

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА, ОТЯГОЩЕННОГО АУТОИММУННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приведено описание клинического наблюдения успешной терапии ибрутинибом рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями. Обсуждаются причины возникновения аутоиммунных осложнений ХЛЛ, их влияние на прогноз заболевания, а также тактика ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), аутоиммунные осложнения ХЛЛ, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), иммунная тромбоцитопения (ИТП), иммунные цитопении, ибрутиниб.

S.R. GORYACHEVA, T.V. SOROKINA, L.S. AL-RADI, A.A. SHERSTNEV, T.N. MOISEEVA

National medical research center of Hematology, Ministry of health of Russia, Moscow

POSSIBILITIES OF THERAPY RECURRENT B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE COMPLICATIONS: DATA FROM LITERATURE AND PERSONAL OBSERVATION.

The description of the clinical observation of the successful therapy with ibrutinib recurrent B-cell chronic lymphocytic leukemia associated with autoimmune complications is given. The reasons for occurrence the autoimmune complications of CLL, their effect on the disease prognosis as well as the tactics of conducting similar patients have been considered.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia (CLL), the autoimmune complications of CLL, autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP), autoimmune cytopenias (AIC), ibrutinib.

ВВЕДЕНИЕ

В-клеточный хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – опухолевое заболевание, возникающее вследствие мутаций в геноме В-лимфоцитов. В основе патогенеза болезни лежит дефект апоптоза в циркулирующих клетках ХЛЛ, находящихся в фазах G₀/G₁, и активная пролиферация клеток ХЛЛ, происходящая в специализированных нишах микроокружения, так называемых центрах пролиферации [1, 2].

Как известно, основная функция В-лимфоцитов – обеспечение гуморального иммунитета, а конечная стадия развития В-лимфоцита – иммуноглобулин-секретирующая плазматическая клетка. Особенностью лимфоцитов при ХЛЛ является их функциональная неполноценность в связи с тем, что лейкозные клетки вследствие изменений в клеточном геноме не развиваются до плазматических клеток, что, в свою очередь, способствует резкому снижению выработки иммуноглобулинов в организме больного. Таким образом, сниженное количество иммуноглобулинов является отражением неспособности лейкозных В-лимфоцитов к нормальному антителообразованию и обычно коррелирует с частотой бактериальных инфекций и аутоиммунных осложнений [3, 4].

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) – наиболее часто встречающаяся форма иммунных цитопений при

ХЛЛ. По данным литературы, она развивается у 10–25% больных хроническим лимфолейкозом [5]. АИГА обусловлена аутоантителами, которые, специфически взаимодействуя с эритроцитами, индуцируют их лизис через активацию системы комплемента либо, выступая в качестве опсоинов, стимулируют фагоцитоз эритроцитов клетками РЭС (ретикуло-эндотелиальной системы) [6]. Диагноз АИГА устанавливается на основании признаков гемолиза и выявления в периферической крови антиэритроцитарных аутоантител с помощью прямого антиглобулинового теста (прямой пробы Кумбса). По данным литературы, у подавляющего числа пациентов с АИГА на эритроцитах обнаруживаются антитела класса IgG и лишь у 10–15% – класса IgM. При обнаружении IgG прогноз значительно лучше [7].

Иммунная тромбоцитопения встречается реже, чем АИГА, всего в 2–3% случаев, но является более опасным осложнением вследствие потенциального развития массивных кровотечений и кровоизлияний в головной мозг. При хроническом лимфолейкозе довольно часто иммунная тромбоцитопения может сочетаться с АИГА (синдром Фишера – Эванса) [8, 9].

Аутоиммунные осложнения при ХЛЛ могут развиваться в любом периоде заболевания. Имеются наблюдения ряда исследователей, в которых гемолиз был первым симптомом хронического лимфолейкоза. Однако так же,

как и инфекции, аутоиммунные процессы значительно чаще возникают у больных с развернутой клинико-гематологической картиной ХЛЛ. Так, T. Hamblin с соавт. обнаружили положительную пробу Кумбса у 2,9% больных в стадии А, у 10,5% – в стадии В и у 18,2% – в стадии С [10]. По данным F. Mauro и группы соавт., 90% пациентов с АИГА имели признаки прогрессирования (в исследование было включено 1203 больных ХЛЛ). При этом частота АИГА в их наблюдениях достоверно коррелировала с высотой лейкоцитоза [11].

