

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA -
ÁREA DE ATUAÇÃO: TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

AUTORA: REBECA SCHANDER FERRELLI

ORIENTADORA: ALESSANDRA APARECIDA PAZ

COORDINADORA: JULIA PLENTZ PORTICH

RESULTADO DAS INFUSÕES DE LINFÓCITOS DO DOADOR PARA
NEOPLASIAS MALIGNAS EM SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS
TRONCO HEMATOPOÉTICAS DO SUL DO BRASIL

PORTO ALEGRE, FEVEREIRO DE 2023

REBECA SCHANDER FERRELLI

CIP - Catalogação na Publicação

Ferrelli, Rebeca Schander
Resultado das Infusões de Linfócitos do Doador para
Neoplasias Malignas Hematológicas em Serviço de
Transplante de Células Tronco Hematopoéticas do Sul do
Brasil / Rebeca Schander Ferrelli. -- 2023.
17 f.
Orientadora: Alessandra Aparecida Paz.

Coorientadora: Julia Plentz Portich.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Hematologia e Hemoterapia -
Área de Atuação: Transplante de Medula Óssea, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. 2.
Hematologia. I. Paz, Alessandra Aparecida, orient.
II. Portich, Julia Plentz, coorient. III. Título.

SUMÁRIO

RESUMO	4
1 INTRODUÇÃO	5
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
2.1 PACIENTES.....	6
2.2 VARIÁVEIS	7
2.3 ESTATÍSTICA	7
3 RESULTADOS.....	8
4 DISCUSSÃO	13
5 CONCLUSÃO.....	15
REFERÊNCIAS.....	16

RESUMO

A infusão de linfócitos do doador (DLI) é uma proposta de tratamento e prevenção de recaída de doenças hematológicas malignas no contexto pós-transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Entretanto, esta é uma medida não isenta de risco, sobretudo de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), e devemos estar atentos às suas indicações e complicações. O presente estudo tem por objetivo avaliar o resultado das DLIs realizadas em um centro de transplante do sul do Brasil. A *query* inicial foi de 230 pacientes e, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 pacientes que realizaram DLI pós-TCTH por neoplasia hematológica maligna. A mediana de idade foi de 27 anos (amplitude interquartil [AIQ] 31), 6 (54,5%) deles eram do gênero feminino e, 5 (45,5%), do masculino. A maioria dos pacientes apresentava diagnóstico inicial de leucemia mieloide aguda (5; 45,5%) e realizaram o TCTH com doença em segunda remissão completa (4; 36,3%). Sete (63,6%) pacientes realizaram transplante alogênico aparentado e 7 (63,6%) tiveram a medula óssea como fonte das células-tronco hematopoéticas. O regime de condicionamento mais utilizado foi o de intensidade reduzida (6; 54,5%) e a grande maioria dos pacientes (7; 63,3%) realizaram a DLI de forma terapêutica. Seis (54,5%) pacientes vieram a óbito durante o tempo do estudo. A sobrevida mediana livre de recaída foi de 3,9 meses (AIQ 117,3) e a global de 4,3 meses (AIQ 25,8). Todos os pacientes que realizaram DLI terapêutica tiveram doença do enxerto contra o hospedeiro como complicação ($p = 0,001$).

Palavras-chave: donor lymphocyte infusion (DLI), transplante de células-tronco hematopoéticas, recaída, preemptiva, neoplasia hematológica

1 INTRODUÇÃO

A infusão de linfócitos do doador (DLI, do inglês *Donor Lymphocyte Infusion*) pode ser proposta para tratar ou prevenir recaída de doenças hematológicas malignas após o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) [1]. A DLI é um tipo de imunoterapia que pode induzir remissão durável através do aumento do efeito enxerto-versus-leucemia (GVL, do inglês *graft-versus-leukemia*) [2]. Ela foi inicialmente introduzida para o tratamento de leucemia recaída nos anos 1990 [3].

Atualmente sabe-se que a DLI pode ser utilizada tanto no contexto de TCTH aparentado, não-aparentado e no haploidêntico. Entretanto, o seu uso terapêutico é limitado aos protocolos de TCTH alogênico com células T repletas [4].

