

Alogenní transplantace krvetvorných buněk a buněčná terapie u CLL

Veronika Válková

Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha

Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF Univerzity Karlovy, Praha

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je považována za jedinou potenciálně kurativní léčebnou modalitu u pacientů s CLL. Tato metoda je však provázena vysokou morbiditou i mortalitou a dlouhodobé přežití bez známek nemoci lze očekávat jen zhruba u třetiny pacientů. V posledních letech byly do běžné praxe zavedeny nové léky – inhibitory signálních drah, které významným způsobem zlepšily výsledky léčby u pacientů s CLL. Přestože pravděpodobně nemají kurativní potenciál, mohou nabídnout dlouhodobou kontrolu nemoci s velmi dobrou kvalitou života. Další novou atraktivní možnost představuje léčba pomocí T-lymfocytů s geneticky upraveným chimerickým antigenním receptorem (CAR-T cells). Jedná se, stejně jako v případě alogenní transplantace, o formu adoptivní imunoterapie, v tomto případě však jde o léčbu cílenou, bez rizika komplikací spojených s reakcí štěpu proti hostiteli. Pro dosažení optimálních výsledků bude zapotřebí nalézt ideální algoritmus kombinace všech výše uvedených léčebných možností.

Klíčová slova: alogenní, CLL, kinázové inhibitory, CAR-T.

Allogeneic hematopoietic cell transplantation and cellular therapy in CLL

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is considered to be the only potentially curative treatment for CLL patients. However, this method is burdened with high morbidity and mortality, and long-term survival without evidence of disease can be expected in about one-third of patients. In recent years, new drugs – signaling pathway inhibitors have been introduced that have significantly improved outcomes in CLL patients. Although they probably do not have a curative potential, these drugs can offer long-term disease control with very good quality of life. Another new attractive treatment option is the application of T-lymphocytes with genetically engineered chimeric antigenic receptor (CAR-T cells). As in the case of allogeneic transplantation, this is the form of adoptive immunotherapy, but CAR-Ts treatment is targeted without the risk of complications associated with graft versus host disease. In order to achieve optimal results, it will be necessary to find the accurate algorithm for combining all of the above mentioned treatment options.

Key words: allogeneic, CLL, kinase inhibitors, CAR-T.

Úvod

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-HSCT) je považována za jedinou potenciálně kurativní léčebnou modalitu u pacientů s CLL. Základním léčebným principem je navození tzv. graft-versus leukemia (GVL) efektu (reakce štěpu proti leukemii), který v podstatě představuje formu nespecifické imunoterapie, jedná se o polyklonální imunitní reakci proti mnoha nedefinovaným antigenům. Podstatou

GVL efektu je rozpoznání rozdílných major nebo minor histokompatibilních antigenů nebo tumor specifických antigenů, které vyvolá aktivaci T-lymfocytů (v různé míře též NK-buněk, B-lymfocytů) a následnou eliminaci cílových struktur. Problém je, že většina rozpoznávaných antigenů je široce distribuována v oblasti různých tkání (nejsou tumor-specifické). Tato forma imunitní reakce tedy většinou probíhá současně s tzv. graft-versus host disease (GVHD, reakce ště-

pu proti hostiteli), která může být zdrojem různě těžkého multiorgánového postižení. Vzhledem k potenciálně vysoké peritransplantační morbiditě a mortalitě je tedy zapotřebí důkladného zvážení pro a proti argumentů k provedení alo-HSCT. Na základě identifikace nejzásadnějších prognostických markerů a výsledků studií s použitím chemo-imunoterapie, vydala v roce 2007 evropská transplantační společnost (EBMT) doporučení k provedení alo-HSCT u pacientů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Veronika Válková, CSc., veronika.valkova@uhkt.cz

Ústav hematologie a krevní transfúze, U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(3): 102–106

