

Autológ hemopoetikus őssejt-transzplantáció eredményei chronicus myeloid leukaemiában

Gopcsa László¹, Barta Anikó¹, Bányai Anikó¹, Földi János¹, Kalász László²,
Pajor László³, Gidáli Júlia¹, Pálóczi Katalin^{1,4}

¹Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest

²Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest

³Pécsi Egyetem, Patológiai Intézet, Pécs

⁴Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Immunológiai Tanszék, Budapest

Az allogén csontvelő-átültetés az egyetlen ma ismert olyan eljárás, mely a chronicus myeloid leukaemia gyógyulását eredményezheti. Megfelelő donor hiányában azonban az allogén transzplantáció nem lehetséges, ezért a hagyományosnak tekinthető interferon-alfa kezelés mellett az autológ sejtekkel történő transzplantáció lehetőségeivel is próbálkoznak. A munka célját, hazánkban először végzett, autológ transzplantációs eredmények bemutatása. Alkalmos donor hiányában, hét chronicus myeloid leukaemiás betegben végeztünk autológ perifériás vér őssejt-transzplantációt. Módszerek: A transzplantáció előtt G-CSF-adással kombinált ICE-alapú (idarubicin, cyclophosphamid, etoposid) mobilizáló kezelés után gyűjtöttük a Philadelphia kromoszóma-negatív sejteket a perifériás vérből. Öt beteg első krónikus fázisban, két beteg akcelerált fázisban volt. Minden beteg kapott megelőzően interferon-alfa terápiát, azonban komplett remisszió nem alakult ki. Eredmények: A gyűjtött sejtek (autograft) jellemzői: mononukleáris sejt: $5,65 \times 10^8$ /kg (2,61–11,38), CD34⁺ sejt: $1,48 \times 10^6$ /kg (0,216–3,5) és CFU-GM kolóniaképző sejt: $3,43 \times 10^4$ /kg (0,243–11,6). Négy betegben történt meg eddig a transzplantáció. Busulfan kondicionáló kezelést egy betegben, TBI/Cy kezelést három betegben alkalmaztunk. A transzplantált betegek mindegyike él és jó állapotban van, transzplantáció utáni kezelésként interferon-alfa terápiában részesülnek. Következtetések: Az autológ transzplantáció klinikai előnyeit a krónikus fázis időtartamának növelése, második krónikus fázis elérése, az interferon-alfa kezelésre adott jobb válasz jelenti, melyek alapján a beavatkozást a donorral nem rendelkező CML-es betegekben megfontolásra ajánljuk. *Magyar Onkológia* 45:9–13, 2001

For most chronic myeloid leukaemia patients the option of a potentially curative allogeneic stem cell transplantation is not available because of age or lack of donor. Alternative therapy with interferon-alpha appears to prolong survival but is probably not curative. The aim of the study is to analyse the clinical results of the first Hungarian autologous transplantations in CML. Methods: Seven patients were treated with ICE-based regimen plus G-CSF with the aim of mobilising and collecting Ph-negative peripheral stem cells in the setting of autologous transplant program. Five patients had CML in first chronic phase and two in accelerated phase. All patients have been previously treated with interferon-alpha. Results: Median value and ranges for harvested mononuclear cells, CD34⁺ cells and CFU-GM were: 5.65×10^8 /kg (2.61–11.38), 1.48×10^6 /kg (0.216–3.5) and 3.43×10^4 /kg (0.243–11.6), respectively. Four out of seven autologous grafts have been transplanted. Busulfan conditioning was used in one case and TBI/Cy conditioning in three patients. All patients are alive and well post-transplant being on interferon-alpha therapy. Conclusions: Based on the clinical advantages of autologous transplantation including long-term chronic phase, achievement of second chronic phase and improved response to interferon-alpha therapy, the procedure can offer an alternative treatment in CML in lack of HLA-identical donor. *Gopcsa L, Barta A, Bányai A, Földi J, Kalász L, Pajor L, Gidáli J, Pálóczi K. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia with different clinical stages. Hungarian Oncology* 45:9–13, 2001



Közlésre érkezett: 2001. február 20.

Elfogadva: 2001. március 4.

