

# Kronik Myeloid Lösemide Tedavi Yaklaşımı

## THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Gülsüm ÖZET\*, Yavuz BAYKAL\*\*, Ahmet ÖZET\*\*

\* Uz.Dr.Ankara Numune Hastanesi, Hematoloji Kliniği,

\*\* Doç.Dr.GATA İç Hastalıkları BD,

\*\*\* Doç.Dr.GATA Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

### ÖZET

Kronik myeloid lösemi tedavisinde son 10 yılda hidroksiüre busulfanın yerine geçmiş, interferon  $\alpha$  tedaviye girmiştir. Allojenik kemik iliği transplantasyonu erken dönemde uygulanmaya başlamıştır. Philadelphia kromozomunun moleküler yapısının tesbiti de tedaviye yeni yaklaşımlar kazandırmıştır. Ayrıca purging işlemi ile birlikte otolog kemik iliği transplantasyonu ve periferik stem cell transplantasyonu kullanıma girmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** KML, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:23-27

### SUMMARY

Therapeutic modalities of chronic myelocytic leukemia has been changed during the last ten years. Busulfan replaced by hydroxyurea and interferon  $\alpha$  has been entered to CML therapy. Allogenic bone marrow transplantation application has been started to perform in patients during the early disease period. Understanding of molecular biology of Philadelphia chromosome and different purging procedures evolves new therapeutic approaches like autologous BMT and periferic blood stem cell transplantation procedures on CML patients.

**Key Words:** CML, Therapy

Turk J Med Sci 1997, 17:23-27

Kronik myeloid lösemi (KML) hemopoetik stem cell (kök hücre) hastalığı olup kemik iliğinde myeloid proliferasyon, periferde olgun ve genç myeloid serinin aşırı artması, bazofili, trombositozis ve splenomegali ile seyreder. Kronik myeloid lösemi myeloproliferatif hastalıklarla beraber sınıflandırılır. Ancak akut lösemiye hızlı dönüşümü, kromozomal belirtecinin olması ve lökosit alkalin fosfataz (LAP) skoru düşüklüğü ile myeloproliferatif hastalıklardan ayrılır (1). Hastaların %92'sinde Philadelphia (Ph) kromozomu pozitif olup geri kalanların ise yarısında moleküler tekniklerle pozitiflik tesbit edilmiştir. Ph negatif olanların ise, kötü prognoz, genç hücrelerin çokluğu, lökosit ve trombosit sayısının düşüklüğü ve LAP skorunun yüksekliği ile KML'den farklı bir hastalık olması muhtemeldir (2).

KML yetişkin lösemilerin %20'sini oluşturur. Genelde dördüncü dekat hastalığı olmakla beraber çocuk ve yaşlılarda da görülebilir. Yaşam süresi eskiden 3 yıl gibi kısa süreli olup bu hastaların ancak %20'si 5 yıl yaşayabiliyordu. Erken tanı konması, tedavideki yenilikler ve daha iyi destekleyici tedavi ile prognoz düzelmiş ve yaşam süresi uzamıştır (3).

**Geliş Tarihi:** 11.04.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Gülsüm ÖZET  
Numune Hastanesi Hematoloji Kliniği,  
Sıhhiye, ANKARA

T Klin J Med Sci 1997, 17

Son 10 yılda KML tedavisindeki başlıca değişiklikler busulfanın hidroksiüre ile yer değiştirmesi, Interferon  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ )'nın tedaviye girmesi, allojenik kemik iliği transplantasyonunun (AKİT) rolünün tanımlanması, otolog kemik iliği transplantasyonunun (OKİT) ve periferik kök hücre transplantasyonunun (PSCT) yararlı olabileceğinin belirlenmesi ve son dönem kronik KML'de kullanılan yeni ajanların bulunması olarak sayılabilir (4).

