

비골수제거성 조혈모세포이식

영남대학교 의과대학 혈액종양내과
현 명 수

Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation

Myung Soo Hyun

*Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

– Abstract –

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation is one of the effective therapy for several hematologic malignancies. Transplantation preparative regimen is designed to eradicate the patient's underlying disease and immunosuppress the patient adequately to prevent rejection of donor's hematopoietic stem cells. So, conventional myeloablative preparative regimens with high-dose chemotherapy or radiotherapy are related to high rate of morbidity and mortality. However, It has become clear that the high-dose therapy dose not eradicate the malignancy in some patients, and that the therapeutic benefit of allogenic transplantation is largely related to graft-versus-leukemia/graft-versus-tumor (GVL/GVT) effect. An new approach is to utilize less toxic, nonmyeloablative preparative regimens to achieve engraftment and allow GVL/GVT effects to develop. This strategy reduces the risk of treatment-related mortality and allows transplantation for elderly and those with comorbidities that preclude high-dose chemoradiotherapy.

Key Words: Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation,
Graft-versus-leukemia effect, Graft-versus-tumor effect

서 론
조혈모세포이식(hematopoietic stem cell trans-
plantation)은 여러 종류의 악성 혈액 질환, 고
형암, 면역 대사 질환 등의 치료에 사용되고
있다. 통상적인 동종 조혈모세포이식(allogenic

hematopoietic stem cell transplantation, allo-SCT)의 전처치는 환자의 악성 세포를 완전히 제거할 뿐만 아니라 이식 후 거부 반응을 나타내게 하는 면역 기능을 완전히 제거할 목적으로 이루어지고, 이러한 목적을 달성하기 위해 고용량의 항암제 또는 방사선을 이용하여 강력하게 시행된다. 하지만 강력한 전처치는 골수 이외의 장기에 독성을 발생시키고 이식편대숙주병(graft-versus-host disease, GVHD)을 발생시켜 치료 관련 사망률이 높고, 이런 점때문에 고령의 환자나 주요 장기의 기능에 이상이 있는 환자에서 alloSCT를 시행하는데 제한을 주었다. 급성 골수구성 백혈병(acute myelogenous leukemia, AML), 만성 골수구성 백혈병(chronic myelogenous leukemia, CML), 다발성 골수종(multiple myeloma, MM), 골수 이형성증(myelodysplastic syndrome, MDS), 비호즈킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 등의 평균 발생 나이가 55세로 실제 통상적인 alloSCT가 가능한 환자는 소수였다.

alloSCT는 악성 질환의 완치를 위해 골수제거가 될 정도의 고용량의 항암치료 후 골수 부전을 극복하기 위한 일종의 보존적 치료이다(Thomas, 1983). 하지만, alloSCT의 경험이 많아지면서 중요한 2가지 개념이 발전하게 되었는데, 첫째는 백혈병 및 진행된 악성종양에 대한 성공적인 조혈모세포 이식 후 치료 실패의 원인이 많은 경우 질환의 재발이고 이는 혈액 종양들이 고용량의 항암치료로 항상 완전히 제거되지 않는다는 것이다. AML, CML 환자에서 강력한 전처치 후 일관성 쌍생아간의 alloSCT 후 60%에서 재발을 보고하기도 한다(Gale 등, 1994). 둘째로는 alloSCT 후의 완치에 강력한 항암요법 이외에 공여자의 T-림

프구에 의한 이식편대 백혈병(graft-versus-leukemia, GVL) 효과 및 이식편대 종양(graft-versus-tumor, GVT) 효과가 작용한다는 것이다.

위의 사실들에 대한 이해가 커지면서 독성이 비교적 약한 전처치를 시행하여 생착(engraftment)을 유도하고, GVL/GVT 효과를 활용하여 질병을 완치시키는 비골수제거성 조혈모세포이식(nonmyeloablative stem cell transplantation, NST; mini-transplantation, transplant lite)이 발전하게 되었고, 현재 고령이나 주요 장기의 기능 이상이 있는 환자, 이전에 표준 치료에 반응이 없었던 환자들을 중심으로 치료 범위가 확장되고 있다. 이에 저자는 NST의 효과를 나타내게 하는데 가장 중요한 원리인 GVL/GVT 효과와 수여자의 골수를 완전히 제거하지 않은 상태에서 공여자의 조혈모세포가 생착할 수 있게하는 전처치 방법에 대해서 알아보고, 혈액암을 중심으로 최근의 NST의 임상 결과에 대해서 고찰하고자 한다.

비골수제거성 조혈모세포이식의 원리 : 이식편대 백혈병(이식편대종양) 효과

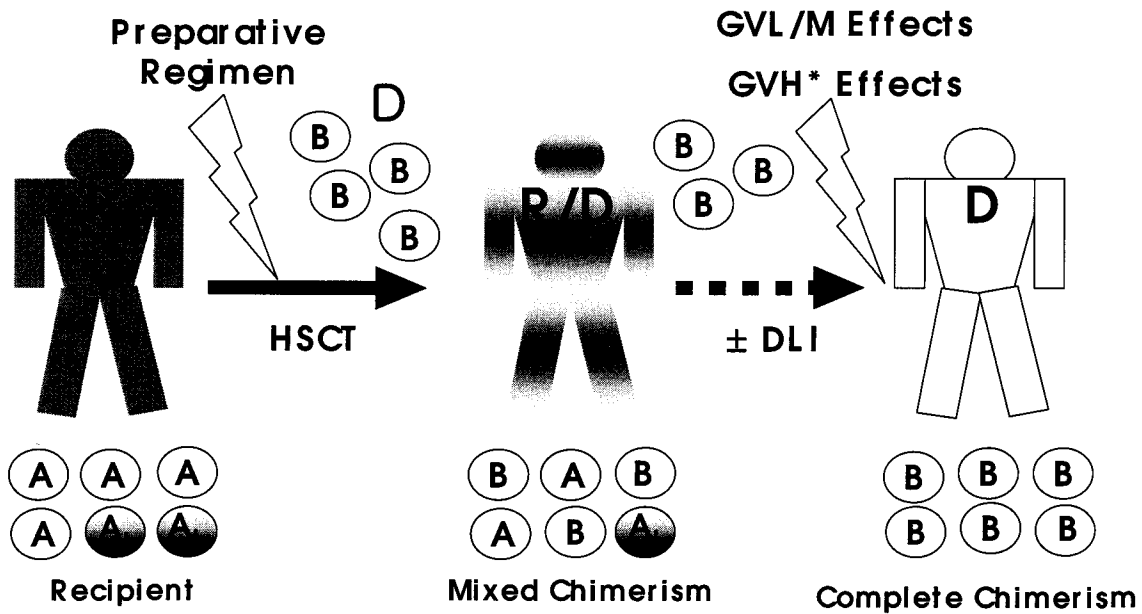
AlloSCT에 의한 혈액암의 치료 효과가 고용량의 항암치료 이외에 GVL 효과에 기인한다는 사실은 비교적 잘 알려져 있다. 그 증거로는 일관성 쌍생아로부터의 조혈모세포이식에서 다른 형제에 비해 재발이 많았다는 점(Gale와 Champlin, 1984; Fefer 등, 1986), T-림프구를 제거한 조혈모세포이식에서 그렇지 않은 경우보다 재발이 많았다는 점(Marmont 등, 1991), GVHD가 발생한 경우 재발의 위험이 감소한다는 점(Weiden 등, 1981; Sullivan 등, 1989),

재발한 혈액암에서 GVHD의 발생이나, 면역억제제 중단으로 관해에 이를 수 있다는 점들이다. 이러한 GVL/GVT 효과에 대한 이해가 생기면서 이식 후 재발한 환자에서 공여자 림프구 투여(donor lymphocyte infusion, DLI)를 시행, 재관해를 유도하기도 한다(Kolb 등, 1995; Van Rhee 등, 1994; Cullis 등, 1992).