Além de ser uma alternativa no tratamento para doença recaída, a DLI também tem sido cada vez mais utilizada de forma profilática e preemptiva, sendo efetiva para prevenir recaída hematológica com menor taxa de paraefeitos quando comparada à DLI terapêutica [5]. A DLI preemptiva é guiada pela doença residual mensurável (DRM) ou pelo quimerismo, e demonstrou eliminar a DRM e promover o quimerismo do doador [6]. Quando utilizada de forma profilática, ela visa melhorar a reconstituição imune e prevenir tanto infecções quanto recaídas no contexto de TCTH com células T repletas [7, 8].

Apesar da eficácia comprovada da DLI em prevenir ou controlar a recaída de doença após o TCTH alogênico, a sua viabilidade deve ser verificada antes de cada infusão devido aos riscos inerentes ao procedimento. A DLI profilática ou preemptiva não deve ser administrada em casos de recaída precoce, história de doença do

enxerto-contrá-hospedeiro (DECH) severa, DECH ativa com necessidade de imunossupressão contínua, infecções severas e citopenias significativas [9].

DECH é a principal complicação da DLI. A morbidade e a severidade da DECH relacionada à DLI é diretamente relacionada ao tempo de intervalo entre o TCTH e a DLI, ao protocolo de transplante, à dose de células CD3+ utilizada, ao tipo de doador e à imunossupressão [10].

Aplasia ocorre de 18 a 40% dos pacientes após DLI. As principais razões para a ocorrência de aplasia são o quimerismo do doador insuficiente e as condições do uso da DLI (por exemplo, dose de CD3+ coletada, uso de DLI modificada) [11, 12]. Apesar destas taxas, DLI profilática e preemptiva raramente causam aplasia [11]. Infecções também são complicações significativas após a DLI. Infecções fúngicas e virais são as principais causas de morte relacionadas à infecção [11].

Sendo a DLI parte importante do arsenal terapêutico do TCTH, este estudo se propõe a avaliar os resultados das DLIs realizadas para neoplasias hematológicas malignas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) no período de 2010 a 2022.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 PACIENTES

Este estudo foi observacional, de coorte retrospectivo. O estudo foi realizado na Unidade de TCTH do HCPA. Foram incluídos todos os pacientes que realizaram TCTH entre 1 janeiro de 2010 a 31 de outubro de 2022. Após análise destes prontuários, foram selecionados os pacientes que realizaram DLI para leucemias agudas, leucemia mieloide crônica (LMC) ou síndrome mielodisplásica (SMD) no período de estudo. Excluíram-se pacientes que realizaram DLI fora do período de estudo e com CID10 não correspondente com Outros Órgãos e Tecidos

Transplantados. A *query* inicial foi de 230 pacientes e, após aplicados os critérios de exclusão, restaram 11 prontuários que foram analisados.

2.2 VARIÁVEIS

As variáveis analisadas foram: idade ao TCTH; gênero; doença de base; status da doença no momento do TCTH; tipo de TCTH; fonte das células-tronco hematopoéticas; condicionamento; tipo de DLI; dose da primeira DLI; total de aplicações de DLI; ocorrência, classificação e grau de DECH; ocorrência de aplasia; óbito; recaída.

Os tipos de TCTH realizados foram aparentado, não-aparentado e haploidêntico. O tipo de DLI foi definido como terapêutica, quando realizada por recaída hematológica, e preemptiva, quando indicada por perda do quimerismo ou positividade de DRM, em qualquer momento pós-TCTH. A DLI profilática foi aquela realizada antes mesmo da perda do quimerismo ou positividade da DRM. A dose da primeira DLI foi obtida em número absoluto, assim como o total de infusões realizadas. O grau do DECH foi descrito em número absoluto de acordo com o escore MAGIC, para DECH agudo, ou escore EBMT, para DECH crônico. Recaída foi definida como recaída hematológica após todas as infusões de DLI.

Sobrevida livre de recaída foi definida como o tempo, em meses, da data da DLI até a data da recaída, da última consulta ou do óbito, o que ocorrer primeiro. Sobrevida global foi descrita como o tempo, em meses, da data da DLI até a data do óbito ou da última avaliação.

