

Donor Lymphocyte Infusion ในผู้ป่วยลิวคีเมียที่มีโรคกลับ หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

สมชัย ลิ้มปการณ

หน่วยโลหิตวิทยา, กองอายุรกรรม, โรงพยาบาลพระพุทธชินราช พิษณุโลก

ในปัจจุบัน ถึงแม้การปลูกถ่ายไขกระดูก จะเป็นการรักษาที่ให้ผลดีที่สุด สำหรับผู้ป่วยโรคเม็ดโลหิตขาว¹⁻³ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งยังคงมีโรคกลับ (relapse) หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยอัตราการเกิดมีรายงานไว้ตั้งแต่ร้อยละ 10 ไปจนถึงประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วยก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก ชนิดของมะเร็งเม็ดโลหิตขาว การรักษาที่เคยได้รับ รวมทั้งระยะเวลาของการติดตามการรักษาหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก⁴⁻⁷ โดยทั่วไป ผู้ป่วยซึ่งอยู่ใน advanced stage ก่อนการปลูกถ่ายไขกระดูก จะพบอัตราการเกิดโรคซ้ำสูงกว่า โดยอาจพบสูงถึงร้อยละ 50-70 ของผู้ป่วย โดยเฉพาะถ้าทำการตรวจพิเศษด้วย specific cytogenetic abnormalities⁷⁻¹⁰ ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดเฉียบพลันที่มีโรคกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก และไม่ได้รับการรักษาต่อ จะมีระยะเวลาการมีชีวิตรอดเฉลี่ย (median survival) เพียง 3-4 เดือน¹⁵⁻¹⁶ ในขณะที่ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia) นั้น ระยะเวลาที่มีชีวิตรอดเฉลี่ยจะยาวนานกว่า โดยเฉพาะในรายที่เป็น isolated cytogenetic relapse มักมีระยะเวลานานกว่า 6 ปีขึ้นไป ส่วนในรายที่เป็น hematologic relapse เป็นระยะ chronic phase จะนานประมาณ 3 ปี¹⁷

จากการศึกษาต่างๆ พบว่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดโรคซ้ำหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ทั้งในมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรังได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วยไขกระดูกที่ผ่านขบวนการ T cell depletion¹¹⁻¹⁴
2. ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะกราฟต้านโฮสต์ชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรังหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก¹⁸⁻²⁰
3. ผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธี syngeneic transplantation พบมีอัตราการเกิดโรคกลับสูงกว่า ผู้ป่วยที่รักษาด้วย autologous transplantation และ allogeneic transplantation ตามลำดับ²¹⁻²²

ปัจจัยเหล่านี้ชี้ว่า ภาวะ graft versus leukemia มีความเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับ donor T cell และการเกิดภาวะกราฟต้านโฮสต์นั้น มีความสำคัญอย่างยิ่งในการป้องกันการเกิดโรคซ้ำ^{18,19,27,28} จึงเป็นที่มาของความพยายามในการนำ donor lymphocyte infusion มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ leukemic relapse หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก เพื่อให้หายจากโรคอีกครั้ง

โดยทั่วไปการรักษาภาวะ leukemic relapse หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก กระทำได้หลายวิธี ซึ่งได้ผลแตกต่างกันไปดังนี้

1. Cyclosporin withdrawal²⁹⁻³¹

มีรายงานว่า การหยุดยา cyclosporin ทันทีหลังจากทราบว่าเป็น relapse สามารถทำให้เกิด remission ได้อีก

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 15 มิถุนายน 2541 และให้ตีพิมพ์เมื่อ 30 มิถุนายน 2541
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.สมชัย ลิ้มปการณ หน่วยโลหิตวิทยา
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระพุทธชินราช พิษณุโลก

ครั้ง ทั้งในโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง (ALL, AML, CML) รวมทั้งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งชนิด Hodgkin's และ non-Hodgkin's

2. ยาเคมีบำบัด^{15,16}

มีรายงานว่า การให้ยาเคมีบำบัดซ้ำในราย leukemic relapse ทำให้มี complete remission เพียงร้อยละ 30-40 ของผู้ป่วย และพบว่าระยะเวลาการมีชีวิตรอดเฉลี่ย (median survival) เท่ากับ 8 เดือน และ 14 เดือน ในผู้ป่วย AML และ ALL ตามลำดับ ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดพบมี median survival เพียง 3 เดือน

