

급성골수성 백혈병에서 동종조혈모세포 이식 후 고립성 중추신경계 재발에서의 장기 완전 관해 1예

영남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

김명진, 고성애, 장호진, 정다은, 박정민, 이경희, 김민경, 배영경¹, 현명수

Long-Term Complete Remission in an Acute Myeloid Leukemia Patient with Isolated Central Nervous System Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Myung Jin Kim, Sung Ae Ko, Hyo Jin Jang, Da Eun Jeong, Jeung Min Park, Kyoung Hee Lee, Min Kyoung Kim, Young Kyung Bae¹, Myung Soo Hyun

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, ¹Pathology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is considered the optimal curative treatment for acute myeloid leukemia (AML), but some patients develop bone marrow relapse due to remnant leukemia, and few patients develop extramedullary relapse without bone marrow relapse. Isolated extramedullary relapse (IMER) is defined as extramedullary relapse without bone marrow relapse. IMER has been reported in various sites, including the skin, soft tissue, and central nervous system (CNS). Isolated CNS relapse is relatively rare and is associated with poor prognosis due to the absence of an optimal treatment for it. Reported herein is a case involving an adult AML woman who suffered from isolated extramedullary relapse in the CNS after allogeneic HSCT. She was treated with intrathecal chemotherapy and whole-brain and spine radiotherapy, followed by systemic chemotherapy. She is currently well, with no evidence of leukemia recurrence for over six years.

Key Words: Meningeal carcinomatosis, Leukemia, Central nervous system, Bone marrow transplantation

서 론

현재까지 동종조혈모세포이식은 급성골수성 백혈병의 완치를 위한 최선의 치료 방법이며,^{1,2} 1차 항암화학요법에서 완전관해를 얻은 환자는 동종조혈모세포 이식 후 약 60% 정도의 장기 무병 생존율을 기대할 수 있다.³⁻⁷ 하지만 일부에서 미세잔류 백혈병으로 인해 골수 내에 재발이 발생하며, 드물게는 골수에는 재발 소견이 없이 골수 이외의 장소에서

재발하는 경우도 있다.

골수 내에 재발이 없이 골수 이 외의 부위에서 백혈병이 재발한 경우를 고립성 골수의 재발(Isolated extramedullary relapse)로 정의한다. 고립성 골수의 재발은 다양한 부위에서 발생할 수 있는데, 주로 피부,⁸ 연조직,^{9,10} 중추신경계^{11,12}에 생기고, 유방,¹⁰ 췌장,¹² 위장관계,¹³ 비뇨기계,^{13,14} 흉막¹⁰이나 복막¹⁵에서 발생한 보고도 있다. 동종조혈모세포 이식 후 중추신경계의 재발은 약 2.3-11% 정도로 보고되어 있으며,¹⁶⁻¹⁸ 이식 전 중추신경계에 침범¹⁷이나, 이식 전에 잔존하는 백혈병이 있는 경우¹⁶가 중추신경계 재발의 위험인자로 알려져 있다. 동종조혈모세포 이식 후에 발생하는 고립성 중추신경계 재발은 상대적으로 드문 것으로 알려져 있으며, 한 연구에서는 이식한 환자의 약 0.7%에서 발생한 것으로 보고하고 있다.¹¹

Received: April 27, 2012, Accepted: June 8, 2012

교신저자: 현명수, 705-717, 대구광역시 남구 현충로 170
영남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 654-8386, Fax: (053) 620-3849
E-mail: hms@med.yu.ac.kr

고립성 중추신경계 재발의 경우 대부분이 1년 이내에 골수 내에 재발을 동반하는 것으로 알려져 있으며, 표준 치료가 정립되어 있지 않고 예후가 좋지 않아 대부분의 환자가 결국 사망하게 된다.^{9,12,20}

저자는 급성골수성 백혈병으로 진단을 받고 등중조혈모세포 이식 시행 후 12개월째 양측 하지의 근력저하와 골반의 통증으로 내원하여 고립성 중추신경계 재발로 진단받고 척수강내 항암화학요법 및 방사선 치료와 전신적 항암화학요법을 받은 후 현재까지 6년 이상 무병 생존 중인 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 30세

주 소: 2개월 간 양측 하지에 근력저하와 통증

현병력: 급성골수성 백혈병으로 항암화학요법 및 등중조혈모세포이식을 시행 받은 후 외래에서 경과 관찰 중 2개월 간 양측하지에 근력저하와 통증으로 내원하였다.