Daha önceleri tanısal değeri olan Ph kromozomunun hayvan deneyleri ile hastalığın patogenezinde rol oynadığının gösterilmesi üzerine tedavide amaç bu anomaliyi yok etmeye yönelmiştir. 9. kromozomun q34 bölgesinde bulunan abl geni (protoonkojen olup farelerde lenfomaya neden olduğu gösterilmiştir) 22. kromozoma transloke olur. 22. kromozomda kırılma hep aynı noktada olup bcr geni düzeyindedir. KML'de Ph kromozomu yani bcr-abl hibrid gen oluşmakta ve bu da tek tip mRNA oluşturarak 210 kD ağırlığında tirozin kinaz aktivitesi taşıyan p210<sup>bcr-abl</sup> adı verilen anormal bir proteini sentezletmektedir (5). bcr-abl geni hücrelerin apoptozisini yani programlı hücre ölümünü engellemekte ve hücre artımına yani kronik faza neden olmakta, ayrıca hücreyi diğer mutasyonlara duyarlı hale getirerek blastik döneminin başlamasına neden olmaktadır (6). Bu ek mutasyonların tümü bilinmese de %20 kadar hastada tümör süpresör gen olan p53'ün mutant hale geçtiği gösterilmiştir (7). Ph kromozomu hastalığın patogenezindeki rolünün yanısıra tanıda, tedaviye cevabı değerlendirilmede, minimal residüel hastalığı tesbitte ve purging işleminde hedef olarak kullanılır (8).

## KRONİK FAZ TEDAVİSİ

Kemoterapi ile birlikte ürik asit nefropatisinden korunmak amacı ile Allopurinol 300 mg/gün verilmeli ve hidrasyona dikkat edilmelidir. Lökoferezle de lökosit sayısı düşürülebilir fakat bu hem zaman alıcı, pahalı, hem de geçici süreyle lökosit sayısında düşme sağlar. Ancak hamilelerde, priapizmde, santral sinir sistemi ve pulmoner semptomları olanlarda kullanılabilir (9).

**Busulfan:** Konvansiyonel tedavide Busulfan 1953'den beri kullanılmış hematolojik remisyon elde edilmiş ancak anormal klonu baskılamadığı için tedavi semptomatik olmaktan ileri gidememiştir. Busulfan, RNA transkripsiyonu ve DNA replikasyonunu etkileyerek nükleik asit fonksiyonunun bozulmasına neden olan, faz nonspesifik bir alkilleyici ajandır. Busulfan birikici özelliğinden dolayı 4-6 mg/gün verilir ve lökosit sayısı 30.000/mm<sup>3</sup> olunca kesilir. Aplazi, myeloid ve pulmoner fibrosis, Addison benzeri hastalık, sterilite ve sekonder malignensiye neden olur (10).

**Hidroksiüre:** Ribonükleotid redüktazı inhibe ederek ribonükleotidlerin deoksiribonükleotide dönüşümünü, yani DNA sentezini engeller. Daha az toksik olması, kronik fazda uzun süreli yaşam sağlaması ve daha sonra tedaviye eklenen KİT ile de daha başarılı sonuçlar alınması Busulfan'a tercih edilmesine neden olmuştur. Lökosit sayısına göre 1-6 gr/gün başlanır. Çocuklarda 20-30 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Lökosit düşüncü doz azaltılır. 1-2 gr/gün verilerek lökosit sayısı 20.000/ml'ye indirilir. Daha sonra idame ettirilir ve lökosit sayısı 5000 altına inerse ilaç kesilir (11). Hidroksiüre ile de KML de sitogenetik cevap alınmaz ancak bir çalışma da IFN  $\alpha$  ile karşılaştırıldığında yaşam süresi arasında önemli fark bulunmamıştır (12,13). Myelosupresyon ve megalo-blastik hemopoeze neden olur.

**İnterferonlar:** Ph kromozomunun patogeneze rolünün anlaşılması ve konvansiyonel kemoterapi ile bu kromozomun baskılanamaması üzerine tedavide yeni ajanlar aranmıştır. 1980'li yıllarda interferonların antiproliferatif etkilerinin belirlenmesi üzerine KML'de kullanılmaya başlanmıştır (14).