3. รังสีรักษา³²⁻³⁴

ใช้ในรายที่มี extramedullary relapse และเป็นเพียง palliative therapy เท่านั้น

4. การปลูกถ่ายไขกระดูกครั้งที่สอง³⁵⁻⁴⁴

พบว่า การทำ second BMT ทำให้มี leukemia free survival ที่เวลา 4 ปี เพียงประมาณ ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย โดยปัจจัยที่ทำให้ผลการรักษาไม่ดี ได้แก่ ระยะเวลาที่เกิด relapse น้อยกว่า 1 ปี ผู้ป่วยเป็น advance leukemia สภาพทั่วไปของผู้ป่วยที่ไม่ดี และเคยได้รับการรักษาที่ค่อนข้างมาก

มีรายงานว่า การใช้ allogeneic peripheral blood stem cell transplantation โดยคาดหวังผลของ anti-leukemic effect ของ donor lymphocytes อาจได้ผลดีกว่าการปลูกถ่ายไขกระดูก แต่ผลการศึกษายังไม่ชัดเจนนัก⁴⁵⁻⁴⁶

5. Granulocyte colony stimulating factors (G-CSF)⁴⁷⁻⁴⁸

มีรายงานว่า G-CSF สามารถทำให้เกิด complete hematologic และ cytogenetic remission ในผู้ป่วย 3 ใน 7 รายที่เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรังที่กลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไขกระดูกภายใน 1 ปี โดยพบว่ามีระยะเวลาสงบของโรคอยู่นาน 12-20 เดือน

6. Cytokine therapy⁴⁰⁻⁵⁴

การใช้ interferon และ interleukin-2 ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจนัก พบว่าได้ผลดีใน ผู้ป่วย isolated cytogenetic relapsed CML ซึ่งจะได้ผลดีกว่าในผู้ป่วยที่เป็น hematologic relapsed CML

7. Donor lymphocyte infusion

เนื่องจากการรักษาที่กล่าวมาข้างต้นยังมีข้อจำกัดและผลการรักษาไม่ดีนัก โดยเฉพาะการทำ second BMT จากผู้บริจาคไขกระดูกคนเดิม พบว่ามีอัตราของ mortality และ morbidity สูง⁵⁵⁻⁵⁶ รวมทั้งอัตราการเกิด relapse ก็สูง นอกจากนั้นบทบาทของ interferon ใน recurrent CML ก็ยังไม่สามารถรักษาให้โรคหายขาดได้⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵⁷ การใช้ donor lymphocyte infusion จึงได้ถูกนำมาใช้ในรักษาภาวะ leukemic relapse ตั้งแต่ปี 1990 ซึ่งพบว่าได้ผลดีที่สุด ในผู้ป่วยโรค chronic myeloid leukemia⁵⁸⁻⁶⁰

Donor Lymphocyte Infusion

การนำ donor buffy-coat infusions มาใช้เป็น adoptive immunotherapy ในผู้ป่วยรายงานเป็นครั้งแรก โดย Sullivan และ คณะ ในปี 1985⁶¹ ซึ่งมีรายงานยืนยันทั้งการทดลองในสัตว์ และในคนว่า donor lymphocytes สามารถทำให้เกิด antileukemic response ในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด allogeneic BMT⁶²⁻⁶³

ในปี 1985 Sullivan และคณะ ได้รายงานผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาว 25 รายที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่าหลังได้รับ donor peripheral blood mononuclear cells ในช่วงสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไขกระดูก มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะกริฟด้านโฮสต์เฉียบพลันสูงมาก เทียบกับรายที่ไม่ได้รับ (ร้อยละ 82 และ 25 ตามลำดับ) และพบว่า mortality rate ก็สูงมากด้วย

Kolb และคณะ⁶⁴⁻⁷³ รายงานการใช้ donor lympho-

cytes ในผู้ป่วย CML ที่มี relapse หลังการทำปลูกถ่ายไขกระดูก ตั้งแต่ปี 1990 เป็นต้นมาพบว่า ในรายที่เป็น isolated cytogenetic relapse หรือ chronic phase สามารถทำให้มี cytogenetic remission ได้สูงถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วย เทียบกับร้อยละ 40 ใน advanced phase และเพียงร้อยละ 20 ในรายที่เป็น acute leukemia (blastic transformation)

