



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

소아 조혈모세포이식술 후
공여자 림프구 주입술

아주대학교 대학원

의학과

이성욱

소아 조혈모세포이식술 후
공여자 림프구 주입술

지도교수 박준은

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2014년 8월

아주대학교 대학원

의학과

이성욱

이성욱의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 박 준 은 인

심사위원 황 진 순 인

심사위원 이 장 훈 인

아주대학교 대학원

2014년 6월 20일

소아 조혈모세포이식술 후 공여자 림프구 주입술

배경: 공여자 림프구 주입술 (donor lymphocyte infusion, DLI)은 악성혈액질환과 골수부전에서 시행한 동종조혈모세포이식술 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo HSCT) 후 재발과 골수부전의 지속에 대한 중요한 근치적 치료법이다. 그러나 이식편대숙주병 (graft-versus-host disease, GVHD)과 골수 무형성 (marrow aplasia)이 DLI 후에 발생 할 수 있어 치료의 제한점으로 작용하고 있고 소아를 대상으로 한 DLI의 효과에 대한 연구는 없는 실정이다. 따라서 이 연구에서 저자들은 십 년 이상 본 기관에서 시행한 DLI의 결과에 대하여 기술하고자 한다.

방법: 2000년부터 2013년까지 아주대병원 소아이식센터에서 allo HSCT를 받은 후 백혈병이 재발하거나 골수부전의 지속을 보이는 중증재생불량성빈혈을 가진 8명의 환자들이 각각 다른 시기의 18차례의 중성구집락화자극인자 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 가동화 DLI를 받았다. 3명의 필라델피아 양성 급성 림프구성 백혈병, 1명의 중추신경계 급성 림프구성 백혈병, 1명의 연소형 골수단구성 백혈병, 1명 중증재생불량성빈혈이 포함되었다.

결과: 총 DLI를 시행한 횟수는 3명은 1번, 5명은 2번이상 시행받았으며 이식 후 DLI 사이의 간격은 정중 7.3 (범위, 3.3 - 39.20) 개월이었다. 초회 체중 당 주입 CD3 양성 세포 수는 정중 1.04×10^8 (범위, $0.5 - 6.75 \times 10^8$) 개였다. 이 중 한 명에서 중증 급성 위장관 및 간 GVHD가 발생하였으며 49 (범위, 2-120) 개월의 정중 추적기간 동안 7명의 백혈병 환자 중에 2명이 형태학적 완전관해를 이루었으며 한 명의 중증재생불량성빈혈 환자는 다시 100% 공여자 키메리즘을 회복하

였다. 그러나 나머지 5명은 완전관해를 못 이루었으며 4명은 질병의 악화로 사망하였다. 필라델피아 양성 급성 림프구성 백혈병을 가진 1명의 환자는 DLI의 실패에도 불구하고 imatinib mesylate의 유지요법으로 현재 생존하여 있다. 총 8명 중 4명이 생존하여 있으며 GVHD나 골수 무형성에 의한 사망은 없었다.

결론: 저자들은 소아에서 allo HSCT 후 DLI는 GVHD와 골수 무형성이 조절 가능할 정도라는 면에서 적용할 만한 치료법이라는 것을 알았으나 연소형 골수단구성 백혈병을 제외한 급성백혈병의 이식술 후 재발에서의 효용성은 부족하여 새로운 전략이 필요할 것으로 생각된다.

핵심어: 공여자 림프구 주입술, 동종조혈모세포이식술, 재발

차 례

국문 요약	i
차례	iii
그림 차례	iv
표 차례	v
I. 서론	1
II. 대상 및 방법	2
A. 대상	2
B. 정의	2
C. DLI전 치료와 동종 조혈모 세포 이식	3
D. DLI	3
E. 키메리즘 (chimerism)의 평가와 통계분석	4
III. 결과	5
IV. 고찰	13
V. 결론	16
참고문헌	17
ABSTRACT	20

그림 차례

그림 1. 공여자 림프구 주입술 후 누적 생존률	11
그림 2. 공여자 림프구 주입술 후 무사건 누적 생존률	12



표 차례

표 1. 환자군의 질환 및 이식에 대한 임상적 특징	6
표 2. 공여자 림프구 주입술의 특징과 임상적 경과	8
표 3. 공여자 림프구 주입술의 효과	9



