



ИНТЕРВЬЮ

**Новые возможности лечения
диффузной В-крупноклеточной
лимфомы**

Matthew J. Matasar, MD

Онколог

Директор направления онкологии регионального
отделения, Берген

Мемориальный онкологический центр им. Слоуна
и Кеттеринга, Нью-Йорк, США

**Интервью проводил д-р мед. наук,
профессор Е.А. Османов.**

INTERVIEWS

**New Treatment Options
for Diffuse Large B-Cell
Lymphoma**

Matthew J. Matasar, MD

Medical Oncologist

Regional Care Network Medical Site Director,
MSK Bergen

Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
New York, USA

**The interview was conducted
by Prof. E.A. Osmanov, MD, PhD.**



Глубокоуважаемый доктор Мэттью Матасар, прежде всего, позвольте выразить свою искреннюю признательность за возможность обсуждения некоторых важных проблем, связанных с лечением диффузной В-крупноклеточной лимфомы в рамках Вашего интервью, которое будет опубликовано в российском журнале «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика». Не скрою, спектр предлагаемых для обсуждения проблем довольно широкий. Он охватывает сложные вопросы биологической и клинической гетерогенности опухоли, постулируемого неопухолевого эквивалента («*postulated normal counterpart*», «*postulated cell of origin*»), развития рецидивов, первичной рефрактерности, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, использования генетически модифицированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих химерные антигенные рецепторы (*chimeric antigen receptor, CAR-T*). И все это предстоит разобрать в общем контексте современного противоопухолевого лечения, включая программы на основе нового препарата из группы иммуноконъюгатов — полатузумаба ведотина, у наиболее многочисленного контингента пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Мои первые вопросы будут связаны с важным, я бы сказал этапным, событием в новейшей истории учения о неходжкинских лимфомах. Это 1994 г., когда в журнале «*Blood*» был опубликован Европейско-Американский консенсус, положивший начало работам на основе согласованной единой классификационной системы с единой номенклатурой и терминологией. На том историческом этапе раздел REAL, посвященный периферическим В-клеточным опухолям, представлял собой небольшой список (перечень) всего лишь из 11 нозологически очерченных иммуноморфологических вариантов лимфоидных опухолей. Диффузная В-крупноклеточная лимфома в этом списке была девятой.

Прогрессивное значение REAL было связано с двумя принципиальными базовыми подходами. Это абсолютно рациональная идея комплексной диагностики с учетом не только морфологических, иммунофенотипических, генетических, но и клинических характеристик лимфоидной опухоли, а также концепция постулируемого нормального (неопухолевого) клеточного эквивалента (аналога), т. е. «*postulated normal counterpart*» или «*postulated cell of origin*». Иными словами, уже тогда в REAL было прочно закреплено понятие «*cell of origin*», а к настоящему времени по сути уже принято и употребляется новое понятие «*cell of origin status*», в соответствии с которым обсуждаются молекулярные подтипы диффузной В-крупноклеточной лимфомы — «*cell of origin subtyping*». Время подтвердило правильность такого подхода.

Как результат через 22 года, уже к 3-му изданию классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ-2016, в основу которой была положена REAL с ее базовыми подходами, только вариантов В-крупноклеточных лимфом («*large B-cell lymphomas*») суммарно оказалось приблизительно 20. Клинико-биологических вариантов,

в названиях которых употребляется термин «диффузная В-крупноклеточная лимфома», не менее 8. Таким образом, на данном историческом этапе в очередной раз подтверждается совершенно очевидная чрезвычайная биологическая и клиническая гетерогенность В-крупноклеточных лимфом.

Глубокоуважаемый доктор Мэттью Матасар, в условиях реально складывающейся ситуации так и напрашивается в качестве первого вопроса, посвященный понятию «*cell of origin status*» при неходжкинских лимфомах в целом и диффузной В-крупноклеточной лимфоме в частности.

1. Насколько актуальной остается концепция «*postulated cell of origin*» или «*postulated normal counterpart*» и как эта концепция может влиять на перспективы дальнейшей систематизации В-крупноклеточных лимфом?

Я бы сказал, что наше понимание патобиологии диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) продолжает развиваться и совершенствоваться. К настоящему времени в повседневной клинической практике ДВКЛ подразделяется на ряд нозологических единиц с точки зрения анатомии, клинических характеристик, иммуногистохимии и цитогенетических нарушений. Первичная лимфома ЦНС, первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома с вовлечением нижних конечностей (типа «*leg type*») и первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома получили свои названия на основе анатомического расположения, но также имеют уникальные биологические характеристики. Транслокации *MYC* и *BCL2* или *BCL6* приводят к развитию так называемой лимфомы «*double-hit*», которая к настоящему времени переклассифицирована из ДВКЛ в лимфому высокой степени злокачественности. В случае диффузной В-крупноклеточной лимфомы определение происхождения клетки («*cell of origin*») остается наиболее распространенным и клинически применяемым способом разделения ДВКЛ без дополнительных уточнений (*not otherwise specified, NOS*). Важное значение имеют биологические различия между ДВКЛ герминального подтипа (GCB) и ДВКЛ негерминального подтипа (ABC или non-GCB). Например, от них зависит риск рецидива лимфомы ЦНС: он будет выше при заболевании подтипа non-GCB (негерминального подтипа), что, возможно, изменит расчетное соотношение риска и пользы профилактики путем внутривенного введения метотрексата в высоких дозах. В случае впервые диагностированных ДВКЛ подтипа non-GCB повышенного риска, по некоторым данным, используются схемы интенсивной индукционной терапии. Так, например, сотрудники Мемориального онкологического центра им. Слоуна и Кеттеринга описывают схему RCHOP4ICE3. В случае рецидива ДВКЛ существуют такие средства, которые, по-видимому, вызывают различающийся эффект в зависимости от клеточного происхождения (например, ингибиторы тирозинкиназы Брутона [BTK] и леналидомид). Однако очевидно, что определение клеточного происхождения опухоли не охватывает весь спектр разнообразных биологических процессов,

связанных с ДВКЛ, и необходимо утверждение более детальных моделей разделения этого заболевания на подклассы, определяющие направления практики.

2. В последней версии 1.2020 NCCN Guidelines, как и прежде, в иммуногистохимической диагностической панели пан-В-клеточная молекула CD79 отсутствует. Встречается она только при лимфомах серой зоны («grey zone lymphomas») с отметкой о частой положительной реакции. Что Вы думаете по этому поводу? Необходимо ли тестирование CD79b на опухолевых В-клетках? Насколько или почему именно CD79b оказалась привлекательной в качестве таргетной мишени при диффузной В-крупноклеточной лимфоме?

CD79b входит в состав В-клеточного рецепторного комплекса и является, как полагают, повсеместно экспрессируемым компонентом всего ряда В-клеточных лимфом, включая диффузную В-крупноклеточную. Это касается как впервые диагностированных случаев, так и рецидивов заболевания. Экспрессия CD79b стала клинически значимой, поскольку эта молекула служит мишенью для полатузумаба ведотина, иммуноконъюгата, в котором в качестве противоопухолевого препарата выступает монометилауристатин Е (ММАЕ). Однако ранняя работа с полатузумабом ведотином подтвердила повсеместную экспрессию CD79b и показала, что относительная экспрессия и плотность антигена не имели связи с ответом. Таким образом, мы считаем, что иммуногистохимическое исследование на CD79b не следует рассматривать как метод сопутствующей диагностики или как основное решение, определяющее назначение полатузумаба ведотина.

3. Как в условиях чрезвычайного биологического и клинического разнообразия В-крупноклеточных лимфом, включая подтипы диффузной В-крупноклеточной, противоопухолевое лечение может различаться в зависимости от клеточного происхождения опухолей («cell of origin, postulated normal counterpart»)?

Что касается случаев впервые диагностированной ДВКЛ, то в нынешних действующих на территории США рекомендациях не разделяют виды лечения на основе клеточного происхождения опухоли. При распространенных стадиях ДВКЛ подтипа GCB, содержащей транслокацию MYC без сопутствующей транслокации BCL2 или BCL6, некоторые эксперты советуют рассматривать схему da-EPOCH-R вместо R-CHOP. Кроме того, как уже упоминалось, в случае ДВКЛ подтипа non-GCB повышенного риска может быть целесообразным рассмотрение схемы RCHOP4ICE3 у надлежащим образом отобранных пациентов. Наконец, как уже было сказано, принятие решения о профилактике поражения ЦНС может частично основываться на том, какое влияние на степень риска оказывает клеточное происхождение опухоли.