กลไกการออกฤทธิ์ของ donor lymphocyte infusion (DLI)

เดิมยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจน แต่คิดว่าเป็นกลไกที่เกี่ยวข้องกับ T cells และ natural killer cells ที่มี antileukemic activity⁷⁵ รวมทั้ง marrow aplasia ที่เกิดขึ้น อธิบายจากผลทางอิมมูนโดยตรงของ donor cells ต่อ recipient cells เหมือนกับที่เกิดขึ้นใน transfusion associated GVHD⁷⁶ แต่ความเข้าใจล่าสุดในปัจจุบัน พบว่ามีขบวนการเกิดขึ้นต่อเนื่องกันเป็น 3 ขั้นตอน⁵⁸⁻⁶⁰ ได้แก่

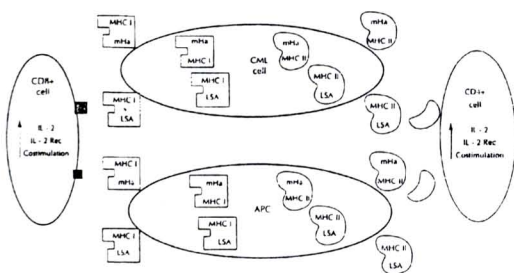
1. Antigen presentation and recognition
2. T cell activation and accessory cell recruitment
3. Cytotoxicity

รายละเอียดของขบวนการที่เป็นขั้นตอนเกิดขึ้นดังนี้ เริ่มจาก T cell สามารถ recognize antigen ที่ปรากฏอยู่บนผิวของเซลล์ โดย CD8+ lymphocyte จะ recognize antigen ที่ปรากฏบน MHC class I mol-

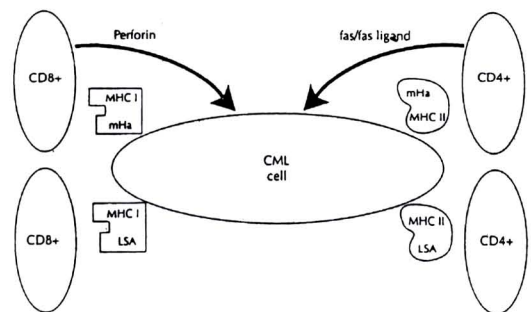
ecules ขณะที่ CD4+ cells จะ recognize antigen ที่ปรากฏบน MHC class II molecules หลังจากนั้นจะมีการกระตุ้น (activation) เกิดขึ้นกับ T cell เอง ทำให้มี specific T cell clone proliferation และ cytotoxicity ตามมา โดยเป็นผลจากขบวนการ upregulation ของ cytokines และ cytokines receptors ได้แก่ IL-2 receptor ผ่านทาง pathway ต่างๆ ที่มีการศึกษาและกล่าวถึงกันมาก คือ B7/CD28 costimulatory pathway⁷⁷

หลังจากนั้นขบวนการ cytotoxicity จะเกิดขึ้นต่อเนื่องต่อไป โดยผ่านกลไกหลายอย่างแล้วแต่ชนิดของ T cell โดยพบว่า ถ้าเป็น CD8+ cell จะผ่านทาง perforin และ granzyme A ขณะที่ CD4+ cell จะผ่านทาง fas/fas ligand pathway และ natural killer cell จะผ่านทาง perforin และ fragmentins โดยผลรวมทั้งหมดจะทำให้เกิด apoptosis ของ target cells⁷⁸⁻⁸⁰

มีข้อมูลหลายอย่างสนับสนุนว่า CD4+ T cell สามารถออกฤทธิ์ทำให้เกิด antileukemic effect ต่อ MHC class II molecules ได้โดยไม่เกิด GVHD ส่วน CD8+ T cell ซึ่ง recognize antigen ที่ปรากฏบน MHC class I พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องสำคัญโดยตรงกับ GVHD effect และไม่เกี่ยวข้องกับ GVL effect เลย การค้นพบนี้เป็นที่มาของการใช้ selective CD4+ T cell หรือ CD8-depleted donor lymphocytes infusion⁸¹ ในผู้ป่วย