골수제거성 치료는 초기에 수혜자의 lymphohematopoietic lineage의 모든 세포를 없애고, 생착 후 자라나는 골수의 세포들이 완전히 공여자의 것으로 바뀌는 complete chimerism을

목표로 한다. 반면, NST에서는 수혜자의 조혈모세포가 완전히 파괴되지 않은 상태에서 생착을 유도, 수혜자, 공여자 모두의 세포가 만들어지는 mixed chimerism을 목표로 한다. 이 후 악성 종양에서는 종양의 완전한 제거가 필요하므로 궁극적으로 complete chimerism을 얻어야 되는데 이는 공여자 T-림프구에 의한 GVL/GVT 효과에 의해 얻어질 수 있고, 필요에 따라 GVL/GVT 효과를 증강시키는 DLI와 같은 인위적인 조작을 동반할 수 있다(그림 1).

GVL/GVT 효과의 발생 기전에 대해서는 완



* GVH : Graft-Versus-Hematopoietic

Fig. 1. Principle of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancy. Recipients receive a nonmyeloablative preparative regimen designed to achieve engraftment of an allogenic hematopoietic stem cell transplant. Initially, mixed chimerism is present, with coexistence of donor(B) cells and recipient-derived normal(A) and leukemia/lymphoma(AL) cells. Donor-derived T cells act to eradicate residual recipient-derived normal and malignant hematopoietic cells, leading to complete remission. Donor lymphocyte infusion(DLI) may be administered to enhance graft-versus-malignancy effects.

전히 밝혀져 있지는 않다. 임상적으로 GVHD와 밀접한 관련이 있지만, GVL/GVT 효과가 GVHD와는 다른 기전에 의해 발생할 가능성을 배제할 수 없다. DLI 후 GVHD 없이 완치된 경우를 보면 GVHD 없이도 GVL 효과가 나타나는 경우가 있다는 것을 의미한다. 이는 GVHD와 GVL/GVT 효과 발생에 다른 표적 항원이 관여하여 악성 세포가 정상 조직보다 면역 반응에 더 민감하게 반응한다는 것으로 생각해 볼 수 있다. GVL 효과의 표적 항원이 hematopoietic lineage-related antigens, leukemia-specific targets에 국한되어 있을 가능성이 있다. hematopoietic tissue에 국한된 minor histocompatibility antigens이나 CML과 일부 AML에서 많이 발현되어 있는 myeloid primary granule에 존재하는 proteinase-3 이 GVL의 표적 항원으로 작용할 가능성이 있다(Mutis 등, 1999; Warren 등, 1998; Mouldrem 등, 1997). 혈액암 이외에 고형암에서도 GVHD와 GVT 효과의 분리를 관찰할 수 있다. 진행된 전이성 신장암을 NST로 치료한 Childs 등(2000)은 급성 GVHD를 보이는 환자에서 신장암 병변이 진행된 경우와 급성 GVHD가 좋아지고 2-6개월 지나서 병변이 호전된 경우를 발표하였고, 반응을 보인 2 명에서 말초 혈액으로부터 종양에 대해 특이적인 세포 독성을 보이는 T-세포를 분리하는데 성공했다. 하지만, 현재까지 암 세포 특이 항원은 증명되어 있지 않다.

GVHD와 GVL/GVT 효과에 관여하는 효과기 세포(effector cell)로는 MHC class I 종양 항원을 인지하는 CD8+T 림프구, MHC class II 종양 항원을 인지하는 CD4+T 림프구, MHC에 국한하지 않으면서 직접 세포 독성을 일으키고 cytokine을 분비하는 자연살해세포 (NK

세포)/LAK 세포 등이 있다. GVHD는 강력한 전처치 과정에서 유도된 cytokine이 직접적인 방법으로 또는 수혜자의 동종 항원(alloantigens) 발현을 증가시키는 간접적인 방법으로 공여자의 T-림프구를 활성화시켜 시작한다. 활성화된 공여자의 CD4+, CD8+T 림프구는 IL-2와 INF- γ 를 분비하고 이 cytokine이 세포독성 T 림프구와 NK 세포, 대식세포를 활성화시키고, 이 세포들과 대식세포에서 만들어지는 IL-1, TNF- α 등이 GVHD를 증폭시킨다(Ferrara, 1999; Krenger와 Ferrara, 1996). T 림프구는 type 1 T 림프구(Th1과 Th2 세포)와 type 2 T 림프구(Tc1과 Tc2 세포) 두 종류가 있다. Th1 세포와 Tc1 세포는 IL-1, TNF- α 를 생산하여 GVHD를 유발하는 반면 Th2 세포와 Tc2 세포는 IL-4, IL-10 등을 생산하고 INF- γ 의 분비를 막아 GVHD를 억제한다(Krenger 등, 1995; Krenger 등, 1996). 또한 CD4+ 림프구가 GVHD 발현에 기여한다면 CD4+, CD8+ 림프구가 GVL/GVT 효과를 나타낸다고 밝혀져 있다(Truitt와 Atasoylu, 1991). IL-12를 투여하여 CD4+ 림프구를 억제하여 GVL 효과를 보존한 보고가 있다(Yang 등, 1997).

이식편대 백혈병 효과의 활용과 공여자 림프구 투여

앞서 설명한 GVL/GVT 효과를 유도하고 증강시키기 위해 여러 가지 방법들이 시도되고 있다. 첫째로는 조혈모세포 이식 후 GVHD를 억제하기 위해 사용하던 면역억제제를 중단 또는 감량하는 방법인데 이는 질병의 재발을 억제하지 못하고 치명적인 급성 GVHD만 증가시켰다. 둘째는 골수 조혈모세포 대신 말초혈

액 조혈모세포를 이용하는 방법인데 이 경우 급성 GVHD는 비슷하다고 하나 GVL 효과에 의해 재발을 낮추는지 여부는 좀 더 연구가 필요하다(Brown 등, 1999; Brunet 등, 2001). 세째는 alloSCT 후 최소 잔존 병변 상태에서 IL-2를 주입하는 방법이다. IL-2는 T 림프구를 증식, 활성화시키고 NK 세포의 활성도를 증가시켜 면역 반응을 증가시키고 GVL/GVT 효과를 증강시키는 것으로 되어있다(Verdonck, 1991). 네째는 DLI를 시행하는 것인데, 현재 alloSCT 후 재발한 CML 환자에서 치료 효과가 입증되어 있다. 여기서는 DLI에 대해서 고찰하고자 한다.

