

Skuteczna chemioterapia indukująco-konsolidująca u 20-letniej chorej na ostrą białaczkę promielocytową niewyrażającej zgody na przetoczenia preparatów krwiopochodnych z powodu przekonań religijnych

Successful induction and consolidation chemotherapy in 20-years-old woman with acute promyelocytic leukemia who refused to accept blood transfusion because of religious beliefs

Ilona Szypuła-Perkosz¹, Ewa Bodzenta¹, Agnieszka Barchnicka²,
 Elżbieta Chachaj³, Janusz Limon⁴, Bożena Jaźwiec⁵, Sebastian Grosicki⁶

¹Oddział Hematologiczny, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie

²Studium Doktoranckie, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Laboratorium Genetyki Klinicznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

⁴Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁵Laboratorium Genetyki Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk

⁶Zakład Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu,
 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

W pracy opisano przypadek 20-letniej chorej na ostrą białaczkę promielocytową, która z powodu przekonań religijnych nie wyrażała zgody na przetaczanie preparatów krwiopochodnych. U pacjentki zastosowano zindywidualizowane leczenie indukujące daunorubicyną, cytarabiną, kladrybiną i kwasem all-trans retinowym, uzyskując całkowitą remisję (CR). W trakcie chemioterapii indukującej obserwowano jedynie toksyczność hematologiczną pod postacią leukopenii, niedokrwistości i małopłytkowości 4. stopnia. Po uzyskaniu CR chora otrzymała kolejno trzy kursy chemioterapii konsolidującej bez istotnych powikłań. W kontrolnym badaniu molekularnym po zakończeniu chemioterapii indukująco-konsolidującej nie stwierdzono obecności genu fuzyjnego PML-RARA.

Słowa kluczowe: ostra białaczka promielocytowa, chemioterapia, Świadek Jehowy, przetoczenia krwi

Hematologia 2017; 8, 2: 152–158

Abstract

This paper describes a case of 20 years old woman with acute promyelocytic leukemia who refused to accept blood transfusion because of religious beliefs. Individualized induction chemotherapy with daunorubicin, cladribine, cytarabine and all-trans retinoic acid was administered and complete remission was achieved. Grade 4 leukopenia, anemia and thrombocytopenia was observed during induction chemotherapy. Then three consecutive consolidation cycles were given without important complications. In control molecular analysis after induction-consolidation therapy there was no PML-RARA fusion gene detected.

Key words: acute promyelocytic leukemia, chemotherapy, Jehovah's Witness, blood transfusions

Hematologia 2017; 8, 2: 152–158

Adres do korespondencji: Ilona Szypuła-Perkosz, Oddział Hematologiczny, SPZOZ Zespół Szpitali Miejskich w Chorzowie, ul. Strzelców Bytomskich 11, 41–500 Chorzów, e-mail: ilona_sz@poczta.onet.pl

