

# Trasplante de médula ósea autólogo con progenitores medulares y de sangre periférica

Dres. Martha Nese<sup>1</sup>, Susana Perdomo<sup>2</sup>, Ana Perdomo<sup>3</sup>,  
 Cecilia Guillermo<sup>4</sup>, Lilián Díaz<sup>5</sup>, Hugo Isaurralde<sup>5</sup>,  
 Susana Grinberg<sup>4</sup>, Marta Aghazarian<sup>6</sup>,  
 Mario Varangot<sup>7</sup>, Miguel Masi<sup>8</sup>, Eduardo Camejo<sup>9</sup>

## Resumen

*En mayo de 1995 se inició un protocolo de trasplante de médula ósea (TMO) autólogo con progenitores medulares (SCMO) y de sangre periférica (SCSP) estimulados por factores de crecimiento. Su objetivo fue mejorar los resultados obtenidos con el uso exclusivo de progenitores medulares. Se trataron 30 pacientes adultos, 18 hombres y 12 mujeres, 11 linfomas no Hodgkin (LNH), 4 linfomas de Hodgkin (LH), 5 leucemias agudas (LA), 1 mieloma múltiple y 9 tumores sólidos.*

*Todos recibieron factores de crecimiento (G-CSF) previo a la cosecha de SCMO y obtención de SCSP. La media de células mononucleares infundidas fue de 15,36 por 10<sup>8</sup>/kg. La recuperación media de granulocitos neutrófilos fue de 9,5 días y la de plaquetas de 13,8. La reposición media con concentrados de glóbulos rojos y plaquetas fue de 2 y 1 respectivamente. La duración de los episodios febriles, el requerimiento antibiótico y la hospitalización media de 2, 5,2 y 26 días. La mortalidad relacionada al trasplante fue cero. Con esta tecnología se ha logrado disminuir los días de aplasia posinfusión, la media de días de internación, los requerimientos transfusionales y las complicaciones infecciosas.*

**Palabras clave:** *Trasplante de médula ósea  
 Trasplante autólogo*

## Introducción

El trasplante de médula ósea (TMO) es una nueva opción terapéutica en afecciones hematológicas, hematooncológicas y oncológicas. Desde los trabajos de Donnall Thomas en la década del setenta, numerosos avances han contribuido a disminuir la morbi-mortalidad inicial y mejorar los resultados a largo plazo.

En mayo de 1995 iniciamos un protocolo de TMO autólogo, con progenitores de sangre periférica (SCSP) y

médula ósea (SCMO), cuyo objetivo era disminuir el período de aplasia posinfusión y las complicaciones vinculadas al mismo, fundamentalmente los riesgos de sangrado e infección.

## Material y método

Entraron en protocolo, de mayo de 1995 a mayo de 1996, 30 pacientes adultos, entre 18 y 59 años, 18 hombres y

Centro de Trasplante de Médula Osea (CTMO) de IMPASA. Montevideo, Uruguay.

1. Prof. Agda. de Hematología. Directora CTMO IMPASA
2. Médica Hemoterapeuta Criopreservadora CTMO IMPASA
3. Ex Prof. Adj. de Hemoterapia. Médica Hemoterapeuta/Criopreservación CTMO IMPASA
4. Ex Asist. de Hematología. Facultad de Medicina. Hematóloga CTMO IMPASA
5. Asistente de Hematología. Facultad de Medicina. Hematóloga CTMO IMPASA

6. Oncóloga CTMO IMPASA

7. Prof. Adj. de Oncología. Oncólogo CTMO IMPASA

8. Director Dpto. Anestesia IMPASA

9. Ex Asistente Dto. de Anestesia. Facultad de Medicina. Anestesiista CTMO IMPASA

**Correspondencia:** Dra. Martha Nese. Almirón 5133. Montevideo, Uruguay

Recibido 27/6/96

Aceptado 16/8/96

12 mujeres. Los tipos de tumores tratados con este procedimiento fueron: 11 linfomas no Hodgkin (LNH), 4 linfomas de Hodgkin (HD), 5 leucemias agudas (LA), 3 mieloblásticas y 2 linfoblásticas, 1 mieloma múltiple (MM), 5 cánceres de mama (CM) y 4 tumores germinales (TG). Veinticinco se encontraban en remisión completa (RC) y 5 en remisión parcial (RP). Las características de la población de acuerdo al tipo de tumor se observan en la tabla 1.

En todos los casos se realizó un TMO autólogo con obtención de progenitores estimulados por factor de crecimiento granulocítico, (G-CSF) 12 µg/kg/día. Las *stem cells* de sangre periférica (SCSP) se obtuvieron los días 5 y 6 por método de aféresis, con procesador Cobe Spectra. Los progenitores de médula ósea (SCMO) se obtuvieron por cosecha medular con la técnica de punciones múltiples, de las crestas ilíacas posteriores, extrayéndose 10 ml de médula por kilo de peso del paciente. La cosecha de médula ósea se realizó con anestesia general en sala de operaciones, recolectándose la médula en un sistema de bolsas con filtros incorporados. El procesamiento de médula y *stem cells* periféricas se realizó en cámara de flujo laminar y se criopreservaron con sistema de descenso programado computarizado Nicool Plus manteniéndose en nitrógeno líquido a menos 196 grados hasta el momento de la infusión. En todos los casos se colocó durante la cosecha medular un catéter Hickman para la extracción de *stem cells*, el tratamiento condicionante, la infusión medular y las medidas de soporte. Los tratamientos condicionantes empleados dependieron del tipo de tumor.