DLI가 가능하려면 투여된 림프구가 수혜자 안에서 생존할 수 있는 여건이 만들어져야 한다. 공여자 림프구는 수혜자와 공여자 세포가 서로 내성을 가지고 있던지, 수혜자의 면역이 박멸된 상태에서만 생존하며 따라서 alloSCT 후 재발이나 NST 후의 mixed chimerism 상태에서만 사용 가능하고 이 mixed chimerism 상태를 공여자 세포의 편으로 이끌어 complete chimerism을 만들고자 하는 것이 DLI이다. 이식 후 재발의 경우, 암에 대한 공여자 세포의 면역 억제가 불충분하다는 것을 의미한다. 이는 지속적인 면역억제 치료, 공여자의 불충분한 면역 체계의 이식, 암에 의한 면역 회피 (immunologic escape), 또는 면역학적 관용 (immunologic tolerance)에 의한 것일 수 있다. 이런 상황은 DLI로 극복될 수 있다.

NST에서 DLI는 이식 후 충분한 시간이 지나더라도 mixed chimerism이 공여자의 complete chimerism으로 바뀌지 않거나 관해가 오지 않으면서 GVHD가 없다면 고려해 볼 수 있겠다. 만약 50% 이상의 공여자 세포로 이루어진 mixed

chimerism의 경우 서서히 complete chimerism으로 진행할 가능성이 있어 이식 후 6개월 이내에 DLI 시행은 주의를 기울여야 할 것이고, NST 1년 후에도 질병이 진행하거나 감소하지 않으면 고려해야겠다. 후에 다시 언급하겠지만 GVHD 발생을 최소화하면서 관해 효과를 볼 수 있는 T 림프구의 수는 $1 \times 10^7/\text{kg}$ 이다 (Mackinnon 등, 1995). AlloSCT 후 CML의 재발의 경우는 DLI가 표준 치료이다. 시행 시기는 분자/세포학적 재발과 같이 재발의 증거가 발견되는 즉시 시행하는 것이 좋다. 일정량의 림프구를 한번에 주입하는 것보다 단계적으로 증량하는 것이 관해률이나 사망률이 우수하고 $1 \times 10^7/\text{kg}$ 투여 후 반응을 3-4개월 기다린 후 DLI의 재 시행을 고려해야 한다(Dazzi 등, 2000; Bacigalupo 등, 1997). AlloSCT를 시행한 환자의 재발에서 DLI를 가능한 빨리 시행해야 하는 이유는 조기 재발 환자에서 환자의 악성 종양이 존재하더라도, 공여자의 면역 체계가 어느 정도 유지되어 있어 DLI를 통해 증폭 가능하지만 진행된 재발 환자에서는 악성 세포의 증식이 활발해 공여자의 조혈모세포가 골수를 재생시키는데 충분하지 않게 되고 이 경우, DLI 후 골수 부전(marrow aplasia)이 발생할 수 있기 때문이다. AlloSCT 후 재발한 CML 환자에서 공여자의 조혈모세포가 우세할 재발 초기에 DLI를 시행한 군과 수여자의 백혈병 세포의 생성이 우세할 진행된 상태에서 DLI를 시행한 군을 비교하여 진행된 재발 CML 환자에서 골수 부전이 많이 발생하였다 (Keil 등, 1997).

GVL/GVT 효과를 GVHD와 분리하여 치료에 의한 사망률을 낮추려는 노력 또한 여러가지로 시도되고 있다. 첫째는 앞서 DLI 방법에

서 언급되었다시피, GVHD를 최소화하면서 GVL 효과를 유지할 수 있는 적절한 투여량을 찾는 것이다. 주입되는 공여자의 T 림프구가 많을수록 GVHD, GVL 효과가 커지지만, 한번에 많은 용량보다 점차 증량시키는 방법으로 혈연간 이식에서 최초 $0.3-1 \times 10^7/\text{kg}$ 개의 T 림프구를 주입하는 것이 가장 GVHD를 적게 발생시키는 것으로 되어 있다(Mackinnon 등, 1995, Dazzi 등, 2000; Bacigalupo 등, 1997). 둘째는 T 림프구를 분리하여 주입하는 것이다. CD8 세포가 제거된 T 림프구로 DLI를 시행, 재발한 CML 환자에서 낮은 GVHD 발생을 보고하기도 한다(Giralt 등, 1995). 셋째는, 수혜자의 골수와 공여자의 CTLA-4Ig+ T 림프구를 같이 배양, 공여자의 T 림프구가 수혜자 동종 항원에 anergy를 일으키게 하는 방법으로 현재 연구 중이다(Guninan 등, 1999). 넷째는 공여자의 T 림프구에 자살 유전자를 주입하는 것이다. ganciclovir 투여로 파괴될 Herpes simplex virus thymidine kinase 유전자를 공여자의 T 림프구에 주입, GVHD가 심한 경우 ganciclovir를 투여한다는 전략으로 또한 연구 중이다(Bonini 등, 1997; Tiberghien 등, 1994). 다섯째, 동종 항원에 반응하는 공여자의 T 림프구를 없애는 방법이다. 공여자와 수혜자의 mixed lymphocyte culture를 시행하여 반응하는 공여자의 림프구를 interleukin 2 receptor를 표적으로 하는 immunotoxin 등으로 처리, 제거하는 방법이다(Cavazzana-Calvo 등, 1994; Mavroudis 등, 1998). 여섯째는 가장 이상적인 방법으로 암세포에서만 발현되는 항원에 대해 특이적으로 반응하는 T 림프구를 만들어 주입하는 방법이다. 실제 alloSCT 후 Epstein-Barr virus 관련 림프구 증식증과 cytomegalovirus

감염을 각 virus에 특이적인 T 림프구를 주입, 치료한 경험이 있다(Rooney 등, 1995; Walter 등, 1995).

숙주편대 백혈병/종양 효과에 대한 감수성과 비골수제거성 조혈모세포이식의 적응증

각 악성 종양마다 GVL/GVT 효과가 다르므로 NST에 의한 치료 효과가 차이가 난다.

GVL 효과에 대한 증거가 가장 잘 되어 있는 질환은 alloSCT 후 재발한 환자에서 DLI로 의미 있는 재관해를 보인 CML이다(Horowitz, 1990). low grade lymphoma, mantle cell lymphoma, 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphoid leukemia, CLL)같은 진행이 느린 림프구성 악성 종양에서도 GVL 효과에 민감하게 반응한다(Khoury 등, 1998). GVL/GVT 효과에 반응이 좋은 종양은 대개 악성 세포 증식이 아주 활발히 일어나지 않아 GVL/GVT 효과를 볼 수 있는 시간적 여유가 있다는 특징과 악성 종양에 의한 특이 항원 발현이 있다는 특징을 가진다(Choudhury 등, 1997).

