

ПО СЛЕДАМ ДЕБЮТНЫХ КАТАСТРОФ: ПЕРВИЧНАЯ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОМА

Королева Д.А.^{1,2*}, Звонков Е.Е.^{1,2}, Щецова О.О.¹, Смирнова А.Б.¹, Никулина Е.Е.¹, Северина Н.А.¹, Судариков А.Б.¹, Борисова Д.В.³, Воскресенская А.А.³, Поздеева Н.А.³, Гришина Е.Е.⁴, Андрюхина О.М.⁴, Максимова Е.М.⁴, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

³ Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академик С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 428028, г. Чебоксары, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная витреоретинальная лимфома (ПВРЛ) относится к подтипу лимфом иммунопривилегированных органов. Проблемой является как диагностика, так и выбор тактики терапии ПВРЛ.

Цель: представить клиническое наблюдение больных ПВРЛ и возможности улучшения диагностики и результатов лечения.

Основные сведения. С 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проведено лечение двух больных ПВРЛ в возрасте 66 и 75 лет. Диагноз был установлен на основании молекулярного анализа мутаций в генах *MYD88/CD79b* в водянистой влаге стекловидного тела. Индукция ремиссии проведена по протоколу «R-MPV» с добавлением леналидомида и ибрутиниба, затем выполнена консолидация в виде ауто-ТГСК, режим кондиционирования по программе «ВВС». На ранних сроках после ауто-ТГСК у обеих больных констатирован рецидив заболевания. Таким образом, для улучшения диагностики целесообразно внедрение малоинвазивных методов исследований молекулярного профиля ПВРЛ. Рациональна интеграция инновационной клеточной терапии в качестве первой линии лечения и использование режимов кондиционирования на основе тиотепа.

Ключевые слова: первичная витреоретинальная лимфома, безбиопсийная диагностика, ауто-ТГСК, тиотепа, глофитамаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Смирнова А.Б., Никулина Е.Е., Северина Н.А., Судариков А.Б., Борисова Д.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Гришина Е.Е., Андрюхина О.М., Максимова Е.М., Паровичникова Е.Н. По следам дебютных катастроф: первичная витреоретинальная лимфома. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):211–225. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-211-225>

FOLLOWING DEBUT DISASTERS: PRIMARY VITREORETINAL LYMPHOMA

Koroleva D.A.^{1,2*}, Zvonkov E.E.^{1,2}, Shchetsova O.O.¹, Smirnova A.B.¹, Nikulina E.E.¹, Severina N.A.¹, Sudarikov A.B.¹, Borisova D.V.³, Voskresenskaya A.A.³, Pozdeeva N.A.³, Grishina E.E.⁴, Andryukhina O.M.⁴, Maksimova E.M.⁴, Parovichnikova E.N.^{1,2}

¹ National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine, 127473, Moscow, Russian Federation

³ The Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 428028, Cheboksary, Russian Federation

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 129110, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is a subtype of lymphoma of immune-privileged organs. Both diagnosis and treatment decisions pose significant challenges for PVRL.

Aim: to present a clinical observation in treating patients with PVRL and possibilities for improving diagnosis and treatment outcomes.

Main Findings. Since 2024, two patients with PVRL, aged 66 and 75 years, have been treated at the National Medical Research Center for Hematology. Modern diagnostic methods based on molecular analysis to detect mutations in the *MYD88/CD79b* genes in vitreous fluid were used to establish the diagnosis. A two-stage approach was used for treatment: remission induction using the R-MPV protocol with the addition of lenalidomide and ibrutinib, followed by consolidation auto-HCT in a conditioning regimen according to the "BBC" program. Disease relapses were detected in both patients early after auto-HCT. Thus, for timely diagnosis, it is advisable to implement minimally invasive methods for studying the molecular profile of PVRL. The development of new therapeutic approaches, integrating innovative cell therapy into first-line treatment and the use of thiotepa-based conditioning regimens, is also advisable.

Keywords: primary vitreoretinal lymphoma, biopsy-free diagnosis, autologous HCT, thiotepa, Glofitamab

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., Smirnova A.B., Nikulina E.E., Severina N.A., Sudarikov A.B., Borisova D.V., Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Grishina E.E., Andryukhina O.M., Maksimova E.M., Parovichnikova E.N. Following debut disasters: primary vitreoretinal lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(2):211–225 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-211-225>

Введение

Внутриглазные лимфомы (ВГЛ) — редкие лимфатические опухоли с изолированным вовлечением внутренних структур глазного яблока [1]. В зависимости от поражения оболочек глаза ВГЛ подразделяют на хориоидальную, витреоретинальную/ретиальную [1]. Хориоидальная ВГЛ представлена лимфомой из клеток маргинальной зоны и при проведении терапии характеризуется благоприятным прогнозом [2]. Первичная витреоретинальная/ретиальная лимфома (ПВРЛ) имеет морфологические характеристики диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

(ДВККЛ) с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к проводимой терапии [1].

Редко встречающаяся нозология, при которой отсутствуют рекомендации по лечению, ПВРЛ представляет собой сложную в диагностическом и лечебном плане лимфому [3]. Мимикрия под другие офтальмологические заболевания, при лечении которых проводят терапию глюкокортикоидными гормонами, затрудняет верификацию диагноза, приводит к поздней диагностике и способствует диссеминации в центральную нервную систему (ЦНС) [4]. Вовлечение ЦНС у больных ПВРЛ

в течение 2 лет достигает 60–90% и является причиной высокой летальности [5]. Патофизиология рецидива ПВРЛ в ЦНС не изучена. Является ли рецидив с вовлечением ЦНС результатом скрытого поражения головного мозга, не выявляемого при рутинном обследовании, или следствием распространения через сетчатку и зрительный нерв в головной мозг — остается предметом дискуссий [5].

Для выявления поражения ЦНС необходимо проведение обследования, которое должно включать не только выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, но и люмбальной пункции с обязательным иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим анализом спинномозговой жидкости (СМЖ), что не применяется в большинстве офтальмологических клиник [6]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у больных с сочетанным поражением сетчатки и ЦНС не превышает года [5].

Агрессивное течение, задержка с установлением диагноза, преимущественно двустороннее поражение и необходимость проведения травмирующих внутриглазных биопсий могут привести к потере зрения, что затрудняет лечение больных [7]. Малоинвазивные методы мультимодальной визуализации (офтальмоскопия, фотография глазного дна с помощью фундус-камеры, оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография и аутофлуоресценция) помогают в дифференциальной диагностике ПВРЛ с другими заболеваниями заднего отрезка глазного яблока, однако для установления диагноза необходимо морфологическое подтверждение [8]. Риск осложнений и низкая частота получения диагностического материала при биопсии диктуют необходимость разработки высокочувствительных биохимических и молекулярно-генетических методов детекции, основанных на работе с малыми объемами опухолевого материала. Длительно существовавший низкочувствительный диагностический стандарт цитологического анализа клеток стекловидного тела (СТ) сменился методами биохимической оценки соотношения интерлейкинов (ИЛ), многоцветной проточной цитофлуориметрией (МПЦ), которые, наряду с полимеразной цепной реакцией для определения клональности в образцах внутриглазной жидкости СТ, повысили точность диагностики [9]. Кроме того, ПВРЛ обладает схожим с выявленным при секвенировании биоптатов первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) мутационным спектром, что используют для разработки инновационных малоинвазивных диагностических подходов. Частота выявления мутаций L265P в гене *MYD88* в биоптате СТ достигает 88%, а чувствительность теста — 83%. Методы секвенирования нового поколения с широким набором детектируемых таргетных генов позволяют увеличить диагностическую чувствительность и специфичность до 100% даже при малоинвазивном исследовании жидкости передней камеры глаза. Эти

методы можно многократно и безопасно применять при мониторинге ответа на терапию [9].

