

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала  
Дата поступления: 08.11.2024

### НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

### Успешное применение ибрутиниба при ЦНС-рецидиве лимфомы из клеток мантии: собственные данные, серия клинических случаев и обзор литературы

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

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

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

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

<sup>4</sup> ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА», ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Кировская область, Российская Федерация, 610027

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

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

\* «Разделенное» первое авторство

### РЕФЕРАТ

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет 3–10 % всех случаев неходжкинских лимфом и характеризуется агрессивным течением с частыми рецидивами и наличием экстранодальных поражений. В связи с появлением более эффективной системной терапии и повышением продолжительности жизни пациентов, частота рецидивов с поражением центральной нервной системы (ЦНС) возросла до 4–20 %. Несмотря на введение в клиническую практику таргетных препаратов, прогноз у пациентов с поражением ЦНС остается крайне неудовлетворительным.

**ЦЕЛЬ.** Выявить частоту встречаемости и оценить эффективность возможных терапевтических подходов в лечении поражений ЦНС у больных мантийноклеточной лимфомой.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 67 пациентов с ЛКМ, медианный возраст которых составил 63 года. Эффективность терапии оценивали в зависимости от варианта инициального лечения, включая иммунохимиотерапию, высокодозную химиотерапию с

аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК).

В настоящей статье приводится описание серии клинических случаев ЛКМ с рецидивами в ЦНС с достижением полного ответа на фоне приема ибрутиниба, в том числе после аутологичной трансплантации, а также обзор литературы по возможностям использования таргетных препаратов при ЦНС-рецидивах.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Медиана наблюдения составила 41 мес. Транслокация t(11;14) выявлена у 74 % пациентов, aberrации 17 хромосомы – у 9 %. Наибольшая частота объективного ответа отмечена в подгруппах ауто-ТГСК и ингибиторов ВТК, в которых она достигла 100 %. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 57 % пациентов, с наименьшей частотой у больных, которым была проведена ауто-ТГСК (25 %). Во второй линии терапии ингибиторы ВТК продемонстрировали высокую эффективность, 3-летняя общая выживаемость составила 100 %. Частота вовлечения ЦНС при рецидиве ЛКМ была 8 % (3/37). Рецидив с поражением ЦНС является негативным прогностическим фактором, HR = 47,3 (95 % ДИ 4,1–543,3), p = 0,002.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ингибиторы ВТК показывают высокую эффективность в лечении ЛКМ, особенно у пожилых пациентов. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий, ингибиторы ВТК (преимущественно ибрутиниб) продемонстрировали превосходные результаты как в первой, так и во второй линиях терапии. Благодаря способности проникать через гематоэнцефалический барьер, ибрутиниб может использоваться у пациентов с поражением ЦНС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лимфома из клеток мантии, рецидив, ЦНС, ибрутиниб, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, гематоэнцефалический барьер

*Для переписки:* Куневич Евгений Олегович, к.м.н., врач-гематолог, пр. Луначарского, д. 45, корп. 1, лит. А, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194291; тел.: +7(908)725-94-62; e-mail: kunevich17@gmail.com

### **Efficacy of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma relapsing at CNS: single-center data, a case series and literature review**

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

<sup>1</sup>Leningrad Regional Clinical Hospital, 45 Lunacharskogo Ave., bldg. 1, lit. A, St. Petersburg, Russian Federation, 194291

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2nd Sovetskaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 191024

<sup>3</sup>City Clinical Hospital 15, 4 Avangardnaya str., St. Petersburg, Russian Federation, 198205

<sup>4</sup>Kirovsk Research Institute of Hematology and Transfusiology, 72 Krasnoarmeyskaya str., Kirov, Russian Federation, 610027

<sup>5</sup>LAKHTA CLINIC, 50 Dibunovskaya str., lit. A, St. Petersburg, Russian Federation, 197183

<sup>6</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6 Academician Lebedeva str., St. Petersburg, Russian Federation, 194044

\* Shared first authorship

### **ABSTRACT**

**BACKGROUND.** Mantle cell lymphoma (MCL) accounts for 3–10 % of all cases of non-Hodgkin lymphoma and is known for its aggressive course with frequent relapses and the presence of extranodal lesions. With the introduction of more effective systemic therapy and increasing patient life expectancy, the frequency of relapses with central nervous system (CNS) involvement has increased to 4–20 %. Despite the use of targeted drugs, the prognosis for patients with CNS involvement remains inadequate.

**AIM.** To identify the incidence rate and evaluate the effectiveness of possible therapeutic approaches in the treatment of CNS lesions in patients with mantle cell lymphoma.

**MATERIALS & METHODS.** The study included 67 patients with MCL, with a median age of 63. The therapy efficacy was assessed depending on the initial treatment option, including immunochemotherapy, high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), and Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors. This article describes a series of clinical cases of CNS-relapsed MCL that achieved a complete response to ibrutinib treatment, even after auto-HSCT, and a literature review of the options of using targeted drugs in MCL relapsing at the CNS.

**RESULTS.** The median follow-up was 40 months. The frequency of t(11;14) was 74 %, and aberrations of chromosome 17 – 9 %. The best objective response rate was noted in the subgroups of auto-HSCT and BTK inhibitors, which reached 100 %. Disease progression was observed in 57 % of patients, with the lowest frequency in patients who received auto-HSCT (25 %). In second-line treatment, BTK inhibitors demonstrated high efficacy, with a 3-year overall survival rate of 100 %. The incidence of CNS involvement in relapsed MCL was 8 % (3/37). Relapse with CNS involvement was an adverse prognostic factor, HR = 47.3 (95 % CI 4.1–543.3),  $p = 0.002$ .

**CONCLUSION.** BTK inhibitors demonstrated high efficacy in treating MCL, especially in elderly patients. Despite the lack of statistically significant differences, BTK inhibitors (mainly ibrutinib) have shown excellent results in first- and second-line treatment lines. Due to its ability to penetrate the blood-brain barrier, ibrutinib can be used in patients with CNS involvement.

**KEYWORDS:** mantle cell lymphoma, relapse, CNS, ibrutinib, Bruton's tyrosine kinase inhibitors, blood-brain barrier

*For correspondence:* Evgenii Olegovich Kunevich, MD, PhD, 45 Lunacharsky Ave., bldg. 1, lit. A, St. Petersburg, Russian Federation, 194291; Tel.: +7(908)725-94-62; e-mail: kunevich17@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет 3–10 % случаев в структуре заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) [1]. Практически во всех случаях биологическим признаком ЛКМ является хромосомная транслокация t(11;14)(q13;q32), приводящая к конституциональной гиперэкспрессии циклина D1 и нарушению регуляции клеточного цикла [1, 2, 3]. Для большинства пациентов с ЛКМ характерна III или IV стадия заболевания с лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, лейкомизацией и поражением желудочно-кишечного тракта. ЛКМ относится к НХЛ с агрессивным клиническим течением с постоянными рецидивами и медианой выживаемости 3–5 лет [4]. Внедрение интенсивных программ, комбинации химио и иммунотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) привело к увеличению частоты объективных ответов (ЧОО) с впечатляющей прогнозируемой выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [5].

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при ЛКМ в дебюте заболевания регистрируется примерно у 1 % пациентов и в 4–20 % случаев в целом [6, 7]. Несмотря на введение химиопрепаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и использование интратекального метотрексата, медиана общей выживаемости (ОВ) данной группы больных составляет 3,7 мес. [7].

Ибрутиниб продемонстрировал хорошую переносимость и впечатляющую эффективность при рецидивирующей и/или рефрактерной (р/р) ЛКМ в клинических испытаниях II фазы [8]. Кроме того, ибрутиниб проявлял противоопухолевую активность в отношении вторичных лимфом ЦНС с достижением ВБП около 10 мес. [9].