I. 서 론

지난 20년 동안 동종 조혈모세포이식술 (allogenic hematopoietic stem cell transplantation, allo HSCT)의 발달로 백혈병 (leukemia) 및 중증재생불량성빈혈 (severe aplastic anemia, SAA)의 치료의 성공률은 획기적으로 상승했다. (Copelan EA 등, 2006) 그러나 백혈병의 재발과 SAA의 이식편의 거부는 이러한 치료의 성공률을 저해하는 주요원인이 되고 있으며 이에 대한 면역치료인 공여 자세포주입술 (donor lymphocyte infusion, DLI)와 면역억제제를 중단하는 방법이 여러 연구에서 소개 되어 왔다. (Deol A 등, 2010; Hasskarl J 등, 2012) 1990년 Kolb 등이 만성골수성백혈병 (chronic myeloid leukemia, CML)에서 DLI의 이식편대종양효과 (graft versus leukemia effect, GVL effect)를 보고한 이후 여러 연구자들이 CML의 allo HSCT 후 재발에서 DLI가 70-80%에 이르는 완전관해 (complete remission, CR)를 유도함을 밝혀냈으나, (Chang YJ와 Huang XJ, 2013; Kolb HJ 등, 1990) 급성골수성백혈병 (Acute myeloid leukemia, AML)에서는 15-29%의 완전관해를 보이며 만족할 만한 치료 성적을 거두지 못했다. (Collins Jr RH 등, 1997; Kolb HJ 등, 1998; Kolb HJ 등, 1995; Porter DL 등, 1999) 더불어 DLI의 부작용으로 이식편대숙주병 (graft versus host disease, GVHD)과 골수부전 (marrow aplasia)이 이 걸림돌로 작용한다. (Deol A 등, 2010; Kolb HF 등, 1995) 국내 소아에서는 DLI의 치료성적에 대한 발표가 부족하여 저자들은 단일 기관에서 경험한 DLI의 결과를 보고하고자 한다.

II. 대상 및 방법

A. 대상

2000년 1월부터 2013년 8월까지 아주대병원 소아과에서 8명의 allo HSCT 후 환자를 대상으로 DLI를 시행하였다. 원발 질환의 진단 시 정중 연령은 6년 6개월 (범위, 2년 1개월-14년 1개월) 이었고 남아 7례, 여아 1례였다. 원발 질환은 필라델피아 유전자 양성 급성 림프구성 백혈병(Philadelphia gene positive acute lymphoblastic leukemia, Ph ALL) 이 3례, AML이 2례, 연소형 골수단구성 백혈병 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML), 중추신경계가 수반된 급성 림프구성 백혈병 (central nervous system involved ALL, CNSAAL), 중증 재생불량성 빈혈 (severe aplastic anemia, SAA)가 각 1례 씩 있었다. 진단 후 HSCT까지의 기간은 정중 14개월(3개월-60개월)이었으며 대상 환자들의 진단 시 임상적인 특징을 표 1에 기술하였다.

B. 정의

백혈병의 재발 (relapse)은 특정 유전자 변이가 존재할 경우에는 다시 변이가 유전자 검사 상에서 나타나는 것으로 정의하며, 특정 유전자 변이가 없는 경우 혈액학 적으로 말초혈의 이상과 골수내의 모세포의 5%이상 증가하는 재발의 증거가 있는 것으로 정의한다. 완전관해는 말초혈액과 골수에서 비정상 소견이 없고, 골수 (bone marrow)의 모세포가 5% 미만이고 특정 유전자 이상이 사라지고 정상 상태일 때로 정의한다. 급성 및 만성 GVHD는 표준임상기준에 따라 중증도를 나누며, DLI 후 각각 30일 혹은 100일 이상 생존하였을 때 평가 가능한 환자

군으로 포함시켰다.

