

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-184-196>

### Ингибиторы тирозинкиназы Брутона в лечении рецидивов мантийноклеточной лимфомы с поражением ЦНС (два клинических наблюдения и обзор литературы)

*Е.О. Куневич*<sup>1</sup>, *Н.Н. Немсверидзе*<sup>1,2</sup>,  
*М.А. Михалева*<sup>1,2</sup>, *А.Ю. Кувшинов*<sup>1,2</sup>,  
*Т.В. Овчинникова*<sup>1,2</sup>, *Е.В. Корякина*<sup>3</sup>,  
*С.В. Самарина*<sup>1,4</sup>, *К.Ю. Крутикова*<sup>5</sup>,  
*С.В. Сидоркевич*<sup>1,2</sup>, *С.В. Волошин*<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291

<sup>2</sup> ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская больница № 15», ул. Авангардная, д. 4, корп. 1, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 198205

<sup>4</sup> ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

<sup>5</sup> ООО «ЛАХТА клиника», ул. Дибуновская, д. 50А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197183

<sup>6</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194044

## РЕФЕРАТ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) составляет 3–10 % всех вариантов неходжкинских лимфом и характеризуется агрессивным течением с частыми рецидивами и наличием экстранодальных поражений. В связи с появлением более эффективной системной противоопухолевой терапии и, как следствие, повышением продолжительности жизни пациентов частота рецидивов МКЛ с поражением ЦНС, по данным литературы, увеличилась до 4–20 %. Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику таргетных препаратов, прогноз у пациентов с поражением ЦНС остается крайне неудовлетворительным. В качестве основной идеи в настоящей публикации выступает целесообразность применения при рецидивах МКЛ с поражением ЦНС препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК). Наиболее часто рекомендуется

## CASE REPORTS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-2-184-196>

### Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Relapsed Mantle Cell Lymphoma Involving CNS: Two Case Reports and Literature Review

*E.O. Kunevich*<sup>1</sup>, *N.N. Nemstsveridze*<sup>1,2</sup>,  
*M.A. Mikhaleva*<sup>1,2</sup>, *A.Yu. Kuvshinov*<sup>1,2</sup>,  
*T.V. Ovchinnikova*<sup>1,2</sup>, *E.V. Koryakina*<sup>3</sup>,  
*S.V. Samarina*<sup>1,4</sup>, *K.Yu. Krutikova*<sup>5</sup>,  
*S.V. Sidorkevich*<sup>1,2</sup>, *S.V. Voloshin*<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

<sup>2</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>3</sup> City Hospital No. 15, 4 korp 1 Avangardnaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 198205

<sup>4</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

<sup>5</sup> LAKHTA Clinic, 50A Dibunovskaya ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197183

<sup>6</sup> SM Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

## ABSTRACT

Mantle cell lymphoma (MCL) accounts for 3–10 % of all non-Hodgkin lymphoma variants and is characterized by its aggressive course with frequent relapses and extranodal lesions. Due to more effective systemic chemotherapy and, as a consequence of this, increased life expectancy, relapse rate in MCL involving CNS, according to the literature, has increased to 4–20 %. Despite widespread introduction of targeted drugs into clinical practice, the prognosis in patients with CNS lesions remains extremely poor. This paper concentrates on the feasibility of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors for the treatment of relapsed MCL involving CNS. The most commonly recommended drug is ibrutinib, as it penetrates the blood-brain barrier and possesses high antitumor activity. Our own experience with ibrutinib in the treatment of MCL neurorelapses is illustrated in two case

ибрутиниб как лекарственное средство, преодолевающее гематоэнцефалический барьер и обладающее высокой противоопухолевой активностью. Собственный опыт применения ибрутиниба при нейрорецидивах МКЛ представлен двумя клиническими наблюдениями. Одновременно широкому анализу подвергнуты соответствующие данные из литературы. Кроме того, в настоящем исследовании использовались данные 67 пациентов с МКЛ, которые получали лечение в гематологических стационарах различных медицинских учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 2006 по 2023 г. Отчеты по двум клиническим наблюдениям составлены с учетом международных рекомендаций 2017 г. (CARE guidelines for case reports).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мантийноклеточная лимфома, рецидивы с вовлечением ЦНС, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, гематоэнцефалический барьер.

**Получено:** 8 ноября 2024 г.

**Принято в печать:** 25 февраля 2025 г.

*Для переписки:* Евгений Олегович Куневич, канд. мед. наук, пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291; тел.: +7(908)725-94-62; e-mail: kunevich17@gmail.com

*Для цитирования:* Куневич Е.О., Немсцверидзе Н.Н., Михалева М.А. и др. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона в лечении рецидивов мантийноклеточной лимфомы с поражением ЦНС (два клинических наблюдения и обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2025;18(2):184–96. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-184-196.

reports. In parallel, a comprehensive analysis focuses on the relevant literature data. Besides, this study used the data from 67 MCL patients treated at hematology hospitals of various medical institutions in Saint Petersburg and the Leningrad Region from 2006 to 2023. The reports on two clinical cases were made in compliance with the international CARE guidelines for case reports, 2017.

**KEYWORDS:** mantle cell lymphoma, relapses involving CNS, ibrutinib, Bruton tyrosine kinase inhibitors, blood-brain barrier.

**Received:** November 8, 2024

**Accepted:** February 25, 2025

*For correspondence:* Evgenii Olegovich Kunevich, MD, PhD, 45 korp. 2A Lunacharskogo pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291; Tel.: +7(908)725-94-62; e-mail: kunevich17@gmail.com

*For citation:* Kunevich E.O., Nemstsveridze N.N., Mikhaleva M.A., et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Relapsed Mantle Cell Lymphoma Involving CNS: Two Case Reports and Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(2):184–96. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-2-184-196.

## ВВЕДЕНИЕ

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) составляет 3–10 % в структуре заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [1]. Практически во всех наблюдениях биологическим признаком МКЛ является хромосомная транслокация t(11;14)(q13;q32), приводящая к конституциональной гиперэкспрессии циклина D1 и нарушению регуляции клеточного цикла [1–3]. У большинства пациентов с МКЛ диагностируется III–IV стадия заболевания с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, поражением желудочно-кишечного тракта и лейкозным составом костного мозга/крови либо без такового. МКЛ относится к НХЛ с агрессивным клиническим течением с частыми рецидивами и медианой общей выживаемости (ОВ) 3–5 лет [4]. Внедрение интенсивных программ, комбинации химио- и иммунотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) привело к увеличению общего ответа с впечатляющими показателями прогнозируемой выживаемости без прогрессирования (ВБП) [5].

Поражение ЦНС в дебюте МКЛ регистрируется примерно у 1 % пациентов и в 4–20 % наблюдений в целом [6, 7]. Несмотря на внедрение в клиническую практику противоопухолевых препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ),

использование метотрексата, цитарабина и дексаметазона для интратекального введения, медиана ОВ у данной группы больных составляет 3,7 мес. [7].

Ибрутиниб продемонстрировал удовлетворительную переносимость и высокую эффективность при рецидивах и/или рефрактерном течении МКЛ (р/р МКЛ) в клинических исследованиях II фазы [8]. Кроме того, ибрутиниб проявляет противоопухолевую активность в отношении вторичного поражения ЦНС при лимфомах с достижением медианы ВБП около 10 мес. [9].

В настоящей статье представлено 2 клинических наблюдения успешного применения ибрутиниба при рецидивах МКЛ с поражением ЦНС, в т. ч. после аутоТГСК. Кроме того, использовались данные 67 пациентов с МКЛ, которые получали лечение в гематологических стационарах различных медицинских учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 2006 по 2023 г. Молекулярно-генетические исследования выполнялись в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России [10]. Медиана возраста составила 63 года (диапазон 59–71 год), соотношение мужчин/женщин — 2:1. Обследование и лечение пациентов проводились в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями, одобренными на момент верификации диагноза. По результатам гистологического исследования биоптата опухоли у 60 % (40/67) пациентов диагностирован классический вариант МКЛ, у 10 %



**Рис. 1.** Поэтапный алгоритм поиска публикаций, соответствующих теме исследования

ВТК — тирозинкиназа Брутона; МКЛ — мантийноклеточная лимфома.

**Fig. 1.** A step-by-step algorithm to search for relevant studies

ВТК — Bruton tyrosine kinase; МКЛ — mantle cell lymphoma.

(7/67) — плеоморфный, у 6 % (4/67) — мелкоклеточный. У 16 пациентов подтип МКЛ не уточнен. У 60 (90 %) из 67 пациентов ко времени первичной диагностики имела место IV стадия распространения опухоли, у 7 (10 %) — III стадия. В соответствии с критериями Международного прогностического индекса (MIPI) 50 из 67 больных стратифицированы на группы риска. Группу высокого риска по шкале MIPI составили 23 из 50 пациентов. Стандартный цитогенетический анализ на митоген-стимулированных В-лимфоцитах периферической крови (GTG-окрашивание) выполнен у 53 (79 %) из 67 пациентов, комплексный кариотип

( $n = 10$ ) определяли по наличию трех и более хромосомных aberrаций.

По результатам терапии первой линии общий ответ (ОО) составил 80 % (54/67) при частоте полного ответа (ПО) 54 % (29/54). Наилучшие результаты лечения отмечались в подгруппах с аутоТГСК и ингибиторами тирозинкиназы Брутона (ВТК). Рецидивы МКЛ с вовлечением ЦНС развились у 3 (4 %) из 67 пациентов. Вовлечение ЦНС при рецидивах или прогрессировании МКЛ значительно ухудшает прогноз. Продолжительность жизни 3 пациентов от констатации рецидива МКЛ с поражением ЦНС составила 14,9, 1,2 и 20,9 мес. соответственно. При медиане наблюдения 41 мес. (диапазон 19–73 мес.) 3-летняя бессобытийная выживаемость и ОВ по всей группе пациентов ( $n = 67$ ) составили 47,4 (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 34,2–65,6 %) и 88,1 % (95% ДИ 78,8–98,5 %) соответственно. При МКЛ в первой линии применялись различные варианты программной противоопухолевой терапии: 1) стандартная иммунохимиотерапия (R-CHOP, RB, VR-CAP, R-COP, FCR); 2) цитарабин в высоких дозах — чередование с R-CHOP-подобными режимами; 3) программы, включающие аутоТГСК; 4) добавление к базовой иммунохимиотерапии ингибиторов ВТК. Поддерживающая терапия при достижении ПО или частичного ответа (ЧО) проводилась у 44 (66 %) из 67 пациентов. Медиана количества линий терапии составила 2 (максимум 4).