В данной статье мы представляем результаты лечения 67 пациентов с ЛКМ, а также серию случаев успешного применения ибрутиниба у пациентов с рецидивами ЛКМ с поражением ЦНС, в том числе после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

**Цель исследования** – выявить частоту встречаемости и оценить эффективность возможных терапевтических подходов в лечении поражений ЦНС у больных мантийноклеточной лимфомой.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **Характеристика обследуемой выборки**

С 2006 по 2023 гг. в исследование включено 67 пациентов с ЛКМ, которые обследовались и проходили лечение в гематологических отделениях медицинских организаций Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Все молекулярно-генетические исследования были выполнены в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России [10]. Медиана возраста составила 63 (59; 71) года, соотношение М:Ж было 2:1. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями, одобренными на момент верификации диагноза. По результатам гистологического исследования опухолевого биоптата у 60 % (40/67) пациентов диагностировали классический вариант ЛКМ, плеоморфный отмечался у 10 % (7/67) больных, мелкоклеточный – у 6 % (4/67), у 16 пациентов подтип ЛКМ не был верифицирован. Индекс Ki-67 оценен у 69 % (46/67) пациентов, медиана составила 29 (13; 46). У абсолютного большинства пациентов была IV стадия – 90 % (60/67), III стадия встречалась у оставшихся 10 % (7/67) больных. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и международный прогностический индекс ЛКМ (The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI) были оценены у 75 % (50/67) пациентов: медиана ЛДГ составила 240 (195; 360) Ед/л, 46 % больных были стратифицированы в группу высокого риска MIPI ( $\geq 6,2$  баллов). Стандартный цитогенетический анализ на митоген-стимулированных В-лимфоцитах периферической крови (GTG-окрашивание) выполнен у 79 % (53/67) пациентов, комплексный кариотип определяли по наличию трех и более хромосомных aberrаций. У 81 % (54/67) больных провели FISH исследование с использованием зондов XL t(11;14) MYEOV/IGH DF Translocation/Dual Fusion Probe, XL TP53/17cen Deletion Probe. Эффективность терапии оценивали в зависимости от варианта инициального лечения, которое было представлено четырьмя подгруппами: 1) комбинированная иммунохимиотерапия на основе ритуксимаба (R-CHOP – 29/46, RB – 9/46, VR-CAP – 4/46, R-COP – 2/46, FCR – 2/46), 2) высокодозная химиотерапия (ВДХТ) (высокодозный цитарабин в комбинации с CHOP  $\pm$  R-подобными режимами – 11/15, Hyper-CVAD  $\pm$  R – 4/15), 3) ВДХТ с консолидацией ауто-ТГСК (R-CHOP/R-DHAP + ауто-ТГСК) – 4/4, 4) терапия в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы Брутона (Bcr tyrosine kinase, BTK) – 2/2 (по 1 случаю терапии ибрутинибом и занубрутинибом). Поддерживающая терапия при достижении полного (ПО) или частичного (ЧО) ответа проводилась у 66 % (44/67) пациентов. Медиана количества линий терапии составила 2 (максимум 4).

Отчеты по клиническим случаям составлены в соответствии с рекомендациями CARE (CAsE REports – описание случаев) [11].

### **Статистический анализ**

Полученные данные анализировались с использованием программного обеспечения Jamovi (v. 2.4.8.0), GraphPad Prism (v. 10.1.1), Microsoft Excel (v. 16.89.1 for MacOS). Все количественные переменные проверены на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Параметрические данные анализировались с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрические – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Независимые категориальные данные сравнивали с использованием критерия  $\chi^2$ -квадрат Пирсона, в случае малых выборок – точного двустороннего теста Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера с применением лог-ранг теста для оценки достоверности различий. Зависимость времени дожития от независимых переменных оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса.

Количественные данные представлены в виде Me (Q1; Q3), частоты обозначали в виде собственных значений с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым.

### **Алгоритм поиска литературных данных**

Поиск публикаций проводился по базе данных PubMed (см. в дополнительном материале, доп. рис. 1), без ограничения даты публикаций. Дополнительно были проанализированы и обобщены списки литературы включенных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При медиане наблюдения 41 (19; 73) мес. 3-летняя ОВ и бессобытийная выживаемость всей группы составили 88,1 % (95 % ДИ 78,8–98,5 %) и 47,4 % (95 % ДИ 34,2–65,6 %) соответственно. По результатам цитогенетического исследования нормальный кариотип выявлен у 55 % (29/53) больных, 1–2 перестройки – у 23 % (12/53), комплексный кариотип – у 19 % (10/53) пациентов, у 2 больных не были получены митозы (рис. 1 А). У 74 % (40/54) пациентов по данным FISH определили транслокацию t(11;14), которая в 9 % (5/54) случаев сочеталась с абберацией 17 хромосомы, в 24 % (13/54) – с другими хромосомными аномалиями (рис. 1 Б).

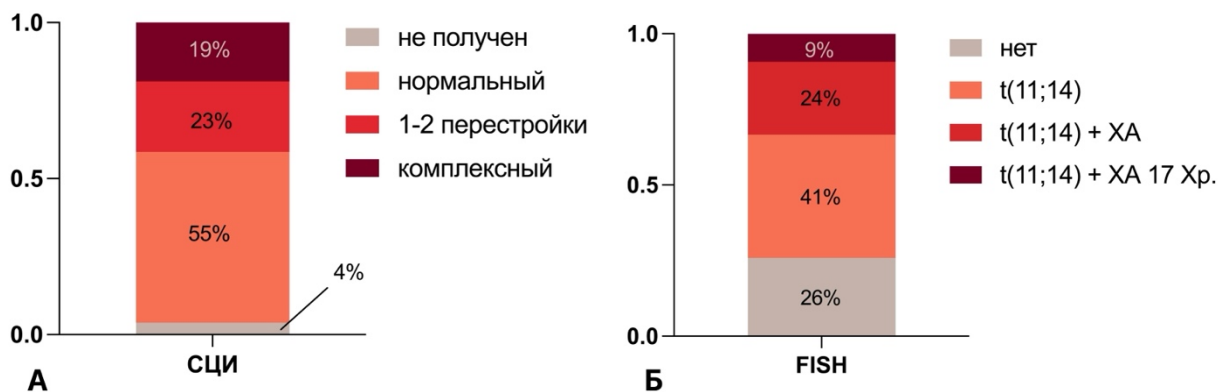


Рис. 1. Результаты цитогенетического (А) и FISH (Б) анализа

Примечание: СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование, XA – хромосомная аномалия, Хр. – хромосома

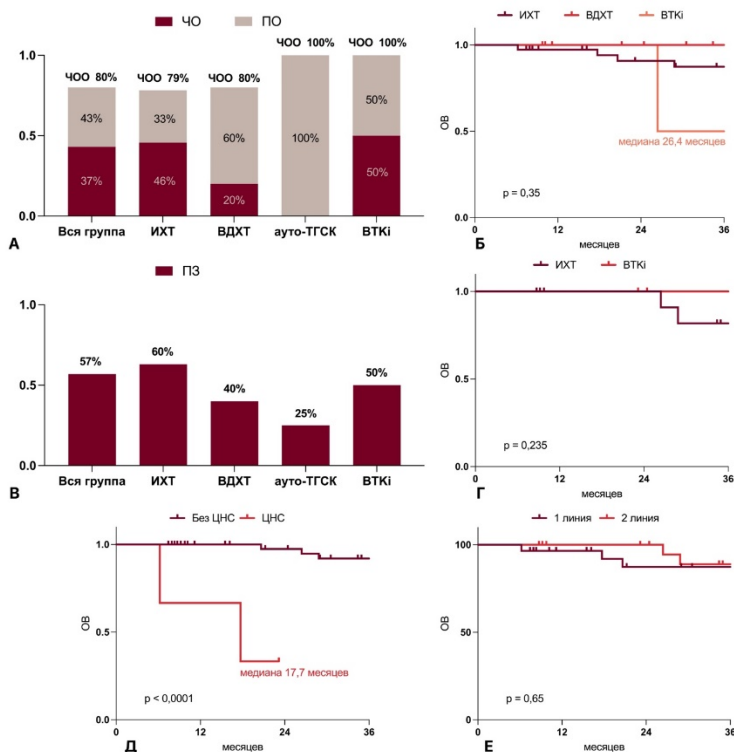
Fig. 1. Results of cytogenetic (A) and FISH (Б) analysis.

Note: СЦИ – standard cytogenetic assay, XA – chromosomal abnormality, Хр. – chromosome

По результатам терапии первой линии ЧОО составила 80 % при частоте ПО 43 %. Наилучшие результаты лечения отмечались в подгруппах 3) ауто-ТГСК и 4) ингибиторы ВТК – ЧОО составила 100 %,  $p = 0,6331$  (рис. 2 А). Частота прогрессий или рецидивов была 57 % (37/67), наименьшее значение отмечалось в подгруппе 3) ауто-ТГСК – 25 %,  $p = 0,3631$  (рис. 2 В). Медиана от начала терапии до прогрессии или рецидива составила 24,8 (9,2; 35,5) мес.

Во второй линии терапии ингибиторы ВТК использовались значительно чаще по сравнению с первой линией – 39 % (ибрутиниб – 100 % случаев) против 3 %,  $p < 0,0001$ . У пациентов, принимающих ингибиторы ВТК, 3-летняя ОВ составила 100 %, в объединенной подгруппе пациентов, которые получали иммунохимиотерапию ± ауто-ТГСК, 3-летняя ОВ была 70,1 % (95 % ДИ 46,5–100 %),  $p = 0,235$  (рис. 2 Г). Частота рецидивов с вовлечением ЦНС составила 8 % (3/37), а общая частота поражений ЦНС – 4 % (3/67). Вовлечение ЦНС при рецидиве или прогрессии ЛКМ значительно ухудшает прогноз (рис. 2 Д). Медиана ОВ у пациентов с поражением ЦНС составила 17,7 мес. (95 % ДИ 6,2–НД), медиана у больных без поражения ЦНС не достигнута,  $p < 0,0001$ . По данным регрессионного анализа значение отношения рисков (HR, hazard ratio) было 47,3 (95 % ДИ 4,1–543,3),  $p = 0,002$ . Вторым значимым негативным прогностическим фактором является наличие аббераций (моносомия или делеция) 17 хромосомы – HR 5,3 (95 % ДИ 1,17–23,77),  $p = 0,031$ .