Levelezési cím: Dr. Pálóczi Katalin, Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet
1519 Budapest, Pf. 424. Telefon: 1-466-6437; Tel/Fax: 1-209-2311; E-mail: k.paloczi@ohvi.hu

Bevezetés

Mai ismereteink szerint chronicus myeloid leukaemiában (CML) a betegség gyógyulásának esélyét az egészséges donorból származó hemopoetikus sejtekkel végzett allogén transzplantáció jelenti. Az allogén transzplantáció azonban csak 55 évnél fiatalabb korban és genetikailag megfelelő donor sejteivel lehetséges, ezért elérhetősége korlátozott. HLA-identikus testvért és nem rokon donort összesen a betegek 30%-ában találunk. A betegek közel 70%-a így nem részesülhet a potenciálisan gyógyító allogén transzplantációban. Nagy nemzetközi és összefoglaló hazai tanulmányok alapján ismerjük az interferon-alfa kezelés eredményességét is, mely hosszú idejű remissziót eredményezhet, de valószínűen nem gyógyító hatású (14,23,27). Alternatív kezelési lehetőségként sokat foglalkoztak az autológ transzplantáció kérdésével, mely azonban CML-ben sokáig kivitelezhetetlennek tűnt, tekintve, hogy a betegek a különböző kezelésekre nem kerültek teljes leukaemiamentes (Philadelphia-kromoszóma-negatív, Ph⁻) állapotba. A kutatások azonban bizonyították, hogy a betegek jelentős részében a betegség korai stádiumában még normális vérkép-

zés is jelen van a csontvelőben (16). Az is igazolást nyert, hogy az autológ sejtek visszaadása után kialakuló leukaemia relapszus a maradék leukaemiás sejtek mennyiségétől függ (11, 20). Kérdés maradt azonban, hogy hogyan nyerjenek leukaemiamentes sejteket autológ transzplantáció céljára (21,22). Különböző in vitro „purging” módszerrel próbálkoztak, hogy a Ph⁺ sejteket eltávolítsák, azonban ezek többsége ma is kísérleti stádiumban van (1,7,10). Néhány munkacsoport, de elsősorban Carella és mtsai foglalkoztak az in vivo „purging” kidolgozásával, melynek lényege, hogy a kemoterápia utáni korai regenerációs fázisban megjelenő Ph⁻ sejteket gyűjtik össze aferezis segítségével (2-5, 8, 9, 17). A Ph⁻ sejtekkel végzett autológ perifériás vér őssejt-transzplantáció (PBSCT=peripheral blood stem cell transplantation) az interferon-kezelés mellett alternatív lehetőséget jelent azoknak a CML-es betegeknek a kezelésében, akik nem rendelkeznek megfelelő donorral.

Munkánkban a CML-es betegekben alkalmazott kombinált kemoterápia (mini-ICE, ICE) és G-CSF mobilizáló kezelést követően nyert egészséges perifériás vér őssejtekkel kapcsolatos vizsgálati eredményeinket és négy autológ PBSCT lefojtását mutatjuk be.

1. táblázat.
Az autológ transzplantációt vállaló betegek klinikai adatai

Betegek (sorszám)	Kor (év)	Nem	Betegség-stádium	A diagnózis és sejtyűjtés közötti idő (hónap)	Előző kezelés
1*	28	N	CP1	23	IFN α , HU
2*	22	F	AP	31	IFN α , Ara-C, HU
3*	22	N	CP1	31	IFN α , HU
4*	22	N	CP1	79	IFN α , HU
5	28	F	CP1	23	IFN α , HU
6	42	F	CP1	8	IFN α
7	22	F	AP	22	IFN α , HU

*Transzplantáción átesett betegek

Hét beteg klinikai adatai és betegség státusza, valamint a diagnózis és a sejtyűjtés között eltelt idő. IFN α = interferon alfa; HU = hidroxiurea; Ara-C = citozin-arabinozid; CP = krónikus fázis; AP = akcelerált fázis, N = nő, F = férfi

2. táblázat. Mobilizálás és gyűjtés („harvesting”)

Betegek (sorszám)	A kemoterápia vége és a gyűjtés közötti idő (nap)	Aferezisek száma	MNC $\times 10^8/kg$	CD34 ⁺ $\times 10^6/kg$	CFU-GM $\times 10^4/kg$
1	29	4	2,61	0,34	1,84
2	19	5	8,06	3,5	11,6
3	21	6	6,66	2,22	0,9
4	25	9	11,38	1,62	7,6
5	26	6	4,05	1,04	0,27
6	28	4	3,22	0,216	0,243
7	41	4	3,58	1,44	1,6