GVL/GVT 효과에 중등도의 감수성을 가진 질환으로는 AML, 다발성 골수종, 호즈킨 임파종, intermediate-grade lymphoma가 있다(Horowitz, 1990). ALL, high grade lymphoma의 경우, GVHD가 재발을 줄인다고 알려져 있으나, GVL 효과에 반응도는 떨어진다. 대부분의 악성 아림프구에 면역 반응을 매개할 항원 발현이 적고, 또한 아주 빨리 성장하여 GVL 효과가 나타나기 전에 환자의 목숨을 위협하게 된다.

고형암에서 GVT 효과도 증명은 되어 있으나 alloSCT를 시행하는 경우가 적어 앞으로의

연구가 필요하고 완치가 불가능한 전이성 고형암에서 표준 치료에 반응이 없는 환자를 중심으로 시도해 볼 수 있을 것이다.

결론적으로, NST 전처치와 생착 후 공여자의 complete chimerism을 형성하는데 수 개월

이 걸리므로 CML의 만성기, CLL, low-grade lymphoid malignancies 같은 당장 생명에 위협을 주지 않는 진행이 느린 악성종양이 가장 좋은 적응이 될 것이고, 또한 AML의 관해기에 유지요법 등으로 사용될 수 있을 것이다.

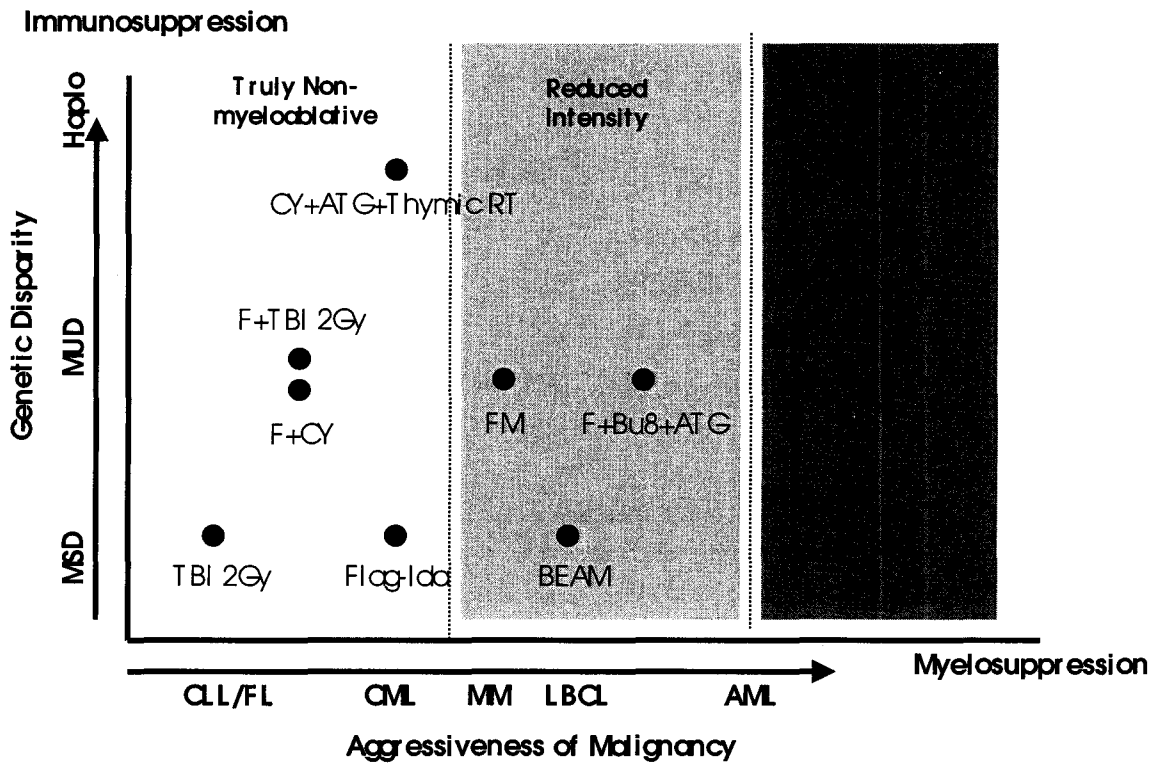


Fig. 2. Commonly used nonablative or reduced toxicity regimens. Nonablative regimens do not eradicate host hematopoiesis and immunity, and autologous recovery occurs if the graft is rejected. Many regimens proposed to reduce toxicity still require transplantation to be safely administered, and graft rejection results in prolonged pancytopenia; these regimens should be considered reduced toxicity ablative regimens. Increased intensity of immunosuppression is necessary for engraftment of unrelated donor or haploidentical transplants.

Abbreviations : Flag-ida, fludarabine, cytosine arabinoside, idarubicin; FC, fludarabine cyclophosphamide; MF, melphalan-fludarabine; TBI, total body radiation; F-TBI, fludarabine-TBI; TT-C, thiotepa-cyclophosphamide; TT-M-ATG, thiotepa-melphalan-antithymocyte globulin; BU, busulfan; CY, cyclophosphamide; Haplo T Cell Dep, haploidentical T cell depleted, MUD, matched unrelated donor.

비골수제거성 조혈모세포이식의 전처치법

NST에서의 전처치 약물은 암 세포를 완전히 박멸시키지는 않지만, 공여자의 세포가 수혜자의 골수에 생착을 위한 충분한 면역억제의 효과를 나타내어야 한다(그림 2). 이러한 전처치는 전처치에 의한 유병률, 사망률을 감소시키는 효과는 분명하지만, 이식 실패의 위험이 큰 것이 사실이고 생착 성공을 위해 면역억제를 시키는 정도가 중요하다.

다양한 전처치법이 보고되고 있는데, purine 유사체인 fludarabine 또는 cladribine이 면역 억제 효과가 뛰어날 뿐 아니라 혈액암에 대한 어느 정도 암 억제 능력이 있고 비골수성 독성이 적어 전처치 약물 중 많이 사용되고 있다. 골수

구성 백혈병에서는 purine 유사체와 cytarabine ±idarubicine 또는 melphalan을 병용 사용하고, 림프구성 백혈병에는 purine 유사체와 cyclophosphamide 또는 platinum+cytarabine을 병용 사용한다(표 1).

