

# AML'DE DLI UYGULAMARI TERAPOTİK? PROFİLAKTİK?



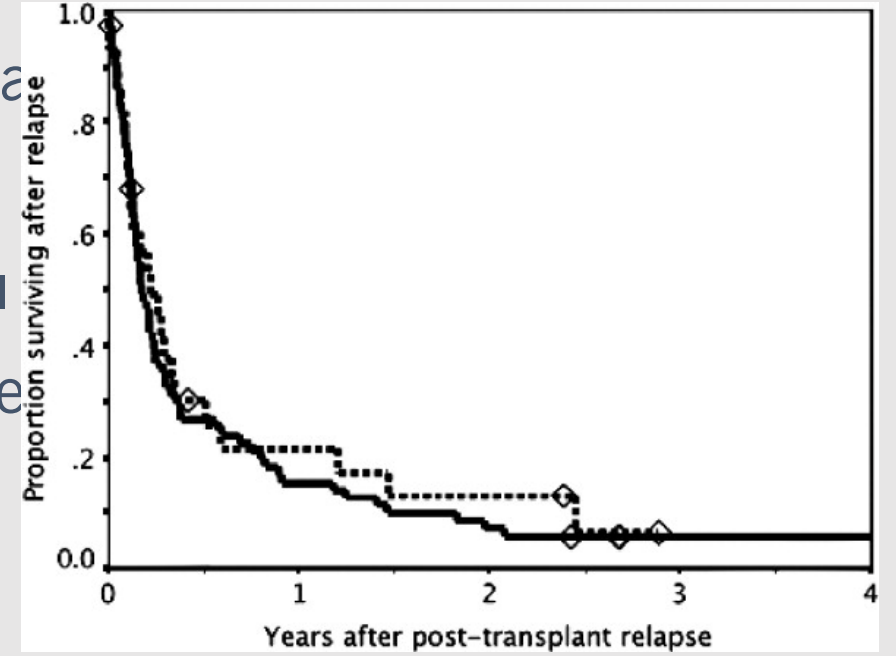
**Doç Dr Leylagül  
KAYNAR**  
Erciyes Üniversitesi  
Hematoloji BD

# SUNUM İÇERİĞİ

- 1- DLI genel bilgi,
- 2- DLI toksisitesi
- 3- Terapotik DLI
- 4- Preempitif DLI
- 5- Profilaktik DLI
- 6- DLI pratik konular

# Allojenik Kök Hücre Nakli

- Allojenik kök hücre nakli -----> kür sağlayıcı tedavi
- Relaps halen en önemli problemlerden birisi
- AKHN sonrası mortaliteye neden olan relaps oranı
  - HLA uyumlu kardeş nakillerde %41 ve
  - Akrabadişı uyumlu nakillerde ise %34
- Relaps sonrası sağkalım genel olarak iyi değil



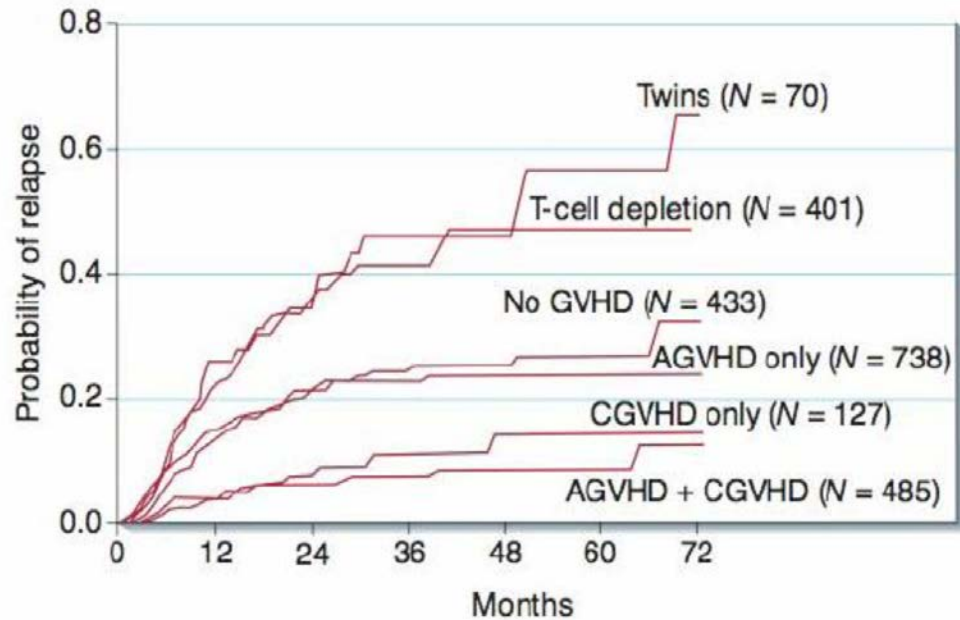
Martha et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:116-123 (2007)

# Relaps hastalarda tedavi seçenekleri

- İmmünsupresif ajanların kesilmesi,
- Kemoterapi,
- Donor Lenfosit İnfüzyonu (DLI),
- İkinci allojenik kök hücre nakli,

kullanılan tedavi alternatifleridir.

T cell depletion decreases GVHD incidence, but increases risk of relapse



Appelbaum FR. *Nature* 411: 385-389 (2001).

## Donör lenfosit aracılıklı graft versus tümör etkisi

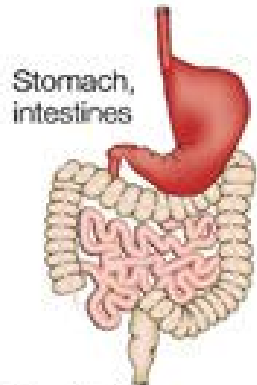
- GVHD'si olmayan hastalarda,
- Sinjenik transplant sonrası,
- T hücre depleasyonu yapılmış graftlarda daha yüksek relaps oranları vardır.
- Relaps etmiş bazı KML hastalarda ISlerin kesilmesi ile remisyonlar elde edilebilir.

### Epithelial tissues

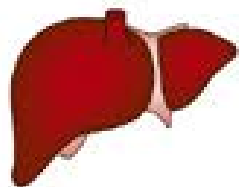
Skin



Stomach,  
intestines



Liver

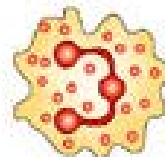


Fibroblasts

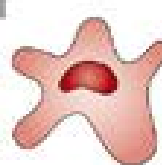


### Haematopoietic system

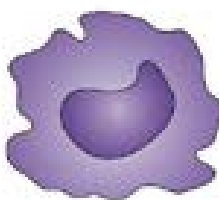
Neutrophil



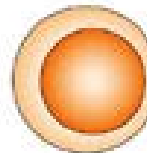
Antigen-presenting  
cell



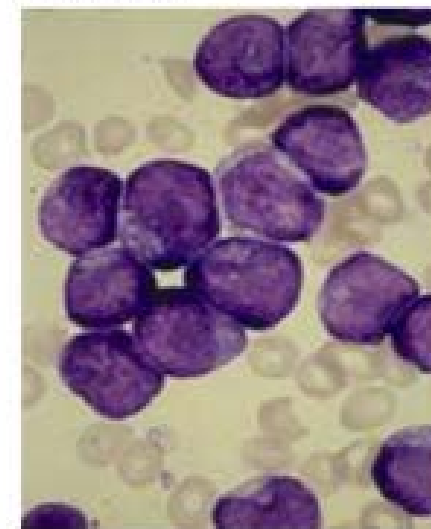
Macrophage



T cell

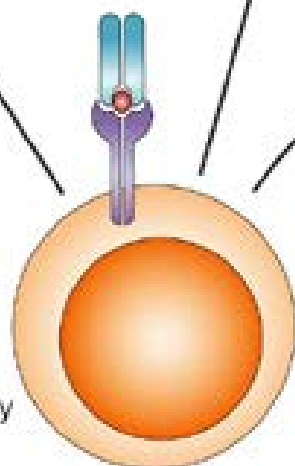


### Leukaemia



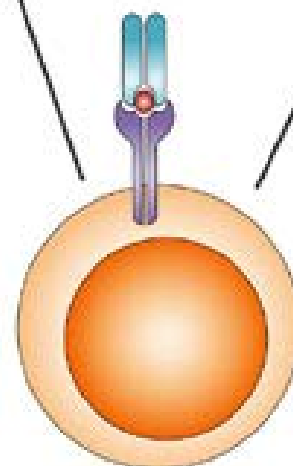
#### GVHD

T cell responding to  
broadly expressed  
minor histocompatibility  
antigen



#### GVL

T cell responding to  
haematopoietic-restricted  
minor histocompatibility  
antigen



## **Donor Leukocyte Transfusions for Treatment of Recurrent Chronic Myelogenous Leukemia in Marrow Transplant Patients**

By H.J. Kolb, J. Mittermüller, Ch. Clemm, E. Holler, G. Ledderose, G. Brehm, M. Heim, and W. Wilmanns

Three patients with hematologic relapse after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia were treated with interferon  $\alpha$  and transfusion of viable donor buffy coat. All had complete hematologic and cytogenetic remission, which persisted 32 to 91 weeks after treatment. In two patients graft-versus-host disease devel-

oped and was treated by immunosuppression. These results are an example of adoptive immunotherapy without cytoreductive chemotherapy or radiotherapy in human chimeras.