C. DLI전 치료와 동종 조혈모 세포 이식

모든 예에서 allo HSCT를 시행하였다. SAA를 가진 환아를 제외한 각 예의 이식전 완전관해 여부, 이식의 전처치 방법과 생착 및 경과, GVHD의 양상과 GVHD치료에 대하여 기술하였다. (표 1.) 환자별로 가능한 조혈 모세포의 공급원에 따라 6례는 골수 HSCT, 2례는 말초혈액 HSCT를 받았으며, 3례는 혈연간 이식을 받고 5례는 비혈연간 이식을 시행하였다. 7명의 백혈병 환아 중 UPN5를 제외한 6명이 처음 allo HSCT 당시 완전관해를 보였고, 공여자의 인체림프구조 적합성 (human lymphocyte antigen compatibility, HLA compatibility) 평가에서 HLA A, B, DR 각 쌍으로 환아와 6개 모두 일치하였다. SAA를 가진 환아는 저강도 전처치 (reduced intensity conditioning)를 받고 다른 7명의 백혈병을 가진 환아들은 골수제거 전처치 (myeloablative conditioning)을 받은 후 조혈모세포를 주입 받았다. 이후 중성구 생착은 10일에서 17일 사이에 모든 예에서 이루어 졌다.

D. DLI

DLI 전 대부분 환자의 수행능력은 Karnofsky 수행상태기준으로 90%보이고 입원한 상태에서 DLI시행하였다. 첫 번째 DLI는 UPN 8 환자를 제외하고는 공여자 신선혈을 즉시 주고 이후 DLI는 냉동보관 하여 연속적으로 DLI를 시행하였다. UPN 8 환자의 경우는 이식당시에 냉동보관 되어 있던 말초 조혈모 세포를 이용하여 DLI를 시행하였다. DLI 를 위해 공여자에게 G-CSF를 채혈전 3일간 10mcg/kg를 투여 하였고 DLI전에 면역억제제 사용은 중지하였다. DLI의 원인은

CNSALL에서 중추신경계 재발이 1례, SAA에서 생착실패가 1례, 나머지 6례의 백혈병 환자의 경우 재발이었다.

E. 키메리즘 (chimerism)의 평가와 통계분석

allo HSCT를 시행한 후 공여자 조혈모세포가 잘 생착이 되었는지 확인하기 위해 골수 검사를 하여 short tandem repeat를 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭시켜 키메리즘 상태를 평가하였다. SPSS ver 21을 사용하여 Kaplan Meier 추정생존율을 구하였다.



Ⅲ. 결 과

이식 후 DLI의 간격은 정중 11개월 (범위, 3개월-39개월)이었고 DLI의 횟수는 정중 2회 (범위, 1회-5회)였다. 초회 주입된 CD3 양성 세포수는 수여자 체중 당 정중 1.04×10^8 (범위, $0.5 - 6.75 \times 10^8$)개이었고 SAA를 가진 1례를 제외하고 나머지 예들로 구한 평균 CD3 양성 세포수는 수여자 체중당 1.7×10^8 ($0.5 - 6.75 \times 10^8$)이 었다. 이식후 재발 확인일까지의 정중 기간은 7.3 (범위, 3.3 - 39.20)개월이고, 재발 확인일로부터 DLI까지의 기간은 정중 67일 (범위, 18-179 일)이었으며 CNS 재발한 UPN1 환자는 CNS에 국소적인 방사선 치료 후 척수 골수의 재발을 확인 후 DLI를 시행하게 되어 DLI가 179일로 지연되었다. (표 2.) DLI 주입전 재관해항암요법 및 전처치를 위해 항암요법을 4례에서 시행하였고 PhALL를 가진 두 환자는 imatinib mesylate복용만을 다시 시작하였다가 DLI 하기 1주전 중단하고 이식 후 다시 복용 시작하였다.

표 1. 환자군의 질환 및 이식에 대한 임상적 특징

UPN	Age(yr)	Sex	Disease	Donor	HLA match	Pre-transplant CR	Conditioning regimen	Neutrophil Engraftment Day	GVHD	DLI reason
1	3.1	M	CNSALL	MRBM	6/6	CR	TBI/Cy	10	SkinII	relapse
2	14.5	M	PhALL	UBM	6/6	CR	TBI/Cy	15	-	relapse
3	6.5	M	JMML	UBM	6/6	CR	Bu/Cy/Mel	16	SkinIII	relapse
4	9	M	SAA	UBM	6/6	-	Flu/Cy/ATG	16	-	GF
5	7.10	M	AML	MRPB	6/6	PR	Bu/Cy	17	-	relapse
6	3.5	F	PhALL	UBM	6/6	CR	TBI/Eto/Cy	17	-	relapse
7	7.3	M	PhALL	UBM	6/6	CR	TBI/Eto/Cy	15	SkinII	relapse
8	13.5	M	AML	MRPB	6/6	CR	Bu/Cy	12	GutII	relapse