Отчеты по клиническим наблюдениям составлены в соответствии с рекомендациями CARE (CAse REports — описание случаев) [11]. Поиск публикаций проводился в базе данных PubMed (рис. 1) по терминам словаря медицинских предметных рубрик (MeSH Terms) и ключевым словам. Поисковый запрос был сформирован следующим образом: “mantle cell lymphoma\*[Title/Abstract] OR “mcl”[Title/Abstract] OR “mantle-cell lymphoma\*[Title/Abstract] OR “lymphoma, mantle cell”[MeSH Terms] AND “central nervous system”[Title/Abstract] OR “cns”[Title/Abstract] OR (“nerv\*[Title/Abstract] AND (“system\*[Title/Abstract] OR “tissue\*[Title/Abstract])) OR (“spinal cord\*[Title/Abstract] OR “brain”[Title/Abstract] OR “nerv\*[Title/Abstract] OR “cerebrospinal”[Title/Abstract] OR “cerebrospinal fluid”[Title/Abstract] OR “spinal fluid”[Title/Abstract] OR “csf”[Title/Abstract] OR “mening\*[Title/Abstract] OR “lepto\*[Title/Abstract] OR “paramening\*[Title/Abstract] OR “perimening\*[Title/Abstract] OR “encephal\*[Title/Abstract] OR “leukoencephalopath\*[Title/Abstract] OR “neuropath\*[Title/Abstract] OR “ophth\*[Title/Abstract] OR “optic\*[Title/Abstract]) AND (“involvement\*[Title/Abstract] OR “infiltration\*[Title/Abstract] OR “malformation\*[Title/Abstract] OR “manifestation\*[Title/Abstract] OR “complication\*[Title/Abstract] OR “symptom\*[Title/Abstract] OR “sign\*[Title/Abstract] OR “syndrom\*[Title/Abstract] OR “disease\*[Title/Abstract] OR “feature\*[Title/Abstract]”). Поиск проводился без фильтров и ограничений по дате публикаций. Дата поискового запроса 18.08.2024 г. Дополнительно были проанализированы и обобщены литературные источники цитируемых нами публикаций.

Вовлечение ЦНС при рецидивах МКЛ значительно ухудшает общий прогноз. Одной из возможных опций

терапии может служить добавление ВТК к базовой иммунохимиотерапии. Такой подход продемонстрирован ниже в двух собственных клинических наблюдениях успешного применения при нейрорецидивах МКЛ ибрутиниба как препарата, проникающего через ГЭБ и обладающего высокой противоопухолевой активностью.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### Клиническое наблюдение 1

Пациент С., 34 года. В январе 2015 г. впервые поставлен диагноз МКЛ с  $t(11;14)(q13;q32)$ , IV стадия с поражением медиастинальных, мезентериальных и парааортальных лимфатических узлов, миндалин, селезенки, костного мозга (промежуточный риск по MIPI). Больному выполнялась биопсия лимфатического узла. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований верифицирована лимфома из клеток мантии, мелкоклеточный вариант. Клетки опухоли экспрессировали CD5+, циклин D1+, CD20+, CD23+, индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 30 %. При флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) обнаружена характерная транслокация  $t(11;14)(q13;q32)$ . По данным гистологического исследования трепанобиоптата подвздошной кости подтверждено поражение костного мозга.

В январе 2015 г. начата терапия первой линии. Проведено 8 чередующихся циклов R-Нупер-CVAD/R-НМА, достигнута полная ремиссия. В декабре 2015 г. выполнена аутоТГСК (кондиционирование по схеме BEAM), далее проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом 1 раз в 2 мес.

В сентябре 2017 г. констатирован рецидив МКЛ с вовлечением ЦНС. Пациент предъявлял жалобы на головную боль, головокружение, слабость в ногах. По данным МРТ головного мозга выявлено поражение мозговых оболочек и правой затылочной кости (рис. 2, А). По данным КТ области головы и шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза других очагов поражения не обнаружено. В ликворе цитоз до 2133 лимфоидных клеток/мкл с клональным фенотипом (количество 97,5 %) CD19+CD20+CD38+CD5+CD79b+CD22+CD37+CD24+ и преобладанием к-цепи иммуноглобулинов. Проведена терапия второй линии: 4 цикла по схеме R-НМА с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и дексаметазона во время каждого цикла. Достигнуты полный метаболический ответ по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), и санация ликвора.

В июле 2018 г. вновь появилась выраженная головная боль. По результатам спинномозговой пункции отмечался цитоз 4500 лимфоидных клеток/мкл. При МРТ головного мозга выявлено поражение мозговых оболочек, правой затылочной и височных долей головного мозга, мозжечка (рис. 2, Б). По данным ПЭТ-КТ установлено поражение забрюшинных лимфатических узлов. Констатирован второй рецидив МКЛ с поражением ЦНС. Терапия третьей линии: 4 цикла R-НМА с постоянным приемом ибрутиниба по 560 мг/сут внутрь и интратекальным введением метотрексата, цитарабина

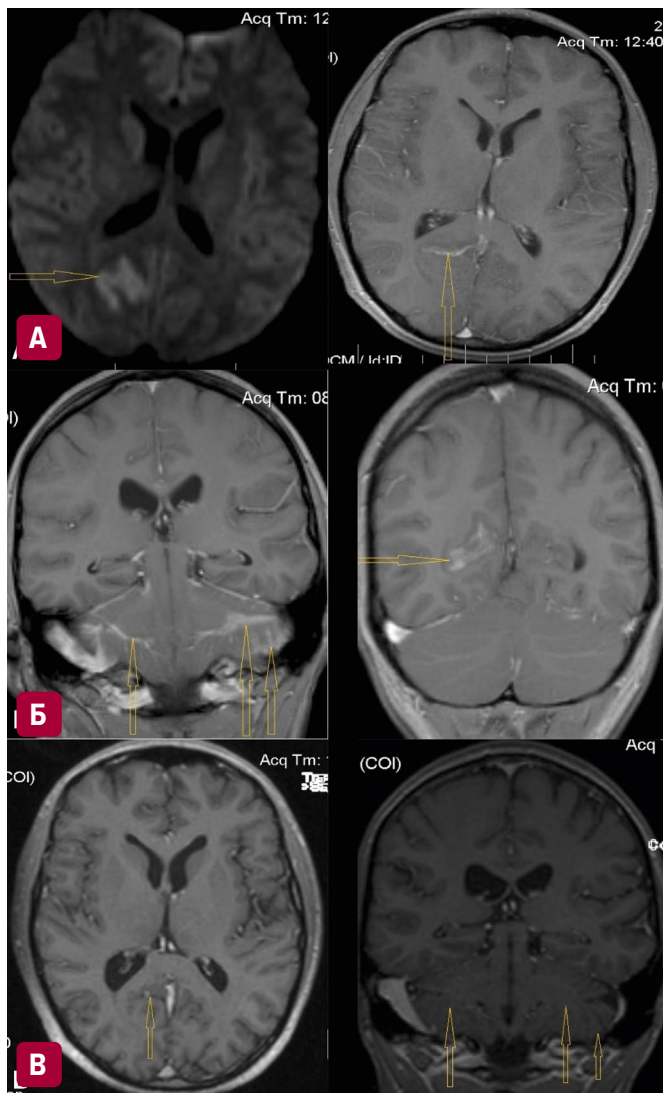
и дексаметазона до полной санации ликвора и далее с целью профилактики нейрорлейкоза 1 раз в месяц. В феврале 2019 г. по результатам ПЭТ-КТ установлен полный метаболический ответ, достигнута санация ликвора. Пациент принимал ибрутиниб 14 мес. вплоть до трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК, неродственная, HLA-совместимая), которая выполнена 23.05.2019 г.; режим кондиционирования сниженной интенсивности — флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>, бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup> в дни -4, -3, -2; количество клеток CD34+ в трансплантате —  $5 \times 10^6$ /кг массы тела. С июля 2019 г. терапия ибрутинибом продолжалась до достижения полного донорского химеризма (линейный донорский химеризм — 99 % от 02.12.2019 г.). Далее ибрутиниб был отменен, в течение 1 года проводилась профилактика нейрорлейкоза с интратекальным введением трех препаратов. Ко времени подготовки публикации у пациента сохранялась полная ремиссия по данным КТ всего тела и МРТ головного мозга (рис. 2, В).

### Клиническое наблюдение 2

Пациент А., 76 лет. В апреле 2022 г. по результатам комплексного обследования поставлен диагноз МКЛ с  $t(11;14)(q13;q32)$ , IV стадия с поражением подмышечных, парааортальных и паховых лимфатических узлов, селезенки, костного мозга (высокий риск по sMIPI).

В апреле 2022 г. пациент отметил увеличение подмышечных, паховых лимфатических узлов до 3–4 см в диаметре. В гемограмме: гемоглобин — 138 г/л, тромбоциты —  $200 \times 10^9$ /л, лейкоциты —  $17 \times 10^9$ /л, абсолютное число лимфоцитов —  $11 \times 10^9$ /л. Пациент направлен к гематологу. Проточная цитометрия периферической крови: CD19+lambda+CD20+CD22+CD5+CD43+lowCD38+CD79b+IgM+D23-CD10-, что соответствует лимфоме из клеток мантии. По результатам FISH-исследования периферической крови выявлена  $t(11;14)(q13;q32)$  в 55 % интерфазных ядер. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования подмышечного лимфатического узла: рисунок строения лимфоидной ткани стерт за счет инфильтрации с нечетко выраженным нодулярным типом роста, состоящей в основном из мелких лимфоидных клеток, напоминающих малые лимфоциты, с округлыми ядрами и глыбчатым хроматином, без отчетливых ядрышек, цитоплазма не определяется. При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках, включая клетки в просвете сосудов, отмечается выраженная экспрессия CD20, циклина D1, CD5. Заключение: лимфома из клеток мантии, мелкоклеточный цитологический тип. Подсчет миелограммы свидетельствует о лейкозном составе костного мозга с числом опухолевых лимфоидных клеток 60 %.