© 1990 by *The American Society of Hematology*.

- Bu sonuç daha sonraki çalışmalar ile de doğrulandı.
- Kolb et al diğer hematolojik hastalıklarda da DLI'in çalıştığını göstermiştir (1995).

# KML'de DLI

- En iyi yanıt alınan hasta gurubu KML
- Moleküler ve sitogenetik relaps gözlenenlerin tamamı,
- Hematolojik relaps olanlarda %75'i
- Akselere ve blastik fazda olanların %10-30'u DLI sonrası remisyona girmişlerdir.
- İyi cevap veren hastaların 5 yıllık OS %70'den fazla
- tDLI sonrası, TRM oranı %15



Bu gözlemler sonrası DLI AKHN sonrası  
relapslarda uygulanan bir tedavi seçeneđi  
olmuştur.

# Donor Lenfosit İnfüzyonu

AKHN sonrası:

- ✓ *Relapsın tedavi,*
- ✓ Relapsın önlenmesi,
- ✓ Kimerizmin artırılması,
- ✓ İmmun yapılanmanın hızlandırılması,
- ✓ Viral enfeksiyonların ve
- ✓ (PTLD), Post transplant lenfoproliferatif hastalık tedavisi  
amacı ile kullanılır.

- DLI ifade edilirken çalışmaların çoğunda CD3 + hücre miktarı olarak tanımlanır. Spesifik hücre tipleri de varsa ifade edilir.

# DLI toksisitesi

DLI  
uygulamasını  
kısıtlayan en  
önemli  
nedenler;

Aplazi

Graft-versus-  
host disease  
(GVHD)

# DLI Sonrası Kemik İliği Aplazisi

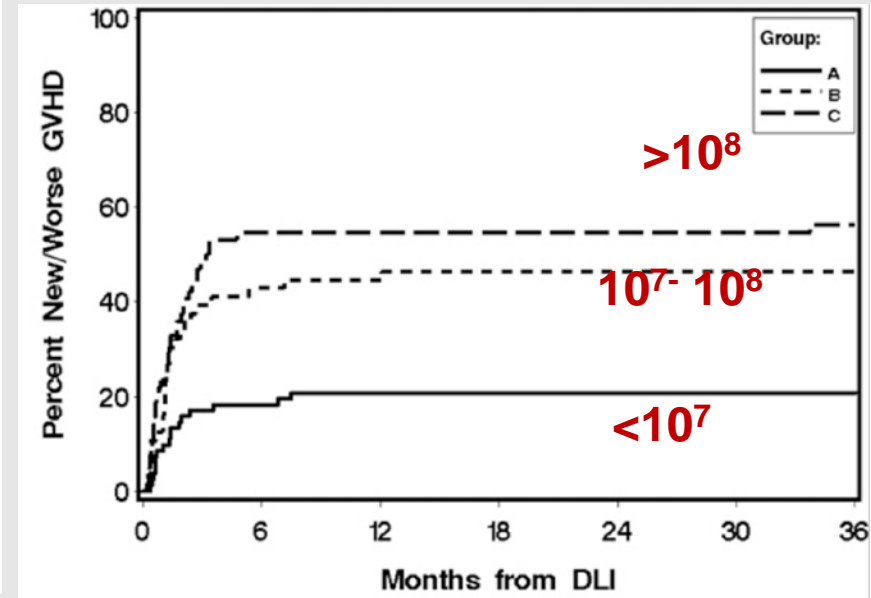
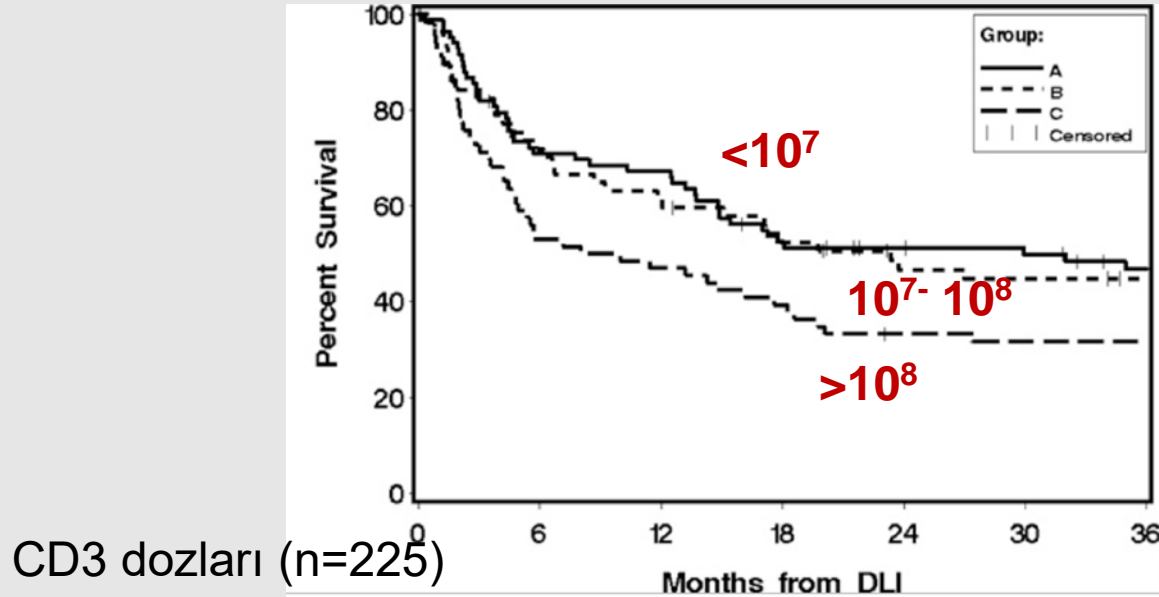
- KML'lı vakalarında kemik iliği aplazi oranı %30 (%20–%40),
- Diğer hastalıklarda nadirdir.
- DLI zamanında:
  - miks kimerik vakalarda ve
  - hematolojik relaps olanların** aplazi geliştirme ihtimali daha yüksek (erken relapslara göre),
- Hastaların büyük kısmında hematopoez kendiliğinden geri döner; destek bakımı iyi yapılmalı
- Aplazi için ilave donör hücre desteği gerekebilir.

# DLI sonrası GVHD

- GVHD en sık görülen toksisitedir (%40–100).
- Akut GVHD > kronik GVHD
- Profilaktik/preempitif DLI aGVHD %42 (% 6–45)
- Terapotik DLI aGVHD %31 (%4-61)
- kGVHD daha az sıklıkla %40 (%20-59).
- İlk DLI'dan GVHD'ye kadar geçen median süre 30 gün (17–138).
- DLI zamanında %50'den fazla donör kimerizmi olan vakalarda 4.5 kat TR elde etme ihtimali var iken 3.4 kat GVHD gelişme ihtimali de artar.