A három utolsó oszlop a gyűjtött sejtek jellemzőit mutatja: mononukleáris sejttség (MNC), CD34⁺ sejttség (CD34⁺) és granulocita-makrofág kolóniaképző egység (CFU-GM)

Beteganyag és módszerek

Hét Ph⁺ CML-es betegben végeztünk őssejt-mobilizáló kezelést. A betegek és a betegsége vonatkozó adatokat az 1. táblázat foglalja össze. A betegek átlagéletkora 27 év (22–42 év) volt. Öt betegnél krónikus betegségfázisban történt a mobilizálás 8–79 hónappal a diagnózist követően. Két beteg korai akcelerált fázisban volt. A kezdeti terápia interferon-alfa és/vagy hidroxiurea volt, melyekkel citogenetikai remissziót nem sikerült elérni. Az őssejtgyűjtést megelőző legalább három hónapban a betegek nem kaptak interferon-kezelést. A gyűjtött Ph⁻ sejtekkel eddig négy betegben végeztünk autológ PBSCT-t. Egésztestbesugárzás/ciklofoszfamid (TBI/Cy) kondicionáló kezelést alkalmaztunk három betegben és busulfan kondicionálást egy betegben. Egyetlen betegnek sem találtunk HLA-identikus családi, vagy nem rokon donort, így allogén transzplantáció nem jöhetett szóba.

Őssejt-mobilizálás és -gyűjtés

Mini-ICE kezelés előzte meg az őssejtgyűjtést 6 betegben (Idarubicin 8 mg/m²/nap, 1–3. nap; Citozin-arabinozid 800 mg/m²/nap, 1–3. nap; Etopozid 150 mg/m²/nap 1–3. nap). ICE protokoll szerinti kezelést egy beteg kapott, mely ugyanazon komponenseket tartalmazza nagyobb összdózisban (8, 15). Rekombináns G-CSF (5 μ g/kg/nap) kezelést alkalmaztunk a kemoterápia utáni 8. naptól kezdődően, az aferezis elkezéséig. Aferezist indikáltunk, ha két lényeges kritérium egybeesett, azaz a CD34⁺ sejtek száma >0,05% volt és a fehérvérsejtszám $1 \times 10^9/l$ fölé emelkedett. A sejteket a Baxter CS3000+ (Baxter,

Round Lake IL, USA) készülék mononukleáris pogramjával szeparáltuk. Az összegyűjtött perifériás vér mononukleáris sejteket DMSO-ban fagyasztottuk és folyékony nitrogénben tároltuk a transzplantációig. Fagyasztás előtt az összegyűjtött sejtek jellemzésére mintát vettünk.

A gyűjtött sejtek minőségének ellenőrzése

A gyűjtés minőségét a mononukleáris és CD34⁺ sejtek számával és CFU-GM kolóniaképző tulajdonságával jellemeztük. A CD34⁺ sejteket CD34PE/CD45FITC (Becton-Dickinson) kettős monoklonális antitest jelölés után FACSCalibur (Becton-Dickinson) áramlási citométerrel határoztuk meg. 50–200 000 sejt kiértékelésével állapítottuk meg a CD34⁺ sejtek számát (19). A CFU-GM kolóniaképzést félfolyékony tenyésztőrendszerben határoztuk meg.

A Ph⁺ sejtek kimutatása

A gyűjtött sejtek között esetlegesen jelenlévő maradék Ph⁺ sejteket konvencionális citogenetika, PCR és FISH módszerekkel értékeltük. Az aferezis termék FISH vizsgálata a jelenlévő Ph⁺ sejteket mutatta ki és <5% Ph⁺ sejt jelentett negatív eredményt (24). Az irodalom alapján transzplantációra alkalmas a graft, ha kevesebb, mint 20% kóros sejtet tartalmaz FISH módszerrel. PCR módszert használtunk a BCR/ABL géntermék kimutatására (4, 12, 18). A PCR módszer szenzitivitása <10⁵.