Существуют значительные трудности лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ХЛЛ, особенно отягощенного аутоиммунными осложнениями. Резистентность к химиотерапии, ограниченность возможностей при данных обстоятельствах приводят, как правило, к неблагоприятному прогнозу.

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в частности ингибиторов тирозинкиназы, открывают новые возможности для пациентов с ХЛЛ из группы высокого риска. Ибрутиниб – первый из эффективных препаратов в классе таргетных ингибиторов тирозинкиназы Брутона, позволяющий преодолеть химиорезистентность и улучшить качество жизни больных ХЛЛ [12–17].

Данные о безопасности и эффективности ибрутиниба в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикостероидами у больных с ХЛЛ, отягощенным аутоиммунным гемолизом, продемонстрированы в ряде международных исследований [18–26].

В частности, опубликован доклад MDACC и National Institute Health (Bethesda) об успешном лечении 13 пациентов с ХЛЛ, отягощенным аутоиммунными осложнениями (из них 8 случаев с АИГА). Так, у 9 больных (69%) на фоне терапии ибрутинибом (из них 3 получали ибрутиниб в комбинации с ритуксимабом) в течение первых недель приема препарата наблюдалось развитие АИГА [27]. Гемолитический криз был успешно купирован назначением стероидов у всех пациентов группы, за исключением одного, прервавшего прием ибрутиниба, т. е. у всех 8 пациентов с ХЛЛ, продолживших терапию ибрутинибом, гемолитический криз был успешно купирован.

Роджерс с соавт. [28] изучали частоту развития АИГА в период терапии ибрутинибом у 301 пациента с рецидивирующим/рефрактерным течением В-ХЛЛ/В-клеточной лимфомы из малых лимфоцитов (State University Comprehensive Cancer Center, Ohio). До назначения ибрутиниба 78 пациентов (26%) этой группы имели в анамнезе эпизоды аутоиммунной цитопении (44 больных – АИГА, 25 – ИТП, 8 – АИГА+ИТП и 1 больной – ПККА). И только у 6 больных в дальнейшем на фоне терапии ибрутинибом отмечены аутоиммунные осложнения (из них 3 новых и 3 повторных); 5 из них получали ибрутиниб в качестве монотерапии, а 1 – в сочетании с офатумумабом [29]. Относительно небольшая частота развития гемолитического криза на фоне ибрутиниб-содержащего курса была отмечена и в другом международном исследовании [30]. В нем авторы проводили сравнение эффективности ибрутиниба и хлорамбуцила у пожилых пациен-

тов с ХЛЛ, ранее не получавших специфического лечения. В этом исследовании не было выявлено ни одного случая возникновения АИГА у больных, рандомизированных в группу ибрутиниба, в то время как у 2% больных из группы хлорамбуцила отмечено развитие АИГА.

Суммируя полученные результаты указанных выше исследований, мы видим, что ибрутиниб может успешно применяться для лечения пациентов с ХЛЛ, отягощенным аутоиммунными осложнениями.

К сожалению, механизмы воздействия ибрутиниба на иммунодефицит, сопровождающий ХЛЛ, до сих пор не изучены. Доклинические данные, опубликованные Honigberg с соавт. в 2010 г., продемонстрировали эффективность препарата на животных моделях с аутоиммунными заболеваниями [31]. Предполагается, что ибрутиниб может быть использован более широко в качестве иммуномодулятора.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

История пациента Ш., 1968 г.р., приводится нами в качестве примера успешного лечения рецидива хронического лимфолейкоза, отягощенного аутоиммунными осложнениями.

Впервые изменения в анализах крови были выявлены у больного в августе 2013 г. При дообследовании установлен диагноз: В-ХЛЛ, В стадия по Binet. При осмотре отмечалась генерализованная лимфаденопатия (увеличены все группы периферических лимфатических узлов, максимальные размеры до 3–4 см). В анализе периферической крови: лейкоциты $17 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 149 г/л, эритроциты $4,78 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты $220 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 80%. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, множественные увеличенные лимфоузлы средостения с максимальными размерами до 2 см; в брюшной полости – селезенка нормальных размеров, измененные лимфатические узлы. При гистологическом исследовании биопсированного шейного лимфоузла: опухолевый субстрат представлен мелкими лимфоидными клетками с округлыми ядрами и слегка неправильной формы ядрами, комковатым хроматином, примесью крупных клеток с морфологией параиммунобластов. Иммунофенотип клеток периферической крови: CD19+CD5+CD23+CD38-

