

Injections de lymphocytes du donneur (DLI) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

John De Vos¹, Etienne Baudoux², Jacques-Olivier Bay³, Boris Calmels⁴, Audrey Cras⁵, Jean El Cheikh⁶, Marie-Agnès Guerout-Verite⁷, Marie-Noëlle Lacassagne⁸, Sylvain Lamure⁹, Catherine Letellier¹⁰, Anne-Lise Menard¹¹, Etienne Daguindau¹², Xavier Poiré¹³, Ibrahim Yakoub-Agha^{14,15}, Thierry Guillaume¹⁶

Reçu le 4 mai 2018

Accepté le 9 octobre 2018

Disponible sur internet le :

1. Université Montpellier, CHU de Montpellier, unité de thérapie cellulaire, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France
2. Laboratoire de thérapie cellulaire, CHU de Liège, CHU B35 niveau-4E, Liège, Belgique
3. CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, site Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France
4. Institut Paoli-Calmettes, centre de thérapie cellulaire, 232, boulevard Sainte-Marguerite, BP 156, 13273 Marseille cédex 09, France
5. Hôpital Saint-Louis, CIC-BT, unité de thérapie cellulaire, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
6. Hematology-Oncology Division, Naef K. Basile Cancer Institute-NKBCI, American University of Beirut Medical Center, 11-0236 Riad El Solh, 11072020 Beyrouth, Liban
7. EFS Bretagne, unité de thérapie cellulaire, rue Pierre-Jean Gineste, BP 91614, Rennes cédex, France
8. CHU d'Amiens-Picardie, laboratoire de thérapie cellulaire, D408 route de Rouen, 80054 Amiens cédex 01, France
9. Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, département d'hématologie clinique, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France
10. EFS Aquitaine-Limousin, service d'ingénierie cellulaire et tissulaire, CS21010, place Amelie Raba-Leon, 33075 Bordeaux cédex, France
11. Centre Henri-Becquerel, département d'hématologie clinique, rue d'Amiens, 76038 Rouen, France
12. CHU de Besançon, département d'hématologie, 3, boulevard A. Fleming, 25030 Besançon, France
13. Service d'hématologie, cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, Bruxelles, Belgique
14. CHRU de Lille, service des maladies du sang, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cédex, France
15. Université de Lille 2, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
16. CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, service d'hématologie, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France

Correspondance :

John De Vos, Hôpital Saint-Éloi, unité de thérapie cellulaire, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France.
john.devos@inserm.fr

Thierry Guillaume, CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, service d'hématologie, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France.
thierry.guillaume@chu-nantes.fr

Mots clés

Injection de lymphocytes du donneur
Immunothérapie cellulaire
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Keywords

Donor lymphocyte infusion
Cellular immunotherapy
Allogeneic stem cell transplantation

Résumé

Les injections de lymphocytes du donneur (DLI) peuvent être proposées pour traiter ou prévenir la rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'efficacité est principalement rapportée dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et les lymphomes à caractère indolent. L'activité antitumorale est moindre pour les leucémies aiguës et les syndromes myélodysplasiques. L'effet bénéfique « greffon versus leucémie » (GVL) doit toujours être évalué par rapport à la morbi-mortalité possible liée à la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Les premières recommandations de la SFGM-TC de 2013 concernant l'utilisation des DLI sont mises à jour. Les doses de DLI dans le cadre des greffes haplo-identiques sont indiquées. L'excédent de cellules souches périphériques mobilisées par rhG-CSF peut être utilisé comme DLI. La définition et la place des DLI préemptives et prophylactiques sont précisées. Des recommandations sont également proposées concernant l'évaluation de la qualité des DLI décongelées et le suivi clinique et biologique après DLI.

Summary

Donor Lymphocyte Infusions (DLI): Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Donor lymphocyte infusion (DLI) can be proposed to treat or prevent the relapse of malignant hemopathies following allogeneic stem cell transplantation. The efficiency has been mainly reported in the treatment of CML and low-grade lymphomas while the anti-tumoral activity is less in forms of acute leukemia and myelodysplastic syndromes. The GVL benefit should always be compared to the possible toxic effects of GVHD. This article updates the initial SFGM-TC recommendations, proposed in 2013, that were focused on the use of DLI. Doses of DLI in the context of haplo-identical stem cell transplantation are now indicated. We confirm that remaining mobilized stem cells may be used as classical DLI. The definition and the place of preemptive and prophylactic DLI are precisely given. Recommendations regarding the quality of thawed DLI as well as necessary clinical and biological follow-up are also described in detail.