İnterferonlar multifonksiyonel sitokinlerdir. Virüsle enfekte hücre henüz enfekte olmamış hücreyi korumak üzere IFN salgılar. İnterferonların bu antiviral etkileri yanında antiproliferatif ve immunregülatuar etkileri de vardır. İnterferonun diğer etkileri; (15,16)

1. Viral replikasyonu inhibe eden enzimler ve bunun yanında bazı aminoasitlerin (özellikle triptofan gibi esansiyel aminoasitler) sentezini önler,

2. Koloni stimule edici faktör 1(CSF-1), platelet kaynaklı growth faktör ve epidermal growth faktör, İnterlökin 1(IL-1), IL 4 gibi sitokinlerin etkisini önler,

3. Bazı proto-onkojenlerin ekspresyonunu inhibe ederek antiproliferatif etki oluşturur,

4. Protein kinaz aktivasyonu ile protein sentezini bloke eder,

5. Hücre siklusunun G<sub>0</sub> fazında duraklamasına neden olur,

6. Tümör dokusunda anjiogenezisi bloke eder,

7. Malign transformasyona uğramış hücrelerin normale dönmesini sağlar,

8. Natura killer (NK), sitotoksik T lenfosit (Tc), makrofaj ve monosit aktivasyonunu artırarak hedef hücre lizisini potansiyelize eder.

IFN  $\alpha$  KML tedavisinde 1982'den beri kullanılmaktadır. Önceleri lökositlerden elde edilen IFN  $\alpha$  kullanılırken halen rekombinant yöntemle elde edilen ve daha saf olan IFN  $\alpha$  2a ve 2b kullanılmaktadır (10).

IFN'nun dozu ile ilgili net bir değer belirlenmemiştir. Değişik çalışma grupları farklı dozlarda kullanmışlardır. Bazı araştırmacılar 5 milyon ünit/m<sup>2</sup> gün, bazıları 3 milyon ünit/gün başlayıp 3 hafta sonra cevabı göre 3-6-9 milyon üniteye dek artırmışlardır. Bazı gruplar ise hidroksiüre ile tümör yükünü azaltmışlar daha sonra IFN ile idame etmişlerdir. Tüm çalışmalarda IFN  $\alpha$ 'nın konvansiyonel KT'ye göre anlamlı olarak yaşamı uzattığı tesbit edilmiştir (17,18). (Kantarjian IFN tedavisi ile yaşamın 89 aya dek uzadığı bildirmiştir (19)). Ancak Alman çalışma grubu hidroksiüre ile IFN arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark bulmamışlardır (12). IFN ile Ph kromozomunun negatifleşmesi yani sitogenetik cevap alınması ve bununla yaşam süresinin korele olması heyecan verici olmuştur. Metafaz plağında %35'in altında Ph(+) hücre bulunması olarak değerlendirilen sitogenetik cevap %13 hastada alınabilmiştir (20). Hastaların çok azında Ph tümü ile negatif olmakta bunlarda da PCR ile bcr-abl hibrid geni gösterilebilmektedir (14). IFN'nin kullanım süresi ile de fikir birliği henüz oluşmamıştır. IFN a ile sitogenetik cevap 6 ayda oluşur. En iyi cevap 3 yıllık devam eden çalışmada tesbit edilmiştir (21).

IFN  $\alpha$  gebelerde kullanılabilir. IFN  $\alpha$  konvansiyonel kemoterapiyi takiben kullanılırsa çok etkili değildir. Bu nedenle tedavide ilk seçenek olarak kullanılması önerilmektedir. IFN'nin avantajları yanında pahalı olması ve parenteral kullanım zorunluluğu gibi dezavantajları vardır. Bunların yanında tedaviye bağlı bazı istenmeyen etkiler gözlenir. Bunlar da iki grup halinde değerlendirilebilir: (22,23)

- a) Erken yan etkiler
  - \*influenza benzeri sendrom
  - \*Kemik ağrısı
  - \*Hipersensivite
- b) Geç yan etkileri
  - \*Apati, uykusuzluk
  - \*Depresyon
  - \*Kas-kemik ağrısı
  - \*Hepatik, renal ve kardiyak disfonksiyon
  - \*İmmün hemolitik anemi, trombositopeni, hipotiroidizm
  - \*Koroner arter hastalığı
  - \*Hipertansiyon
  - \*Merkezi sinir sistemi toksisitesi
  - \*İnfertilite

**İnterferonların Direnç Gelişmesi:** Direnç gelişmesi nedeni tam belli değildir ve muhtemelen multifaktöriyeldir. En sık suçlanan neden IFN  $\alpha$ 'ya karşı nötralizan antikor oluşumudur. Bu özellikle rekombinant olanda siktir. Anemi ve trombositopeni ilacın kesilmesi ile düzelir. Ayrıca gelişen hipotiroidizm ilaç kesilmeksizin replasman tedavisi ile düzeltilebilir (3).