UPN, unique patient number; CNSALL, Central nervous system involved acute lymphoblastic leukemia; PhALL, Philadelphia gene positive acute lymphoblastic leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; SAA, severe

aplastic anemia; AML, acute myeloid leukemia; MRBM, matched related bone marrow; UBM, unrelated bone marrow; MRPB, matched related peripheral blood; TBI, total body irradiation; Cy, cyclophosphamide; Bu, busulfan; Mel, melphalan; ATG, antithymoglobulin; Eto, etoposide; GF, graft failure



표 2. 공여자 림프구 주입술의 특징과 임상적 경과

U P N	Post BMT remission duration (months)	Relapse- DLI interval (days)	Donor chimerism (relapse)	Reinduction chemotherapy	DLI (number of times)	CD3/kg (10 ⁸ /kg)	Donor chimerism (post DLI)	aGVHD	cGVHD	Current state (post-DLI, months)
1	3.6	179	*	-	5	0.5/0.5/0.5/0.5/2	NE	-	-	Died with Leukemia(9)
2	9.1	85	82.73	Imatinib	2	6.75/1.5	NE	-	-	Died with Leukemia(18)
3	37	67	NE	-	1	7.8	100	-	-	Alive(107)
4	3.6	19	17.0	Flu/Cy/ATG mitoxantron	2	0.57/25.84	98.5	Skin II	-	Alive(93)
5	2.7	18	25.3	IDA, vinc, L-asp, pd	1	2.36	NE	Gut III	NE	Died with Leukemia(2)
6	2.4	41	22.4	Imatinib	1	0.78	NE	-	NE	Died with Leukemia(1)
7	3.8	39	62.8	Imatinib	2	1.3/1.3	0	-	-	Alive with GF(29)
8	8.9	76	52	mitoxantron	4	0.5/0.5/0.5/0.5	100	-	NE	Alive(3)

*CNS relapse; DLI, donor lymphocyte infusion; aGVHD, acute graft versus host disease; cGVHD, chronic graft versus host disease; UPN, unique patient number; NE, not evaluable; Flu, fludarabine; Cy, cyclophosphamide; ATG, antithymoglobulin; IDA, idarubicin; vinc, vincristine; L-asp, L-asparaginase; pd, prednisolone; imatinib, imatinib mesylate; GF, graft failure

표 3. 공여자 림프구 주입술의 효과

Alive	
In CR	3
With disease	1
Dead	
Treatment related	
GVHD	0
Infection	0
Marrow aplasia	0
Disease progression	4
Other cause	0
Total	8

CR, complete remission; GVHD, graft-versus-host disease

2명의 환자에서 2단계 피부 급성 GVHD가 발병하였으며 이 중 환자 1명은 3단계 설사를 동반한 장 급성 GVHD가 발생하였다. 같은 환자 (UPN5)에서 4단계 간 GVHD가 발생하여 부신피질 호르몬 고용량 투여와 Etanercept를 투여하였고 이 환자는 AML의 진행으로 사망하였다. 다른 한 환자는 부신피질호르몬 요법으로 급성 GVHD를 조절 가능하였으며 합병증은 남기지 않았다. 강력한 면역 억제 요법을 필요로 하고 생명을 위협하는 확장된 만성 GVHD는 전례에서 발생하지 않았다. 키메리즘 분석결과 DLI에 의해 공여자 세포 100%로 3례에서 회복하였으며 사망한 4례에서는 키메리즘을 분석하지 못하고 사망하였다. 나머지 1례 (UPN7)는 공여자의 키메리즘 0%로 DLI로 GVL 효과를 이끌어 내는데 실패하였고 현재 imatinib mesylate로 백혈병의 관해상태를 유지 중으로 29개월째 추적관찰 중이다. 공여자 키메리즘 100%로 회복한 백혈병을 가진 두 환자중 JMML을 가진 환자는 5년 이상 재발 없이 추적관찰 중이며 AML를 가진 UPN8 환자는 추가 DLI 및 2차 골수이식을 계획 중이다. 이식 후 정중 추적기간은 32개월 (2개월-106개월) 4명의 환자가 현재 생존해 있으며 (50%) 주요 사망원인은 원질환악화로 재발된 백혈병이었고 DLI에 의한 GVHD등과 같은 치료관련사망은 없었다. (표 3.) Kaplan-Meier 2년 추정 전체 생존율은 45%이고 2년 무사건 생존율은 31.3%였다. (그림 1., 그림 2.)