과거력: 환자는 내원 2년 전부터 쉽게 멍이 드는 증상이 있어, 타 병원을 방문하여 급성백혈병 의심 소견으로 본원 혈액종양내과에 내원하여 시행한 골수검사 상 급성골수성백혈병 M2 (염색체검사: 46XX, normal karyotype)로 진단받았다. 관해유도항암화학요법(Idarubicin 12 mg/m² intravenous bolus on day1-3 + Cytarabine 100 mg/m² 24 hours continuous infusion on day1-7)을 시행받은 뒤 완전관해를 획득하였으며, 이후 2차례의 공고항암화학요법(High dose Cytarabine; 3 g/m² twice intravenous on D1, 3, 5)을 시행받았고, 내원 20개월 전 조직적합항원이 일치하는 남동생으로부터 등중조혈모세포 이식을 시행받았다. 전 처치 약제로 Busulfan (3.2 mg/kg intravenous on day-7 through day-4), Cyclophosphamide (60 mg/kg intravenous on day-3, -2)를 사용하였다. 이식 전 예방적 척수강내 항암화학요법(Methotrexate 10 mg/m²)을 시행하였고, 당시 뇌척수액 검사 결과는 정상이었다. 이식편대숙주병을 예방하기 위하여 Cyclosporine (1.5 mg/m²로 하루에 2번 주사 투여에서 6mg/m² 경구 투여로 변경)과 Methotrexate (10 mg/m² intravenous Day 1, 3, 6, 11)를 사용하였다.

등중조혈모세포이식 후 12개월 간 완전관해를 유지하였다. 급성 이식숙주편대병은 이식 후 10일째부터 피부에 1단계로 발생하였으나, 국소 스테로이드 사용 후 호전되었으며, 만성 이식숙주편대병은 발생하지 않았다. 그 외에 다른 병력은 없었다.

진찰소견: 내원 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃였고, 급성 병색 소견을 보였으며, 의식 상태는 또렷하였다. 결막은 창백하지 않았으며 공막의 황달 소견은 없었으며, 경정맥의 용기는 없었다. 흉부 청진 결과 수포음은 들리지 않았고 심음은 심잡음없이 규칙적이었다. 복부 촉진상 압통은 없었으며, 비장이나 간장의 종대도 보이지 않았다. 그 외 림프절의 종대 등 다른 특이 소견은 없었다. 신경학적 검사 상 양측하지의 운동능력은 특이 소견 없었으나, 좌측하지는 L1-L3 피부분절(dermatome), 우측하지는 L1 이하의 피부분절에 통각과민증(hyperalgesia)이 있었다.

검사 결과: 전혈구 계산에서 백혈구 5,840/μL (호중구 61.2%, 림프구 32.4%), 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 244 K/μL였다. 혈청생화학 검사 결과, 총단백 7.3 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST 17 IU/L, ALT 17 IU/L, 칼슘 8.2 mg/dL, 인 2.4 mg/dL, 혈액요소질소 18.8 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 염소 103 mEq/L였다. 근전도 및 신경전도 검사 상 특이소견 없었다.

골수 검사소견: 형태학적 소견 상 세포충실도는 35%였으며, 완전관해상태를 유지하였고 염색체 검사 상 46, XY [20], chimerism analysis는 100% 공여자의 chimerism 소견을 보였다.

뇌척수액 검사: 뇌척수액 압력은 정상이며 색도 투명하였다. 백혈구 252/μL (polynuclear cell 1%, lymphocyte 12%, other-cell 87%), 적혈구 10/μL, 포도당 74 mg/dL, 총단백 201.6 g/dL로 포도당은 정상이며, 총단백과 백혈구는 증가 소견을 보였다. 뇌척수액 세포검사서 class V로 leukemic blasts가 관찰되었다(Fig. 1).