Questions posées

- Quelle quantité de cellules peut être injectée dans les injections de lymphocytes du donneur (DLI) dans le cadre des greffes haplo-identiques ?
- Peut-on utiliser l'excédent de cellules souches périphériques mobilisées par rhG-CSF comme DLI ?
- Quelles sont la définition et la place des DLI préemptives et prophylactiques ?
- Comment évaluer la qualité des DLI décongelées ?
- Quel suivi clinique et biologique après DLI ?

État actuel de la question

Les injections de lymphocytes du donneur (DLI) font partie des stratégies potentielles pour traiter ou prévenir la rechute d'une hémopathie maligne après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Leur bénéfice a initialement été rapporté dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et les lymphomes à caractère indolent [1]. Pour les patients porteurs d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou d'un syndrome myélodysplasique

(SMD), le taux de réponse après DLI est inférieur (20–40 %), et plus faible encore dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) [2]. Dans les LAM, les DLI sont plus efficaces dans un sous-groupe de patients avec cytogénétique favorable, avec une faible masse tumorale à la rechute ou en rémission hématologique avant les DLI [3]. L'effet thérapeutique des DLI découle de l'activité antitumorale des cellules T allogéniques mais peut également être liée aux cellules NK [4]. Néanmoins, l'effet bénéfique « greffon versus leucémie » (GVL) est balancé par la morbi-mortalité liée à la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Dès lors, la stratégie d'utilisation des DLI doit bien être évaluée en opposant risque et bénéfice de la procédure. La dose de la première DLI ainsi que le délai entre l'allogreffe et cette première DLI sont les deux principaux facteurs à prendre en compte afin de minimiser le risque de GVHD.

Les premières recommandations de la SFGM-TC sur l'utilisation des DLI ont été établies au cours des ateliers d'harmonisation des pratiques de 2013 [5]. Différents aspects, qui n'avaient pas été traités, sont abordés dans cette publication, tels que les doses de DLI dans le cadre des greffes haplo-identiques,

Injections de lymphocytes du donneur (DLI) : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

l'utilisation de l'excédent de cellules souches périphériques mobilisées par rhG-CSF comme DLI (gDLI) par rapport à des DLI classiques obtenues sans mobilisation (cDLI), ainsi que la définition et la place précises des DLI préemptives et prophylactiques. Des recommandations sont également proposées concernant l'évaluation de la qualité des DLI décongelées et le suivi clinique et biologique après DLI.

Méthode suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [6]. Les publications identifiées dans le Medline depuis 2014, en utilisant le mot clé « donor lymphocyte infusion », ont été sélectionnées. Par ailleurs, un questionnaire concernant les pratiques et usages des DLI a été adressé à tous les centres de la SFGM-TC. Cette enquête a permis de mettre en évidence certaines pratiques consensuelles :

- l'arrêt du traitement immunosuppresseur avant la DLI ;
 - l'absence de lymphodépletion préalable par chimiothérapie ;
 - une stratégie thérapeutique basée sur l'injection de la première dose immédiatement après collecte et congélation des doses suivantes, avec congélation d'une dose supérieure à l'objectif pour tenir compte de la perte cellulaire à la décongélation ;
 - la réalisation de contrôles de qualité après décongélation.
- En revanche, d'autres pratiques apparaissent plus hétérogènes :
- l'utilisation de gDLI, pratiquée par une minorité de centres ;
 - l'administration de DLI dans un contexte haplo-identique, mise en œuvre dans certains centres, mais avec des doses réduites ;
 - le suivi clinique, réalisé avec une fréquence variable, de deux fois par semaine à une fois par mois ;

- pour les DLI décongelées, l'ajustement de la dose sur les lymphocytes T CD3+ viables.