Таким образом, вовлечение ЦНС при рецидиве ЛКМ значительно ухудшает общий прогноз. Одной из возможных опций терапии является использование ингибиторов ВТК, что будет продемонстрировано ниже в представленных клинических случаях.



**Рис. 2.** Результаты лечения 67 пациентов с ЛКМ. А) ЧОО у пациентов с ЛКМ по результатам терапии первой линии. Б) 3-летняя ОВ пациентов с ЛКМ в зависимости от терапии первой линии (подгруппы 2 и 3 были объединены в группу ВДХТ в связи с совпадением хода кривых выживаемости). В) Частоты прогрессий или рецидивов. Г) 3-летняя ОВ пациентов с ЛКМ в зависимости от варианта терапии второй линии. Д) 3-летняя ОВ пациентов с ЛКМ в зависимости от наличия/отсутствия поражения ЦНС при первом рецидиве. Е) Сравнительная эффективность первой и второй линий терапии у пациентов с ЛКМ.

Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ВДХТ – высокодозная химиотерапия, ИХТ – иммунохимиотерапия, ПЗ – прогрессирование заболевания, ПО – полный ответ, ЦНС – центральная нервная система, ЧО – частичный ответ, ЧОО – частота объективного ответа, ВТКи – ингибиторы тирозинкиназы Брутона

**Fig. 2.** Results of treatment of 67 patients with MCL. А) ORR in patients with MCL based on the results of first-line therapy. Б) 3-year OS of patients with MCL depending on first-line therapy (subgroups 2 and 3 were combined into the ВДХТ group due to the coincidence of the survival curves). В) Rates of progression or relapse. Г) 3-year OS of patients with MCL depending on the second-line treatment option. Д) 3-year OS of patients with MCL depending on the presence/absence of CNS damage at the first relapse. Е) Comparative effectiveness of first and second lines of therapy in patients with MCL.

Note: ауто-ТГСК – autologous hematopoietic stem cell transplantation, ВДХТ – high-dose chemotherapy, ИХТ – immunochemotherapy, ПЗ – disease progression, ПО – complete response, ЦНС – central nervous system, ЧО – partial response, ЧОО – objective response rate, ВТКи – Bruton's tyrosine kinase inhibitors

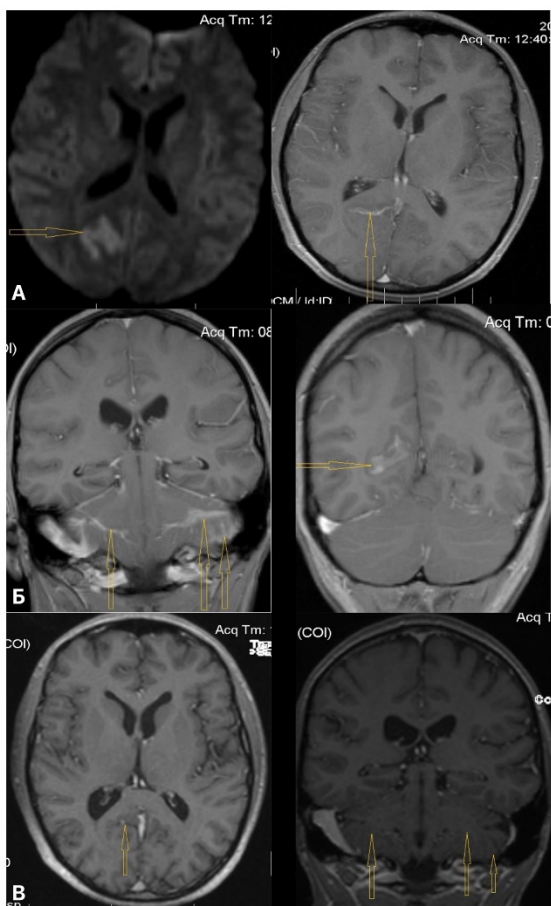
## СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

**Случай 1** (предоставлен к.м.н. Самариной С.В., ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; рецензирован Волошиным С.В. на 32-м интерактивном форуме экспертов «Лимфорум», 25.02.2022 г., Москва)

Пациенту С, 34 лет, в январе 2015 г. впервые был установлен диагноз неходжкинская лимфома из клеток мантии,  $t(11;14)$ -положительная, IV стадии, с поражением медиастинальных, мезентериальных и парааортальных лимфатических узлов, миндалин, селезёнки, костного мозга (МИР 5,7 баллов – низкий риск). Проведена терапия первой линии: Hyper-CVAD/R-HMA, 8 циклов, достигнута полная ремиссия. В декабре 2015 г. выполнена ауто-ТГСК (кондиционирование по схеме BEAM), далее проводилась поддерживающая терапия ритуксимабом один раз в два мес.

В сентябре 2017 г. констатирован рецидив с вовлечением ЦНС. Пациент отмечал жалобы на головные боли, головокружение, слабость в ногах. По данным МРТ головного мозга выявлено поражение мозговых оболочек и правой затылочной кости (рис. 3А), по данным КТ других очагов поражения не обнаружено. В ликворе цитоз до 2133 клеток с клональным фенотипом (количество 97,5 %): CD19+CD20+CD38+CD5+CD79b+CD22+CD37+CD24+ с преобладанием карра-цепи иммуноглобулинов. Проведена терапия второй линии: 4 цикла по схеме R-HMA с интратекальной и лучевой терапией нейролейкемии с достижением полного метаболического ответа по данным ПЭТ-КТ и санации ликвора.

В июле 2018 г. вновь появились выраженные головные боли. По результатам люмбальной пункции отмечался цитоз 4500 клеток. МРТ головного мозга показало поражение мозговых оболочек, правой затылочной и височных долей, мозжечка (рис. 3Б). ПЭТ-КТ выявило поражение забрюшинных лимфоузлов. Верифицировали второй рецидив. Терапия третьей линии: 4 цикла R-HMA с постоянным приемом ибрутиниба 560 мг/сут и интратекальным введением лекарственных препаратов (метотрексата, цитарабина и дексаметазона) до полной санации ликвора и далее с целью профилактики нейролейкемии один раз в мес. В феврале 2019 г. по данным ПЭТ-КТ констатирован полный метаболический ответ, в ликворе отсутствие цитоза. Пациент принимал ибрутиниб 14 мес. до проведения аллогенной (неродственная, HLA-совместимая) ТГСК (день 0: 23.05.2019 г.; режим кондиционирования со сниженной интенсивностью: флударабин 30 мг/м<sup>2</sup>, бендамустин 130 мг/м<sup>2</sup> в дни -4, -3, -2; количество CD34+ клеток – не менее 5 x 10<sup>6</sup>/кг). С июля 2019 г. терапия ибрутинибом продолжалась до достижения донорского химеризма (линейный донорский химеризм – 99 % от 02.12.2019 г.), после чего ибрутиниб был отменен и в течение года проводилась профилактика нейролейкемии с интратекальным введением препаратов. На момент публикации сохраняется полная ремиссия (данные КТ и МРТ), рис. 3В.



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациента С.: А) май 2017 г.: в затылочной области справа визуализируется участок измененного сигнала оболочек головного мозга размерами 3,6 x 1,9 см с нечеткими неровными контурами с умеренным накоплением контраста в зоне поражения. Б) июль 2018 г.: мозговые оболочки утолщены, имеют повышенный сигнал в области правой затылочной доли, базальных отделов лобных долей, базальных отделов мозжечка. В) февраль 2022 г.: сокращение всех очагов, достоверных данных о наличии

активной специфической ткани злокачественного генеза на момент исследований не получено.

**Fig. 3.** MRI of the brain of patient S.: A) May 2017: in the occipital region on the right, an area of an altered signal of the meninges is visualized, measuring 3.6 x 1.9 cm with fuzzy uneven contours with moderate accumulation of contrast in the lesion area. B) July 2018: the meninges are thickened, have an increased signal in the area of the right occipital lobe, basal parts of the frontal lobes, basal parts of the cerebellum. C) February 2022: reduction of all foci, reliable data on the presence of active specific tissue of malignant genesis were not obtained at the time of the studies.

## **Случай 2**

Пациент А, 76 лет, в апреле 2022 г. по результатам комплексного обследования установлен диагноз: неходжкинская лимфома из клеток мантии, t(11;14)-положительная, IV стадии, с поражением подмышечных, парааортальных и паховых лимфатических узлов, селезенки, костного мозга (sMRI 6 баллов – высокий риск).

В июле 2022 г. начата терапия первой линии: R-CHOP. В августе 2022 г. на втором цикле терапии выполнена люмбальная пункция, выявившая цитоз 15/3, представленный опухолевыми клетками, патологических изменений по МСКТ головного мозга не выявлено, неврологические симптомы отсутствовали. Констатировано поражение ЦНС, начата интратекальная терапия триплетом (метотрексат, цитарабин и дексаметазон).