В июле 2022 г. начата терапия первой линии по схеме R-СНОР. В августе 2022 г. во время второго цикла лечения выполнена люмбальная пункция (цитоз 15/3, представленный лимфоидными опухолевыми клетками). Патологических изменений при мультиспиральной КТ головного мозга не выявлено, неврологические симптомы отсутствовали. Констатировано поражение ЦНС, начата интратекальная терапия по 3-компонентной схеме (метотрексат, цитарабин и дексаметазон).



**Рис. 2.** МРТ головного мозга с контрастным усилением. Пациент С., 34 года:

**А** — май 2017 г.: в затылочной области справа визуализируется участок измененного сигнала оболочек головного мозга размером  $36 \times 19$  мм с нечеткими неровными контурами и умеренным накоплением контраста в зоне поражения; **Б** — июль 2018 г.: мозговые оболочки утолщены, имеют повышенный сигнал в правой затылочной доле, базальных отделах лобных долей и мозжечка; **В** — февраль 2022 г.: сокращение всех очагов, достоверных данных о наличии активной специфической ткани злокачественного генеза на момент исследований не получено

**Fig. 2.** Contrast-enhanced MRI of the brain. Patient S., age 34:

**A** — May 2017: altered signal area of  $36 \times 19$  mm in the right occipital meninges with uneven and blurred contours and moderate contrast uptake in the lesion zone; **B** — July 2018: thickening of the meninges with enhanced signal in the right occipital lobe, basal frontal lobes, and basal cerebellum; **C** — February 2022: reduction of all lesions, no reliable data on an active specific tissue of malignant origin are available at the time of this study

В октябре 2022 г. после третьего цикла R-СНОР констатировано прогрессирование МКЛ. Отмечено увеличение размеров селезенки и лимфатических узлов, цитоз  $12/3$  клетки/мкл. С 21 октября 2022 г. начата терапия второй линии ибрутинибом 560 мг/сут внутрь ежедневно и ритуксимабом  $375 \text{ мг/м}^2$  в/в 1 раз в 28 дней. По данным ПЭТ-КТ в ноябре 2022 г. достигнут ЧО. В ноябре 2023 г. зафиксированы полный метаболический ответ и санация ликвора. Ко времени

подготовки публикации сохранялась полная ремиссия, пациент продолжал прием ибрутиниба по 560 мг/сут внутрь ежедневно, нежелательных токсичных явлений не отмечено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Исторические аспекты

Первое упоминание в литературе о наблюдении МКЛ с вовлечением ЦНС относится к 1986 г. и опубликовано J. Bedotto и соавт. в журнале «Cancer» [12]. Авторы представили данные 68-летнего мужчины, у которого в 1977 г. отмечались генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия, лейкоцитоз ( $\leq 20,2 \times 10^9/\text{л}$ ), относительный лимфоцитоз (54 %). В течение следующих 5 лет наблюдалось постепенное увеличение размеров лимфатических узлов, печени и селезенки. В июле 1984 г. больной стал жаловаться на сильную головную боль, выраженное снижение остроты зрения. При осмотре офтальмологом диагностирован двусторонний отек диска зрительного нерва. В ликворе отмечался лимфоцитоз, глюкоза — 64 мг/дл, белок — 60 мг/дл, по данным КТ — утолщение обоих зрительных нервов. При исследовании биоптата лимфатического узла выявлена пролиферация моноклональных В-клеток зоны мантии. При иммуногистохимическом исследовании определялась рестрикция IgM, к-цепи, экспрессия HLA-DR+, V1+, V2+, V4+. Пациенту проводилось облучение орбит с интратекальным введением метотрексата, без значимой динамики по остроте зрения. Через 3 мес. от начала терапии развилась желтуха, обусловленная холангиокарциномой. Пациент умер через 98 мес. от постановки диагноза. По данным аутопсии верифицированы рак и лимфома, разрешение на исследование ЦНС не получено.

Через год, в 1987 г., был опубликован второй отчет о клиническом наблюдении МКЛ с поражением ЦНС у пациента 66 лет [13]. В ликворе выявлено 27 кл./мкл, из которых 64 % составляли опухолевые лимфоидные клетки. Пациенту интратекально вводили метотрексат и тиотепу. Общая системная химиотерапия включала доксорубин, винкристин и дексаметазон. На фоне проводимой противоопухолевой терапии развилась панцитопения, диагностирован синегнойный сепсис с летальным исходом через 55 дней от даты первичной госпитализации [13].

Первое ретроспективное исследование у пациентов с МКЛ и вовлечением ЦНС было проведено в клинике при Барселонском университете и опубликовано в 1996 г. [6]. В период с 1987 по 1994 г. МКЛ диагностирована у 22 пациентов (всего 376 наблюдений с нодальной лимфомой). Все больные в первой линии получали химиотерапию по протоколам СНОР, VIA и ProMACE/СytaBOM, профилактика нейрорлейкоза не проводилась. Медиана наблюдения составила 50 мес. У 5 (22,7 %) из 22 пациентов диагностировано поражение ЦНС через 18 мес. (диапазон 6–59 мес.) от даты постановки диагноза МКЛ. Медиана ОВ пациентов с поражением ЦНС составила 24 мес. по сравнению с 42 мес. у пациентов без вовлечения ЦНС (различия статистически незначимы) [6]. В дальнейшем со-

общалось лишь о единичных наблюдениях МКЛ с вовлечением ЦНС [14–16], было также представлено наблюдение первичной лимфомы ЦНС с морфологией МКЛ [17].

В 1998 г. были опубликованы результаты исследования, включавшего 59 пациентов с МКЛ. Поражение ЦНС не отмечалось в дебюте заболевания, однако оно развилось у 7 (12 %) пациентов в ходе последующего наблюдения [18]. В период с 1980 по 1997 г. в Центральной больнице Хельсинкского университета МКЛ диагностирована у 94 больных. У 4 (4 %) из них развилось поражение ЦНС через 61 мес. (диапазон 4–86 мес.). Медиана ОВ больных с поражением ЦНС составила 63 мес. по сравнению с 40 мес. у пациентов без вовлечения ЦНС [19]. По мнению авторов, поражение ЦНС при МКЛ могло остаться невыявленным, поскольку опухолевая инфильтрация ЦНС является поздним событием в течении заболевания. В другой работе авторы сообщили о 108 пациентах с МКЛ, причем только у 25 из них выполнялось исследование ликвора. У 10 (9 %) больных отмечалось поражение ЦНС, у 1 из них вовлечение ЦНС было первичным [20]. Годом позже было описано первичное поражение ЦНС у пациента с МКЛ, сопровождавшееся изолированной персистенцией молекулы IgG в спинномозговой жидкости (СМЖ) [21].

Особый интерес представляет наблюдение пациента с рецидивом в ЦНС, развившимся через 76 мес. после аутоТГСК при достижении молекулярной ремиссии. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР; чувствительность  $10^{-5}$ ) в костном мозге и периферической крови. При этом в период ремиссии и при развитии рецидива пациент сохранял МОБ-отрицательный статус. Однако исследование материала, полученного при декомпрессионной ламинэктомии с частичным иссечением опухоли на уровне  $C_{VI}$ – $C_{VII}$ , подтвердило наличие рецидива [22]. Действительно, значительная часть пролиферирующих опухолевых клеток может сохраняться в ЦНС без системного распространения, что затрудняет обнаружение МОБ с помощью ПЦР-исследования костного мозга/крови, а также опухолевой ткани. В то же время ПЦР-анализ ликвора может служить эффективным методом оценки МОБ. В литературе представлены данные пациента с рецидивом МКЛ в ЦНС, которому потребовалось выполнить латеральную диагностическую и лечебную субокципитальную пункцию с последующей имплантацией резервуара Оттава в связи с локализацией опухоли в зоне стандартной люмбальной пункции [23].

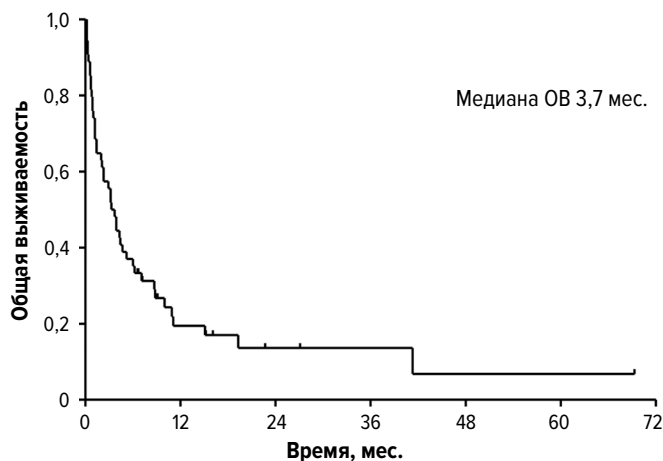
Первое описание более 10 клинических наблюдений МКЛ с вовлечением ЦНС было опубликовано в 2008 г. [24]. У 11 (13 %) из 84 пациентов развилось поражение ЦНС. Риск поражения ЦНС в дебюте заболевания составил 1,6 % (95% ДИ 0–9 %), через 5 лет — 26 % (95% ДИ 10–42 %). В соответствии с результатами данного исследования бластоидный вариант ( $p = 0,005$ ), экспрессия Ki-67  $\geq 50$  % ( $p = 0,017$ ), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) выше верхней границы нормы ( $p = 0,006$ ), промежуточный высокий риск по шкале Международного прогностического индекса (International Prognostic Index, IPI) ( $p = 0,05$ ) ока-

зались статистически значимыми факторами риска вовлечения ЦНС. Наличие более 2 экстранодалных поражений имело тенденцию к более высокому риску раннего прогрессирования, в т. ч. в ЦНС. Медиана ОВ от времени диагностики поражения ЦНС составила 4,8 мес. (диапазон 5 дней — 19 мес.). Наиболее частыми клиническими проявлениями поражения ЦНС были признаки, связанные с высоким внутричерепным давлением или инфильтрацией оболочек мозга. В основном они проявлялись головной болью, парезом черепно-мозговых нервов и изменением психического статуса [24]. В том же году были опубликованы серии клинических наблюдений вторичного поражения ЦНС у пациентов с циклин D1-негативной МКЛ. У всех больных отмечалась гиперэкспрессия циклина D2, D3 и/или циклина E, установлена IV стадия по Ann Arbor, летальный исход констатирован в течение 9 мес. после диагностики поражения ЦНС [25, 26].

