):1039–41. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738245
78. Caimi P.F., Ai W.Z., Alderuccio J.P. et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica* 2024;109(4):1184–93. DOI: 10.3324/haematol.2023.283459
79. Yang Y., Shaffer A.L. 3<sup>rd</sup>, Emre N.C. et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell* 2012;21(6):723–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.024

80. Mondello P., Steiner N., Willenbacher W. et al. Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: is it a valid treatment option? *Oncologist* 2016;21(9):1107–12. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0103
81. Duell J., Abrisqueta P., Andre M. et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024;109(2):553–66. DOI: 10.3324/haematol.2023.283480
82. Duell J., Arias D.A., Rauert-Wunderlich H. et al. Maintenance of CD19 expression after tafasitamab treatment in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) from clinical trial and real-world settings. *Blood* 2024;144(Suppl 1):2991. DOI: 10.1182/blood-2024-199176
83. Saverno K., Zimmerman Savill K.M., Feinberg B. et al. Tafasitamab for the treatment of relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the US real-world setting. *Blood* 2023;142(Suppl 1):265. DOI: 10.1182/blood-2023-173143
84. Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P. et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020;105(2):297–316. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781

#### Вклад авторов

Р.Р. Абдурашидова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала и таблиц;

Я.К. Мангасарова: формирование структуры статьи, критический анализ данных литературы;

А.А. Садреева: техническое редактирование;

К.А. Акежева, Д.С. Белкина: поиск и систематизация публикаций;

А.В. Боголюбова: техническое редактирование, окончательное утверждение статьи;

О.А. Алешина: общее руководство, техническое редактирование, окончательное утверждение статьи.

#### Authors' contributions

R.R. Abdurashidova: review of publications on the article topic, article writing, preparation of illustrative material and tables;

Ya.K. Mangasarova: article structure formation, critical analysis of literature data;

A.A. Sadreeva: technical editing;

K.A. Akezheva, D.S. Belkina: search and systematization of publications;

A.V. Bogolyubova: technical editing, final article approval;

O.A. Aleshina: general supervision, technical editing, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Р. Абдурашидова / R.R. Abdurashidova: <https://orcid.org/0000-0002-5148-8355>

Я.К. Мангасарова / Ya.K. Mangasarova: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

А.А. Садреева / A.A. Sadreeva: <https://orcid.org/0000-0003-2592-2696>

К.А. Акежева / K.A. Akezheva: <https://orcid.org/0009-0005-0518-3621>

Д.С. Белкина / D.S. Belkina: <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>

А.В. Боголюбова / A.V. Bogolyubova: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

О.А. Алешина / O.A. Aleshina: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.