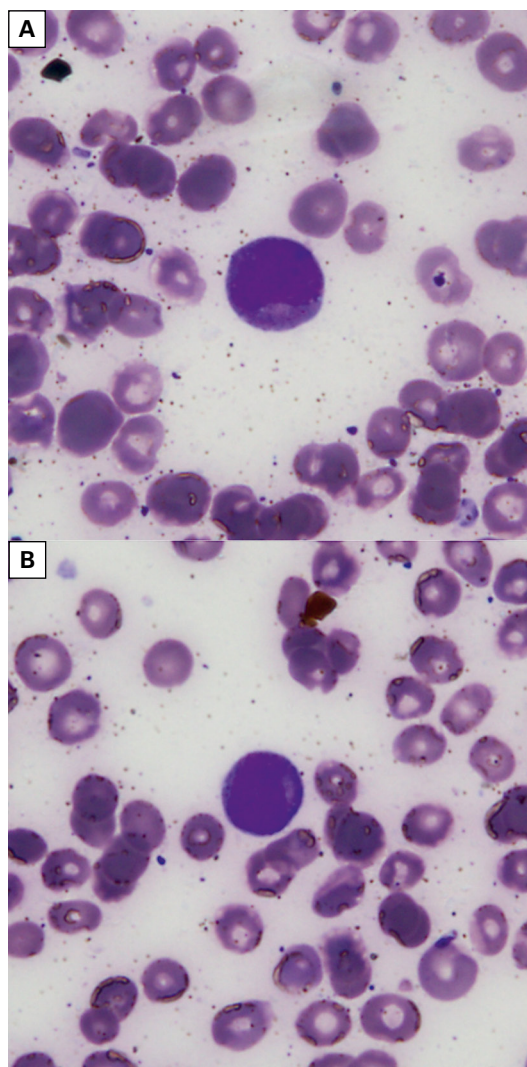
Wprowadzenie

Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), którzy z powodów religijnych nie wyrażają zgody na przetaczanie preparatów krwiopochodnych, stanowi duży problem. W przypadku diagnozy AML u takiego chorego hematolog staje przed dylematem, czy w ogóle podejmować chemioterapię, która z pewnością w konsekwencji przyniesie czasowe pogłębienie cytopenii, czego chory może nie przeżyć. Podejmując decyzję o podaniu chemioterapii, z jednej strony można narazić chorego na skrócenie życia, ale z drugiej strony jest ona jedyną szansą na uzyskanie remisji choroby, przedłużenie życia, a nawet wyleczenie.

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) to szczególny podtyp AML. U tych chorych leczenie oparte na kwasie all-trans retinowym (ATRA, *all-trans retinoic acid*) w skojarzeniu z chemioterapią antracykliną daje szansę na uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenie [1–4]. Dodatkowo w tym podtypie białaczki korzystne może być zastosowanie trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*) [5, 6]. W pracy przedstawiono opis skutecznej chemioterapii indukująco-konsolidującej u 20-letniej chorej na APL, która ze względów religijnych nie wyrażała zgody na przetaczanie preparatów krwiopochodnych.

Opis przypadku

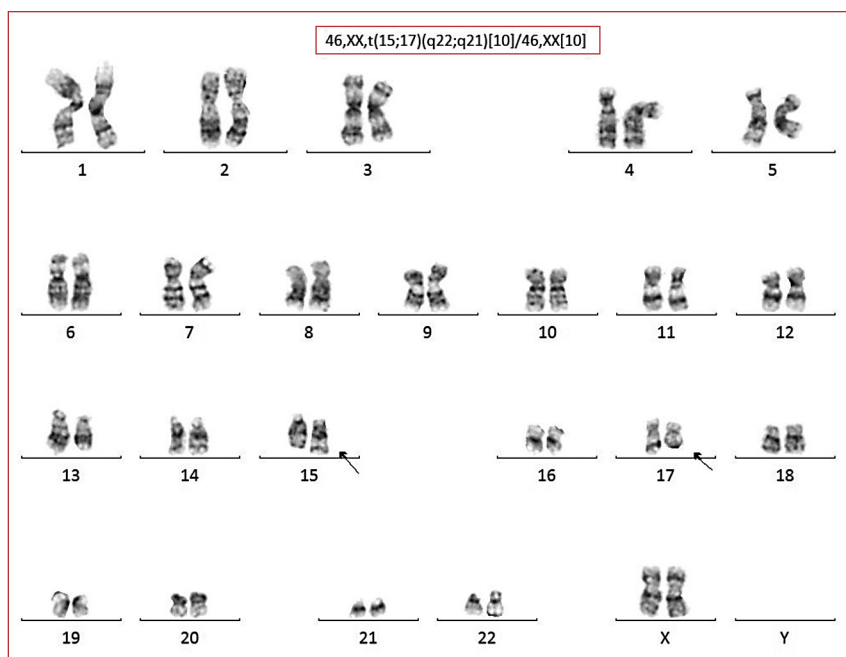
Pacjentka była diagnozowana na początku sierpnia 2016 roku w Klinice Hematologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu narastającego osłabienia, zawrotów głowy, nawracających krwawień z nosa i obserwowanej w morfologii krwi pancytopenii. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono w morfologii krwi obwodowej obniżoną do 2,01 G/l liczbę leukocytów (WBC, *white blood cells*), stężenie hemoglobiny (Hb) wynoszące 6,9 g/dl oraz liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) równą 15 G/l. W rozmazach krwi obwodowej mieloblasty stanowiły 34,5% (ryc. 1). W badaniach koagulologicznych stwierdzono: czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) 15 s, wskaźnik PT 77%, międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) 1,32, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) 30 s, stężenie fibrynogenu 0,86 g/l. W badaniu immunofenotypowym szpiku wykazano populację komórek atypowych stanowiącą 56% komórek szpiku i wykazującą następujący immunofenotyp: CD45⁺dim,