В одноцентровом исследовании ( $n = 62$ ) поражение ЦНС развилось у 4 (6,5 %) больных в среднем через 12 мес. после постановки диагноза МКЛ. Медиана ОВ у 4 пациентов с поражением ЦНС составила 3 мес. и была значительно короче, чем у 58 больных без вовлечения ЦНС ( $p = 0,0024$ ) [27].

В 2013 г. Европейской рабочей группой по изучению МКЛ (European Mantle Cell Lymphoma Network) опубликовано ретроспективное многоцентровое (14 центров) исследование с включением 1396 пациентов [7]. У 57 (4,1 %) из 1396 пациентов с МКЛ отмечалось поражение ЦНС, диагностированное на различных этапах течения болезни: в дебюте ( $n = 13$ ; 0,9 %) и при системном рецидиве ( $n = 44$ ; 3,2 %). Следует заметить, что в исследовании использовались в т. ч. данные 15 больных МКЛ с поражением ЦНС из более ранних публикаций [24, 27]. У 41 (72 %) пациента имело место лептоменингеальное поражение, а у 17 (29 %) — паренхиматозное. Изолированное паренхиматозное поражение выявлено у 12 % больных. У 48 % пациентов поражение ЦНС зарегистрировано при первом рецидиве, у 25 % — при втором, у 7 % — при третьем. У 20 % больных наблюдалось первично-рефрактерное течение. У 72 % ( $n = 41$ ) пациентов с МКЛ и поражением ЦНС в первой линии использовалась только высокодозная химиотерапия (ВДХТ): НМА ± R, Нурег-CVAD ± R, у 13 % больных — комбинация ВДХТ и лучевой терапии (ЛТ), у 4 % — только ЛТ, у 10 % — паллиативная терапия. Медиана ОВ у пациентов с поражением ЦНС ( $n = 57$ ) составила 3,7 мес. (рис. 3). Авторы продемонстрировали, что число лейкоцитов ниже  $10,9 \times 10^9/\text{л}$  в дебюте, использование антиметаболитов в высоких дозах, достижение ПО и аутоТГСК в качестве консолидации ремиссии были связаны с улучшением показателей ОВ при однофакторном анализе. Наличие В-симптомов, число экстранодалных поражений, уровень ЛДГ, статус по ECOG, положительные результаты нейровизуализации и наличие цитоза/белка в ликворе не влияют на показатели выживаемости [7].

Интерес также представляет клиническое наблюдение изолированного паренхиматозного рецидива в ЦНС у пациента с МКЛ, подтвержденного прямой биопсией ткани головного мозга [28]. Примечательно, что в СМЖ опухолевые клетки не определялись.



**Рис. 3.** Общая выживаемость (ОВ) при МКЛ с поражением ЦНС ( $n = 57$ ) (цит. по [7])

**Fig. 3.** Overall survival (OS) of MCL patients with CNS involvement ( $n = 57$ ) (quoted from [7])

Таким образом, исследования ликвора недостаточно для верификации изолированного поражения вещества мозга. Данное положение подтверждается результатами многоцентрового ретроспективного исследования Международной группы по сотрудничеству в области первичной лимфомы ЦНС (International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group), включавшего 111 больных НХЛ с изолированным поражением ЦНС (в т. ч. 1 пациент с МКЛ). Авторы продемонстрировали, что только у 11 (16 %) из 67 пациентов с изолированным поражением паренхимы головного мозга при рецидивах НХЛ были обнаружены злокачественные опухолевые клетки в СМЖ [29].

К основным факторам риска поражения ЦНС при рецидивах МКЛ относятся повышенный уровень ЛДГ, бластоидный вариант, высокий риск по шкале IPI [30]. В исследование включено 142 пациента с МКЛ, у 11 (7,8 %) из них развились рецидивы с вовлечением ЦНС. Интратекальное введение препаратов, а также системное использование лекарственных средств, преодолевающих ГЭБ, не привели к снижению риска поражения ЦНС [30]. Согласно результатам многоцентрового исследования [31], включавшего 633 пациентов с МКЛ, рецидивы с поражением ЦНС развились у 33 (5,4 %) человек в течение 20,3 мес. (диапазон 2,2–141,3 мес.) после постановки диагноза. Помимо указанных выше факторов риска, статус по шкале ECOG (2–4 балла), лейкоцитоз ( $> 15 \times 10^9/\text{л}$ ) в дебюте, снижение альбумина ( $< 35 \text{ г/л}$ ) и общего белка ( $< 60 \text{ г/л}$ ) также оказались предвестниками риска поражения ЦНС. Однако  $\text{Ki-67} \geq 30 \%$  оказался самым значимым прогностическим параметром в многофакторном анализе, отношение шансов составило 6,0 (95% ДИ 1,9–19,4;  $p = 0,003$ ) [31].

#### Ибрутиниб в лечении МКЛ с поражением ЦНС

По результатам клинического исследования РСУС-1104-СА в 2013 г. в США впервые был одобрен ибрутиниб для применения у пациентов с р/р МКЛ. Препарат назначался в суточной дозе 560 мг внутрь до прогрессирования или развития неприемлемой

токсичности [8, 32]. Несколько позже опубликованы результаты исследования эффективности ибрутиниба в сравнении с темсиролимусом при р/р МКЛ [33, 34]. При использовании ибрутиниба vs темсиролимус медиана ВВП оказалась равной 15,6 vs 6,2 мес., ОО составил 77 vs 47 %, ПО — 23 vs 3 %, медиана продолжительности ответа — 23,1 vs 6,3 мес. [33, 34].

В 2015 г. представлен отчет по 3 пациентам с поражением ЦНС при рецидивах МКЛ, у которых впервые успешно использовался ибрутиниб в дозе 560 мг/сут [35]. Авторы, исследуя фармакокинетику ибрутиниба в СМЖ, установили, что пиковая концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) препарата находилась в диапазоне 2–50 нг/мл (эквивалентно 4,5–113,5 нмоль/л), что значительно превышает концентрацию полумаксимального ингибирования ( $\text{IC}_{50}$ ) ВТК ибрутиниба — 0,46 нмоль/л. У 2 пациентов через 21 мес. лечения сохранялась полная ремиссия. В клиническом исследовании I фазы Dose-Adjusted-Teddi-R [36], включавшем 11 пациентов с первичной лимфомой ЦНС, изучалась фармакокинетика ибрутиниба в дозе 560–1120 мг/сут внутрь в плазме и СМЖ. С учетом связывания препарата с белками проникновение в СМЖ составило 21,4–100 % для ибрутиниба и 48–120 % для его метаболита PCI-45227. Концентрация ибрутиниба в СМЖ, превышающая  $\text{IC}_{50}$ , поддерживается в течение 4 ч при приеме препарата внутрь в дозе 560 мг и 8,5 ч — в дозе 700 мг [36]. Ибрутиниб проникает через ГЭБ путем простой диффузии, которая ограничивается высокой степенью связывания препарата с белками плазмы [37, 38]. В другом исследовании авторы продемонстрировали эффективное применение ибрутиниба у 5 пациентов с поражением ЦНС при рецидивах МКЛ. При медиане наблюдения 4 мес. у всех 5 больных достигнут ПО [39].

В дальнейшем последовала серия публикаций, посвященных успешному применению ибрутиниба при рецидивах МКЛ с поражением ЦНС [40–48]. Кроме того, было опубликовано наблюдение эффективного использования ибрутиниба (достигнут ПО) в четвертой линии терапии у 51-летней пациентки с МКЛ и тремя рецидивами с вовлечением ЦНС после аллоТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования [49]. В представленных выше клинических наблюдениях из литературы отмечалась удовлетворительная переносимость ибрутиниба, однако важно оценивать сопутствующие заболевания, взвешивать потенциальные риски и пользу. Назначение ибрутиниба в дозе 280 мг в сутки внутрь у пациента с сопутствующей фибрилляцией предсердий по поводу вторичного вовлечения ЦНС при МКЛ привело к рецидиву мерцательной аритмии, развитию мелкоочагового ишемического инсульта и летальному исходу на 3-й день терапии [50].

В 2020 г. были опубликованы результаты лечения 84 пациентов с МКЛ и поражением ЦНС, получавших стандартную иммунохимиотерапию ( $n = 58$ ) и ибрутиниб в монорежиме ( $n = 26$ ). Это первое крупное когортное клиническое исследование подобного рода. Отмечалось улучшение ОО (17 % в группе иммунохимиотерапии vs 42 % в группе ибрутиниба) и 1-летней ОВ по сравнению с базовой иммунохимио-

терапией (61 и 16 % соответственно) [51]. В другом исследовании 4 пациентам с МКЛ и поражением ЦНС выполнено полноэкзомное секвенирование. У 3 из них выявлено изменение числа копий длинного плеча хромосомы 1 (1q) вместе с мутацией в гене *TP53*. У этих пациентов отмечался кратковременный ответ на ибрутиниб. В то же время у 4-го больного с мутацией в гене *ATM* и без изменения числа копий хромосомы 1q наблюдался долгосрочный положительный эффект, соответствовавший критериям ПО, длительностью более 60 мес. на фоне приема ибрутиниба [52]. Ибрутиниб также использовался в качестве второй линии терапии при рецидиве МКЛ с вовлечением ЦНС в комбинации с R-ICE и последующей аутоТГСК. На 95-й день терапии достигнут ПО. Пациент принимает ибрутиниб в течение 31 мес., ПО сохраняется [53].