Článek přijat redakcí: 14. 3. 2019

Článek přijat k publikaci: 22. 4. 2019

Tab. 1. Přehled recentních studií alo-HSCT u CLL

	EBMT data (3)	GCLLSG CLL3X trial (4)	Haplo-SCT EBMT (10)	Britská studie (23)	Data ČR (5)
Počet pacientů	2 589	90	117	143	224
Režim myeloablativní / RIC	595/1 994	0/90	68/49	15/128	43/181
Dárci IS/MUD	1 320/jiný	36/54	haplo	53/74	69/155
Medián sledování (měsíce)	40	116	38	66	60
PFS v 5 letech	28 % v 10 letech	34 % v 10 letech	30 %	22 %	32 %
OS v 5 letech	35 % v 10 letech	51 % v 10 letech	38 %	43 %	44 %
NRM v 5 letech	40 % v 10 letech	20 % v 10 letech	44 %	34 %	40 %
Akutní GVHD gr. 2–4	NA	45 %	32 %	38 %	55 %
Chronická GVHD	NA	73 % ve 2 letech	NA	52 %	48 %

IS – identical sibling; MUD – matched unrelated donor

s CLL (1). Indikaci k alo-HSCT splňovali pacienti s CLL, kteří byli refrakterní na purinová analoga nebo relabovali do 2 let po léčbě chemo-imunoterapií anebo pacienti s delecí/mutací *TP53* genu. V posledních letech došlo k dramatickému posunu v léčebných algoritmech u pacientů s CLL v souvislosti se zavedením nových léků (inhibitory receptoru B buněk-BCRi, BCL2 inhibitory) a v současné době jsou publikována data dlouhodobých studií s těmito novými léky. Další, novou formu moderní cílené terapie B-lymfoproliferací, představuje léčba pomocí T-lymfocytů s geneticky upraveným chimerickým antigenním receptorem (CAR-T cells). Vzhledem k výše uvedeným novým léčebným modalitám dochází recentně k přehodnocení role alo-HSCT v léčbě pacientů s CLL.

Přehled výsledků alo-HSCT u CLL

První zkušenosti s alo-HSCT u CLL byly publikovány od začátku nového tisíciletí a týkaly se převážně transplantací s myeloablativním přípravným režimem. Přestože byly zaznamenány pozoruhodné výsledky z hlediska dlouhodobé kontroly nemoci, byla tato léčba provázena vysokou toxicitou a byla tudíž vhodná pouze pro mladší, jinak zdravé pacienty (2). Po zjištění, že pro účinnost alo-HSCT má stěžejní význam GVL efekt a nikoliv intenzita chemo/radioterapie, byly do široké praxe zavedeny transplantace s přípravnými režimy s redukovanou intenzitou (RIC). Tato strategie vedla ke snížení morbidit i mortality alo-HSCT u CLL a otevřela cestu širšímu spektru nemocných ve vyšších věkových kategoriích. Po identifikaci prognostických markerů a definici role transplantace u CLL (1), se u této skupiny pacientů stala alo-HSCT standardní indikací. Byla publikována řada prací z různých světových center, které potvrdily účinnost této metody z hlediska dlouhodobé kontroly nemoci

