

Эффективность ингибиторов тирозинкиназы Брутона при лимфоме из клеток мантии с поражением центральной нервной системы: результаты метаанализа

Е.О. Куневич^{1,*}, М.А. Михалева², Н.Н. Немсцверидзе², С.В. Волошин¹, С.М. Алексеев¹

¹ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»,

Россия, 194291, Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2, лит. А

²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Россия, 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д. 16

Контактное лицо: Евгений Олегович Куневич, e-mail: kunevich17@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) является агрессивным и рецидивирующим заболеванием, характеризуется частыми (до 25–30 %) экстранодальными поражениями и вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) в 1–4 % случаев, что значительно ухудшает прогноз. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Bruton tyrosine kinase, BTK) продемонстрировали обнадеживающие результаты в лечении ЛКМ, однако их эффективность при поражении ЦНС остается предметом дискуссий, что требует систематического анализа существующих данных для оптимизации терапевтической стратегии.

Цель. Оценка эффективности использования ингибиторов BTK у больных ЛКМ с вовлечением ЦНС.

Материалы и методы. Систематический поиск проводили по базе данных PubMed, охватывая период с 1 января 2013 г. по 15 декабря 2024 г. Критериями включения в анализ были морфологически подтвержденный диагноз ЛКМ с поражением ЦНС, терапия ингибиторами BTK, оценка в исследовании одной из следующих конечных точек эффективности терапии: частота объективных ответов, частота полных и частичных ответов, общая выживаемость и значение отношения рисков. Анализ выполнен в R (v4.4.2) с использованием пакета meta (v8.0–1). Объединенные показатели рассчитывали с исполь-

зованием модели фиксированных или случайных эффектов с расчетом 95 % доверительных интервалов (ДИ) для всех результатов.

Результаты. В метаанализе обобщены данные шести ретроспективных исследований, включающих 170 больных ЛКМ с поражением ЦНС. Применение ингибиторов BTK у этих пациентов связано со снижением риска неблагоприятных исходов на 74 % (HR 0,26; 95 % ДИ 0,13–0,52; $p = 0,0001$) по сравнению с интратекальной и стандартной иммунохимиотерапией. Объединенные значения полного и частичного ответов при приеме ингибиторов BTK составили 41,8 и 36,2 % соответственно с минимальной гетерогенностью между исследованиями. Частота объективных ответов достигла 74,95 %, что свидетельствует о стабильности терапевтического эффекта. Отсутствие значимой статистической неоднородности ($I^2 \leq 37,9\%$) говорит о надежности полученных результатов.

Заключение. Ингибиторы BTK у больных ЛКМ с вовлечением ЦНС значительно увеличивают частоту ответа на терапию и снижают риски неблагоприятных исходов по сравнению с интратекальной и стандартной иммунохимиотерапией. Однако общие клинические результаты остаются неудовлетворительными, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработки более эффективных стратегий лечения.

Ключевые слова: лимфома из клеток мантии (ЛКМ), центральная нервная система (ЦНС), ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), ибрутиниб, метаанализ

Для цитирования: Куневич Е.О., Михалева М.А., Немсцверидзе Н.Н., Волошин С.В., Алексеев С.М. Эффективность ингибиторов тирозинкиназы Брутона при лимфоме из клеток мантии с поражением центральной нервной системы: результаты метаанализа. *Медицина будущего*. 2026;1(1):8–18.

<https://doi.org/10.67666/3033-9057-2026-1-1-8-18>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Поступила 13.08.2025

После доработки 09.02.2026

Принята к публикации 13.03.2026

Efficacy of Bruton tyrosine kinase inhibitors in mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: a meta-analysis

Evgenii O. Kunevich^{1,*}, Mariia A. Mikhaleva², Nadezhda N. Nemstsveridze², Sergey V. Voloshin¹, Sergey M. Alekseev¹

¹Leningrad Regional Clinical Hospital, 45, bldg. 2, litera A Lunacharsky ave., St. Petersburg, 194291, Russian Federation

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2nd Sovetskaya st., St. Petersburg, 191024, Russian Federation

Contact person: Evgenii Olegovich Kunevich, e-mail: kunevich17@gmail.com

Abstract

Background. Mantle cell lymphoma (MCL) is a highly aggressive disease characterized by rapid progression, with central nervous system (CNS) involvement reported in 1–4 % of cases, significantly worsening outcomes. Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors have shown promising results in treating MCL; however, their efficacy in cases with CNS involvement (CNSi) remains controversial. This requires a systematic analysis of existing data to optimize therapeutic strategies.

Aim. To evaluate the efficacy of BTK inhibitors in patients with CNSi of MCL.

Materials and methods. A systematic search was conducted using the PubMed database, covering the period from January 1, 2013, to December 15, 2024. Inclusion criteria were as follows: morphologically confirmed MCL with CNSi, treatment with BTK inhibitors, and assessment of at least one therapeutic efficacy endpoint, including overall response rate, complete and partial response rates, overall survival, and hazard ratio estimates. Data analysis was performed in R (v4.4.2) using the meta package (v8.0–1). Combined metrics were calculated using fixed-effects or random-effects models,

with 95 % confidence intervals (CIs) provided for all outcomes.