İnterferonla tedavide direnci önlemek, etkinliği artırmak amacı ile kombine tedaviler uygulanmaktadır. Sitozin Arabinozid'in in vitro apoptozisi artırması ve diferansiyasyonu sağlaması nedeni ile IFN  $\alpha$  ve düşük doz sitozin arabinosid-C (ara-C) kombine edilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bir çalışmada IFN  $\alpha$  ve düşük doz ara-C kombinasyon tedavisi ile IFN  $\alpha$  karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisinde anlamlı olarak yüksek sitogenetik cevap alınmıştır. Yaşam süreleri henüz tümü ile belirlenmediğinden kemik iliği transplantasyonuna alternatif olup olmayacağı belirlenmemiştir (24).

**Allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT):** KML'de tek küratif tedavidir. Ancak uygun donör olması ve 40 yaş altı hastalara uygulanmasının yararlı sonuç vermesi kısıtlayıcı faktörlerdir. Bu nedenle ancak tüm KML olgularının %15'ine uygulanabilir. AKİT erken dönemde yapılırsa en etkili cevap alınır (25). Geç kronik fazda yapılırsa lösemi relapsı (dirençli klon gelimesi nedeniyle) ve mortalite şansı (yaş, organ disfonksiyonu ve daha önce uygulanan tedavilere bağlı) artar. Nitekim IFN  $\alpha$ 'nın uzun süre kullanılmasından sonra yapılan AKİT'nde dahi kür oranının düştüğü gösterilmiştir (26). AKİT kronik fazda uygulanırsa %40-60 hastaliksız yaşam sağlarken blastik fazda bu oran %15'in altına inmektedir. Blastik dönüşümde lösemi relapsı %60-80'dir (Tablo 2) (3).

**Otolog kemik iliği transplantasyonu ve periferik kök hücre transplantasyonu:** Son yıllarda donörü olmayan, INF  $\alpha$ 'ya yanıt vermeyen hastalarda OKİT veya periferik stem cell transplantasyonu (PSCT) yapılmaktadır. Bunun için vereceğiniz kemik iliği veya periferik kanın malign hücrelerden arınmış olması gerekir. Bu da in vivo veya in vitro yöntemlerle gerçekleştirilebilir. İn vivo olarak, yüksek doz ifosfamid karboplatin etoposid (ICE protokolu) kemoterapisi, ilik tamamen baskılandıktan sonra büyüme faktörleri uygulayarak, periferik CD34+ kök hücre toplanmasıyla ile gerçekleştirilir. Ama klonu tümü ile baskılamak zordur. İn vitro yöntemde ise ya alınan iliğe yüksek doz kemoterapi uygulanır veya Vancouver grubunun uyguladığı uzun süreli kemik iliği kültürleri uygulanabilir. Bu kültürde blastik hücrelerin yaşayamadığı ancak normal hücrelerin yaşadığı saptanmıştır. Ph kromozomunun moleküler yapısı aydınlatılmış durumda olup ona karşı antisense oligonükleotidler kullanılarak purging yapan araştırmacılar mevcuttur. CD34(+), Ph(-) hücrelerin pozitif seleksiyonu ile de PSCT denenmiştir. Vancouver grubu Makrofaj inflamatuvar protein 1 $\alpha$  (MIP 1 $\alpha$ )'ya karşı normal primitif hücre siklattan çıkarak cevap verdiğini oysa blastik hücrelerin bölünmeye devam ettiğini tesbit etmişlerdir. Bu durumda MIP 1 $\alpha$  uygulanıp daha sonra blastik hücrelere kemoterapi uygulanıp yok edilebilir. Ph(+) ve (-) hücreler birbirinden çok belirgin özelliklerle ayırlamadığından henüz blastik hücreler tümü