Rycina 1A, B. Promielocyty w rozmazie krwi obwodowej pacjentki (barwienie metodą Maya-Grünwalda-Giemsa, powiększenie $\times 100$)

Figure 1A, B. Promyelocytes in blood smear of the patient (May-Grünwald-Giemsa staining, $\times 100$)

CD117+, CD33+, cMPO+, CD71+, CD13+, częściowo CD38+, CD34+, słabą ekspresję HLA-DR (*human leukocyte antigen-D related*). W badaniu cytologicznym szpiku stwierdzono nacieki komórkami mieloblastycznymi z zachowanymi w układzie granulocytarnym niewielkimi cechami dojrzwania do promielocytu. Układ granulocytarny stanowił 69% komórek szpiku, w tym: mieloblasty 55,6%, promielocyty 6,6%, mielocyty 0,6%, metamielocyty 0%, pałeczki 1,8%, segmenty 4,4%. Na podstawie powyższych badań rozpoznano AML z zachowanym dojrzwaniem. Ze względów technicznych nie udało się wykonać badania molekularnego na obecność translokacji *PML/RAR α* . Pod koniec sierpnia 2016



Rycina 2. Karyotyp pacjentki. Strzałką zaznaczono chromosomy z aberracją cytogenetyczną

Figure 2. Karyotype of the patient. The arrow indicates chromosome with cytogenetic aberration

roku uzyskano wynik badania cytogenetycznego, w którym stwierdzono dwa kłony komórkowe. W pierwszym (10 metafaz) wykryto translokację wzajemną między chromosomami 15 i 17 t(15;17)(q22;q21), w drugim (10 metafaz) karyotyp prawidłowy (ryc. 2). Z powodu braku zgody pacjentki na przetaczanie preparatów krwiopochodnych, a tym samym — pełnej zgody na leczenie, nie zdecydowano się wówczas na rozpoczęcie chemioterapii.

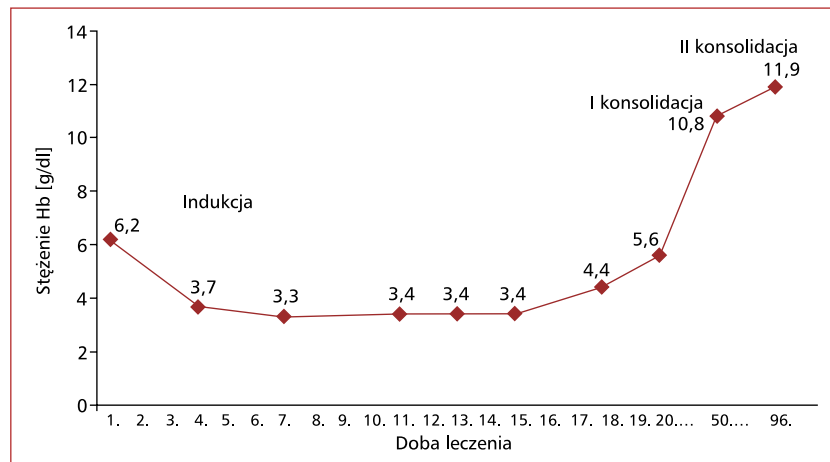
Przy przyjęciu na Oddział Hematologiczny Zespołu Szpitali Miejskich w Chorzowie 26 sierpnia 2016 roku pacjentka była znacznie osłabiona, ze stwierdzanymi w badaniu przedmiotowym nasilonymi cechami niedokrwistości i licznymi podbiegnięciami krwawymi na skórze kończyn dolnych. W morfologii krwi obwodowej przy przyjęciu stwierdzono liczbę WBC 12,8 G/l, stężenie Hb 6,2 g/dl, liczbę PLT 7 G/l. W rozmazach krwi obwodowej mieloblasty stanowiły 80%, a ich morfologia wskazywała raczej na podtyp M1 według klasyfikacji FAB (*French–American–British*). W badaniach koagulologicznych stwierdzono: PT 17,3 s, wskaźnik PT — 70,5%, INR — 1,43, APTT — 30,3 s, stężenie fibrynogenu — 0,64 g/l. Zważywszy na obniżone stężenie fibrynogenu i nasiloną szkodę krwotoczną na skórze pobrano krew na badanie molekularne w kierunku translokacji *PML-RARα*, ale, nie czekając na wynik tego badania z powodu pogarszającego się stanu chorej i zdając sobie w peł-