En los LNH y HD se usó CVB: carmustine (BCNU) 300 mg/m<sup>2</sup>, DT (dosis total); VP16 600 mg/m<sup>2</sup>, DT; Ciclofosfamida 6000 mg/m<sup>2</sup>, DT o BEAC en el que se asoció a los fármacos anteriores Ara C 800 mg/m<sup>2</sup> DT<sup>(1,2)</sup>.

En el mieloma múltiple se usó: melfalan 100 mg/m<sup>2</sup> DT<sup>(3,4)</sup>.

En las LA: busulfan 16 mg/kg DT y ciclofosfamida 120 mg/kg DT<sup>(5)</sup>.

En los tumores sólidos CIV: Carboplatino 1,4 g/m<sup>2</sup> DT, ifosfamida 6 g/m<sup>2</sup> DT, VP16 1 g/m<sup>2</sup> DT<sup>(6-8)</sup>.

La infusión de médula y *stem cells* se realizó en dos días consecutivos, (día 0 y más 1). El paciente permaneció internado en cámara de flujo laminar durante el período de aplasia posinfusión. Se realizó descontaminación intestinal y tratamiento profiláctico antineumocistis-carinii, varicela zoster, herpes simple virus, citomegalovirus y antimicótico. Para disminuir el daño parenquimatoso, se asoció un tratamiento antifactor de necrosis tumoral (TNF), con pentoxifilina, ciprofloxacina y dexametasona. Para acelerar la recuperación medular, luego de la infusión se asociaron factores de crecimiento, G-CSF y eritropoyetina. Las medidas de soporte durante el período de aplasia posinfusión consistieron en reposición hemoterápica en base a concentrados de glóbulos rojos filtrados y concentrados plaquetarios de donante único con filtro de blancos. La reposición con glóbulos rojos se realizó en pacientes con menos de 7 g/dl de hemoglobina que presentaran síntomas de intolerancia a la anemia. La reposición con concentrados plaquetarios se efectuó cuando el recuento plaquetario era inferior a 10 x 10<sup>9</sup> elementos/L o había síndrome hemorrágico. Los cuadros infecciosos se trataron con antibióticos de amplio espectro en base a una cefalosporina de tercera generación y un aminoglucósido, recurriéndose al uso de vancomicina en caso de persistir la fiebre luego de cuatro días de antibióticos o cuando se sospechó infección del catéter o se aisló un estafilococo. De persistir la fiebre bajo tratamiento antibiótico, ante la sospecha de una infección micótica se asoció fluconazol intravenoso o anfotericina B.

En este trabajo se analizan en un período de 12 meses los resultados obtenidos con los 30 primeros TMO.

**Tabla 1.** TMO autólogo progenitores de médula ósea más progenitores de sangre periférica (SCMO + SCSP)  
Características de los pacientes

Tipo de tumor	LNH	LH	MM	TS TG/CM	LA LAM/LAL	Total
Nº de pacientes	11	4	1	9 4/5	5 3/2	30
Edad media	39,5	28,2	43	33,6	31,3	34,3
Rango	18/55	19/33		18/51	19/59	18/59
Sexo: Mas/Fem	5/6	4/0	1/0	4/5	4/1	18/12
Estadio Pre TMO RC/RP	12/0	2/2	1/0	6/3 5/ 1/3	5/0	25/5

TMO: trasplante de médula ósea; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; TG: tumor germinal; CM: cáncer de mama; LA: leucemia aguda; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; RC: remisión completa; RP: remisión parcial; MM mieloma múltiple; TS: tumores sólidos.

**Tabla 2. TMO autólogo (SCMO + SCSP)  
Recuperación hematológica**

Tipo tumor	LNH	LH	MM	TS	LA	Total
Nº de pacientes	11	4	1	9	5	30
Media: días glóbulos blancos > $1 \times 10^9$ elementos/L (rango)	9 (8-11)	9,25 (7-11)	13	8,8 (6-11)	9,6 (7-12)	9,57 (6-12)
Media: días Plaquetas > $20 \times 10^9$ elementos/L (rango)	10,3 (8-13)	9,75 (8-13)	19	11,5 (8-16)	18 (10-31)	13,8 (8-31)
Media: días hospitalización (rango)	25,6 (16-40)	23,5 (20-29)	26	26,5 (22-56)	28,5 (21-40)	26,4 (16-56)
Muerte relacionada al TMO	0	0	0	0	0	0

TMO: trasplante de médula ósea; SCMO: progenitores de médula ósea; SCSP: progenitores de sangre periférica; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MM: mieloma múltiple; TS: tumores sólidos; LA: leucemias agudas.