4. Поступает много новой информации, появляются новые термины, названия, отражающие прогресс в иммунологии, иммуноморфологии, молекулярной биологии В-крупноклеточных лимфом. Спектр и возможности современных молекулярно-генетических технологий постоянно увеличиваются. Первые 20 лет нового тысячелетия обогатили клиницистов представлениями о GCB и ABC молекулярных подтипах ДВКЛ, «double-hit» и «triple-hit» лимфомах высокой степени злокачественности, понятии «double-expressor» при ДВКЛ. Более того, к настоящему времени по результатам полноэкзомного секвенирования определены 5 генетических кластеров: два из них в пределах GCB DLBCL, два других — в пределах ABC DLBCL и один — независимый от GCB и ABC. Оказалось, что все они имеют самостоятельное прогностическое значение независимо от клинических проявлений и международных прогностических индексов (IPI). Кроме того, теперь клиницисту следует признать и помнить, что существует GCB-подтип высокого риска, а ABC — низкого. В этой связи какова ситуация с лечением пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой? R-CHOP и ее модификации остаются стандартом первой линии? И это, несмотря на то что частота первичной рефрактерности и ранних рецидивов с неблагоприятным исходом от самой опухоли достигает 40–50 % после R-CHOP в первой линии? Насколько в такой ситуации возможности иммунохимиотерапии R-CHOP можно признавать удовлетворительными? Как Вы думаете, есть ли сегодня новые перспективные лекарственные разработки, о которых можно сказать: «Да, это лучше, чем R-CHOP»?

Согласно рекомендациям, основой лечения ДВКЛ *de novo* для большинства пациентов независимо от индивидуального риска остается терапия по схеме R-CHOP. Мы отклоняемся от этого стандарта в тех случаях, когда пациентам не подходит такой вид лечения из-за сопутствующей патологии, или в отдельных случаях, сопряженных с риском, например при лимфоме высокой степени злокачественности (которую в настоящее время лучше всего можно представить как самостоятельное заболевание, отличное от ДВКЛ), или при таких возможных рисках, которые уже были описаны ранее. Но совершенно очевидно, что нам нужно сделать больше, чем мы можем в настоящее время, и на это выделяются значительные ресурсы. Например, мы недавно завершили исследование POLARIX, направленное на сравнение схемы R-CHP + полатузумаб ведотин со схемой R-CHOP, и с нетерпением ожидаем начала исследования ACE-LY 312, чтобы сравнить схему R-CHOP со схемой R-CHOP + акалабрутиниб (ингибитор ВТК следующего поколения) у молодых пациентов с ДВКЛ подтипа non-GCB.

5. Какова частота рецидивов и первичной рефрактерности у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой по данным Вашей клиники? Возможны ли какие-либо коррективы в понятия «рецидив» или «рефрактерность» при диффузной В-крупноклеточной лимфоме в связи с последними достижениями в молекулярной биологии лимфом? Могут ли, например, результаты исследования фрагментов циркулирующих в крови опухолевых ДНК позволить гематологу определить риск скорого развития рецидива еще до возникновения клинических проявлений? Как это может повлиять на лечение?

Частота случаев неэффективности терапии первой линии, конечно же, зависит от степени индивидуального риска для конкретного пациента, а также от проведения надлежащего вида лечения. Остается надежда, что диагностику рецидивов/рефрактерности заболевания на основании данных биопсии, которую выполняют по поводу изменений, выявленных при клиническом осмотре или инструментальном исследовании организма, мы сможем заменить на обнаружение минимальной остаточной болезни или рецидива опухоли с циркулирующей в крови опухолевой ДНК. Однако, несмотря на некоторые успехи в применении такого подхода на ранних этапах, нам до сих пор не удалось его утвердить для применения в будущем. Имеющиеся литературные источники по теме влияния сроков выявления рецидивов не содержат точного подтверждения гипотезы о том, что более ранняя диагностика рецидива или рефрактерности заболевания приведет к улучшению исходов. Тем не менее исследования в этой области продолжаются.

6. Первичная рефрактерность и рецидив — биологически и клинически это одно и то же? Как Вы считаете, насколько корректно пациентов с рецидивами и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы рассматривать в единой группе при выборе терапии? Как такой подход может повлиять на результаты противоопухолевого лечения?

Мы знаем, что сокращение сроков до возникновения рецидивов связано с худшими исходами болезни на фоне иммунохимиотерапии «спасения» на основе препаратов платины. Однако следует признаться, что границы, которые мы проводим между понятиями «рецидив» и «рефрактерность», довольно условные. Проблема, конечно же, заключается в том, что в настоящее время исходы болезни как при рецидивах, так и при рефрактерном течении ДВКЛ остаются в целом неблагоприятными. Может встречаться небольшая популяция пациентов с очень поздним рецидивом, который по сути может расцениваться уже как вторая ДВКЛ *de novo*, подтвержденная методом секвенирования как исходного, так и повторного биоптата. В такой ситуации можно повторно лечить с использованием

схем первой линии (лечение осуществляется второй раз по таким схемам, как da-R-EPOCH, R-GCVP или по другим программам, проведение которых безопасно после предшествующего болюсного введения доксорубицина). Однако большинство случаев при рецидивах/рефрактерном течении ДВКЛ имеет неблагоприятный прогноз и клинически группируется по признаку их пригодности для различных видов интенсивного лечения. Это аутотрансплантация или, на более поздних линиях, терапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы (CAR-T), аллогенная трансплантация, а также другие подходы, находящиеся на стадии клинических исследований. Ожидается, что некоторые исследуемые средства будут вызывать различающийся эффект в зависимости от биологических характеристик или клеточного происхождения опухоли. Будущее может принести более индивидуализированную терапию в клинику в этих условиях.

7. А теперь позвольте задать вопрос по принципу «How I treat». Как Вы, доктор Мэттью Матасар, определяете подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм диффузной В-крупноклеточной лимфомы у каждого конкретного пациента — не кандидата на трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток? Что определяет Ваш выбор? И наконец, какие нерешенные вопросы в этом контексте волнуют Вас более всего?

Лечение рецидивов/рефрактерной формы ДВКЛ у пациентов, не допущенных к трансплантации, подбирается индивидуально в зависимости от целого ряда факторов. К ним относятся такие характеристики пациента, как сопутствующая патология, общее состояние и возраст; такие характеристики заболевания, как клеточное происхождение «cell of origin» и «double-expressor» статус; клинические характеристики, связанные с анатомической картиной рецидива. Кроме того, учитываются предпочтения пациента и его родственников. Варианты второй линии включают такие схемы иммунохимиотерапии, как R-GemOx, R-CEPP и da-R-EPOCH, а также нецитотоксические схемы, такие как ритуксимаб и леналидомид, ритуксимаб и ибрутиниб или комбинация всех трех препаратов (R2I). При локализованном рецидиве ответ может быть получен с помощью лучевой терапии на вовлеченные зоны, если это безопасно и возможно с точки зрения анатомических условий. Терапия третьей линии часто побуждает к рассмотрению возможностей использования CAR Т-лимфоцитов после лечения по одной из перечисленных выше схем в качестве переходных («bridging treatment»). Здесь также подходит схема полатузумаб ведотин + бендамустин и ритуксимаб (Pola + BR), содержащаяся в перечне Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) США. Я часто использую схему Pola + BR в качестве стандартной терапии третьей линии либо самостоятельно, либо в качестве

переходной перед терапией CAR Т-лимфоцитами в зависимости от клинической ситуации. К сожалению, несмотря на доступность всех перечисленных выше видов лечения, исходы заболевания у большинства пациентов остаются по-прежнему неблагоприятными и проблема по-прежнему остается нерешенной.

8. Полатузумаб ведотин — новый противоопухолевый препарат из группы иммуноконъюгатов (antibody-drug conjugate, ADS), получивший высокую международную оценку с присвоением практически одновременно статуса «прорыв в терапии — Breakthrough therapy designation, BTD» (FDA) и статуса «приоритетные лекарственные средства — Priority medicines, PRIME» (EMA). Подобная информация обычно привлекает внимание широкого круга практикующих гематологов к противоопухолевому средству. В формате приоритетного рассмотрения препарат уже зарегистрирован в США для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы (июнь 2019 г.). Каковы особенности фармакологической структуры и механизма действия нового противоопухолевого препарата полатузумаба ведотина? Как Вы оцениваете его место среди новых таргетных препаратов, которые находят применение при диффузной В-крупноклеточной лимфоме? Можно ли считать лечение на основе полатузумаба ведотина готовым решением проблемы первичной рефрактерности и рецидивов или этот вопрос пока остается преждевременным?