Отсутствие рекомендаций по лечению представляет собой вторую проблему. Для лечения применяют различные местные и системные химиотерапевтические (ХТ) подходы, однако оптимальный метод лечения не определен [5]. Редкая встречаемость ПВРЛ не позволяет проводить крупные исследования, большинство работ ограничено небольшой выборкой больных. Применение только местной лучевой терапии (ЛТ) и интравитреального введения цитостатических препаратов не предотвращает распространение опухоли в ЦНС, в связи с чем используют комбинацию местного и системного подходов [10]. Однако даже при комбинированном воздействии и применении стандартных схем ХТ, используемых при других нодальных и экстранодальных локализациях ДВККЛ, прогноз при ПВРЛ остается неблагоприятным — медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составляет 25 мес. [6].

Учитывая биологическую «схожесть» ПВРЛ и ПЛЦНС, а также их иммунопривилегированную локализацию, разрабатывают программы высокодозной ХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), хотя последние в основном применяют при рецидивах заболевания. Данные об эффективности ауто-ТГСК в первой линии терапии ПВРЛ ограничены единичными наблюдениями [6, 11]. С целью преодоления резистентности и улучшения выживаемости больных разрабатывают методы таргетной и клеточной терапии, однако данные по их применению ограничены малыми группами больных с множественными рецидивами ПВРЛ [12, 13].

В представленной работе у 2 больных ПВРЛ применили комбинированное лечение. Была использована максимально интенсифицированная индукция ремиссии (схема «RIL–MPV» с метотрексатом в высоких дозах с добавлением ибрутиниба и леналидомида) с последующей высокодозной консолидацией с ауто-ТГСК (режим кондиционирования «ВВС») в первой линии лечения [14].

Цель работы — представить анализ токсичности, переносимости и эффективности данной терапии, оценить недостатки и возможности улучшения результатов лечения.

Клиническое наблюдение 1

У больной И. Л. Н., 66 лет, в ноябре 2023 г. появились жалобы на снижение остроты зрения левого глаза. В январе 2024 г. была выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. За последующий период наблюдения отмечалось прогрессивное снижение остроты зрения и появление плавающих помутнений в обоих глазах. В мае 2024 г. по данным биомикроскопии в СТ обоих глаз были выявлены плавающие помутнения в виде клеточ-

ной взвеси в центральных отделах СТ и преретинально. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) глазного яблока были отмечены выраженные помутнения в СТ. По результатам ОКТ в левом глазу определялась неравномерность контура и множественные протяженные элевации пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в парафовеолярной и перипапиллярной зонах, а также гиперрефлективные включения во внутренних слоях сетчатки. При фоторегистрации глазного дна визуализировали точечные включения вдоль нижней сосудистой аркады (рис. 1).

На основании обследования была заподозрена ПВРЛ, в связи с чем выполнена диагностическая витрэктомия (ВЭ) (27 Ga) с забором СТ объемом 0,15 мл. По данным молекулярно-генетического исследования в жидкости СТ была выявлена В-клеточная клональность по генам легкой цепи иммуноглобулинов, мутация L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 4,2 % и мутация Y197C гена *CD79b* с аллельной нагрузкой 0,6 %, что характерно для MCD (*MYD88/CD79b*) подтипа ДВККЛ. Данные, свидетельствующие о патологических очагах других локализаций, не выявлены.

С диагнозом ПВРЛ в июне 2024 г. больная была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. На момент госпитализации период от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза составил 8 мес. С целью исключения поражения ЦНС больной были выполнены МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением и люмбальная пункция. По результатам цитологического исследования СМЖ цитоз составил 10,2 кл/мкл, по данным МПЦ определялась опухолевая популяция клеток с иммунофенотипом CD45⁺CD19⁺Каппа⁺CD20⁺CD10⁺CD5⁺, молекулярно-генетический анализ геномной ДНК ликвора выявил



Рисунок 1. Дебют ПВРЛ. Данные фоторегистрации глазного дна: выраженный витрит и скопления патологического субретинального материала вдоль нижней сосудистой аркады

Figure 1. The debut PVRL. Photo of the eye fundus: pronounced vitritis and accumulations of pathological subretinal material along the inferior vascular arcade

наличие мутации L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 31 %, что подтверждало вовлечение ЦНС.

Индукцию ремиссии проводили по схеме «RIL–MPV» № 4 (ритуксимаб 375 мг/м², метотрексат 3500 мг/м², винкристин 2 мг, прокарбазин 100 мг/м² со 2 по 8 день) с добавлением ибрутиниба в дозе 280 мг/сут. и леналидомида 25 мг/сут. перорально в течение 10 дней каждого курса. Гематологической токсичности зарегистрировано не было. Из инфекционных осложнений после первого курса ХТ отмечалось развитие двусторонней плевропневмонии неуточненной этиологии, сопровождавшейся фебрильной лихорадкой. В результате проведенной противоопухолевой терапии была достигнута клиническая ремиссия заболевания, отмечено восстановление остроты зрения. С целью консолидации ремиссии была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ВВС» (кармустин 400 мг в день — 6, бусульфан 4 мг/кг в дни –5, –4, циклофосфамид 60 мг/кг в дни –3, –2, трансфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) в 0 день) в связи с временным отсутствием тиотепы. В раннем посттрансплантационном периоде развились миелотоксический агранулоцитоз, тромбоцитопения тяжелой степени, анемия средней степени тяжести и инфекционные осложнения (стоматит, энтеропатия неуточненной этиологии). Восстановление показателей гемограммы и регресс инфекционных осложнений были отмечены через 9 дней после ауто-ТГСК.

Через 3 мес. после ауто-ТГСК на основании клинической картины и результатов обследования был диагностирован рецидив ПВРЛ, что подтверждено выявлением мутации L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 80 % в жидкости СТ, наличием В-клеточной клональности по генам легких цепей иммуноглобулинов (аналогичной дебюту заболевания) и данными МПЦ (23,3 % опухолевой популяции В-лимфоцитов). Данных, свидетельствующих о вовлечении ЦНС, не получено. Учитывая локальный внутриглазной рецидив заболевания, с февраля по сентябрь 2025 г. больной проводили интравитреальную терапию метотрексатом в дозе 0,4 мг/0,1 мл 4-кратно еженедельно, далее раз в 2 недели в течение 2 мес. и 5 инъекций один раз в месяц, в результате чего была достигнута вторая ремиссия заболевания. В январе 2026 г., через 4 мес. после последнего интравитреального введения метотрексата, больная вновь обратилась с жалобами на снижение зрения правого глаза, что было расценено как рецидив ПВРЛ. По данным МРТ головного мозга в январе 2026 г. поражения вещества головного мозга не выявлено. Начата местная ХТ метотрексатом, которая привела к полному исчезновению симптомов ПВРЛ после третьей инъекции.

В марте 2026 г. на фоне местной терапии у больной развился эпизод потери сознания. По данным МРТ

головного мозга в левой лобной доле было выявлено объемное образование размерами 3,2×2,0×2,0 см с выраженным перифокальным отеком и ограничением диффузии, смещением срединных структур головного мозга вправо до 0,4 см (рис. 2). Со стороны органа зрения клинических проявлений не было. Был констатирован второй рецидив заболевания с поражением вещества головного мозга. В настоящее время ей планируется проведение противорецидивной терапии с применением биспецифических антител.

Клиническое наблюдение 2

Больной П. М. А., 75 лет, в январе 2023 г. была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В течение последующего месяца отмечалось появление плавающих помутнений перед правым глазом. В мае 2023 г. развилось резкое снижение остроты зрения правого глаза, был установлен диагноз «острый хориоретинит», проводили консервативную терапию с кратковременным эффектом. С июля 2023 г. отмечено дальнейшее снижение остроты зрения. В сентябре 2023 г. по данным биомикроскопии было выявлено выраженное помутнение СТ справа, при офтальмоскопии определялись белесоватые субретинальные очаги, округлый очаг с нечеткими границами над сетчаткой и в хориоидее с выраженной экссудацией, слева — единичный светлый очаг в хориоидее с наличием пигментированных включений. По результатам УЗИ глазного яблока выявлена незначительная деструкция СТ. Дифференциальный диагноз проводили между задним гранулематозным увеитом, метастазами солидной опухоли без выявленного первичного очага и ПВРЛ.