Eredmények

A 2. táblázat mutatja be az aferezissel gyűjtött sejtek jellemző paramétereit. Hat betegben mini-ICE, egy betegben ICE kemoterápia és G-CSF mobilizálás után nyertük a sejteket. A mobilizáló kemoterápia végétől a gyűjtésig (harvesting) átlagosan 24 nap (19–29) telt el. A sejtviisszatérési idő ICE terápia után volt a leghosszabb, 41 nap. Átlagosan 5,4 aferezissel nyertük ki a megfelelő sejt-mennyiséget (szélsőértékek: 4–9). A gyűjtött sejtek (autograft) jellemzői: mononukleáris sejt: 5,65×10⁸/kg (2,61–11,38), CD34⁺ sejt: 1,48×10⁶/kg (0,216–3,5) és CFU-GM kolóniaképző sejt: 3,43×10⁴/kg (0,243–11,6). Két betegből kevesebb, mint 1 millió/kg CD34⁺ sejtet nyertünk, amit általában kevésnek tartunk a transzplantációhoz. Ennek ellenére az egyik beteget már sikerrel transzplantáltuk, a másik beteg még transzplantáció előtt áll.

A mobilizáló kezelés (nagy dózisú kemoterápia) toxikus hatása az ICE protokoll szerint kezelt (7. sz.) betegben jelentős volt. A kifejlődő tüdőaspergillosis miatt liposomal is amphotericin-B kezelést alkalmaztunk, sikerrel. Két betegben jelentkezett dokumentált infekció nélküli láz, mely széles spektrumú antibiotikus kezelésre jól reagált. Négy beteg láztalan maradt az aplázia alatt. Minden betegnek szüksége volt vérkészítmény adására. Mini-ICE mobilizáló kezeléskor átlagosan 5,5 E vörösvérsejt és 10 E trombocita adására,

ICE kezeléskor 24 E vörösvérsejt és 20 E trombocita adására került sor.

A gyűjtött mononukleáris sejtek citogenetikai és molekuláris genetikai jellemzőit a 3. táblázat mutatja be. A mobilizáló kezelés előtt minden beteg 100% Ph-pozitivitást mutatott. Az aferezis-termékből a hagyományos kromoszóma-vizsgálattal nem lehetett értékelhető eredményt kapni, mivel a sejtek nem osztódtak. A PCR-rel végzett BCR/ABL vizsgálat minden esetben pozitivitást adott, ami a módszer (túl)érzékenységének jelzője. A FISH módszer mutatkozott egyedül alkalmasnak a maradék leukaemiás sejtek meghatározására, <5% t(9;22)-pozitív sejtet mutatva két betegben és <10% pozitív sejtet jelezve a további négy analizált esetben. Egy gyűjtött termék analízisa még folyamatban van.

PBSC transzplantáció

Négy beteget transzplantáltunk mini-ICE mobilizálással nyert saját perifériás vér őssejtekkel (PBSC). Átlagéletkoruk 23 év (22–28 év). A betegség fennállásától a gyűjtésig eltelt átlagos idő 40 hónap (23–79). Sem a mobilizálás előtt, sem a transzplantáció előtti időszakban nem volt a betegség komplett remisszióban. A kezdeti terápia interferon-alfa és/vagy hidroxürea volt. A transzplantáltak között egy beteg (2. sz.) volt akcelerált fázisban, ezért interferon-alfa és kis dózisú citozin-arabinozid kezelést kapott. A transzplantációt megelőző kondicionáló kezelésként busulfan (4 mg/kg/nap négy napig) (21, 22) és TBI/Cy terápiát alkalmaztunk (25, 26). Transzplantáció után nem alkalmaztunk G-CSF-kezelést az engraftment meggyorsítására. A transzplantált mononukleáris sejt-tömeg 7,1×10⁸/kg (2,61–11,38), míg az átlagos CD34⁺ sejt-tömeg 1,92×10⁶/kg (0,34–3,5) mennyiségű volt. A négy transzplantált betegnek a sejt-megtapadásra (engraftment) és citogenetikai következtetésre vonatkozó adatait a 4. táblázat tartalmazza. A neutrofil sejtekre vonatkozó engraftment >0,5×10⁹/l átlagosan a 18. napon, míg a trombocita engraftment >20×10⁹/l a 41. poszt-transzplantációs napon következett be. Nem lépett fel életet veszélyeztető szövődemény a transzplantáció során. Két beteg (2., 3. sz.) akikben 100% Ph⁺ sejtet regisztráltunk a csontvelőben a transzplantáció

3. táblázat.