**Tablo 1.** Kronik myeloid lösemi tedavisi

- I. Konvansiyonel tedavi
  - a) Busulfan
  - b) Hidroksiüre
- II. Biyoterapi
  - a) IFN  $\alpha$
  - b) IFN  $\alpha$  2a (rekombinan), IFN  $\alpha$  2b
- III. Kombine tedavi
  - a) Hidroksiüre + IFN  $\alpha$
  - b) Düşük doz ara-C + IFN  $\alpha$
- V. Allojenik KİT
- VI. Otolog KİT
- VII. Halen çalışılan ajanlar
  - a) Homoharringtonin
  - b) Retinoidler
  - c) IL-1 bloke edilen ajanlar

**Tablo 2.** KML'de AKİT sonuçları

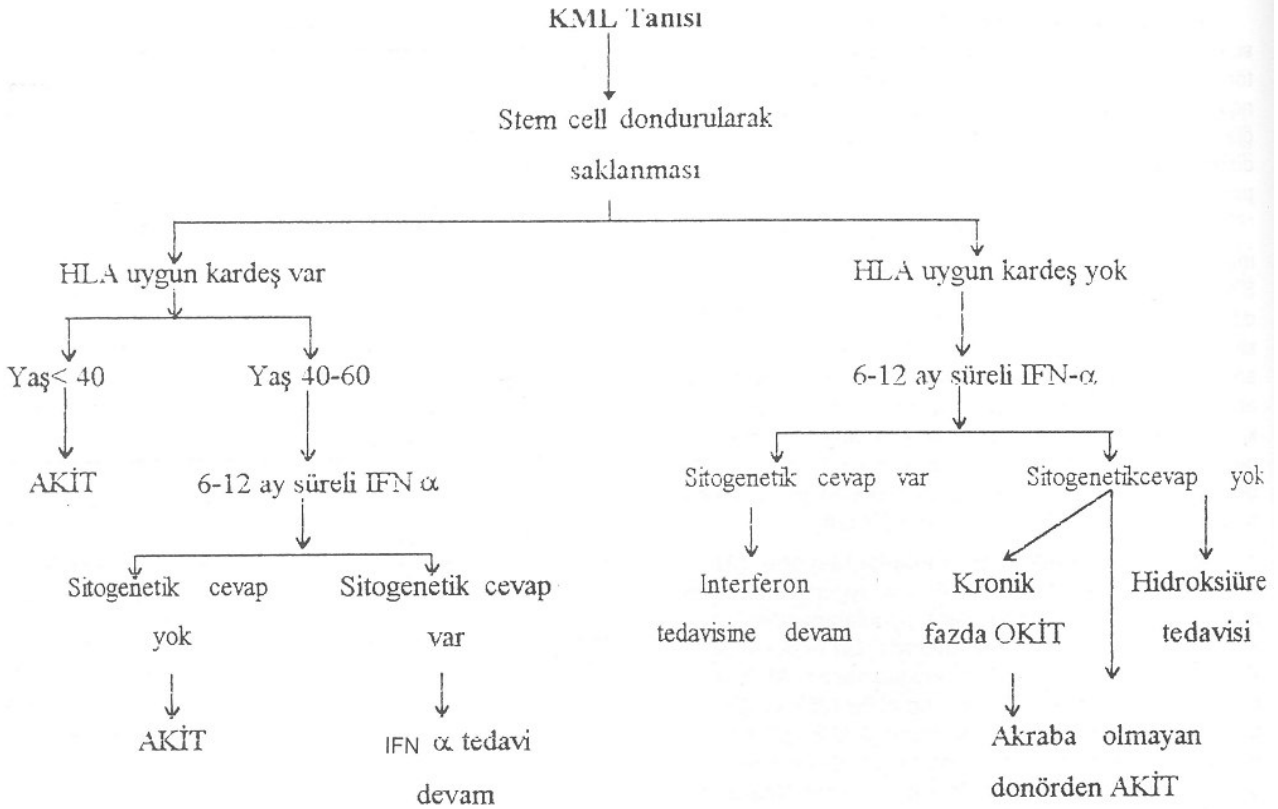
	Hastaliksız yaşam (%)	Lösemi relapsı (%)
Kronik	40-60	5-30
Akselere	15-25	50-60
Blastik	<15	60-80