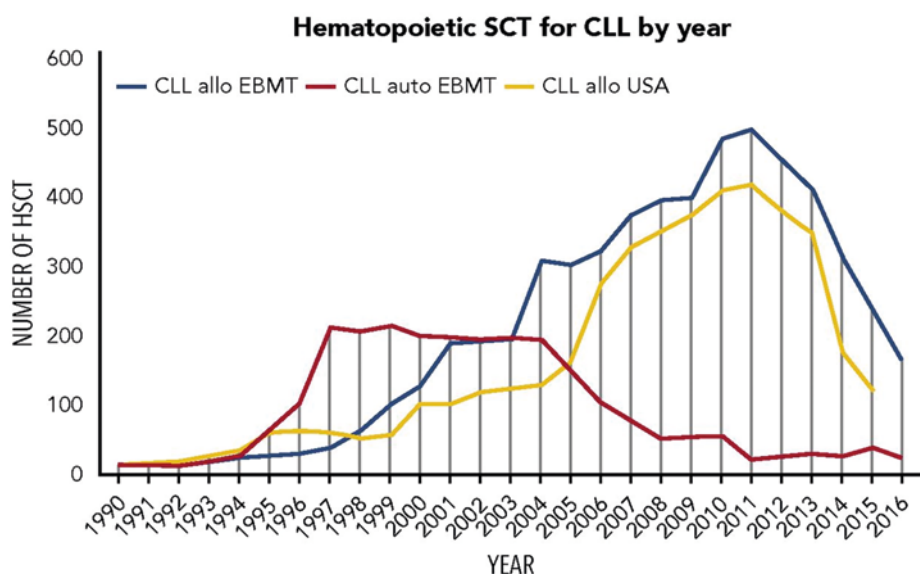
a jejího kurativního potenciálu. Některé z těchto studií nyní dosahují mediánu sledování více než 5 let. Celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS) v 5 letech se pohybuje mezi 45–65 % a 35–45 % resp. (3, 4, 5), přičemž pacienti s *TP53* abnormalitami mají výsledky srovnatelné s ostatními. Mezi nejrizikovější faktory z hlediska výsledku alo-HSCT u CLL patří pokročilý/refrakterní onemocnění v době transplantace (3, 4, 6), zatímco negativita minimální reziduální nemoci (MRN) do 12 měsíců po alo-HSCT je spjata s výrazně nižším rizikem relapsu (4, 7). Základním principem účinnosti alo-HSCT je rozvoj již výše zmíněného GVL efektu, jehož nástup lze dobře demonstrovat u pacientů s rozvojem projevů GVHD – typicky po snížení imunosuprese nebo aplikaci infuze dárcovských lymfocytů (DLI). U těchto pacientů je GVL efekt patrný při monitoraci MRN. U pacientů, u nichž bylo možné pozorovat tento GVL-mediovaný pokles až vymizení MRN, byly pozorovány působivé výsledky – riziko relapsu v 10 letech bylo 12 % (4). Problém však představuje fakt, že právě u pacientů, kde je efekt léčby a dosažení clearance MRN nejlepší (tedy u nichž se předpokládá fungování GVL efektu), dochází většinou zároveň k rozvoji symptomů GVHD. A právě tato komplikace je spojená s vysokou ne-relapsovou mortalitou (NRM) a morbiditou. Díky zavedení šetrnějších přípravných režimů (RIC) a výrazným pokrokům v oblasti podpůrné léčby se podařilo snížit tzv. časnou NRM (do 100 dní), která se aktuálně pohybuje pod 5 %. Problémem však zůstává pozdní NRM, většinou právě v souvislosti s rozvojem GVHD a komplikacemi její léčby. Data z recentně publikovaných studií udávají NRM > 2 letech až 40 % (3, 5, 6). Dosud nejrozsáhlejší retrospektivní studie EBMT (3) u pacientů s CLL léčených alo-HSCT (2 589 pacientů, medián sledování 3,3 roky, velká část pacientů sledována > 5 let) ukazuje, že

NRM zůstává dlouhodobě vyšší u transplantovaných pacientů oproti zdravé populaci a rozdíl se zvyšuje s vyšším věkem. Například 65letý muž, který překročil 5. rok po alo-HSCT bez relapsu, má 3,3x vyšší riziko úmrtí v 5 letech (47 % vs. 14 %) oproti zdravé kontrolní skupině. Je však nutné si uvědomit, že i u pacientů kteří přežijí, je chronická GVHD hlavní příčinou zhoršující kvalitu života až u 25 % z nich (8). V posledních letech se tento aspekt objevuje v publikacích o alo-HSCT jako tzv. GVHD-free, relapse-free survival (GRFS) a ve výše uvedené publikaci (8) bylo pouze 8 % v 6 letech. Srovnatelné výsledky alogenních transplantací u CLL z hlediska použití HLA shodného sourozence nebo HLA shodného nepříbuzného dárce již byly publikovány dříve (9), nově jsou však publikována data, která svědčí pro podobné výsledky i při použití haploidentického dárce (10). Lze tedy předpokládat, že aktuálně je alo-HSCT dostupná téměř pro všechny pacienty. Přehled recentní studií s alo-HSCT u CLL viz tabulka 1.