전처치 약제의 적절한 강도는 기저 질환의 악성 정도, 수여자의 면역 상태, 공여자와 수여자간의 HLA 일치 정도에 달려 있다. 진행된 CLL 같은 면역 억제 상태에서는 HLA 일치 공여자로부터의 이식인 경우 덜 강한 면역 억제 전처치가 필요할 것이고, HLA 불일치 이식인 경우 더 강한 면역 억제 전처치가 필요할 것이다. 진행이 느린 악성 종양에서는 악성 세포의 제거가 덜 필요하겠지만, 급성 백혈병, 급격히 진행되는 림프종처럼 활발히 성장하는 암

Table 1. Trials of representative transplantation centers

| | |
|--|--|
| The Houston approach | |
| AML, MDS, ALL, CML, Lymphoma: | |
| Fludarabine 30mg/m ² for 4 days + Ara-c 2g/m ² for 4 days + Idarubicin 12mg/m ² for 1 day or Fludarabine 30mg/m ² for 4 days + melpharan 140mg/m ² for 1 day or 2-Chlorodeoxyadenosine(CDA) 12mg/m ² for 5 days + Ara-c 1g/m ² for 5 days | |
| CLL, Low-grade lymphoma: | |
| Fludarabine 30mg/m ² for 3-4 days + Cyclophosphamide 300-1000mg/m ² for 1-2 days | |
| Intermediate grade lymphoma: | |
| Fludarabine 30mg/m ² for 2 days + Ara-c 500mg/m ² + Cisplatin 25mg/m ² | |
| The Jerusalem approach | |
| Busulphan 8mg/kg + Fludarabine 180mg/m ² + ATG 40mg/kg | |
| The Bethesda approach | |
| Fludarabine 25mg/m ² for 5 days + Cyclophosphamide 60mg/m ² for 2 days | |
| The Genova approach | |
| Fludarabine 30mg/m ² for 2 days + Cyclophosphamide 300mg/m ² for 3 days | |
| The Boston approach | |
| Cyclophosphamide 150-200mg/kg for 1 day + thymic irradiation 7Gy + ATG | |
| The Seattle approach | |
| TBI 2Gy, post-transplant MMF 0-27 days, CSP full dose -1 to +35 tapered +56 | |

에서는 GVL 효과를 얻기 위해 단기간이라도 악성 세포를 제거하는 관해 유도가 필요하고 이에 맞는 전처치가 시행되어야 한다.

이식 후 적절한 면역 억제 요법에 대해서도 확실히 적립되어 있는 것은 아니다. NST 전처치에 의한 급성 GVHD는 비교적 경하고 조절 가능하며, 급성 GVHD를 억제하기 위한 강력한 면역 억제 요법은 GVL 효과도 감소시킬 수 있다. 새로운 면역 억제 요법의 발전이 필요하고, GVL 효과에서 GVHD를 분리해내는 전략 또한 필요하다.

비골수제거성 조혈모세포이식의 성적

Lalancette 등은 European Group for Blood and Marrow Transplantation(EBMT)에서 악성 혈액 종양 환자 303명을 대상으로 시행한 NST 성적을 보고하였다. 질환별로는 CML 58명, CLL 14명, AML 73명, ALL 39명, MDS 57명, MM 54명이었다. 평균 나이는 50.9세(범위 3-68세)였다. 이식 후 6개월에 치료 관련 사망률은 32%이었고 CML, CLL, AML, ALL, MDS, 다발성 골수종의 1년 전체 생존율은 각각 73%, 89%, 41%, 17%, 67%, 52%이었다. CML 만성기, AML 관해기, ALL 관해기, CLL 반응기, MDS RA/RAS 같은 저위험군(평균 나이 54세)과 고위험군에서의 1년 전체 생존은 각각 68%와 47%이었다. 이 결과에 의하면 ALL의 첫 번째 완전 관해 후 NST를 시행한 것을 제외하면 비교적 위험 인자가 적은 환자의 치료 관련 사망률과 1년 전체 생존률은 고무적이다(Lalancette 등, 2001a).

이 중, CML 환자를 분석해 보면, 32명이 만성기, 나머지는 진행된 CML이었고 평균 나이

는 51.5세(범위 29-65세)였다. 45명에서 HLA 일치 형제로부터, 11명에서 HLA 일치 비혈연으로부터, 2명은 그 밖의 공여자로부터 조혈모세포 이식을 받았다. 이식 15개월 후 생존율과 치료 관련 사망률이 각각 72%와 23%이었다. 1년 생존율은 55세 미만과 55세 이상에서 각각 84%와 53%이었고 만성기와 진행성 CML에서 각각 75%와 46%로 환자의 나이와 병기가 1년 전체 생존율에 영향을 미치는 인자였다(Lalancette 등, 2001b).

Giralt 등은 M.D. Anderson Cancer Center (MDACC)에서 33명의 CML 환자를 fludarabine+melpharan으로 전처치 후 alloSCT를 시행하였다. 평균 나이는 52세(범위 24-70)였고, 발병 후 NST까지의 기간은 평균 29개월(범위 3-220개월)이었다. 18명에서 비혈연간 이식이었고 8명만이 만성기 였지만, 32명의 환자가 평균 14일에 백혈구 수치를 회복하였다. 세포유전학적 검사나 분자생물학적 검사에서 공여자의 chimerism은 가족 간 이식에서는 80-100%, 비혈연간에는 0-100%를 보였고, 비혈연간 이식에서의 3명만이 50% 미만의 chimerism을 보였다. 이 중 2명만이 이식 거부를 보였고, 전체 8명에서 재발하였다. II 도 이상의 GVHD는 14명에서 발생하였다. 2년 무병 생존율은 만성기에서 63%, 진행된 CML에서 30%였다(Giralt 등, 2000).

두 연구는 강도가 약한 전처치와 NST로 장기간 CML을 조절할 수 있다는 고무적 결과를 보인다. 앞으로 interferon, STI571, 통상적인 골수제거성 조혈모세포 이식 등의 치료 방법과 비교하여 CML 치료에 NST의 역할이 어느 정도가 될 것인지, 만성기에 통상적인 alloSCT를 할 수 없는 경우에는 NST를 시행하는 것이

도움이 될 것인지는 연구가 더 필요하겠다.

MDACC에서 진행된 AML 31명과 MDS 4명에서 fludarabine, idarubicin, cytarabine 또는 2-chloro-deoxyadenosine (2CDA), cytarabine를 전처치 약물로 사용, HLA 일치 형제간 이식을 하였다. 24명에서 완전 관해를 이루었고 평균 추적 기간 3.3개월에 13명이 재발하였다. 1년 무병 생존율은 34%이었고 15명이 백혈병의 진행으로 사망하였다. fludarabine과 melpharan으로 전처치한 AML 37명과 MDS 13명에서는 2년 무병 생존율 34%를 보고했다(Giralt 등, 2000).

Seattle group에서는 25명의 AML 환자(18명이 관해기)를 2 Gy TBI 후 16명에서 혈연간 이식, 9명에서 비혈연간 이식으로 NST를 시행하였다. 평균 나이는 59세(범위 36-71세)였고 평균 214일(범위 38-842일)을 추적 관찰하였다. 2명에서 이식 거부가 있었고, 14명에서 GVHD가 발생하여 1명이 사망하였다. 치료 관련 사망률은 16%이었다. 혈연간 이식에서 9명이 관해 상태로 생존하였고 6명이 재발로 사망하였으며 비혈연간 이식에서는 6명이 관해 상태로 생존하였고 2명이 재발로 사망하였다. 고령의 AML 환자에서 NST가 안전한 치료 방법이라 할 수 있겠다(Hegenbart 등, 2001).

