

化疗联合改良供者淋巴细胞输注并阿扎胞苷维持治疗异基因造血干细胞移植术后复发患者长期缓解1例并文献复习

陶 昊¹, 种南南¹, 董 琳^{2*}

¹山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生学院, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院血液科, 山东 济南

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘 要

供者淋巴细胞输注(donor lymphocyte infusion, DLI)通过诱导移植物抗白血病(GVL)作用, 是目前治疗异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后复发患者有效的策略之一。本文报道了一例14岁CMML移植后血液学复发患者, 接受了CAG方案(注射用盐酸阿柔比星、注射用盐酸阿糖胞苷、G-CSF)化疗后联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员的改良供者淋巴细胞输注(mDLI)治疗, 并在MRD转阴后给予阿扎胞苷(AZA)维持治疗获得了长期缓解。

关键词

供者淋巴细胞输注, 阿扎胞苷, 造血干细胞移植, 复发

Long-Term Remission Achieved by Modified Donor Lymphocyte Infusion Combined with Chemotherapy and Azacitidine Maintenance Therapy in a Patient with Recurrence after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review

*通讯作者。

文章引用: 陶昊, 种南南, 董琳. 化疗联合改良供者淋巴细胞输注并阿扎胞苷维持治疗异基因造血干细胞移植术后复发患者长期缓解 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1536-1543. DOI: 10.12677/acm.2024.143876

Hao Tao¹, Nannan Chong¹, Lin Dong^{2*}

¹Graduate School, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

²Hematology Department, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

Donor lymphocyte infusion (DLI) is one of the effective strategies for the treatment of relapsed patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) by inducing graft-versus-leukemia (GVL). This article reported a 14-year-old patient with hematological relapse after CMML transplantation. He received CAG regimen (aclarbucin hydrochloride for injection, cytarabine hydrochloride for injection, G-CSF) chemotherapy combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilization modified donor lymphocyte infusion (mDLI) treatment, and maintenance treatment with azacitidine (AZA) after MRD negative conversion achieved long-term remission.

Keywords

Donor Lymphocyte Infusion, Azacitidine, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Recurrence

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)及其所产生的移植抗白血病(GVL)效应是治疗血液系统恶性疾病最重要、最基本的部分。尽管 allo-HSCT 取得了显著的成功,但复发似乎是当前移植后治疗失败和死亡的最重要原因,尤其是在高危患者中。复发后肯定有疗效的方法有限,供者淋巴细胞输注(DLI)通过诱导移植物抗白血病(GVL)作用,是目前治疗移植后复发有效的策略之一。但是会增加能够危及生命的 GVHD 的风险,目前有部分方法可以明显减少 GVHD 的发生率,对于其效果本文做了一些总结。

AZA 的抗白血病作用和免疫调节特性与 DLI 相结合可以进一步增加对残余白血病细胞的免疫应答[1]。有相关研究对 HSCT 时高危患者使用了低剂量的 AZA 和 DLI 进行预防性治疗,发现可以有效降低移植术后复发的风险[2]。但是对于 HSCT 后复发的患者 DLI 是否需要加用 AZA 维持治疗缺乏相关研究。本例患者在 HSCT 后血液学复发后使用了 CAG 方案化疗联合 mDLI,后给予 AZA 维持治疗获得了长期缓解。为 HSCT 复发后患者 DLI 治疗后是否应用去甲基化药物维持治疗提供了有效的证据。

2. 资料与方法

2.1. 患者移植前资料

患者 14 岁男性,2018 年因“口角疼痛 10 天,水泡伴红斑 3 天”入院,血细胞分析:幼稚细胞 0.07,白细胞计数 $8.35 \times 10^9/L$,单核细胞百分比 0.230,中性粒细胞计数 $3.42 \times 10^9/L$,单核细胞计数 $1.92 \times 10^9/L$,红细胞计数 $3.98 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 106.0 g/L,血小板计数 $293 \times 10^9/L$;骨髓细胞学(见图 1):骨髓增生