2.3 ESTATÍSTICA

Conforme análise da normalidade, os dados foram apresentados como média, desvio padrão, mediana e percentis. As análises das diferenças entre as variáveis dos grupos com e sem recaída, com e sem DECH e dos pacientes que vieram ou não a óbito foram realizadas através do teste de qui-quadrado, para variáveis categóricas, considerando valor significativamente estatístico quando $p < 0,05$. As curvas de sobrevida global e sobrevida livre de eventos foram realizadas por meio de curva de

Kaplan Mayer. As análises estatísticas foram realizadas através do software SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 RESULTADOS

As características dos 11 pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 27 anos (amplitude interquartil [AIQ] 31) e 6 (54,5%) deles eram do gênero feminino. A maioria dos pacientes apresentava diagnóstico inicial de leucemia mieloide aguda (5; 45,5%) e realizaram o TCTH com doença em segunda remissão completa (4; 36,3%). Sete (63,6%) pacientes realizaram transplante alogênico aparentado e 7 (63,6%) tiveram a medula óssea como fonte das células-tronco hematopoéticas. O regime de condicionamento mais utilizado foi o de intensidade reduzida (6; 54,5%) e a grande maioria dos pacientes (7; 63,3%) realizaram a DLI de forma terapêutica. Seis (54,5%) pacientes vieram a óbito durante o tempo do estudo, e a maioria destes pacientes apresentou mortalidade relacionada à doença. A sobrevida mediana livre de recaída foi de 3,9 meses (AIQ 117,3) e a global foi de 4,3 meses (AIQ 25,8).

Nenhum paciente realizou DLI profilática. Quando realizada de forma terapêutica, apenas um paciente realizou a DLI em associação com outro tratamento (neste caso, azacitidina). Apenas um paciente apresentou aplasia como complicação pós-DLI; entretanto, esta foi a causa do óbito neste caso.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes

Características	N = 11
Idade (anos) - mediana (AIQ)	27 (31)
Gênero - n (%)	
Masculino	5 (45,5)
Feminino	6 (54,5)
Diagnóstico - n (%)	
LMA	5 (45,5)
LLA	4 (36,3)

LMC	1 (9,1)
SMD	1 (9,1)
Status da doença no momento do TCTH - n (%)	
Primeira RC	1 (9,1)
Segunda RC	4 (36,3)
Terceira RC	1 (9,1)
Doença refratária	3 (27,3)
Doença recaída	1 (9,1)
Doença alto risco*	1 (9,1)
Tipo de TCTH - n (%)	
Aparentado	7 (63,6)
Não-aparentado	3 (27,3)
Haploidêntico	1 (9,1)
Fonte das CTH - n (%)	
Sangue periférico	4 (36,4)
Medula óssea	7 (63,6)
Regime de condicionamento - n (%)	
Mieloablativo	5 (45,5)
Intensidade reduzida	6 (54,5)
Tipo de DLI - n (%)	
Terapêutica	7 (63,6)
Preemptiva	4 (36,4)
Quantidade de infusões - mediana (AIQ)	
	1 (2)
DECH - n (%)	
Sim	4 (36,4)

Não	7 (63,6)
Classificação da DECH - n (%)	
Aguda	4 (100)
Crônica	0 (0)
Grau da DECH - n (%)	
1-2	2 (50)
3-4	2 (50)
Aplasia - n (%)	
Sim	1 (9,1)
Não	10 (90,9)
Óbito - n (%)	
Sim	6 (54,5)
Não	5 (45,5)
Causa do óbito - n (%)	
Relacionada à doença**	4 (66,6)
DECH	1 (16,7)
Aplasia	1 (16,7)
Recaída - n (%)	
Sim	3 (27,4)
Não	8 (72,6)
Sobrevida livre de recaída (meses) - mediana (AIQ)	3,9 (117,3)
Sobrevida global (meses) - mediana (AIQ)	4,3 (25,8)

AIQ: amplitude interquartil. TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas. LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMC: leucemia mieloide crônica. SMD: síndrome

mielodisplásica. RC: remissão completa. CTH: células-tronco hematopoéticas. DLI: *Donor Lymphocyte Infusion*. DECH: doença do enxerto contra o hospedeiro. * O paciente com SMD teve indicação de TCTH por doença de alto risco. ** Mortalidade relacionada à doença incluiu progressão, recaída e ausência de resposta após a DLI.

Quatro pacientes apresentaram DECH aguda, que variou de grau leve até IV. Nenhum paciente apresentou DECH crônica como complicação.

Quando analisamos fatores que estavam correlacionados com DECH, vimos que o tipo de TCTH e o tipo de DLI apresentaram associação com a ocorrência desta complicação ($p = 0,02$ e $p = 0,001$, respectivamente), conforme descrito na Tabela 2. Ou seja, todos os pacientes que apresentaram DECH como complicação realizaram DLI terapêutica.