# DLI Uygulamaları

- GVHD oranları T hücre dozu artırıldıkça artar.
- Klasik DLI (Unmanuplated)
  - Standart doz, Bulky doz



Bar et al. DLI for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose, [BMT 2013; 19\(6\)](#)

Raiola A et al. Factors predicting response and graft- versus-host disease after donor lymphocyte infusions: a study on 593 infusions. [BMT 003;31:687.](#)

Verdonck LF, et al. DLS for recurrent hematologic malignancies after allogeneic bone marrow transplantation: impact of infused and residual donor T cells. [BMT; 22: 1057.](#)

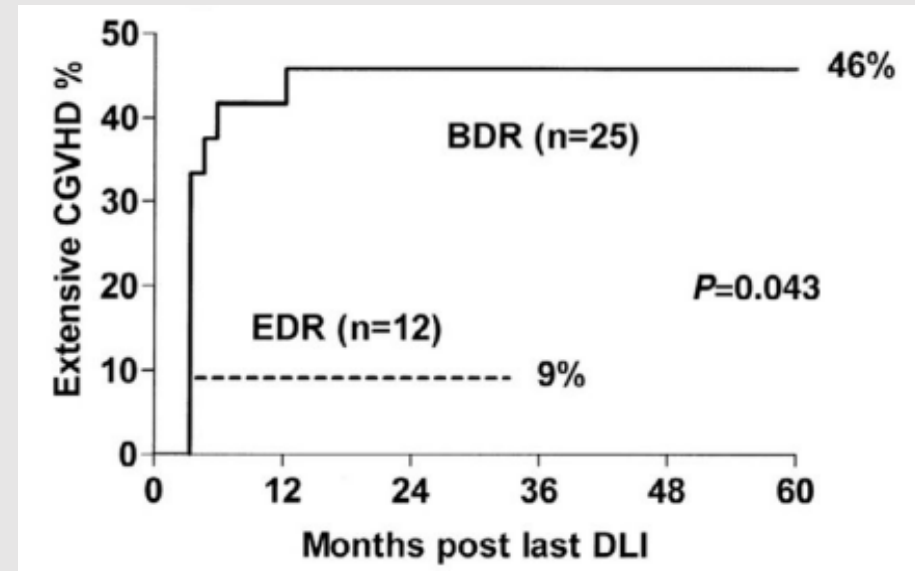
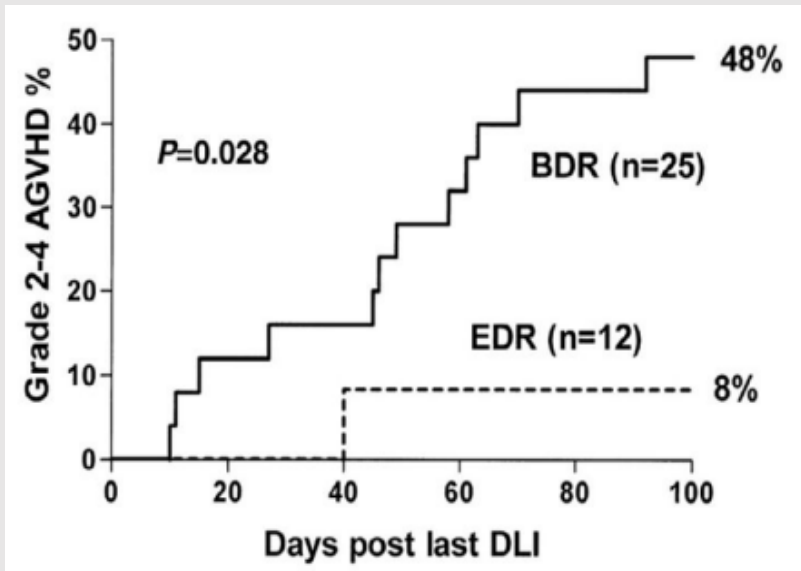
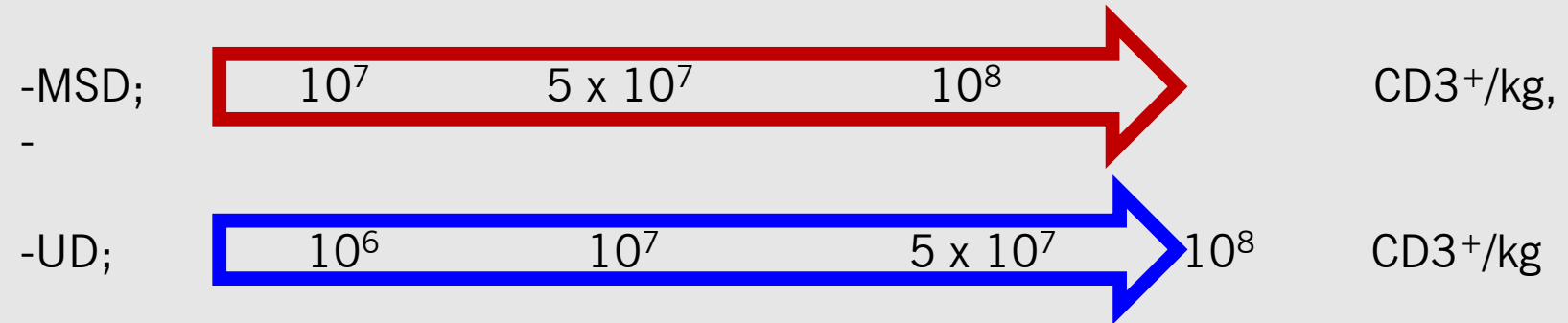


DLI NASIL DAHA GÜVENLİ  
UYGULANABİLİR?

# Artan dozda DLI

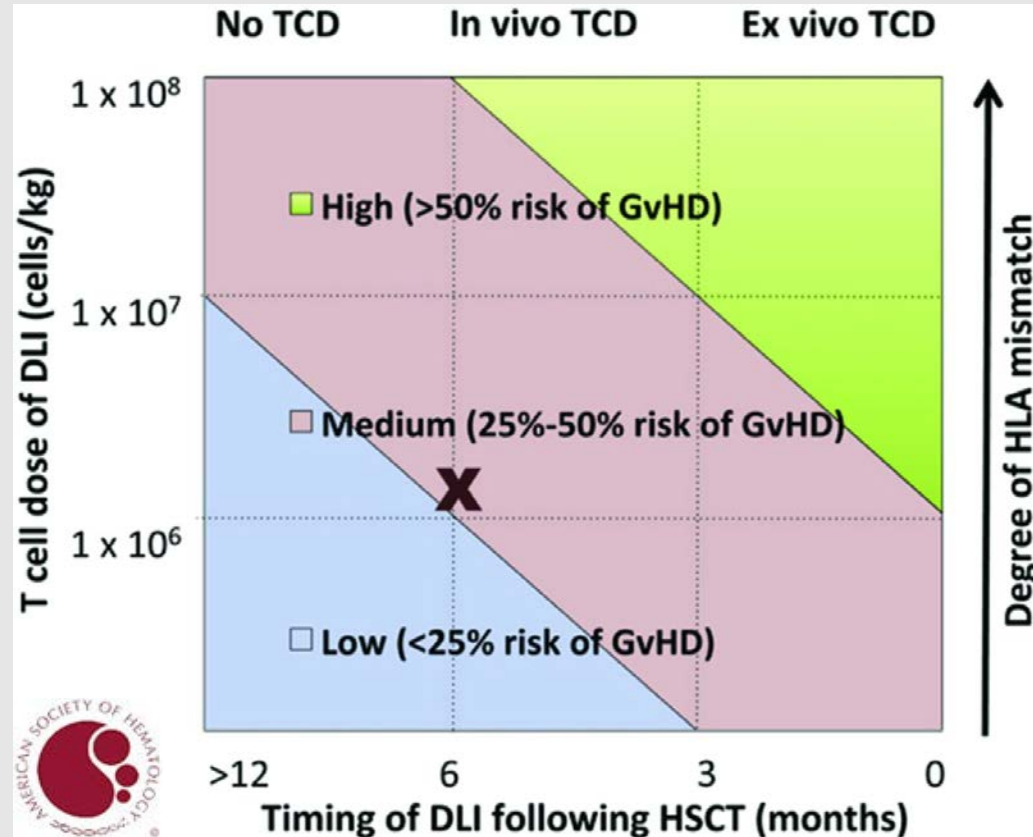
## -Escalating doz

- Artan dozlarda MNC, total çekirdekli veya  $CD3^+$  T-hücre verilmesi
- $<1 \times 10^7$  T-hücre/kg dozunda GVL indüklenmez (KML hastalarında, MSD)





Multiple factors determine development of GVHD after DLI.  
(Figure used with permission from Yun and Waller.7).



Sarah Nikiforow, and Edwin P. Alyea Hematology 2014;2014:570-575

©2014 by American Society of Hematology

- Haplo  $> 10^5$
- MUD  $> 10^7$ ,
- MRD  $> 10^8$ /kg CD3+T hücre dozları daha ciddi GVHD ile birlikte olma ihtimalleri vardır.