รูปที่ 1 Antigen presentation and processing



รูปที่ 2 Mechanisms of cytotoxicity

ผลการศึกษาทางคลินิก

1. Chronic myelogenous leukemia (CML)

Relapsed CML เป็นโรคที่ตอบสนองดีมากต่อการให้ DLI คือเป็นโรคที่ประสบความสำเร็จมากที่สุดโรคหนึ่งด้วย การรักษาดังกล่าว⁸² ผู้ป่วยรายแรกซึ่งได้รับการรักษาโดยวิธีนี้ยังคงมีชีวิตอยู่ขณะนั้นนานกว่า 8 ปี โดย DLI สามารถทำให้เซลล์ในเลือด และไขกระดูกของผู้ป่วยกลับเป็น cells ของ donor อีกครั้ง และ Ph chromosome ที่เคย positive ก็หายไปได้ และการทดสอบด้วยวิธี reverse transcriptase PCR เพื่อดู *bcr-abl* transcript ก็พบว่าหายไปได้

ผลการศึกษาทั้งหมด⁸⁶⁻⁸⁷ พบว่า DLI ได้ผลดีในรายที่เป็น isolated cytogenetic relapse และ chronic phase โดยพบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยดังกล่าวมี complete cytogenetic remission ได้ ส่วนใน advanced stage หรือ transformed phase พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่ำกว่า โดยเพียงประมาณร้อยละ 20-30 เท่านั้นที่สามารถมี remission โดยระยะเวลาที่จะเข้าสู่ remission ตั้งแต่ 3 สัปดาห์ไปจนถึงประมาณ 9 สัปดาห์ หลังจาก infuse donor lymphocyte (เฉลี่ยประมาณ 3 เดือน)

จากการศึกษาแบบ retrospective analysis⁵⁹⁻⁶⁰ พบว่า ปัจจัยทางคลินิกที่สำคัญ ที่บ่งชี้การตอบสนองที่ดีต่อการรักษาโดย DLI ได้แก่

1. ระยะของโรคก่อนรักษาด้วย DLI
 2. ระยะของโรคตั้งแต่เริ่มแรกทำการปลูกถ่ายไขกระดูก
 3. จำนวนของ mononuclear cells ที่ transfused ที่มากกว่า 3×10^8 cell/kg
 4. ผู้ป่วยเพศชาย (male recipient) และผู้บริจาคเพศหญิง (female donor)
 5. การเกิดภาวะ GVHD หรือ myelosuppression หลัง DLI
- ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ⁵⁹⁻⁶⁰ ของ DLI ในผู้ป่วย relapsed CML ได้แก่

1. GVHD

2. Myelosuppression (marrow aplasia)

พบว่า GVHD เป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของการตาย อัตราการเกิด GVHD พบมากประมาณร้อยละ 61 ของผู้ป่วย โดยร้อยละ 18 เป็น GVHD ที่รุนแรงมาก และพบว่า myelosuppression เกิดในร้อยละ 31 ของผู้ป่วย อุบัติการณ์ของ marrow aplasia พบมากขึ้นในรายที่เป็น hematologic relapse ในผู้ป่วยที่มีเพียง cytogenetic relapse จะพบน้อยกว่า การใช้ interferon ร่วมกับ DLI ไม่พบว่าสามารถทำให้มี response rate เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด

2. Acute myelogenous leukemia และ myelodysplastic syndrome

เป็นโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญอันดับสองรองจาก CML⁵⁹ แต่พบมีอัตราการตอบสนองเพียง ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยเท่านั้น^{83-84,88} จากการศึกษาต่างๆ พบว่าไม่มี predictors ที่ชัดเจนที่สัมพันธ์กับการตอบสนองของผู้ป่วยเหมือนอย่างในผู้ป่วย CML

3. Acute lymphoblastic leukemia

พบว่า DLI ทำให้มี complete remission น้อยมาก และอยู่ไม่นาน⁵⁹⁻⁶² แต่มีรายงานการใช้ DLI ใน childhood ALL ที่ relapse หลัง BMT ว่าได้ผลดีพอควร⁸⁵ โดยมีอัตราของ complete remission สูงถึงประมาณร้อยละ 75 ของผู้ป่วยแต่ก็อยู่ไม่นานเช่นกัน โดยทั่วไประยะเวลาของ remission มีเพียง 7-11 เดือนเท่านั้น