Recommandation de l'atelier

Posologie des DLI

Les doses de lymphocytes T CD3+ ont été actualisées en fonction du type de compatibilité HLA et selon les situations post-greffes justifiant l'usage des DLI (Tableau 1). Trois situations de compatibilité HLA ont été distinguées : donneurs géno-identiques ou phéno-identiques 10/10, donneurs phéno-identiques 9/10 et donneurs haplo-identiques. Dans les greffes haplo-identiques, quel que soit le contexte d'utilisation, les doses injectées devront être diminuées [7-10].

Les situations post-greffe justifiant l'usage des DLI sont définies de la manière suivante :

- traitement de la rechute franche ;
- traitement préemptif ou ;
- traitement prophylactique.

La rechute franche est documentée soit cliniquement, soit par un myélogramme, soit par imagerie. Elle est distincte de la rechute moléculaire ou maladie résiduelle positive (MRD+).

Les DLI à titre préemptif sont proposées chez des patients en situation de MRD+ et/ou de chimérisme partiel. Le chimérisme est considéré comme partiel si le taux de lymphocytes T CD3+ d'origine donneur est inférieur à 95 % [5,11].

Les DLI prophylactiques sont proposées chez des patients porteurs d'une maladie à haut risque, malgré un chimérisme complet donneur et l'absence de maladie résiduelle détectable. La liste des hémopathies de haut risque pouvant justifier l'utilisation de DLI prophylactiques a été indiquée dans les recommandations de 2013 [5,12].

TABLEAU 1

Doses de DLI préconisées (CD3/kg du receveur)

Type de donneur	DLI en escalade	Rechute franche	Préemptif Mrd+ et/ou chimérisme partiel (<95 %)	Prophylactique
Géno ou phéno 10/10	1 ^e DLI	1 × 10 ⁷	5 × 10 ⁶	1 × 10 ⁶
	2 ^e DLI	5 × 10 ⁷	1 × 10 ⁷	5 × 10 ⁶
	3 ^e DLI	1 × 10 ⁸	5 × 10 ⁷	1 × 10 ⁷
Phéno 9/10	1 ^e DLI	1-5 × 10 ⁶	1 × 10 ⁶	0,5-1 × 10 ⁶
	2 ^e DLI	0,5-1 × 10 ⁷	5 × 10 ⁶	1-5 × 10 ⁶
	3 ^e DLI	0,1-1 × 10 ⁸	1 × 10 ⁷	0,5-1 × 10 ⁷
Haplo	1 ^e DLI	0,5-1 × 10 ⁶	1 × 10 ⁵	1 × 10 ⁵¹
	2 ^e DLI	1-5 × 10 ⁶	5 × 10 ⁵	5 × 10 ⁵¹
	3 ^e DLI	1 × 10 ⁷	1 × 10 ⁶	1 × 10 ⁶¹

¹Il n'existe pas, au moment de la rédaction de ces recommandations, de publication relative à l'utilisation de DLI à titre prophylactique en situation haplo-identique. En conséquence, la prudence est de mise quant à leur utilisation dans cette situation.

Dans un contexte de rechute, y compris moléculaire, les DLI sont associées à des drogues antitumorales [13–15]. Le risque de développer une GVHD dépend principalement de la dose initiale de DLI, mais également de l'intervalle entre l'allogreffe et les DLI [16]. En analyse multivariée, Bar et al. montrent que pour des DLI injectées en situation de rechute, une dose de cellules CD3 + $\geq 10,10^7$ /kg et un intervalle entre l'allogreffe et la DLI de un an ou moins sont associés à une augmentation du risque de GVHD [17]. De la même manière, Radujkovic et al. ont montré que la probabilité de survie sans GVHD après DLI était plus élevée si les DLI sont injectées un an ou plus après l'allogreffe [18]. Ceci pourrait être expliqué par la présence, pendant la période précoce post-greffe, d'un taux plus élevé de cellules présentatrices d'antigène pouvant expliciter des réponses allo-géniques plus importantes.

En pratique, les DLI ne devraient pas être proposées à moins d'un mois d'arrêt du traitement immunosuppresseur. Néanmoins, certaines études ont rapporté l'usage de DLI précoces (un mois post-greffe) tout en poursuivant les immunosuppresseurs [19]. Cependant, cette procédure ne peut être préconisée en routine en l'état actuel des connaissances. Dans la mesure du possible, il est donc recommandé de proposer les DLI au-delà du jour 100 post-allogreffe, et après arrêt de l'immunosuppression. Enfin, il n'est pas inutile de rappeler que les DLI ne seront pas envisagées si le patient a développé une GVHD ≥ 2 ou en cas d'infection sévère active au moment de la DLI. En cas de DLI en escalade de dose, elles seront réalisées à six ou huit semaines d'intervalle si le patient n'a pas développé de GVHD.