# GVHD'yi azaltmak için uygulamalar

- GVL etkisini korurken GVHD'yi azaltmak için çeşitli DLI uygulamaları yapılmaktadır:
- ✓ Lenfodepleksyonu takiben DLI (GVHD %30, OS %40-60),
- ✓ Primer malign hastalığa karşı aktive edilmiş DLI,
- ✓ CD4+ T-cell-enriched DLI (%40),
- ✓ Büyüme faktörü ile prime edilmiş DLI
- ✓ Alfa beta T Cell depleted DLI..

# DLI etkinliğini belirleyen faktörler

■ DLI'nin terapötik etkinliği bir çok faktöre bağlıdır:

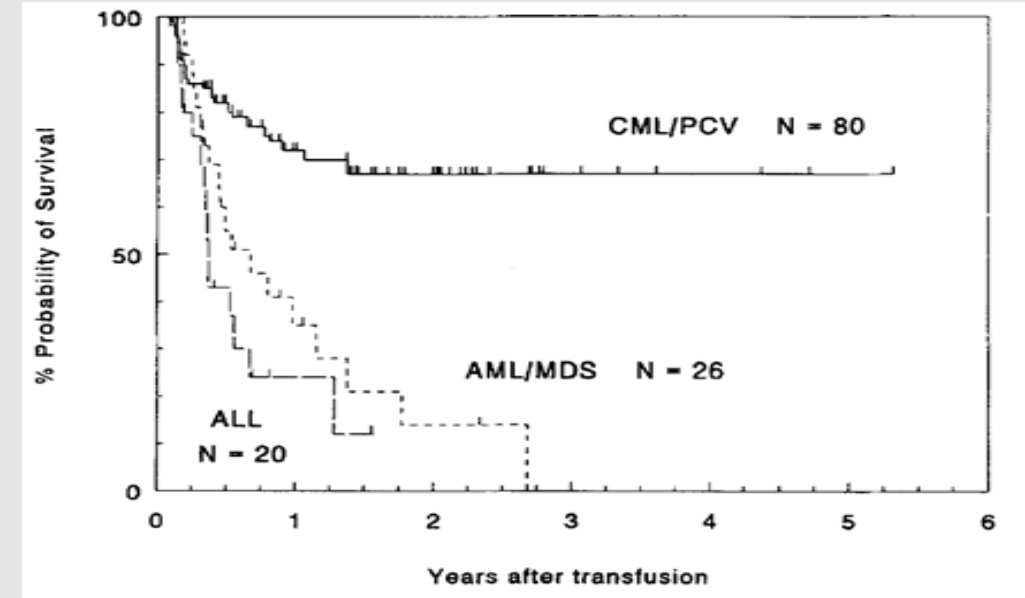
1- Tümörün immunojenitesi solid <<<<hematolojik

2- Malign hücrelerin proliferasyon potansiyeli KML<AML

3- Doz ve zamanlama (çalışmalar göstermiştir ki geç DLI uygulamaları daha güvenli ancak muhtemel olarak daha az etkili)\*\*\*\*

# DLI Hangi Hastalıklarda Etkili

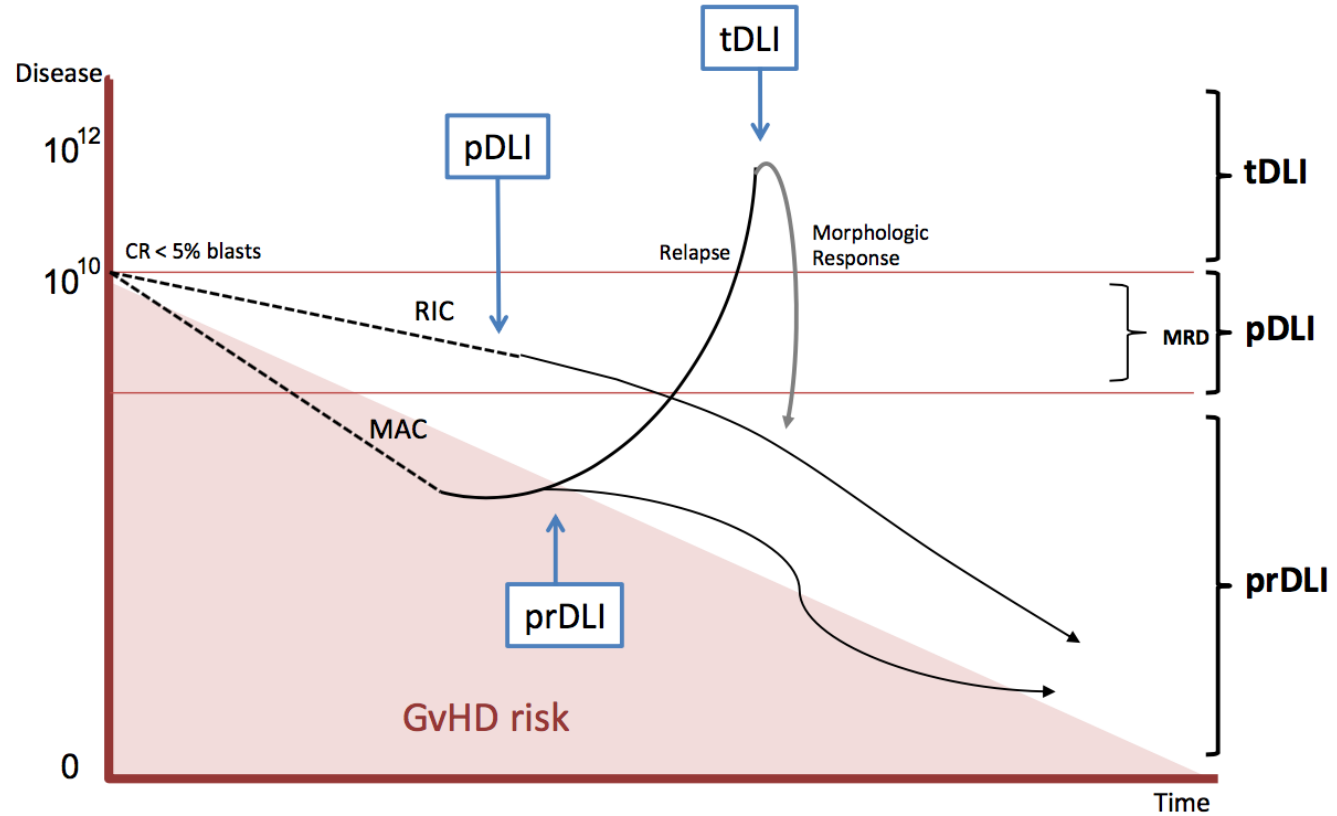
	Definite	Possible	Investigational	Not indicated
<i>Therapeutic DLI</i>				
CML	Yes	-	-	-
AML/MDS	Yes	-	-	-
ALL	-	Yes	-	-
Lymphoma	-	Yes	-	-
MM	-	Yes	-	-
CLL	-	Yes	-	-
Solid tumors	-	-	-	Yes



## ■ DLI 3 farklı klinik uygulamada

kullanılmaktadır.

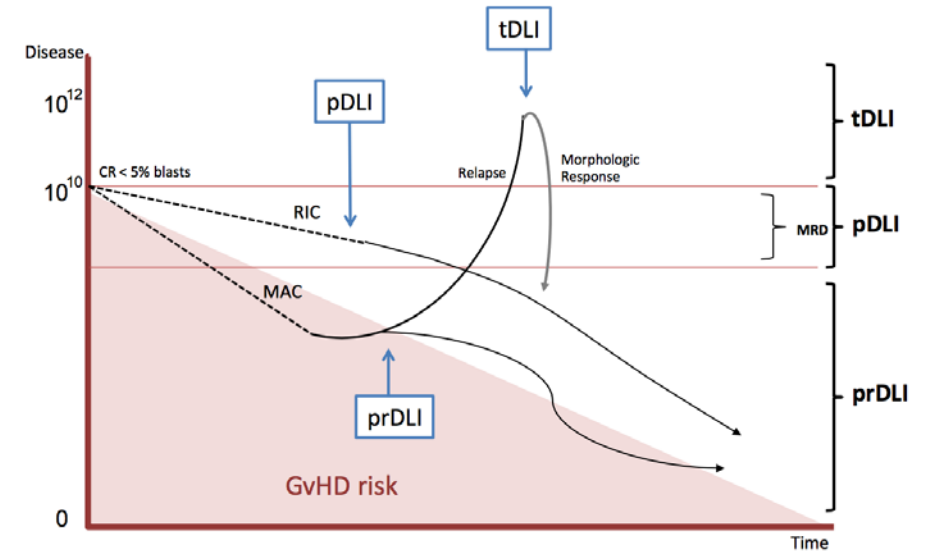
1- Terapötik DLI, 2- Profilaktik DLI, 3-Pre-emptif DLI



**Figure 1.** Diagram displaying the use of therapeutic DLI (tDLI), pre-emptive DLI (pDLI) and prophylactic DLI (prDLI).

# AML'de Terapotik DLI

- AML'deki AKHN başarısı büyük oranda GVL etkisinden kaynaklanır.
- Relaps sonrası GVL etkisini indüklemek oldukça önemlidir.
- AKHN ve DLI bu grupta küratif tedavi yaklaşımlarıdır.
- Unfit hastalar 2. AKHN için, daha önceden GVHD'si olan vakalar da DLI için uygun aday deęillerdir.