Alogenní transplantace u CLL v éře nových léků

Zhruba od roku 2015 dochází postupně v léčebném algoritmu u CLL ke změnám. Zásadní převrat v oblasti léčby zde představují nové léky, tzv. inhibitory signálních drah, jako je ibrutinib, idelalisib a venetoclax. Dostupnost těchto léků spolu s jejich vysokou účinností postupně mění kritéria „vysoce rizikové“ CLL a dříve formulované doporučení pro transplantace u CLL z roku 2007 bude nutné revidovat. Již nyní však lze pozorovat trend snížení počtu alo-HSCT u CLL (11) graf 1. Ukazuje se například, že dosud neléčení pacienti s mutací *TP53*, nebo pacienti s časným relapsem po chemo-imunoterapii (CIT) bez nepříznivého cytogenetického nálezu, mají po léčbě ibrutinibem signifikantně lepší prognózu než v éře před ibrutinibem (OS v 5 letech více než 80 % vs. méně než 40 %) (12). Naproti tomu prognóza pacientů, kteří selhali na CIT a u nichž dochází k relapsu na terapii inhibitory signální dráhy 1. linie zůstává špatná. Navíc u významné části pacientů s časnou progresí na léčbě kinázovým inhibitorem dochází k transformaci do Richterova syndromu s velmi špatnou prognózou (13). Prognóza pacientů rezistentních na kinázový inhibitor 1. linie však zůstává horší, i když nedojde k transformaci, odpověď se liší v závislosti na použitém léku 2. linie, ale

Graf 1. Vývoj počtu transplantací u CLL (11)