A gyűjtött sejtek citogenetikai FISH és PCR vizsgálata

Betegek (szám)	Mobilizálás előtti Ph ⁺ sejtarány %	Ph ⁺ sejtek a gyűjtött mintában	t(9;22) (Ph ⁺) FISH-sel %	BCR/ABL PCR pozitivitás
1	100	Nincs osztódás	5,4	+
2	100	Nincs osztódás	6,32	+
3	100	Nincs osztódás	5,22	+
4	100	Nincs osztódás	<5	+
5	100	Nincs osztódás	4,96	+
6	100	Nincs osztódás	folyamatban	+
7	100	Nincs osztódás	6,27	+

A FISH-sel pozitív sejtek arányát >200 sejt megszámlálásával nyertük.

előtt, a transzplantáció után jelentős javulást (18% és 0,9% Ph⁺ sejt) mutattak. Egy betegünkben azonban (1. sz.) sajnos 96,2%-os Ph⁺ sejtarányt találtunk a transzplantáció után visszatérő csontvelőben. Az első Ph ellenőrzés negativitást adott 4. sz. betegünkben, azonban a transzplantációtól eltelt idő még túl rövid.

Megbeszélés

Az autológ transzplantáció helye a CML kezelésében még nincs pontosan behatárolva, azonban az eddigi eredmények azt mutatják, hogy a beteg túlélése a transzplantációt követően hosszabb, mint a hagyományos terápia mellett (4, 8, 13, 17). Multicentrikus európai tanulmány eredményeit összegezték nemrégiben, amelyben előrehaladott betegségű betegek vettek részt. A nagy rizikójú betegcsoport ellenére a betegek több mint 1/3-ában sikerült Ph-negatív progenitorsejteket mobilizálni (28). A legtöbb transzplantáló centrum a Carella és mtsai által kifejlesztett in vivo mobilizálási módszert alkalmazza (5). Eredményeik alapján nemzetközi tanulmányok indultak (ECOG = East Cooperative Oncology Group; EBMT = European Blood and Marrow Transplantation Group; MRC = Medical Research Council) melyek az autológ transzplantáció eredményeit vizsgálják különböző poszt-transzplantációs kezelésekk mellett (6). Az eddigi eredmények alapján megállapítható, hogy az autológ transzplantáció CML-ben eredményesebb a betegség korai stádiumában végzett sejtgyűjtés esetében, mert ekkor a nyert sejtszám és ezen belül a Ph-negatív sejtek száma nagyobb (5, 9, 17).

Munkánkban 7 betegben a mini-ICE (ICE) alapú mobilizálással nyert sejtek összetételét és négy esetben az elvégzett transzplantáció eredményességét értékeltük. A mini-ICE mobilizáló kemoterápia toxicitása nem volt jelentős, de a sejtmentes időszak (aplázia) elhúzódónak bizonyult (több mint 3 hét). ICE kezelés után azonban súlyos citopénia és dokumentált gombaszepzis lépett fel, amit liposomal is amphotericin-B-

vel kezeltünk, sikerrel. A gyűjtött sejtek analízise azt mutatta, hogy a mobilizáló kezelés komplett vagy jelentős citogenetikai remissziót képes eredményezni (a gyűjtött sejtek kevés Ph⁺ sejtet tartalmaznak). Nem talákoztunk sikertelen mobilizálással, amihez hozzájárulhat, hogy az interferon-alfa kezelést legalább 3 hónappal a gyűjtés előtt felfüggesztettük. A mobilizáló kezelést követően a betegek jó általános állapotban voltak, közülük két akcelerált fázisú beteg második krónikus betegségfázisba került.

Bár a gyűjtött mononukleáris sejtek száma megfelelő volt, néhány esetben a CD34⁺ őssejt/progenitor sejtszám alacsonynak mutatkozott. Egy beteget (1. sz.) transzplantáltunk igen alacsony CD34⁺ sejtszámmal, azonban időben jelentkező engraftmentet és problémamentes regenerációt észleltünk. Ez az eredmény megegyezik Carella és mtsai hasonló megfigyelésével (3, 4), azonban a nagyon kicsi betegszám miatt saját eseteinket csak kellő óvatossággal értékelhetjük.