明显活跃,粒:红 = 8.9:1;粒系增生明显活跃,成熟阶段比例减低,以上各阶段比例增高,其中原始粒细胞占 5.5%,嗜碱性粒细胞比例亦增高;淋巴细胞减低,形态大致正常,单核细胞比例明显升高。骨髓流式可见 4.06%异常髓系原始细胞及 15.99%幼稚单核细胞。骨髓活检:骨髓增生极度活跃,呈填塞性。粒红系比例增大,粒系增生占绝对优势。粒系各阶段细胞均可见,幼稚阶段细胞增生,CD34 部分阳性,CD117 部分阳性,部分中晚幼粒系细胞散在分布。少量中晚幼红系细胞散在分布。部分巨核细胞散在分布,幼稚单圆核、小巨核易见。凋亡细胞及核分裂像易见。可见少量含铁血黄素沉着。纤维组织增生,网织纤维染色:阳性(2+)。组织学图像符合 CMML,建议结合临床及其它实验室检查。白血病相关融合基因阴性;白血病相关 22 种突变基因 NGS 筛查:检测到 SF3B1:NM_012433:exon15:c.A2098G:p.K700E 基因位点突变;TET2 SNP。染色体:正常核型。腹部 CT 示肝大,脾大。FAB 分型:发育异常型 CMML (MD-CMML);WHO 分型:CMML-1;CPSS-mol 评分 1 分,中危 1;MMM 评分 4 分,中危 2。

2.2. 外周血干细胞动员、采集与输注

供者女,21 岁,为患者姐姐,HLA10/10,接受 G-CSF 动员,经费森尤斯血细胞分离机行外周血造血干细胞采集,经 32 次循环,200 分钟,总过血量 10,000 mL,共采集外周血干细胞悬液 220 mL。于 2019.09 输注干细胞共 217 mL,按患者 34 kg 公斤体重计算,共输注 MNC $19.8 \times 10^8/\text{kg}$,CD34 $7.9 \times 10^6/\text{kg}$ 。

2.3. 预处理方案

采用改良的白消安/环磷酰胺(BU/CY)方案:FLU 30 mg/m² d-6 到 d-4,IDA 15 mg/m² d-6 到 d-4,BU 0.8 mg/kg·q6h d-9 到 d-7,CY 40mg/kg d-3 到 d-2,ATG 2.5 mg/kg d-3,-2,同时给予抗排异、预防 VOD、保肝、护胃、止吐、水化、碱化等对症处理。

2.4. 并发症的处理

预处理期间黏膜炎较重,合并胃粘膜出血,给予核黄素、奥曲肽等对症治疗。出现粒细胞缺乏伴发热,肺部细菌和真菌感染,先后给予比阿培南、万古霉素、替加环素、伏立康唑等抗感染治疗,同时细胞因子促进造血,输注血制品等对症保护,MMF、CSA、MTX 等预防 GVHD,更昔洛韦等抗病毒治疗,奥美拉唑护胃、天晴甘美保肝等治疗。

2.5. 移植后评估

+14 d 白细胞植入,+16 d 血小板植入,供受双方血型相合,+22 天 STR 提示 100%植入,无 GVHD 表现,+40 d 复查骨髓细胞学:成熟单核细胞 7%;MRD:单核细胞占有核细胞 11.22%,幼稚单核细胞占有核细胞 3.1%。评估为 CR。

2.6. 复发资料

患者定期复查,于+95 d 检查示移植后复发,血细胞分析:幼稚细胞 0.01,白细胞计数 $1.26 \times 10^9/\text{L}$,单核细胞百分比 0.370,中性粒细胞计数 $0.21 \times 10^9/\text{L}$,淋巴细胞计数 $0.55 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 101.0 g/L,血小板计数 $64 \times 10^9/\text{L}$,骨髓细胞学示单核细胞比例明显升高,占 32.5%,其中幼稚单核占 11.5%;MRD:单核细胞占有核细胞 31.49%,幼稚单核细胞占有核细胞 11.92%,STR 47.4%。

2.7. 复发后治疗

移植后+95 d 提示复发后,于+100 d 行 CAG 方案(注射用盐酸阿柔比星 15 mg iv qd d1-4、注射用盐酸阿糖胞苷 15 mg iH q12h d1-5、重组人粒细胞刺激因子注射液 300 ug iH qd d1-5)治疗,化疗药物停止 3 个半衰期后,于+106 d 给予 mDLI (分三次递增式输注)治疗,未进行常规 GVHD 预防,+458 d 给予阿扎

胞苷(100 mg iH qd d1-5, 周期 28 天)维持治疗, 共治疗 5 个周期。

2.8. 供者淋巴细胞输注

供者接受 G-CSF 动员, 经费森尤斯血细胞分离机行外周血细胞采集, 经 32 次循环, 200 分钟。总过血量 10,000 mL, 采集外周血细胞悬液 182 mL 冻存, 于+106 d, +113 d, +120 d 分别输注 MNC $1 \times 10^7/\text{kg}$ 、 $3 \times 10^7/\text{kg}$ 、 $1 \times 10^8/\text{kg}$ 。