그림 1. 공여자 림프구 주입술 후 누적 생존률

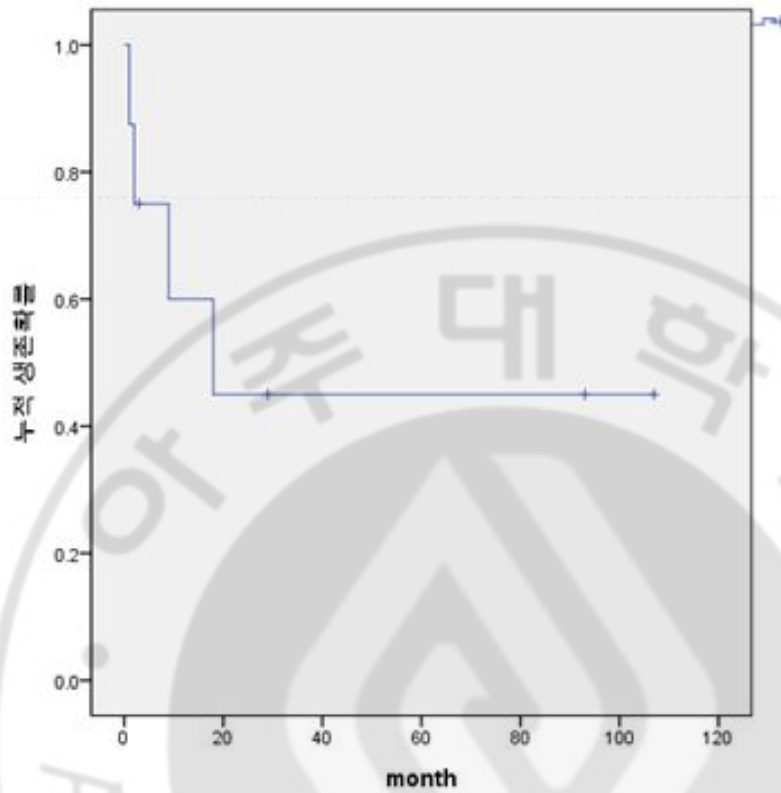
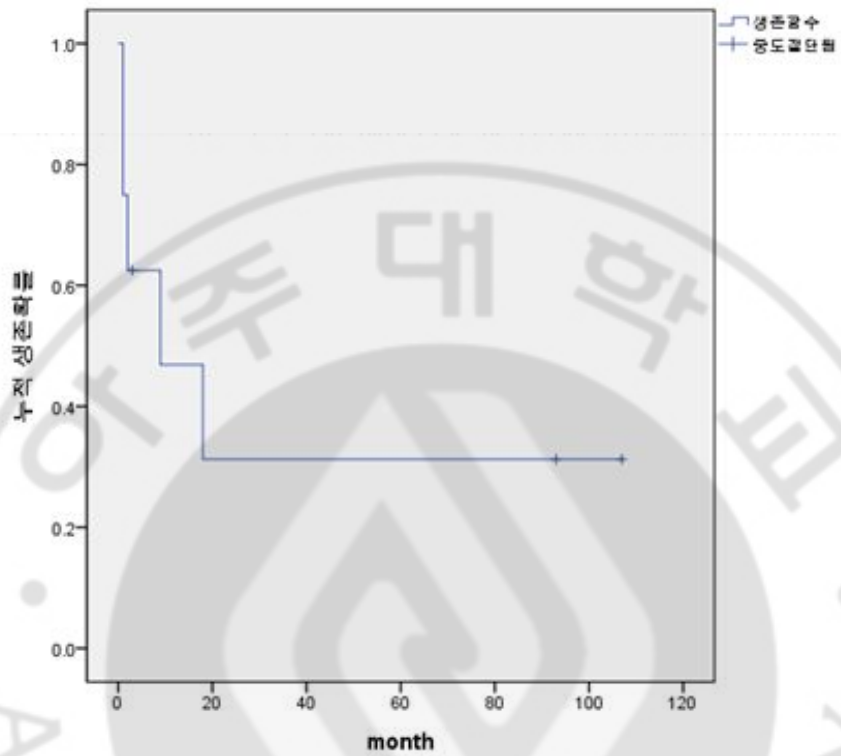