4. Other malignant disorders^{86-87,89-90}

มีการศึกษาไว้น้อยมาก มีรายงานว่าได้ผลในผู้ป่วย myeloma, chronic lymphocytic leukemia, Fanconi anemia, polycythemia vera รวมทั้งใน Hodgkin's disease และ non-Hodgkin's lymphoma

กล่าวโดยสรุป ความพยายามในการรักษาภาวะ leukemia relapse หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก มี

หลายวิธี ทั้งการหยุดยา immunosuppressive, การให้ยาเคมีบำบัดซ้ำ การปลูกถ่ายไขกระดูกครั้งที่ 2 ซึ่งพบว่าผลไม่ดีเท่าที่ควร โดยเฉพาะการทำ second BMT นั้นมี mortality สูงมาก การใช้ donor lymphocyte infusion ถูกนำมาใช้ในการรักษา relapse of leukemia และพบว่า donor lymphocyte infusion สามารถใช้เป็นทางเลือก (alternative) แทนการทำ second BMT ได้ดี โดยเฉพาะได้ผลดีที่สุดอย่างชัดเจน ในผู้ป่วยโรค CML ที่มีโรคกลับหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนในผู้ป่วย acute nonlymphoblastic leukemia และ MDS พบว่าได้ผลบ้าง ต่างจาก acute lymphoblastic leukemia ซึ่งผลไม่ดีเลย สำหรับในโรคมะเร็งอื่นๆ มีการศึกษาน้อยมาก ยังไม่ได้ข้อสรุปแน่นอน

การใช้ donor lymphocyte infusion สำหรับป้องกันการเกิด relapse ของ leukemia ร่วมกับการใช้ immunosuppressive drugs ที่เหมาะสม และการใช้ selective T cell depletion (CD8-depleted donor lymphocyte) และ delayed infusion ของ donor lymphocyte จะเป็นแนวทางสำคัญในอนาคตที่มีบทบาทในการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก โดยพบว่า ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ donor lymphocyte infusion อาจอยู่ที่ 2 เดือน หลังจากปลูกถ่ายไขกระดูกแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Giralt S, Champlin R. Leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation : a review. *Blood* 1994;84 :3603.
2. Slavin S, Naparsteh E, Nagler A, Ackertein A, Kapelushnik J. Allogeneic cell therapy for relapsed leukemia after bone marrow transplantation with donor lymphocytes. *Experimental Hematology* 1995;23 :1553.
3. Bortin M, Horowitz M, Gale R, et al. Changing trends in allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *JAMA* 1992;268:607.
4. Champlin R, Mc Glave P. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. In : Forman S, Blume K, Thomas E, eds. *Bone Marrow Transplantation*. Boston:Blackwell Scientific, 1994: 595.
5. Long G, Blume K. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. In : Forman S, Blume K, Thomas E, eds. *Bone Marrow Transplantation*. Boston:Blackwell Scientific, 1994;607.
6. Chao N, Forman S. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. In : Forman S, Blume K, Thomas E, eds. *Bone Marrow Transplantation*. Boston:Blackell Scientific, 1994;618.
7. Goldman J, Gale R, Horowitz M, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase : Increased risk of relapse associated with T cell depletion. *Ann Intern Med* 1988;108:806.
8. Horowitz M, Gale R, Sondel M, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555.
9. Marmont A, Horowitz M, Gale R, et al. T cell depletion of HLA-identical transplantation in leukemia. *Blood* 1991;78:2120.
10. Sullivan K, Weiden P, Storch R, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 1989;73:1720.
11. Zender A, Keating M, Dicke K, et al. A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for adults with acute leukemia of poor prognosis in first complete remission. *J Clin Oncol* 1988;6:1548.
12. Przepiorka D, Thomas E. Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in patients with chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1989;3:113.
13. Goldstone A, Burnette A, Stevens R, et al. Evaluation of BMT (allo or auto) in addition to intensive chemotherapy for AML in first remission : Preliminary results of AML-10 for 1572 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994(abstr);13:305a.
14. Weiner R, Gale R, Horowitz M, Bortin M. Impact of cytogenetic abnormalities on outcome of bone marrow

- transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991;78:244a.
15. Frassoni F, Barrette J, Granena A, et al. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia. A survey of the EBMTR of 117 cases. *Br J Hematol* 1988;70:317.
 16. Mortimer J, Binder M, Schulman S, et al. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation. Natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol* 1989;750.
 17. Arcese W, Goldman J, Areangelo E, et al. Outcome of patients who relapse after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 1993;82:3211.
 18. Weiden P, Fluornoy N, Thomas E, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300:1068.
 19. Weiden P, Sullivan K, Fluornoy N, Storb R, Thomas E. Antileukemic effect of graft-versus-host disease : Contributions to improved survival after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529.
 20. Weisdorf N, Nesbit M, Ramsey N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission : Prolonged survival associated with acute graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1987;5:1348.
 21. Fefer A, Sullivan K, Weiden P, et al. Graft versus leukemia effect in man : The relapse rate of acute leukemia is lower after allogeneic than after syngeneic marrow transplantation. *Prog Clin Biol Res* 1987;244:401.
 22. Gale R, Horowitz M, Ash R, et al. Identical twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med* 1994;120:646.
 23. Martin P, Hansen J, Buckner C. Effect of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts. *Blood* 1985;66:664.
 24. Apperky J, Jones L, Hale G, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia : T cell depletion with campath-1 reduces the incidence of graft-versus-host disease but may increase the risk of leukemia relapse. *Bone marrow transplant* 1986;1:53.
 25. Mitsuyasu R, Champlin R, Gale R, et al. Depletion of T-lymphocytes from donor bone marrow for the prevention of graft-versus-host disease following bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1986;105:20.
 26. Maraninchi D, Gluckman E, Blaise, et al. Impact of T cell depletion on outcome of allogeneic transplantation for standard risk leukemias. *Lancet* 1987;2:175.
 27. Barnes D, Loutit J. Treatment of murine leukemia with X-rays and homologous bone marrow marrow : II. *Br J Haematol* 1957;3:241.
 28. Math G, Amiel J, Schwarzenbug L, Catton A, Schneider M. Adoptive immunotherapy for acute leukemia : Experimental and clinical results. *Cancer Res* 1965;25:1525.
 29. Odom L, Githers I, Morse H, et al. Remission of relapsed leukemia during graft-versus-host reaction : A graft-versus-leukemia reaction in man?. *Lancet* 1978;2:257.
 30. Higano C, Brixey M, Bryant E, Durman D, Doney K, Sullivan K, Singer J. Durable complete remission of acute nonlymphoblastic leukemia associated with discontinuation of immunosuppression following relapse after allogeneic bone marrow transplantation. A case report of a probable graft-versus-leukemia effect. *Transplantation* 1990;50:175.
 31. Collins R, Rogers Z, Bennett M, Kumar V, Nihein A, Fay J. Hematologic relapse of chronic myelogenous leukemia following allogeneic bone marrow transplantation : Apparent graft-versus-leukemia effect following abrupt discontinuation of immunosuppression. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:391.
 32. Doney K, Fisher L, Appelbaum F, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation : Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse free survival. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:453.
 33. Chak L, Sapozink M, Cox R. Extramedullary lesions in nonlymphocytic leukemia : results of radiation therapy.