Results. The meta-analysis summarized data from six retrospective studies involving 170 patients with MCL and CNS involvement. The use of BTK inhibitors was associated with a 74 % reduction in the risk of adverse outcomes (HR 0,26; 95 % CI: 0,13–0,52; $p = 0.0001$) compared to intrathecal and standard immunochemotherapy. Combined rates of complete and partial responses to BTK inhibitors were 41,8 % and 36,2 %, respectively, with minimal heterogeneity between studies. The overall response rate reached 74,95 %, demonstrating the stability of therapeutic efficacy. The absence of significant statistical heterogeneity ($I^2 \leq 37,9 \%$) supports the robustness of these findings.

Conclusions. Compared to intrathecal and standard immunochemotherapy, BTK inhibitors significantly improve response rates and reduce the risk of adverse outcomes in patients with MCL and CNSi. However, overall clinical outcomes remain suboptimal, underscoring the need for further research and the development of more effective treatment strategies.

Keywords: mantle cell lymphoma (MCL), central nervous system (CNS), Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTK), ibrutinib, meta-analysis

For citation: Kunevich E.O., Mikhaleva M.A., Nemstsveridze N.N., Voloshin S.V., Alekseev S.M. Efficacy of Bruton tyrosine kinase inhibitors in mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: a meta-analysis. *The Future of Medicine*. 2026;1(1):8–18.

<https://doi.org/10.67666/3033-9057-2026-1-1-8-18>

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interests.

Financing: the authors declare that there is no funding research.

Received 13.08.2025

Revised 09.02.2026

Accepted 13.03.2026

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) представляет собой редкий подтип (от 3 до 7 %) зрелоклеточной В-клеточной неходжкинской лимфомы с переменными клиническими характеристиками [1, 2, 3]. Основным патогенетическим событием в большинстве случаев ЛКМ является хромосомная транслокация $t(11;14)(q13; q32)$, в результате которой образуется

химерный транскрипт $CCND1:IGH$, приводящий к гиперэкспрессии циклина D1 и последующей дисрегуляции клеточного цикла [4, 5]. Несмотря на общую генетическую особенность, ЛКМ клинически и биологически гетерогенна и представлена как индолентными, так и агрессивными вариантами клинического течения [2, 6].

Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) при ЛКМ отмечается редко, примерно в 1% случаев в дебюте заболевания и 4% при рецидиве [7, 8], однако связано с экстремально плохим прогнозом и отсутствием единого стандарта лечения, что делает поиск эффективных методов терапии критически важным. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (Bruton tyrosine kinase, BTK) стали новым этапом в лечении ЛКМ, продемонстрировав эффективность и безопасность, уменьшая развитие резистентности индуцированной химиотерапевтическими программами терапии [9]. Способность ингибиторов BTK преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [10, 11, 12, 13] делает их перспективной терапевтической опцией для лечения пациентов с ЛКМ, сопровождающейся поражением ЦНС. Настоящее исследование представляет собой метаанализ эффективности использования ингибиторов BTK в терапии ЛКМ с вовлечением ЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источник данных

Для проведения метаанализа двумя авторами независимо друг от друга был выполнен систематический поиск исследований в базе данных PubMed. Текстовый запрос сформирован с использованием комбинаций терминов словаря медицинских предметных рубрик (MeSH Terms), ключевых слов и логических операторов: ("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])). Диапазон поиска охватывал период с 1 января 2013 года по 15 декабря 2024 года (дата поиска и последнего обращения к источникам данных), что обусловлено временем регистрации первого ингибитора BTK (ибрутиниба) для лечения лимфом, а также нарастающим объемом исследований в этой области. В анализ включались только статьи на английском языке, опубликованные в рецензируемых журналах. Нами рассматривались

исследования, описывающие клинические исходы лечения ЛКМ с поражением ЦНС как в дебюте заболевания, так и в рецидиве или при прогрессировании. По причине отсутствия доступа, поиск в Embase не проводился. Все этапы анализа проводились в соответствии с рекомендациями PRISMA [14].

Критерии соответствия данных

Исследования, включенные в анализ, должны были соответствовать следующим критериям включения.

1. Тип исследования: клинические исследования, в том числе рандомизированные, проспективные или ретроспективные исследования, серии клинических случаев с ≥ 3 случаями, опубликованные на английском языке. Включение в метаанализ серий клинических случаев с числом участников 3 и более обосновано редкостью патологии, практической значимостью и уникальностью каждого случая, а также улучшением репрезентативности конечных данных.

2. Участники: пациенты с рецидивирующей и/или рефрактерной ЛКМ, получавшие по поводу поражения ЦНС ингибиторы BTK в монорежиме и/или в комбинации с иммунохимиотерапией, в том числе с интратекальным введением препаратов, старше 18 лет, независимо от пола, расы, региона проживания и социального статуса. Все включенные исследования должны были содержать данные о гистологической верификации ЛКМ, а также инструментально-лабораторное подтверждение поражения ЦНС (проточная цитометрия, радиологическое и гистологическое исследования).

3. Результаты: в исследованиях должна была быть представлена информация по крайней мере об одной из следующих конечных точек эффективности терапии: частота объективных ответов (ЧОО), частота полных (ПО) и частичных ответов (ЧО), значение отношения рисков (hazard ratio, HR) при наличии группы сравнения.

Для исключения исследований из анализа использовали следующие критерии.

1. Комментарии, редакционные статьи, протоколы клинических исследований, личные мнения и письма в редакцию.