По данным фоторегистрации глазного дна были выявлены выраженная инфильтрация СТ клеточными элементами и наличие субретинальных отложений (рис. 3), что позволило заподозрить ПВРЛ. Ввиду отсутствия диагностических методик для подтверждения диагноза ПВРЛ в качестве провокационной терапии с октября 2023 г. была инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут. в течение 3 дней с последующим пероральным приемом преднизолона 0,6 мг/кг/сут. В результате проведенного лечения была достигнута положительная динамика в виде регресса субретинальных очагов и улучшения остроты зрения.

Однако в феврале 2024 г. после полной отмены гормональной терапии был констатирован рецидив заболевания и выполнена диагностическая ВЭ (27 Ga) с биопсией СТ в объеме 0,15 мл. С помощью молекулярно-генетических анализов жидкости СТ была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулинов и мутация L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 6,6%. Период до верификации окончательного диагноза составил 18 мес.

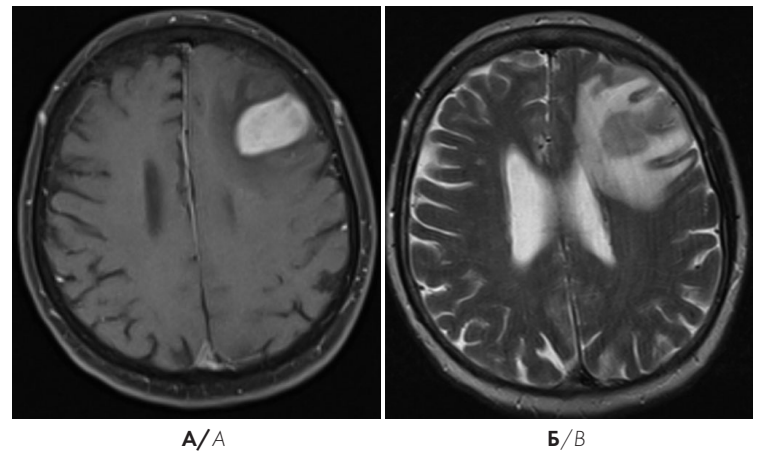


Рисунок 2. МРТ головного мозга в рецидиве: опухолевый очаг левой лобной доли размерами 3,2×2,0×2,0 см (А) с выраженным перифокальным отеком (Б), ограничением диффузии, смещением срединных структур на 0,4 см

Figure 2. MRI of the brain in relapse: a tumor lesion of the left frontal lobe measuring 3.2×2.0×2.0 (A) cm with pronounced perifocal edema (B) and limited diffusion, displacement of the midline structures of the brain to the right by up to 0.4 cm

В апреле 2024 г. больная была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при дополнительном обследовании данных, свидетельствующих о вовлечении ЦНС, не получено.

Больной проводили терапию по программе «R-MPV» с леналидомидом и ибрутинибом, в результате которой была достигнута ремиссия заболевания, однако в связи с длительностью диагностики значимого улучшения остроты зрения достигнуть не удалось. Гематологической и негематологической токсичности на индукционном этапе зарегистрировано не было. С целью консолидации ремиссии была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ВВС» в связи с временным отсутствием тиотепы. Посттрансплантационный период осложнился развитием миелотоксического



Рисунок 3. Дебют ПВРЛ. Данные фоторегистрации глазного дна: выраженная инфильтрация стекловидного тела клеточными элементами и наличие субретинальных отложений

Figure 3. The debut PVRL. Photo of the eye fundus: pronounced infiltration of the vitreous body by cellular elements and the presence of subretinal deposits

агранулоцитоза, анемии, тромбоцитопении тяжелой степени и инфекционными осложнениями (стоматит, энтеропатия, ассоциированная с *Clostridium difficile*). Восстановление показателей гемограммы было отмечено через 10 дней после ауто-ТГСК.

Спустя 8 мес. после ауто-ТГСК у больной был диагностирован локальный внутриглазной рецидив заболевания. С июля по декабрь 2025 г. больной проводили местную интравитреальную терапию метотрексатом в дозе 0,4 мг/0,1 мл 4-кратно еженедельно, далее — 2 инъекции с интервалом 2 недели, далее 5 инъекций один раз в месяц, в результате чего была достигнута вторая ремиссия заболевания. В настоящее время длительность безрецидивного периода составляет 3 мес.

Обсуждение

Впервые ПВРЛ была описана E. L. Coore и J. L. Riker как саркома ретикулярных клеток глаза в 1951 г. [15], а затем в 1955 г. I. Givner [16] как злокачественная лимфома увеального тракта. ПВРЛ представляет собой редкое злокачественное новообразование глаз, частота встречаемости — 0,047 случая на 100 000 человек в год [3]. Медиана возраста больных ПВРЛ составляет 60 лет. Наряду с ПЛЦНС, ПВРЛ была отнесена к группе лимфом иммунопривилегированных органов (ИПО) вследствие схожих биологических признаков, сочетанному характеру метастазирования, ответу на терапию и прогнозу [17].

Как и ЦНС, внутренние структуры глаза (хрусталик, роговица, сетчатка) являются иммунопривилегированными тканями. Гематоретинальный барьер (ГРБ) выступает в роли физиологического фильтра, ограничивающего доступ иммунокомпетентных клеток к структурам заднего полюса глаза. Его структура включает внешний барьер, представленный ретиальным пигментным эпителием, и внутренний, состоящий из эндотелия сосудистого русла сетчатки [18]. Иммунопривилегированность тканей глаза обусловлена различными механизмами: отсутствием интраокулярной лимфатической системы, низкой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости, повышенной экспрессией поверхностных молекул, которые ингибируют активацию комплемента, локальной продукцией иммуносупрессивных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β , фактор ингибирования миграции макрофагов и Fas лиганды, которые подавляют активацию Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) и воспалительную активность макрофагов, а также предотвращают активацию естественных клеток-киллеров. Секретция ИЛ-10, иммуносупрессивного цитокина, лимфоцитами ПВРЛ может дополнительно повышать иммунную толерантность и позволять опухоли «ускользать» от иммунной системы [19].

Частота ошибочной диагностики у больных ПВРЛ в некоторых исследованиях достигает 100% [20]. Это

обусловлено редкой встречаемостью (менее 0,01% от всех заболеваний глаз) и гетерогенностью проявлений. ПВРЛ часто имитирует различные воспалительные и другие опухолевые заболевания глаз [21, 22]. К ним относят увеит, панuveит, эндофтальмит, мультифокальный хориоидит, болезнь Бехчета, синдром белых точек, ретинальный васкулит, серпигиозную хориоретинопатию, болезнь Фогта — Коянаги — Харады, саркоидоз, туберкулез, токсоплазмоз, острый некроз сетчатки и сифилис, меланому и метастатические поражения при раке [5, 23]. Среди клинических проявлений ПВРЛ выделяют «плавающие помутнения» в глазу и снижение остроты зрения, которые в 64–83% случаев носят билатеральный характер. После терапии глюкокортикоидами отмечают временное улучшение глазных симптомов, что также объясняет задержку диагностики [24]. При инструментальных исследованиях в 50% случаев выявляют поражение переднего отрезка глаза [25]. При биомикроскопии в передней камере можно обнаружить гранулематозные или негранулематозные преципитаты, небольшое количество клеток и умеренную опалесценцию влаги передней камеры [25, 26]. Поражение заднего отрезка глаза характеризуется появлением витрита различной степени тяжести в виде скопления клеток вдоль волокон СТ. В 2019 г. A. Marchese и соавт. [27] выделили 3 паттерна помутнений СТ: 1 — «северное сияние», 2 — «жемчужная нить» и 3 — неспецифический тип.

Наиболее распространенными ретинальными проявлениями являются кремово-желтые инфильтраты, располагающиеся в центральных или периферических отделах сетчатки. Инфильтраты могут быть очаговыми или диффузными, мелкими или крупными в зависимости от стадии заболевания. Выявленные изменения не патогномоничны для ПВРЛ и могут имитировать другие воспалительные заболевания [25], однако такие признаки должны вызывать настороженность в отношении диагностики ПВРЛ.