2.9. 结果

+123 d 患者出现 3 级 aGVHD, 全身皮肤处散在皮疹, 颜色稍红, 瘙痒不明显, 未诉疼痛, 皮疹处无化脓及脱屑, 复查 STR 51.6%、MRD 阴性, 给予吗替麦考酚酯、环孢素、甲泼尼龙、芦可替尼等治疗后症状缓解, +161 d STR 100%、MRD 阴性, 评估病情为 CR。后给予阿扎胞苷维持治疗, 定期复查 STR 100%、MRD 持续阴性, 目前仍在持续随访中, 自确诊至完稿, 患者已生存 55 个月。

3. 讨论

本例患者采用 G-CSF 动员采集 DLI 即修正的供者淋巴细胞(MDLI), 动员后的 PBSCs 富含更多的 CD34+、CD14+、CD3+细胞以及 Th1 分化为 Th2 的细胞因子[3]。Corina 等人进行了一项回顾性分析来评估 G-CSF 动员的 DLI 的作用, 44 例患者接受传统 DLI 或 G-CSF-DLI 来预防和治疗复发或建立异源 HCT 后的全供体嵌合。G-CSF-DLI 患者队列显示, 有向完全供体嵌合的转化且复发或疾病进展的发生率较低, 而 GVHD 的发生率没有显著增加[4]。研究发现低剂量单个核细胞可能降低 DLI 后 GVHD 的发生率, 增加总生存率而不影响总有效率。递增式 DLI 治疗后 GVHD 的发病率及危害程度要小于一次输注, 即使接受剂量相同, 递增剂量组的 GVHD 发病率仍低于一次输注[5]。

3.1. DLI 的时机、剂量与并发症

移植后复发治疗方案有血液学复发后治疗、抢先治疗和复发的预防[6]。并且相比抢先性供者淋巴细胞输注, 预防性供者淋巴细胞输注组具有更低的 3 年复发率(25.3% vs 36.7%, $P = 0.02$)和更高的无进展生存率(63.4% vs. 53.0%, $P = 0.026$) [7]。移植后血液学复发患者一旦诊断明确, 应停用免疫抑制剂并尽早开始治疗[8]。DLI 的剂量与 GVHD 的风险相关, 给药 T 细胞大于 $1 \times 10^8/\text{kg}$ 风险可达 50%, 而给药 T 细胞小于 $1 \times 10^7/\text{kg}$ 风险可低至 10% [9]。DLI 可以增强 GVL 效应, 但有并发能够危及生命的 GVHD 的风险, 目前有部分方法可以明显的减少 GVHD 的发生率, 遗憾的是还未做到与 GVL 效应的完全分离。据报道, 急性和慢性移植物抗宿主病的发病率分别为 32%和 38%, 预防性 DLI 比治疗性 DLI 与移植物抗宿主病的发生率低, 分别为 56%和 80%。此外, Frey 等发现急性和慢性移植物抗宿主病的发病率分别在 40~60%和 33~61%之间, 死亡率为 6~11%, 尽管 GVHD 的风险相对较高, 但死亡风险仍然较低[10]。短期免疫抑制剂包括 CsA 或 MTX 等, 可以有效的预防以及控制 GVHD 的发生, 需依供者类型和既往 GVHD 情况调整方案。同胞 HLA 相合者 DLI 后应用 MTX 共 4 周, 每周 1 次, 每次 10 mg; 单倍型移植患者, 如复发前无重度 GVHD, 应用 CsA 3 周, 之后无 GVHD 开始减量继之以 MTX 3 周, 用法如上; 如复发前曾有重度 GVHD, 应用 CsA 6 周, 4 周时无 GVHD 即开始减量, 至 6 周停药; 若为同胞 HLA 全相合移植, 递增式 DLI 不一定常规作 GVHD 预防[8]。DLI 后并发血细胞减少的发生率约为 20~40%, 死亡率为 5%, 主要因素为宿主残留造血细胞的比率与供者源造血功能的恢复, 常见的死亡原因为感染和出血。