Недавно были представлены обновленные данные [54] исследования по сравнению эффективности ибрутиниба со стандартными режимами противоопухолевой терапии при рецидивах МКЛ с поражением ЦНС [51]. В период с 2000 по 2019 г. включено 88 пациентов, которые распределены в три группы: группа ибрутиниба ( $n = 29$ ), группа химиопрепаратов (blood-brain barrier, BBB), проникающих через ГЭБ ( $n = 29$ ), группа с другими схемами противоопухолевой терапии ( $n = 30$ ). Средний возраст составил 65 лет, 76 % мужчин, медиана наблюдения 16 мес. (диапазон 1–122 мес.). В группе ибрутиниба медиана ОВ и ВВП оказалась значительно выше по сравнению с группой BBB — 16,8 vs 4,4 мес. ( $p = 0,007$ ) и 13,1 vs 3 мес. ( $p = 0,009$ ) соответственно. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что выбор ибрутиниба был самым значимым независимым благоприятным прогностическим фактором в отношении как ОВ (отношение рисков [ОР] 6,8; 95% ДИ 2,2–21,3;  $p < 0,001$ ), так и ВВП (ОР 4,6; 95% ДИ 1,7–12,5;  $p = 0,002$ ). Добавление интратекально вводимых препаратов к системной противоопухолевой терапии, а также морфологический вариант (классический по сравнению с другими) не влияли статистически значимо на показатели ОВ ( $p = 0,502$  и  $p = 0,118$  соответственно).

N. McLaughlin и соавт. опубликовали результаты лечения 36 пациентов с МКЛ и поражением ЦНС [55] в сравнении с 72 больными контрольной группы [56]. У 4 (11 %) пациентов поражение ЦНС подтверждено в дебюте заболевания. Медиана ОВ в группе с поражением ЦНС составила 50,3 мес. (95% ДИ 22,8–79,6 мес.), в контрольной группе — 97,1 мес. (95% ДИ 82,8 мес. — не достигнута;  $p < 0,001$ ). Медиана ОВ от времени диагностики поражения ЦНС составила всего 4,7 мес. (95% ДИ 2,3–6,7 мес.). Распространенная стадия, бластоидная морфология, повышенный уровень ЛДГ и высокий индекс Ki-67 ассоциировались с поражением ЦНС при МКЛ. Позже были обновлены результаты данного исследования, куда авторы дополнительно включили 34 пациента из Мемориального онкологического центра им. Слоуна—Кеттеринга [57]. В общей группе 13 (21 %) больных получали ингибиторы ВТК, у 3 (5 %) — использовалась CAR T-клеточная терапия. При оценке ОВ от времени обнаружения поражения ЦНС оказалось, что терапия ингибиторами ВТК была связана с более благоприятным прогнозом по сравнению с системной

противоопухолевой терапией ± интратекальное введение метотрексата, цитарабина и дексаметазона (ОР 0,37; 95% ДИ 0,16–0,89;  $p = 0,03$ ) [57].

Чуть ранее впервые было представлено лечение 74-летней женщины с двумя рецидивами МКЛ, первый из которых оказался рефрактерным к терапии ибрутинибом. На 5-й неделе еженедельного интратекального введения цитарабина в дозе 50 мг был достигнут ПО, спустя 7 нед. развился второй рецидив с поражением ЦНС. После инфузии брексукаптагена аутолейсела на день +90 достигнут ПО с МОБ-отрицательным статусом [58]. Другое клиническое наблюдение примечательно тем, что удалось преодолеть негативное влияние бластоидного варианта и *del(17p)* у 60-летнего пациента с вовлечением ЦНС при рецидиве МКЛ метотрексатом и цитарабином в высоких дозах с последующей инфузией брексукаптагена аутолейсела и поддерживающей терапией ибрутинибом [59].

В литературе также описана серия клинических наблюдений комбинированного поражения ЦНС и структур зрительного анализатора у пациентов с МКЛ [60], у которых в т. ч. успешно использовался ибрутиниб [61–63].

#### Новые противоопухолевые лекарственные препараты и ГЭБ

Считается, что пациенты с бластоидной морфологией МКЛ имеют худший прогноз, чем больные с плеоморфным вариантом. Однако P. Jain и соавт. показали, что у пациентов с плеоморфным вариантом МКЛ наблюдалось более частое поражение ЦНС (10 vs 3 % при бластоидной морфологии;  $p = 0,136$ ) [64]. Авторы продемонстрировали, что поражение ЦНС связано с неудачей терапии по данным однофакторного регрессионного анализа (ОР 2,59; 95% ДИ 1,12–5,98;  $p = 0,02$ ), а при многофакторном анализе результаты оказались статистически незначимыми (ОР 2,36; 95% ДИ 0,64–8,75;  $p = 0,19$ ) [64].

Важное значение придается изучению вопросов, связанных с тропизмом опухолевых клеток при лимфомах к микроокружению головного мозга как ключевым звеном в патогенезе поражения ЦНС. Показано, что для первичных лимфом с поражением ЦНС и орбиты характерна экспрессия В-клеточных хемокинов CXCL-12 и CXCL-13 [65, 66]. Каждый из этих пептидов способствует хемотаксису клеток лимфомы. Более того, повышенная концентрация CXCL-13 в СМЖ коррелирует с неблагоприятным прогнозом, подтверждая роль данного хемокина как потенциального прогностического фактора. Измерение концентрации CXCL-13, а также интерлейкина-10 в ликворе может быть полезно для облегчения диагностики лимфомы ЦНС как в дебюте заболевания, так и при рецидивах лимфомы [67].

Известно, что молекулы клеточной адгезии влияют на характер роста и диссеминацию лимфо-пролиферативных новообразований [68–70]. МКЛ характеризуется низким уровнем или отсутствием L-селектина и CD11c, низкой экспрессией CD11a/CD18 (лейкоцитарный функциональный антиген, LFA-1) и высоким уровнем CD44, CD54 (молекула внутриклеточной адгезии-1) и VLA-5 [71]. Отсутствие экспрессии LFA-1 связано с диссеминацией и агрес-



**Таблица 1.** Фармакокинетические особенности новых классов противоопухолевых препаратов и продуктов CAR T-клеточной терапии

	IC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub>	C <sub>max</sub> (ликвор)	C <sub>max</sub> (кровь)	Источник
<b>Ингибиторы ВТК</b>				
Ибрутиниб	0,46 нмоль/л 0,58 нмоль/л*	2–50 нг/мл	50–412 нг/мл	[35–38, 87]
Акалбрутиниб	5,1 нмоль/л	НД	323 нг/мл	[88, 91]
Занубрутиниб	0,8 нмоль/л	2,9–30,9 нг/мл	143–884 нг/мл	[87, 94]
Пиртобрутиниб	3,3–5,69 нмоль/л	НД	6380 нг/мл	[95]
Тиарабрутиниб	9,1–17,1 нмоль/л	28,9 нг/мл	339,5 нг/мл	[87]
Орелабрутиниб	1,6 нмоль/л	28,7 нг/мл	1279 нг/мл	[96]
<b>Иммуномодулирующие препараты</b>				
Леналидомид	13 нмоль/л (TNF-α) 0,187 нмоль/л*	0,14 мкмоль/л	1,4 мкмоль/л	[81, 82]
Помалидомид	13 нмоль/л (TNF-α)	430 нг/мл**	75 нг/мл 1100 нг/мл**	[97]
<b>Моноклональные анти-CD20-антитела</b>				
Ритуксимаб	0,2 мкг/мл	0,44–0,60 мкг/мл	273,8–355,4 мкг/мл	[85, 98, 99]
Обинутузумаб	2,013 нг/мл	НД	0,75–1,50 мкг/мл	[100]
<b>Конъюгаты МКА-препарат</b>				
Полатузумаб ведотин	0,71 нмоль/л	не проникает через ГЭБ	350–778 нг/мл	[101–103]
<b>Малые ингибиторные молекулы (анти-BCL-2)</b>				
Венетоклакс	1,6 нг/мл 7,25 мкмоль/л*	< 0,1–25 нг/мл	2,8–> 4000 нг/мл	[92, 104, 105]
<b>Ингибиторы иммунных контрольных точек</b>				
Ниволумаб	0,25–1,0 нмоль/л	14,5–304 нг/мл	43,9–65,1 мкг/мл	[80, 97]
Пембролизумаб	146,7 нг/мл	215 нг/мл	37,9 мкг/мл	[97, 106]
<b>Биспецифические антитела</b>				
Глофитамаб		0,1–0,4 %	2,34 мкг/мл	[107, 108]
<b>CAR T-клеточные препараты</b>				
Брексукаптаген аутолейсел		НД	0,2–2589 кл./мкл	[109, 110]
Лизокаптаген маралейсел		НД	13–166,3 CD3+ кл./мкл 1,9–23 CD4+ кл./мкл 9,2–142,3 CD8+ кл./мкл	[111]

Представленные значения C<sub>max</sub> и IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> могут значительно варьировать в зависимости от условий измерений, используемых типов клеточных культур и особенностей пациентов с различными заболеваниями. В случае отсутствия данных в цитируемых источниках информация была взята из открытого доступа.

ВТК — тирозинкиназа Брутона; C<sub>max</sub> — пиковая концентрация; EC<sub>50</sub> — полумаксимальная эффективная концентрация; IC<sub>50</sub> — концентрация полумаксимального ингибирования; TNF-α — фактор некроза опухоли α; МКА — моноклональное антитело; НД — нет данных.

\* IC<sub>50</sub> указаны с ресурса <https://www.cancergene.org/> (дата обращения 30.09.2024), использованы значения IC<sub>50</sub> для новообразований из всех типов тканей.

\*\* Исследования выполнены с использованием лабораторных животных.

сивным течением лимфомы. Более того, выраженная экспрессия VLA-5 ассоциируется с экстранодальным поражением [70]. Однако корреляции между паттерном молекул клеточной адгезии и поражением ЦНС при МКЛ пока не обнаружено [6]. В исследовании по оценке экспрессии генов показано, что для лимфом ЦНС характерна повышенная экспрессия гена MYC, что также наблюдается и при «double-hit» лимфомах [72].

Учитывая эффективность ибрутинива при МКЛ [8], его способность проникать через ГЭБ [35, 37, 38], использование данного ингибитора ВТК при вторичном поражении ЦНС при лимфомах представляется обоснованным. Однако при повторных рецидивах, развитии резистентности к терапии актуальным остается поиск активного препарата, проникающего через ГЭБ и эффективно подавляющего пролиферацию опухолевых клеток.