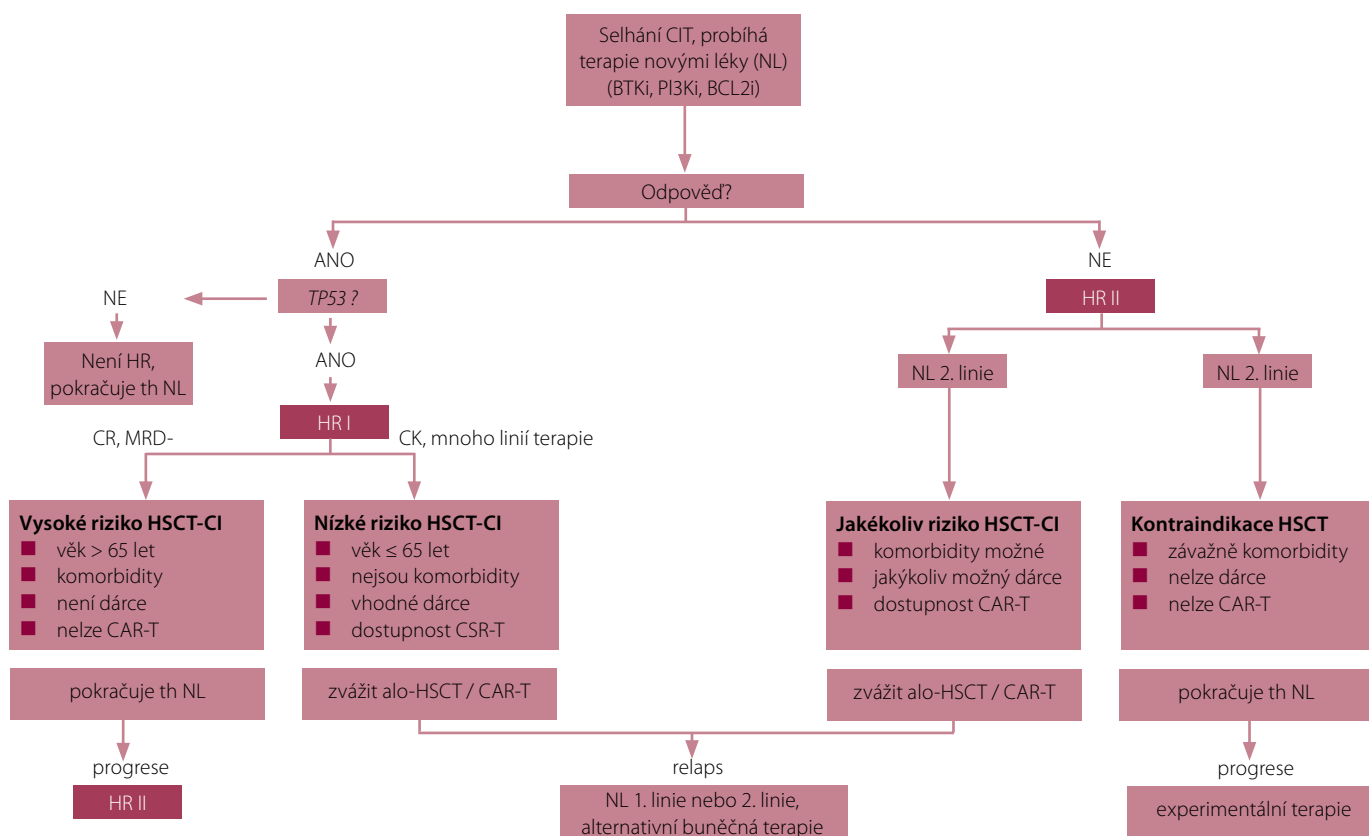
zřídka již dochází k dlouhodobé kontrole nemoci. Nutnost revize léčebného algoritmu pro rizikovou CLL v éře nových léků vedla k vydání nových doporučení pro alo-HSCT u CLL americkou transplantační společností v roce 2016 (14). Pro pacienty se „standard-risk“ CLL (pacienti bez přítomnosti mutace *TP53* a/nebo komplexního karyotypu a/nebo del11q) je alo-HSCT doporučena pouze u pacientů refrakterních nebo relabujících po terapii inhibitory B-buněčného receptoru (BCRi). Pro pacienty s „high-risk“ CLL (přítomnost mutace *TP53* a/nebo komplexního karyotypu) je alo-HSCT doporučena po selhání dvou linií terapie, ať již odpoví nebo ne na 1. linii terapie novými léky. Návrh na novou stratifikaci „vysoce rizikové“ CLL, který zohledňuje použití nových léků a alo-HSCT, byl recentně publikován i v rámci evropských pracovních skupin (ERIC a EBMT) pro CLL (15). Zde jsou definováni pacienti s CLL, high-risk-I = pacienti s abnormalitami *TP53*, kteří selhali na CIT, ale odpoví na 1. linii nových léků (BCRi nebo BCL2i) a pacienti s CLL, high-risk-II = pacienti, kteří bez ohledu na *TP53* selhali na CIT i na terapii novými léky 1. linie (BCRi nebo BCL2i) bez ohledu na odpověď na další linii nových léků (graf 2). Nové léky rovněž významně zlepšily možnosti léčby u pacientů, u nichž došlo k relapsu již po alo-HSCT. Recentní data referují o srovnatelných výsledcích pacientů, kteří zrelabovali po alo-HSCT a netransplantovaných nemocných, léčených ibrutinibem (16, 17). Navíc se zdá, že ibrutinib může přímo podporovat GVL efekt. K tomu dochází jednak prostřednictvím inhibice ITK (interleukin-2 inducible kinase), čímž dochází k selektivní depleci

CD4-Th2 populace (aktivace této subpopulace je závislá na ITK na rozdíl od Th1) ve prospěch cytotoxických CD8-Th1 buněk, které jsou zodpovědné za GVL efekt (17). Dalším hypotetickým efektem z hlediska GVL efektu je snížení chronické T-buněčné aktivace (redukce T-buněčné pseudoexhausce). V souvislosti s alo-HSCT je pak nutno rovněž zmínit zcela výjimečné postavení ibrutinibu z hlediska prevence a léčby GVHD. Ibrutinib inhibuje B-buňky pre-germinálního centra a folikulární T-helper (TFH), které hrají významnou roli v rozvoji chronické GVHD. Ve studii byla prokázána účinnost 67 % u pacientů se steroid-refrakterní cGVHD (18) a v srpnu 2017 byl ibrutinib schválen FDA pro léčbu druhé a další linie u pacientů s cGVHD.