Collecte, préparation et contrôle de qualité

Un formulaire de recueil de consentement harmonisé pour les donneurs DLI a été précisé lors de précédentes recommandations de la SFGM-TC [20]. Compte tenu de la difficulté à prédire la dose de lymphocytes collectés, le nombre de masses sanguines à traiter (typiquement deux à trois) sera défini au cas par cas en fonction du type de compatibilité HLA, de la situation post-greffe justifiant l'usage des DLI et du ratio de poids entre donneur et receveur. Hors situation exceptionnelle, la première dose de DLI sera injectée au décours de la collecte, et les doses suivantes seront cryopréservées. Les doses à congeler dépendront des pratiques après décongélation et devront prendre en compte l'escalade de dose.

Un contrôle de qualité (numération des CD3 viables) à la décongélation est recommandé. Idéalement, en particulier pour les doses les plus faibles (situation haplo-identique notamment), la quantité de CD3 viables délivrée sera ajustée à la dose prescrite sur la base du contrôle qualité effectué après décongélation. Dans ce contexte, la dose congelée aura été majorée afin d'anticiper la perte cellulaire liée à la congélation. Compte tenu de la difficulté pour certains centres d'obtenir le résultat du contrôle qualité rapidement, les doses congelées pourront être majorées de la perte cellulaire anticipée (cette majoration devra

être déterminée par chaque centre en fonction d'une étude de rendement post-décongélation) afin de pouvoir distribuer la DLI sans attendre le résultat du contrôle de qualité.

La destruction des poches de DLI cryopréservées pourra être envisagée, après concertation pluridisciplinaire (RCP), en cas de GVHD aiguë ≥ 2 , de GVHD chronique modérée à sévère après DLI ou de seconde allogreffe à partir d'un donneur différent. Les motifs de destruction non spécifiques aux DLI, listés dans les recommandations de la SFGM-TC, restent applicables, notamment décès, rechute massive, conservation supérieure à cinq ans, etc [21].

DLI à partir d'excédents congelés du greffon (gDLI)

La collecte de cellules souches hématopoïétiques périphériques mobilisées par rhG-CSF peut excéder la dose prescrite ($5 \text{ à } 10 \times 10^6$ cellules CD34+/kg en général). L'excédent congelé, défini comme DLI dérivée du greffon après mobilisation par rhG-CSF (gDLI), peut être utilisé en tant que DLI. Les données actuelles de la littérature montrent que la survie globale et l'incidence de GVHD ne sont pas différentes entre gDLI et cDLI [22–25]. Cette possibilité permet de disposer rapidement d'une DLI et d'éviter le coût lié au recrutement du donneur, mais engendre un coût lié à la congélation et au stockage.

Suivi clinique et biologique post-DLI

Compte tenu du risque de GVHD, un suivi clinique et biologique post-DLI est recommandé toutes les deux semaines compte tenu du risque de GVHD. Ce suivi est à adapter en fonction du contexte clinique [5]. L'évaluation du chimérisme est à réaliser au plus tôt un mois après DLI.

Questions résiduelles

Dans une optique d'amélioration de l'efficacité des DLI, les approches suivantes mériteraient d'être développées dans le cadre de protocoles de recherche :

- meilleure définition des sous-populations lymphocytaires responsable de l'effet GVL/GVH (immunophénotypage, etc.) ;
- sélection et/ou amplification *ex vivo* de sous-populations effectrices : sélection NK, déplétion complexes TCR alpha beta/CD19, etc. ;
- modifications génétiques des DLI : gène suicide, cellules CAR-T ;
- DLI intrathécale en situation préemptive ou prophylactique (décrit dans la littérature uniquement en situation de rechute).