ni sprawę, że każdy dzień opóźnienia leczenia wielokrotnie ryzyko zgonu chorej z powodu rosnącego ryzyka powikłań, w pierwszej dobie hospitalizacji rozpoczęto ratunkowe, zindywidualizowane leczenie chemioterapeutyczne: daunorubicyną w dawce 40 mg/m² podawaną dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) (1. dzień), cytarabiną w dawce 100 mg/m² podawaną *c.i.* (1.–3. dzień), kladrybiną w dawce 5 mg/m² podawaną *i.v.* (1.–3. dzień). Zdecydowano o zakończeniu chemioterapii indukującej po 3 dniach, biorąc pod uwagę bardzo korzystny efekt w postaci leukopenii po tak krótkim okresie leczenia, ale również z powodu pogłębiającej się anemizacji. Nie dysponowano wówczas wynikiem badania cytogenetycznego wykonanego wcześniej w innym ośrodku. Wynik badania molekularnego potwierdzający obecność genu fuzyjnego *PML-RARα*, typ transkryptu BCR3 (metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym [RT-PCR *real-time polymerase chain reaction*]) (ryc. 3), uzyskano w 7. dobie leczenia i tego dnia rozpoczęto stosowanie ATRA w dawce 25 mg/m² doustnie (*p.o.*, *per os*). W trakcie chemioterapii obserwowano stany gorączkowe, przejściowe bóle głowy i biegunki. W leczeniu wspomagającym stosowano tlenoterapię bierną. W celu zahamowania krwawienia miesięczkowego zastosowano linestrenol.

Stężenie Hb od 4. do 15. doby leczenia utrzymywało się poniżej 4 g/dl, osiągając najniższe stężenie w 7. dobie leczenia (3,3 g/dl) (ryc. 4). Liczba



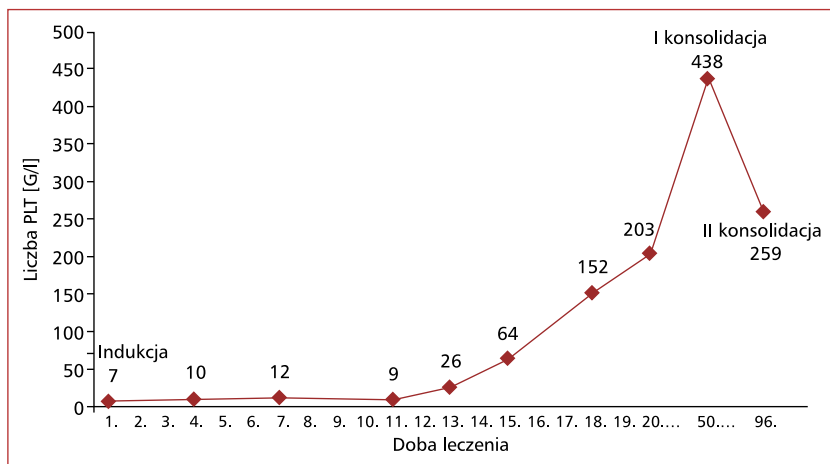
Rycina 3. Obraz żelu elektroforetycznego (agaroza/bromek etydyny) pokazującego fuzję genów *PML-RAR α*
Figure 3. Image of electrophoretic gel (agarose/ethidium bromide) showing *PML-RAR α* fusion gene



Rycina 4. Stężenie hemoglobiny (Hb) w trakcie leczenia
Figure 4. Hemoglobin (Hb) concentration during therapy