Imunoterapie pomocí CAR-T lymfocytů

Novou metodu adoptivní buněčné terapie představují tzv. CAR-T buňky (chimeric antigen receptor-engineered T cells), což jsou T-lymfocyty, které byly ex vivo geneticky upraveny tak, aby exprimovaly chimerický antigenní receptor (CAR) zaměřený proti nádorovému antigenu (19). Výhodou takto vybavených T-lymfocytů je jejich schopnost rozpoznat antigeny nezávisle na jejich prezentaci cestou HLA systému. CAR je konstrukt, který spojuje specifitu monoklonálních protilátek a cytotoxicitu T-lymfocytů. Skládá se z extracelulární domény, která se specificky váže na cílový antigen, transmembránové oblasti a z intracelulární signální domény, která spouští cytotoxickou odpověď. Pro optimální účinnost jsou zapotřebí další kostimulační signály, které jsou nezbytné

k dosažení plně funkční aktivace T-lymfocytů. Podle počtu kostimulačních domén se rozlišují „generace“ CAR. Dodatečná kostimulace druhé a třetí generace CAR zvyšuje protinádorovou aktivitu CAR T-lymfocytů. Čtvrtou generací CAR představují T-buňky nazývané TRUCK (T cells redirected for universal cytokine killing), aktivace těchto CARů spouští produkci a sekreci požadovaného cytokinu, a tím i zničení nádorové buňky cestou několika synergických mechanismů. V současné době se vyvíjí pátá generace CAR, které obsahují zkrácenou doménu cytoplazmatického IL-2 receptoru s vazebným místem pro transkripční faktor STAT3. Nově byly vytvořeny též další varianty výše uvedených CARů, jako jsou duální CARy, split CARy a indukovatelné split CARy, aby se dále zvýšila specifita a kontrola převedených T-buněk. Samotný proces CAR-T buněčné terapie zahrnuje sběr pacientových T-lymfocytů cestou leukaferézy, následně proces selekce, aktivace, inserce CAR použitím lentivirového/retrovirového vektoru nebo transposonu, expanzi těchto upravených buněk a následnou infuzi finálního produktu zpět pacientovi. Takto upravené CAR T-lymfocyty v těle pacienta proliferují a následně rozeznávají a zabíjejí nádorové buňky, které nesou specifický antigen, proti kterému jsou konstruovány. Nezbytnou součástí procesu léčby pomocí CAR-T je rovněž podání lymfodepleční chemoterapie před samotnou aplikací, která má usnadnit jejich engraftment a přežití. Převedené CAR T-lymfocyty mohou přežívat různě dlouhou dobu (měsíce až roky). K hlavním nežádoucím účinkům CAR-T patří syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS), zejména IL-10, IL-6, IFN- γ . Symptomy CRS jsou u většiny pacientů mírné ve formě chřipkových příznaků, u významné části nemocných se však může rozvinout těžký stav s hypotenzí až s multiorgánovým selháním. Závažnost CRS koreluje s vysokou nádorovou náloží v kostní dřeni a dávkami CAR-T. Incidence CRS u CLL je relativně vysoká, kolem 80 %. K dalším nežádoucím účinkům patří zejména neurotoxicita, jejíž mechanismus není zcela jasný, se symptomy ve smyslu deliria, afázie, křečí atd. Naštěstí bývá plně reverzibilní. Mezi další nežádoucí účinky patří protrahovaná aplazie B-lymfocytů s hypogamaglobulinemií a infekce. Klíčovým krokem je volba optimálního cílového antigenu. Ideální by z tohoto pohledu byl antigen, který se vyskytuje pouze na nádorových buňkách, to se však zatím nedaří realizovat.