Поражения сетчатки могут включать суб- и интратретинальные отложения различной окраски: от желто-белых и желто-оранжевых до более кремовых [28]. Различная инфильтрация наружных слоев сетчатки в исходе принимает вид «шкур леопарда», что характерно не только для ПВРЛ и встречается при различных патологиях сетчатки [29, 30]. Неинвазивным методом визуализации структуры сетчатки является ОКТ. На ОКТ при ПВРЛ выявляются гиперрефлективные инфильтраты интратретинально, над и под ПЭС. Часто гиперрефлективные очаги у больных ПВРЛ выявляют под ПЭС, также присутствуют отложения в субретинальном пространстве, во внутренних и/или наружных слоях сетчатки [31].

Без офтальмологического обследования и применения визуализирующих мультимодальных методов диагностики заподозрить ПВРЛ сложно. Для оконча-

тельной верификации диагноза необходимо морфологическое подтверждение [29]. Энуклеация глазного яблока с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями является инвалидизирующей операцией и не используется в клинической практике, хотя встречаются описания таких случаев [32, 33]. «Золотым стандартом» диагностики является биопсия СТ методом микроинвазивной ВЭ. При ПВРЛ с преимущественным поражением сетчатки результаты биопсии СТ могут быть отрицательными. В таком случае необходимо выполнение биопсии сетчатки, но она сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений и необратимого снижения зрения [7]. При цитологическом исследовании биопсийного материала возможно выявление лимфоидных клеток, характеризующихся скудной базофильной цитоплазмой, увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперсегментированными ядрами различной формы и количества, а также грубым рисунком хроматина. Положительная прогностическая ценность цитологической оценки составляет 30 %, что обусловлено небольшим количеством клеток и наличием реактивных Т-лимфоцитов [34]. Несвоевременное установление диагноза ПВРЛ неблагоприятно влияет на прогноз и ОВ больных, повышает риск поражения ЦНС и развития тяжелых осложнений, вплоть до полной потери зрения [3, 8]. В представленных клинических наблюдениях диагноз был установлен только через 8 и 18 мес. соответственно.

Информативным методом диагностики ПВРЛ является иммуноферментный анализ соотношения концентраций ИЛ-10 и ИЛ-6 (ИЛ-10/ИЛ-6 >1,0) во влаге передней камеры, при этом чувствительность теста варьирует от 88 до 91,7 % [9, 19]. Анализ ИЛ-10 и ИЛ-6 важен и для дифференциальной диагностики между ПВРЛ и увеитом. Секреция ИЛ-10 опухолевыми клетками приводит к снижению проницаемости ГРБ и препятствию к распознаванию их иммунной системой. Напротив, повышенная секреция ИЛ-6 отмечалась преимущественно при воспалительных заболеваниях глаза [5]. Обнаружение высокой концентрации ИЛ-10 в ликворе больных ПВРЛ может также указывать на скрытое вовлечение ЦНС [5].

Для идентификации клональной популяции опухолевых В-клеток рационально применение МПЦ. МПЦ имеет более высокую чувствительность по сравнению с цитологическим исследованием (до 82 % по сравнению с 30 %). Однако для МПЦ необходимо достаточное количество опухолевых клеток [9]. В представленных клинических наблюдениях метод МПЦ позволил детектировать опухолевый клон у одной больной.

Другим подходом к диагностике ПВРЛ является определение В-клеточной клональности методом полимеразной цепной реакции с целью оценки реаранжировок генов тяжелых и легких цепей иммуноглобу-

линов в биоптате СТ [9]. Анализ клональности имеет преимущество перед цитологическим исследованием, поскольку для его выполнения требуется меньшее количество клеток. Чувствительность этого теста колеблется от 60 до 82,4 %. Ограничением этого анализа являются частые ложноотрицательные результаты из-за низкой клеточности биоптата СТ [9]. У обеих больных, представленных в настоящей публикации, в биоптате СТ была выявлена клональность по реаранжировкам генов тяжелых (1) и легких цепей (1) иммуноглобулинов.

Согласно генетической классификации ДВККЛ, ПВРЛ отнесена к подтипу MCD (*MYD88/CD79b*) [35]. Частота выявления мутаций в генах *MYD88* и *CD79b* при ПВРЛ достигает 78–100 и 14–55 % соответственно [25]. Анализ определения и секвенирования свободной опухолевой ДНК (соДНК) во влаге передней камеры и СТ больных ПВРЛ [7] позволил выявить не только наиболее частые мутации: в генах *PIM1* (90,9 %), *MYD88* (77,3 %), *CD79b* (50,0 %), *IRF4* (50,0 %) и *ETV6* (50 %), но и топические особенности опухоли. Мутации в гене *MYC* были выявлены только при поражении СТ, в то время как мутации в генах *CREBBP*, *FAT4* и *MED12* были обнаружены только при вовлечении в процесс сетчатки. Аллельная нагрузка мутаций гена *BTG2* была значительно выше при поражении СТ [7]. По данным J. Lee и соавт. [36] и A. Arai и соавт. [37], было отмечено, что у больных ПВРЛ с наличием мутации в гене *CD79b* чаще наблюдалось поражение ЦНС. В представленных наблюдениях у одной больной ПВРЛ с наличием мутации в гене *CD79b* было выявлено вовлечение ЦНС в дебюте в виде нейролейкемии и во время второго рецидива заболевания уже с поражением вещества головного мозга.

Установлены генетические факторы, способствующие поражению ЦНС при ПВРЛ [38]. В многофакторном анализе прогностическое значение имели делеция гена *ETV6* и аберрации гена *PRDM1*, на основании чего выделили три генетически-опосредованные группы больных, отличающихся по скорости прогрессии в ЦНС (0, 1, 2 фактора — медиана периода прогрессии в ЦНС составили 52, 33 и 20 мес. соответственно) [38].

Можно предположить разные биологические характеристики ПВРЛ с локализацией в различных отделах глазного яблока, которые влияют на течение заболевания. Обнаружены случаи ПВРЛ, при которых никогда не развивался рецидив в ЦНС, а длительные ремиссии были получены только при проведении локальной терапии, однако их молекулярно-генетические характеристики пока не очерчены [39].

Среди диагностических тестов анализ на определение мутаций в гене *MYD88* показал наибольшую чувствительность при ПВРЛ. Мутации в гене *MYD88* могут быть обнаружены и во влаге передней камеры глаза [40]. В отличие от биопсии СТ, влагу передней

камеры легко получить путем парацентеза роговицы. Этот метод менее инвазивен, чем ВЭ [40]. В исследовании L. S. Niemcke-Jiwa и соавт. [41] при использовании капельной цифровой полимеразной цепной реакции мутация L265P гена *MYD88* во влаге передней камеры глаза была обнаружена у 8 из 9 больных, аналогично образцам СТ. Исследователи показали чувствительность 75 и 67 % и специфичность 100 и 100 % для образцов влаги передней камеры и СТ соответственно [41]. В собственном наблюдении у обеих больных в образцах СТ были выявлены мутации в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 4,2 и 6,6 %, что позволило подтвердить диагноз ПВРЛ.

Такие диагностические методы, как высокопроизводительное секвенирование с широкой панелью таргетных генов или анализ микро-РНК, расширяют диагностические возможности и снижают инвазивность исследования при ПВРЛ, но из-за высокой стоимости и производственных сложностей недоступны для применения в рутинной клинической практике [8].

Лечение ПВРЛ представляет собой сложную задачу, оптимальной стратегии терапии ПВРЛ не разработано [6]. В то время как у 15–25 % больных ПЛЦНС наблюдаются офтальмологические проявления, у 56–90 % больных ПВРЛ обнаруживают вовлечение ЦНС на момент установления диагноза или при рецидиве заболевания [4]. Учитывая высокую тропность ПВРЛ к поражению ЦНС, целью терапии является не только воздействие на внутриглазной очаг опухолевого поражения, но и профилактика развития рецидива в головном мозге при возможном скрытом его поражении [19]. Основные методы лечения ПВРЛ подразделяются на местные и системные [25]. Международной группой по сотрудничеству в области ПЛЦНС предложено использовать местное противоопухолевое офтальмологическое лечение только при внутриглазной локализации процесса, системное — при обнаружении исходного вовлечения ЦНС. Однако окончательного консенсуса так достигнуто и не было [42].