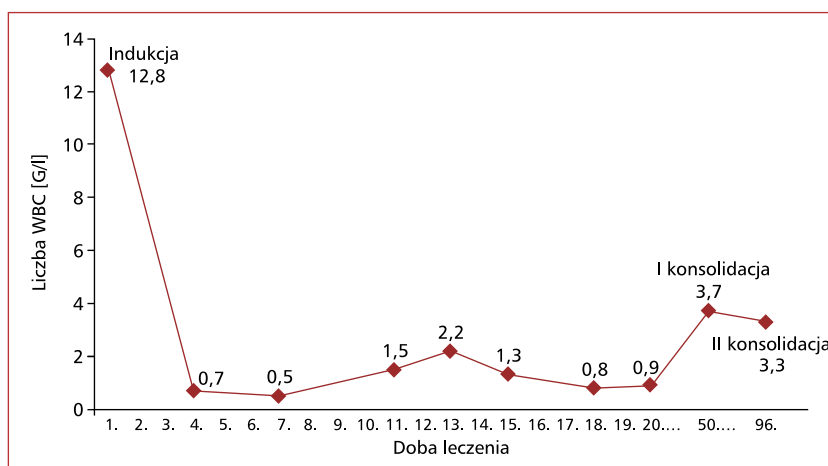
PLT na początku leczenia wynosiła poniżej 10 G/l; jej istotny wzrost — do 26 G/l — zaobserwowano w 13. dobie leczenia (ryc. 5). Liczba WBC obniżyła się z 12,8 G/l (liczba neutrofilów 2,63 G/l) w 1. dobie leczenia do 0,7 G/l (liczba neutrofilów 0,38 G/l) w 4. dobie leczenia, osiągając najniższą wartość 0,5 G/l (liczba neutrofilów 0,11 G/l) w 7. dobie (ryc. 6). W kontrolnej morfologii w 20. dobie leczenia parametry morfologii wyraźnie się poprawiły i były następujące: liczba WBC 0,9 G/l, stężenie Hb 5,6 g/dl, liczba PLT 203 G/l. W 21. dobie leczenia pacjentkę wypisano do domu z zaleceniem kontynuowania stosowania ATRA w dawce 25 mg/m² p.o.

13 października 2016 roku pacjentka została ponownie przyjęta na oddział hematologiczny w celu oceny efektu chemioterapii indukującej oraz kontynuacji leczenia. W trakcie pobytu w domu nie obserwowano powikłań. Samopoczucie pacjentki było dobre. W morfologii krwi obwodowej przy przyjęciu stwierdzono: liczbę WBC 3,7 G/l, stężenie Hb 10,8 g/dl, liczbę PLT 438 G/l. W rozmazach krwi obwodowej nie stwierdzono obecności mieloblastów. W ocenie cytologicznej aspiratu szpiku kostnego mielogram opisano jako prawidłowy. U chorej potwierdzono CR. W badaniach koagulologicznych nie wykazano odchyień od stanu prawidłowego.



Rycina 5. Liczba płytek krwi (PLT) w trakcie leczenia

Figure 5. Platelet (PLT) count during therapy



Rycina 6. Liczba białych krwinek (WBC) w trakcie leczenia

Figure 6. White blood cells (WBC) count during therapy

Zdecydowano o podaniu pierwszego leczenia konsolidującego: idarubicyny w dawce 6,7 mg/m² *i.v.* (1.–4. dzień), ATRA w dawce 25 mg/m² *p.o.* (1.–15. dzień). W kontrolnych badaniach w trakcie leczenia nie obserwowano istotnego obniżenia parametrów morfotycznych krwi i w 6. dobie leczenia konsolidującego pacjentkę wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym. W morfologii krwi obwodowej przy wypisaniu odnotowano: liczbę WBC 3 G/l, stężenie Hb 9,7 g/dl, liczbę PLT 316 G/l.