- Int J Red Onc Biol Phys 1983;9:1173.
34. Bowman W, Aur R, Hustu H, Rivera G. Isolated testicular relapse in acute lymphocytic leukemia of childhood : Categories and influence on survival. J Clin Oncol 1984;2:924.
 35. Wright S, Thomas E, Buckner C, Clift R, Fefer A, Neiman P, Storb R. Experience with second bone marrow transplants. Exp Hematology 1976;4:221.
 36. Champlin R, Ho W, Lenarsky C, Mitsuyasu R, Feig S, Gale R. Successful second bone marrow transplantation for AML or ALL. Transplant Proc 1985;17:496.
 37. Sonders J, Buckner C, Clift R, et al. Second marrow transplants in patient with leukemia who relapse after allogeneic marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1988;3:11.
 38. Radich J, Sandus J, Buckner C, et al. Second allogeneic marrow transplantation for patient with recurrent leukemia after initial transplant with total body irradiation containing regimens. J Clin Oncol 1993;11:304.
 39. Stern L, Landan M, Feig S, Gajewski J. Outcome of second bone marrow transplantation. Blood 1992(abstr, suppl);80:334a.
 40. Wagner J, Vogelsang G, Zehnhaber B, Griffen C, Shah N, Santos G. Relapse of leukemia after bone marrow transplantation : Effect of second myeloablative therapy. Bone marrow Transplant 1992;9:205.
 41. Barrett A, Locatelli F, Treleaban J, Gratwohl A, Szydlo R, Zwaan F. Second transplants for leukemia relapse after bone marrow transplantation : High early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. Br J Hematol 1991;78:561.
 42. Mrosc M, Horowitz M, Atkinson K, et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. Bone Marrow Transplant 1992;9:269.
 43. Blume K, Forman S. High dose busulfan/etoposide as a preparation regimen for second bone marrow transplants in hematologic malignancies. Blut 1987;55:49.
 44. Atkinson K, Biggs J, Concannon A, Dodds A, Dale B, Norman J. Second marrow transplants for recurrence of hematological malignancy. Bone Marrow Transplant 1986;1:159.
 45. Nemunaitis J, Albo V, Zeigler Z, Shadduck R, Rosenfeld C. Reduction of allogeneic transplant morbidity by combining peripheral blood and bone marrow progenitor cells. Leuk Lymphoma 1993;10:405.
 46. Russell N, Hunter A, Rogers S, Hanley J, Anderson D. Peripheral blood stem cell as an alternative to marrow for allogeneic transplantation. Lancet 1993;341:1482.
 47. Giral S, Escudier S, Kantarjian H, et al. Treatment with filgrastim for relapse of leukemia and myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. Preliminary observations. N Engl J Med 1993;329:357.
 48. Giral S, Hester J, Talpas M, et al. Cytokine therapy for patients relapsing after allogeneic bone marrow transplantation. J cell Biochem Suppl 1994(abstr);18B:88a.
 49. Talpas M, Kantarjian H, Kruetzsch R, et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome-positive patient. Ann Intern Med 1991;114:532.
 50. Arcese W, Mauro F, Alimena G, et al. Interferon therapy for Ph positive CML patients relapsing after T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991;5:309.
 51. Higano C, Raskind WH, Singer J. Use of interferon-alpha for the treatment of relapse of chronic myelogenous leukemia in chronic phase after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1992;80:1437.
 52. Soiffer R, Murray C, Cochran K, et al. Clinical and immunological effects of prolonged infusion of low dose recombinant interleukin-2 after autologous and T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1992;79:517.
 53. Blaise D, Olive D, Stoppa A, et al. Hematologic and immunologic effects of the systemic administration of recombinant interleukin-2 after autologous marrow transplantation for hematologic malignancies. Blood 1992;76:1092.
 54. Higuchi C, Thompson J, Peterson F, Buckner C, Fefer A. Toxicity and immunomodulatory effects of interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Blood 1991;77:2561.
 55. Barrett AJ, Helenglass G, Treleaven J, Gratwohl A.