ile yok edilip OKİT veya PSCT yapılamamıştır (27). "International Bone Marrow Transplantation Registration (IBMTR)" verilerine göre 1988-94 arası 140 OKİT yapılmış ancak hastalık relaps olmuştur. 3 yıllık hastaliksız yaşam %5'in altında olmakla beraber yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir (28).

**Yeni Ajanlar:** AKİT'in sınırlı sayıda hastaya uygulanması, IFN ile beklenen sitogenetik cevabın alınmaması, direnç gelişmesi araştırmacıları yeni ajanlar aramaya zorlamaktadır. Homoharringtonin (HHT) bir bitki alkaloidi olup Cephalatoxis fortunei ağacından elde edilir. İlacın son dönem hastalara (IFN  $\alpha$ 'ya dirençli ve KİT yapılamayan) uygulanmasında %72 hematolojik cevap, %31 sitogenetik cevap ve %7'de ise tam sitogenetik cevap alınmıştır (4).

XIII. International Hematoloji Kongresinde Dr. Goldman'ın (27) önerdiği tedavi şemasına göre önce stem cell dondurulur. Verici varsa ve hasta 40 yaşın altında ise AKİT yapılır. 40 yaşın üstündeki hastalara ise IFN  $\alpha$  6-12 ay süreyle verilir ve cevap alınmaz ise KİT yapılır, cevap alınırsa tedaviye devam edilir. Verici bulunamaz ise IFN  $\alpha$  6-12 ay süreyle uygulanır ve tedaviye sitogenetik cevap var ise tedaviye devam edilir. Tedaviye cevap alınmaz ise OKİT; hidroksiüre, homoharringtonin ve gönüllü akraba olmayan donörlerden KİT uygulanımı önerilir (29) (Şekil 1).

**Blastik Fazla Tedavi:** Hastalık akselere veya blastik faza geçtiğinde, yeni bir tedavi şekli olmadığından akselere fazda uygulanan ilaç kesilip, daha yoğun kemoterapi programı uygulanabilir. IFN  $\alpha$  + 13 cis retinoik asit ve düşük doz ara-C alterne şekilde günlük olarak ve-



Şekil 1. KML tedavisinde algoritim (29).

AKİT: Allojenik kemik iliği transplantasyonu, IFN: İnterferon, OKİT: Otolog kemik iliği transplantasyonu

rilebilir. KML çoğunlukla akut miyeloid lösemiye, %30 akut lenfoblastik lösemiye ve %10 oranında da bilineage lösemiye dönüşür. Bu dönemde tedavi de novo lösemi gibi olmakla beraber prognoz çok kötüdür. Ayrıca bu dönemde yapılan KİT sonuçları da başarısızdır.

**Sonuç olarak** KML'li olgularda, uygun donörü olan hastalarda erken dönemde allojenik kemik iliği transplantasyonu küratif tedavi şeklidir. Transplantasyon yapılamayan olgularda hidroksiürea ve interferon tedavisi ile yaşam süresinde uzama sağlanmaktadır. Blastik faza dönüşüm olduğunda agresif kemoterapi protokolleri uygulanmakta ancak tedavinin etkinliği sınırlı olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Foon K, Canciato DA. Chronic leukemias. Manual of clinical oncology. Boston: Little Brown Co, 1995: 402-7.
2. McLaughlin CJ. Leukemias. Practical oncology. Appleton and Lange Norwalk Connecticut 1994; 529-28.
3. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: Concise update. Blood 1993; 8:691-703.
4. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Homoharringtonine therapy induces responses in patients with CML in late chronic phase. Blood 1995; 86:3322-26.
5. Kmiec EB. Genomic targeting and genetic conversion in can-

cer therapy. Semin Oncol 1996; 23:188-93.