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : Astellas, Biotest, Celgene, Gilead, Jazzpharmaceutical, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt therakos, MSD France, Neovii, Novartis, Octapharma, Pfizer, Sanofi.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Kolb H-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-83.
- [2] Castagna L, Sarina B, Bramanti S, Perseghin P, Mariotti J, Morabito L. Donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci* 2016;54(3):345-55.
- [3] Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4938-45.
- [4] Benjamin JE, Gill S, Negrin RS. Biology and clinical effects of natural killer cells in allogeneic transplantation. *Curr Opin Oncol* 2010;22(2):130-7.
- [5] Guillaume T, Porcheron S, Audat F, Bancillon N, Berceanu A, Charbonnier A, et al. Prophylactic, preemptive and curative use of donor lymphocyte infusion in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: guidelines of the SFGM-TC. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(4):193-6.
- [6] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. *Bull Cancer (Paris)* 2016;103(11):S193-7.
- [7] Kongtim P, Lee DA, Cooper LNJ, Kebriaei P, Champlin RE, Ciurea SO. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation as a platform for post-transplantation cellular therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(10):1714-20.
- [8] Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominietto A, Varaldo R, Van Lint MT, et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):56-61.
- [9] Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J* 2014;20(3):314-8.
- [10] Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Schroeder MA, Gao F, et al. Donor-lymphocyte infusion following haploidentical hematopoietic cell transplantation with peripheral blood stem cell grafts and PTCy. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(12):1623-8.
- [11] Tsirogotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(11):1431-8.
- [12] Legrand F, Le Floch A-C, Granata A, Fürst S, Faucher C, Lemarie C, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for high-risk AML. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(4):620-1.
- [13] Shanavas M, Messner HA, Kamel-Reid S, Atenafu EG, Gupta V, Kuruvilla J, et al. A comparison of long-term outcomes of donor lymphocyte infusions and tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014;14(1):87-92.
- [14] El-Cheikh J, Crocchiolo R, Fürst S, Ladaique P, Castagna L, Faucher C, et al. Lenalidomide plus donor-lymphocytes infusion after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with high-risk multiple myeloma. *Exp Hematol* 2012;40(7):521-7.
- [15] Tsirogotis P, Danylesko I, Gkirkas K, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Stamouli M, et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(10):1313-7.
- [16] El-Cheikh J, Crocchiolo R, Fürst S, Ladaique P, Castagna L, Faucher C, et al. Donor CD3(+) lymphocyte infusion after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: single-center experience. *Exp Hematol* 2013;41(1):17-27.
- [17] Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, Bruno B, Hari P, Chauncey T, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(6):949-57.
- [18] Radujkovic A, Guglielmi C, Bergantini S, Iacobelli S, van Biezen A, Milojkovic D, et al. Donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: may we predict graft-versus-leukemia without graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1230-6.
- [19] Solomon SR, Sizemore CA, Zhang X, Brown S, Holland HK, Morris LE, et al. Preemptive DLI without withdrawal of immunosuppression to promote complete donor T-cell chimerism results in favorable outcomes for high-risk older recipients of alemtuzumab-containing reduced-intensity unrelated donor allogeneic transplant: a prospective phase II trial. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):616-21.
- [20] Bruno B, Thibert J-B, Bancillon N, Desbos A, Fawaz A, Fournier I, et al. Information and consent forms for hematopoietic stem cell transplantation donors and recipients: guidelines from the Franchophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 2016;103(11):S198-200.
- [21] Calmels B, Boulanger F, Baudoux E, Decot V, Fawaz A, Giraud C, et al. Conservation and destruction of autologous and allogeneic cryopreserved cellular products: recommendations from the SFGM-TC. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(4):221-5.
- [22] Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Chen Y-H, Wang Y, 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(3):276-83.
- [23] Hasskarl J, Zerweck A, Wäsch R, Ihorst G, Bertz H, Finke J. 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(2):277-82.
- [24] Hossain NM, Klumpp T, Ulicny J, Garner M, Kropf PL, Mangan KF, et al. Donor lymphocyte infusion in hematologic malignancies – Good to be fresh? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(2):111-5.
- [25] Abbi KKS, Zhu J, Ehmman WC, Epner E, Carraher M, Mierski J, et al. G-CSF mobilized vs conventional donor lymphocytes for therapy of relapse or incomplete engraftment after allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):357-62.