- Second transplants in leukemia. The EMBT experience. *Bone Marrow Transplant* 1989(suppl 2);4:11.
56. Msrac M, Horowitz M, Atkinson K, et al. Second HLA-identical sibling transplants of leukemia recurrence. *Bone Marrow Transplant* 1992;9:269.
 57. Arcese W, Goldman JM, Darcangelo E, et al. Outcome for patients who relapse after bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 1993;82:3211.
 58. Barrett J, Malkouska V. The graft-versus-leukemia effect. *Current Opinion in Oncology* 1996;8:89.
 59. Giralt S, Kolb H. Donor lymphocyte infusion. *Current Opinion in Oncology* 1996;8:96.
 60. Kolb H, Haller E. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte transfusion. *Current Opinion in Oncology* 1997;9:139.
 61. Sullivan K, Storb R, Buckner C, et al. Graft-versus-host disease as adoptive immunotherapy in patients with advanced hematologic neoplasms. *N Eng J Med* 1989; 320:828.
 62. Lavin S, Ackerstein A, Weiss L, et al. New therapeutic strategies for autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1987;15:595.
 63. Kolb H, Beisser K, Holler E, et al. Donor buffy coat transplantation for adoptive immunotherapy in Human and canine chimeras. *Periodicum Biologorum* 1991;83: 81.
 64. Frassoni F, Fagioli F, Sessarego M, Figari F, Valbonesi M, Bacigalupo A. The effect of donor leucocyte infusion in patients with leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1992(abstr); 20:712a.
 65. Porter D, Roth M, Mcgarigle C, Ferrara J, Antin J. Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy for relapsed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:100.
 66. Drobyski W, Keever C, Roth M, et al. Salvage immunotherapy using donor leucocyte infusions as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation : Efficacy and toxicity of a defined-T cell dose. *Blood* 1993;82:2310.
 67. Szer J, Grigg A, Phillips G, Sheridan W. Donor leukocyte infusion after chemotherapy for patients relapsing with acute leukemia following allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:109.
 68. Helg C, Roux E, Beris P, et al. Adoptive immunotherapy for recurrent CML after BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:125.
 69. Van Rhee F, Lin F, Cullis J, et al. Relapse chronic myelonic leukemia after allogeneic bone marrow transplant : The case for giving donor leukocyte transfusion before the onset of hematologic relapse. *Blood* 1994;83: 3377.
 70. Bar B, Schattenberg A, Mensink E, et al. Donor leukocyte infusions for chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clinical Oncol* 1993;11:513.
 71. Hertenstein B, Wiesneth M, Novotny J, et al. Interferon-alpha and donor buffy coat transfusion for treatment of relapsed chronic myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1993;56: 1114.
 72. Kolb H, de Witte T, Mittermuller J, et al. Graft versus leukemia effect of donor buffy coat transfusion on recurrent after marrow transplantation. *Blood* 1993 (abstr, suppl);82:214a.
 73. Leber B, Walker I, Rodriguriz A, McBride J, Carter R, Brain M. Reinduction of remission of CML by donor leucocyte transfusions following relapse after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:405.
 74. Antin J. Graft-versus-leukemia. No longer an epiphenomenon. *Blood* 1993;82:2273.
 75. Jiang V, Culis J, Kanfer E, Goldman J, Barrett A. T cell and Nk cell mediated graft-versus-leukemia reactivity following donor buffy coat transplantation to treat relapse after marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993;11: 133.
 76. Anderson K, Weinstein H. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990;323:315.
 77. Guinan E, Gribben J, Baussiotis V, Freeman G, Nadler L. Pivotal role of the B7:CD28 pathway in transplantation tolerance and tumour immunity. *Blood* 1994;84: 3261.

78. Russell J. Internal disintegration model of cytotoxic lymphocyte-mediated killing. *Immunol Rev* 1983;72:97.
79. Ju S. Distinct pathways of CD4 and CD8 cells induce rapid target DNA fragmentation. *J Immunol* 1991;146: 812.
80. Stalder T, Hahn S, Erb P. FAS antigen in the major target molecule for CD4+ - T cell mediated cytotoxicity, *J Immunol* 1994;152:1127.
81. Giralt S, Hester J, Huh Y, et al. CD8-depleted donor lymphocyte infusion as treatment for relapsed CML after allogeneic BMT : graft-versus-leukemia without graft-versus-host disease. *Blood* 1996; in press.
82. Kolb H, Mittermueller J, Clemm C, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W. Donor leukocyte transfusion for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76:2462.
83. Tsuzuki M, Maruyama F, Kojima H, Ezaki K, Hirano M. Case report, Donor buffy coat infusions for a patient with myelodysplastic syndrome who relapsed following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow transplant* 1995;16:487.
84. Szre J, Grigg A, Philips G, Sheridan W. Donor leucocyte infusions after chemotherapy for patients relapsing with acute leukemia following allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:109.
85. Atra A, Millar B, Shepherd V, et al. Donor lymphocyte infusion for childhood acute lymphoblastic leukemia relapsing after BMT. *Br J Haematol* 1997;97:165.
86. Kolb H, Schattenberg A, Goldman J, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transplantation in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041.
87. Collins R, Shpilberg O, Drobyski W, et al. Donor leukocyte in fusion for post-bone marrow transplant relapse : retrospective cohort analysis of 141 cases (abstr). *Blood* 1995;86:563a.
88. Bernasconi P, Alessandrino E, Caldua D, et al. Intensive chemotherapy followed by donor PBSC in ANLL relapsed after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:643.
89. Vesole D, Tricot G, Jagonnath S, Barlogie B. Induction of graft-versus-myeloma (GVM) effect following allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994 (abstr);84:331a.
90. Rondon G, Khouri I, Giralt S, Huh Y, Andreeff M, Champlin R. Chimerism following sex-mismatched allogeneic BMT in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1994(abstr);84:208a.



**ประชุมคณะกรรมการบริหาร
สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย**
ณ ห้อง 404 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า



คณะกรรมการบริหารสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ประชุมสามัญ ณ จ.สงขลา