Tabela 2. Análise da correlação entre os fatores analisados com presença de DECH (Qui-quadrado)

Fator analisado	Significância (p)
Condicionamento	0,81
Tipo de TCTH	0,02
Fonte das CTH	0,5
Tipo de DLI	0,001
Quantidade de infusões	0,15

TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas. CTH: células-tronco hematopoéticas. DLI: *Donor Lymphocyte Infusion*.

Já tendo como desfecho o óbito ou a recaída, nenhum fator esteve correlacionado com ambos (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3. Análise da correlação entre os fatores analisados com ocorrência de recaída (Qui-quadrado)

Fator analisado	Significância (p)
Condicionamento	0,62

Tipo de TCTH	0,15
Fonte das CTH	0,89
Tipo de DLI	0,15

TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas. CTH: células-tronco hematopoéticas. DLI: *Donor Lymphocyte Infusion*.

Tabela 4. Análise da correlação entre os fatores analisados com ocorrência de óbito (Qui-quadrado)

Fator analisado	Significância (p)
Condicionamento	0,74
Tipo de TCTH	0,21
Fonte das CTH	0,81
Tipo de DLI	0,32

TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas. CTH: células-tronco hematopoéticas. DLI: *Donor Lymphocyte Infusion*.

Quando dividimos os pacientes entre o motivo pelo qual realizaram a DLI (terapêutica x preemptiva), percebemos que aqueles que DLI terapêutica apresentaram uma sobrevida menor, apesar deste achado não ter sido estatisticamente significativo (mediana 1,3 meses e 15,5 meses, respectivamente; $p = 0,21$; Figura 1).

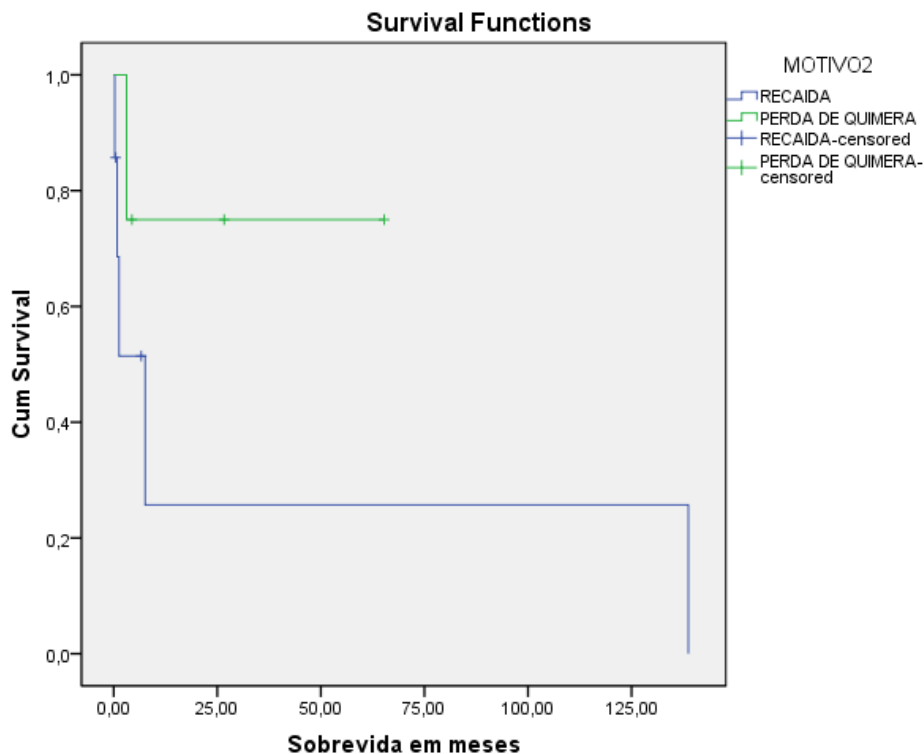


Figura 1. Sobrevida global nos pacientes que realizaram DLI terapêutica vs. preemptiva

4 DISCUSSÃO

Apesar do TCTH ainda ser uma terapia potencialmente curativa para as neoplasias malignas, o risco de recaída da doença após o transplante, sobretudo nos pacientes de alto risco, ainda é uma realidade. Além disso, a recaída ainda é a maior causa de mortalidade nesses pacientes. Apesar deste risco ser minimizado a partir da seleção do doador e do regime de condicionamento, uma maior compreensão do papel das células T do doador e sua reatividade contra as células tumorais permitiu o uso de DLI como prevenção e tratamento da recaída destas neoplasias [13]. Os mecanismos de escape da célula tumoral são múltiplos mas, após o TCTH, envolvem dois principais: o escape aos regimes de condicionamento pré-transplante e a capacidade de evasão aos mecanismos de controle imunológico, que é onde a DLI

visa atuar. A DLI foi, inclusive, uma das grandes comprovações biológicas do efeito GVL [14].