В качестве терапии 1-й линии была выбрана стандартная схема RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфан). С 17.12.13 по 20.12.13 и с 23.12.13 по 27.01.14 проведено 2 курса иммунохимиотерапии. Учитывая кратковременный эффект (уменьшение размеров лимфоузлов при сохраняющемся лимфоцитозе), проводились другие ритуксимаб-содержащие курсы: 4 цикла R-COP (ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон) – без существенной динамики; 6 курсов R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Констатирована резистентность к лечению: уменьшение размеров периферических лимфоузлов до 20–25 мм (около 5%), увеличение размеров селезенки до 140×67 мм по сравнению с исходными 102×53 мм, в клиническом анализе крови – лейкоциты $16 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 77%,

тромбоциты $167 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 139 г/л. Пациенту был начат следующий этап лечения по программе RB (ритуксимаб, бендамустин), который пришлось прервать в мае 2015 г. после 3-го курса в связи с развитием АИГА: гемоглобин 55 г/л; положительная прямая проба Кумбса. После купирования гемолитического криза (преднизолон 1 мг/кг) возобновлена ХТ по программе RB (всего 5 курсов), закончена 09.10.2015 г.

В связи с непрерывно-рецидивирующим течением заболевания, недостаточным эффектом, развитием резистентности к химиотерапии пациент был направлен на консультацию в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России 27.10.15 г.

При дообследовании: состояние средней тяжести, обусловленное опухолевой интоксикацией. Субфебрилитет. Генерализованная лимфаденопатия (подчелюстные, шейные, окологлобальные, паховые до 2 см; мышечные – до 3 см). Печень – по краю реберной дуги. Селезенка +2 см из-под реберной дуги. В анализе крови: гемоглобин 125 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты 1,5%, тромбоциты $172 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $7,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 50%. Биохимический анализ крови: общий белок 67,6 г/л, глобулины 23,8 г/л, общий билирубин 15,5 мкмоль/л, ЛДГ 822 Е/л, креатинин 113 мкмоль. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости: селезенка 158×62 мм; измененные лимфоузлы: в области ворот печени до 51×29 мм, в проекции малого сальника до 40×20 мм, мезентериальные до 30×15 мм, забрюшинные до 25×14 мм, подвздошные справа до 30×24 мм, подвздошные слева до 31×21 мм, в воротах селезенки до 13×10 мм. При компьютерной томографии органов грудной клетки – увеличение внутригрудных лимфоузлов, макс до 30,5 мм (бифуркационные). ПЦР: вариант без мутаций генов IgG VH. FISH-исследование с ДНК зондами: делеции 17p13 (TP53), 11q22 (ATM), 13q14, трисомия 12 хромосомы выявлены не были. Прямая проба Кумбса положительная; титр 1:2.

Таким образом, подтвержден диагноз: В-клеточный хронический лимфолейкоз, В стадия. Высокий риск. Состояние после множественных курсов ПХТ. Непрерывно рецидивирующее течение.

Учитывая неблагоприятный прогноз, формирование химиорезистентности опухоли, исчерпанность возможностей стандартных режимов химиотерапии, с 20.11.15 г. начата терапия ибрутинибом в редуцированной (280 мг/сут) дозе в связи с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации до 66 мл/мин и эпизодом АИГА в анамнезе.

При контроле через 2 недели после начала терапии: состояние пациента удовлетворительное, стабильное. Переносимость лечения хорошая. Температура нормальная. Видимых очагов инфекции и нежелательных явлений нет. Отмечена полная регрессия периферических лимфоузлов, нормальные размеры печени и селезенки. В ОАК: гемоглобин: 129 г/л; эритроциты: $4,20 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты: $182,00 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты: $30,00 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови – нормализация уровня креатинина (84 мкмоль/л), снижение ЛДГ до 475 Е/л.

На 25-й день терапии (14.12.2015г) пациент обратился с жалобами на субфебрилитет, насморк, сухой кашель. При осмотре – кожный геморрагический синдром в виде петехиальных высыпаний в области нижних конечностей. Периферические лимфоузлы, печень и селезенка – нормальных размеров. ОАК: гемоглобин: 111 г/л; тромбоциты: $7,00 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты: $41,80 \times 10^9/\text{л}$.