그림 2. 공여자 림프구 주입술 후 무사건 누적 생존률



IV. 고 찰

조혈모 세포 이식 후 재발 및 불완전한 공여자 키메리즘의 회복은 약화된 전 처치 도입으로 점점 늘어나고 있으며, 해결책에 대한 고민이 커지고 있다. (Kolb HJ 등, 1998; Mohty M 등, 2009) 그래서 많은 연구자들은 이에 대한 해결책으로 DLI를 시행하고 있으며 이에 대한 결과와 효과가 있는 질환군과 이에 따르는 부작용에 대한 결과를 발표하고 있다. (Chang YJ와 Huang XJ, 2013)

DLI는 크게 치료적 DLI와 선행적 DLI로 나뉘며 전자의 경우는 골수검사 등에서 악성혈액질환의 재발과 지속이 확인 된 경우에 공여자의 림프구를 주입함으로써 GVL의 효과를 극대화하여 치료를 꺾하는 치료방법이다.(Zheng H 등, 2008) 선행적 DLI는 이미 임상적으로 확연히 재발한 환자에서 DLI의 효과가 미흡한 점(Peggs KS 등, 2004; Schmid C 등, 2007)을 만회하기 위해서 재발확인 전에 선행적으로 공여자 림프구를 주입하는 것으로 DLI를 시행하는 지표로 미세 잔존 질환 (minimal residual disease)을 평가하는데, 특정 유전자의 재검출 또는 공여자 키메리즘이 완전히 회복되지 않는 상황을 주입지표로 삼기도 한다.(Rettinger E 등, 2011) 이는 미세 잔존 질환 상태가 재발과 밀접한 관계를 갖는다는 보고를 바탕으로 하고 있다.(Yan CH 등, 2012) 독일의 연구에서 조혈모 세포이식술을 시행한 71명의 환자 중에서 공여자 키메리즘이 완전 회복되지 않은 20명을 찾아내어 13명을 DLI를 통한 면역 치료를 시행하였다. 주입 세포양을 T cell 기준 $1 \times 10^6/\text{Kg}$ 부터 $2.5 \times 10^4/\text{kg}$ 의 낮은 용량으로 시작하여 주입하였고 주입하지 않은 7명과 비교하여 무사건 생존율을 비교한 결과 46% 대 0%로 ($p < 0.00009$) 통계학적으로 의미 있는 결과를 얻어냈다. (Rettinger E 등, 2011)

선행적 DLI보다 더 나아가, Huang 등의 최근 연구에 따르면 예방적 DLI의 개념을 도입하여 고위험군의 백혈병 환자의 치료율을 높이려 노력하고 있다.(Huang XJ 과 Wang Y 등, 2008) 이 연구에서 16명의 환자에게 평균 $0.93 \times 10^8/\text{Kg}$ 의 CD3 양성 세포를 주입하였으며 2단계에서 4단계까지 급성 GVHD가

발병하였으나 이로 인한 사망은 없었다. 1년 무병 생존률은 69%였고 1년 6개월 전체 생존률은 50.2% 였다. 한가지 주목할 점은 만성 GVHD가 GVL효과를 높여 생존률을 향상시키는데 도움을 주지만, GVHD를 치료하기 위해 사용한 단기면역억제제는 생존률에 악영향을 미치지 않는다는 점이다. 그래서 이 같은 결과를 토대로 DLI의 예방적인 도입은 이득이 더 많은 쪽으로 의견이 모아지고 있는 중이다. (Huang XJ과 Liu DH 등, 2008)