**Figure 1.** Diagram displaying the use of therapeutic DLI (tDLI), pre-emptive DLI (pDLI) and prophylactic DLI (prDLI).

# AML'de Terapotik DLI

- Bu grupta hematolojik hastalık klinik olarak mevcuttur ve
- tDLI tam yanıtı indüklemek için kullanılır.
- Literatürün bize sunduğu sonuçlar:

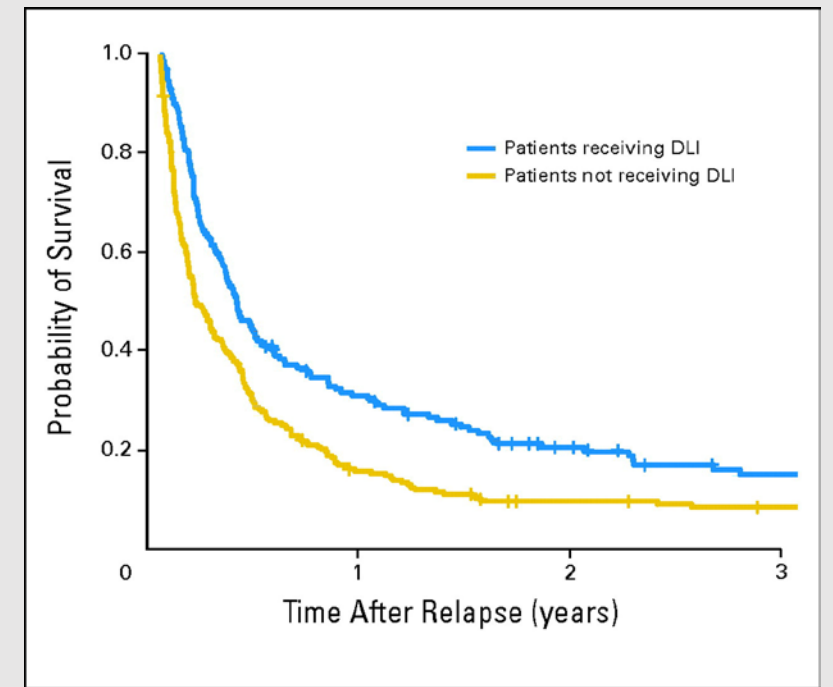
## **Cevap, survival ve toksisite:**

- Nakil sonrası relaps AML hastalarında prognoz kötüdür
- DLI sonrası cevap oranı %35 (%15-56)
- 2 yıllık OS oranları ise %12-40 arasında

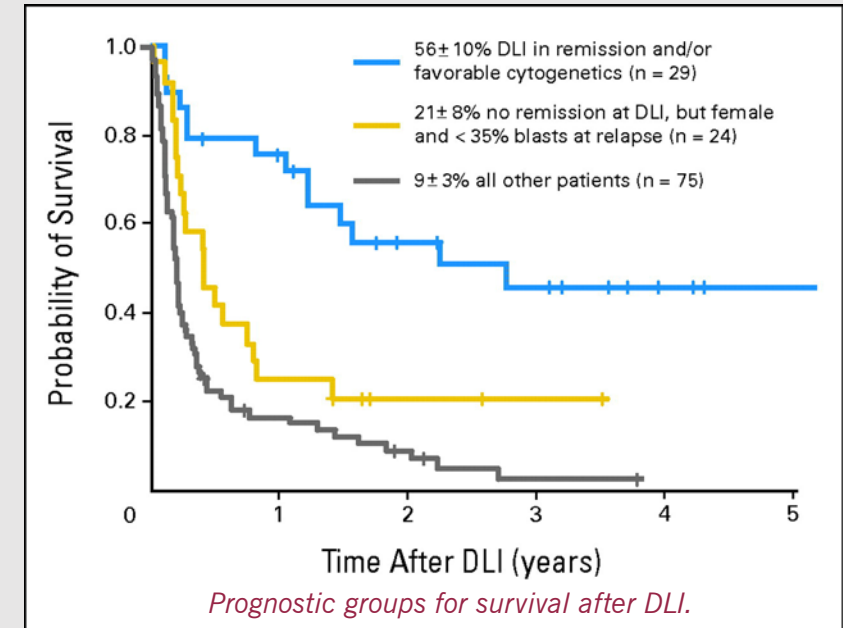
# Donor Lymphocyte Infusion in the Treatment of First Hematological Relapse After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Risk Factors Analysis and Comparison With Other Strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party

- 399 AML hastası nakil sonrası relaps
- Retrospektif çalışması
- KT, DLI: %40'ı DLI aldı
- OS DLI alan vakalarda %21, almayanlarda %9
- Multivariyet analiz DLI alıcıları arasında
- iyi sitogenetik risk faktörleri olan ve DLI sırasında remisyonunda olan vakalar daha iyi survival ile birlikte

Published in: Christoph Schmid; et al. *JCO* **2007**, 25, 4938-4945.



Unadjusted survival of patients with first hematological relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic HSCT.  $P < .0001$ .



Prognostic groups for survival after DLI.

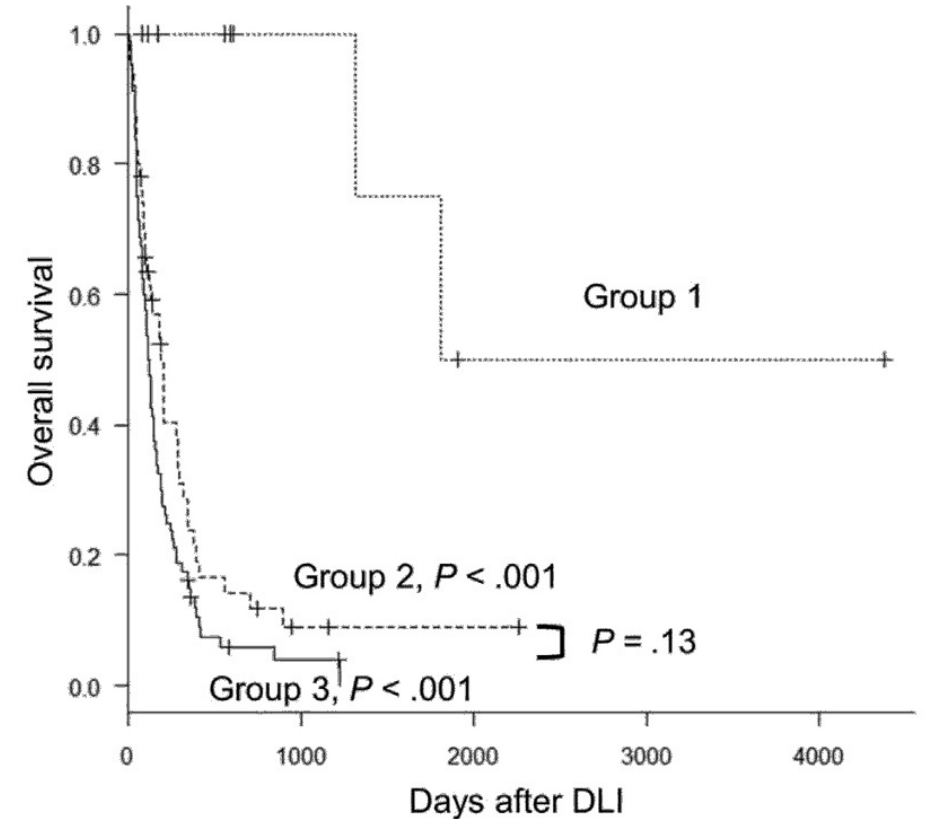


# Donor Lymphocyte Infusion for the Treatment of Relapsed Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Analysis by the Adult Acute Myeloid Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

- 147 AML hastası
- OS 1 yıllık %32, 2 yıllık %17, 5 yıllık %7
- AKHN ile relaps arasındaki süre <5 ay
- DLI sırasında hastalık remisyonunda olan hasta grubu en iyi prognazla birlikte

Relaps hastalarda tümör yükünü  
azaltmak için DLI öncesi KT  
verilmelidir.