С учетом развития острой респираторной вирусной инфекции с 14.12.15 г. ибрутиниб был временно отменен, проводилась симптоматическая терапия (дицинон, иммуноглобулин для внутривенного введения, антибактериальная терапия – моксифлоксацин).

При контроле через 1 неделю (22.12.16): ОАК: гемоглобин 86 г/л; эритроциты $2,58 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты: 0; лейкоциты $7,00 \times 10^9/\text{л}$. Выраженный кожный геморрагический синдром.

Таким образом, при оценке эффективности через 25 дней терапии ибрутинибом мы отмечали хороший противоопухолевый эффект в виде улучшения самочувствия пациента, полной регрессии периферических лимфоузлов, сокращения размеров селезенки, но в то же время – нежелательные явления: ОРВИ, гематологическую токсичность (тромбоцитопению 4 ст. с кожным геморрагическим синдромом в виде петехиальной сыпи преимущественно в области нижних конечностей и анемию 2 ст.). При дополнительном обследовании выявлены антитромбоцитарные антитела – 690% (норма до 200%) и положительная прямая проба Кумбса, титр 1:4 – 1:8, т. е. диагностирован синдром Фишера – Эванса (аутоиммунная гемолитическая анемия в сочетании с иммунной тромбоцитопенией). Начата глюкокортикостероидная терапия (преднизолон из расчета 1 мг/кг) с 22.12.2015 г. на фоне сопроводительной терапии.

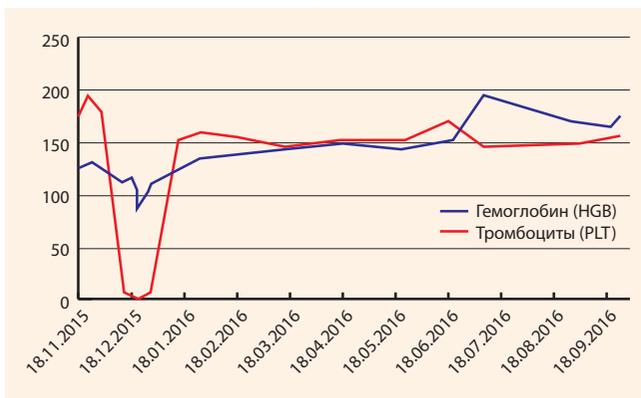
28.12.15 (7-й день терапии преднизолоном): состояние удовлетворительное. Видимых очагов инфекции нет. Т-норма. Пальпируется увеличенный шейный лимфоузел слева до 2 см. Единичные петехии в области нижних конечностей. Печень и селезенка нормальных размеров. ОАК: гемоглобин: 100 г/л; эритроциты: $2,95 \times 10^{12}/\text{л}$; лейкоциты: $21,00 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты: $147,00 \times 10^9/\text{л}$. Прямая проба Кумбса положительная; титр 1:2.

В связи с прогрессией ХЛЛ (увеличение шейного л/у слева до 2 см) с 30.12.2015 г. был возобновлен прием ибрутиниба в терапевтической дозе 420 мг/сут (3 капсулы 120 мг/сут) на фоне преднизолона и сопроводительной терапии под контролем анализов крови.

15.01.2016 (25-й день терапии преднизолоном) в анализах крови: гемоглобин 126 г/л; эритроциты $3,90 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты $153,00 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты $37,30 \times 10^9/\text{л}$; прямая проба Кумбса положительная, титр 1:2. Анемический синдром купирован. Начато постепенное снижение преднизолона вплоть до полной отмены. Суточная доза ибрутиниба 420 мг/сут ежедневно.

При рестадировании через 6 мес. терапии ибрутинибом – переносимость лечения удовлетворительная, перерывов в лечении, за исключением указанных выше, не было, полностью купированы аутоиммунные осложнения, т. е. достигнута частичная ремиссия заболевания (гемоглобин 153 г/л; эритроциты $5,0 \times 10^{12}/\text{л}$; тромбоциты

Рисунок. Динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов на фоне терапии ибрутинибом



172,00 × 10⁹/л; лейкоциты 17,00 × 10⁹/л лф 52%; отрицательная прямая проба Кумбса). При УЗИ органов брюшной полости: селезенка 123 × 49 мм; измененные лимфоузлы в проекции малого сальника до 21 × 12 мм, единичные; все периферические лимфоузлы (шейные, надключичные, подмышечные, паховые) макс. до 1,5–2 см, без усиления кровотока. Коагулограмма: нормакоагуляция. Агрегация тромбоцитов с АДФ – 78%, с коллагеном – 67%.