Как уже было сказано, полатузумаб ведотин представляет собой иммуноконъюгат, нацеленный на молекулу-мишень CD79b и «нагруженный» ММАЕ. Он является перспективным препаратом, применяется для лечения агрессивных и индолентных лимфом. В недавнем сообщении по результатам исследования G029365 добавление полатузумаба ведотина к BR у пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ДВКЛ было связано с увеличением общего ответа, полного ответа и улучшением показателей общей выживаемости. Это в действительности первое рандомизированное исследование, продемонстрировавшее повышение уровня общей выживаемости при рецидивах или рефрактерных формах ДВКЛ в эру ритуксимаба. Положительный ответ при рецидивах и рефрактерном течении лимфомы наблюдался у пациентов как при второй, так и третьей линии терапии, причем независимо от клеточного происхождения опухоли («cell of origin»). Однако число пациентов, получавших лечение в рамках исследования G029365, было относительно невелико. В настоящее время продолжаются важные исследования, подтверждающие пользу и расширяющие наше понимание способности полатузумаба ведотина безопасно улучшать исходы заболевания в более ранних линиях терапии.

9. Влияет ли уровень экспрессии CD79b (высокий — низкий) на опухолевых клетках диффузной В-крупноклеточной лимфомы на противоопухолевую активность полатузумаба ведотина?

Лучшие из имеющихся данных свидетельствуют об отсутствии явной корреляции между уровнем экспрессии CD79b и исходами заболевания. Действительно, повсеместная экспрессия CD79b и относительно низкие требования к необходимости тестирования антигена позволяют предположить, что ответ, скорее всего, будет определяться чувствительностью к ММАЕ. При решении вопроса о целесообразности применения полатузумаба ведотина для лечения пациента требования и рекомендации по проведению тестирования CD79b отсутствуют.

10. Глубокоуважаемый доктор Мэттью Матасар, поделитесь Вашим собственным опытом терапии на основе полатузумаба ведотина при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. В каких комбинациях Вы используете полатузумаб ведотин? Какие из них, на Ваш взгляд, наиболее предпочтительные и почему?

Единственное применение полатузумаба ведотина, одобренное FDA или содержащееся в перечне NCCN, указано в комбинации с бендамустином и ритуксимабом при лечении ДВКЛ в третьей и последующей линиях. Другие регуляторные органы также одобрили эту комбинацию для применения в качестве второй линии, исходя из тех же данных исследования G029365 (Sehn et al.). Мы применяли полатузумаб ведотин в завершённых клинических исследованиях при рецидивах ДВКЛ только с ритуксимабом, а также в комбинации со схемой R-CHP (R-CHP + полатузумаб ведотин в сравнении со схемой R-CHOP) в исследовании POLARIX, результаты которого мы сейчас ожидаем. Мы также участвуем в исследовании POLARGO, которое направлено на сравнение схемы R-GemOx со схемой R-GemOx + полатузумаб ведотин. Мы пока еще не уверены, существует ли идеальный партнер для полатузумаба ведотина при лечении ДВКЛ. Однако я надеюсь, что данные исследований POLARIX и POLARGO продемонстрируют, что включение полатузумаба ведотина в более ранние линии терапии может способствовать улучшению исходов заболевания у пациентов с ДВКЛ.

11. А теперь позвольте обсудить другую категорию пациентов с первичной рефрактерностью и первым рецидивом диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Это лица, у которых можно планировать программу с намерением выполнить трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Здесь с точки зрения возможностей лечения четко обозначаются две проблемы: противоопухолевого потенциала традиционной терапии «спасения» («salvage therapy») второй линии до аутоТГСК

и посттрансплантационных рецидивов.

Большинство же пациентов с рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы не имеют шансов на эффективные варианты противоопухолевого лечения. В этой связи два вопроса. Каковы же перспективы использования режимов на основе полатузумаба ведотина перед аутоТГСК на этапе индукции при первом рецидиве или рефрактерном течении диффузной В-крупноклеточной лимфомы? Как лечить рецидивы диффузной В-крупноклеточной лимфомы после аутоТГСК?

Это действительно два очень важных вопроса, поскольку исходы заболевания у пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ДВКЛ, которым планируется трансплантация, остаются неблагоприятными, несмотря на существование возможности излечения. У нас пока нет данных о пациентах, которые были допущены к трансплантации и стандартом лечения которых уже давно является иммунохимиотерапия на основе препаратов платины. Исследование POLARGO, которое в настоящее время проходит вводный этап оценки безопасности, является первым опытом применения комбинации полатузумаба ведотина с химиотерапией на основе препаратов платины. Однако схема R-GemOx не является предпочтительной программой на основе препаратов платины для кандидатов на трансплантацию. Исследователи работают над запуском клинического исследования по оценке безопасности и эффективности полатузумаба ведотина в комбинации со схемой R-ICE (POLA-RICE) в качестве второй линии лечения пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ДВКЛ, которым планируется трансплантация. По поводу вопроса о том, как лучше всего лечить рецидив ДВКЛ после аутоТГСК, в исследовании GO29365 было специально включено несколько таких пациентов. В качестве подходящего варианта для их лечения рассматривается схема Pola + BR. Терапия CAR Т-лимфоцитами также одобрена в США для этой категории пациентов с тем условием, что ей должны предшествовать как минимум две линии лечения (т. е. аутоТГСК не выполнялась в первой ремиссии). Если планируется терапия CAR Т-лимфоцитами, в качестве переходной к ней («bridging therapy») можно рассмотреть схему Pola + BR, другие программы, в т. ч. облечение вовлеченных зон, лечение леналидомидом или ибрутинибом при ДВКЛ подтипа non-GCB, а также иные схемы иммунохимиотерапии, например da-R-EPOCH.

12. Каковы шансы на трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивами диффузной В-крупноклеточной лимфомы после аутоТГСК? Насколько они высоки? В целом, что Вы скажете из собственного клинического опыта о месте и роли аллоТГСК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме?

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), несомненно, является одним

из вариантов консолидации полного ответа, достигнутого при рецидиве после аутоТГСК. Однако мы и другие исследователи сообщали, что пациенты с короткой длительностью периода ремиссии после аутоТГСК не получают пользы от этого метода. В эру коммерчески доступной терапии CAR Т-лимфоцитами выполняется меньше процедур аллоТГСК. Однако разумный алгоритм может состоять в рассмотрении либо аллоТГСК, либо терапии CAR Т-лимфоцитами у пациентов с достаточно длительной ремиссией после аутоТГСК и в определении того, какую клеточную терапию следует проводить, исходя из имеющихся клинических факторов, таких как сопутствующая патология, возраст, наличие донора и ответа на терапию «спасения» либо переходную («bridging therapy»). Это важно, поскольку терапия CAR Т-лимфоцитами может дать наилучшие результаты в присутствии антигена на опухолевых клетках, в то время как исход аллоТГСК наилучший у пациентов с полным ответом. АллоТГСК представляет собой один из вариантов лечения. При этом мы все еще работаем над тем, чтобы лучше понять, может ли терапия CAR Т-лимфоцитами представлять собой потенциальный метод излечения и для кого именно.

13. На чем основывался выбор комбинации препаратов BR при утверждении схемы Pola + BR и разработке на этой основе рандомизированного клинического исследования по лечению пациентов — не кандидатов на аутоТГСК с рецидивами, рефрактерным течением диффузной В-крупноклеточной лимфомы? Какова Ваша оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения в рамках клинического исследования в свете дальнейших перспектив применения полатузумаба ведотина при диффузной В-крупноклеточной лимфоме? Как учитывался «cell of origin status» при оценке результатов лечения? Вы довольны результатами?

Исторически сложилось так, что лечение пациентов с рецидивами или рефрактерной формой ДВКЛ, не кандидатов на трансплантацию, было в достаточной степени индивидуальным. В США наиболее популярными схемами лечения в общедоступных базах данных являются R-ICE, R-GemOx и BR. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что исходы у таких пациентов при всех этих схемах сравнимы и сравнительно неблагоприятны. Нет никаких данных, подтверждающих преимущество использования у этой категории пациентов какой-либо одной схемы перед другой. В связи с этим мы стали искать подходящего химиотерапевтического «партнера» для полатузумаба ведотина без перекрестной токсичности, которая служит поводом для беспокойства при проведении иммунохимиотерапии на основе препаратов платины с учетом известного риска развития нейропатии при использовании иммуноконъюгатов с препаратом MMAE, включая полатузумаб ведотин. Среди всех широко используемых схем лечения частота случаев нейропатии оказалась самой низкой после применения

BR, и поэтому было сочтено, что это самый безопасный и наиболее подходящий партнер для оценки дополнительной пользы полатузумаба ведотина. В настоящее время в рамках исследования POLARGO мы пытаемся выяснить, можно ли повторить существенную пользу, полученную в результате применения полатузумаба ведотина в исследовании G029365, в комбинации с иммунохимиотерапией на основе препаратов платины (R-GemOx) и, конечно же, является ли такая комбинированная терапия безопасной.