В октябре 2022 г. после третьего курса R-CHOP констатирована прогрессия заболевания: отмечено увеличение размеров селезенки и лимфоузлов, повторное вовлечение ликвора в опухолевый процесс (цитоз 12/3). С 21 октября 2022 г. начата терапия второй линии: ибрутиниб 560 мг/сут ежедневно и ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> с внутривенным введением 1 раз в 28 дней. По данным ПЭТ-КТ в ноябре 2022 г. установлен ЧО, в ноябре 2023 г. – полный метаболический ответ и санация ликвора. На момент публикации сохраняется полная ремиссия, пациент продолжает прием ибрутиниба, токсичности не отмечено.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Исторические аспекты**

Первое упоминание в литературе о случае ЛКМ с вовлечением ЦНС было опубликовано Bedotto J. и соавт. в журнале Cancer в 1985 г. [12]. Авторы описывают 68-летнего мужчину, у которого в 1977 г. отмечали легкую генерализованную лимфаденопатию и гепатомегалию, лейкоцитоз  $20,2 \times 10^9/\text{л}$ , относительный лимфоцитоз – 54 %. В течение следующих 5 лет наблюдалось медленное нарастание лимфаденопатии и гепатоспленомегалии. В июле 1984 г. больной стал отмечать сильные головные боли, выраженное снижение остроты зрения. При осмотре офтальмологом диагностирован двусторонний отек диска *n. opticus*. В ликворе отмечался лимфоцитоз, глюкоза – 64 мг/дл, белок – 60 мг/дл, по данным КТ – утолщение обоих *n. opticus*. Исследование биоптата лимфатического узла выявило пролиферацию моноклональных В-клеток зоны мантии, при иммуногистохимическом исследовании – рестрикция IgM, kappa, экспрессия HLA-DR+, B1+, B2+, B4+. Пациенту проводили 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. с момента постановки диагноза. По данным аутопсии верифицирована карцинома и лимфома, разрешение на исследование ЦНС получено не было.

Через 2 года, в 1987 г., был опубликован второй отчет о клиническом случае 66-летнего пациента с ЛКМ с поражением ЦНС. В ликворе выявлено 27 клеток/фл, из которых 64 % составляли лимфомные клетки. Пациенту интратекально вводился метотрексат и тиотепа, а также доксорубин, винкристин и дексаметазон. На фоне проводимой терапии развилась панцитопения, которая привела к синегнойному сепсису и смерти пациента через 55 дней от первичной госпитализации [13].

Первое ретроспективное исследование пациентов с ЛКМ и вовлечением ЦНС было проведено в клинике при Барселонском университете и опубликовано в 1996 г. В период с 1987 по 1994 гг. диагностировали 22 случая ЛКМ (всего случаев нодальной лимфомы  $n = 376$ ). Все больные в качестве терапии первой линии получали химиотерапию по протоколам CHOP, VIA и



ProMACE/CytaBOM, профилактика нейролейкемии не проводилась. Медиана наблюдения составила 50 мес. У 5 пациентов (22,7 %) развилось поражение ЦНС через 18 мес. (диапазон от 6 до 59 мес.) с момента верификации диагноза. Медиана ОВ пациентов с поражением ЦНС составила 24 мес. по сравнению с 42 мес. у пациентов без вовлечения ЦНС (различия недостоверны) [6]. В дальнейшем сообщалось лишь о нескольких случаях ЛКМ с вовлечением ЦНС [14, 15, 16], а также было представлено наблюдение первичной лимфомы ЦНС с морфологией ЛКМ [17].

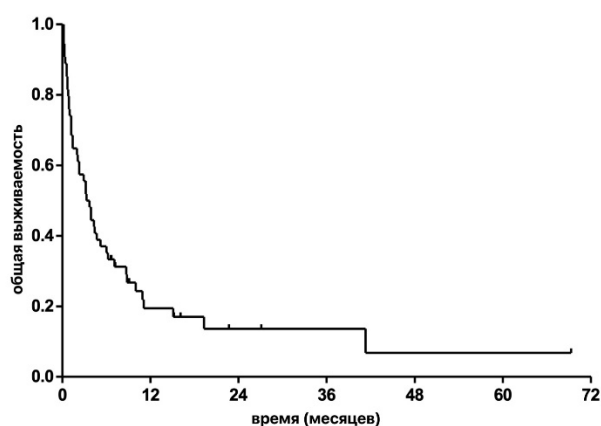
В 1998 г. было опубликовано исследование 59 пациентов с ЛКМ. Поражение ЦНС не отмечалось в дебюте заболевания, однако развилось у 7 (12 %) пациентов в ходе последующего наблюдения [18]. В период с 1980 по 1997 гг. в Центральной больнице Хельсинкского университета выявили 94 случая ЛКМ. У 4 (4 %) пациентов развилось поражение ЦНС через 61 мес. (диапазон от 4 до 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 ЛКМ могло остаться не выявленным, поскольку инфильтрация в ЦНС является поздним событием в течении заболевания, и многие случаи могут быть пропущены из-за слишком короткого периода наблюдения. В другом исследовании авторы сообщили о 108 случаях ЛКМ, среди которых только 25 пациентам выполнялось исследование ликвора. У 10 больных (9 %) отмечали поражением ЦНС лимфомой, среди которых у одного больного вовлечение ЦНС было первичным [20]. Годом позже был описан случай первичного поражения ЦНС у пациента с ЛКМ, связанный с изолированной персистенцией IgG в спинномозговой жидкости (СМЖ) [21]. Особый интерес представляет наблюдение пациента с рецидивом в ЦНС, произошедшим через 76 мес. после ауто-ТГСК при достижении молекулярной ремиссии. Минимальную остаточную болезнь (МОБ) определяли с помощью ПЦР-анализа (чувствительность  $10^{-5}$ ) в костном мозге и периферической крови, при этом в течение ремиссии и в момент рецидива пациент сохранял МОБ-негативный статус, однако исследование биопсийного материала (декомпрессионная ламинэктомия с частичным иссечением опухоли на уровне С6-С7) подтвердило молекулярный рецидив [22]. Данное открытие предполагает, что значительная часть пролиферирующих опухолевых клеток может персистировать в ЦНС и не распространяться на системном уровне, что делает невозможным обнаружение МОБ с помощью ПЦР-анализа. В литературе представлен случай пациента с рецидивом ЛКМ в ЦНС, которому потребовалось выполнить латеральную диагностическую и лечебную субокципитальную пункцию с последующей имплантацией резервуара Оттава в связи с локализацией опухолевой массы в месте стандартной люмбальной пункции [23].

Первое описание более 10 случаев ЛКМ с поражением ЦНС было опубликовано в 2008 г. У 11 пациентов (13 %) развилось поражение ЦНС ( $n = 84$ ). 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  $\geq 50$  % ( $p = 0,017$ ), ЛДГ выше верхней границы нормы ( $p = 0,006$ ), средний и высокий риск IPI (International Prognostic Index) ( $p = 0,05$ ) являются статистически значимыми факторами риска вовлечения ЦНС. Экстранодальное поражение  $\geq 2$  участков продемонстрировало тенденцию к более высокому риску ( $p = 0,06$ ). Медиана ОВ с момента диагностики поражения ЦНС составила 4,8 мес. (диапазон от 5 дней до 19 мес.). Наиболее частыми клиническими проявлениями поражения ЦНС являлись признаки и симптомы, связанные с высоким внутричерепным давлением или менингеальной инфильтрацией, и в основном проявлялись головными болями, параличами черепных нервов и изменением психического статуса [24]. В этом же году были опубликованы серии случаев вторичного поражения ЦНС у пациентов с циклин D1-негативной ЛКМ. Все случаи характеризовались гиперэкспрессией циклина D2, D3 и/или циклина E, IV стадией Ann Arbor и крайне неблагоприятным прогнозом: все больные умерли в течение 9 мес. с момента диагностики поражения ЦНС [25, 26].

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

В 2013 г. Европейской рабочей группой по изучению ЛКМ (European Mantle Cell Lymphoma Network) было опубликовано ретроспективное многоцентровое (14 центров) исследование с

включением 1396 пациентов [7]. У 57 больных отмечалось поражение ЦНС (было включено 15 случаев из ранее опубликованных исследований [24, 27]), что составило 0,9 % (95 % ДИ 0,5–1,6 %) при постановке диагноза и 4,1 % (95 % ДИ 3,2–5,2 %) в целом. У 41 пациента (72 %) отмечалось лептоменингеальное поражение, у 17 (29 %) – паренхиматозное, причем изолированное паренхиматозное поражение выявлено у 12 % больных. В 48 % случаев поражение ЦНС отмечалось в первом рецидиве, в 25 % – во втором, в 7 % – в третьем и у 20 % больных наблюдалось первично-рефрактерное течение. У 72 % пациентов (n = 57) в качестве терапии первой линии использовалась только ВДХТ: НМА±R, Hyper-CVAD±R, у 13 % больных – комбинация ВДХТ и ЛТ, у 4 % – ЛТ, у 10 % – паллиативная терапия. У 8 больных (17 %) была проведена аутологичная и у 1 (2 %) алогенная ТГСК. Медиана ОВ пациентов с поражением ЦНС (рис. 4) составила 3,7 мес. (диапазон 0,6–69,3 мес.). В настоящей работе авторы продемонстрировали, что число лейкоцитов ниже  $10,9 \times 10^9/\text{л}$  в дебюте, лечение высокими дозами антиметаболитов, достижение ПО и консолидация ремиссии проведением ТГСК связаны с улучшением ОВ в одномерном анализе. Наличие В-симптомов, количество экстранодальных поражений, уровень ЛДГ, статус ECOG, объемное образование, положительные результаты нейровизуализации и наличие цитоза/белка в ликворе не влияют на результаты выживаемости ( $p > 0,05$ ) [7].