본 연구에서 저자들은 이식 후 재발한 경우에 한하여 DLI를 시행하였으며 중증 재생불량성 빈혈 (UPN4)과 생착 실패 (UPN7)를 제하고 백혈병만을 보았을 때 6례 중 2례만이 생존하였고 그 중 한 명은 다음 2차 조혈모세포이식을 계획하고 있어 실제적으로 DLI에 의한 GVL 효과로 관해를 유지한 경우는 JMML을 가진 1례만이 있다. JMML의 조혈모세포 이식에 대한 국내 연구에 따르면 이식 후 빠른 면역억제제 감량과 형제보다 타인에 의한 이식이 GVL 효과에 의해 치료율이 높은 것을 보고한 바 있다. (KH Yoo 등, 2005)

DLI를 어떤 환자군에 사용할 것인지에 대해서도 많은 연구가 이루어 지고 있으며 재발 위험이 높은 환자군이 가장 중요한 요소이다. 재발 위험이 높은 환자군은 T 세포 제거된 이식편을 받는 조혈모세포이식술, 반일치 조혈모세포이식술 (Doderer A 등, 2008)과 재발이 흔한 FLT3-ITD 유전자 돌연변이를 가지는 백혈병 등이 포함된다. (Stern M 등, 2008) DLI가 효과가 알려져 있는 CML에 비하여 ALL 과 AML의 allo HSCT 시행 후 재발은 질병의 빠른 진행으로 인해 DLI의 효과를 충분히 이끌어 내지 못하는 것으로 여겨지고 있다. 그래서 이 같은 시간적인 제한을 아겨내기 위한 미세잔존질환의 감시를 통한 선제 DLI와 예방 DLI를 시행했고 치료효과가 보고 되고 있다. (Rettinger E 등, 2011)

주목할 점은 이와 같은 연구들은 성인에 국한되어 있는 경우가 많아 GVHD와 골수무형성과 같은 제한점이 소아에서도 적용되는지 잘 알려져 있지 않다. 소아에서 allo HSCT를 시행하였을 때 면역관용이 잘 이루어지고 면역이 성인에 비해 더 완벽하게 회복되어 지는 것은 잘 밝혀져 있고, DLI 또한 이와 같이 부작용

용이 적을 수 있다. allo HSCT 후 재발할 경우 CML보다 훨씬 성적이 좋지 못한 ALL과 AML이 성인에 비해서 소아에서 더 많이 발생하기 때문에 DLI에 대한 다양한 시도와 연구는 치료율을 높이기 위해서 중요하다.

본 연구는 단일 기관에서 후향적으로 이루어져 통계적으로 유의한 결과를 이끌어 내기 힘들고 여러 변수들이 결과에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 이에 향후 소아의 ALL과 AML 의 allo HSCT 후 재발에 대한 DLI의 다기관 전향적 연구가 필요하다고 판단된다.



V. 결 론

소아의 특성 상 DLI에 의해 GVHD는 확실히 치료에 큰 영향을 미치지 않는다고 DLI의 제한점으로 작용하지 않는 것을 알 수 있었으나, 원발암의 악화 후에 시행하는 DLI는 큰 효과를 볼 수 없음을 알 수 있다. 그래서 저자들은 UPN8례와 같이 타인의 조혈모세포 이식을 통해 치료를 피하거나 예방적 DLI를 통해서 재발을 막는 것이 효율적이라고 결론 내렸다. 국내 소아의 경우 원질환이 재발한 경우에 한하여 치료적 DLI를 시행하고 있으며 아직 선행적 DLI와 예방적 DLI는 이루어지지 않고 있어 이에 대한 전향적인 연구가 필요하다고 보이며, 특히 최근의 약화된 전처치만 하고 GVL의 효과를 노려 T 세포만을 억제 하여 시행하는 비골수제거 조혈모 세포이식술이 늘어 가고 있는 것을 볼 때 더욱 DLI의 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Chang YJ, Huang XJ. Donor lymphocyte infusions for relapse after allogeneic transplantation: when, if and for whom? *Blood Rev.* 2013 Jan;27(1):55-62.
2. Collins Jr RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralto S, Champlin R et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15: 433 - 444.
3. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1813 - 26.
4. Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* 2010;36:528 - 38.
5. Doderio A, Carniti C, Raganato A, et al. Haploidentical stem cell transplantation after a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of advanced hematologic malignancies: posttransplantation CD8-depleted donor lymphocyte infusions contribute to improve T-cell recovery. *Blood* 2009;113:4771 - 9.
6. Hasskarl J, Zerweck A, Wasch R, et al. Induction of graft versus malignancy effect after unrelated allogeneic PBSCT using donor lymphocyte infusions derived from frozen aliquots of the original graft. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:277 - 82.
7. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Modified donor lymphocyte infusion after HLA-mismatched/haploidentical T cell-replete hematopoietic stem cell