28 listopada 2016 roku pacjentka w dobrym stanie ogólnym została planowo przyjęta na oddział hematologiczny, by można było zastosować drugie leczenie konsolidujące. W morfologii krwi obwodowej przy przyjęciu stwierdzono: liczbę WBC 3,3 G/l, stężenie Hb 11,9 g/dl, liczbę PLT 259 G/l. W roz-

mazach krwi obwodowej nie stwierdzono obecności mieloblastów. Zdecydowano o podaniu kolejnej chemioterapii konsolidującej: mitoksantronu w dawce 9 mg/m² *i.v.* na dobę w dniach 1.–3., ATRA w dawce 25 mg/m² *p.o.* na dobę w dniach 1.–15. Pacjentkę wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym w 4. dobie drugiego leczenia konsolidującego.

Trzeci cykl chemioterapii konsolidującej rozpoczęto 28 grudnia 2016 roku. W chemioterapii zastosowano: idarubicynę w dawce 9,5 mg/m² *i.v.* (1. dzień), cytarabinę w dawce 95 mg/m² *i.v.* (1.–3. dnia), ATRA w dawce 25 mg/m² *p.o.* (1.–15. dnia). W wykonanym po zakończeniu konsolidacji badaniu szpiku nie stwierdzono cech nacieku mieloblastami. W kontrolnym badaniu molekularnym nie wykazano obecności genu fuzyjnego *PML-RARα*.

Dyskusja

W przypadku pojawiającej się po chemioterapii pancytopenii, która jest skutkiem uszkodzenia hematopoezy przez nowotwór hematologiczny, jak również zastosowanej chemioterapii, zaleca się substytucję preparatów krwiopochodnych w celu obniżenia ryzyka powikłań wynikających z głębokiego deficytu PLT i Hb. Grupa PETHEMA w swoich badaniach u chorych na APL ze stwierdzoną koagulopatią zalecała przetaczanie preparatów płytek krwi, by utrzymać liczbę PLT powyżej 30 G/l do czasu ustąpienia koagulopatii [1]. W opisanym przypadku u chorej równocześnie występowały cechy szczyki krwotocznej związane z wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym oraz głęboką małopłytkowością poniżej 10 G/l. Mimo dużego ryzyka spowodowanego głęboką małopłytkowością w trakcie leczenia nie doszło do zagrażającego życiu krwawienia. Kolejnym problemem była nasilająca się niedokrwistość. U chorej najniższe stężenie Hb obserwowano w 7. dobie i wynosiło ono 3,3 g/dl. Najniższą wartością Hb opisaną w literaturze, którą pacjent przeżył i którą obserwowano u osoby niewyrażającej zgody na przetoczenia preparatów krwiopochodnych z powodu przekonań religijnych w trakcie chemioterapii z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), była wartość 1,3 g/dl [7].

Leczenie chemioterapią pacjentów niezgadzących się na przetoczenia preparatów krwiopochodnych stwarza wiele problemów. Jednak w piśmiennictwie są doniesienia o udanych chemioterapiach indukujących u Świadków Jehowy, które dotyczą przeważnie pacjentów chorujących na ALL i APL, a w mniejszym odsetku na AML [8–11]. W przypadku chorych na APL i niewyrażających zgody na przetaczanie preparatów krwiopochodnych można znaleźć pojedyncze doniesienia o wieloletnich przeżyciach po zastosowaniu leczenia [12]. Opisano także przypadek pacjentki będącej Świadkiem Jehowy, u której rozpoznano APL na początku ciąży — po zastosowaniu ATRA w monoterapii pacjentka osiągnęła CR i, mimo przejściowej głębokiej anemii (stężenie Hb 3,7 g/dl), urodziła zdrowe dziecko [13]. W piśmiennictwie są także doniesienia o przeprowadzeniu udanych przeszczepień allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku u pacjentów z AML niewyrażających zgody na przetoczenia preparatów krwiopochodnych [14].