Через 12 мес. терапии ибрутинибом достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия (без оценки МОБ): по

данным УЗИ ОБП и периферических лимфоузлов селезенка 126 × 72 мм, измененные лимфоузлы не визуализируются. В ОАК: гемоглобин 166 г/л; эритроциты 5,1 × 10¹²/л; тромбоциты 153,00 × 10⁹/л; лейкоциты 7,0 × 10⁹/л; лф 35%. Б/х: ЛДГ 219. Отмечалось отсутствие аутоиммунных осложнений (прямая проба Кумбса отрицательная).

На рисунке изображены колебания уровней гемоглобина и тромбоцитов на фоне лечения ибрутинибом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЛЛ – наиболее распространенный вид лейкоза взрослых. Существуют значительные трудности лечения пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением ХЛЛ. Резистентность к химиотерапии, ограниченность возможностей при данных обстоятельствах приводят, как правило, к неблагоприятному прогнозу. Однако достижения в области клинических исследований, и в частности появление ингибиторов тирозинкиназы Брутона, предоставляют новые возможности для пациентов из группы высокого риска.

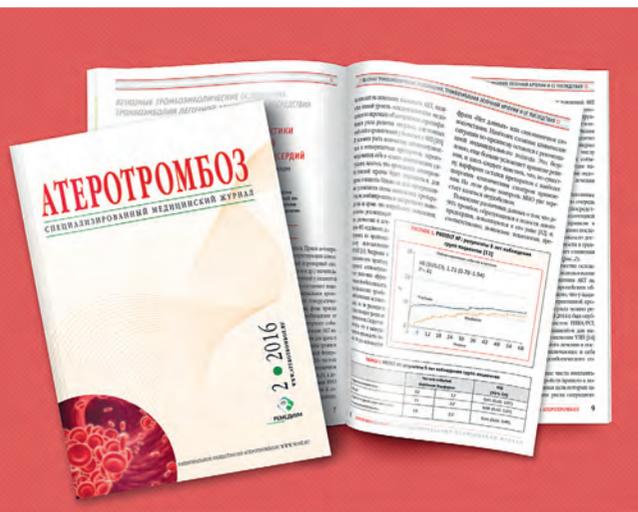
Внедрение ингибиторов В-клеточного рецептора в повседневную клиническую практику диктует острую необходимость в получении дополнительной информации о взаимосвязи между таргетной терапией и аутоиммунными осложнениями, ассоциированными с ХЛЛ, частота которых, по данным различных авторов, составляет около 25% случаев.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

Развитие гемолиза при ХЛЛ чаще всего не удается связать с какими-либо провоцирующими моментами, хотя у ряда больных эпизоды аутоиммунного гемолиза эритроцитов и/или тромбоцитов повторно возникают в период инфекционного заболевания.

Имеющиеся на сегодняшний день наблюдения свидетельствуют о том, что развитие гемолиза на фоне лечения ибрутинибом является скорее выражением активности самого ХЛЛ, чем побочным действием препарата. Показано, что АИГА в анамнезе пациентов не является противопоказанием для назначения ингибиторов тирозинкиназы Брутона [32].

В настоящее время лозунг «не навреди» мы считаем по-прежнему актуальным при выборе программы терапии ХЛЛ. Желание получить более ранний эффект за счет увеличения дозы препаратов либо использования новых комбинаций лекарственных средств нередко таит риск развития серьезных осложнений, что при хроническом лимфолейкозе совершенно неоправданно,

поскольку основная цель терапии пациентов с ХЛЛ – социальная компенсация больных с сохранением ими привычного образа жизни и по возможности трудоспособности.

Необходимо обращать внимание на нежелательные явления и учиться работать с ними, сопоставляя эффективность лекарственных препаратов с профилем их безопасности.