- transplantation for prophylaxis of relapse of leukemia in patients with advanced leukemia. *J Clin Immunol* 2008;28:276 - 83.
8. Huang XJ, Wang Y, Liu DH, et al. Modified donor lymphocyte infusion (DLI) for the prophylaxis of leukemia relapse after hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced leukemia—feasibility and safety study. *J Clin Immunol* 2008;28:390 - 7.
 9. KH Yoo, HH Koo, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in juvenile myelomonocytic leukemia. *Korean J pediatr* 2005; 48 :178-185.
 10. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76:2462 - 5.
 11. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995; 86: 2041 - 2050.
 12. Kolb HJ. Donor leukocyte transfusions for treatment of leukemic relapse after bone marrow transplantation. EBMT Immunology and Chronic Leukemia Working Parties. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl 2):321 - 329.
 13. Mohty M, De Lavallade H, El-Cheikh J, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a 'donor' versus 'no donor' comparison. *Leukemia*. 2009;23:194 - 196.
 14. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004;103:1548 - 56.

15. Porter DL, Collins Jr RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Connors JM, Sproles A et al. Long-term follow-up of patients who achieved complete remission after donor leukocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 253 - 261.
16. Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, et al. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5681 - 8.
17. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acutemyeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2007;25:4938 - 45.
18. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood* 2008;112:2990 - 5.
19. Yan CH, Liu DH, Liu KY, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:3256 - 62.
20. Zheng H, Matte-Martone C, Li H, et al. Effector memory CD4⁺ T cells mediate graft-versus-leukemia without inducing graft-versus-host disease. *Blood* 2008;111: 2476 - 84.

-ABSTRACT-

Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in children

Seong Wook Lee

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Jun Eun Park)

Background: Donor lymphocyte infusion (DLI) is an important curative therapy for relapse or persistence of hematologic malignancy and bone marrow failure syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo HSCT). However, DLI is limited by the development of graft-versus-host disease (GVHD) and marrow aplasia, and the efficacy of DLI is not defined in children. So we evaluate DLI for last decade, and wanted to describe DLI outcomes in a single center.

Methods: We analyzed 8 patients who received a total of 18 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) mobilized DLI at different intervals for treating leukemia relapse or persistence of severe aplastic anemia after allo HSCT in Ajou university hospital from 2001 to 2013. We evaluated childhood patients with Philadelphia gene positive acute lymphoblastic leukemia (ALL, n=3), Central nerve system involved ALL (n=1), Juvenile myelomonocytic

leukemia (JMML, n=1), Acute myeloid leukemia (n=2), Severe aplastic anemia (SAA, n=1). Reasons for DLI were relapse in all leukemia and JMML 7 patients and 1 SAA patient received DLI due to persistent bone marrow failure.

Results: Number of DLI was 1 in 3 patients and 2 more in 5 patients, median interval between transplantation and DLI was 7.2 (range, 3.3-39.2) months and median number of initially infused CD3 cells/Kg recipient body weight was 1.04×10^8 (range, $0.5-6.75 \times 10^8$). One patient developed severe acute gastrointestinal GVHD. After median follow up of 49months (2-120months), 2 of 7 leukemia patients who achieved complete remission (CR) and 1 SAA patient recovered donor's full chimerism. But other leukemia patient did not achieve CR and 4 of 5 expired due to disease progression. The patient with Philadelphia gene positive ALL survived by imatinib mesylate maintenance therapy although failure of DLI. Overall, 4 of 8 patients were surviving and no patient died of GVHD and marrow aplasia.

Conclusions: Our finding indicate that DLI after allo HSCT is well tolerated in sight of tolerable GVHD and low incidence of marrow aplasia in children, but other strategy will be needed to overcome the leukemia relapse.

Keyword: Donor lymphocyte infusion (DLI), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo HSCT), Relapse