Neste estudo, a maioria dos pacientes apresentava diagnóstico inicial de leucemia mielóide aguda (LMA) e realizaram o TCTH com doença em segunda remissão completa, já demonstrando um perfil de pacientes de maior risco. Sabe-se que, em casos de LMA e síndrome mielodisplásica (SMD), o prognóstico da doença recaída após o TCTH é pobre. Estudo japonês demonstrou que a sobrevida em 5 anos de pacientes que realizaram DLI terapêutica por LMA recaída pós-TCTH foi de apenas 7% e, os fatores que influenciaram a sobrevida foi quimioterapia no momento da DLI e o tempo entre o TCTH e a recaída [15].

O regime de condicionamento mais utilizado foi o de intensidade reduzida (RIC). Apesar do racional de que condicionamentos reduzidos poderiam ter desfechos piores em relação à sobrevida, justamente por oferecer uma menor potência de condicionamento à célula tumoral, estudo do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) mostrou que o condicionamento oferecido aos pacientes não modificou a sobrevida dos pacientes [16], o que também foi demonstrado em nossa coorte.

Vimos, nesta análise, que nenhum paciente que realizou DLI preemptiva apresentou DECH. Este resultado difere do que encontramos na literatura, onde a taxa de DECH após a DLI preemptiva fica em torno de 30% [17]. Isso pode ser explicado pelo baixo número de pacientes incluído na nossa coorte.

Nosso estudo também demonstrou que o tipo de TCTH também apresentou correlação com DECH. Ghiso et al. analisou 20 pacientes com LMA que positivaram DRM após TCTH haploidêntico e mostrou uma taxa de incidência de DECH agudo grau 2-3 de 15% [11], demonstrando grande segurança na realização da DLI nessa população de pacientes. Uma das possíveis explicações para tal é o uso da ciclofosfamida (Cy) pós no protocolo de TCTH haploidêntico. Supõe-se que a Cy pós induz a um aumento na circulação de células T reguladoras, que impedem a ativação de células T maduras infundidas recentemente. Essa segurança foi crucial para o

desenvolvimento de protocolos de DLI profilática, inclusive utilizando-se doadores haploidênticos.

Em concordância com a literatura, não apresentamos nenhum caso de DECH crônico na nossa análise. Sabe-se que a incidência de DECH crônico é menor quando comparada ao agudo em casos pós-DLI [13].

Apesar da aplasia medular ser descrita em até 30% dos pacientes que realizaram DLI terapêutica para LMC, esta é uma complicação rara em outros casos em que se utiliza a DLI [18]. Nesta coorte, vimos apenas um caso de aplasia pós-DLI.

Este estudo foi retrospectivo e, por isso, houveram algumas limitações, como a exclusão de dados como a dose de DLI infundida por falta da informação no prontuário. Além disso, devido ao número de pacientes incluídos, não foi possível definir, por exemplo, a significância estatística da diferença de sobrevida entre os pacientes que realizaram DLI preemptiva ou terapêutica.

5 CONCLUSÃO

Este estudo avaliou os resultados das DLI realizadas durante 12 anos em um serviço terciário de saúde pública do sul do Brasil. Viu-se que a maioria dos pacientes realizou o TCTH por LMA e DLI por recaída da doença. Mesmo com uma amostra pequena, foi possível concluir que, quando realizada de forma preemptiva, a DLI tem menos complicações, provavelmente por tratar-se de pacientes sem uma carga de doença tão elevada quanto aqueles com doença recaída. Além disso, a escolha do doador também pode ser um fator que influencie a ocorrência de DECH pós-DLI. A realização de DLI foi uma terapêutica segura quando comparada à literatura, tendo em vista o baixo número de complicações. Estudos futuros e com inclusão de maior número de casos são necessários para corroborar com estas conclusões e, também, auxiliar a esclarecer as dúvidas que permanecem não respondidas nesta coorte.