**Рис. 4.** Общая выживаемость пациентов с ЛКМ с поражением ЦНС (цит. по [7])  
**Fig. 4.** Overall survival of patients with CNS involvement of MCL (quoted from [7])

Интерес также представляет клинический случай описания изолированного паренхиматозного рецидива в ЦНС у пациента с ЛКМ, который был подтвержден прямой биопсией ткани мозга [28]. Примечательно, что в СМЖ опухолевые клетки не определялись, в связи с чем исследования СМЖ может быть недостаточно для верификации случаев изолированного поражения паренхимы мозга. Данное положение подтверждается результаты многоцентрового ретроспективного исследования Международной группы по сотрудничеству в области первичной лимфомы ЦНС (International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group) с включением 111 случаев изолированного поражения ЦНС у пациентов с НХЛ (в том числе 1 больного с ЛКМ). Авторы продемонстрировали, что только у 11 из 67 (16 %) пациентов с изолированным поражением паренхимы мозга при рецидиве НХЛ были обнаружены злокачественные клетки в СМЖ [29].

К основным факторам риска поражения ЦНС при рецидиве ЛКМ относятся повышенный уровень ЛДГ, бластоидный вариант, высокий риск IPI [30]. В данном исследовании, с включением 142 пациентов, у 11 (7,8 %) больных произошел рецидив с поражением ЦНС. Ни интратекальные введения, ни использование препаратов, преодолевающих ГЭБ, не продемонстрировали какой-либо способности снижать риск поражения ЦНС. В соответствии с результатами многоцентрового исследования в Японии 633 пациентов с ЛКМ рецидив с поражением ЦНС развился у 33 человек (5,4 %) в течение 20,3 мес. (диапазон 2,2–141,3 мес.) с постановки диагноза. Помимо вышеуказанных факторов риска, ECOG 2–4, лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9/\text{л}$  в дебюте, снижение альбумина  $< 35 \text{ г/л}$  и общего белка  $< 60 \text{ г/л}$  увеличивали риск поражения ЦНС. Однако Ki-67  $\geq 30$  являлся самым сильным прогностическим параметром в многофакторном анализе, отношение шансов составило 6,0 (95 % ДИ 1,9–19,4,  $p = 0,003$ ) [31].

## Опыт использования ибрутиниба при поражении ЦНС у пациентов с ЛКМ

На основании результатов исследования PCYC-1104-SA в 2013 г. в США впервые был одобрен ибрутиниб у пациентов с р/р ЛКМ, который назначался в суточной дозе 560 мг до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [8, 32]. Позже представили результаты исследования эффективности ибрутиниба в сравнении с темсиролимузом, согласно которым ибрутиниб приводил к более высоким медиане ВБП (15,6 против 6,2 мес.), ЧОО (77 % против 47 %), частоте ПО (23 % против 3 %) и медиане продолжительности ответа (23,1 против 6,3 мес.) [33, 34].

В 2015 г. представлен отчет по 3 пациентам с ЦНС-рецидивом ЛКМ, у которых впервые успешно использовали ибрутиниб в дозе 560 мг/сут [35]. Авторы, исследуя фармакокинетику ибрутиниба в СМЖ, установили, что пиковая концентрация ( $C_{max}$ ) находилась в диапазоне 2–50 нг/мл (эквивалентно 4,5–113,5 нмоль/л), что значительно превышает концентрацию полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ) ВТК ибрутинибом – 0,46 нмоль/л. У 2 пациентов через 21 мес. сохранялась полная ремиссия. В I фазе исследования Teddi-R с включением 11 пациентов с первичной лимфомой ЦНС изучали фармакокинетику ибрутиниба (в виде перорального приема в дозе 560–1120 мг/сут) в плазме и СМЖ. С учетом связывания с белками, проникновение в СМЖ составило 21,4–100 % для ибрутиниба и 48–120 % для его метаболита – PCI-45227. Концентрация ибрутиниба в СМЖ, превышающая  $IC_{50}$ , поддерживается в течение 4 часов при приеме дозы 560 мг и 8,5 часов при дозе 700 мг соответственно [36]. Ибрутиниб проникает через ГЭБ с помощью простой диффузии, которая ограничивается высокой степенью связывания ибрутиниба с белками плазмы [37, 38]. В другом исследовании авторы отчитались об эффективном применении ибрутиниба у 5 пациентов с рецидивом ЛКМ и поражением ЦНС. При медиане наблюдения 4 мес. все 100 % больных достигли ПО [39]. В дальнейшем последовала серия случаев успешного применения ибрутиниба при рецидиве ЛКМ с поражением ЦНС [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Также было опубликовано наблюдение эффективного использования (достижение ПО) ибрутиниба в качестве терапии четвертой линии у 51-летней пациентки с ЛКМ и тремя ЦНС-рецидивами после алмогенной-ТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования [49]. В представленных случаях отмечалась хорошая переносимость ибрутиниба, однако важно оценивать сопутствующие заболевания, взвешивать потенциальные риски и пользу. Назначение ибрутиниба в дозе 280 мг в сутки у пациента с сопутствующей фибрилляцией предсердий по поводу вторичного вовлечения ЦНС при ЛКМ привело к рецидиву мерцательной аритмии, развитию мелкоочагового ишемического инсульта и летальному исходу на третий день терапии [50].

В 2020 г. были опубликованы результаты лечения 84 пациентов, получавших стандартную иммунохимиотерапию и ибрутиниб в моно-режиме, с ЛКМ и рецидивом в ЦНС – первого крупного когортного исследования подобного рода. Отмечалось улучшение ЧОО (17 % в стандартной группе против 42 % в группе ибрутиниба) и 1-летней ОВ по сравнению со стандартной группой (61 % и 16 % соответственно) [51]. Далее последовал отчет о 4 случаях больных с ЦНС-рецидивом ЛКМ. Всем пациентам было выполнено полноэкзомное секвенирование. У 3 больных выявили выраженное изменение числа копий длинного плеча 1 хромосомы (1q) вместе с мутацией/делецией TP53. У этих пациентов отмечался кратковременный ответ на ибрутиниб, в то время как у четвертого пациента с мутацией гена ATM и без изменения числа копий хромосомы 1q наблюдался долгосрочный положительный эффект (ПО длительностью > 60 мес.) на фоне приема ибрутиниба [52]. Ибрутиниб также использовался в качестве второй линии терапии при рецидиве ЛКМ с вовлечением ЦНС в комбинации с R-ICE и последующей ауто-ТГСК. На 95-й день терапии пациент достиг ПО, принимает ибрутиниб в течение 31 мес. с сохранением ответа [53].

Недавно были представлены обновленные данные [54] исследования по сравнению эффективности ибрутиниба со стандартными режимами химиотерапии при ЦНС-рецидивах ЛКМ [51]. В период с 2000 по 2019 гг. включено 88 пациентов, которых распределили на 3 группы: группа ибрутиниба ( $n = 29$ ), группа химиопрепаратов (blood-brain barrier, BBB-группа), проникающих через ГЭБ ( $n = 29$ ), группа с другими схемами терапии ( $n = 30$ ). Средний возраст составил 65 лет, 76 % были мужчинами, медиана наблюдения – 16 мес. (диапазон 1–122 мес.). В группе ибрутиниба отмечалось значительное улучшение ОВ и ВБП по сравнению с группой BBB: 16,8 мес. против 4,4 мес. ( $p = 0,007$ ) и 13,1 мес. против 3,0

мес. ( $p = 0,009$ ) соответственно. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что терапевтический выбор ибрутиниба был самым сильным независимым благоприятным прогностическим фактором как для ОВ, HR составило 6,8 (95 % ДИ 2,2–21,3;  $p < 0,001$ ), так и для ВБП, – 4,6, (95 % ДИ 1,7–12,5;  $p = 0,002$ ). Добавление интратекально вводимых препаратов к системной химиотерапии, направленной на ЦНС, а также морфологический вариант (классический по сравнению с другими) значимо не влияли на улучшение ОВ ( $p = 0,502$  и  $p = 0,118$ , соответственно).