Местные методы терапии включают интравитреальные инъекции ХТ и облучение глаза, при этом нет предпочтения одного метода перед другим. Длительное время традиционным методом лечения была билатеральная ЛТ с дозой от 30 до 45 Гр, однако показатели 5-летней ОВ не превышали 30 %, и данный подход не позволял профилировать развитие рецидива в ЦНС [43]. К другим местным методам лечения относят интравитреальное введение метотрексата и ритуксимаба. Доза интравитреальной инъекции метотрексата составляет 0,4 мг дважды в неделю в течение 4 недель [44]. В качестве консолидации допускается применение до 25 внутриглазных инъекций в течение года. Побочными явлениями интравитреального введения метотрексата являются повышение внутриглазного давления, развитие кератопатии и катаракты [44, 45].

Наиболее длительным изучением эффективности и безопасности интравитреального введения метотрексата является исследование [39] со сроком наблюдения до 20 лет. Анализируемая когорта включала 129 больных, из них в 14 % случаев была диагностирована изолированная ПВРЛ, в 37 % — ПЛЦНС и в 49 % — сочетанное поражение глаза и ЦНС. У 81 из 129 больных ПВРЛ была установлена в качестве первоначального диагноза. Максимальный противоопухолевый эффект был достигнут после 5 инъекций, что позволяло снизить количество выполняемых процедур и токсичность. Однако этот подход не предотвращал развитие рецидива с поражением ЦНС, который развился у 66 % больных в среднем через 42,6 мес. [39]. Учитывая длительный срок наблюдения и отсутствие рецидива у части больных, можно предположить, что в ряде случаев можно достичь стойкой ремиссии при использовании только местной терапии. Полученные данные подтверждают гипотезу о существовании особой когорты больных ПВРЛ, у которых, вероятно, никогда не развивается рецидив с поражением ЦНС и достаточно использования минимального и только локального ХТ воздействия.

В качестве альтернативного метода местного лечения или при неэффективности метотрексата проводили интравитреальные инъекции ритуксимаба. Однако у половины больных было отмечено развитие рецидива заболевания [46]. Следовательно, местную интравитреальную терапию нельзя считать оптимальным методом лечения ПВРЛ из-за невозможности предотвратить развитие рецидива в ЦНС. Попытки комбинированного интравитреального и лучевого воздействия также не привели к улучшению результатов лечения, и частота прогрессии в ЦНС сохранялась высокой [47].

Системная ХТ для лечения ПВРЛ [47–49] основана на подходах, аналогичных терапии ПЛЦНС, исходя из анатомического и функционального сходства гематоэнцефалического и ГРБ, а также биологии опухолей. Из-за наличия ГРБ при внутривенном введении лекарственных средств концентрация препаратов в СТ низкая, что требует использования высоких доз химиопрепаратов. Однако данные о фармакокинетике препаратов в глазных тканях и внутриглазной жидкости при системном введении ограничены [50, 51]. После внутривенного введения больным высоких доз метотрексата и цитарабина эти препараты были обнаружены преимущественно во влаге передней камеры и в меньшей степени в СТ [50, 51]. Кроме того, использование высоких доз химиопрепаратов в монорежиме не привело к значимому увеличению показателей выживаемости.

В исследовании M. Lam и соавт. [48] у 59 больных ПВРЛ, которым проводили терапию метотрексатом в высоких дозах, в 42 (71 %) из 59 случаев произошел рецидив заболевания при медиане наблюдения 61 мес.

Из них в 29 случаях было развитие внутриглазного рецидива, в 22 случаях — рецидива с поражением головного мозга. Медианы ОВ и БПВ составили 75 и 18 мес. соответственно. В исследовании С. Tang и соавт. [6] показано, что у больных, у которых системная ХТ была включена в первую линию, медиана ОВ не была достигнута, по сравнению с 32 мес. у тех, кому проводили только местное лечение. Однако существенной разницы в медиане БПВ не получено — 29 и 20 мес. у больных, которым проводили системную и местную терапию, соответственно [6].

Попытки улучшения результатов лечения больных ПВРЛ заключались в проведении комбинированного местного и системного лечения с консолидирующей ЛТ. В исследовании Т. Kaburaki и соавт. [49] была применена ХТ по программе «R-MPV» с дополнительными интравитреальными введениями метотрексата и консолидацией цитарабином в высоких дозах и облучением головного мозга в сниженной до 23,4 Гр суммарной дозе. Подобный подход позволил снизить частоту рецидивов в ЦНС до 10%, а показатели 4-летней БПВ и ОВ составили 74,9 и 86,3% соответственно при медиане наблюдения 48,9 мес. Однако небольшая выборка больных не позволила сделать выводов в отношении эффективности лечения [49].

Альтернативой облучению головного мозга для профилактики рецидива в ЦНС является ауто-ТГСК. Преимуществом ауто-ТГСК перед ЛТ в качестве консолидирующего подхода при лечении ПЛЦНС является не только большая эффективность, но и меньшая токсичность [52]. Данные об эффективном использовании ауто-ТГСК были получены при лечении больных с рецидивом или рефрактерным (Р/Р) течением заболевания. В исследовании С. Soussain и соавт. [53], в которое были включены 22 больных с Р/Р ПЛЦНС и ПВРЛ, использование ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ТВС» (тиотепа, бусульфана, циклофосфамида) позволило достичь 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ 53 и 63,7% соответственно. Такой вариант кондиционирования открыл новые возможности терапии первой линии ПЛЦНС [54, 55], однако аналогичный подход в лечении ПВРЛ ограничен единичными клиническими наблюдениями. А. Mainguu и соавт. [11] на примере 2 больных показали возможность достижения стойкой полной ремиссии ПВРЛ при выполнении ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ТВС» в первой линии терапии по сравнению с протоколом «ВЕАМ» (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), при котором было отмечено развитие раннего рецидива заболевания. Представленные результаты дают основания для интеграции ауто-ТГСК уже в первую линию лечения ПВРЛ.

Помимо химиотерапевтических подходов изучают применение инновационных таргетных препаратов и клеточных технологий для лечения ПВРЛ. Учитывая

биологические характеристики, а также характерный мутационный профиль ПВРЛ, перспективной опцией является использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иТКБ) [12, 13]. Применение ибрутиниба у 10 больных ПВРЛ (6 — первичных, 4 — в рецидиве после интравитреального лечения метотрексатом) позволило достичь 90% полной ремиссии после 1-месячной терапии ибрутинибом в монорежиме, а медиана БПВ составила 8,3 мес. [12]. В другом исследовании проанализированы результаты лечения 56 больных ПВРЛ, в том числе тех, у которых развилось поражение глаз после исходной ПЛЦНС (2) и при сочетанном вовлечении глаз и ЦНС (7) [13]. Подходы к терапии были неоднородными, но из 56 больных у 30 лечение проводили с включением иТКБ, в том числе у 22 в комбинации с метотрексатом в высоких дозах. Анализ выживаемости был проведен у 53 больных, средняя продолжительность наблюдения составила 593 дня. Несмотря на первоначально высокие показатели выживаемости, 5-летняя БПВ составила только 12,6% по сравнению с годовыми данными 76,3%. Авторами были сделаны выводы, о том, что у больных, которым проводили терапию с применением высоких доз метотрексата, наблюдалась значительно более длительная медиана БПВ (1287 дней) по сравнению с больными, не получавшими метотрексат (376 дней). Существенной разницы в показателях выживаемости с и без добавления иТКБ и дополнительных интравитреальных инъекций к метотрексату не получено [13]. Однако, учитывая неоднородность групп, окончательные выводы являются преждевременными.

Неудовлетворительные результаты выживаемости, а также первый удачный опыт по применению анти-CD19-CAR Т-клеточной терапии при рецидиве ПВРЛ и дальнейшая детекция CAR Т-клеток во влаге передней камеры глаза [56] позволяют рассматривать интеграцию CAR Т-клеточной терапии в первую линию. Возможность эффективного использования глофитамаба в рецидиве лимфом ЦНС также позволяет экстраполировать такой вариант лечения и на больных ПВРЛ [57, 58].