REFERÊNCIAS

- [1] De Vos J, Baudoux E, Bay JO, Calmels B, Cras A, El Cheikh J, Guerout-Verite MA, Lacassagne MN, Lamure S, Letellier C, Menard AL, Daguindau E, Poiré X, Yakoub-Agha I, Guillaume T. Injections de lymphocytes du donneur (DLI) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Donor Lymphocyte Infusions (DLI): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer*. 2019 Jan;106(1S):S35-S39. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.10.002. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30580911.
- [2] Dholaria B, Savani BN, Labopin M, Luznik L, Ruggeri A, Mielke S, et al. Clinical Applications of Donor Lymphocyte Infusion From an HLA-Haploidentical Donor: Consensus Recommendations From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica* (2020) 105:47–58. doi: 10.3324/haematol.2019.219790.
- [3] Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor Leukocyte Transfusions for Treatment of Recurrent Chronic Myelogenous Leukemia in Marrow Transplant Patients. *Blood* (1990) 76:2462–5. doi: 10.1182/blood.v76.12.2462.2462.
- [4] Ye Y, Yang L, Yuan X, Huang H and Luo Y (2022) Optimization of Donor Lymphocyte Infusion for AML Relapse After Allo-HCT in the Era of New Drugs and Cell Engineering. *Front. Oncol.* 11:790299. doi: 10.3389/fonc.2021.790299.
- [5] Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominiotto A, Varaldo R, Van Lint MT, et al. DLI After Haploidentical BMT With Post-Transplant CY. *Bone Marrow Transplant* (2015) 50:56–61. doi: 10.1038/bmt.2014.217.
- [6] Rettig AR, Ihorst G, Bertz H, Lübbert M, Marks R, Waterhouse M, et al. Donor Lymphocyte Infusions After First Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Landmark Analysis. *Ann Hematol* (2021) 100:2339–50. doi: 10.1007/s00277-021-04494-z.
- [7] Lewalle P, Triffet A, Delforge A, Crombez P, Selleslag D, De Muyck H, et al. Donor Lymphocyte Infusions in Adult Haploidentical Transplant: A Dose Finding Study. *Bone Marrow Transplant* (2003) 31:39–44. doi: 10.1038/sj.bmt.1703779.
- [8] Gilman AL, Leung W, Cowan MJ, Cannon M, Epstein S, Barnhart C, et al. Donor Lymphocyte Infusion and Methotrexate for Immune Recovery After T-Cell Depleted Haploidentical Transplantation. *Am J Hematol* (2018) 93:169–78. doi: 10.1002/ajh.24949.
- [9] Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, et al. Long-Term Results of Adjuvant Donor Lymphocyte Transfusion in AML After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Bone Marrow Transplant* (2016) 51:663–7. doi: 10.1038/bmt.2015.234.
- [10] Wang Y, Xu L, Yan C, Huang X. Modification of Donor Lymphocyte Infusion: How to Improve the Outcome? *Sci China Life Sci* (2019) 62:1253–6. doi: 10.1007/s11427-019-9597-3.
- [11] Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominiotto A, Varaldo R, Van Lint MT, et al. DLI After Haploidentical BMT With Post-Transplant CY. *Bone Marrow Transplant* (2015) 50:56–61. doi: 10.1038/bmt.2014.217.
- [12] Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* (2005) 23:5675–87. doi: 10.1200/JCO.2005.07.061.
- [13] Castagna L, Sarina B, Bramanti S, Perseghin P, Mariotti J, Morabito L. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2016 Jun;54(3):345-55. doi: 10.1016/j.transci.2016.05.011. Epub 2016 May 13. PMID: 27216544.
- [14] Patriarca F, Sperotto A, Lorentino F, Oldani E, Mammoliti S, Isola M, Picardi A, Arcese W, Saporiti G, Sorasio R, Mordini N, Cavattoni I, Musso M, Borghero C, Micò C, Fanin R, Bruno B, Ciceri F, Bonifazi F. Donor Lymphocyte Infusions After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Leukemia: A Survey From the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Front Oncol*. 2020 Oct 15;10:572918. doi: 10.3389/fonc.2020.572918. PMID: 33178602; PMCID: PMC7593406.
- [15] Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, et al. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1785–90.
- [16] Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for

international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:454–9.

[17] Tan Y, Du K, Luo Y, Shi J, Cao L, Zheng Y, et al. Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2014;54:1493–500.

[18] Keil F, Haas OA, Fritsch G, Kalhs P, Lechner K, Mannhalter C, et al. Donor leukocyte infusion for leukemic relapse after allogeneic marrow transplantation: lack of residual donor hematopoiesis predicts aplasia. *Blood* 1997;89(9):3113.