McLaughlin N. и соавт. опубликовали отчет о результатах лечения 36 пациентов с ЛКМ и поражением ЦНС [55] в сравнении с 72 больными контрольной группы [56]. У 4 (11 %) пациентов поражение ЦНС отмечалось в дебюте заболевания. Медиана ОВ в группе с поражением ЦНС составила 50,3 мес. (95 % ДИ 22,8–79,6), в контрольной группе – 97,1 мес. (95 % ДИ 82,8–НД),  $p < 0,001$ . Медиана ОВ с момента диагностики поражения ЦНС составила всего 4,7 мес. (95 % ДИ 2,3–6,7). Распространенная стадия, бластоидная морфология, повышенный уровень ЛДГ и высокий Ki-67 ассоциированы с поражением ЦНС при ЛКМ. Позже были обновлены результаты данного исследования, куда дополнительно авторы включили 34 пациента из Мемориального онкологического центра имени Слоуна. В общей группе 13 (21 %) больных получали ингибиторы ВТК, у 3 (5 %) пациентов использовалась CAR-T терапия. При оценке ОВ с момента верификации поражения ЦНС терапия ингибиторами ВТК была связана с более благоприятным прогнозом по сравнению с системной химиотерапией ± интратекальной терапией, HR = 0,37 (95 % ДИ 0,16–0,89),  $p = 0,03$  [57].

Чуть ранее впервые представили случай лечения 74-летней женщины с двумя ЦНС-рецидивами ЛКМ, первый из которых был рефрактерен к терапии ибрутинибом. На пятой неделе еженедельного интратекального введения цитарабина в дозе 50 мг был достигнут ПО, спустя 7 недель развился второй рецидив. После инфузии брексукаптаген аутолейсела на день +90 верифицировали ПО с МОВ-негативным статусом [58]. Другой клинический случай примечателен тем, что удалось преодолеть негативное влияние бластоидного варианта и del(17p) у 60-летнего пациента с ЦНС-рецидивом ЛКМ высокодозными метотрексатом и цитарабином с последующей инфузией брексукаптаген аутолейсела и поддерживающей терапией ибрутинибом [59].

В литературе также описана серия случаев комбинированного поражения ЦНС и структур зрительного анализатора у пациентов с ЛКМ [60], у которых, в том числе, успешно использовался ибрутиниб [61, 62, 63].

#### **Возможность проникновения инновационных лекарственных препаратов через ГЭБ**

Механизмы, посредством которых ЛКМ поражает ЦНС, до конца не изучены. Нельзя полностью исключить возможность гистологической трансформации в более агрессивный тип лимфомы или прогрессирования от типичной к бластоидной форме заболевания. Считается, что пациенты с бластоидной морфологией имеют худший прогноз, чем больные с плеоморфным вариантом, однако Jain P. и соавт. показали, что у пациентов с плеоморфным вариантом ЛКМ отмечается более частое поражение ЦНС (10 % против 3 % при бластоидной морфологии,  $p = 0,136$ ), а также сокращенная выживаемость, свободная от неудач лечения. Авторы продемонстрировали, что поражение ЦНС связано с неудачей терапии по данным однофакторного регрессионного анализа (HR составил 2,59 (95 % ДИ 1,12–5,98),  $p = 0,02$ ), по результатам многофакторного анализа результаты статистически не достоверны, HR 2,36 (95 % ДИ 0,64–8,75),  $p = 0,19$  [64].

Выяснение механизмов, ответственных за избирательный тропизм лимфомы к микроокружению головного мозга, занимает центральное место в патогенезе поражения ЦНС. Показано, что для внутриглазных лимфом и лимфом ЦНС характерна экспрессия В-клеточных хемокинов CXCL-12 и CXCL-13 [65, 66]. Каждый из этих пептидов способствует хемотаксису клеток, выделенных из очагов лимфомы ЦНС. Более того, повышенные концентрации CXCL-13 в СМЖ коррелируют с неблагоприятным прогнозом, подтверждая его роль как потенциального прогностического фактора. Измерение концентрации CXCL-13, а также IL-10 в ликворе может быть полезным для облегчения диагностики лимфомы ЦНС как в дебюте заболевания, так и при рецидиве [67].

Известно, что молекулы клеточной адгезии вовлечены в характер роста и диссеминацию лимфопрлиферативных новообразований [68, 69, 70]. ЛКМ 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 лимфомы и агрессивным течением. Более того, сильная экспрессия VLA-5 ассоциирована с экстранодальным поражением [70]. Однако корреляции между паттерном молекул клеточной адгезии и поражением ЦНС при ЛКМ пока не обнаружено [6]. В исследовании по оценке экспрессии генов показано, что для лимфом ЦНС характерна повышенная экспрессия гена *MUC*, что также наблюдается и при «double-hit» лимфомах [72].

Учитывая эффективность ибрутиниба при ЛКМ [8], его способность проникать через ГЭБ [35, 37, 38], использование данного ингибитора ВТК при вторичном поражении ЦНС лимфомой является обоснованным. Однако в случае повторных рецидивов, 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 (МКАТ) заключается в том, что антитела не могут проникать через неповрежденный ГЭБ из-за их большого молекулярного размера, порядка 150 кДа и, таким образом, не способны проявлять активность в ЦНС [73, 74, 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) МКАТ, определяющая кинетику антитела, может связываться с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) и таким образом способствовать эндоцитозу всей молекулы антитела, обеспечивая трансцеллюлярный транспорт [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 крови 0,5 мг/мл [79]. Так, концентрация ниволумаба (МКАТ на основе IgG4) в ликворе находится в диапазоне от 35 до 150 нг/мл при соотношении ликвор/сыворотка 0,88–1,9 % [80], а его клиренс составляет 7,9 мл/ч, что 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 помимо леналидомида, ритуксимаб способен проникать через ГЭБ (концентрация ритуксимаба в ликворе составляет 0,1 % от уровня в плазме при его внутривенном введении в стандартной дозе 375 мг/м<sup>2</sup>, как было показано в [84] и [85]). Фармакокинетика обинтузумаба не исследовалась в ликворе и, 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 также как и ибрутиниб проникают через ГЭБ [87]. По имеющимся данным для акалбрутиниба характерно минимальное проникновение [88]. В литературе зарегистрировано несколько случаев применения акалбрутиниба при поражении ЦНС у пациентов с рецидивом ЛКМ. У одного больного был достигнут ЧО [55, 56], у второго (89-летний мужчина с ИБС и сахарным диабетом 2 типа) – ПО [89], а у других пациентов с непереносимостью ибрутиниба отмечалось сохранение ПО при переходе на акалбрутиниб [90, 91]. Венетоклакс способен проникать через ГЭБ, достигая концентрации 1,5 нг/мл в СМЖ, что соответствует 0,1 % от  $C_{max}$  в плазме, при этом  $IC_{50}$  для внетоклакса 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 терапии при поражении ЦНС у пациентов с ЛКМ [57, 58, 59, 62, 93]. Таким образом, актуальным остается вопрос поиска препарата, обладающего высокой эффективностью в отношении лимфомы и проникающего через ГЭБ, табл. 1. Резюме использования ингибиторов ВТК при поражении ЦНС у пациентов с ЛКМ представлено в дополнительном материале (доп. табл. 1).

**Табл. 1.** Фармакокинетика основных биологических препаратов

$IC_{50}/EC_{50}$	$C_{max}$ (ликвор)	$C_{max}$ (кровь)	Ссылки
-------------------	--------------------	-------------------	--------

<i>Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТКi)</i>				
Ибрутиниб	0,46 нмоль/л 0,58 нмоль/л*	2–50 нг/мл	50–120 нг/мл	[35, 36, 37, 38, 87]
Акалабрутиниб	5,1 нмоль/л	НД	325–563 нг/мл	[88, 91]
Занубрутиниб	0,3 нмоль/л	2,9 нг/мл	143,2 нг/мл	[87, 94]
Пиртобрутиниб	5,69 нмоль/л	НД	НД	[95]
Тирабрутиниб	17,1 мкмоль/л	28,9 нг/мл	339,54 нг/мл	[87]
Орелабрутиниб	1,6 нмоль/л	28,7 нг/мл	1279 нг/мл	[96]
<i>Иммуномодуляторы</i>				
Леналидомид	13 нмоль/л (TNF $\alpha$ ) 0,187 нмоль/л*	0,14 мкмоль/л	1,4 мкмоль/л	[81, 82]
Помалидомид	13 нмоль/л (TNF $\alpha$ )	430 нг/мл**	1100 нг/мл**	[97]
<i>Анти CD20-моноклональные антитела</i>				
Ритуксимаб	0,2 мкг/мл	0,44–0,60 нг/мл	273,8–355,4 нг/мл	[85, 98, 99]
Обинутузумаб	2,013 нг/мл	НД	0,75–1,05 мкг/мл	[100]
<i>Конъюгаты моноклональное антитело-лекарство</i>				
Полатузумаб ведотин	0,71 нмоль/л	не проникает через ГЭБ	350–778 нг/мл	[101, 102, 103]
<i>Малые ингибиторные молекулы (проапоптотический механизм)</i>				
Венетоклакс	1,6 нг/мл 7,25 мкмоль/л*	< 0,1–25 нг/мл	2,8–> 4000 нг/мл	[92, 104, 105]
<i>Ингибиторы иммунных контрольных точек</i>				
Ниволумаб	0,25–1,0 нмоль/л	35–150 нг/мл	60 мкг/мл	[80, 97]
Пембролизумаб	39 нг/мл	195 нг/мл	65,7 мкг/мл	[97, 106]
<i>Биспецифические моноклональные антитела</i>				
Глофитамаб		0,1–0,4 %	2,34 мкг/мл	[107, 108]
<i>CAR-T клеточная терапия</i>				
Брексукаптаген аутолейсел		НД	0,2–2589 клеток/мкл	[109, 110]
Лисокаптаген маралеусел		НД	13–166,3 CD3+ клеток/мкл 1,9–23 CD4+ клеток/мкл 9,2–142,3 CD8+ клеток/мкл	[111]

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

\*\* – исследования проведены на лабораторных животных

НД – нет данных, ВТКi – ингибиторы тирозинкиназы Брутона

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционные схемы лечения ЛКМ включают иммунохимиотерапию, ВДХТ и ТГСК, которые демонстрируют хорошие результаты, однако не всегда гарантируют долгосрочную ремиссию. Поражение ЦНС в дебюте или вторично значительно сокращает ОВ. Ибрутиниб продемонстрировал эффективность в лечении р/р ЛКМ, в том числе при вовлечении ЦНС. В

ряде клинических исследований ибрутиниба показал хорошие результаты с увеличением времени до прогрессирования и высокой ЧОО.