2. Статьи на языке, отличном от английского, недоступность полнотекстовых версий исследований.

3. Исследования на животных.

4. Отчеты о случаях и серии случаев с числом пациентов < 3.

5. Статьи, не предоставляющие данные по основным результатам лечения.

Решения о включении или исключении принимались двумя авторами независимо друг от друга. В случае расхождений использовалось мнение третьего автора для достижения консенсуса.

Извлечение данных

Извлечение данных из включенных исследований осуществлялось двумя авторами независимо друг от друга с использованием заранее разработанной формы. Для каждого исследования собирали данные о характеристиках когорты (возраст, пол, стадия, количество пациентов), количестве линий терапии и варианте терапии поражения ЦНС (ингибиторы ВТК или комбинированная иммунохимиотерапия), а также клинических исходах (ЧОО, ПО, ЧО и HR). Дополнительно регистрировались информация о дизайне исследования, его продолжительности, методах диагностики поражения ЦНС и времени с момента дебюта ЛКМ до поражения ЦНС. Конфликты в извлеченных данных разрешались путем обсуждения, при необходимости с привлечением всех авторов. Для проверки точности данных часть публикаций анализировалась повторно. Все данные заносились в таблицу для последующего анализа. В случаях, когда одни и те же или перекрывающиеся данные были представлены в нескольких исследованиях, включалось только самое последнее или самое качественное исследование.

Оценка качества

Нерандомизированные исследования (одногрупповые) оценивались с использованием Методологического индекса для нерандомизированных исследований (Methodological Index for Non-Randomized Studies, MINORS) [15]. Данный алгоритм специально разработан для оценки методологического качества и широко применяется в систематических обзорах. Для ретроспективных исследований без группы сравнения применялся контрольный список критической оценки серии случаев (Joanna Briggs Institute, JBI) [16] в связи с его способностью оценивать достоверность и обоснованность выводов таких исследований.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с использованием R Statistical Software (v4.4.2; R Core Team 2024) [17]. Метаанализ выполнен с применением пакета meta (v8.0-1; Schwarzer 2024) [18, 19]. Для оценки однородности результатов исследований использовался критерий χ^2 (Cochran's Q-test) с уровнем значимости $p < 0,1$, чтобы выявить гетерогенность. Степень неоднородности измерялась индексом I^2 , где значения 0–25, 25–50, 50–75 и 75–100 % интерпретировались как низкая, умеренная, высокая и экстремальная гетерогенность соответственно.

При наличии значительной гетерогенности ($I^2 \geq 50$ % или $p \leq 0,1$) применяли модель случайных эффектов, тогда как для однородных данных ($I^2 < 50$ % или $p > 0,1$) использовали модель фиксированных эффектов. Для бинарных исходов, таких как ЧОО, ПО и ЧО, использовали объединенные зна-

чения с указанием 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Коррекция непрерывности применялась при анализе данных с нулевыми частотами в одной из групп и составляла 0,5.

Анализ времени до события (ОВ) проводили с использованием объединенных значений HR с 95 % ДИ. Все тесты статистической значимости считались двусторонними, $p < 0,05$ принималось как уровень статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбор и характеристика исследований

В результате поиска было найдено 395 статей, соответствующих ключевым запросам. После скринингового процесса в анализ было включено в общей сложности 6 публикаций. Все отобранные исследования являются ретроспективными, среди которых три отчета о серии клинических случаев [10, 20, 21] и три сравнительных исследования [22, 23, 24]. Процесс фильтрации исследований проиллюстрирован на рис. 1. Включенные публикации охватывали 170 больных ЛКМ с поражением ЦНС. Подробная характеристика включенных исследований указана в табл. 1.

Оценка качества

Три отчета о серии клинических случаев [10, 20, 21] были оценены с использованием контрольного списка JBI для серии случаев (табл. 2). Итоговые результаты показали, что одно исследование достигло 100 % по всем критериям, продемонстрировав высокое качество, тогда как две других работы характеризовались умеренным качеством (67–78 %).

Три сравнительных исследования [22, 23, 24] оценены с использованием MINORS (табл. 3). Итоговые баллы варьировали от 18 до 21 (максимальный балл — 21), что свидетельствует о высоком (≥ 75 %) методологическом качестве.

Четыре из шести (67 %) исследований продемонстрировали высокое методологическое качество, что подтверждает возможность включения их в метаанализ.

Эффективность

Только в двух исследованиях [23, 24] был проведен регрессионный анализ Кокса в отношении ОВ и указаны значения HR. Метаанализ с суммарным количеством 158 пациентов продемонстрировал, что применение ингибиторов ВТК у пациентов с ЛКМ и поражением ЦНС ассоциировано со снижением риска неблагоприятных исходов по сравнению с интратекальной и стандартной иммунохимиотерапией. В модели фиксированных эффектов объединенное значение HR составило 0,26 (95 % ДИ 0,13–0,52; $z = -3,87$; $p = 0,0001$), что указывает на снижение интенсивности риска на 74 %. Аналогичные результаты были получены в модели случайных эффектов, где HR составило 0,25 (95 % ДИ 0,11–0,60; $z = -3,09$; $p = 0,002$).