Если говорить о моем впечатлении от полученных данных, G029365 представляет собой первое рандомизированное клиническое исследование, которое в плане выживаемости продемонстрировало пользу при добавлении полатузумаба ведотина к *любому* виду терапии рецидивов ДВКЛ в эру ритуксимаба. Небольшая подгруппа ответивших на лечение пациентов проживает длительный период ремиссии. Это преимущество, которое наблюдается независимо от линии терапии или клеточного происхождения опухоли. На примере лимфомы Ходжкина мы увидели, что аналогичная доля пациентов с рецидивами/рефрактерной формой заболевания после лечения брентуксимабом ведотином имеет длительный период ремиссии и хорошие шансы на излечение. Поскольку у нас существует необходимость более длительного наблюдения за пациентами с долгосрочным ответом, вопрос о том, может ли полатузумаб ведотин служить потенциальным средством для излечения при рецидивах ДВКЛ, имеет решающее значение. Однако, к сожалению, большинство пациентов либо не реагируют на терапию по схеме BR + полатузумаб ведотин, либо после нее наступает рецидив, поэтому очевидно, что в лечении этого заболевания крайне необходим дальнейший прогресс.

14. Глубокоуважаемый доктор Мэттью Матасар, не сомневаюсь, что Ваше интервью вызовет большой интерес у широкого круга читателей нашего журнала. Гематологи ждут полатузумаб ведотин, тем более что препарат уже начал применяться в рамках возможностей программы раннего доступа. Известная схема BR выглядит как простой и удобный комбинаторный партнер полатузумаба ведотина, и думаю, что сложностей с внедрением Pola + BR в широкую клиническую практику не будет. Главное — регистрация препарата, его доступность, преимущества в эффективности и управляемый (приемлемый) профиль безопасности. Все это может обеспечить включение лечения на основе полатузумаба ведотина при диффузной В-крупноклеточной лимфоме в Российские клинические рекомендации. В связи с этим не могли бы Вы схематично представить комбинацию Pola + BR с указанием дозирования, особенностей режима введения препаратов, сопровождения лечения и тайминга?

Конечно. Применявшийся в исследовании режим дозирования Pola + BR, благодаря которому эта схема

получила одобрение регуляторных органов, выглядит следующим образом: бендамустин — 90 мг/м² в 1-й и 2-й дни; ритуксимаб — 375 мг/м² в 1-й день; полатузумаб ведотин — 1,8 мг/м² в 1-й день. Продолжительность цикла по плану составляла 21 день с возможностью увеличения длительности цикла до 28 дней, если это потребуется для обеспечения переносимости препаратов. Можно обсуждать снижение дозы бендамустина в случае затяжной цитопении или другого токсического явления, связанного с его применением. Снижение дозы полатузумаба ведотина можно допустить при развитии прогрессирующей нейропатии или другого токсического явления, связанного с его применением. Следует рассмотреть соответствующие меры профилактики, включая поддержку факторами роста и применение противомикробных средств, например против VZV (Varicella Zoster Virus) и PJP (Pneumocystis Jirovecii Pneumonia), а также подавление активности гепатита В у ранее инфицированных лиц. Лечение может быть продолжено до 6 циклов в зависимости от переносимости и ответа.

15. Насколько комбинация Pola + BR обеспечивает долгосрочный контроль над диффузной В-крупноклеточной лимфомой при рецидивах или первичной рефрактерности по сравнению с комбинациями без полатузумаба ведотина?

В ходе исследования G029365 мы увидели, что примерно у 20 % пациентов удалось достичь длительной ремиссии, составившей 2 года и более. К сожалению, это, конечно же, редкое явление при применении стандартных методов терапии «спасения», таких как BR без полатузумаба ведотина, R-GemOx или других стандартных схем лечения. Несомненно, такая длительность ответа у подгруппы пациентов является очень обнадеживающим показателем. За этими пациентами будут наблюдать, чтобы лучше понять, будут ли у них впоследствии развиваться рецидивы или же их действительно можно вылечить. Однако на данный момент было бы явно преждевременно объявлять таких пациентов излеченными.

16. Каковы результаты многофакторного анализа в рамках обсуждаемого проекта с применением комбинации Pola + BR? Насколько доказательны заключения о более высоком уровне полного ответа, отсутствии зависимости от предшествующих линий противоопухолевой терапии, рефрактерного статуса, а также статусов «cell of origin» и «double-expressor»?

Анализ подгрупп в рамках исследования G029365 ограничен из-за относительно небольшого числа пациентов, получавших лечение. Дальнейшие выводы будут сделаны, исходя из результатов применения POLA-RICE, клинического исследования POLARGO и других текущих исследований. При этом имеющиеся данные позволяют предположить, что пациенты выиграют от включения полатузумаба

ведотина как во вторую, так и последующие линии терапии (хотя число пациентов, получавших препарат во второй линии, относительно невелико). Исходы улучшатся не только при ДВКЛ подтипов GCB и non-GCB, но и при «double-expressor» лимфоме (DEL) и лимфоме типа non-DEL. В настоящее время у нас нет надежного биомаркера, позволяющего выявить подгруппу пациентов с рецидивами/рефрактерной формой ДВКЛ, у которых BR был бы так же эффективен, как и схема BR + полатузумаб ведотин.

17. Что Вы скажете о переносимости и профиле безопасности полатузумаба ведотина в комбинации с бендамустином и ритуксимабом? Насколько профиль безопасности препарата управляемый? Какова частота и насколько приемлемый профиль нежелательных явлений? На какие нежелательные явления следует прежде всего обращать внимание практическому гематологу?

Профиль безопасности схемы BR + полатузумаб ведотин действительно управляемый, хотя существует риск токсичности, которую может проявить любой из ее компонентов. Комбинация BR при применении с интервалом в 21 день может вызывать значительную миелосупрессию, особенно у пожилых пациентов, которые, возможно, получали предшествующее интенсивное лечение и у которых может иметь место исходная цитопения. Полатузумаб ведотин может в определенной степени способствовать миелосупрессии и вызывать развитие прогрессирующей сенсорной нейропатии, которая часто ослабевает или исчезает после завершения лечения. Важно рассмотреть снижение дозы бендамустина или полатузумаба ведотина, чтобы обеспечить переносимость лечения на протяжении 6 плановых циклов.

18. В NCCN Guidelines версии 1.2020 при рецидивах и первичной рефрактерности после перечисления традиционных режимов «спасения» второй линии нашли свое место рекомендации по адоптивной иммунотерапии генетически модифицированными T-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы, — анти-CD19 CAR T-клеточной терапии, только для кандидатов на аутоТГСК. Что Вы скажете по этому поводу и в целом о технологии CAR-T при диффузной В-крупноклеточной лимфоме?

В настоящее время в США анти-CD19 CAR T-клеточная терапия одобрена независимо от наличия статуса кандидата на аутоТГСК в условиях третьей, а также последующих линий. Очевидно, что программы клеточной терапии, в т. ч. CAR-T, требуют тщательной оценки кандидатуры каждого пациента с учетом многих факторов, сходных с таковыми при присвоении статуса кандидата на аутоТГСК, включая

сердечно-легочный резерв и функцию почек. Кроме того, доступные клеточные продукты могут иметь различный профиль токсичности, например различную частоту развития синдрома высвобождения цитокинов и нейротоксичности. Последние обстоятельства могут служить основанием для принятия решений о том, какой продукт назначать конкретным пациентам в соответствии с их профилем риска.

19. Как Вы думаете, каковы перспективы продвижения полатузумаба ведотина и его комбинаций в первую линию лечения пациентов с впервые диагностированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой? Насколько Вы согласны с мнением, что именно у этой категории пациентов без предшествующего лечения результаты могут оказаться значительно лучше? Не могли бы сказать несколько слов о клиническом исследовании POLARIX?

Недавно завершено исследование POLARIX представляет собой международную попытку сопоставить схемы R-CHOP и R-CHP + полатузумаб ведотин при лечении впервые диагностированной ДВКЛ. Мы надеемся получить предварительные результаты исследования к концу 2020 г., хотя это будет зависеть от частоты прогрессирования у пациентов, получавших лечение. Очевидно, что улучшение прогноза при лечении впервые диагностированной ДВКЛ является прекрасной возможностью повлиять на общие исходы этого заболевания. Мы по-прежнему надеемся, что этому может способствовать включение полатузумаба ведотина в терапию первой линии.