Представленные клинические случаи подтверждают эффективность ибрутиниба у пациентов с рецидивами ЛКМ с поражением ЦНС. Ибрутиниб эффективен как в моно-режиме, так и в комбинации с другими препаратами, что продемонстрировано в серии опубликованных клинических случаев и в соответствии с данными сравнительного исследования. Использование ибрутиниба при вовлечении ЦНС продиктовано фармакокинетическими особенностями препарата.

Согласно результатам анализа данных 67 пациентов с ЛКМ наибольшая эффективность была отмечена в подгруппах, получивших в первой линии ВДХТ с ауто-ТГСК или терапию ингибиторами ВТК, с достижением 100 % ЧОО. Важно подчеркнуть, что хотя различия в частоте рецидивов и ОВ между подгруппами были статистически недостоверны, терапия с использованием ингибиторов ВТК дала более стабильные результаты, особенно во второй линии терапии. В подгруппе пациентов, принимавших ингибиторы ВТК во второй линии, 3-летняя ОВ составила 100 %, что подчеркивает их потенциал для лечения рецидивов ЛКМ.

Таким образом, использование ингибиторов ВТК, в частности ибрутиниба, представляет собой значительный прогресс в лечении рецидивов ЛКМ с поражением ЦНС, обеспечивая более продолжительную ремиссию при умеренной токсичности на фоне длительного приема препарата. В заключении нами обобщены имеющиеся на сегодняшний момент данные о способности представителей различных классов современных таргетных препаратов проникать через ГЭБ.

#### **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.**

**Е.О. Куневич** – лекторские гонорары ООО «Джонсон & Джонсон», АО «Рош-Москва».

**Н.Н. Немсцверидзе** – лекторские гонорары ООО «Новартис Фарма». **А.Ю. Кувшинов** – лекторские гонорары и консультационная поддержка ООО «Джонсон & Джонсон», АО «Рош-Москва», AbbVie. **С.В. Волошин** – лекторские гонорары и консультационная поддержка ООО «Джонсон & Джонсон», АО «Санофи Россия», АО «Рош-Москва», ООО «Астеллас Фарма Продакшн», АО «Р-Фарм».

Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта 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.** The study had no sponsorship.

#### **ВКЛАД АВТОРОВ**

**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.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ.** От всех участников исследования получено письменное согласие на публикацию.

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

**ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ.** Письменное добровольное информированное согласие было получено от всех пациентов в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

**ETHICS APPROVAL.** Written informed consent was obtained according to the Declaration of Helsinki from all patients.

#### **ORCID**

Evgenii Kunevich – <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>

Nadezhda Nemstsveridze – <https://orcid.org/0000-0002-3114-5902>

Mariia Mikhaleva – <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>

Aleksei Kuvshinov – <https://orcid.org/0000-0002-0381-9041>

Tatyana Ovchinnikova – <https://orcid.org/0009-0006-8129-3133>

Svetlana Samarina – <https://orcid.org/0000-0001-8639-719X>

Sergey Sidorkevich – <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Sergey Voloshin – <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. 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.
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](https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-189977).
3. 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](https://doi.org/10.1002/hon.767).
4. 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.
5. Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;114(8):1469-76. doi: [10.1182/blood-2009-02-179739](https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-179739).
6. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.941).
7. 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](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt139).
8. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306220).
9. 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](https://doi.org/10.1111/bjh.16946).
10. Клеина Е.В. Генетическая стратификация и особенности клинического течения мантийноклеточной лимфомы: Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2023. 174 с.
11. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218-235. doi: [10.1016/j.jclinepi.2017.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026).
12. 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-cncr2820580927>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19861101)58:9<2125::aid-cncr2820580927>3.0.co;2-t).



13. 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-cncr2820490720>3.0.co;2-5.
14. 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.
15. Gagnetten 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](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0339(199602)14:1<32::AID-DC7>3.0.CO;2-X).
16. Kaleem Z, Wakoff AR, Smith RP, et al. Blastic transformation of mantle cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(6):577-80.
17. 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.
18. 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-cncr20>3.0.co;2-z.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;14(1):83-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07835.x.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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):739-745. doi: 10.1182/blood-2015-03-635326.
33. 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):770-778. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
34. 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, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799-1803. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2.
35. 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.
36. 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: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.472.472>.
37. FDA. Clinical Pharmacology Reviews Ibrutinib 205552Orig1s000. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/205552orig1s000clinpharmr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205552orig1s000clinpharmr.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](https://doi.org/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](https://doi.org/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;2018:1-3. doi: 10.1155/2018/5761627.
45. Okahashi N, Uchihara 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 splenial lesion. *Intern Med*. 2021;60(10):1597-1600. doi: 10.2169/internalmedicine.6386-20.
47. Ağargün BF, Özbalak M, Gülseren UA, et al. Central nervous system involvement of mantle cell lymphoma: Case report and review of the literature. *Hematol Transfus. Cell Ther*. 2022;2022:1-4. 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):800-804. 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.2022015560.
52. Hansen MH, Juul-Jensen K, Cédile O, et al. Distal chromosome 1q aberrations and initial response to ibrutinib in central nervous system relapsed mantle cell lymphoma. *Leuk Res Rep*. 2021;15:1-5. 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;2022:1-4. 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):371-377. 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):375-378. 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. *Annals of Lymphoma*. 2024;8:1-6. doi: 10.21037/aol-23-22.
60. Chappelaw 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;23:1-4. 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/NUQHJ79BHWYD9TAF.
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;12:103-10. doi: 10.1007/BF00172658.
69. Moller P, Eichelmann A, Koretz K, et al. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.6.1869).
71. Angelopoulou MK, Kontopidou GA, Pangalis FN. Adhesion molecules in B-chronic lymphoproliferative disorders. *Semin. Hematol.* 1999.;36:178-197.
72. Rubenstein JL, Fridlyand J, Shen A, et al. Gene expression and angiotropism in primary CNS lymphoma. *Blood.* 2006;107(9): 3716-3723.
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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1007/s40259-017-0248-z).
76. Gampa G, Vaidyanathan S, Sarkaria JN, et al. 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](https://doi.org/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):2533-36. doi: [10.1002/eji.1830261038](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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 fourth 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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):1975-1983. doi: [10.21037/tcr-21-50](https://doi.org/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](https://doi.org/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. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 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):1-4. 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):3528-3531. 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;11:1-10. 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):1-13. 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(1):30-1.

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.

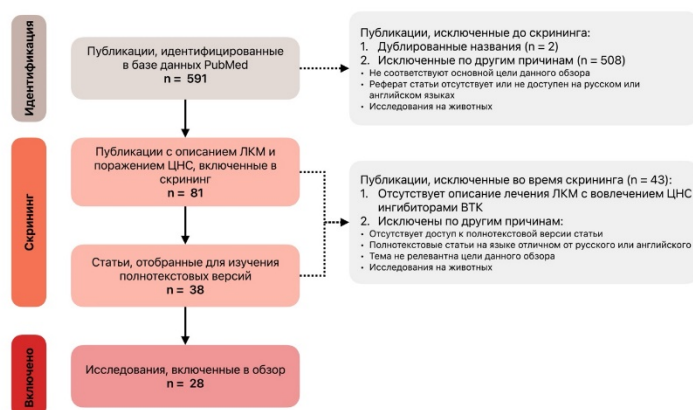
108. Godfrey JK, Gao L, Shouse G, et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2024;144(4):457-61. doi: 10.1182/blood.2024024168.

109. Tecartus (brexucabtagene autoleucel) [prescribing information]. Santa Monica, CA: 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 maraleucel 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.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

### Алгоритм поиска данных литературы об эффективности ингибиторов ВТК при поражении ЦНС у пациентов с ЛКМ

В базе данных PubMed поиск проводили 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 проводили без фильтров и ограничений по дате публикаций. Дата поискового запроса 18.08.2024 г.