영상학적 검사소견: 단순흉부 X-선 검사에서 특이소견 없었다. 척추 자기공명영상에서 다발성의 불규칙한 모양으로

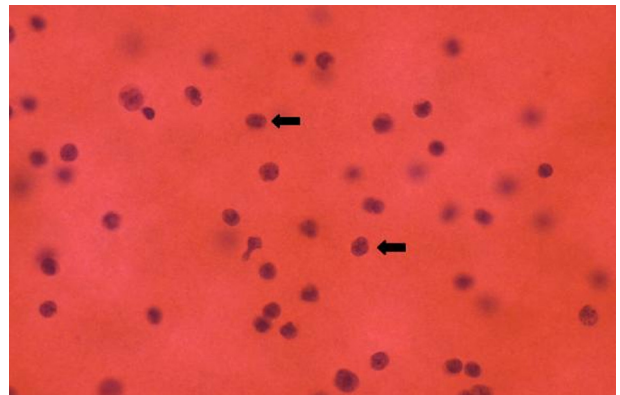


Fig. 1. Leukemic cells observed in the cerebrospinal fluid (Pap stain, ×400).

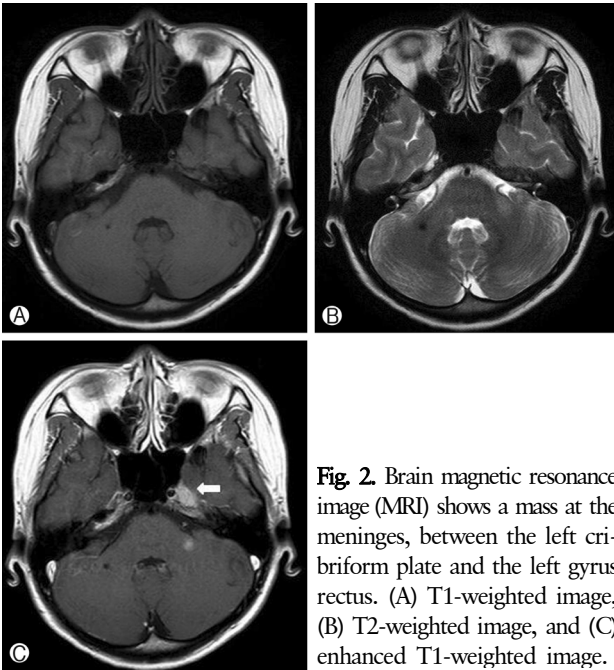


Fig. 2. Brain magnetic resonance image (MRI) shows a mass at the meninges, between the left cribriform plate and the left gyrus rectus. (A) T1-weighted image, (B) T2-weighted image, and (C) enhanced T1-weighted image.

강하게 조영증강되는 종괴들이 요추 척수강 내 신경근을 따라 있으며, 일부는 경막외공간(epidural space)에 조영증강되는 종괴가 있었다. 뇌 자기공명영상에서 해면정맥동(cavernous sinus)과 소뇌, 그리고 좌측 직회(gyrus rectus) 및 좌측 사상판(cribriform plate) 사이의 뇌막에 전이가 있었다(Fig. 2, 3).

치료 및 경과: 고립성중추신경계 재발과 연수막전이(leptomeningeal metastasis)로 진단하고, 1주에 2회(Methotrexate 15 mg, Cytarabine 100 mg, 각 1회씩 번갈아 가며), 9주간 총 18회의 척수강내 항암화학요법과 동반하여 전뇌방사선 치료와 전척수방사선 치료(1,800 cGy/10회)를 시행하였으며, 추가로 전뇌방사선 치료와 요추, 천추 척수방사선 치료를 (720 cGy/4회) 시행하였다. 치료 후 촬영한 척추, 뇌 자기공명영상 소견 상 완전관해를 보였다. 이후 골수에서 급성백혈병이 재발하는 것을 예방하기 위하여 전신적 항암화학요법(Cytarabine 1.5 g/m² twice day 1, 3, 5)을 3회 시행하였다. 환자는 마지막 항암화학요법을 시행 받은 후 6년 동안 재발 및 합병증이 없는 상태로 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

동종조혈모세포이식은 급성 백혈병의 완치를 위한 효과적인 치료 방법으로 잘 알려져 있으며,¹² 최근에는 저강도이식(reduced intensity stem cell transplantation; RIST)이나, 비골수과괴성이식(non-myeloablative stem cell transplantation;