Наш опыт применения ибрутиниба показал высокую эффективность при лечении рефрактерного ХЛЛ, отягощенного аутоиммунными осложнениями, достижение быстрого ответа, хорошую переносимость и низкую степень токсичности. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи опухолевого и иммунного компонентов ХЛЛ с целью улучшения нашего понимания данной проблемы и успешного ее решения.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia – Then and now. *Am J Hematol*, 2016; 91(3): 330-40. doi: 10.1002/ajh.24282.
- Nicholas NS, Apollonio B, Ramsay AG. Tumor microenvironment – driven immune suppression in B-cell malignancy. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(3): 471-82. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.003.
- Best OG, Crassini K, Freeman JA, Mulligan S. CLL Australian Research Consortium. The clinical significance of hypogammaglobulinemia and serum immunoglobulin G subclass deficiency in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(9): 729. doi: 10.3109/00365548.2013.809477.
- Riches JC, Gribben JG. Understanding the immunodeficiency in chronic lymphocytic leukemia: potential clinical implications. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2013, 27(2): 207-35. doi: 10.1016/j.hoc.2013.01.003.
- Dearden C. Disease – specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: 5-406.
- Feng M, Chen JY, Weissman-Tsukamoto R, Volkmer JP, Ho PY, Mc Kenna KM, et al. Macrophages eat cancer cells using their own calreticulin as a guide, Roles of TLR and Btk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015 Feb 17, 112(7): 2145-2150.
- Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, and Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*, 2011, 96(5): 752-761. doi: 10.3324/haematol.2010.036152.
- Visco C, Ruggeri M, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, 111(3): 1110-6.
- Dührsen V, Augener W, Zwinger T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol*, 1987, 67(2): 235-9.
- Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 2006, Apr, 33(2): 230-239.
- Mauro FR, Foa R, Cerretti R, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood*, 2000 May 1, 95(9): 2786-2792.
- Byrd J, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 32-42. doi: 10.1056/NEJMoa1215637.
- Kil LP, de Bruijn MJ, van Hulst JA, Langerak AW, Yuvaraj S, Hendriks RW. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res*, 2013, 3(1): 71-83.
- Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 2012, 30(23): 2820-2. doi: 10.1200/JCO.2012.43.3748.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015, 125(16): 2497-506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. RESONATE Investigators. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
- Savchenko VG ed. Programs of treatment of disease of the blood system: the Collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Moscow: Practice, 2012.
- Emma D. Dreeks. Ibrutinib: a review in chronic lymphocytic leukemia. *Drugs*, 2017, 77: 225-236. doi: 10.1007/s40265-017-0695.
- Montillo M, O'Brien S, Tedeschi A, Hillmen P, Dearden C, Gill D, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia and Immune Mediated Thrombocytopenia in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Vs Ofatumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Including a Case Report. *Blood*, 2014 Dec 06, 124(21): 5654-5654.
- Maura F, Visco C, Falisi E, Reda G, Fabris S, Agnelli L, et al. B-cell receptor configuration and adverse cytogenetic are associated with autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia. *American journal of hematology*, 2013 Jan, 88(1): 32-36.
- Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leukemia & lymphoma*, 2009 Aug, 50(8): 1261-1268.
- Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood*, 2005 Mar 1, 105(5): 2007-2015.
- Centola M, Lin K, Sutton C, Berenson JR, Kunkel LA, Rosen L, et al. Production of antierythrocyte antibodies by leukemic and nonleukemic B cells in chronic lymphocytic leukemia patients. *Leukemia & lymphoma*, 1996 Feb, 20(5-6): 465-469.
- Manda S, Dunbar N, Marx-Wood CR, Danilov AV. Ibrutinib is an effective treatment of autoimmune hemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2015, 170: 734-736.
- Bernard RSt, Hsia CC. Safe utilization of ibrutinib with or without steroids in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*, 2015, 94: 2077-2079.
- Molica S, Levato L, Mirabelli R. Chronic lymphocytic leukemia, autoimmune hemolytic anemia and ibrutinib: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57: 735-737.
- Cavazzini F, Lista E, Quaglia FM, et al. Response to ibrutinib of refractory life-threatening autoimmune hemolytic anemia occurring in a relapsed chronic lymphocytic leukemia patient with 17p deletion. *Leuk Lymphoma*, 2016 March, 21: 1-4.
- Vitale C, Ahn IE, Sivina M, Ferrajoli A, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica*, 2016 March, 24, pii: haematol.2015.138289.
- Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2016 February, 30: 346-350.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2015 December, 73: 2425-2437.
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, Li S, Pan Z, Thamm DH, Miller RA, Buggy JJ. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in model of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 13075-13080.
- Molica S, Polliak A. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with chronic lymphocytic leukemia in the current era of targeted therapy. *Leukemia Research*, 2016 November, 50: 31-36.