Таблица 1. Характеристики исследований, включенных в мета-анализ

№ п/п	Исследование	Страна	Тип исследо- вания	Размер выборки	Возраст, лет	Пол (м, %)	Стадия (IV, %)	Медiana кол-ва ли- ний терапии	Время от дебю- та до пораже- ния ЦНС, мес	Терапия	ЧОО, %	ПО, %	ЧО, %	Меди- ана ОБ, мес.	НР
1	Bernard S 2015 [10]	Франция	Ретроспектив- ное (серия)	3	67 (61–77)	67 %	100 %	3	НД	Ибрутиниб 560 мг/сут (n = 3)	100 %	67 %	33 %	9 (2–12)	НД
2	Tucker DL 2017 [20]	Великобри- тания	Ретроспектив- ное (серия)	5	58 (54–65)	100 %	60 %	1	НД	Ибрутиниб 560 мг/сут (n = 5) ± ХТ или ИТТ или ГК	100 %	20 %	80 %	4 (0,3–5)	НД
3	Hansen MH 2021 [21]	Германия	Ретроспектив- ное (серия)	4	67 (61–72)	75 %	100 %	1	18 (10–24)	Ибрутиниб 560 мг/сут (n = 4) ± ГК	25 %	25 %	0 %	1 (1–60)	НД
4	McLaughlin N 2021 [22]*	США	Ретроспектив- ное (одноцен- тровое)	36	64 (36–83)	72 %	НД	НД	25 (0–167)	ХТ + ИТТ (n = 19) / ИТТ (n = 12) / ЛТ (n = 2) / Паллиативная (n = 2) / Ибрутиниб (n = 2) / Акалабрутиниб (n = 1)	52 % / 67 % (ВТКі) (ВТКі)	42 % / 33 % (ВТКі) (ВТКі)	10 % / 33 % (ВТКі) (ВТКі)	4,7 (2,3– 6,7) / НД (ВТКі)	НД
5	Rusconi C 2022 [23]	Италия (Европа)	Ретроспектив- ное (много- центровое, сравнительное)	88	66 (39–84)	76 %	95 %	1	16 (1–122)	Ибрутиниб 560 мг/сут (n = 29) / Метотрекат и/или Цитарабин (n = 29) / ХТ + палли- атив (n = 30)	НД / 78 % (ВТКі) (ВТКі)	НД / 46 % (ВТКі) (ВТКі)	НД / 32 % (ВТКі) (ВТКі)	4,3 (3,4– 7,7) / 16,8 (7,5–НД) (ВТКі)	0,15 (0,05– 0,45)
6	McLaughlin N 2023 [24]*	США	Ретроспектив- ное (двухцен- тровое)	70	65 (56–72)	74 %	НД	НД	24 (0–167)	ХТ±ИТТ (n = 34) / ВТКі (n = 13) / ИТТ (n = 10) / ЛТ (n = 3) / CAR-T (n = 3) / Паллиативная (n = 3) / НД (n = 4)	56 % / НД (ВТКі) (ВТКі)	41 % / НД (ВТКі) (ВТКі)	15 % / НД (ВТКі) (ВТКі)	5,1 (3,3– 10,0) / НД (ВТКі)	0,37 (0,16– 0,89)

Примечание: ауто-ТТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГК – глюкокортикостероиды, ИТТ – интратекальная терапия, ЛКМ – лимфома из клеток мантии, М – мужской пол, ЛТ – лучевая терапия, НД – нет данных или не применимо, ОВ – общая выживаемость, ПО – полный ответ, ХТ – химиотерапия, ЦНС – центральная нервная система, ЧО – частичный ответ, ЧОО – частота объективных ответов, ВТК – ингибиторы тирозинкиназы Брутона, САР-Т – Т-клетки с химерным антигенным рецептором, НР – отношение рисков; * исследование [24] включает данные исследования [22], таким образом суммарное количество пациентов в метаанализе без учета повторяющихся пациентов составляет 170, а не 206.



Рис. 1. Блок-схема включения исследований в метаанализ (описание в тексте)

Fig. 1. Flow chart for inclusion of studies in meta-analysis (description in text)

Таблица 2. Оценка качества ретроспективных исследований JBI

Table 2. JBI Retrospective Study Quality Assessment

Критерии	Bernard S. и соавт., 2015 [10]	Tucker D.L. и соавт., 2017 [20]	Hansen M.H. и соавт., 2021 [21]
Критерии включения четко описаны	Да (1)	Да (1)	Да (1)
Состояние надежно измерено	Да (1)	Да (1)	Да (1)
Валидные методы идентификации	Да (1)	Да (1)	Да (1)
Последовательность включения	Неясно (0)	Да (1)	Нет (0)
Полнота включения	Да (1)	Да (1)	Неясно (0)
Представлена демографическая информация	Да (1)	Да (1)	Да (1)
Представлена клиническая информация	Да (1)	Да (1)	Да (1)
Сообщение о результатах / последующем наблюдении	Да (1)	Да (1)	Да (1)
Представлена информация о демографическом регионе	Нет (0)	Да (1)	Нет (0)
Выполнен соответствующий статистический анализ	Не применимо	Не применимо	Не применимо
Итоговый процент	7/9 (78%)	9/9 (100%)	6/9 (67%)

Примечание: критериям присуждены баллы 0 (неясно или нет) или 1 (да).

Note: the items are scored 0 (unclear or no) or 1 (yes).