20. Глубокоуважаемый доктор Мэттью Матасар, позволю себе поделиться с Вами некоторыми своими соображениями. Диффузная В-крупноклеточная лимфома уже давно по существу превратилась в «показательную модель» агрессивной злокачественной лимфоидной опухоли, при которой образовался непреодолимый разрыв, я бы сравнил с пропастью, между прогрессом в науке и возможностями выбора терапии всех линий. И это в эру стремительного расцвета молекулярной иммунобиологии и лавинообразного поступления предложений для клинического использования новых таргетных противоопухолевых препаратов различной направленности. Несмотря на это, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме постоянно, снова и снова остро стоит вопрос о необходимости создания новых лечебных опций. Как Вы думаете, Pola + BR(G), Pola + R-GemOx, Pola + R-ICE и, наконец, Pola + R-CHP приблизят нас к возможности преодоления «пропасти»? Насколько уникальной может оказаться ситуация с созданием новых комбинаций новых препаратов различных технологических платформ? Например:

моноклональные антитела, включая биспецифические (анти-CD20, анти-CD79b, анти-CD20×анти-CD3, MDM2-антагонист, BCL2-ингибитор), иммуноконъюгаты, малые молекулы? Какие в этом плане перспективы у полатузумаба ведотина, как Вы считаете?

Я согласен с вашим утверждением, что впечатляющие достижения в нашем понимании биологии лимфоидных опухолей пока не смогли повлечь за собой улучшение исходов в практике лечения ДВКЛ. На самом деле даже полатузумаб ведотин не опирается на такой научный прогресс и не зависит от него. Но конвейер, как вы уже сказали, выдает обильный ассортимент дополнительных перспективных препаратов: биспецифические антитела, различные варианты CAR T-клеточной терапии следующего поколения, другие иммуноконъюгаты и варианты иммунотерапии, варианты таргетной терапии против BCL2, BTK, EZH2 и многих других мишеней. Этот список можно продолжать. И все же полатузумаб ведотин представляет собой мощный препарат для лечения, который потенциально может сочетаться со всем вышеперечисленным. Работа по определению оптимальных «партнеров», оптимальной последовательности лечения и составлению индивидуального плана лечения на основе уникальной патобиологии опухоли каждого пациента только начинается, но по-прежнему имеет большие перспективы.

21. Прошло уже 20 лет со времени опубликования в журнале «Nature» первой работы, когда на основании изучения профиля экспрессии генов (gene expression profiling, GEP) удалось выделить два основных молекулярных подтипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы: GCB и ABC (2000, doi: 10.1038/35000501). Стремительное развитие молекулярно-биологических технологий позволяет сегодня при диффузной В-крупноклеточной лимфоме глубоко изучать различные типы некодирующих РНК, белок-кодирующие гены, мутации и гены, свободно циркулирующие фрагменты опухолевых РНК и ДНК, эпигенетические маркеры и многое другое. Иными словами, идет процесс постоянного совершенствования различных инновационных инструментов идентификации молекулярных подтипов, мониторинга течения опухоли, определения прогноза и даже разработки принципов биологически ориентированной терапии. В такой ситуации насколько назрела необходимость создания клинически востребованной молекулярной классификации диффузной В-крупноклеточной лимфомы или пока это преждевременно? Как Вы думаете?

Да, мы все еще страдаем от отсутствия возможности составлять индивидуальный план лечения, основанный на индивидуальных биологических особенностях болезни. Необходимость иметь воз-

можность составлять индивидуальный план лечения полностью зависит от наличия у нас эффективных методов лечения, которые *вызывают разный эффект* в разных биологических подгруппах. Я не уверен, что в настоящее время у нас есть наготове такие методы лечения, по крайней мере в более ранних линиях терапии. Однако по мере улучшения наших возможностей различать биологические подтипы опухоли и по мере расширения терапевтического арсенала вследствие появления методов лечения, обладающих реальным и различающимся свойством, мы в конечном счете обретем способность генерировать более эффективные индивидуальные подходы. Есть ли у нас успехи сейчас? Абсолютно никаких. Но я по-прежнему надеюсь, что параллельная работа по раскрытию биологии лимфомы и разработке новых методов лечения, направленных против новых мишеней, приведет нас к успеху.

22. Все мы живем в сложное время пандемии COVID-19. Что Вы скажете о коронавирусной инфекции в связи с диффузной В-крупноклеточной лимфомой?

Очевидно, что обе наши страны пострадали от стремительного распространения на локальном уровне вируса SARS-CoV-2, вызывающего болезнь COVID-19. Опыт наблюдений на ранних этапах в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна и Кеттеринга показывает, что пациенты с гематологической злокачественной опухолью или выжившие после нее находятся в группе повышенного риска развития осложнений от инфекции SARS-CoV-2, в т. ч. они подвержены необходимости интубации с искусственной вентиляцией легких или риску летального исхода. Связано ли это с лимфопенией, гипогаммаглобулинемией, другими формами иммуносупрессии, сопутствующей патологией или совокупностью других факторов, пока непонятно. Однако ясно то, что мы должны сделать все возможное, чтобы защитить наших пациентов с лимфомами и выживших после нее от заражения SARS-CoV-2. Что касается пациентов, получающих лечение по поводу ДВКЛ, я бы не советовал изменять выбранный курс лечения, но в то же время при индолентных В-клеточных лимфомах соблюдение осторожности может диктовать необходимость отсрочки или прекращения лечения, пока скорость передачи вируса не снизится. Для инфицированных пациентов, у которых развиваются тяжелые симптомы COVID-19, участие в клинических исследованиях потенциально активных средств должно быть приоритетным. Такие средства в настоящее время включают реконвалесцентную плазму, противовирусные препараты (например, ремдесивир), противовоспалительные средства (антитела к IL-6 или IL-1a), различные методы таргетной терапии, включая ингибиторы BTK. И это далеко не полный список.

Глубокоуважаемый доктор Мэттью Матасар, спасибо огромное за Ваше интервью! С пожеланием всего самого доброго в это сложное время!

New Treatment Options for Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Matthew J. Matasar, MD

Medical Oncologist; Regional Care Network Medical Site Director, MSK Bergen
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

The interview was conducted by Prof. E.A. Osmanov, MD, PhD.

Dear Doctor Matthew Matasar, first of all, let me express my sincere appreciation for the opportunity to discuss some important topics related to the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL, NOS) under our interview for Russian journal “Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice”. I should admit that the range of problems proposed for discussion is relatively wide. It covers the complicated issues of biological and clinical tumor heterogeneity, postulated normal counterpart (postulated cell of origin), relapses, primary refractory patients, hematopoietic stem cell transplantation, and the use of chimeric antigen receptors (CAR) T-cell therapy. All these topics will be discussed in the context of contemporary antitumor treatment, including new protocols with antibody-drug conjugate such as polatuzumab vedotin, in the largest group of patients with a diffuse large B-cell lymphoma.

My first questions are related to an important, I would say milestone, event in the recent history of non-Hodgkin lymphomas. I mean 1994, when a European-American Consensus was published in the “Blood” journal, which laid the foundation for works based on the agreed unified classification system with a uniform nomenclature and terminology. At that historical point, the REAL section on peripheral B-cell tumors was a small list of only 11 immunomorphological variants of lymphoid tumors. The diffuse large B-cell lymphoma was the 9th in this list.

The progressive value of REAL was related to two fundamental approaches. It was a reasonable idea of comprehensive diagnosis taking into account not only morphological, immunophenotypic, genetic, but also clinical characteristics of a lymphoid tumor, as well as the concept of “postulated normal counterpart” or “postulated cell of origin”. In other words, even at that time the concept of “cell of origin” was firmly fixed in REAL, and by now, in fact, the new concept of “cell of origin status” has already been adopted and used. And the molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma — “cell of origin subtyping” — are discussed following this concept. The time has confirmed that this approach was correct.

As a result, 22 years later, the 2016 revision of WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues was based on REAL’s fundamental approaches, and the total number of large B-cell lymphomas reached approximately 20 variations. The number of clinical and biological variations

using the term “Diffuse Large B-Cell Lymphoma” is at least 8. Hence, the completely obvious extraordinary biological and clinical heterogeneity of large B-cell lymphomas was confirmed once again.

Dear Doctor Matthew Matasar, my first question is related to the concept of “Cell of origin status” in non-Hodgkin lymphomas in general and in diffuse large B-cell lymphoma in particular.