A négy transzplantált beteg sikeres engraftmentet és regenerációt mutatott. Nem talákoztunk súlyos, a transzplantációval kapcsolatba hozható szövödménnyel. Sajnos meg kell jegyeznünk, hogy a beteget követve, a transzplantáció utáni idő növekedésével lassan emelkedik a csontvelőben a Ph⁺ sejtek száma is, a poszt-transzplantációs interferon-alfa kezelés ellenére. Az is igaz azonban, hogy autológ transzplantáció után a betegség sokkal jobban reagál az interferon-kezelésre mint korábban, és nagyon jól egyensúlyban tartható.

Saját betegeink eredményét összefoglalva megállapíthatjuk, hogy CML-es betegeinkben az autológ transzplantációhoz szükséges sejtgyűjtés eredményesnek bizonyult. A mini-ICE mobilizáló kezelés kevesebb toxikus mellékhatással járt. Az autológ transzplantáció CML-ben nem eredményezett ugyan teljes gyógyulást, mégis kiemelhető néhány, a betegek túlélési esélyeit javító eredmény, amit az átültetés után tapasztaltunk. (1) A mobilizáló kemoterápia önmagában növeli a stabil krónikus fázis időtartamát; (2)

4. táblázat.
Engraftment és a transzplantált betegek követése

Betegek (sorszám)	Betegség-stádium	ANC >0,5	Thr >20	Graft Ph ⁺ % FISH-sel	BM Ph ⁺ pre-PBSCT	BM Ph ⁺ poszt-PBSCT	BM PCR poszt-PBSCT	Terápia	Stádium/napok poszt-PBSCT
1	CP1	20	59	5,4	100%	+27. nap 96,2% +131. nap 100%	+27. nap 50% +131. nap 100%	IFN α 3x3 ME/hét	CHR +700
2	AP	22	16	6,32	100%	+30. nap 1,8% +83. nap 7,2% +434. nap 87%	+30. nap 10% +83. nap 20% +434. nap NA	IFN α 3x3 ME/hét IFN α 5 ME/hét	McyR CHR +434
3	CP1	10	>73	5,22	100%	+37. nap 0,9% +197. nap 48%	+37. nap 0,1% +197. nap 50%	IFN α 3x3ME/hét IFN α 3 ME/hét	McyR CHR +282
4	CP1	21	18	<5	100%	+35. nap 0,0%	+45. nap 0,1%	IFN α 3x3 ME/hét	McyR +35

ANC = abszolút neutrophilszám $\times 10^9/l$; Thr = thrombocytaszám $\times 10^9/l$; BM = csontvelő; CP = krónikus fázis; AP = akcelerált fázis NA = nincs adat; IFN = interferon, CHR = Komplet hematólogiai remisszió; McyR = major citogenetikai remisszió; PBSCT = perifériás vér őssejt-transzplantáció

akcelerált fázisból a mini-ICE mobilizáló kezeléssel a betegség stabil második krónikus fázisba hozható; (3) az autológ transzplantáció átessett betegek sokkal jobban reagálnak a poszt-transzplantációs interferon-alfa kezelésre, mint a betegség korábbi stádiumában. Mindezek alapján az autológ transzplantáció a donorral nem rendelkező krónikus fázisú és bizonyos esetekben az akcelerált fázisú betegek számára is ajánlható kezelési eljárás.

Köszönetnyilvánítás:

A munka az Olasz-Magyar kormányközi kollaboráció keretében és az ETT 037/1999 pályázat támogatásával készült.