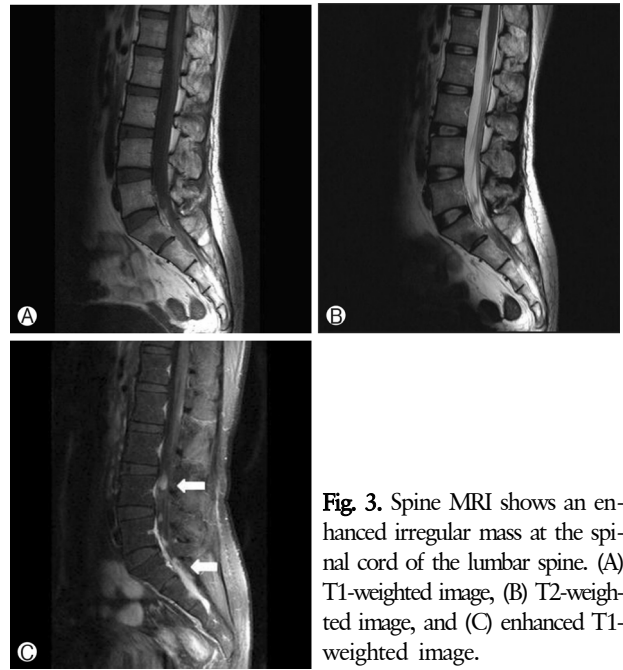


Fig. 3. Spine MRI shows an enhanced irregular mass at the spinal cord of the lumbar spine. (A) T1-weighted image, (B) T2-weighted image, and (C) enhanced T1-weighted image.

NST)의 도입으로 적용 범위가 넓어져 백혈병 환자의 생존율을 향상시키는데 기여하고 있다.¹⁹ 하지만 동종조혈모세포이식을 시행받은 환자의 30-50%는 이식 후에도 결국 재발을 경험하게 된다.^{3,5}

고립성 골수의 재발은 동종조혈모세포이식 후 7-12% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있으며,²⁰ 피부, 연조직, 중추신경계 등을 포함하여 다양한 부위를 침범할 수 있다.⁸⁻¹⁵ 일반적으로 결국 골수 및 전신적인 재발을 하게 되며, 구제항암 화학요법으로 완치되기가 어려운 경우가 많아 2년 생존율이 11-38% 정도로 예후가 좋지 못한 것으로 알려져 있다.^{21,22}

급성 백혈병에서 골수의 재발이 생기는 위험인자로는 형태학적분류(FAB)에서 급성 골수성백혈병 M4 혹은 M5, t(8;21)이나 inv(16), 또는 11q23과 같은 염색체 이상, 백혈병세포가 T세포 표지자나 CD15, CD56과 같은 세포 표지자를 발현하는 경우,²³⁻²⁵ 혈액 내 Wilms' tumor1 (WT1) 유전자의 발현이 증가된 경우²⁶ 등이 보고되어 있는데, 특히 CD56은 골수모세포가 다른 조직에 부착하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁵

동종조혈모세포이식 후에 특히 고립성중추신경계 재발이 생기는 기전으로 항암치료제나 이식편대백혈병의 효과가 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)과 같은 장애물에 의해 차단된다는 가설과,^{27,28} 골수와는 달리 골수 이외의 조직에서는 이식편대백혈병 효과에 의한 항종양 효과와 세포독성 T세포의 면역 감시 기능이 저하되어 발생한다는 가설^{29,30}이 제시

되고 있다. 그러나 동종조혈모세포이식 보다 자가조혈모세포이식에서 고립성 골수의 재발이 더 흔하고,¹ 1차 자가조혈모세포이식 후 중추신경계 재발이 발생하여 2차 동종골수이식 당시 이식편대숙주병의 발생을 예방하기 위한 면역억제제를 투여하지 않고 완전관해가 유지되었다는 보고³¹를 보아 이식편대백혈병 효과를 증대시키는 것이 고립성 골수의 재발에도 효과적 일지에 대한 연구가 필요하다. 또한 증례의 경우 특별한 위험인자 없이 고립성 중추신경계 재발이 발생한 경우로 고립성 골수의 재발의 기전과 이를 예측할 수 있는 위험인자에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