В настоящей работе у 2 больных ПВРЛ была применена двухэтапная многокомпонентная терапия. На первом этапе проведена ХТ по программе «RIL-MPV» с интеграцией ибрутиниба и леналидомида. Получен быстрый клинический ответ и заготовлены гемопоэтические стволовые клетки для дальнейшей ауто-ТГСК. Однако из-за отсутствия титепы режим кондиционирования был изменен на «ВВС» с использованием кармустина. Несмотря на интенсивность ХТ воздействия и выполнение ауто-ТГСК в первой линии, в обоих случаях было отмечено развитие ранних рецидивов заболевания.

Таким образом, важным для диагностики ПВРЛ является применение малоинвазивных и малотравматичных

биопсий и использование исследований, основанных на молекулярных методах, поиск генетических маркеров для стратификации больных на только локальную терапию или же системную ХТ, что позволит ускорить диагностику, своевременно начать терапию и снизить риск развития осложнений и рецидивов в ЦНС. Причинами неудач лечения являются предлеченность глюкокортикоидами, длительные сроки

до диагностики ПВРЛ и отсутствие тиотепы в режиме предтрансплантационного кондиционирования. Перспективной опцией представляется интеграция клеточной терапии в индукционные режимы (биспецифические антитела) или в консолидирующий этап (CAR Т-клеточная терапия), особенно при невозможности проведения интенсивного лечения и ауто-ТГСК у возрастных и коморбидных больных.

Литература

1. White V.A. Understanding and Classification of Ocular Lymphomas. *Ocul Oncol Pathol.* 2019;08:379–86. DOI: 10.1159/000499845.
2. Coupland S.E., Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36:564–78. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01843.x.
3. Karimi S., Daneshvar K. Intraocular Lymphoma: A Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2025;20:1–23. DOI: 10.18502/jovr.v20.17181.
4. Mercadal S., Alañá M., Barceló M. I., et al. Ocular involvement in patients with primary central- system lymphoma: Analysis of a multicentre study in Spain. *Brit J Haem.* 2022;197(6):792–5. DOI: 10.1111/bjh.18148.
5. Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021;138(17):1519–34. DOI: 10.1182/blood.2020008235.
6. Tang C., Downie C., Sagoo M.S., et al. An international real-world study of primary vitreoretinal lymphoma from the Australasian lymphoma alliance and collaborators. *Br J Haematol.* 2025;207:123–31. DOI: 10.1111/bjh.20115.
7. Chen X., Hu Y., Su W., et al. Diagnostic value of genetic mutation analysis and mutation profiling of cell-free DNA in intraocular fluid for vitreoretinal lymphoma. *Cancer Commun.* 2022;42(11):1217–21. DOI: 10.1002/cac2.12344.
8. Wang S., Zhou S., Gao J., et al. Primary vitreoretinal lymphoma: diagnosis, treatment , and prognosis — a review of current knowledge and future directions. *Blood Sci.* 2025;7(2):1–9. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000233.
9. Kwak J.J., Lee C.S. Molecular diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Taiwan J Ophthalmol.* 2025;15:236–44. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00052.
10. Fuente M.I. De, Pablo J., Isildinha A., et al. Bilateral radiation therapy followed by methotrexate-based chemotherapy for primary vitreoretinal lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94:455–60. DOI: 10.1002/ajh.25414.
11. Mainguy A., Soussain C., Touitou V., et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with isolated vitreoretinal lymphoma: a LOC network study. *Bone Marrow Transplant.* 2024;60(3):297–304. DOI: 10.1038/s41409-024-02477-y.
12. Guan W., Wang L., Peng X. Targeting Bruton 's tyrosine kinase in vitreoretinal lymphoma: an open-label, prospective, single-center, phase 2 study. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):1–5. DOI: 10.1186/s40164-022-00354-2.
13. Gao J., Lv L., Zhou S., et al. Systemic high-dose MTX and BTK inhibitors in vitreoretinal lymphoma: efficacy and survival analysis. *Blood Sci.* 2026;3:8(1):1–5. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000279.
14. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О. и др. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология.* 2024;69(3):368–83. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
15. Cooper E.L., Riker J.L. Malignant Lymphoma of the Uveal Tract. *Am J Ophthalmol.* 1951; 34(8):1153–8. DOI: 10.1016/0002-9394(51)90691-5.
16. Givner I.G. Malignant lymphoma with Ocular Involvement. *Am J Ophthalmol.* 1951;39(1):29–32. DOI: 10.1016/0002-9394(55)92650-7.
17. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lym-

References

1. White V.A. Understanding and Classification of Ocular Lymphomas. *Ocul Oncol Pathol.* 2019;08:379–86. DOI: 10.1159/000499845.
2. Coupland S.E., Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36:564–78. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01843.x.
3. Karimi S., Daneshvar K. Intraocular Lymphoma: A Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2025;20:1–23. DOI: 10.18502/jovr.v20.17181.
4. Mercadal S., Alañá M., Barceló M. I., et al. Ocular involvement in patients with primary central- system lymphoma: Analysis of a multicentre study in Spain. *Brit J Haem.* 2022;197(6):792–5. DOI: 10.1111/bjh.18148.
5. Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021;138(17):1519–34. DOI: 10.1182/blood.2020008235.
6. Tang C., Downie C., Sagoo M.S., et al. An international real-world study of primary vitreoretinal lymphoma from the Australasian lymphoma alliance and collaborators. *Br J Haematol.* 2025;207:123–31. DOI: 10.1111/bjh.20115.
7. Chen X., Hu Y., Su W., et al. Diagnostic value of genetic mutation analysis and mutation profiling of cell-free DNA in intraocular fluid for vitreoretinal lymphoma. *Cancer Commun.* 2022;42(11):1217–21. DOI: 10.1002/cac2.12344.
8. Wang S., Zhou S., Gao J., et al. Primary vitreoretinal lymphoma: diagnosis, treatment , and prognosis — a review of current knowledge and future directions. *Blood Sci.* 2025;7(2):1–9. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000233.
9. Kwak J.J., Lee C.S. Molecular diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Taiwan J Ophthalmol.* 2025;15:236–44. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00052.
10. Fuente M.I. De, Pablo J., Isildinha A., et al. Bilateral radiation therapy followed by methotrexate-based chemotherapy for primary vitreoretinal lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94:455–60. DOI: 10.1002/ajh.25414.
11. Mainguy A., Soussain C., Touitou V., et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with isolated vitreoretinal lymphoma: a LOC network study. *Bone Marrow Transplant.* 2024;60(3):297–304. DOI: 10.1038/s41409-024-02477-y.
12. Guan W., Wang L., Peng X. Targeting Bruton 's tyrosine kinase in vitreoretinal lymphoma: an open-label, prospective, single-center, phase 2 study. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):1–5. DOI: 10.1186/s40164-022-00354-2.
13. Gao J., Lv L., Zhou S., et al. Systemic high-dose MTX and BTK inhibitors in vitreoretinal lymphoma: efficacy and survival analysis. *Blood Sci.* 2026; 3:8(1):1–5. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000279.
14. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., et al. Biopsy-free diagnostics of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2024;69(3):368–83 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
15. Cooper E.L., Riker J.L. Malignant Lymphoma of the Uveal Tract. *Am J Ophthalmol.* 1951; 34(8):1153–8. DOI: 10.1016/0002-9394(51)90691-5.
16. Givner I.G. Malignant Lymphoma with Ocular Involvement. *Am J Ophthalmol.* 1951;39(1):29–32. DOI: 10.1016/0002-9394(55)92650-7.
17. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lym-

phoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;(36):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

18. Панова И.Е., Гвазава В.Г. Механизмы иммунной привилегии глаза и их роль в патогенезе неинфекционных увеитов. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(6):34–41. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-6-34-41.

19. Zhang X., Peng X., Liang D., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of vitreoretinal lymphoma in Chinese patients. *Eye Vis.* 2025;12(20):1–16. DOI: 10.1186/s40662-025-00434-4.