Graf 2. Návrh role buněčné terapie v terapii CLL, upraveno podle (15)

CIT – chemo-imunoterapie; NL – nové léky; HR – high risk; CK – komplexní karyotyp; HSCT-CI – HSCT comorbidity index

Dobrou alternativu tedy představují antigeny, které jsou silně exprimovány nádorovými buňkami, mají pro jejich funkci klíčový význam a na normálních buňkách buď exprimovány nejsou nebo lze tolerovat jejich zničení. U CLL byly z tohoto pohledu v klinických studiích zkoumány především antigeny CD19 a CD23. Recentní data ukazují, že celková odpověď na léčbu CAR-T u CLL se pohybuje kolem 50–70 %, ale jen asi 25 % dosáhne dlouhodobé remise (20, 21). Data referovaná z jiných studií, například u akutní lymfoblastové leukemie (ALL), jsou výrazně lepší (účinnost až 90 %). Důvodem může být jednak to, že populace ALL pacientů je výrazně mladší, ale rovněž fakt, že u CLL je popisován inhibiční vliv mikroprostředí na aktivaci a proliferaci T-lymfocytů. CAR-T buňky od pacientů s CLL tedy mohou mít sníženou schopnost jak expanze tak likvidace nádorových buněk. Z tohoto pohledu je zvlášť zajímavé postavení ibrutinibu, který svým potenciálem redukce T-buněčné pseudoexhausce může přispět k lepší efektivitě CAR-T. Stejně tak je zajímavou cestou podání upravených alogenních CAR-T-lymfocytů u pacientů s relapsem po alo-HSCT, které nabízí použití „zdravých“ T – buněk bez rizika GVHD (22).

Souhrnně lze říci, že léčba CAR-T má významný léčebný potenciál u pacientů s CLL, včetně těch s vysoce rizikovým onemocněním, relabujících po léčbě novými léky i alo-HSCT. Na rozdíl od alo-HSCT, kde stěžejní GVL efekt představuje polyklonální imunitní reakci proti mnoha nedefinovaným antigenům (s vysokým rizikem dlouhodobých komplikací při GVHD), CAR-T představují cílenou buněčnou terapii, bez rizika GVHD, která může být spojená s bezprostřední, někdy závažnou, ale vesměs úspěšně léčitelnou toxicitou. Do budoucna bude zapotřebí zdokonalení konstruktů CAR, optimalizace zdroje a dávek T-lymfocytů, a nalezení ideálních antigenních cílů. Naděje na zlepšení výsledků by mohla přinést zejména kombinace nových léků a aplikace CAR-T. V současnosti patří použití CAR-T u CLL do kategorie experimentální terapie, ale jistě představuje potenciálně atraktivní alternativu nebo doplněk alo-HSCT.

Závěr

Alogenní transplantace krevetvorných buněk je stále považována za jedinou potenciálně kurativní léčebnou metodu u pacientů s CLL. Je však nutné si uvědomit, že dlouhodobá mortalita spojená s touto metodou je vysoká. NRM ve 2

letech dosahuje až 40 %, nejčastěji v důsledku komplikací spojených s GVHD, jako jsou infekce, orgánové dysfunkce, sekundární malignity atd. Nejrozsáhlejší studie s dlouhodobým sledováním ukazují PFS v 10 letech zhruba 30 %. Naděje na dlouhodobé vyléčení má tedy zhruba třetina pacientů. Důležitým aspektem je však též fakt, že zhruba u 25 % dlouhodobě vyléčených pacientů mají projevy chronické GVHD dopad na kvalitu života. Je možné, že v blízké budoucnosti roli alo-HSCT částečně nahradí nebo doplní léčba pomocí CAR-T. Nové léky (inhibitory signálních drah) přinesly pacientům s CLL velkou naději a přesto, že pravděpodobně nemají kurativní potenciál, nabízejí významné prodloužení přežití s velmi dobrou kvalitou života. Při rozhodování o zařazení alo-HSCT do léčebného algoritmu je tedy nutno zvážit řadu aspektů z pohledu konkrétního pacienta, a to z pohledu rizika NRM (věk, komorbidity), rizika progrese nemoci (biologická povaha nemoci, předchozí linie léčby) a šance na dosažení dlouhodobé kontroly nemoci. U rizikových nemocných je současným léčebným standardem použití inhibitorů signálních drah (BTKi, PI3Ki, BCL2i). Pokud na tuto léčbu pacienti odpoví, alo-HSCT