발생 빈도가 드물기 때문에 이식 후 발생한 고립성 골수의 재발의 치료 방침은 현재까지 명확하게 정해져 있지 않다. 기존의 보고들에서는 국소방사선 치료, 전신항암화학요법 및 공여자림프구 주입, 재이식 등을 임의로 조합한 치료가 대부분인데, 고립성중추신경계 재발의 경우는 혈액-뇌 장벽 때문에 치료가 더 까다롭다.^{9,11} 한편, 공여자림프구 주입(donor lymphocyte infusion)은 과거부터 동종이식 후 골수에 재발한 백혈병에서 사용해 오던 치료법으로^{32,33} 만성골수성백혈병에서는 효과가 입증되었으나, 급성 골수성백혈병이나 골수형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome)에서는 공여자림프구주입의 효과에 논란이 있으며, 골수의재발의 치료 효과는 의문시 되고 있다.³⁴ 중추신경계 재발을 예방하기 위한 척추강내 항암화학요법 또한 고려해 볼 수 있는데, 급성림프구성백혈병에서는 예방적인 척추강내 항암화학요법의 효과가 입증되어 있는 반면, 한 연구에서는 급성골수성백혈병에서 동종이식 전 혹은 후에 척추강내 항암화학요법을 시행한 경우 이득이 없었으며, 오히려 저위험군의 환자에서는 백질뇌증(leukoencephalopathy)의 발생 위험을 높였다는 보고가 있어 모든 환자에서 적용하는 것은 무리가 있다.³⁵

본 증례에서는 우선 중추신경계 재발에 초점을 맞추어 척추강내 항암화학요법 및 전뇌 방사선 치료, 전척 추방사선 치료를 시행하여 완전 관해를 얻은 후 골수 재발을 방지하기 위해 전신항암화학요법을 추가로 시행함으로써 장기적으로 관해를 유지할 수 있었다.

최근 이식 후 고립성 골수의 재발의 기전이나 위험 인자들이 밝혀지면서 이식편대백혈병 반응을 향상시켜 치료를 하고자 하는 새로운 시도들이 보고되고 있다. CD33 단클론항체인 Gemtuzumab ozogamicin은 CD33을 발현하는 종양 세포에만 특이적으로 작용함으로써 이식편대 백혈병 효과를 나타내는 T세포를 보존하면서 재발한 백혈병을 치료할 수 있다.³⁶ 그러나 이후 연구에서 정맥폐쇄 증후군(veno-occlusive

disease)과 같은 합병증으로 인한 사망이 많아 아직은 사용이 제한적이다.³⁷ DNA 메틸화 억제제인 Azacytidine은 종양 항원 발현을 증가시킴으로써 이식편대 백혈병 효과를 높일 수 있다는 보고가 있으며,^{38,39} 이밖에도 WT1 펩타이드에 대한 백신의 효과도 연구가 되고 있다.⁴⁰

요약하면, 저자 등은 동종조혈모세포이식 후에 발생한 고립성중추신경계재발의 경우에 척추강내 항암화학요법 및 전뇌방사선 치료와 전척추방사선 치료, 그리고 전신항암화학요법을 적절히 시행하여 장기적인 완전관해를 획득할 수 있었다. 현재까지 보고된 고립성 골수의 재발과 관련된 전향적 연구가 충분하지 않아 좀 더 많은 표본수를 대상으로 발생기전, 유병률, 위험인자, 및 치료 효과 등에 대한 전향적인 연구가 필요하며, 이를 통하여 고립성 골수의 재발의 예방 및 조기진단과 적절한 치료법의 개발이 가능할 것이다.

참고문헌

1. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:217-23.
2. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:487-94.
3. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschoner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1983;309:1347-53.
4. McGlave PB, Haake RJ, Bostrom BC, Brunning R, Hurd DD, Kim TH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1988; 72:1512-7.
5. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990;76:1867-71.
6. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosan versus Cytosan-total body irradiation as preparative regimen. *Blood* 1992;79:2578-82.
7. Ringdén O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia. *Blood* 1994;83:2723-30.
8. Michel G, Boulad F, Small TN, Black P, Heller G, Castro-Malaspina H, et al. Risk of extramedullary relapse following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:107-12.