Уровень гетерогенности между исследованиями был умеренным ($I^2 = 37,9\%$; $H = 1,27$), а расчетные значения Q-критерия (1,61; $p = 0,2045$) свидетельствуют об отсутствии значительной статистической неоднородности. Тем не менее оценки гетерогенности следует интерпретировать с осторожностью из-за малого числа исследований. Для оценки τ^2 использовали ограниченную оценку максимального правдоподобия (restricted maximum-likelihood estimator), при этом

значение τ^2 составило 0,1544, а $\tau = 0,3930$. Анализ объединенного эффекта проводили методом обратной дисперсии (inverse variance method), что обеспечило надежные результаты при различной численности выборок включенных исследований (рис. 2).

Проведен метаанализ для оценки объединенного значения ПО у пациентов, получающих терапию ингибиторами ВТК. В анализ включено 5 исследований [10, 20, 21, 22, 23], содержащих данные о 39 пациентах,

Таблица 3. Оценка качества исследований MINORS
Table 3. MINORS Study Quality Assessment

Критерии	McLaughlin N. и соавт., 2021 [22]	Rusconi C. и соавт., 2022 [23]	McLaughlin N. и соавт., 2023 [24]
Цель ясно определена	2	2	2
Последовательность включения	2	2	2
Проспективный сбор данных	0	0	0
Конечные точки соответствуют цели исследования	2	2	2
Непредвзятая оценка конечных точек исследования	1	2	2
Период наблюдения соответствует цели исследования	2	2	2
Потеря в периоде наблюдения меньше 5 %	2	1	2
Обоснование размера выборки	2	1	1
Наличие группы контроля	1	2	2
Группы оцениваются в едином времени	1	2	2
Исходная эквивалентность групп	1	2	2
Выполнен соответствующий статистический анализ	2	2	2
Итоговый балл	18/24 (75 %)	20/24 (83 %)	21/24 (88 %)

Примечание: критериям присуждены баллы 0 (не описано), 1 (частично описано) или 2 (полностью описано); максимальный балл составляет 24.

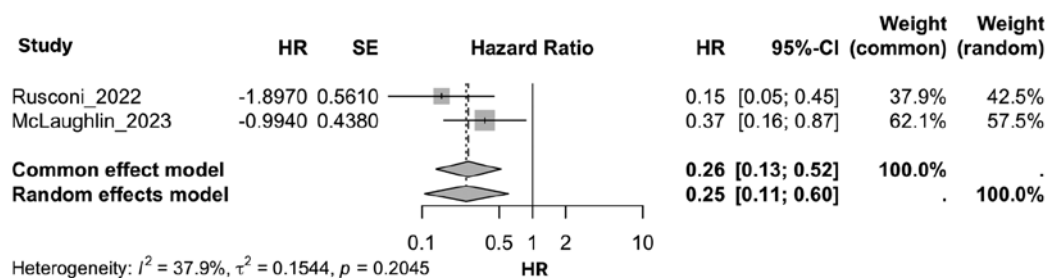


Рис. 2. Объединенное значение отношения рисков (HR) по результатам двух исследований с суммарным включением 158 пациентов
Fig. 2. Pooled hazard ratio (HR) from two studies with a total inclusion of 158 patients

из которых 16 достигли ПО. В модели фиксированных и случайных эффектов объединенный ПО составил 41,8 % (95 % ДИ 27,1–58,1 %) при минимальном значении гетерогенности между исследованиями ($I^2 = 0,0\%$; $H = 1,00$), что формально свидетельствует об отсутствии статистически выявляемой гетерогенности. Статистика Q (2,28; $p = 0,6845$) подтверждает однородность данных. Наибольший вклад в расчет объединенного эффекта внесло исследование Rusconi С. и соавт. (2022) [23], чей вес составил 67,4 % в обеих моделях. Оставшиеся исследования имели сопоставимые веса, варьирувавшие от 7,5 % до 9,0 %. Индивидуальные значения ПО варьировали от 20 % [20] до 67 % [10]. Для индивидуальных исследований доверительные интервалы рассчитывались с использованием метода Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson), рис. 3.

Для анализа ЧО использовались данные тех же 5 исследований с включением 39 пациентов, у 16 из которых было отмечено достижение ЧО. Объединенное значение ЧО составило 36,2 % (95 % ДИ 22,0–53,2 %) как в модели фиксированных эффектов, так и в модели случайных эффектов. Несмотря на низкие значения статистической гетерогенности ($I^2 = 8,1\%$, $H = 1,04$), диапазон частоты ответа (ЧО) между исследованиями был крайне широким, что указывает на выраженную клиническую вариабельность: от 0 % (Hansen M.H. и соавт., 2021 [21]) до 80 % (Tucker D.L. и соавт., 2017 [20]), рис. 4. Статистика Q (4,35; $p = 0,3602$) также подтверждает отсутствие значимой неоднородности. В анализе была использована поправка на непрерывность (Continuity correction) в исследованиях с нулевыми частотами с помощью поправки