3.2. 其他的 DLI 方法

DLI 的应用类型及方法有很多, 主要针对如何减少细胞毒性对正常组织的损害、减少 GVHD 的发生、

增强 GVL 效应进行了多种探索,除本例患者采用的 G-CSF 动员的 DLI、递增式 DLI 输注外,还有 CD8+T 细胞去除的 DLI、HSV-TK 转导的 T 细胞治疗、照射后的 DLI、去除 α 、 β T 细胞的 DLI 等方式,此外还有 mLSTs、TCR-CD19 等特异性细胞治疗(见表 1)。

在一项前瞻性研究比较预防性 CD8+T 细胞去除的 DLI 与常规 DLI 的使用中,Soiffer 等人发现在 CD8+T 细胞去除的 DLI 组中没有患者发生 GVHD,而常规 DLI 组 67%患者发展为 GVHD,表明使用 CD8+T 细胞去除的 DLI 可以降低 DLI 后 GVHD 的风险[11]。在 Weissinger 的研究中,11 例经 HSV-TK 转导的 T 细胞治疗的患者中,有 2 例出现了 I 级或 II 级 aGVHD。1 例患者发生急性 GVHD II 级,经更昔洛韦治疗成功,证实了 HSV-TK 基因转移通过更昔洛韦治疗控制急性 GVHD 的可行性,并且在大多数患者中转导的细胞持续存在约 2 年,表明转导的细胞能够移植和扩张[12]。Yong-Qiu 的研究纳入了 7 例自体造血干细胞移植后接受 7.5 GyX 线照射的外周单核细胞输注的患者,大多数患者在 DLI 后获得不同程度的缓解,无出现 GVHD 的患者,并且 7.5 Gy 照射后淋巴细胞的增殖受到有效抑制,细胞毒性没有任何显著降低,表明其在降低 GVHD 发生的同时仍可保持良好的 GVL 效应[13]。与 DLI 相比,白血病特异性 T 细胞(leukemia-specific T cells, mLSTs)在体外可选择性识别并杀死表达白血病抗原的细胞,而对移植受体的正常细胞没有活性。在 Lulla 的研究中, mLSTs 输注在 AML/MDS 复发的预防及治疗中显示出初步的良好疗效,尤其是在预防高危患者的复发方面,疗效非常显著,同时也未发生严重的 GVHD。而对于已经复发的 AML/MDS 患者,输注 mLSTs 亦有不俗的疗效,2 例患者出现缓解(其中 1 例 CR, 1 例 PR)[14]。在一定程度上表明 mLSTs 输注对于预防和治疗高危 AML/MDS 患者移植后复发方面具有良好的疗效及安全性。

3.3. DLI 联合化疗

本例患者通过化疗后联合 DLI 治疗,获得了良好的治疗效果,并且后期 AZA 维持治疗做到了长期缓解。化疗联合 DLI 已经成为 HSCT 后复发的有效治疗方法,特别是对血液学复发患者疗效更佳,DLI 前化疗可进一步降低肿瘤负荷,可以减少复发,提高 HSCT 后 MRD 阳性患者的生存率[15]。常见的联合药物有 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂——阿扎胞苷(AZA)/地西他滨、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂——帕比司他/西达本胺等。对于 Ph1 + ALL 患者,有部分报道 DLI 联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物也有不错的效果,例如 Tiribelli 报道了一例移植后复发的耐伊马替尼 Ph1 + ALL 患者,给予了标准剂量的尼洛替尼和每月一次的 DLI 输注的联合治疗,耐受性良好并且达到了完全缓解[16]; Botta 报道了一例 32 岁移植后复发的耐达沙替尼 Ph1 + ALL 患者,给予联合 ponatinib 和 DLI 作为二线治疗后获得了持续的 MRD 阴性[17]。Claiborne 研究了 28 例移植后复发的 AML 或 MDS 患者,并接受 AZA-DLI 治疗,治疗后 1 年总生存期(OS)为 44%;两年的 OS 为 35%,并且在那些达到缓解的患者中,CD4+细胞计数有上升的趋势[18]。BHS 报道了一项前瞻性研究,给予 49 例移植后复发患者序贯低剂量 AZA 和 DLI 治疗,有 17 例(34.7%)达到 6 次 AZA 疗程,4 例患者接受了额外的 AZA 疗程。11 例(22.4%)患者对 AZA 有反应,包括 10 例 CR/CRi 和 1 例 PR [19]。Kalin 等人证实 HSCT 后患者在 DLI 治疗前,单独使用帕比司他或联合低剂量地西他滨进行治疗是可行的,且复发率相对较低[20]。