Общий консенсус в отношении фармакокинетики моноклональных антител (МКА) заключается в том, что они не могут проникать через неповрежденный

ГЭБ из-за своей большой молекулярной массы (около 150 кДа) и, следовательно, не способны проявлять активность в ЦНС [73–75]. Однако при метастатических поражениях ЦНС происходит нарушение структуры ГЭБ, что приводит к более высокой проницаемости сосудов головного мозга [76]. С другой стороны, константная область (Fc-фрагмент) МКА, определяющая его кинетику, может связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) и тем самым способствовать эндоцитозу всей молекулы антитела, обеспечивая трансцеллюлярный транзит [77]. FcRn-опосредованный транспорт является насыщаемой системой [78]. Высокие концентрации IgG увеличивают долю катаболизируемых антител, что приводит к уменьшению периода полувыведения. IgG имеет период полувыведения 25 дней и плазменный клиренс 10 мл/ч [78]. IgG4 является наименее распространенным подклассом антител с концентрацией в сыворотке 0,5 мг/мл [79]. Так, концентрация ниволумаба в ликворе находится в диапазоне 35–150 нг/мл при

соотношении ликвора/сыворотки 0,88–1,9 % [80], а его клиренс составляет 7,9 мл/ч. Это указывает на то, что трансцитоз, опосредованный FcRn, не достигает насыщения при терапевтических концентрациях.

Леналидомид проникает через ГЭБ [81] и оказывает некоторое влияние на лечение заболеваний с поражением ЦНС [82, 83]. Назначение комбинации R2 (ритуксимаб и леналидомид) может оказаться эффективным ввиду того, что ритуксимаб, так же как леналидомид, способен проникать через ГЭБ (концентрация ритуксимаба в ликворе составляет 0,1 % от уровня в плазме при его в/в введении в стандартной дозе 375 мг/м<sup>2</sup>) [84, 85]. Фармакокинетика обинтузумаба в ликворе не исследовалась, но, по-видимому, препарат не проникает через ГЭБ. Полатузумаб ведотин имеет низкий коэффициент распределения в тканях ЦНС [86], а его концентрация в ликворе не оценивалась.

Ожидается, что другие представители семейства ингибиторов ВТК так же, как и ибрутиниб, проникают через ГЭБ [87]. По имеющимся данным, для акалабрутиниба характерно минимальное проникновение через ГЭБ [88]. В литературе зарегистрировано несколько случаев применения акалабрутиниба при поражении ЦНС у пациентов с рецидивами МКЛ. У 1 больного был достигнут ЧО [55, 56], у второго (89-летний мужчина с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа) — ПО [89]. У других пациентов с непереносимостью ибрутиниба отмечалось сохранение ПО при переходе на акалабрутиниб [90, 91]. Венетоклак способен проникать через ГЭБ, достигая концентрации 1,5 нг/мл в СМЖ, что соответствует 0,1 % от C<sub>max</sub> в плазме. При этом IC<sub>50</sub> для венетоклакса составляет 1,6 нг/мл, в связи с чем препарат способен проявлять таргетную активность в СМЖ [92]. Появляется все больше свидетельств о высокой эффективности CAR T-клеточной терапии при поражении ЦНС у пациентов с МКЛ [57–59, 62, 93]. Таким образом, актуальным остается вопрос поиска препарата, обладающего высокой эффективностью в отношении лимфомы и проникающего через ГЭБ (табл. 1).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционные программы противоопухолевого лечения МКЛ обычно включают стандартную иммунохимиотерапию, высокодозные режимы, а также аутоТГСК. Перечисленные опции демонстрируют удовлетворительные непосредственные результаты, однако не всегда влияют на показатели долгосрочной выживаемости. Поражение ЦНС при МКЛ в дебюте или вторично при рецидивах значительно ухудшает показатели ОВ. Ибрутиниб продемонстрировал эффективность при р/р МКЛ, в т. ч. с вовлечением ЦНС. В ряде клинических исследований ибрутиниб показал удовлетворительные результаты с увеличением времени до прогрессирования и улучшением общего ответа на противоопухолевое лечение.

Представленные в литературе клинические наблюдения подтверждают эффективность ибрутиниба при рецидивах МКЛ с поражением ЦНС. Препарат эффек-

тивен как в монорежиме, так и в комбинации с базовой иммунохимиотерапией, что продемонстрировано в серии публикаций формата «case report» (клинические наблюдения) и сравнительных клинических исследованиях. Применение ибрутиниба при вовлечении ЦНС продиктовано фармакокинетическими особенностями препарата (способностью преодолевать ГЭБ и высокой противоопухолевой активностью).

Использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в частности ибрутиниба, обеспечило значительный прогресс в лечении рецидивов МКЛ с поражением ЦНС. Достигается более продолжительная ремиссия при умеренной токсичности на фоне длительного приема препарата.

## УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

### ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Е.О. Куневич — лекторские гонорары от ООО «Джонсон & Джонсон», АО «Рош-Москва». Н.Н. Немсцверидзе — лекторские гонорары от ООО «Новартис Фарма». А.Ю. Кувшинов — лекторские гонорары и консультационная поддержка от ООО «Джонсон & Джонсон», АО «Рош-Москва», AbbVie. С.В. Волошин — лекторские гонорары и консультационная поддержка от ООО «Джонсон & Джонсон», АО «Санофи Россия», АО «Рош-Москва», ООО «Астеллас Фарма Продакшн», АО «Р-Фарм». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**DISCLOSURE.** E.O. Kunevich: oral presentations for Johnson & Johnson, Roche. N.N. Nemstsveridze: oral presentations for Novartis. A.Yu. Kuvshinov: oral presentations and consultancy for Johnson & Johnson, Roche, AbbVie. S.V. Voloshin: oral presentations and consultancy for Johnson & Johnson, Sanofi, Roche, Astellas, R-Pharm. Other authors declare no conflicts of interest.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**FUNDING.** This study received no external financial support.

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

**Концепция и дизайн:** Е.О. Куневич, С.В. Волошин.

**Сбор и обработка данных:** Н.Н. Немсцверидзе, Е.О. Куневич, М.А. Михалева.

**Предоставление материалов исследования:** Н.Н. Немсцверидзе, С.В. Самарина.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** Е.О. Куневич, М.А. Михалева, Н.Н. Немсцверидзе, С.В. Волошин.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

**Административная поддержка:** С.В. Волошин, С.В. Сидоркевич.

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

**Conception and design:** E.O. Kunevich, S.V. Voloshin.

**Data collection and processing:** N.N. Nemstsveridze, E.O. Kunevich, M.A. Mikhaleva.

**Providing research materials:** N.N. Nemstsveridze, S.V. Samarina.

**Data analysis and interpretation:** all authors.

**Manuscript writing:** E.O. Kunevich, M.A. Mikhaleva, N.N. Nemstsveridze, S.V. Voloshin.

**Final approval of manuscript:** all authors.

**Administrative support:** S.V. Voloshin, S.V. Sidorkevich.

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

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

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Не требуется.

**ETHICS APPROVAL.** Not required.

## ORCID

E.O. Куневи́ч — <a href="https://orcid.org/0000-0002-1706-6642">https://orcid.org/0000-0002-1706-6642</a>
N.N. Немсцверидзе — <a href="https://orcid.org/0000-0002-3114-5902">https://orcid.org/0000-0002-3114-5902</a>
M.A. Михалева — <a href="https://orcid.org/0000-0002-2135-2051">https://orcid.org/0000-0002-2135-2051</a>
A.Ю. Кувшинов — <a href="https://orcid.org/0000-0002-0381-9041">https://orcid.org/0000-0002-0381-9041</a>
T.В. Овчинникова — <a href="https://orcid.org/0009-0006-8129-3133">https://orcid.org/0009-0006-8129-3133</a>
C.В. Самарина — <a href="https://orcid.org/0000-0001-8639-719X">https://orcid.org/0000-0001-8639-719X</a>
C.В. Сидоркевич — <a href="https://orcid.org/0000-0001-9931-9406">https://orcid.org/0000-0001-9931-9406</a>
C.В. Волошин — <a href="https://orcid.org/0000-0003-1784-0375">https://orcid.org/0000-0003-1784-0375</a>