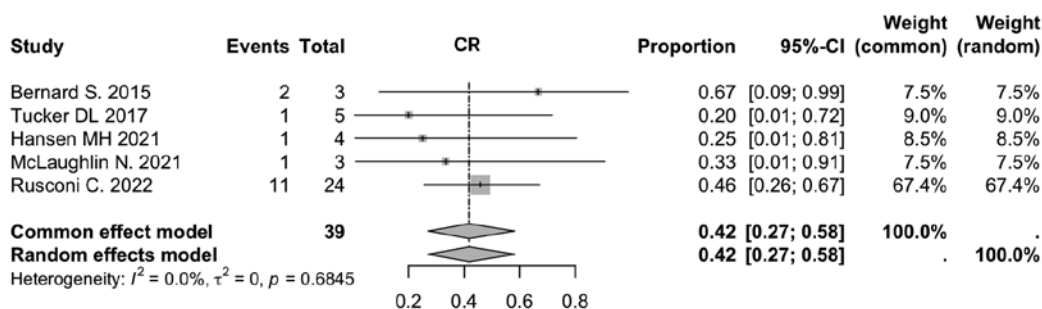


Рис. 3. Объединенное значение частоты полных ответов (ПО) по результатам пяти исследований с суммарным включением 39 пациентов с ЛКМ, получающих терапию ингибиторами ВТК

Fig. 3. Pooled complete response rate (CR) from five studies with a total of 39 patients with LCM receiving BTK inhibitor therapy

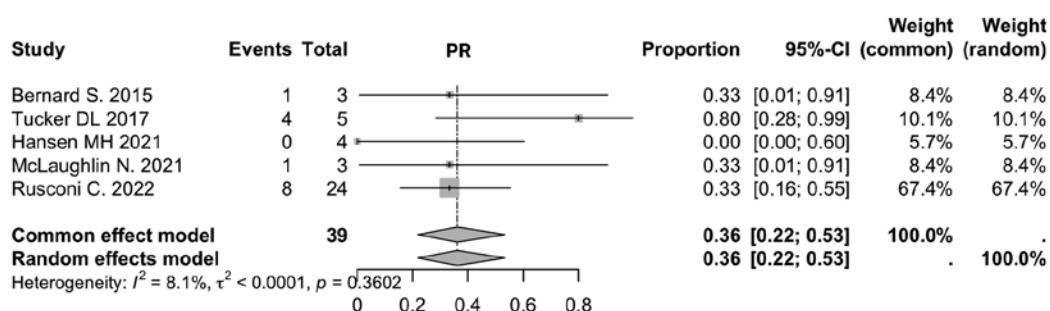


Рис. 4. Объединенное значение частоты частичных ответов (ЧО) по результатам пяти исследований с суммарным включением 39 пациентов, получающих терапию ингибиторами ВТК

Fig. 4. Pooled partial response rate (PR) from five studies with a total of 39 patients receiving BTK inhibitor therapy

0,5. Следует учитывать, что применение коррекции на непрерывность при малом числе событий может оказывать заметное влияние на итоговые оценки.

Объединенное значение ЧОО у пациентов, получающих терапию ингибиторами ВТК, на основании результатов 5 исследований составило 74,95 % (95 % ДИ 57,77–86,75 %), в то время как в модели с случайными эффектами эта величина была несколько ниже — 73,82 % (95 % ДИ 52,17–87,94 %). Это указывает на умеренную вариабельность результатов, однако в целом эффект терапии был стабильным. Тест на гетерогенность показал значение $Q = 5,04$ ($p = 0,2833$) и значение I^2 , равное 20,6 % (95 % ДИ 0,0–66,3 %), что свидетельствуют об отсутствии выраженной статистически выявляемой гетерогенности, однако интерпретация данного показателя ограничена малым числом исследований (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Тирозинкиназа Брутона относится к семейству киназ Тес и была впервые описана Vetrie D. и соавт. в 1993 году как дефектный белок, ассоциированный с X-сцепленной агамма-глобулинемией [25]. Эта киназа не связана с рецепторами и локализуется в цитоплазме, экспрессируясь в различных клетках гемопоэтического ряда, преимущественно в В-лимфоцитах,

тучных клетках и макрофагах [26]. Тирозинкиназа Брутона играет ключевую роль в развитии, созревании и дифференцировке незрелых В-клеток, а также в пролиферации и выживании зрелых В-лимфоцитов [27]. Кроме того, ВТК является важным компонентом различных рецепторов В-клеток и участвует в модуляции внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K, MAPK и NF- κ B [28].

Ингибирование ВТК нарушает эти сигнальные каскады, ассоциированные со злокачественными новообразованиями из В-клеток, и подавляет развитие опухолевых клеток. Поскольку ЛКМ принадлежит к В-клеточным типам неходжкинских лимфом, ВТК представляет значительный интерес как терапевтическая мишень в связи с конститутивной активацией или амплификацией в опухоли [11], а их способность проникать через ГЭБ обуславливает использование ингибиторов ВТК у пациентов с вовлечением ЦНС [10, 12, 13, 29].