je nutné zvážit zejména u mladých, fit pacientů. Naopak u starších pacientů s komorbiditami je možné pokračovat v léčbě 1. linie nových léků a v případě selhání pokračovat lékem další linie. Naopak, pokud pacienti neodpoví na léčbu

novými léky, nebo zrelabují, je alo-HSCT nutno zvážit u všech pacientů, kteří nemají zásadní kontraindikaci. Alternativou může být použití CAR-T v rámci klinické studie. Pacienti s transformací do Richtera syndromu jsou indikováni

k alo-HSCT vždy, pokud dosáhnou odpovědi na záchrannou léčbu. Vzhledem k účinnosti nových léků jako „bridging“ k alo-HSCT, ale i u pacientů s relapsem po alo-HSCT, je ideální použití obou léčebným možností kombinovat.

LITERATURA

1. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21(1): 12–17.
2. Toze CL, Galal A, Barnett MJ, et al. Myeloablative allografting for chronic lymphocytic leukemia: evidence for a potent graft-versus-leukemia effect associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(9): 825–830.
3. van Gelder M, Ziaikos D, de Wreede L, et al. Baseline Characteristics Predicting Very Good Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Young Patients With High Cytogenetic Risk Chronic Lymphocytic Leukemia – A Retrospective Analysis From the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(10): 667–675.e2.
4. Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2017; 130(12): 1477–1480.
5. Lysák D, Válková V, Ráida L, et al. Výsledky alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk u chronické lymfocytární leukémie: zkušenosti transplantáčních center v České republice. *Transfuzie a hematologie dnes*. 2018; 24(S2): 28.
6. Schetelig J, de Wreede LC, van Gelder M, et al. Risk factors for treatment failure after allogeneic transplantation of patients with CLL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(4): 552–560.
7. Hahn M, Bottcher S, Dietrich S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(10): 1279–1285.
8. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood* 2010; 116(14): 2438–2447.
9. Michallet M, Sobh M, Milligan D, et al. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia* 2010; 24(10): 1725–1731.
10. van Gorkom G, van Gelder M, Eikema DJ, et al. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(3): 255–263.
11. Gribben JG. How and when I do allogeneic transplant in CLL. *Blood* 2018; 132(1): 31–39.
12. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018; 131(17): 1910–1919.
13. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35(13): 1437–1443.
14. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(12): 2117–2125.
15. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 2018; 132(9): 892–902.
16. Link CS, Teipel R, Heidenreich F, et al. Durable responses to ibrutinib in patients with relapsed CLL after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016 Jan 11.
17. Ryan CE, Sahaf B, Logan AC, et al. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT. *Blood* 2016; 128(25): 2899–2908.
18. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015; 29(10): 2062–2068.
19. Lysák D. Imunoterapie pomocí CAR T-lymfocytů. *Onkologie* 2015; 9(1): 13–18.
20. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD-19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol* 2017; 35(26): 3010–3020.
21. Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med* 2015; 7(303): 303ra139.
22. Brudno JN, Somerville RP, Shi V, et al. Allogeneic T Cells That Express an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Induce Remissions of B-Cell Malignancies That Progress After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Without Causing Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1112–1121.
23. Thompson PA, Stingo F, Keating MJ, et al. Long-term follow-up of patients receiving allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukaemia: mixed T-cell chimerism is associated with high relapse risk and inferior survival. *Br. J. Haematol.*, 2017; 177(4): 567–577.