독일의 Bonhouser 등이 24명의 AML 환자와 10명의 MDS 환자를 대상으로 fludarabine과 busulfan으로 전처치하여 NST를 시행하였다. 평균 나이는 53세(16-66)였고 33명이 안정적인 생착을 맞았다. 11(6-24)개월의 평균 추적 기간 동안 이전에 관해 상태에 있었던 환자 12명 중 11명에서 무병 생존하였지만, 비관해기의 AML과 MDS에서는 평균 무병 생존 기간이 5개월에 불과했다(Bonhouser 등, 2000).

영국에서 69명의 AML 환자를 대상으로 시행한 NST 결과를 보면, 27명을 관해기에 42명을 비관해기에 시행되었고 평균 나이는 51세였다. 대부분 HLA 일치 형제간 이식이었고 fludarabine을 기본으로 busulphan, melpharan을 추가하였다. 1년 전체 생존율은 41%, 치료 관련 사망률은 47%, 재발률은 30%였고, 관해기 환자에서는 1년 전체 생존율, 치료 관련 사망률, 재발률이 각각 67%, 17%, 21%였다(Rezvani 등, 2001).

이 결과들을 보면, 통상적인 alloSCT를 시행하기 어려운 재발의 위험이 있는 고령의 AML 환자에서 관해기에 NST를 적극 고려해 보아야 할 것이다. 또한, 급격히 진행 중인 급성 백혈병에서는 NST의 효과가 떨어진다는 것을 알 수 있다.

전처치법을 다양하게 변경할 수 있는데, 2차성 AML 등 고위험군의 AML에서 통상적인 alloSCT의 전처치보다는 약하지만, 앞에서 소개했던 NST의 전처치보다는 암성 세포의 제거에 강한 치료 후 NST를 시행한 경우도 있다. 17명의 고위험군 AML 환자에서 fludarabine+cytarabine+amascrine 3일 사용 후 TBI+cyclophosphamide+ATG를 사용 전처치하고 NST를 시행한 보고가 있다(Schleuning 등, 2000). 생착은 전례에서 이루어졌고 16명이 완전 관해에 이르렀다. 125일의 평균 추적 기간 동안 전체 생존률은 56%이었다. 표준 치료에 반응하지 않을 것이 예상되는 AML에서 고려해볼 만하다.

다발성 골수종은 치료하더라도 평균 생존 기간이 3년이며, 5년 내에 80%가 사망하고 완치가 어려운 병이다. AlloSCT를 시행할 수 있다면 완전 관해율 60%, 무병 생존 기간 4-5년,

장기 생존률 30-40%의 성적을 기대할 수 있다. 하지만 통상적인 alloSCT에 의한 치료 관련 사망률이 40%로 높고 대부분의 환자가 고령이어서 이식 가능한 환자는 적어 새로운 치료 전략이 필요하다(Bensinger 등, 1996). EBMT의 다발성 골수종 환자를 대상으로 한 NST 결과를 보면, 54명의 환자의 평균 나이는 48세(범위 33-62세)이었고 기존 치료에 반응이 없었던 18명이 포함되었다. 이식 후 새로운 완전 관해가 18명, 완전 관해 지속이 1명, 새로운 부분 관해가 6명, 부분 관해 지속이 15명에서 나타났다. 이식 후 1년 사망률은 41%, 재발률은 14%이었다. 1년과 2년 생존율은 각각 51%와 44%였다(Lalancette 등, 2001c).

Molina 등(2000)은 12명의 다발성 골수종 환자에서 자가 조혈모세포 이식 후 40-120일에 2 Gy의 TBI 전처치 후 HLA 일치 형제로부터 말초혈액 조혈모세포 이식을 시행하였다. 모두에서 생착이 이루어졌고, 입원은 필요 없었으며, 6명이 완전 관해, 4명이 부분 관해되었고 1명이 병의 진행으로, 2명이 GVHD로 사망했다고 보고하였다. MM 환자의 NST 결과는 이전 치료에 어느 정도 반응이 있었던 환자에서 통상적인 alloSCT를 대체할 수 있을 가능성을 보여준다.

재발성 low grade lymphoma 또한 고식적인 치료로 완치가 불가능한 것으로 생각되고 있다. 자가 조혈모세포 이식이 전체 생존률을 증가시키지 못했고, alloSCT는 치료 관련 사망률이 40%로 높았다. 그래서, 치료 독성을 감소시키기 위해 NST가 연구중이다. Khouri 등(2001)은 indolent lymphoma 환자 20명에서 fludarabine+cyclophosphamide 전처치 후 NST를 시행하였는데, 평균 나이는 51세(범위 31-

68세)였고, 이전에 1-5 가지의 화학요법을 받았던, 진행성 재발성 환자였다. 모두에서 생착에 성공했고 이식 1 개월 후 공여자 세포 chimerism은 평균 80%(범위 10-100%)였다. 모든 환자에서 완전 관해가 되었고 평균 추적 기간 21개월에 재발한 예는 없었다. 2년째 생존 확률 및 관해 유지 확률은 84%였다. 보다 장기적인 추적 관찰이 필요하겠지만 low grade lymphoma에서 앞으로 기대해 볼만 치료 방법이라 하겠다.

ALL에서의 NST 성적은 가장 나쁘다. EBMT의 성적에서 39명의 환자의 1년 전체 생존률이 17%에 불과했고(Lalancette 등, 2001a), Rezvani 등(2001)의 보고에서도 40명의 환자에서 1년 전체 생존률, 치료 관련 사망률, 재발률이 각각 15%, 72%, 55%였다. 또한, ALL 환자는 AML 환자와 달리 어느 병기에서도 성적이 좋지 않았다.

Sandmaier 등(2001)은 다발성 골수종 19명, MDS 13명, AML 12명, CLL 12명, CML 12명, 호즈킨 림프종 8명, 기타 5명에서 저용량의 TBI 후 NST를 시행하고 mycophenolate mofetil과 cyclosporine을 사용하였다. 전체 환자는 88명이었고, 평균 나이는 55세(범위 21-71세)였다. 공여자 chimerism은 이식 28일과 56일에 각각 71%와 80%이었다. 치명적이지 않는 이식 실패가 11%에서 발생하였고 III 도 이상의 GVHD가 17%에서 발생하였다. 18명이 암의 진행으로 사망하였고, 10명이 다른 원인으로 사망하였다. 발표 당시까지 60명의 환자가 생존하였고 37명 환자가 완전 관해 상태라고 보고하였다.

Slavin 등(2001)은 132명의 다양한 질환의 환자에서 NST를 시행하였다. 나이는 3세에서 64세였고 21명의 환자는 암성 질환이 아닌 유전

적 질환이었다. Fludarabine을 주축으로 busulfan, antithymocyte antibody, TBI, cyclophosphamide 등을 병용 투여하였다. 128명이 HLA 일치 혈연간, 또는 비혈연간 이식이었고 4명은 HLA가 완전히 일치하지 않았다. 전체 99.2%에서 생착에 성공하였고, HLA 일치 형제간의 이식에서는 100% 생착을 보였다. 이식 100일 후 사망률은 2.6%였다. NST 후 잔존하는 병변이 있거나 병이 진행을 하면 cyclosporine을 중지하거나 DLI를 시행하였고 15명 중 10명이 이에 반응을 보였다. 평균 추적 기간 30개월에 4년 무병 생존률을 전체 환자에서 50%, CML 환자에서 87%, 비호즈킨성 림프종 환자에서 40%로 보고하고 있다.