Ибрутиниб представляет собой пероральный, низкомолекулярный препарат, необратимо связывающийся с остатком цистеина (Cys-481) в каталитическом домене ВТК. Это приводит к ингибированию активности ВТК через блокирование его аутокиназной активности в положении Tyr-223 [30]. В 2013 году в США впервые был одобрен ибрутиниб у пациен-

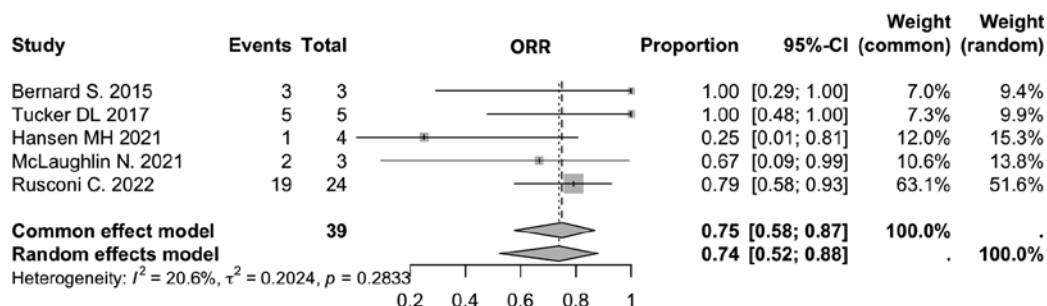


Рис. 5. Объединенное значение частоты объективных ответов (ЧОО) по результатам пяти исследований с суммарным включением 39 пациентов, получающих терапию ингибиторами ВТК

Fig. 5. Pooled objective response rate (ORR) from five studies with a total of 39 patients receiving BTK inhibitor therapy

тов с рецидивирующей и/или рефрактерной ЛКМ [31], который назначался в суточной дозе 560 мг до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности [32]. Однако в апреле 2023 года в США ибрутиниб был отозван для лечения ЛКМ и лимфомы маргинальной зоны [33]. Это решение, вероятно, связано с появлением альтернативных методов терапии, включая ингибиторы ВТК нового поколения, такие как акалабрутиниб и занубрутиниб, которые могут обладать улучшенным профилем безопасности и эффективности.

Настоящее исследование представляет собой первый и к настоящему времени единственный метаанализ, посвященный оценке эффективности ингибиторов ВТК у пациентов с ЛКМ и вовлечением ЦНС. Объединенные результаты позволили выявить значительное снижение риска неблагоприятных исходов, что подтверждает перспективность применения ингибиторов ВТК в данной когорте пациентов.

В метаанализ включено 6 ретроспективных исследований с суммарным количеством 170 пациентов. Объединенные данные показали, что терапия ингибиторами ВТК ассоциирована со снижением интенсивности риска неблагоприятных исходов на 74% (HR 0,26; 95% ДИ 0,13–0,52). Это подтверждается как в моделях фиксированных, так и случайных эффектов, с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,0001$ и $p = 0,002$ соответственно). Эти данные подчеркивают значительный терапевтический потенциал ингибиторов ВТК по сравнению с интратекальной и стандартной иммунохимиотерапией без ингибиторов ВТК. Объединенные значения ПО и ЧО составили 41,8% (95% ДИ 27,1–58,1%) и 36,2% (95% ДИ 22,0–53,2%) соответственно, а совокупная величина ЧОО была 74,95% (95% ДИ 57,77–86,75%). Наибольший вклад в расчет объединенных эффектов внесло исследование Rusconi C. и соавт. (2022) [23], что обусловлено самым большим размером выборки, относительно низкой вариабельностью данных и невысокими значениями стандартной ошибки.

Проведенный анализ имеет ряд ограничений. Во-первых, не включено ни одного проспективного рандомизированного клинического испытания, все исследования, вошедшие в анализ, являются ретроспективными. Во-вторых, небольшая численность выборки может ограничивать обобщение полученных результатов. Кроме того, отсутствие данных о долгосрочных результатах терапии ингибиторами ВТК затрудняет оценку их долгосрочной эффективности. Включение небольших серий клинических случаев (< 5) может приводить к искажению результатов из-за возможной переоценки эффекта. Небольшое число пациентов увеличивает вероятность случайных ошибок, снижает точность расчетов и делает итоговые значения более подверженными влиянию отдельных исследований. Кроме того, при малом числе случаев высок риск публикационной предвзятости, так как небольшие исследования с отрицательными результатами реже публикуются. Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимой гетерогенности, полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее проведенный анализ позволяет сделать определенные выводы, представленные в заключении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ингибиторов ВТК у пациентов с ЛКМ и вовлечением ЦНС снижает риск неблагоприятных исходов по сравнению с интратекальной и стандартной иммунохимиотерапией. Эти препараты продемонстрировали более высокую частоту объективных ответов по сравнению с традиционными подходами. Результаты были стабильными независимо от модели метаанализа. Однако необходимо учитывать, что большинство включенных исследований были ретроспективными, а их выборки — небольшими, что ограничивает статистическую мощность анализа.

Несмотря на выраженный терапевтический эффект ингибиторов ВТК, общие клинические исходы у пациентов с вовлечением ЦНС остаются

ся неудовлетворительными. Частота рецидивов заболевания остается высокой, а показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования — низкими. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для разработки более эффективных терапевтических стратегий, включая улучшение диагностики, внедрение комбинированных схем лечения и терапию на основе клеток с химерными антигенными рецепторами.