3.4. 总结

DLI 是移植后复发的主要治疗方法,增强 GVL 效应并降低 GVHD 的发生,是目前探究的主要目的。本例患者通过化疗联合 mDLI 后 MRD 转阴,后给予 AZA 维持治疗后获得了长期缓解。完善化疗方案并且联合 mDLI 有望成为恶性血液病移植后复发的主要治疗手段,目前指南尚未明确 DLI 联合去甲基化药物维持治疗的策略,对于其效果值得进一步探索。

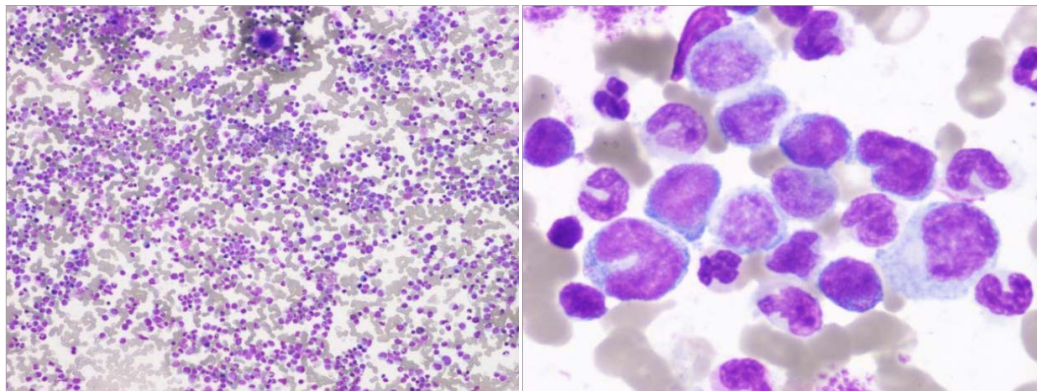


Figure 1. Bone marrow smear (sp × 100), (sp × 1000)
图 1. 骨髓涂片(sp × 100)、(sp × 1000)

Table 1. Summary of DLI after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
表 1. 异基因造血干细胞移植术后 DLI 总结

作者、参考文献和年份	病人数量	DLI 的方法	亚群	年龄中位数 (范围)	疾病	移植类型	急性 GVHD	慢性 GVHD	移植相关死亡率	复发	总体生存
Corina Schneidawind, 2019	44	G-CSF 动员的 DLI	未动员的 DLI (n = 28)	57 (27~71)	AML/ ALL/ MDS/ MPD/ MM/ NHL	MMRD (n = 1) MRD (n = 7) MUD (n = 27) MMUD (n = 9)	8/28 6/16	7/28 7/17	16/28 5/16	15/28 4/16	12/28 11/28
			G-CSF 动员的 DLI (n = 16)	56 (28~67)							
Soiffer, 2002	18	CD8+ T 细胞去除的 DLI	未筛选的 DLI (n = 9)	47 (NA)	AML/ ALL/ MDS/ NHL/ MF	NA	6/9 3/9	3/9 1/9	NA	3/9 1/9	4/9 8/9
			CD8+T 细胞去除的 DLI (n = 9)	47 (NA)							
Weissinger, 2015	17	HSV-TK 转导的 DLI	无转导的 DLI (n = 6)	35 (18~63)	AML/ ALL/ MDS/ MPD/ CML/ CLL	MRD/ MUD (n = 9) MMRD/ MMUD (n = 8)	2/6 3/11	2/6 2/11	NA 2/11	NA 4/11	4/6 7/11
Yong-Qiu, 2017	7	7.5 GyX 线照射后的 DLI	7.5 GyX 线照射后的 DLI (n = 7)	46 (38~57)	AML/ MM/ NHL	NA	0/7	NA	NA	2/7	6/7
Lulla, 2015	21	mLSTs	移植后辅助治疗 (n = 15)	55 (18~73)	AML/ MDS	MRD (n = 19) MMRD (n = 3)	3/21	4/21	NA	6/15 NA	11/15 NA
			难治性/复发性疾病治疗(n = 6)	39 (16~70)							