1. **How relevant is the concept of “Postulated cell of origin” or “Postulated normal counterpart”, and how can this concept influence the future taxonomy of large B-cell lymphomas?**

I would say that our understanding of the pathobiology of diffuse large B-cell (DLBCL) continues to evolve, and improve. Currently, in routine clinical practice we subdivide DLBCL into a number of clinical entities, based upon anatomy, clinical characteristics, immunohistochemistry, and cytogenetic abnormalities. Primary CNS lymphoma, primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type, and primary mediastinal B-cell lymphoma all are named for anatomy, but have unique biological characteristics. Translocations of *myc* and either *bcl2* or *bcl6* define double-hit lymphoma, which has now been reclassified not as DLBCL but as high-grade lymphoma. Within diffuse large B-cell lymphoma, cell-of-origin remains the most widely available and clinically applicable method of subdividing DLBCL-NOS. The biological differences between germinal center and non-germinal center DLBCL are important; for instance, risk of central nervous system relapse differ, being higher in non-GCB disease, perhaps changing the risk-benefit calculus for prophylaxis with high-dose intravenous methotrexate. In newly diagnosed higher-risk non-GCB DLBCL, some data support intensified induction regimens, such as the RCHOP4ICE3 regimen reported from MSKCC. And in relapsed DLBCL, there are agents that appear to have differential activity according to cell-of-origin, such as the BTK inhibitors and lenalidomide. But clearly cell-of-origin does not capture the range of diverse biology within DLBCL, and validation of more nuanced models of subdividing this disease and their ability to guide practice is needed.

2. **In the last version of 1.2020 NCCN Guidelines, the pan-B-cell antigen CD79 is absent in the immunohistochemical diagnostic panel. It occurs**

only in the “grey zone lymphomas” with a note of frequent positive reactions. What do you think about it? Is CD79b testing necessary? How or why did CD79b prove to be an attractive target in diffuse large B-cell lymphoma?

CD79b is a component of the B-cell receptor complex that is believed to be ubiquitously expressed across the range of B-cell lymphomas including diffuse large B-cell lymphoma, both newly diagnosed cases as well as in relapsed disease. As the target for polatuzumab vedotin, the antibody-drug conjugate with a payload of monomethyl auristatin E (MMAE), the expression of CD79b becomes clinically relevant. However, early work with polatuzumab vedotin both affirmed the ubiquitous expression of CD79b and found that relative expression and density of antigen was not correlated with response. Thus, we do not believe that IHC testing for CD79b is required as a companion diagnostic or in guiding decision regarding the use of polatuzumab vedotin.

3. How antitumor treatment choice depends on a cell of origin — under the extreme biological and clinical diversity of large B-cell lymphomas, including the diffuse large B-cell subtypes?

In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, present guidelines in the United States do not distinguish treatment based upon cell of origin. This being said, in advanced stage GCB-DLBCL that harbors a translocation of *myc* without concomitant translocation of either *bcl2* or *bcl6*, some experts counsel consideration of da-EPOCH-R in lieu of R-CHOP. And as mentioned, in higher-risk non-GCB DLBCL, consideration of RCHOP4ICE3 in appropriately selected patients may be appropriate. And, as mentioned, CNS prophylaxis decision-making may in part be informed by the contribution to risk by cell-of-origin.

4. A lot of new information comes in, and new definitions reflect the progress in immunology, immunomorphology and molecular biology of large B-cell lymphomas. The range and capabilities of contemporary molecular genetic technologies are constantly increasing. The first 20 years of the new millennium provided the clinicians with the ideas of GCB and ABC molecular subtypes of DLBCL, “double-hit” and “triple-hit” high grade lymphoma, and the concept of “double-expressor” in DLBCL. Moreover, 5 genetic clusters have been identified by the whole-exome sequencing to date: two of them are within GCB DLBCL, two other — within ABC DLBCL, and one — independent of GCB and ABC. It turns out that all of them have an independent prognostic value, regardless of clinical manifestations and international prognostic indices (IPI). Also, the clinician should recognize and remember that high-risk GCB subtype and low-risk ABC are identified today. In this regard, my next question is related to the treatment of patients with newly diagnosed DLBCL. Do R-CHOP and its modifications remain the standard of treatment? Is it so even though the frequency of early relapses

and primary refractory patients reaches 40–50 % after R-CHOP in the first line? Should we accept such results as an effective option? In your opinion, are there any new promising treatment options that can be considered to be better than R-CHOP?

Guideline-based treatment of *de novo* DLBCL remains R-CHOP-based treatment for the majority of patients regardless of individual risk; we tend to deviate from this standard when patients are ineligible for such treatment due to comorbidity, or for select risk cases such as high-grade lymphoma (which is now best understood as distinct from DLBCL) or risk scenarios such as described above. But clearly we need to do better than we can at present, and significant resources are being dedicated to this. By way of example, we have recently completed the POLARIX trial, comparing RCHP + polatuzumab to RCHOP, and look forward to beginning ACE-LY 312, comparing R-CHOP to R-CHOP + acalabrutinib, a next-generation inhibitor of BTK, in younger patients with non-GCB DLBCL.

5. What is the frequency of relapse and primary refractory DLBCL patients in your clinical practice? Taking into account the latest progress in molecular biology should we make any corrections in definitions of “relapse” and “refractory” diffuse large B-cell lymphoma? Could, for example, the studies of circulating tumor DNA allow hematologist to determine the risk of early relapse even before the clinical manifestations? How can it affect the treatment?

The frequency of failure of first-line therapy is, of course, influenced by individual patient risk as well as appropriate delivery of therapy. There remains hope that we can substitute diagnosis of relapsed/refractory disease based upon biopsies that are themselves prompted by changes in physical examination or body imaging with detection of minimal residual disease or recurrent disease with circulating tumor DNA. However, despite some early promise with such approaches, we have yet failed to validate this approach prospectively. And the available literature on the impact of timing of detection of relapse does not definitively support the hypothesis that earlier diagnosis of relapsed or refractory disease will lead to improved outcomes. Research, however, is ongoing in this field.

6. Is primary refractory and relapse the same in biological and clinical terms? Is it correct to consider the patients with relapsed and refractory DLBCL in a single group when choosing the therapy? How can this approach affect the treatment results?

We know that shorter times to relapse are associated with worse outcomes with platinum-based salvage chemotherapy, but the lines that we draw to distinguish relapsed and refractory are admittedly somewhat arbitrary. The challenge, of course, is that at present the outcomes for both relapsed and refractory DLBCL remain generally poor. There may be a small population of patients with

very late relapse who may, in fact, have a second *de novo* DLBCL confirmed by sequencing both the original and second specimens, and who may be able to be re-treated with first-line therapy (the second time receiving treatments such as da-R-EPOCH, R-GCVP, or other programs safe following prior bolus doxorubicin exposure). But the majority of relapsed/refractory DLBCL will face a poor prognosis, and are clinically grouped by their eligibility for intensified treatments such as autotransplant or, at later lines, CAR-T cell, allogeneic transplant, or other approaches under clinical investigation. Some investigational agents are expected to have differential activity based upon biology or cell-of-origin, and the future may bring more individualized therapy to the clinic in such settings.

7. And now let me ask you a question on the “How I Treat” principle. Doctor Matthew Matasar, what are your approaches to the treatment of relapse and refractory DLBCL in each patient who is NOT a candidate for autologous hematopoietic stem cell transplantation? What is your choice based on? And finally, what unmet medical needs concern you the most in this context?

The treatment of relapsed/refractory DLBCL in transplant-ineligible patients is individualized based upon a number of factors. These include *patient characteristics* such as comorbidity, performance status, and age; *disease characteristics* such as cell-of-origin and double-expressor status; *clinical characteristics* such as the anatomical pattern of relapse; and preference and goals of care of the patient and their family. Second-line options include chemotherapy with regimens such as R-GemOx, R-CEPP, or da-R-EPOCH; and use of non-cytotoxic regimens such as rituximab and lenalidomide, rituximab and ibrutinib, or the combination of all three (R2I). For localized relapse, response can be consolidated with involved field radiotherapy if anatomically safe and feasible. Third-line therapy would often prompt consideration of CAR-T cell therapy, with bridging treatment with any of the above treatments. Here also, the regimen of polatuzumab vedotin + BR (Pola-BR) is both FDA and NCCN compendium listed. I will often use Pola-BR as a standard third-line therapy either alone or as bridging for CAR-T cell therapy depending on the clinical scenario. Unfortunately, despite the availability of all the above treatments, outcomes remain poor for the majority of patients, and there remains great unmet need.