Irodalom

- Barnett MJ, Eaves CJ, Phillips GL, et al. Autografting with cultured marrow in chronic myeloid leukaemia: results of a pilot study. *Blood* 84:724-732, 1994
- Carella AM, Cunningham I, Lerma E, et al. Mobilization and transplantation of Philadelphia-negative peripheral blood progenitor cells early in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 15:1575-1582, 1997
- Carella AM, Frassoni F, Melo J, et al. New insight in biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. *Haematologica* 82:478-495, 1997
- Carella AM, Lerma E, Corsetti MT, et al. Autografting with Philadelphia-chromosome-negative mobilized hematopoietic progenitor cells in chronic myelogenous leukaemia. *Blood* 93:1534-1539, 1999
- Carella AM, Podesta M, Frassoni F, et al. Collection of „normal” blood repopulating cells during early hemopoietic recovery after intensive conventional chemotherapy in chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 12:267-271, 1993
- Carella AM. Autografting with non-clonal mobilized hematopoietic progenitor cells. Education Program Book of International Society of Hematology 2000. 28th World Congress of the International Society of Hematology, Toronto, Canada, 2000, pp. 101-106.
- Carlo-Stella C, Mangoni L, Piovani G, et al. In vitro marrow purging in chronic myelogenous leukaemia: effect of mafosfamide and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 8:265-273, 1991
- Corsetti MT, Lerma E, Dejana A, et al. Cytogenetic response to autografting in chronic myelogenous leukemia correlates with the amount of BCR-ABL positive cells in the graft. *Exp Hematol* 28:104-111, 2000
- Corsetti MT, Podesta M, Lerma E, et al. Peripheral blood progenitor cells mobilized early at diagnosis in patients with chronic myelogenous leukemia contain very low amounts of BCR-ABL transcripts. *Leukemia* 12:998-999, 1999
- De Fabritius P, Amadori S, Petti MC, et al. In vitro purging with BCR-ABL antisense oligonucleotides does not prevent haematologic reconstitution after autologous marrow transplantation. *Leukemia* 9:662-668, 1995
- Deisseroth AB, Zu Z, Claxton D, et al. Genetic marking shows that Ph+ cells present in autologous transplants of chronic myelogenous leukaemia contribute to relapse after autologous bone marrow in CML. *Blood* 83:3068-3076, 1994
- Emig M, Saussele S, Wittor H, et al. Accurate and rapid analysis of residual disease in patients with CML using specific fluorescent hybridization probes for real time quantitative RT-PCR. *Leukemia* 13:1825-1832, 1999
- Fischer T, Neubauer A, Mohm J, et al. Outcome of peripheral blood stem cell mobilisation in advanced phases of CML is dependent on the type of chemotherapy applied. *Ann Hematol* 77:21-26, 1998
- Goldman JM. Chronic myeloid leukemia. In: *Clinical Hematology*, ed. Goldman JM. Bailliere Tindall, London, 1997, pp 369-387
- Gopcsa L, Barta A, Karádi Á, és mtsai. Autológ vér-őssejt mobilizáció és transzplantáció krónikus myeloid leukaemiában. *Orvosképzés* 5-6:183-191, 1999
- Gordon MY, Goldman JM. Cellular and molecular mechanism in chronic myeloid leukemia: biology and treatment. *Br J Haematol* 95:10-20, 1996.
- Korbling M, Burke P, Braine H. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 9:684-690, 1981
- Páldi-Haris P, Barta A, Lengyel L, és mtsai. Molecular background of a new case of chronic myelogenous leukemia with bcr/abl chimera mRNA lacking the A2 exon. *Leukemia* 8:1791, 1994
- Pálóczi K. Immunophenotypic and functional characterization of human umbilical cord blood mononuclear cells. *Leukemia* 13(S1): 87-89, 1999
- Pratt G, Johnson RJ, Rawstron AC, et al. Autologous stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia using Philadelphia chromosome negative blood progenitors mobilised with hydroxyurea and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 21:455-460, 1998
- Reiffers J, Cahn JY, Montastruc M, et al. Peripheral blood stem cell transplantation followed by recombinant alpha-interferon for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: preliminary results. *Stem Cells* 11:23-24, 1993
- Reiffers J, Goldman J, Meloni G, et al. Autologous stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: a retrospective analysis of the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant* 14:407-410, 1994
- Talpaz M, Kantarjian H, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in CML. *N Engl J Med* 314:1065-1074, 1986
- Thijsen STF, Schuurhuis GJ, Oostveen JW, Ossenkoppele J. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 13:1646-1674, 1999
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. Blackwell, Malden (USA), 1999.
- Thomas ED. Total body irradiation regimens for marrow grafting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:1285-1288, 1990
- Udvardy M. Az α -interferon-kezelés szerepe krónikus myeloid leukaemiában. *Orv Hetil* 141:67-70, 2000
- Waller CF, Heinzinger M, Rosenstiel A, Lange W. Mobilization and transplantation of Philadelphia chromosome-negative peripheral blood progenitor cells in patients with CML. *Br J Haematol* 103:227-234, 1998