Takami et al Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 1785-1790



Survival after DLI according to the prognostic groups.

Group 1 had a CR at DLI, regardless of the interval from HSCT to relapse (n=11).

Group 2 had a longer interval (<5 months) from HSCT to relapse, but was not in CR at DLI (n 1/4 51).

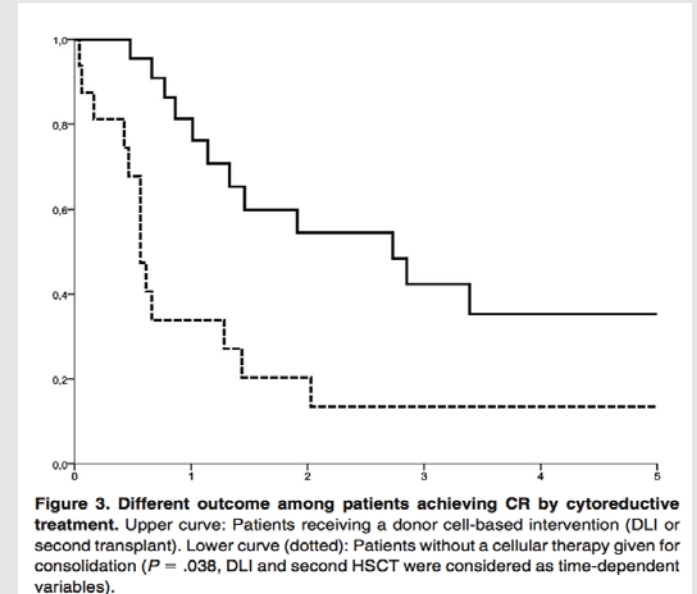
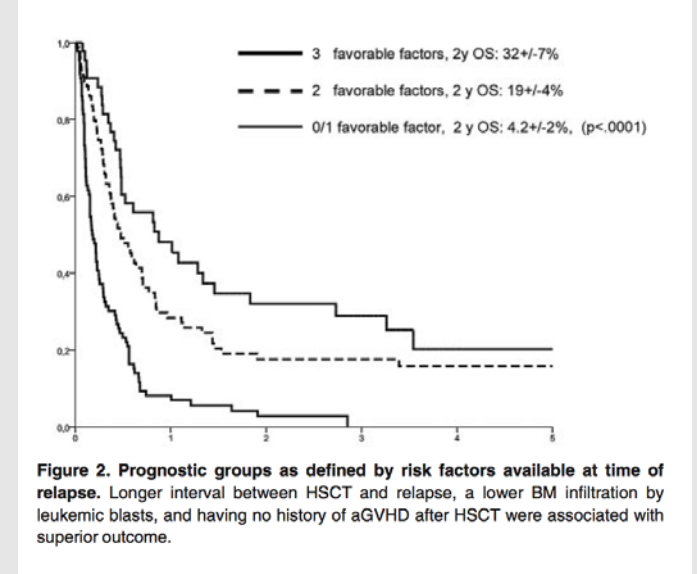
Group 3 included the other patients (n 1/4 81).

## Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation

- 2815 AML hastasına RIC transplant (EBMT)
- Kümülatif relaps insidansı %32
- Relaps döneminde DLI, AKHN veya KT,
- DLI (+/-KT)%33
- 2 yıllık OS tüm hasta grubunda %14
- OS'ı etkileyen faktörler:
  - Nakil ile relaps arasındaki süre < 5 ay
  - Kİ blast oranı <%27
  - aGVHD var ise
- Bu 3 faktörün yokluğunda 2 yıllık OS %32
- 0 veya 1 faktör varlığında 2 yıllık OS %4
- KT+ DLI veya 2. allo yapılan vakalarda 2 yıllık OS

%55

Schmid C, et al. Blood 2012;119:1599–606.



# DLI ile birlikte KT

- DLI antilösemik etkinliğinin oluşması 3-4 ay sürer.
- Bu nedenle lösemi hedefli tedavi de ilave edilmeli.
- DLI öncesi ideal kemoterapi:
  - a) İmmunmodulator etkinlik > İmmunsupresif etkinlik
  - b) Düşük toksisite,
  - c) Tedavinin antilösemik etkisi olmalı.
- Epigenetik ajanlar ???
- Hangi KT??

# DLI neden AML'de çok etkili değil?

**1- AML'nin yüksek proliferatif indeksi,**

**2- AML hücrelerinin çeşitli mekanizmalar ile immun sistemden kaçışından kaynaklanabilir.**

a- HLA kaybı; yetersiz antijen sunumuna neden olur.

b- Periferik Treg hücre oranı AML hastalarında artmıştır.

c- AML hücreleri NK alloaktivetisine duyarlıdır.

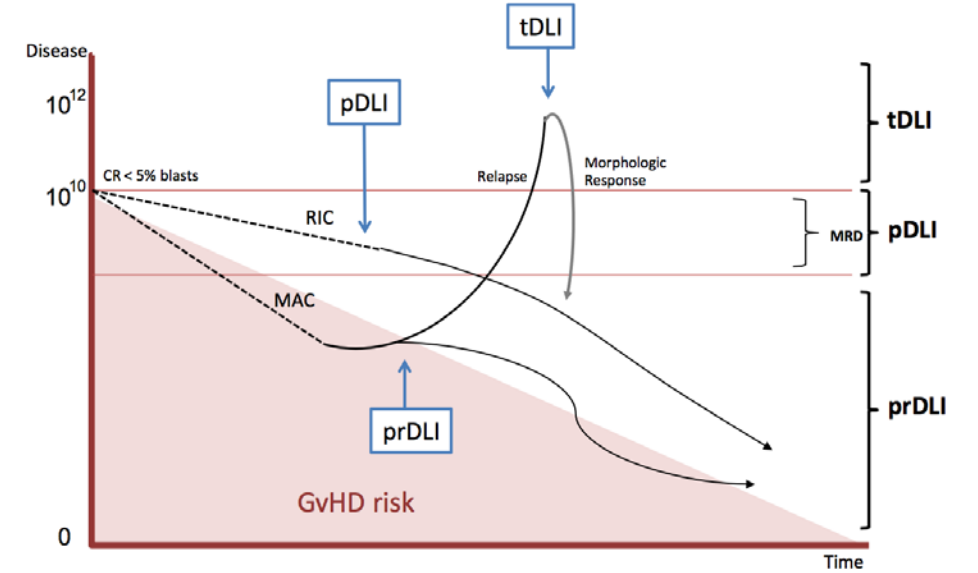
D- AML'de farklı klonlar genellikle bir arada bulunur.

# AML'de Terapotik DLI'nin Etkinliği Sonuç Olarak:

- DLI'n etkinliğini etkileyen en önemli faktör DLI ncesi TR da elde edilmiş olması,
- Tek başına DLI sonrası cevap oranları %15-20'yi geçmez,
- Prognostik faktörler arasında modifiye edilebilecek tek durum hastalık durumu; klinik olarak mümkün ise DLI ncesi induksiyon KT'si uygulanmalıdır.
- KTLere alınan cevap oranları yaklaşık olarak %8-68

# AML'de profilaktik DLI

- Seçilmiş yüksek riskli hastalarda relapsı önlemek için kullanılır.
- Yüksek risk:
  - ✓ Kompleks sitogenetik anormalliği olan AML
  - ✓ Refrakter AML.....