注：缩写：DLI = 供者淋巴细胞输注；GVHD = 移植物抗宿主病；NA = 不可用；AML = 急性髓系白血病；ALL = 急性淋巴细胞白血病；MDS = 骨髓增生异常综合征；CML = 慢性粒细胞白血病；MM = 多发性骨髓瘤；MPD = 骨髓增殖型疾病；MF：骨髓纤维化；NHL = 非霍奇金淋巴瘤；G-CSF = 粒细胞集落刺激因子；MMRD = 不匹配亲缘供者；MRD = 匹配亲缘供者；MMUD = 不匹配无关供者；MUD = 匹配无关供者。

参考文献

- [1] Guillaume, T., Malard, F., Magro, L., Labopin, M., Tabrizi, R., Borel, C., Chevallier, P., Vigouroux, S., Peterlin, P., Garnier, A., Rubio, M.T., Huynh, A., Milpied, N., Moreau, P., Gaugler, B., Yakoub-Agha, I. and Mohty, M. (2019) Prospective Phase II Study of Prophylactic Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Bone Marrow Transplantation*, **54**, 1815-1826. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0536-y>
- [2] Guillaume, T., ThÉPot, S., Peterlin, P., Ceballos, P., Bourgeois, A.L., Garnier, A., Orvain, C., Giltat, A., François, S., Bris, Y.L., Fronteau, C., Planche, L. and Chevallier, P. (2021) Prophylactic or Preemptive Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusion to Prevent Disease Relapse Following Allogeneic Transplantation in Patients with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Transplantation and Cellular Therapy*, **27**, 839.e1-839.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.06.029>
- [3] Ramello, M.C., Benzaïd, I., Kuenzi, B.M., Lienlaf-Moreno, M., Kandell, W.M., Santiago, D.N., Pabon-Saldaña, M., Darville, L., Fang, B., Rix, U., Yoder, S., Berglund, A., Koomen, J.M., Haura, E.B. and Abate-Daga, D. (2019) An Immunoproteomic Approach to Characterize the CAR Interactome and Signalosome. *Science Signaling*, **12**, Article eaap9777. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aap9777>
- [4] Schneidawind, C., Jahnke, S., Schober-Melms, I., Schumm, M., Handgretinger, R., Faul, C., Kanz, L., Bethge, W. and Schneidawind, D. (2019) G-CSF Administration Prior to Donor Lymphocyte Apheresis Promotes Anti-Leukaemic Effects in Allogeneic HCT Patients. *British Journal of Haematology*, **186**, 60-71. <https://doi.org/10.1111/bjh.15881>
- [5] Fozza, C., Szydlo, R.M., Abdel-Rehim, M.M., Nadal, E., Goldman, J.M., Apperley, J.F. and Dazzi, F. (2007) Factors for Graft-versus-Host Disease after Donor Lymphocyte Infusions with an Escalating Dose Regimen: Lack of Association with Cell Dose. *British Journal of Haematology*, **136**, 833-836. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06501.x>
- [6] 王昱, 黄晓军. 移植后恶性血液病的复发及处理[M]/黄晓军, 刘代红, 吴德沛. 实用造血干细胞移植. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 408-420.
- [7] Yang, L., Lai, X., Yang, T., Lu, Y., Liu, L., Shi, J., Zhao, Y., Wu, Y., Chen, Y., Yu, J., Xiao, H., Ouyang, G., Ren, J., Cao, J., Hu, Y., Tan, Y., Ye, Y., Cai, Z., Xu, W., Huang, H. and Luo, Y. (2024) Prophylactic versus Preemptive Modified Donor Lymphocyte Infusion for High-Risk Acute Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Retrospective Study. *Bone Marrow Transplantation*, **59**, 85-92. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-02137-7>
- [8] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II)——移植后白血病复发(2016年版). *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 846-846. <https://doi.org/10.3760/Cma.J.Issn.0253-2727.2016.10.004>
- [9] Deol, A. and Lum, L.G. (2010) Role of Donor Lymphocyte Infusions in Relapsed Hematological Malignancies after Stem Cell Transplantation Revisited. *Cancer Treatment Reviews*, **36**, 528-538. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.03.004>
- [10] Frey, N.V. and Porter, D.L. (2008) Graft-versus-Host Disease after Donor Leukocyte Infusions: Presentation and Management. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **21**, 205-222. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.02.007>
- [11] Soiffer, R.J., Alyea, E.P., Hochberg, E., Wu, C., Canning, C., Parikh, B., Zahrieh, D., Webb, I., Antin, J. and Ritz, J. (2002) Randomized Trial of CD8+ T-Cell Depletion in the Prevention of Graft-versus-Host Disease Associated with Donor Lymphocyte Infusion. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **8**, 625-632. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.abbmt080625>
- [12] Weissinger, E.M., Borchers, S., Silvani, A., Provati, E., Radrizzani, M., Beckmann, I.K., Benati, C., Schmidtke, J., Kuehnau, W., Schweier, P., Luther, S., Fernandez-Munoz, I., Beutel, G., Ciceri, F., Bonini, C., Ganser, A., Hertenstein, B. and Stadler, M. (2015) Long Term Follow up of Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation and Transfusion of HSV-TK Transduced T-Cells. *Frontiers in Pharmacology*, **6**, Article 76. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00076>
- [13] Wei, Y.Q., Cen, X.N., Liu, H.H., Sun, Y.H., Shi, Y.J., Liu, W., Dong, Y.J. and Ren, H.Y. (2017) Irradiation of Peripheral Blood Mononuclear Cells with 7.5 Gy X-Rays Prior to Donor Lymphocyte Infusion Inhibits Proliferation While Preserving Cytotoxicity, and Improves the Effectiveness of HSCT in Patients with Hematological Malignancies. *Oncology Letters*, **13**, 4101-4108. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5966>
- [14] Lulla, P.D., Naik, S., Vasileiou, S., Tzannou, I., Watanabe, A., Kuvalekar, M., Lulla, S., Carrum, G., Ramos, C.A., Kamble, R., Hill, L., Randhawa, J., Gottschalk, S., Krance, R., Wang, T., Wu, M., Robertson, C., Gee, A.P., Chung, B., Grilley, B., Brenner, M.K., Heslop, H.E., Vera, J.F. and Leen, A.M. (2021) Clinical Effects of Administering Leukemia-Specific Donor T Cells to Patients with AML/MDS after Allogeneic Transplant. *Blood*, **137**, 2585-2597. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009471>