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestne A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011;117(1):26–38. doi: 10.1182/blood-2010-04-189977.
- Bertoni F, Rinaldi A, Zucca E, et al. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2006;4(1):22–7. doi: 10.1002/hon.767.
- Zucca E, Roggero E, Pinotti G, et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1995;6(3):257–62. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a059155.
- Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;114(8):1469–76. doi: 10.1182/blood-2009-02-179739.
- Montserrat E, Bosch F, López-Guillermo A, et al. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):941–4. doi: 10.1200/JCO.1996.14.3.941.
- Cheah CY, George A, Giné E, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2119–23. doi: 10.1093/annonc/mdt139.
- Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507–16. doi: 10.1056/NEJMoa1306220.
- Lewis KL, Chin CK, Manos K, et al. Ibrutinib for central nervous system lymphoma: the Australasian Lymphoma Alliance/MD Anderson Cancer Center experience. *Br J Haematol*. 2021;192(6):1049–53. doi: 10.1111/bjh.16946.
- Клеина Е.В. Генетическая стратификация и особенности клинического течения мантийноклеточной лимфомы: Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2023. 174 с. [Kleina E.V. Geneticheskaya stratifikatsiya i osobennosti klinicheskogo techeniya mantiynokletochnoi limfomy. (Genetic stratification and clinical features of mantle cell lymphoma). [dissertation] Saint Petersburg; 2023. 174 p. (In Russ)]
- Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218–35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
- Bedotto J, Spier CM, Paquin ML, et al. Mantle zone lymphoma with central nervous system involvement. *Cancer*. 1986;58(9):2125–9. doi: 10.1002/1097-0142(19861101)58:9<2125::aid-cnrcr2820580927>3.0.co;2-t.
- Ellison DJ, Turner RR, Van AR, et al. High-grade mantle zone lymphoma. *Cancer*. 1987;60(7):2717–20. doi: 10.1002/1097-0142(19820401)49:7<1429::aid-cnrcr2820490720>3.0.co;2-5.
- Segal GH, Masih AS, Fox AC, et al. CD5-expressing B-cell non-Hodgkin's lymphomas with bcl-1 gene rearrangement have a relatively homogeneous immunophenotype and are associated with an overall poor prognosis. *Blood*. 1995;85(6):1570–9. doi: 10.1182/blood.V85.6.1570.bloodjournal8561570.
- Gagneten D, Hijazi YM, Jaffe ES, et al. Mantle cell lymphoma: a cytopathological and immunocytochemical study. *Diagnostic Cytopathol*. 1996;14(1):32–7. doi: 10.1002/(SICI)1097-0339(199602)14:1<32::AID-DC7>3.0.CO;2-X.
- Kaleem Z, Wakoff AR, Smith RP, Hess JL. Blastic transformation of mantle cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(6):577–80.
- Finsterer J, Lubec D, Jellinger K, et al. Recovery from coma caused by primary CNS mantle cell lymphoma presenting as encephalitis. *Neurology*. 1996;46(3):824–6. doi: 10.1212/wnl.46.3.824.
- Bosch F, López-Guillermo A, Campo E, et al. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. *Cancer*. 1998;82(3):567–75. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980201)82:3<567::aid-cnrcr20>3.0.co;2-z.
- Oinonen R, Franssila K, Elonen E. Central nervous system involvement in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Hematol*. 1999;78(3):145–9. doi: 10.1007/s002770050491.
- Valdez R, Kroft SH, Ross CW, et al. Cerebrospinal fluid involvement in mantle cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2002;15(10):1073–9. doi: 10.1097/01.MP.0000030088.28684.5B.
- Trip SA, Wroe SJ, Davies G, et al. Primary CNS mantle cell lymphoma associated with an isolated CSF monoclonal IgG band. *Eur Neurol*. 2003;49(3):187–8. doi: 10.1159/000069080.
- Ladetto M, Sametti S, Astolfi M, et al. Central nervous system relapse in a patient with mantle cell lymphoma in continuous clinical and molecular remission at six years since autografting. *Leuk Lymphoma*. 2001;40(5–6):679–82. doi: 10.3109/10428190109097668.
- Pachmann S, Bruning R, Schaffer M, et al. Suboccipital lateral injection of intrathecal chemotherapy in a patient with mantle cell lymphoma. *Onkologie*. 2004;27(1):68–71. doi: 10.1159/000075609.
- Ferrer A, Bosch F, Villamor N, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(1):135–41. doi: 10.1093/annonc/mdm447.
- Dierickx D, Wlodarska I, Vanhentenrijk V, et al. Secondary central nervous system involvement in cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(12):2365–6. doi: 10.1080/10428190802464737.
- Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas. *Blood*. 2008;111(12):5683–90. doi: 10.1182/blood-2007-10-118794.
- Gil S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;141(1):83–8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07835.x.
- Gurevitz SA, Goldfarb JM, Cooper B, et al. Biopsy-proven mantle cell lymphoma in brain parenchyma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2011;24(1):45–7. doi: 10.1080/08998280.2011.11928681.
- Doolittle ND, Abrey LE, Shenkier TN, et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2008;111(3):1085–93. doi: 10.1182/blood-2007-07-101402.
- Conconi A, Franceschetti S, Lobetti-Bodoni C, et al. Risk factors of central nervous system relapse in mantle cell lymphoma. *Lymphoma*. 2013;54(9):1908–14. doi: 10.3109/10428194.2013.767454.
- Chihara D, Asano N, Ohmachi K, et al. Ki-67 is a strong predictor of central nervous system relapse in patients with mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol*. 2015;26(5):966–73. doi: 10.1093/annonc/mdv074.
- Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739–45. doi: 10.1182/blood-2015-03-635326.
- Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770–8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
- Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomised, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799–803. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2.
- Bernard S, Goldwirt L, Amorim S, et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood*. 2015;126(14):1695–8. doi: 10.1182/blood-2015-05-647834.
- Dunleavy K, Lai CE, Roschewski M, et al. Phase I Study of Dose-Adjusted-Teddi-R with ibrutinib in untreated and relapsed/refractory primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;126(23):472. doi: 10.1182/blood.V126.23.472.472.
- FDA. Clinical Pharmacology Reviews Ibrutinib 205552Orig1s000. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/205552orig1s000clinpharm.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552orig1s000clinpharm.pdf) (accessed 30.09.2024).

38. Mason C, Savona S, Rini JN, et al. Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome [letter]. *Br J Haematol*. 2016;179(2):339–41. doi: 10.1111/bjh.14218.
39. Tucker DL, Naylor G, Kruger A, et al. Ibrutinib is a safe and effective therapy for systemic mantle cell lymphoma with central nervous system involvement – a multi-centre case series from the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2017;178(2):327–9. doi: 10.1111/bjh.14122.
40. Mannina D, Loteta B. Ibrutinib treatment of mantle cell lymphoma relapsing at central nervous system: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:9583257. doi: 10.1155/2017/9583257.
41. González-Bonet LG, García-Boyeró R, Gaona-Morales J. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement simulating bilateral subdural hematomas. *World Neurosurg*. 2017;99:808. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.122.
42. Shaikh H, Jani P, Shah R, et al. Mantle cell lymphoma relapsing as disease of skin, orbit and CNS: an extremely rare presentation and a review of literature. *J Hematol*. 2018;7(1):38–42. doi: 10.14740/jh363w.
43. Vitagliano O, Trastulli F, Cacace F, et al. Ibrutinib as salvage therapy in mantle cell lymphoma with central nervous system involvement in a pretreated unfit patient. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(7):1734–7. doi: 10.1080/10428194.2017.1387910.
44. Alsuliman T, Belghoul M, Choufi B. Ibrutinib treatment through nasogastric tube in a comatose patient with central nervous system localization of mantle cell lymphoma. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:5761627. doi: 10.1155/2018/5761627.
45. Okahashi N, Uchiyama M, Hoshino E. Mantle cell lymphoma with central nervous system relapse successfully treated with nasogastric-tube administration of ibrutinib. *Rinsho Ketsueki*. 2020;61(10):1508–10. doi: 10.11406/rinketsu.61.1508.
46. Nakamura M, Iwasa H, Kojima K. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma presenting magnetic resonance imaging features of mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenic lesion. *Intern Med*. 2021;60(10):1597–600. doi: 10.2169/internalmedicine.6386-20.
47. Ağargün BF, Özalak M, Gülsüren UA, et al. Central nervous system involvement of mantle cell lymphoma: Case report and review of the literature. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2024;46(Suppl 6):S367–S372. doi: 10.1016/j.htct.2022.10.002.
48. Myers AL, Kawedia JD, Nader A, et al. A rare case of methotrexate and primaquine co-administration in a mantle cell lymphoma patient. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):800–4. doi: 10.1111/jcpt.12849.
49. Rich JD, Clark SM, Fedoriw Y, et al. Complete remission with ibrutinib after allogeneic stem cell transplant for central nervous system relapse of mantle cell lymphoma: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2019;7(10):1957–61. doi: 10.1002/ccr3.2257.
50. Fukushima N, Mino T, Arihiro K, Ichinohe T. Cooccurrence of CD10-Positive and CD10-Negative Mantle Cell Lymphoma Complicated With Central Nervous System Involvement Solely by CD10-Positive Population. *Cureus*. 2022;14(1):e21341. doi: 10.7759/cureus.21341.
51. Rusconi C, Cheah CY, Tucker D, et al. Ibrutinib Compared to Immune-Chemotherapy for Central Nervous System Relapse of Mantle Cell Lymphoma: A Report from Fondazione Italiana Linfomi (FIL) and European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCLN). *HemaSphere*. 2020;4(1):73–7. doi: 10.1182/blood.202015560.
52. Hansen MH, Juul-Jensen K, Cédile O, et al. Distal chromosome t(9;22) aberrations and initial response to ibrutinib in central nervous system relapsed mantle cell lymphoma. *Leuk Res Rep*. 2021;15:100255. doi: 10.1016/j.lrr.2021.100255.
53. Oh TS, Burkart M, Behdad A, et al. Ibrutinib plus R-ICE induces remission in blastoid variant mantle cell lymphoma with CNS relapse. *Case Rep Hematol*. 2022;2022:1930546. doi: 10.1155/2022/1930546.
54. Rusconi C, Cheah CY, Eyre TA, et al. Ibrutinib improves survival compared to chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous system relapse. *Blood*. 2022;140(17):1907–16. doi: 10.1182/blood.2022015560.
55. McLaughlin N, Wang Y, Inwards DJ, et al. Outcomes in mantle cell lymphoma with central nervous system involvement. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):Abstract e19527.
56. McLaughlin N, Wang Y, Witzig T, et al. Central nervous system involvement by mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(2):371–7. doi: 10.1080/10428194.2022.2148211.
57. McLaughlin N, Joseph A, Wang Y, et al. Outcomes in Mantle Cell Lymphoma with Central Nervous System Involvement—a Dual Center Study. *Blood*. 2023;142(1):1670. doi: 10.1182/blood-2023-174701.
58. Vu K, Frank MJ. CAR T-cell therapy for mantle cell lymphoma with central nervous system relapse. *Blood Adv*. 2023;7(3):375–8. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008031.
59. Rai M, Maziarz R, Ratterree B, et al. Relapsed mantle cell lymphoma with parenchymal central nervous system involvement successfully treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy—a case report. *Ann Lymphoma*. 2024;8:1–6. doi: 10.21037/aol-23-22.
60. Chappelow AV, Singh AD, Perez VL, et al. Bilateral panocular involvement with mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1167. doi: 10.1200/JCO.2007.14.2620.
61. Aldrees, S, Jeeva-Patel T, Margolin E. Bilateral infiltrative optic neuropathy of systemic mantle cell lymphoma. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(3):428–30. doi: 10.1017/cjn.2020.28.
62. Small L, Ma C, Shah M et al. Bilateral vision loss as the initial presentation for central nervous system involvement of mantle cell lymphoma: A case series. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;23:101131. doi: 10.1016/j.ajoc.2021.101131.
63. Singer JR, Nigalye AK, Champion MT, Welch MJ. Intravitreal methotrexate for mantle cell lymphoma infiltration of the optic nerves: a case report. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12(1):5–9. doi: 10.1097/ICB.0000000000000385.
64. Jain P, Zhang S, Kanagal-Shamanna R, et al. Genomic profiles and clinical outcomes of de novo blastoid/pleomorphic MCL are distinct from those of transformed MCL. *Blood Adv*. 2020;4(6):1038–50. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001396.
65. Fischer L, Korfel A, Pfeiffer S, et al. CXCL13 and CXCL12 in central nervous system lymphoma patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15(19):5968–73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0108.
66. Smith JR, Falkenhagen KM, Coupland SE, et al. Malignant B cells from patients with primary central nervous system lymphoma express stromal cell-derived factor-1. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(4):633–41. doi: 10.1309/NUGHJ79BHWY-D9TAF.
67. Rubenstein JL, Wong VS, Kadoch C, et al. CXCL13 plus interleukin 10 is highly specific for the diagnosis of CNS lymphoma. *Blood*. 2013;121(23):4740–8. doi: 10.1182/blood-2013-01-476333.
68. Bashir, R, Coakham H, Hochberg F. Expression of LFA-1/ICAM-1 in CNS lymphomas: possible mechanism for lymphoma homing into the brain. *J Neurooncol*. 1992;12(2):103–10. doi: 10.1007/BF00172658.
69. Moller P, Eichelmann A, Koretz K, Mechttersheimer G. Adhesion molecules VLA-1 to VLA-6 define discrete stages of peripheral B lymphocyte development and characterize different types of B cell neoplasia. *Leukemia*. 1992;6(4):256–64.
70. Terol MJ, Lopez-Guillermo A, Bosch F, et al. Expression of beta-integrin adhesion molecules in non-Hodgkin's lymphoma: correlation with clinical and evolutive features. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1869–75. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1869.
71. Angelopoulou MK, Kontopidou GA, Pangalis FN. Adhesion molecules in B-chronic lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol*. 1999;36(2):178–97.
72. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiotropin in primary CNS lymphoma. *Blood*. 2006;107(9):3716–23. doi: 10.1182/blood-2005-03-0897.
73. Kim M, Kizilbash SH, Laramy JK, et al. Barriers to effective drug treatment for brain metastases: a multifactorial problem in the delivery of precision medicine. *Pharm Res*. 2018;35(9):177. doi: 10.1007/s11095-018-2455-9.
74. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol*. 2007;28(1):5–11. doi: 10.1016/j.it.2006.11.007.
75. Pardridge WM. Delivery of biologics across the blood-brain barrier with molecular Trojan horse technology. *BioDrugs*. 2017;31(6):503–19. doi: 10.1007/s40259-017-0248-z.
76. Gampa G, Vaidyanathan S, Sarkaria JN, Elmquist WF. Drug delivery to melanoma brain metastases: can current challenges lead to new opportunities? *Pharmacol Res*. 2017;123:10–25. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.008.
77. Medesan C, Radu C, Kim JK, et al. Localization of the site of the IgG molecule that regulates maternofetal transmission in mice. *Eur J Immunol*. 1996;26(10):2533–6. doi: 10.1002/eji.1830261038.
78. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548–58. doi: 10.1038/clpt.2008.170.
79. Scott-Taylor TH, Axinia SC, Amin S, et al. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. *Immunity Inflamm Dis*. 2018;6(1):13–33. doi: 10.1002/iid3.192.
80. Pluim D, Ros W, Van Bussel MTJ, et al. Enzyme linked immunosorbent assay for the quantification of nivolumab and pembrolizumab in human serum and cerebrospinal fluid. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;164:128–34. doi: 10.1016/j.jpba.2018.10.025.
81. Muscal JA, Sun Y, Nuchtern JG, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of thalidomide and lenalidomide in nonhuman primates. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(4):943–7. doi: 10.1007/s00280-011-1781-y.
82. Warren KE, Goldman S, Pollack IF, et al. Phase I trial of lenalidomide in pediatric patients with recurrent, refractory, or progressive primary CNS tumors: Pediatric Brain Tumor Consortium study PBTC-018. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):324–9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.3601.
83. Rubenstein JL, Treseler PA, Stewart PJ. Regression of refractory intraocular large B-cell lymphoma with lenalidomide monotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):595–7. doi: 10.1200/JCO.2011.34.7252.
84. Rubenstein JL, Rosenberg J, Damon L. High-dose methotrexate plus rituximab (Anti-CD20) monoclonal antibody in the treatment of primary CNS lymphoma. Society for Neuro-Oncology 4th annual meeting, Scottsdale, AZ; 1999. Abstract.
85. Harjunpää A, Wiklund T, Collan J, et al. Complement activation in circulation and central nervous system after rituximab (anti-CD20) treatment of B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(4):731–8. doi: 10.3109/10428190109099335.
86. Yip V, Lee MV, Saad OM, et al. Preclinical characterization of the distribution, catabolism, and elimination of a Polatuzumab Vedotin-Piiq (POLIVY®) antibody–drug conjugate in sprague dawley rats. *J Clin Med*. 2021;10(6):1323. doi: 10.3390/jcm10061323.
87. Yu H, Kong H, Li C, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in primary central nervous system lymphoma—evaluation of anti-tumor efficacy and brain distribution. *Transl Cancer Res*. 2021;10(5):1975–83. doi: 10.21037/tcr-21-50.
88. Australia T.G.A. Australian Public Assessment Report for Acalabrutinib. Health Do. 2024. Available from: <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-acalabrutinib> (accessed 28.05.2024).
89. Barrett A, Eyre TA, Bhuva S, et al. Complete response of mantle cell lymphoma with central nervous system involvement at diagnosis with acalabrutinib – Case report. *EJHaem*. 2023;5(1):238–41. doi: 10.1002/jha2.830.
90. Rios A, Rekoﬀ G, Dinh B, et al. MCL-247: durable response of a patient with a mantle cell lymphoma central nervous system (CNS) relapse to treatment with

a Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi) monotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(1):259–60. doi: 10.1016/S2152-2650(20)30862-4.

91. Yohannan B, Sridhar A, Nguyen N, et al. Durable remission with Bruton's tyrosine kinase inhibitor therapy in a patient with leptomeningeal disease secondary to relapsed mantle cell lymphoma. *BMJ Case Rep.* 2022;15(6):e249631. doi: 10.1136/bcr-2022-249631.

92. Reda G, Cassin R, Dovrtelova G, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid and may be effective in chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica.* 2019;104(5):222–3. doi: 10.3324/haematol.2018.213157.

93. Ahmed G, Alsouqi A, Szabo A, et al. CAR T-cell therapy in mantle cell lymphoma with secondary CNS involvement: a multicenter experience. *Blood Adv.* 2024;8(13):3528–31. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012255.

94. Zhang Y, Li Y, Zhuang Z, et al. Preliminary evaluation of zanubrutinib-containing regimens in DLBCL and the cerebrospinal fluid distribution of zanubrutinib: a 13-case series. *Front Oncol.* 2021;11:760405. doi: 10.3389/fonc.2021.760405.

95. FDA Approved Drug Products: JAYPIRCA (pirtobrutinib) tablets for oral use. Available from: <https://pi.lilly.com/us/jaypirca-uspi.pdf?s=pi> (accessed 30.09.2024).

96. Zhang Y, Wang W, Zhao D, et al. Preliminary results of a phase II study of orelabrutinib in combination with anti-PD-1 monoclonal antibody in refractory or relapsed primary CNS lymphoma. *HemaSphere.* 2022;6(S3):256–7.

97. Liston DR, Davis M. Clinically relevant concentrations of anticancer drugs: a guide for nonclinical studies. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3489–98. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3083.

98. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J, et al. Rituximab therapy for CNS lymphomas: Targeting the leptomeningeal compartment. *Blood.* 2003;101(2):466–8. doi: 10.1182/blood-2002-06-1636.

99. Kizhedath A, Wilkinson S, Glassey J. Applicability of traditional in vitro toxicity tests for assessing adverse effects of monoclonal antibodies: A case study of rituximab and trastuzumab. *Antibodies.* 2018;7(3):30. doi: 10.3390/antib7030030.

100. Zhai J, Qin Y, Zhu J, et al. Pharmacokinetics of obinutuzumab in Chinese patients with B-cell lymphomas. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(7):1446–56. doi: 10.1111/bcp.13232.

101. US Food and Drug Administration (FDA). FDA drug safety communication: FDA approval of Polivy (polatuzumab vedotin-piiq) for previously untreated

diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified, and high-grade B-cell lymphoma. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-polivy-polatuzumab-vedotin-piiq-previously-untreated-diffuse> (accessed 30.09.2024).

102. Yip V, Lee MV, Saad OM, et al. Preclinical characterization of the distribution, catabolism, and elimination of a polatuzumab vedotin-piiq (Polivy®) antibody–drug conjugate in sprague dawley rats. *J Clin Med.* 2021;10(6):1323. doi: 10.3390/jcm10061323.

103. Shemesh CS, et al. Pharmacokinetics of polatuzumab vedotin in combination with R/G-CHP in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020;85(5):831–42. doi: 10.1007/s00280-020-04054-8.

104. Salem AH, Badawi MA, Place AE, et al. Venetoclax crosses the blood brain barrier: a pharmacokinetic analysis of the cerebrospinal fluid in pediatric leukemia patients. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):30–1. doi: 10.1182/blood-2020-137197.

105. Badawi M, Menon R, Place AE, et al. Venetoclax Penetrates the Blood Brain Barrier: A Pharmacokinetic Analysis in Pediatric Leukemia Patients. *J Cancer.* 2023;14(7):1151–6. doi: 10.7150/jca.81795.

106. Portnow J, Wang D, Blanchard MS, et al. Systemic Anti-PD-1 immunotherapy results in PD-1 blockade on T cells in the cerebrospinal fluid. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1947–51. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4508.

107. Shirley M. Glofitamab: first approval. *Drugs.* 2023;83(10):935–91. doi: 10.1007/s40265-023-01894-5.

108. Godfrey JK, Gao L, Shouse G, et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024;144(4):457–61. doi: 10.1182/blood.2024024168.

109. Tecartus (brexucabtagene autoleucl) [package insert]. Santa Monica: Kite Pharma Inc; April 2024. Available from: <https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf> (accessed 30.09.2024).

110. Siddiqi T, Wang X, Blanchard MS, et al. CD19-directed CAR T-cell therapy for treatment of primary CNS lymphoma. *Blood Adv.* 2021;5(20):4059–63. doi: 10.1182/bloodadvances.2020004106.

111. Ogasawara K, Lymp J, Mack T, et al. In vivo cellular expansion of lisocabtagene maraleucl and association with efficacy and safety in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(1):81–9. doi: 10.1002/cpt.2561.