결 론

GVL/GVT 효과는 alloSCT의 치료 원리에 대한 이해를 높였고, alloSCT 후 재발한 CML 환자에서 DLI로 의미있는 관해를 유도하였다. 독성이 적은 비골수제거성 전처치로 공여자의 세포가 안전하게 수혜자의 골수에 생착됨도 잘 알려져 있다. 이 두가지가 앞으로 통상적인 alloSCT에서 사용되는 고용량의 항암 치료에 견디기 어려운 고령이나 다른 질환을 동반한 환자에서 새로운 치료 전략의 기본이 될 가능성이 있다. 또한 최근의 연구 결과에서 만성기 CML, CLL, 관해기의 AML, 다발성 골수종 등에서 통상적인 alloSCT를 대체할 만한 결과를 보여주고 있어 더욱 고무적이다. 하지만, 아직까지 각 질병마다 어떤 전처치법이 이상적이며 GVHD 예방을 위해 어떤 면역 억제 요법을 시행하여야 할지, 조혈모세포의 종류와 양은 어떠해야 할지 등이 결정되어야겠고, 장기간

추적 관찰 성적이 없다는 문제도 있다.

참 고 문 헌

- Bacigalupo A, Soracco M, Vassallo F, Abate M, Van Lint MT, Gualandi F, Lamparelli T, et al.: Donor lymphocyte infusions (DLI) in patients with chronic myeloid leukemia following allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 19(9): 927-932, 1997.
- Bensinger WI, Buckner CD, Anasetti C, Clift R, Storb R, Barnett T, Chauncey T, et al.: Allogenic marrow transplantation for multiple myeloma: an analysis of risk factors on outcome. *Blood* 88(7): 2787-2793, 1996.
- Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, Servida P, Zappone E, Ruggieri L, Ponzoni M, et al.: HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogenic graft-versus-leukemia. *Science* 276: 1719-1724, 1997.
- Bornhauser M, Kroschinsky F, Ulrike S, Markus S, Eberhard S, Ralph N, Thiede C, et al.: Dose reduced conditioning and allogenic stem cell transplantation in 34 patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 96(S1): 780, 2000.
- Brown RA, Adkins D, Khoury H, Vij R, Goodnough LT, Shenoy S, DiPeriso JF: Long-term follow up of high risk allogenic peripheral blood stem cell transplant recipients: Graft-versus-host disease and

- transplant related mortality. *J Clin Oncol* 17(3): 806-812, 1999.
- Brunet S, Urbano-Ispizua A, Ojeda E, Ruiz D, Moraleda JM, Diaz MA, Caballero D, et al.: Favourable effect of the combination of acute and chronic graft-versus-host disease on the outcome of allogenic peripheral blood stem cell transplantation for advanced haematological malignancies. *Br J Haematol* 114(3): 544-550, 2001.
- Cavazzana-Calvo M, Stephan JL, Sarnacki S, Chevret S, Fromont C, Coene C, Deist F, et al.: Attenuation of graft-versus-host disease and graft rejection by ex vivo immunotoxin elimination of alloreactive T cells in an H-2 haplotype disparate mouse combination. *Blood* 83(1): 288-298, 1994.
- Childs R, Contentin N, Clave E: Reduced toxicity and transplant related mortality following nonmyeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation for malignant diseases. *Blood* 94(S1), 393, 1999.
- Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, et al.: Regression of metastatic renal cell carcinoma after nonmyeloablative allogenic peripheral blood stem cell transplantation. *N Eng J Med* 343: 750-758, 2000.
- Choudhury A, Gajewski J, Liang JC: Use of leukemic dendritic cells for the generation of anti-leukemic cellular cytotoxicity against Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. *Blood*(4) 89: 1133-1142, 1997.
- Cullis JO, Jiang YZ, Schwarzer AP, Hughes TP, Barrett AJ, Goldman JM: Donor leukocyte infusions for chronic myeloid leukemia in relapse after allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 79(5): 1379-1381, 1992.
- Dazzi F, Szydlo RM, Craddock CN, Cross CP, Kaeda J, Chase A, Olavarria E, et al.: Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood* 95(1): 67-71, 2000.
- Ferrara JLM: Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease. *Curr Opin Immunol* 5: 794-799, 1999.
- Feter A, Cheever MA, Greeberg PD: Identical-twin(synergic) marrow transplantation for hematologic cancer. *J Natl Cancer Inst* 76: 1269-1271, 1986.
- Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, Champlin RE, Goldman JM, Rimm AA, Ringden O: Identical twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med* 120(8): 646-652, 1994.
- Gale RP, Champlin RE: How dose bone marrow transplantation cure leukemia?. *Lancet* 2: 28-30, 1984.
- Giralt S: Updates on unrelated donor transplantation, donor lymphocyte infusions, and non-ablative stem cell transplantation. *In* Schechter GP, Berliner N, Telen MJ: Educational Program Book of the 42th Annual Meeting of the American Society of Hematology. American Society of

- Hematology, San Francisco 2000, p 97.
- Giralt S, Hester J, Huh Y, Ginsberg H, Rondon G, Seong D, Lee M, et al.: CD8+ depleted donor lymphocyte infusion as treatment for relapsed chronic myeloid leukemia after allogenic bone marrow transplantation: graft-versus-leukemia effect without graft-versus-host disease. *Blood* 86(11): 4337-4343, 1995.
- Guninan EC, Boussiotis VA, Neuberg D, Brennan L, Hirano N, Nadler LM, Gribben JG: Transplantation of anergic histoincompatible bone marrow allografts. *New Engl J Med* 340(22): 1719-1724, 1999.
- Hegenbart U, Lange T, Ponisch W, Sandmaier B, Maris M, Uharek L, Leiblein S, et al.: Allogenic hematopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with AML treated with 2 Gy total body irradiation and posttransplant immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil. *Bone marrow transplant* 27(S1), 283, 2001.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, Rimm AA, et al.: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75(3): 555-562, 1990.
- Hosing C, Khouri IF: Non-myeloablative allogenic stem cell transplantation for lymphoid malignancies using fludarabine-based regimen. *In* Giralt S, Slavin S: Non-myeloablative Stem Cell Transplantation. Darwin Scientific Publishing Ltd, Abingdon 2000, p 73.
- Keil F, Hass OA, Fritsch G, Fritsch G, Kalhs P, Lechner K, Mannhalter C, et al.: Donor leukocyte infusion for leukemic relapse after allogenic marrow transplantation: lack of residual donor hematopoiesis predicts aplasia. *Blood* 89(9): 3113-3117, 1997.
- Khouri IF, Saliba RM, Giralt S, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemester FB, Korbling M, et al.: Nonablative allogenic hematopoietic transplantation as a adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 98(13): 3595-3599, 2001.
- Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, et al.: Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 86(5): 2041-2050, 1995.
- Krenger W, Cooke KR, Crawford JM: Transplantation of polarized type 2 donor T cells reduces mortality caused by experimental graft-versus-host disease. *Transplantation* 62: 1278-1285, 1996.
- Krenger W, Ferrara JLM: Dysregulation of cytokines during graft-versus-host disease. *J Hematother* 5: 3-14, 1996
- Krenger W, Snyder KM, Byon JC, Falzarano G, Ferrara JL: Polarized type 2 alloreactive CD4+ and CD8+ donor T cells fail to induce experimental acute graft-versus-