-
- [15] Mo, X.D., Zhang, X.H., Xu, L.P., Wang, Y., Yan, C.H., Chen, H., Chen, Y.H., Han, W., Wang, F.R., Wang, J.Z., Liu, K.Y. and Huang, X.J. (2017) Comparison of Outcomes after Donor Lymphocyte Infusion with or without Prior Chemotherapy for Minimal Residual Disease in Acute Leukemia/Myelodysplastic Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annals of Hematology*, **96**, 829-838. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-2960-7>
- [16] Tiribelli, M., Sperotto, A., Candoni, A., Simeone, E., Buttignol, S. and Fanin, R. (2009) Nilotinib and Donor Lymphocyte Infusion in the Treatment of Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation and Resistant to Imatinib. *Leukemia Research*, **33**, 174-177. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.03.031>
- [17] Botta, C., Caruso, N., Bossio, S., Storino, F., Console, G., Martino, M., Mendicino, F., Lucia, E., Morelli, R., Correale, P., Morabito, F., Gentile, M. and Vigna, E. (2020) Long-Term Remission Achieved by Ponatinib and Donor Lymphocytes Infusion in A Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia Patient in Molecular Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplant and Dasatinib: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 967. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00967>
- [18] Claiborne, J., Bandyopadhyay, D., Roberts, C., Hawks, K., Aziz, M., Simmons, G., Wiedl, C., Chung, H., Clark, W., McCarty, J. and Toor, A. (2019) Managing Post Allograft Relapse of Myeloid Neoplasms: Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions as Salvage Therapy. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 2733-2743. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1605066>
- [19] Poiré, X., Graux, C., Ory, A., Herman, J., Baron, F., Schoemans, H., Lewalle, P., De Becker, A., Deeren, D., Berneman, Z., Kerre, T., Zachee, P., Selleslag, D. and Beguin, Y. (2022) Sequential Administration of Low Dose 5-Azacitidine (AZA) and Donor Lymphocyte Infusion (DLI) for Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT): A Prospective Study from the Belgian Hematology Society (BHS). *Bone Marrow Transplantation*, **57**, 116-118. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01464-x>
- [20] Kalin, B., Van Norden, Y., Van Gelder, M., Breems, D., Maertens, J., Jongen-Lavrencic, M., Broers, A.E.C., Braakman, E., Grob, T., Zeijlemaker, W., Ossenkoppele, G.J., Meijer, E. and Cornelissen, J.J. (2020) Panobinostat and Decitabine Prior to Donor Lymphocyte Infusion in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood Advances*, **4**, 4430-4437. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002074>