20. Luo J., Yu S., Xu X., et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Retrospective Study of 20 Eyes. *J Ophthalmol.* 2022;2022:1–7. DOI: 10.1155/2022/4522974.

21. Dutta P., Khetan V., Biswas J. Masquerade syndrome: A review of uveitic imposters. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2024;13:2–11. DOI: 10.1016/j.apjo.2024.100054.

22. Sobolewska B., Chee S., Zaguia F., et al. Vitreoretinal Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(3921):1–23. DOI: 10.3390/cancers13163921.

23. Tang L., Gu C., Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(8):1301–7. DOI: 10.18240/ijo.2017.08.19.

24. Carbonell D., Mahajan S., Chee S., et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):507–20. DOI: 10.1080/09273948.2021.1878233.

25. Giuffrè C., Menean M., Modorati G.M., et al. Primary vitreoretinal lymphoma : recent advances and literature review. *Ann Lymphoma.* 2020;4(17):20–7. DOI: 10.21037/aol-20-27.

26. Стояхина А.С., Коробов Е.Н., Смолин С.А. Изолированная первичная витреоретинальная лимфома (клиническое наблюдение). Вестник офтальмологии. 2024;140(2):94–101. DOI: 10.17116/oftalma202414002294.

27. Marchese A., Miserocchi E., Giuffrè C., et al. Aurora borealis and string of pearls in vitreoretinal lymphoma: patterns of vitreous haze. *Brit J Ophthalmol.* 2019;103:1–4. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313491.

28. Гришина Е.Е., Анрюхина О.М. Вторичные (метастатические) ретинальные лимфомы. Офтальмоонкология. 2025;145:61–7. DOI: 10.25276/0235-4160-2025-2S-61-67.

29. Rishi P., Maitra P., Das K., et al. Multimodal imaging characteristics in eyes with vitreoretinal lymphoma treated with intravitreal rituximab. *Int Ophthalmol.* 2021;8:1–12. DOI: 10.1007/s10792-021-01828-8.

30. Hossein M., Bonyadi J., Ownagh V., et al. Giraffe or leopard spot chorioretinopathy as an outstanding finding : case report and literature review. *Int Ophthalmol.* 2018;39(6):1405–12. DOI: 10.1007/s10792-018-0948-5.

31. Pishi F., Dols-Marco R., Francis J.H., et al. Advanced OCT Analysis of Biopsy-proven Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;238:16–26. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.023.

32. Rüterhenke T., Jana B., Simon I. Maskierte Bedrohung: das primär vitreoretinale Lymphom (PVRL). *Ophthalmologie.* 2025;122:716–20. DOI: 10.1007/s00347-025-02228-4.

33. Albadri S.A.M.T., Pulido J.S., Macon W.R., et al. Histologic findings in vitreoretinal lymphoma. Learning From Enucleation Specimens. *Retina.* 2020;40(2):391–8. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002676.

34. Lee D., Lee J., Nahm J., et al. Diagnostic Accuracy of Vitreous Cytology in Patients with Vitreoretinal Lymphoma. *J Clin Med.* 2022;11(6450):1–8. DOI: 10.3390/jcm11216450.

35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nat Med.* 2019;24(5):679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.

36. Lee J., Kim B., Lee H., et al. Whole exome sequencing identifies mutational signatures of vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2020;105:458–60. DOI: 10.3324/haematol.2019.233783.

phoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;(36):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.

18. Panova I.E., Gvazava V.G. Mechanisms of immune privilege of the eye and their role in the pathogenesis of non-infectious uveitis. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2025;21(6):34–41 (In Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-6-34-41.

19. Zhang X., Peng X., Liang D., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of vitreoretinal lymphoma in Chinese patients. *Eye Vis.* 2025;12(20):1–16. DOI: 10.1186/s40662-025-00434-4.

20. Luo J., Yu S., Xu X., et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Retrospective Study of 20 Eyes. *J Ophthalmol.* 2022;2022:1–7. DOI: 10.1155/2022/4522974.

21. Dutta P., Khetan V., Biswas J. Masquerade syndrome: A review of uveitic imposters. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2024;13:2–11. DOI: 10.1016/j.apjo.2024.100054.

22. Sobolewska B., Chee S., Zaguia F., et al. Vitreoretinal Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(3921):1–23. DOI: 10.3390/cancers13163921.

23. Tang L., Gu C., Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(8):1301–7. DOI: 10.18240/ijo.2017.08.19.

24. Carbonell D., Mahajan S., Chee S., et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):507–20. DOI: 10.1080/09273948.2021.1878233.

25. Giuffrè C., Menean M., Modorati G.M., et al. Primary vitreoretinal lymphoma : recent advances and literature review. *Ann Lymphoma.* 2020;4(17):20–7. DOI: 10.21037/aol-20-27.

26. Stoyukhina A.S., Korobov E.N., Smolin S.A. Isolated primary vitreoretinal lymphoma (clinical observation). *Vestnik ophthalmologii.* 2024;140(2):94–101 (In Russian). DOI: 10.17116/oftalma202414002294.

27. Marchese A., Miserocchi E., Giuffrè C., et al. Aurora borealis and string of pearls in vitreoretinal lymphoma: patterns of vitreous haze. *Brit J Ophthalmol.* 2019;103:1–4. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313491.

28. Grishina E.E., Anryukhina O.M. Secondary (metastatic) retinal lymphomas. *Ophthalmoonkologiya.* 2025;145:61–7 (In Russian). DOI: 10.25276/0235-4160-2025-2S-61-67.

29. Rishi P., Maitra P., Das K., et al. Multimodal imaging characteristics in eyes with vitreoretinal lymphoma treated with intravitreal rituximab. *Int Ophthalmol.* 2021;8:1–12. DOI: 10.1007/s10792-021-01828-8.

30. Hossein M., Bonyadi J., Ownagh V., et al. Giraffe or leopard spot chorioretinopathy as an outstanding finding : case report and literature review. *Int Ophthalmol.* 2018;39(6):1405–12. DOI: 10.1007/s10792-018-0948-5.

31. Pishi F., Dols-Marco R., Francis J.H., et al. Advanced OCT Analysis of Biopsy-proven Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;238:16–26. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.023.

32. Rüterhenke T., Jana B., Simon I. Maskierte Bedrohung: das primär vitreoretinale Lymphom (PVRL). *Ophthalmologie.* 2025;122:716–20. DOI: 10.1007/s00347-025-02228-4.

33. Albadri S.A.M.T., Pulido J.S., Macon W.R., et al. Histologic findings in vitreoretinal lymphoma. Learning From Enucleation Specimens. *Retina.* 2020;40(2):391–8. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002676.

34. Lee D., Lee J., Nahm J., et al. Diagnostic Accuracy of Vitreous Cytology in Patients with Vitreoretinal Lymphoma. *J Clin Med.* 2022;11(6450):1–8. DOI: 10.3390/jcm11216450.

35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nat Med.* 2019;24(5):679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.

36. Lee J., Kim B., Lee H., et al. Whole exome sequencing identifies mutational signatures of vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2020;105:458–60. DOI: 10.3324/haematol.2019.233783.