Podsumowanie

Zarówno opisany w niniejszej pracy przypadek, jak i przytoczone wyżej przykłady sukcesów

terapeutycznych u pacjentów chorujących na AML i niewyrażających zgody na przetoczenia preparatów krwiopochodnych nie zmieniają faktu, że rokowanie u tych chorych jest skrajnie złe, a decyzje terapeutyczne pozostają bardzo trudne. Wydaje się jednak, że, czerpiąc z doświadczeń własnych, jak i innych lekarzy zajmujących się leczeniem chorych na ostre białaczki, nie można rezygnować z próby leczenia, szczególnie chorych młodych, nawet jeżeli nie można się wspomagać substytucją preparatów krwiopochodnych, ponieważ niepodjęcie leczenia z całą pewnością skończy się zgonem chorego. Opisany przypadek ukazuje, że warto podejmować ryzyko terapeutyczne w sytuacjach trudnych, dając szansę choremu.

Piśmiennictwo

1. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, et al. IC-APL and PETHEMA and HOVON Groups. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol.* 2015; 94(8): 1347–1356, doi: [10.1007/s00277-015-2393-0](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2393-0), indexed in Pubmed: [25975975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975975/).
2. Sanz MA, Martín G, González M, et al. Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood.* 2004; 103(4): 1237–1243, doi: [10.1182/blood-2003-07-2462](https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2462), indexed in Pubmed: [14576047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14576047/).
3. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood.* 2008; 112(8): 3130–3134, doi: [10.1182/blood-2008-05-159632](https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-159632), indexed in Pubmed: [18664623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18664623/).
4. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood.* 2002; 99(3): 759–767, indexed in Pubmed: [11806975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11806975/).
5. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6): 605–612, doi: [10.1200/JCO.2016.67.1982](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982), indexed in Pubmed: [27400939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400939/).
6. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(13): 1295–1305, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00193-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00193-X), indexed in Pubmed: [26384238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384238/).
7. Chojnowski K, Janus A, Bliźniewska K, et al. Long-lasting extreme anemia during the therapy of acute lymphoblastic leukemia in a Jehovah's Witness patient. *Transfusion.* 2016; 56(10): 2438–2442, doi: [10.1111/trf.13703](https://doi.org/10.1111/trf.13703), indexed in Pubmed: [27385671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27385671/).
8. Laszlo D, Agazzi A, Goldhirsch A, et al. Tailored therapy of adult acute leukaemia in Jehovah's Witnesses: unjustified reluctance to treat. *Eur J Haematol.* 2004; 72(4): 264–267, doi: [10.1111/j.0902-4441.2003.00211.x](https://doi.org/10.1111/j.0902-4441.2003.00211.x), indexed in Pubmed: [15089764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15089764/).

9. Brown NM, Keck G, Ford PA. Acute myeloid leukemia in Jehovah Witnesses. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(4): 817–820, doi: [10.1080/10428190801911670](https://doi.org/10.1080/10428190801911670), indexed in Pubmed: [18398752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18398752/).
10. Cullis JO, Duncombe AS, Dudley JM, et al. Acute leukaemia in Jehovah's Witnesses. *Br J Haematol*. 1998; 100(4): 664–668, indexed in Pubmed: [9531331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9531331/).
11. Mazza P, Palazzo G, Amurri B, et al. Acute leukemia in Jehovah's Witnesses: a challenge for hematologists. *Haematologica*. 2000; 85(11): 1221–1222, indexed in Pubmed: [11064477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11064477/).
12. Keane C, Mollee P, Marlton P, et al. Treatment of acute promyelocytic leukaemia in the Jehovah's Witness population. *Ann Hematol*. 2011; 90(3): 359–360, doi: [10.1007/s00277-010-1023-0](https://doi.org/10.1007/s00277-010-1023-0), indexed in Pubmed: [20607537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20607537/).
13. Lin CP, Huang MJ, Liu HJ, et al. Successful treatment of acute promyelocytic leukemia in a pregnant Jehovah's Witness with all-trans retinoic acid, rhG-CSF, and erythropoietin. *Am J Hematol*. 1996; 51(3): 251–252, doi: [10.1002/\(SICI\)1096-8652\(199603\)51:3<251::AID-AJH20>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199603)51:3<251::AID-AJH20>3.0.CO;2-I), indexed in Pubmed: [8619417](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8619417/).
14. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wilhelm M. Two allogeneic hematopoietic stem cell transplantations without the use of blood-product support. *Haematologica*. 2005; 90(9): 1292–1294, indexed in Pubmed: [16154863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154863/).