9. Békássy AN, Hermans J, Gorin NC, Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:801-8.
10. Schäfer H, Bader P, Kaiserling E, Klingebiel T, Handgretinger R, Kanz L, et al. Extramedullary relapses at uncommon sites after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1133-5.
11. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, et al. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1100-7.
12. Au WY, Lie AKW, Liang R, Kwong YL. Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1137-40.
13. Fleming DR, Greenwood ME, Garrison J, Geil JD, Romond EH. Lymphocyte infusion for delayed extramedullary relapse of acute leukemia following bone marrow transplantation. *Leuk Lymphoma* 1996;21:525-8.
14. Forrest DL, Dalal BI, Naiman SC, Horsman DE, Berry BR, Parslow MI, et al. Testicular relapse of acute promyelocytic leukemia after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:689-90.
15. Riseberg DA, Mulvey KP, Dahut WL, Frame JN, Phares JC. Late extramedullary relapse following bone marrow transplant for AML presenting as acute renal failure and leukemic ascites. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:1009-10.
16. Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, Buckner CD, Thomas ED. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 1986;67:195-9.
17. Ganem G, Kuentz M, Bernaudin F, Gharbi A, Cordonnier C, Lemerle S, et al. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer* 1989;64:1796-804.
18. Singhal S, Powles R, Treleaven J, Horton C, Tait D, Meller S, et al. Central nervous system relapse after bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:637-41.
19. Craddock CF. Full-intensity and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in AML. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:415-23.
20. Lee KH, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Kim S, Seol M, et al. Bone marrow vs extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical course. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:835-42.
21. Shimoni A, Rand A, Hardan I, Shem-Tov N, Zilbershatz E, Yerushalmi R, et al. Isolated extra-medullary relapse of acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation (SCT); different kinetics and better prognosis than systemic relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(2 suppl):59.
22. Savani BN, Mielke S, Reddy N, Goodman S, Jagasia M, Rezvani K. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:769-77.
23. Simpson DR, Nevill TJ, Shepherd JD, Fung HC, Horsman DE, Nantel SH, et al. High incidence of extramedullary relapse of AML after busulfan/cyclophosphamide conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:259-64.
24. Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM, Lissner GS, Russell EJ, Variakojis D. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:690-7.
25. Chang H, Brandwein J, Yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004;28:1007-11.
26. Ogawa H, Tamaki H, Ikegame K, Soma T, Kawakami M, Tsuboi A, et al. The usefulness of monitoring WT1 gene transcripts for the prediction and management of relapse following allogeneic stem cell transplantation in acute type leukemia. *Blood* 2003;101:1698-704.
27. Donelli MG, Zucchetti M, D'Incalci M. Do anticancer agents reach the tumor target in the human brain? *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:251-60.
28. Seo S, Kami M, Honda H, Kashima T, Matsumura T, Moriya A, et al. Extramedullary relapse in the so-called 'sanctuary' sites for chemotherapy after donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:226-7.
29. Chong G, Byrnes G, Szer J, Grigg A. Extramedullary relapse after allogeneic bone marrow transplantation for haematological malignancy. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1011-5.
30. Sackstein R. A revision of Billingham's tenets: the central role of lymphocyte migration in acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1 Suppl 1):2-8.
31. Ostronoff M, Domingues MC, Ostronoff F, Matias C, Florêncio R, Matias K, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic bone marrow transplantation following central nervous system (CNS) relapse of acute promyelocytic leukemia: evidence for a graft-versus-leukemia effect in the CNS. *Am J Hematol* 2006;81:387-8.
32. Porter DL, Collins RH Jr, Hardy C, Kernan NA, Drobyski WR, Giralt S, et al. Treatment of relapsed leukemia after unrelated donor marrow transplantation with unrelated donor leukocyte infusions. *Blood* 2000;95:1214-21.
33. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995;86:2041-50.
34. Au WY, Ma SK, Kwong YL, Lie AK, Shek WH, Chow WC, et al. Acute myeloid leukemia relapsing as gynecomastia. *Leuk Lymphoma* 1999;36:191-4.
35. Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, Buckner CD, Thomas ED. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 1986;67:195-9.
36. Ando T, Mitani N, Matsunaga K, Nakazora T, Gondo T, Yujiri T, et al. Gemtuzumab ozogamicin therapy for isolated extramedullary AML relapse after allogeneic hematopoietic

- stem-cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2010;220:121-6.
37. Wadleigh M, Richardson PG, Zahrieh D, Lee SJ, Cutler C, Ho V, et al. Prior emtuzumab ozogamicin exposure significantly increases the risk of veno-occlusive disease in patients who undergo myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:1578-82.
 38. Graef T, Kuendgen A, Fenk R, Zohren F, Haas R, Kobbe G. Successful treatment of relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine. *Leuk Res* 2007;31:257-9.
 39. Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Jagasia M, Kebriaei P, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer* 2009;115:1899-905.
 40. Oka Y, Elisseeva OA, Tsuboi A, Ogawa H, Tamaki H, Li H, et al. Human cytotoxic T-lymphocyte responses specific for peptides of the wild-type Wilms' tumor gene (WT1) product. *Immunogenetics* 2000;51:99-107.