Таким образом, ингибиторы ВТК можно рассматривать как важный компонент лечения ЛКМ с поражением ЦНС, однако их применение не решает всех проблем, связанных с особенностями течения заболевания. Улучшение клинических исходов требует продолжения изучения новых подходов, а также проведения проспективных рандомизированных исследований с более высокими уровнями доказательности.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHORS CONTRIBUTIONS

С.В. Волошин и Е.О. Куневич разработали концепцию и дизайн исследования. Е.О. Куневич и М.А. Михалева осуществляли сбор и обработку данных. Е.О. Куневич, М.А. Михалева, Н.Н. Немсцверидзе и С.В. Волошин проводили анализ и интерпретацию данных. Все авторы принимали участие в подготовке рукописи. С.В. Волошин и С.М. Алексеев обеспечивали административную поддержку исследования. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

Sergey V. Voloshin and Evgenii O. Kunevich developed the study concept and design. Evgenii O. Kunevich and Mariia A. Mikhaleva performed data collection and processing. Evgenii O. Kunevich, Mariia A. Mikhaleva, Nadezhda N. Nemstsveridze, and Ssergey V. Voloshin conducted data analysis and interpretation. All authors contributed to manuscript preparation. Ssergey V. Voloshin and Sergey M. Alekseev provided administrative support. All authors approved the final version of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haema-tolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36 (7):1720-1748.
2. Hill H.A., Qi X., Jain P., et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4 (13):2927-2938.
3. Jain P., Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am. J. Hematol*. 2019;94 (6):710-725.
4. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132 (16):1647-1656.
5. Li J.Y., Gaillard F., Moreau A., et al. Detection of translocation t (11;14) (q13; q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization. *Am. J. Pathol*. 1999;154 (5):1449-1452.
6. Bertoni F., Rinaldi A., Zucca E., et al. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematol. Oncol*. 2006;24 (1):22-27.
7. Montserrat E., Bosch F., Lopez-Guillermo A., et al. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 1996;14 (3):941-944.
8. Cheah C.Y., George A., Gine 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):2119-2123.
9. Roufarshbaf M., Javeri M., Akbari V., et al. Efficacy and safety of ibrutinib in mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Daru*. 2022;30 (2):367-378.
10. 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):1695-1698.
11. Navarro A., Bea S., Jares P., Campo E. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2020;34 (5):795-807.
12. Mason C., Savona S., Rini J.N., et al. Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome. *Br. J. Haematol*. 2016;179 (2):339-341.
13. 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;10:1975-1983.
14. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372: Article n71.
15. Slim K., Nini E., Forestier D., et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J. Surg*. 2003;73 (9):712-716.
16. Munn Z., Barker T.H., Moola S., et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid. Synth*. 2020;18 (10):2127-2133.
17. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. URL: <https://www.R-project.org/> (available at: 01.06.2026).
18. Schwarzer G. meta: General Package for Meta-Analysis. R package version 8.0-1. 2024. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=meta>
19. Balduzzi S., Rucker G., Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid. Based Ment. Health*. 2019;22 (4):153-160.
20. Tucker D.L., 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):327-329.
21. Hansen M.H., Juul-Jensen K., Cedile 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.
22. McLaughlin N., Wang Y., Inwards D.J., et al. Outcomes in mantle cell lymphoma with central nervous system involvement. *J. Clin. Oncol*. 2021;39 (15): Abstract e19527.
23. Rusconi C., Cheah C.Y., Eyre T.A., et al. Ibrutinib improves survival compared to chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous system relapse. *Blood*. 2022;140 (17):1907-1916.
24. 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.
25. Vetrie D., Vorechovsky I., Sideras P., et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361 (6409):226-233.
26. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2013;369 (1):32-42.

27. Kil L.P., de Bruijn M.J., van Nimwegen M., et al. Btk levels set the threshold for mice's B-cell activation and negative selection of autoreactive B cells. *Blood*. 2012;119 (16):3744-3756.
28. Liang C., Tian D., Ren X., et al. The development of Bruton's tyrosine kinase inhibitors from 2012 to 2017: a mini-review. *Eur. J. Med. Chem.* 2018; (151):315-326.
29. 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.
30. Akinleye A., Chen Y., Mukhi N., et al. Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. *J. Hematol. Oncol.* 2013;6:59.
31. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Ibrutinib NDA 205552 approval letter. 2013. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/aplet-ter/2013/205552Orig1s000ltr.pdf
32. Wang M.L., Rule S., Martin P., et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2013;369 (6):507-516.
33. Lipfert C., Kim M.S., Haslam A., et al. Recall of ibrutinib and issues with therapeutic approval. *BMJ Oncology*. 2024;3: Article e000418.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куневич Евгений Олегович* — канд. мед. наук, врач-гематолог, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>

Михалева Мария Андреевна — канд. мед. наук, научный сотрудник НИО гематологии и трансфузиологии, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>

Немсцверидзе Надежда Нодариевна — канд. мед. наук, врач-гематолог, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3114-5902>

Волошин Сергей Владимирович — канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по терапевтической помощи, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

Алексеев Сергей Михайлович — канд. мед. наук, главный врач, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7194-6811>

Evgenii O. Kunevich* — Cand. Sci. (Medicine), hematologist, Leningrad Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-6642>

Mariia A. Mikhaleva — Cand. Sci. (Medicine), researcher, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2135-2051>

Nadezhda N. Nemstsveridze — Cand. Sci. (Medicine), Hematologist, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3114-5902>

Sergey V. Voloshin — Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Therapeutic Care, Leningrad Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-0375>

Sergey M. Alekseev — Cand. Sci. (Medicine), Chief Physician, Leningrad Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7194-6811>