6. Bedi A, Zehnbaue BA, Barber JP, Sharkis SJ, Jores RJ. Inhibition of apoptosis by bcr-abl in chronic myeloid leukemia. Blood 1994; 83:2038-44.
7. Nakai H, Misawa S. Chromosome 17 abnormalities and inactivation of the p53 gene in CML and their prognostic significance. Leuk-Lymphoma 1995; 19:213-21.
8. Vaerman JL, Moureau P, Lammineur C, Levalle P, Deldime F, Blumenfeld M, Martiat P. bcr-abl antisense oligodeoxyribonucleotides suppress the growth of leukemic and normal hematopoietic cells by a sequence-specific but non antisense mechanism. Blood 1995; 86:3891-96.
9. Lee GR, Bithell TC, Feerster J, Athers JW, Lukens JN. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 1969-99.
10. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. Hematology. London: Mc Graw Hill, International Edition, 1995: 298-343.
11. Rushing D, Goldman JM, Gibbs G, et al. Hydroxyurea versus busulfan in the treatment of chronic myelogenous leukemia. Am J Clin Oncol 1982; 307.
12. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of interferon alpha with busulfan and hydroxiurea in chronic myelogenous leukemia. Blood 1994; 84:4064-77.
13. John U, Potscher C, Heineman V. Successful treatment of accelerated and blastic phase of CML with high dose INF a and hydroxyurea. Leuk-Lymphoma 1995; 19:153-7.
14. Giral S, Kantarjian H, Talpaz. The natural history of chronic

- myelogenous leukemia in the interferon era. *Semin Hematol* 1995; 32:152-8.
15. Wolz MA, Kirkpatrick CH. Interferons: Drug 1992; 43:285-94.
16. Ertabak A. İnterferonların antitümöral etkilerinin muhtemel mekanizmaları. *Acta Oncologica Turcica* 1993; 26:72-8.
17. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon  $\alpha$  in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314:1065-69.
18. Tura S, Baccarani M, Zuffa E. Italian cooperative study. Group on chronic myeloid leukemia: Interferon  $\alpha$ -2a-a5 compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330:820-5.
19. Henic N, Preudhomme C, Noel M, et al. Frequency of molecular elimination of Ph1 clone in CML with INF  $\alpha$ . *Leukemia* 1996; 185-6.
20. Majlis A, Smith TL, Talpaz M. Significance of cytogenetic clonal evaluation in CML. *J Clin Oncol* 1996; 14:196-203.
21. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to Interferon- $\alpha$  therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122:254-61.
22. Queseda JR, Talpaz M, Rios A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986; 4:234-43.
23. Dorr R. Interferon  $\alpha$  in malignant and viral disease. *Drugs* 1993; 45:177-211.
24. Guilhot F, Tanzer J, Bauters F, et al. A multicenter randomized study of a 2b interferon and hydroxyurea with or without cytosine-arabioside in previously untreated patients with Ph(+). CML. *Haematologica* 1991; 76:64.
25. McClave PB. Therapy of chronic myelogenous leukemia with related or unrelated donor bone marrow transplantation. *Leukemia* 1992; 6:115.
26. Beela O, Graeven U, Elmaağaçlı A, Niederle N, Kloke O, et al. Prolonged administration of Interferon  $\alpha$  in patients with chronic-phase philadelphia. Chromosome-positive chronic myelogenous leukemia before allogeneic bone transplantation may adversely affect transplant outcome. *Blood* 1995; 85(10):2981-90.
27. Dexter TM, Chang J. New strategies for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1994; 84:673-5.
28. Rowling AP, Pansveg JR, Armitage JO, Gale RP, Saboenski KA, Klein JP, Chang MJ, Horowitz MM. Report from bone marrow registry and the autologous blood and marrow transplant registry. North America Clinical Transplant Terasaki and Cecka. Los Angeles, 1994: 87-98.
29. Goldman JM. Molecular biology and treatment of chronic myeloid Leukemia Lectures XIII<sup>th</sup> meeting of the International Society of Hematology. İstanbul, 1995: 99-102.