8. Polatuzumab vedotin is a new antitumor agent, an antibody-drug conjugate that obtained the high international rating with the almost simultaneous assignment to “Breakthrough Therapy Designation” (FDA) and “Priority Medicines” (EMA). Such information usually draws the attention of a wide range of practicing hematologists to a new agent. Under the priority consideration, the drug has been approved in the United States for the > 2nd lines treatment of DLBCL patients (June 2019). What are the pharmacological structure features and mechanism of action of polatuzumab vedotin? How do you assess its place among the

new target agents that are used in diffuse large B-cell lymphoma? Can treatment options with polatuzumab vedotin be considered as a ready-made solution to a problem of primary refractory and relapses, or is this question still premature?

As discussed, polatuzumab vedotin is an antibody-drug conjugate with an MMAE payload that targets CD79b. It is a promising compound in the treatment of both aggressive and indolent lymphomas, and in the recently reported DLBCL arm of the G029365 trial, when added to BR in patients with relapsed or refractory DLBCL was associated with improved overall response, complete response, and improved overall survival. This is, in fact, the first randomized trial to demonstrate an overall survival benefit in relapsed or refractory DLBCL in the rituximab era. Benefit was seen in both second- and third-line patients, in both primary refractory and relapsed patients, and regardless of cell of origin. However, the number of patients treated in G029365 was relatively small, and important trials both confirming benefit and expanding upon our understanding of the ability of polatuzumab vedotin to safely improve outcomes in earlier lines of therapy are ongoing.

9. Does the CD79b expression level (high — low) on tumor cells of diffuse large B-cell lymphoma affect the antitumor activity of polatuzumab vedotin?

The best available data on the level of expression of CD79b suggest that outcomes do not clearly correlate with the degree of expression. Indeed, the ubiquitous expression of CD79b and relatively low antigen requirements suggest that response is more likely to be determined by sensitivity to the MMAE payload. CD79b testing is neither required nor recommended in the consideration of whether or not to treat a patient with polatuzumab vedotin.

10. Dear Doctor Matthew Matasar, could you, please, share your own experience with polatuzumab vedotin treatment in DLBCL patients. In what combinations do you use polatuzumab vedotin? Which of them, in your opinion, are the most preferable and why?

The only use of polatuzumab vedotin that is approved by the FDA or listed by the NCCN is in combination with bendamustine and rituximab in the treatment of DLBCL in or beyond third line. Other regulatory agencies have approved this combination for use in second line as well based upon the same data-set, G029365 (Sehn et al.). We have used polatuzumab in completed clinical trials with rituximab alone in relapsed DLBCL and in combination with RCHP (randomized RCHP + polatuzumab vedotin versus RCHOP) in the POLARIX study, from which we await results. We are also participating in the POLARGO trial, which will compare R-GemOx to R-GemOx + polatuzumab vedotin. We are as of yet unsure if there is an ideal partner for polatuzumab vedotin in the treatment of DLBCL, but my hopes are that data from POLARIX and POLARGO will demonstrate that its inclusion in earlier lines of therapy can lead to improved outcomes for patients with DLBCL.

11. And now let me discuss another category of patients with primary refractory and the first relapse of diffuse large B-cell lymphoma. Those individuals who are candidates for autologous hematopoietic stem cell transplantation. There are two identified problems concerning the treatment options: the antitumor potential of the traditional second line salvage therapy before transplantation and post-transplant relapses. For most patients with a refractory diffuse large B-cell lymphoma, we currently do not have an effective treatment option. There are two questions in this regard. What are the perspectives for using the regimen based on polatuzumab vedotin before auto-HSCT at the induction stage with the first relapse or refractory DLBCL? How to treat relapses of diffuse large B-cell lymphoma after auto-HSCT?

These are two very important questions indeed, as outcomes for transplant-eligible relapsed or refractory DLBCL remain poor despite the opportunity for treating with curative intent. We as of yet have no data in transplant-eligible patients, for whom the standard of care has long been platinum-based chemotherapy. POLARGO, which is now in safety-run-in, is the first experience with combining polatuzumab vedotin with platinum-based chemotherapy. However, RGemOx is not the preferred platinum-based program for transplant-eligible patients, and investigators are working to open a clinical trial evaluating the safety and effectiveness of polatuzumab vedotin in combination with RICE (POLA-RICE) as second-line treatment for transplant-eligible patients with relapsed or refractory DLBCL. As to how best to treat relapsed DLBCL post-autotransplant, G029365 did include some such patients and BR + Pola is an appropriate consideration for such patients. CAR-T cell therapy is approved in the United States for such patients as well, presuming at least two prior lines of therapy (i.e. that autotransplant was not performed in first remission), and if CAR-T cell therapy is to be pursued, BR + Pola can be a consideration as bridging therapy (as could other programs, such as involved field radiotherapy, treatment with lenalidomide or ibrutinib in non-GCB DLBCL, or other chemotherapy regimens such as da-REPOCH).

12. Is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation still an option for patients with relapse of diffuse large B-cell lymphoma after auto-HSCT? How effective such approach is? In general, what can you say according to your own clinical experience about the place and role of allo-HSC transplantation in DLBCL?

Allotransplant is indeed an option in consolidation of subsequent complete response following relapse post-autotransplant. We and others have reported, however, that those with a brief duration of remission post-autotransplant do not benefit from this approach. In the era of commercially available CAR-T cell therapy there are fewer allotransplants being performed, but a reasonable algorithm may be to consider either allotransplant or CAR-T cell therapy in patients with reasonably durable remission post-autotransplant, and to determine which cellular therapy to pursue based upon clinical factors

such as comorbidity, age, donor availability, and response to salvage/bridging therapy — as CAR-T cell therapy may work best in the presence of disease antigen, whereas allotransplant outcomes are best when patients are in a complete response. Allotransplant represents a curative option, whereas we are still working to better understand if and for whom CAR-T cell therapy may represent a possible cure.

13. What was the rationale for choosing BR as combination partners for polatuzumab vedotin in a randomized clinical trial for the treatment of patients with relapse/refractory DLBCL who are NOT candidates for auto-HSCT? What is your opinion on the short and long-term results of Pola-BR treatment in terms of clinical trials and further perspectives for use of the drug in DLBCL? How was the “Cell of origin status” taken into account when evaluating treatment outcomes? Are you satisfied with the results?

Historically, the treatment landscape for transplant-ineligible patients with relapse or refractory diffuse large B-cell lymphoma has been quite individualized; in the United States the most common regimens in public datasets include RICE, RGemOx, and BR. Retrospective data suggest that outcomes for such patients with all such regimens are comparable — and comparably poor; there are no data that support the use of any one regimen over another in such patients. Accordingly, we sought an appropriate chemotherapy “partner” for polatuzumab vedotin without overlapping toxicity — a concern for platinum-based chemotherapy given the known risk of neuropathy with MMAE-delivering antibody-drug conjugates including polatuzumab vedotin. Of the widely used regimens, neuropathy rates with BR are lowest — and thus this was felt to be the safest and most appropriate partner for evaluating the incremental benefit of polatuzumab vedotin. We are attempting now, with POLARGO, to determine whether the dramatic benefit associated with polatuzumab’s use in G029365 can be recapitulated when combined with a platinum-based backbone (RGemOx) and, of course, whether such combination therapy is safe.

In terms of my impression of the data, G029365 represents the first randomized clinical trial to demonstrate a survival benefit for *any* treatment in the rituximab era in the treatment of relapsed DLBCL, with a small subset of responding patients enjoying very durable remission, benefits that are seen independent of line of therapy or cell-of-origin. We have seen in Hodgkin lymphoma that a similar proportion of treated patients with relapsed/refractory disease have very long durations of remission following brentuximab vedotin, and may indeed be cured; while we clearly require longer-term follow-up of the long responders, whether polatuzumab vedotin may carry curative potential in relapsed DLBCL is an important question to address with such follow up. Unfortunately, however, the majority of patients will either not respond to, or relapse following, treatment with BR + polatuzumab, and clearly further progress is desperately needed in this disease.

14. Dear Doctor Matthew Matasar, I do not doubt that your interview will be of great interest.

Hematologists are waiting for polatuzumab vedotin, especially those who had experience with the drug in the frame of an early access program. The existing BR scheme looks like a simple and convenient combinational partner for polatuzumab vedotin, and I think that there will be no difficulties with implementing Pola-BR into real clinical practice. The main aspects are approval of the drug, its availability, superiority in efficacy, and an acceptable (manageable) safety profile. All these aspects can ensure the inclusion of polatuzumab vedotin for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in the Russian clinical guidelines. In this regard, could you schematically present the combination of Pola-BR with the indication of dosage, features of the drug administration regimen, treatment follow-up and timing?