**Figure 1.** Diagram displaying the use of therapeutic DLI (tDLI), preem- tive DLI (pDLI) and prophylactic DLI (prDLI).

## 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

- 75 oldukça yüksek riskli hasta; RIC nakil
- 120+günden itibaren DLI
- $1 \times 10^6$  CD3 hc/kg ----->  $5 \times 10^6$  CD3 hücre/kg, 3 uygulama
- 2 yıllık OS %42, LFS %40

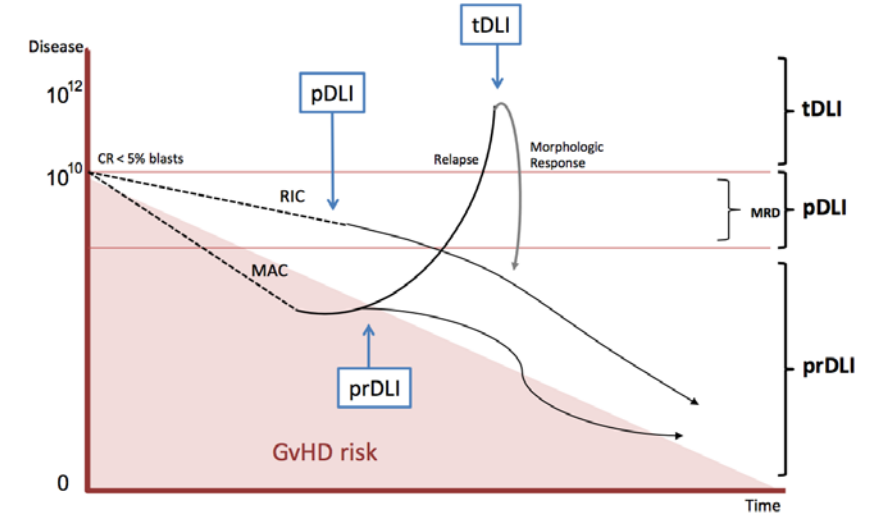
## High Alloreactivity of Low-Dose Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with an Alemtuzumab-Containing Conditioning Regimen

- **Yüksek riskli AML, ALL.** (n=15), miks kimerik hastalar
- Hazırlama rejimi MA, RIC
- Median DLI CD3+ doz:  $2 \times 10^6$  cells/kg.
- Uygulama zamanı median 162. gün
- Miks kimerik hastaların %75'i tam kimerizim (6/8).
- 575. günde hastaların %73 canlı
- Hastaların % 26'sı GVHD (4/15) nedeni ile ex.



# AML'de prempitif DLI

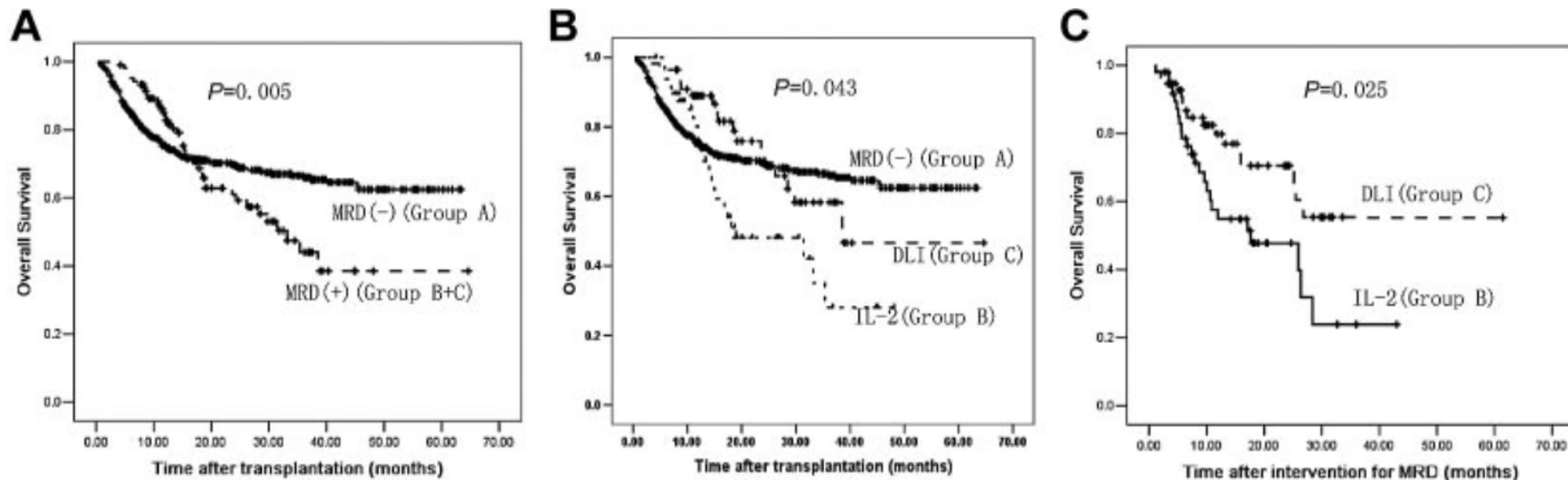
- MRDsi devam eden AML
- AKHN sonrası kimerizmi artırmak için kullanılabilir.
- Uygulama öncesi immunsupresif ilaçlar kesilmiş olmalı.
- Genel kural olarak minimal hastalık yükü ne kadar az ve ne kadar erken uygulanır ise o kadar etkili.



**Figure 1.** Diagram displaying the use of therapeutic DLI (tDLI), preemitive DLI (pDLI) and prophylactic DLI (prDLI).

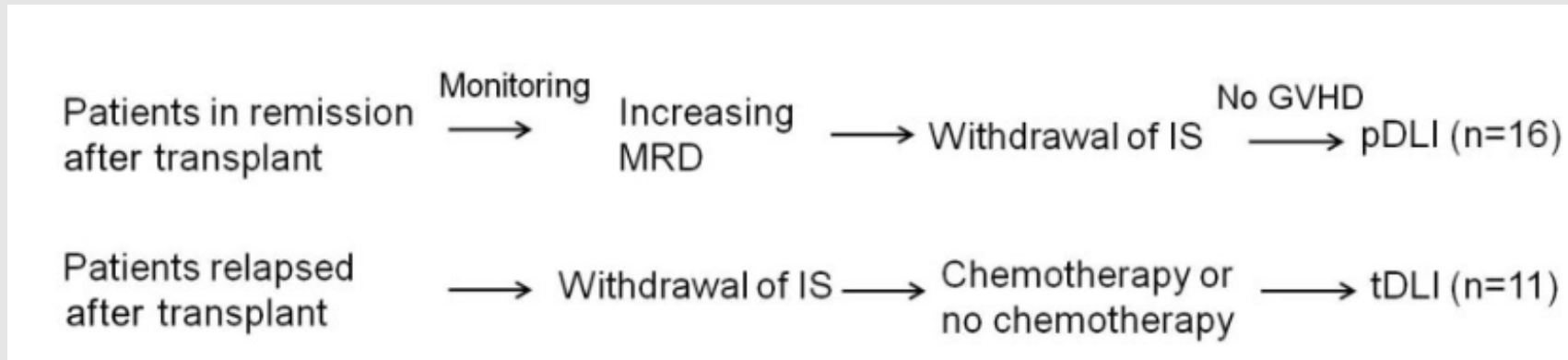
# Risk stratification—directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

- 814 standar riskli nakil hastası; nakil sonrası takip
- MRD+ birey; IL-2 veya DLI
- DLI alanların %57si uygulama öncesi KT alıyor.
- %30larda GVHD



# Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

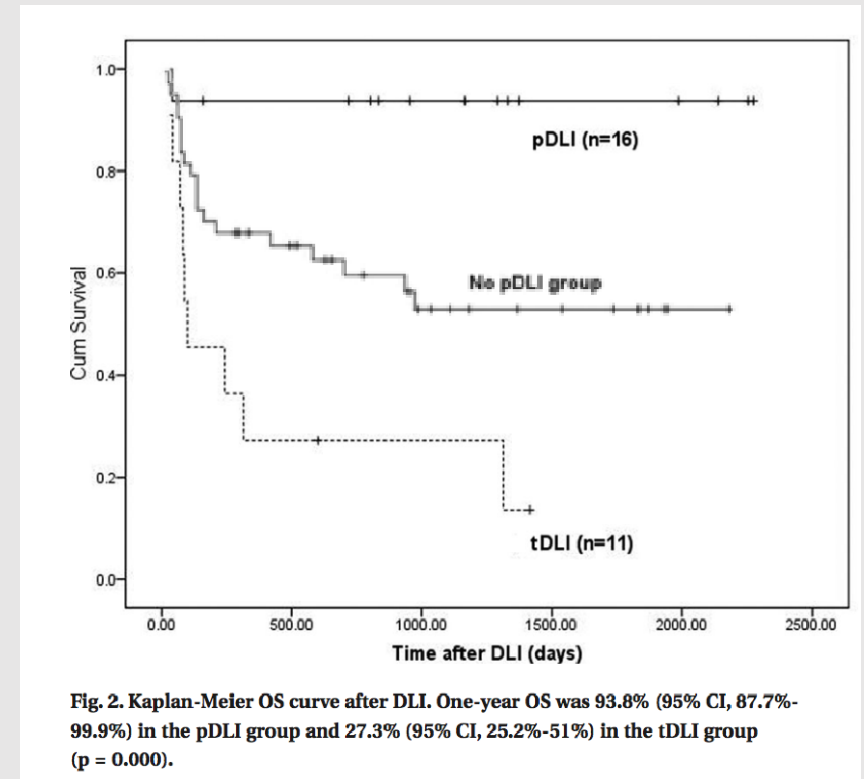
- 16 AL (7AML+8ALL) MRD nedeni ile pDLI
- 11 AL (7AML+3 ALL) relaps nedeni tDLI (+/- KT)
- Median CD3+ hücre dozu  $5.51 \times 10^7/\text{kg}$



# Superiority of preemptive donor lymphocyte infusion based on minimal residual disease in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

	pDLI (n = 16)	tDLI (n = 11)	p value
Follow-up time after DLI (median)	1164	172	0.018*
Outcome after DLI			
Response	16	7	0.019*
Relapse	0	8	0.000*
DFS	15	1	0.000*
TRM	1	2	
Survival			
1-year OS	93.8%	27.3%	0.000*
aGVHD after DLI			0.120
Grade I-II	9	2	0.109
Grade III-IV	1	1	

\* p < 0.05.  
TRM = treatment-related mortality.



## Outcome of Donor Lymphocyte Infusion after T Cell–depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes

- 113 hasta (AML, MDS, MDS/MPN); RIC (alemtuzumab ile T cell dep)

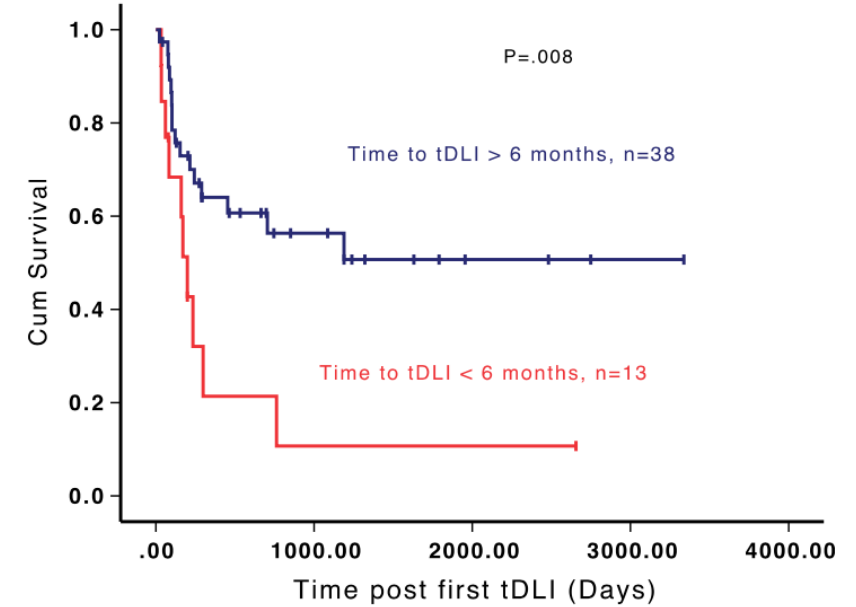
**Prempitif DLI: 62 hasta,  $5 \times 10^5$  /kg( $1 \times 10^5$ - $5 \times 10^6$ )**

- Hedef grup CD3 kimerizmini progresif olarak kaybedenler
- +100 den sonra, IS ted kesilmiş ve kimerizmi >%50 devam edenler,

**■ 5 yıllık OS%80 EFS %65 GVHD %31**

**tDLI (+KT):51 hasta,  $1 \times 10^6$  /kg( $5 \times 10^5$ - $5 \times 10^7$ )**

- tDLI 5 yıllık OS%40 relaps oranı %69
- >6ay ise OS daha iyi



**Figure 2.** Estimated OS for the tDLI cohort, stratified by time to first DLI post-HSCT. Patients requiring tDLI at >6 months post-HSCT had a significantly superior OS after first tDLI compared with patients requiring therapy before 6 months.

Krishnamurthy et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (2013) 562e568

# AML'de prempitif/profilaktik DLI

- Prempitif DLI en mantıklı kullanım gibi görünmektedir.
- Transplant zamanı relaps riski belirlenip buna göre immunmodulasyon programı yapılabilir. (nakil zamanı remisyonda olmayan hastalar, kötü prognostik özellikleri olan hastalar).
- İmmunmodülasyon programı IS ilaçların erken kesilmesi ve sonrasında DLI uygulanması şeklinde olabilir.
- Bazı hastalar GVHD nedeni ile DLI alamıyacaklardır.

# AML'de prempitif/profilaktik DLI

- **Profilaktik DLI** uygulamaları iyi bir strateji belirlemeyi gerektirir,
- Preemptif DLI ise hücre serilerine spesifik kimerizm takibi, moleküler testler veya flowcytometry ile MRD takibini gerektirir.

# DLI için teknik konular

- DLI elde etmek için birkaç farklı metot var
- Düşük doz DLI kullanıldığında ( $10^4$ – $10^5$  T-cells/kg) akraba donörden taze olarak alınmış küçük bir miktar derhal verilmek üzere kullanılabilir.
- Enfeksiyon testleri açısından donör olma kriterleri değerlendirilir.
- Genellikle 1-2ml'lik ABO uyumsuz kan verilmesi hayatı tehdit edici bir durum oluşturmaz ve absolut kontrendikasyon değil.
- Daha yüksek dozlarda DLI için aferez işlemi kullanılır.
- Spesifik hücre seçimi için immunomagnetik seleksiyon işlemleri uygulanabilir.



# DLI uygulaması

1-  $<1 \cdot 10^6/\text{kg}$  DLI dozları akr/akr dışı nakillerde etkili değil,  
İlk doz  $>1 \cdot 10^8 \text{ CD3+}/\text{kg}$  ciddi toksisite, cevap artışı yok

2-  $1 \cdot 10^6 \text{ CD3+}/\text{kg}$  -  $1 \cdot 10^7 \text{ CD3+}/\text{kg}$  başlamak için uygun doz olb

3- Uyumlu akraba dışı nakillerde sonuçlar benzer?

Uyumsuz nakillerde başlama dozu ve bitirme zamanı?

4- Hasta GVHD geliştirinceya kadar DLI'ya devam edilebilir. GVL etkisi büyük oranda GVHD ile korole

# DLI uygulaması

5- DLI'lar arası süre ne kadar olmalı?

Kesin bir bilgi olmamakla birlikte 8 hafta uygun olabilir

6- DLI'lar genellikle relaps olmadıkça ilk 100 gün içinde verilmezler.

Profilaktik DLI verilecek ise ilk 6 ay içinde verilmesi mantıklı

İnfüzyon zamanı >2 yıldan yapılan DLI'lar daha az GVHD' ile birlikte

# Eve götürülecek mesajlar

- Relaps/progresif hastalık için tDLI planlanıldığında, tümör yükünü azaltmak için DLI öncesi KT uygulanmalıdır.
- 1-2 kür KT sonrası DLI uygulaması daha etkili gibi durmaktadır.
- DLI zamanlaması KT'den 1-2 hafta sonra olur ise KT'nin sinerjistik etkisinden faydalınabilir.
- Doz artırıcı şema en uygunu,
- Donmuş ve taze verilen ürünler arasında fark yok
- $>1 \times 10^7$  CD<sup>3</sup>/kg'dan daha yüksek dozlar daha sık GVHD'yi indükler, ilk doz  $1 \times 10^6$  CD<sup>3</sup>/kg olmalı ve logaritmik olarak artmalı.

# Eve götürülecek mesajlar

- Uygun önceden belirlenmiş stratejiler ile prempitif ve profilaktik DLI uygulamaları nakil sonrası relapsı önleyebilir ve sağkalımı artırabilir.