- host disease. *J Immunol* 155: 585-593, 1995.
- Lalancette M, Rezvani K, Szydlo R, Rezvani K, Mackinnon S, Blaise D, Finke J, et al.: The importance of patient selection in non-myeloablative stem cell transplant for acute and chronic leukemia, myelodysplastic syndrome, and myeloma. *Bone Marrow Transplant* 27(S1): 277, 2001a.
- Lalancette M, Rezvani K, Szydlo R, Rezvani K, Mackinnon S, Blaise D, Finke J, et al.: Favorable outcome of non-myeloablative stem cell transplant for chronic myeloid leukemias in first chronic phase: A retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 27(S1): 279, 2001b.
- Lalancette M, Rezvani K, Szydlo R, Rezvani K, Mackinnon S, Blaise D, Finke J, et al.: Excellent outcome of non-myeloablative stem cell transplant for good risk myeloma: the European Group for Blood and Marrow Transplant 27(S1): 279, 2001c.
- Mackinnon S, Papadopoulos EP, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F, Castro-Malaspina H, et al.: Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia following bone marrow transplantation: Separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 86(4): 1261-1268, 1995.
- Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, Bekkum DW, Champlin RE, et al.: T-cell deletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 78(8): 2120-2130, 1991.
- Mavroudis DA, Dermime S, Mollderm J, Jiang YZ, Raptis A, van Rhee F, Hensel N: Specific depletion of alloreactive T cells in HLA-identical siblings: a method for separating graft-versus-host and graft-versus-leukemia reactions. *Br J Haematol* 101(3): 124-130, 1999.
- McSweeney P, Neiderweiser D, Shizuru J: Outpatient allografting with minimally myelosuppressive, immunosuppressive conditioning of low-dose TBI and postgrafting cyclosporine and mycophenolate mofetil. *Blood* 94(S1): 393, 1999.
- Molina A, Sahebi F, Maloney DG, Sandmaier BM, McSweeney PA, Kashyap A, Bensinger W, et al.: Non-myeloablative peripheral blood stem cell allografts following cytoreductive autotransplants for treatment of multiple myeloma. *Blood* 96(S1): 480, 2000.
- Mollderm JJ, Clave E, Jiang YZ, Mavroudis D, Raptis A, Hensel N, et al.: Cytotoxic T lymphocytes specific for a nonpolymorphic proteinase 3 peptide preferentially inhibit chronic myeloid leukemia colony-forming units. *Blood* 90(7): 2529-2534, 1997.
- Mutis T, Verdijk R, Schrama E, Esendam B, Brand A, Goulmy E: Feasibility of immunotherapy of relapsed leukemia with ex vivo-generated cytotoxic T lymphocytes

- specific for hematologic system-restricted minor histocompatibility antigens. *Blood* 93(7): 2336-2341, 1999.
- Rezvani K, Lalancette M, Szydlo R, Blaise D, Slavin S, Alessandrio P, Michallet M, et al.: Non-myeloablative stem cell transplantation in AML, ALL and MDS: disappointing outcome for patients with advanced phase disease. *Bone Marrow Transplant* 27(S1): 279, 2001.
- Robinson SP, Mackinnon S, Goldstone AH, Slavin S, Carella AM, Russel N, Taghipour G, et al.: A retrospective study of non-myeloablative allogenic stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 27(S1): 65, 2001.
- Rooney CM, Smith CA, Ng CYC, Loftin S, Li C, Krance RA, Brenner MK, et al.: Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 345 (8941): 9-13, 1995.
- Sandmaier BM, Maloney DG, Hegenbart U, McSweeney PA, Shizuru J, Sahebi F, Chauncey T, et al.: Nonmyeloablative conditioning for HLA-identical related allografts for hematologic malignancies. *Blood* 96 (S1): 479, 2001.
- Schleuning M, Schmid C, Stotzer O, Becker B, Kolb HJ: Tandem regimen for the treatment of high risk myeloid leukemia with intensive chemotherapy promptly followed by reduced intensity conditioning and allotransplantation. *Blood* 96(S1): 781, 2000.
- Slavin S, Nagler A, Aker M, Shapira MY, Cividalli G, Or R: Non-myeloablative stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion for the treatment of cancer and life-threatening non-malignant disorder. *Rev Clin Hematol* 5(2): 135, 2001.
- Sullivan KM, Storb R, Buckner CD, Fefer A, Fisher L, Weiden PL, Witherspoon RP, et al.: Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasm. *New Engl J Med* 320(30): 828-834, 1989.
- Thomas ED: Marrow transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol* 1: 517-531, 1983.
- Tiberghien P, Reynolds CW, Keller J, Spence S, Deschaseaux M, Certoux JM, Contassot E, et al.: Ganciclovir treatment of herpes simplex thymidine kinase-transduced primary T lymphocytes: an approach for specific in vivo donor T-cell depletion after bone marrow transplantation. *Blood* 84(4): 1333-1341, 1994.
- Truitt RL, Atasoylu AA: Contribution of CD4+ and CD8+ T cells to graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia reactivity after transplantation of MHC-compatible bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 8: 51-58, 1991.
- Van Rhee F, Lin F, Cullis JO, Spencer A, Cross NC, Chase A, Garicochea B, et al.: Relapsed of chronic myeloid leukemia after allogenic bone marrow transplant: the case for giving donor leukocyte transfusions

- before the onset of hematologic relapse. *Blood* 83(11): 3377-3383, 1994.
- Verdonck LF, van Heugten HG, Giltay J, Franks CR: Amplification of the graft-versus-leukemia effect in man by interleukin-2. *Transplantation*. 51(5): 1120-4, 1991.
- Warren EH, Greenberg PD, Riddell SR: Cytotoxic T-lymphocyte-defined human minor histocompatibility antigens with a restricted tissue distribution. *Blood* 91: 2197-2207, 1998.
- Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ, Finch RJ, Watanabe KS, Thomas ED, Riddell SR: Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *New Engl J Med* 333(16): 1038-1044, 1995.
- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N: the Seattle Marrow Transplant Team. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation, *New Engl J Med* 304(25): 1529-1532, 1981.
- Yang YG, Sergio JJ, Pearson DA, Szot GL, Shimizu A, Sykes M: Interleukin-12 preserves the graft-versus-leukemia effect of allogeneic CD8 T cells while CD4-dependant graft-versus-host disease in mice. *Blood* 90(11): 4651-4660, 1997.
-