Certainly. The dosing of Pola + BR in the trial that led to its regulatory approval is as follows: Bendamustine 90 mg/m² days 1,2; rituximab 375 mg/m² day 1; polatuzumab vedotin 1.8 mg/m² day 1. Cycle length was intended as 21 days, with the option to prolong the cycle length to 28 days if needed for tolerability. Dose reductions of bendamustine can be considered for prolonged cytopenias or other bendamustine-related toxicity and dose reduction of polatuzumab vedotin can be considered for progressive neuropathy or other polatuzumab-related toxicity. Appropriate prophylaxes, including growth-factor support and anti-infectives such as anti-VZV and anti-PJP prophylaxis, should be considered, as should suppression of hepatitis B in previously infected individuals. Treatment can be continued up to six cycles depending upon tolerance and response.

15. Does Pola-BR combination provide long-term control of relapse and refractory diffuse large B-cell lymphoma compared to combinations without polatuzumab vedotin?

In G029365, we have seen that approximately 20 % of patients achieved ongoing long durations of remission — two years or longer. This is, of course, an unfortunately rare occurrence with standard salvage approaches such as BR without polatuzumab, RGemOx, or other standard regimens. Indeed, this durability of response in a subset of patients is very encouraging, and these patients will be followed to better characterize whether they will subsequently eventually relapse or whether they may in fact have been cured — for now, it would clearly be premature to declare such patients cured, however.

16. What are the results of multivariate analysis of Pola-BR in comparison with BR in terms of the level of complete response, dependence on the number of previous lines of therapy, refractory status, as well as the “cell of origin” and “double-expressor” statuses?

Subset analysis of G029365 is limited by the trial’s relatively small number of treated patients, and further

insights will be gained from POLA-RICE, POLARGO, and other ongoing trials. This said, the available data suggest that patients benefit from the inclusion of polatuzumab vedotin both in second-line as well as subsequent lines of therapy (although relatively few second line patients were treated), and outcomes improved both for non-GCB and GCB DLBCL, as well as for double-expressor lymphoma (DEL) as well as non-DEL. At this time, we have no reliable biomarker to identify a subset of patients with relapsed/refractory DLBCL for whom BR would be expected to be just as good as BR + polatuzumab vedotin.

17. What is polatuzumab vedotin + BR tolerability profile? Is the safety profile manageable? What is the frequency of adverse events, and how acceptable is their profile? What adverse events should hematologist first pay attention to?

BR+polatuzumab’s safety profile is indeed manageable, although there is a risk of toxicity from each constituent component. BR, particularly at the every 21 day schedule, can lead to significant myelosuppression, particularly in older patients who may have been heavily pretreated and have baseline cytopenias. Polatuzumab may contribute to the myelosuppressive nature of the treatment to a degree, and can lead to progressive sensory neuropathy that often improves or resolves after treatment completion; dose reduction of bendamustine or polatuzumab is important to consider to maintain tolerability through the planned six cycles of treatment.

18. In the NCCN Guidelines 1.2020, for relapse/refractory DLBCL, after a list of standard second-line salvage regimens, anti-CD19 CAR-T found their place only for patients who are candidates for auto-HSCT. What can you say in this regard and in general concerning the CAR-T technology in the treatment of diffuse B-large cell lymphoma?

Presently in the US, anti-CD19 CAR-T cell therapy is approved regardless of candidacy for autotransplant in the third-line setting and later. Clearly, cellular therapy programs need to evaluate each patient’s candidacy for CAR-T therapy carefully, considering many similar factors to those that go into consideration of candidacy for autotransplant, including cardiopulmonary reserve and renal function. The available cellular products, furthermore, may have different toxicity profiles including different rates of cytokine release syndrome and neurotoxicity that can inform decisions regarding which product to prescribe for individual patients based upon their risk profile.

19. In your opinion, what are the perspectives of moving polatuzumab vedotin in combinations with different agents to the first line of DLBCL treatment? Do you agree with the opinion that in this category of previously untreated DLBCL patients treatment results may turn out to be much better? Could you say a few words about the POLARIX clinical trial?

The POLARIX trial, recently completed, represents an international effort to compare RCHOP to RCHP + polatuzumab vedotin in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. We are hopeful to have preliminary study read-out by late 2020, although this depends on the occurrence of progression events in treated patients. Clearly, improvement in the outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma represents the greatest opportunity for improving overall outcomes in this disease, and we remain hopeful that the inclusion of polatuzumab vedotin in first-line therapy can advance this cause.

20. Dear Doctor Matthew Matasar, let me share some considerations with you. Diffuse large B-cell lymphoma has turned into an “indicative model” of an aggressive malignant lymphoid tumor, with the formation of an unsurpassable gap (I would even compare it with the abyss) between the progress in science and the possibility of choosing therapy in each treatment line. The simultaneously rapid flourishing of molecular immunobiology and the avalanche-like proposals for clinical use of new target antitumor drugs appear. Despite this, in diffuse B-large cell lymphoma, the need to create new effective therapeutic options remains. Do you believe that Pola + BR(G), Pola + R-GemOx, Pola + R-ICE, and, finally, Pola + R-CHP can overcome this “abyss”? How unique can the situation with the creation of new combinations of new drugs of various technological platforms be? For example, monoclonal antibodies, including bispecific (anti-CD20, anti-CD79b, anti-CD20×anti-CD3, MDM2 antagonist, BCL2 inhibitor), ADC, small molecules? What are the perspectives for polatuzumab vedotin in this regard?

I agree with your assertion that impressive gains in our understanding of lymphoid biology have not yet yielded improved outcomes in DLBCL; indeed, even polatuzumab vedotin does not really build upon or depend upon such scientific progress. But the pipeline, as you indicate, is replete with additional promising compounds — bispecific antibodies, next-generation CAR-T cell therapies, other antibody-drug conjugates and immunotherapies, targeted therapies against BCL2, BTK, EZH2, and many other targets, the list goes on. And yet polatuzumab vedotin is a potent treatment and one that is potentially combinable with all of the above. The work of determining optimal partners, optimal sequencing of treatment, and individualizing treatment based upon individual patients’ unique pathobiology is just beginning, but continues to hold great promise.

21. Already 20 years have passed since “Nature” published the first work on gene expression profile (GEP), where two main molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma were identified: GCB and ABC (2000, doi: 10.1038/35000501). The rapid development of molecular biological technologies today allows studying various types of non-coding

RNAs, protein-coding genes, mutations, and genes, circulating tumor DNA and RNA, epigenetic markers, and much more. In other words, there is a process of continuous improvement of innovative tools for identifying molecular subtypes, monitoring the tumor course, determining the prognosis, and even developing the principles of biologically oriented therapy. In such a situation, how urgent is the need to create a clinically relevant molecular classification of diffuse B-large cell lymphoma or is it early yet? What do you think?

Yes, we continue to suffer from a lack of prognostic capability of individualizing treatment based upon individual disease biology. The need to be able to individualize treatment is wholly dependent upon our having treatments that *work*, and that work differently in different biological subsets. I am not convinced that we have such treatments at the ready at this time, at least not in earlier lines of therapy. But as our ability to discriminate biologically improves, and as the therapeutic armamentarium expands with treatments that have real and differential activity, we can find ourselves ultimately capable of generating more effective individualized treatment paradigms. Are we there now? Absolutely not. But I remain hopeful that the parallel work of unraveling lymphoma biology and developing novel therapies active against novel targets will get us there.

22. We all now live in a difficult time with the COVID-19 pandemic. What can you say about coronavirus infection in connection with diffuse B-large cell lymphoma?

Clearly both our nations have suffered with the rapid community-based spread of SARS-CoV-2, the virus that causes the disease COVID-19. Early experience at MSKCC suggests that patients with, or survivors of, hematologic malignancy are at heightened risk of complications from SARS-CoV-2 infection, including need for intubation or risk of death. Whether this is due to lymphopenia, hypogammaglobulinemia, other forms of immunocompromise, comorbidity, or other factors altogether is as of yet uncertain. But it is clear that we must do all that we can to protect our patients with lymphoma and our lymphoma survivors from infection with SARS-CoV-2. For patients undergoing treatment with DLBCL, I would not advocate altering the course of treatment, whereas with indolent B-cell lymphomas caution may dictate consideration of delaying or discontinuing treatments until transmission rates decline. For patients infected who develop severe manifestations of COVID-19, participation in clinical trials of potentially active agents should be prioritized; such agents at the present include a variety of approaches, including convalescent plasma, antivirals such as remdesivir, anti-inflammatories such as anti-IL6 or anti-IL1a, and targeted therapies including BTK inhibitors, to name but a few.

Dear Doctor Matthew Matasar, thank you very much for your interview! Wish you all the best in this difficult time!