37. Arai A., Takase H., Yoshimori M., et al. Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma. *Cancer Sci.* 2020;111:1417–21. DOI: 10.1111/cas.14347.
38. Yoshifuji K., Sadato D., Toya T., et al. Impact of genetic alterations on central nervous system progression of primary vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2024;109:3641–9. DOI: 10.3324/haematol.2023.284953.
39. Habet-wilner Z. Efficacy and safety of intravitreal methotrexate for vitreoretinal lymphoma — 20 years of experience. *Br Soc Haematol.* 2021;194(1):92–100. DOI: 10.1111/bjh.17451.
40. Miserocchi E., Ferreri A.J.M., Giuffrè C., et al. MYD88 L265P mutation detection in the aqueous humor of patients with vitreoretinal lymphoma. *Retina.* 2019;39(4):679–84. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002319.
41. Hiemcke-Jiwa L.S., Loon N.H. ten D., Leguit R.J., et al. Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor With Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2887.
42. Grimm S.A., Pulido J.S., Jahnke K., et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* 2007;18:1851–5. DOI: 10.1093/annonc/mdm340.
43. Beecher M., Rana K., Gowda R., et al. Ophthalmic complications of radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2026;264(3):41351666. DOI: 10.1007/s00417-025-07010-5.
44. Zhou N., Xu X. A proposed protocol of intravitreal injection of methotrexate for treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Springer Nat.* 2021;36(7):1448–55. DOI: 10.1038/s41433-021-01657-0.
45. Jiang T., Gu J., Liu S., et al. Retinal changes of primary vitreoretinal lymphoma after intravitreal methotrexate. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22:375:1–9. DOI: 10.1186/s12886-022-02604-7.
46. Hashida N. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2012;1(3):1–11. DOI: 10.1167/tvst.1.3.1.
47. Castellino A., Pulido J.S., Johnston P.B., et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990–2018. *Am J Hematol.* 2018;94:291–8. DOI: 10.1002/ajh.25350.
48. Lam M., Touitou V., Choquet S., et al. Intravenous high-dose methotrexate based systemic therapy in the treatment of isolated primary vitreoretinal lymphoma: an LOC network study. *Am J Hematol.* 2021;96(7):823–33. DOI: 10.1002/ajh.26199.
49. Kaburaki T., Matsuda J., Matsuda I., et al. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Brit J Haematol.* 2017;179(2):246–55. DOI: 10.1111/bjh.14848.
50. de Smet M.D., Stark-Vancs V., Kohler D.R., et al. Intraocular Levels of Methotrexate After Intravenous Administration. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(4):442–4. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)70444-1.
51. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R., et al. Treatment of Intraocular Lymphoma With High-Dose Ara-C. *Cancer.* 1986;57(7):1273–5.
52. Houillier C., Taillandier L., Dureau S., et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):823–33. DOI: 10.1200/JCO.18.00306.
53. Soussain B.C., Suzan F., Hoang-xuan K., et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):742–9. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.
37. Arai A., Takase H., Yoshimori M., et al. Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma. *Cancer Sci.* 2020;111:1417–21. DOI: 10.1111/cas.14347.
38. Yoshifuji K., Sadato D., Toya T., et al. Impact of genetic alterations on central nervous system progression of primary vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2024;109:3641–9. DOI: 10.3324/haematol.2023.284953.
39. Habet-wilner Z. Efficacy and safety of intravitreal methotrexate for vitreoretinal lymphoma — 20 years of experience. *Br Soc Haematol.* 2021;194(1):92–100. DOI: 10.1111/bjh.17451.
40. Miserocchi E., Ferreri A.J.M., Giuffrè C., et al. MYD88 L265P mutation detection in the aqueous humor of patients with vitreoretinal lymphoma. *Retina.* 2019;39(4):679–84. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002319.
41. Hiemcke-Jiwa L.S., Loon N.H. ten D., Leguit R.J., et al. Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor With Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2887.
42. Grimm S.A., Pulido J.S., Jahnke K., et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* 2007;18:1851–5. DOI: 10.1093/annonc/mdm340.
43. Beecher M., Rana K., Gowda R., et al. Ophthalmic complications of radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2026;264(3):41351666. DOI: 10.1007/s00417-025-07010-5.
44. Zhou N., Xu X. A proposed protocol of intravitreal injection of methotrexate for treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Springer Nat.* 2021;36(7):1448–55. DOI: 10.1038/s41433-021-01657-0.
45. Jiang T., Gu J., Liu S., et al. Retinal changes of primary vitreoretinal lymphoma after intravitreal methotrexate. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:375:1–9. DOI: 10.1186/s12886-022-02604-7.
46. Hashida N. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2012;1(3):1–11. DOI: 10.1167/tvst.1.3.1.
47. Castellino A., Pulido J.S., Johnston P.B., et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990–2018. *Am J Hematol.* 2018;94:291–8. DOI: 10.1002/ajh.25350.
48. Lam M., Touitou V., Choquet S., et al. Intravenous high-dose methotrexate based systemic therapy in the treatment of isolated primary vitreoretinal lymphoma: an LOC network study. *Am J Hematol.* 2021;96(7):823–33. DOI: 10.1002/ajh.26199.
49. Kaburaki T., Matsuda J., Matsuda I., et al. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Brit J Haematol.* 2017;179(2):246–55. DOI: 10.1111/bjh.14848.
50. Smet M.D. de, Stark-Vancs V., Kohler D.R., et al. Intraocular Levels of Methotrexate After Intravenous Administration. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(4):442–4. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)70444-1.
51. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R., et al. Treatment of Intraocular Lymphoma With High-Dose Ara-C. *Cancer.* 1986;57(7):1273–5.
52. Houillier C., Taillandier L., Dureau S., et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):823–33. DOI: 10.1200/JCO.18.00306.
53. Soussain B.C., Suzan F., Hoang-xuan K., et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):742–9. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.

54. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
55. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(4):447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
56. Choquet S., Pivert C., Tutee A., et al. CAR T-CELL therapy is highly effective in vitreoretinal lymphomas: A LOC network study. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):195–6. DOI: 10.1002/hon.70094.
57. Godfrey J.K., 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.
58. Wang W., Chen M., Li J., et al. Glofitamab induces deep and rapid response in relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(8):1475–80. DOI: 10.1080/10428194.2025.2484365.

Информация об авторах

Королева Дарья Александровна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры гематологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры гематологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Щецова Ольга Олеговна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Смирнова Анна Борисовна, офтальмолог клинко-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anja03@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

54. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
55. Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the “CNS-2015” protocol. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2019;64(4):447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
56. Choquet S., Pivert C., Tutee A., et al. CAR T-CELL therapy is highly effective in vitreoretinal lymphomas: A LOC network study. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):195–6. DOI: 10.1002/hon.70094.
57. Godfrey J.K., 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.
58. Wang W., Chen M., Li J., et al. Glofitamab induces deep and rapid response in relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(8):1475–80. DOI: 10.1080/10428194.2025.2484365.

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology; Assistant Professor, Department of Hematology, Faculty of Medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine N.A. Semashko, Russian University of Medicine, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology; Professor of the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine N.A. Semashko at the Russian University of Medicine, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Olga O. Shchetsova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Anna B. Smirnova, Ophthalmologist, Department of Hematology and Myeloid Neoplasia, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: anja03@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Северина Наталья Александровна, кандидат биологических наук, врач молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Борисова Дарья Владимировна, заведующая подразделением терапевтического лечения макулярной патологии Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Воскресенская Анна Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Поздеева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, директор Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: npozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Гришина Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, офтальмоонколог, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения, профессор кафедры офтальмологии и оптометрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: eyelena@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Андрюхина Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник офтальмологического отделения, доцент кафедры офтальмологии и оптометрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: a-olya86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

Elena E. Nikulina, Research Associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Nataliya A. Severina, Cand. Sci. (Biol.), Physician, Clinical Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Darya V. Borisova, Head of the Department of Therapeutic Treatment of Macular Pathology, the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Anna A. Voskresenskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Nadezhda A. Pozdeyeva, Dr. Sci. (Med.), Head the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution,
e-mail: npozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Elena E. Grishina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ophthalmooncologist, Chief Research Officer of the Oncological Department of Surgical Methods, Professor of the Department of Ophthalmology and Optometry, Faculty of Advanced Studies for Doctors of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky,
e-mail: eyelena@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Olga M. Andryukhina, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Senior Research Assistant in the ophthalmology department, Associate Professor of the Department of Ophthalmology and Optometry at the Faculty of Advanced Studies for Doctors of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky,
e-mail: a-olya86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

Максимова Екатерина Максимовна, младший научный сотрудник офтальмологического отделения, врач-офтальмолог ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: katyamef@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7005-2002>

Паровичникова Елена Николаевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая кафедрой гематологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 25.03.2026
Принята к печати: 29.05.2026

Ekaterina M. Maksimova, Junior Researcher in the Ophthalmology Department, Ophthalmologist of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky,
e-mail: katyamef@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7005-2002>

Elena N. Parovichnikova, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology, Head of the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko at the Russian University of Medicine of the Ministry,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 25 Mar 2026
Accepted 29 May 2026