**Доп. рис. 1.** Поэтапный алгоритм поиска публикаций, соответствующих теме исследования  
**Suppl. fig. 1.** A step-by-step algorithm screening for relevant studies

Примечание: Поиск публикаций и проверка их соответствия на критерии включения/исключения была проведена двумя исследователями (Е.О. Куневич, М.А. Михалева,) независимо друг от друга. В случае расхождения мнений о включении публикаций в дальнейший процесс скрининга консенсус был достигнут после обсуждения всеми авторами.

**Доп. табл. 1.** Обзор литературы об эффективности ингибиторов ВТК при поражении ЦНС у пациентов с ЛКМ

Год	Источник	Возраст, лет*	Пол	Стадия	Предшествующая терапия	ЦНС в дебюте / рецидиве	Время от дебюта до поражения ЦНС	Терапия ЦНС	В кли
<b>Клинические случаи</b>									
2015	Bernard S. [35]	61	М	IV	3 линии (R-BEAM + ауто-ТГСК)	рецидив	НД	Ибрутиниб	1 не
		62	М	IV	2 линии (R-BEAM + ауто-ТГСК)	рецидив	НД	Ибрутиниб	3 дн
		77 54	Ж М	IV IV	2 линии: R-HiDAC, R-CHOP-V	рецидив рецидив	НД НД	Ибрутиниб Ибрутиниб + HD-Mtx и HiDAC	1 не 1-2
2017	Tucker DL, et al. [39]	55	М	III	R-HiDAC + алло-ТГСК	рецидив	НД	Ибрутиниб + Метилпреднизолон	2 не
		65	М	IV	R-CHOP	рецидив	НД	Ибрутиниб + Дексаметазон + IT Ara-C	2 не
		58 57	М М	IV le	R-HiDAC R-HiDAC / R-CHOP	рецидив рецидив	НД НД	Ибрутиниб Ибрутиниб + HD-Mtx	1 не 1 де
2017	Mannina D, et al. [40]	59	М	IV	R-CHOP / BEAM + ауто-ТГСК	рецидив	47 мес.	IT (Mtx + Ara-C) + Ибрутиниб (280 мг)	НД
2017	González-Bonet LG, et al. [41]	71	НД	IV	НД	рецидив	НД	Ибрутиниб	НД
2018	Shaikh H, et al. [42]	53	Ж	IV	RB	рецидив	≈ 7 мес.	IT (Mtx + Ara-C) + Ибрутиниб	ПО н
2018	Vitagliano O, et al. [43]	64	Ж	IV	R-CEOP	2 рецидива	1) 12 мес. 2) 2 мес.	1) IT Ara-C + R-BAC 2) IT Ara-C + Ибрутиниб	НД дос
2018	Alsuliman T, et al. [44]	69	М	IV	3 линии: R-CHOP, R-DHAP + ауто-ТГСК, RB	рецидив	9 лет (108 мес.)	Ибрутиниб	ПО н
2018	Singer JR, et al. [63]	78	Ж	НД	-	дебют	0	Интравитреальный Mtx + Ибрутиниб (420 мг)	2 не
2019	Rich JD, et al. [49]	51	Ж	IV	RB	3 рецидива	1) ≈ 6 мес. 2) 2 мес. 3) 9 мес.	1) R-CHOP/R-DHAP 2) R-MPV + IT (Mtx + Ara-C) + алло-ТГСК; 3) Ибрутиниб	1 не
2019	Myers AL, et al. [48]	65	М	НД	R-BEAM + ауто-ТГСК	рецидив	12 мес.	НД Mtx + R / Ибрутиниб + дексаметазон + ЛТ	НД
2020	Okahashi N, et al. [45]	70	М	НД	НД	рецидив	≈ 24 мес.	Ибрутиниб	15 д
2020	Aldrees S, et al. [61]	70	М	IV	-	1) дебют 2) рецидив	1) 0 мес. 2) 4 мес.	1) RB + HD Mtx + IT Ara-C 2) Ибрутиниб + ЛТ	1) Н 2) Н
2020	Rios A, et al. [90]	57	НД	IV	RB	рецидив	45 мес.	Ибрутиниб + ГКС / Акалабрутиниб	1 не
2021	Nakamura M, et al. [46]	65	М	НД	5 линий: НД	рецидив	9 лет (108 мес.)	Ибрутиниб	2 не
		72	М	IV	RB	рецидив	≈ 12 мес.	Ибрутиниб + ГКС	1 не
2021	Hansen MH, et al. [52]	61	Ж	IV	R-CHOP + ауто-ТГСК	рецидив	10 мес.	Ибрутиниб	НД
		62	М	IV	R-CHOP + ауто-ТГСК	рецидив	24 мес.	Ибрутиниб	3 не
		72	М	IV	R-CHOP	рецидив	24 мес.	Ибрутиниб	НД дос ПО н
2021	Small L, et al. [62]	84	М	НД	RB	рецидив	96 мес.	IT Mtx + R + Ибрутиниб + ГКС	НД
		65	М	IV	Акалабрутиниб, ЛТ	рецидив	12 мес.	ГКС+ ЛТ + ХТ + CAR-T	2 ме
2022	Oh TS, et al. [53]	60	М	IV	R-HyperCVAD + IT Mtx	рецидив	8 мес.	IT Mtx + R-ICE + Ибрутиниб + ауто-ТГСК	НД дос ПО н
2022	Ağargün BF, et al. [47]	60	М	НД	R-CHOP + BEAM + ауто-ТГСК	рецидив	96 мес.	MATRix + Ибрутиниб	3 не
2022	Yohannan B, et al. [91]	50	М	IV	RB	рецидив	45 мес.	IT Ara-C + ГКС + Ибрутиниб (неперенос.) / Акалабрутиниб	1 не
2022	Fukushima N, et al. [50]	71	М	IV	R-CHOP (1 цикл)	2 рецидива	1) 17 дней 2) > 6 мес.	1) R-BAC + IT Mtx 2) Ибрутиниб (280 мг)	НД 2) 3
2023	Vu K, et al. [58]	74	Ж	IV	RB	2 рецидива	1) 6 мес. 2) 7 недель	1) ЛТ + Ибрутиниб, HD Mtx + R, IT Ara-C 4) IT (триплет) + CAR-T (brex-cel)	1) Н 5 не 2) 4
2023	Barrett A, et al. [89]	89	М	IV	-	дебют	0	Акалабрутиниб + ГКС	НД дос ЧО н
2024	Rai M, et al. [59]	60	М	IV	2 линии: R-CHOP, VR	рецидив	223 мес.	MATRix + CAR-T (Brex-cel) + Ибрутиниб	НД
<b>Исследования</b>									
Год	Источник	N (%)	Медиана возраста, лет	Медиана кол-ва линий терапии	Время от дебюта до поражения ЦНС	Терапия ЦНС	ЧО		
2020	Rusconi C, et al. [51]	58 (69 %) 26 (31 %)	62 63	1 1	15 мес. 19 мес.	R + IT, RB, IT, ЛТ Ибрутиниб ± IT (46 %)	46 % 72 %		
2022	McLaughlin N,	36/1753	64	НД	25 мес.	IT, ХТ + IT, ЛТ, палиативная	52 %		

1	et al. [55]	(2 %)					Ибрутиниб (n = 2), акалабрутиниб (n = 1)	100
		29 (33 %)	66	1	24 мес.		Ибрутиниб ± IT (41 %)	78 %
202	<b>Rusconi C, et al. [54]a</b>	29 (33 %)	56	1	13 мес.		HD Mtx, Ara-C, HD ифосфамид ± IT (79 %)	46 %
2		30 (34 %)	65	1	18 мес.			
202	<b>McLaughlin N, et al. [57]b</b>	70	65	НД	24 мес.		ЛТ, бендамустин, палиативная ± IT (17 %)	33 %
3							ХТ ± IT (n = 34) / ВТКi (n = 13) / IT (n = 10) / ЛТ (n = 3) / CAR-T (n = 3) / палиативная (n = 4)	56 %
202	Ahmed G, et al. [93]	12	72	4 (ВТКi – 92 %)	НД		CAR-T (brex-cel) – 11, CD19/CD20 CAR-T – 1	100
4								

Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ВД – высокие дозы, ГКС – глюкокортикостероиды, Ж – женский пол, ЛКМ – лимфома из клеток мантии, М – мужской пол, ЛТ – лучевая терапия, НД – нет данных, НО – нет ответа, ОВ – общая выживаемость, ПЗ – прогрессия заболевания, ПО – полный ответ, ХТ – химиотерапия, ЦНС – центральная нервная система, ЧО – частичный ответ, ЧОО – частота объективных ответов, Ara-C – цитарабин, ВТКi – ингибиторы тирозинкиназы Брутона, CAR-T – Т-клетки с химерным антигенным рецептором, IT – интратекальная терапия, Mtx – метотрексат

\* возраст указан на момент дебюта ЛКМ

a – обновленные данные исследования [51], а также включение пациентов из [35, 39, 40, 43, 44]

b – включают данные исследования [55]; HR (ВТКi) = 0,37 (95 % ДИ 0,16–0,89), p = 0,03