**Tabla 3. TMO autólogo (SCMO + SCSP)  
Fiebre y tratamiento con antibióticos**

Tipo tumor	LNH	LH	MM	TS	LA	Total
Nº de pacientes	11	4	1	9	5	30
Media: días de fiebre > $38^\circ\text{C}$ (rango)	2,2 (0-7)	0,75 (0-1)	0	0,9 (0-3)	4,5	2 (0-8)
Media de días con antibióticos (rango)	6,4 (0-10)	4,5 (0-6)	0	4,6 (0-10)	8,5 (0-12)	5,2 (0-12)

TMO: trasplante de médula ósea; SCMO: progenitores de médula ósea; SCSP: progenitores de sangre periférica; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MM: mieloma múltiple; TS: tumores sólidos; LA: leucemias agudas.

## Resultados

El período medio de recuperación de los neutrófilos (glóbulos blancos >  $10^9$  elementos/L) fue de 9,57 días, (rango 6 – 12) y el de las plaquetas, (plaquetas >  $20 \times 10^9$  elementos/L) de 13,8 días (rango 8 – 31). La hospitalización media fue 26,4 días (rango 16 – 56). La mortalidad relacionada al trasplante fue cero (tabla 2).

Los días medios de fiebre fueron dos (rango 0 – 8) y los de antibióticos 5,2 (rango 0 – 12) (tabla 3).

No se observaron complicaciones hemorrágicas mayores, salvo en un paciente con antecedentes de gastritis erosiva que presentó una hemorragia digestiva con un recuento plaquetario de  $5 \times 10^9$  elementos/L.

La media de reposición con concentrados de glóbulos rojos, fue de 2 (rango 0 – 4), y la de plaquetas de 1 (rango 0 – 3) (tabla 4).

El número medio de células mononucleares (CMN) infundidas en la población global fue de  $15,36 \times 10^8/\text{kg}$

(rango 9 – 21), las diferencias por tipo de tumor se pueden apreciar en la tabla 5.

## Discusión

Numerosos estudios internacionales<sup>(9-13)</sup>, así como nuestra experiencia nacional en TMO autólogo de 1985 a 1995<sup>(14)</sup> pone en evidencia que con el procedimiento clásico de TMO usando progenitores medulares aislados, la media de recuperación de los neutrófilos y el ascenso plaquetario se producía entre la tercera y cuarta semana pos-infusión<sup>(15,16)</sup>. Con el uso de los factores de crecimiento los períodos de aplasia comenzaron a acortarse, pero los mejores resultados se obtuvieron cuando se usaron en forma simultánea *stem cells* periféricas y medulares estimuladas por factores de crecimiento<sup>(17,18)</sup>.

En nuestra serie al igual que en otros estudios en los que se ha usado esta tecnología, se ha logrado que el período de recuperación de los neutrófilos pase de los 21 días observados en los tratamientos clásicos a una media

**Tabla 4.** TMO autólogo (SCMO + SCSP)  
Tratamiento de reposición

Tipo de tumor	LNH	LH	MM	TS	LA	Total
Nº de pacientes	11	4	1	9	5	30
Media: concentrados de glóbulos rojos (rango)	1,7 (0-4)	0,6 (0-2)	2	2,6 (0-4)	1,5 (0-2)	2 (0-4)
Media: concentrados plaquetarios (rango)	1,3 (0-3)	0,6 (0-1)	1	1,5 (1-2)	0,75 (0-2)	1,1 (0-3)

TMO: trasplante de médula ósea; SCMO: progenitores de médula ósea; SCSP: progenitores de sangre periférica; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MM: mieloma múltiple; TS: tumores sólidos; LA: leucemia aguda.

**Tabla 5.** TMO autólogo (SCMO + SCSP)

Tipo de tumor	LNH	LH	MM	TS	LA	Total
CMN x 10 <sup>8</sup> /Kg	13,97	15,37	12,03	15,55	17,01	15,36
(Rango)	(8,09-19,53)	(13,7-18,12)	-	(10,66-20,69)	(12,52-21,6)	(9-21)

TMO: trasplante de médula ósea; SCMO: progenitores de médula ósea; SCSP: progenitores de sangre periférica; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma Hodgkin; MM: mieloma múltiple; TS: tumores sólidos; LA: leucemia aguda; CMN: Células mononucleares.

de 9. Una conducta similar se objetiva en la recuperación plaquetaria que ha pasado de 28 a 13 días como media.

El tiempo en que se produce la reconstitución de la hematopoyesis está en relación al número de unidades de colonias granulocito-macrofágicas (CFU-GM) y CD34 infundidas. Las dificultades técnicas existentes en la estandarización de estos dos parámetros en los diferentes laboratorios, ha llevado a que el número total de células mononucleares infundidas (CMN) continúe siendo el parámetro más usado para valorar la calidad del producto a infundir. La mayoría de los centros considera necesario recolectar como mínimo 4,0 a 6,0 x 10<sup>8</sup>/CMN/kg<sup>(19,20)</sup>. En nuestra serie la media de CMN fue de 15,36 x 10<sup>8</sup>/kg, muy superior a los requerimientos considerados necesarios para obtener un buen producto, la calidad del mismo explica la rápida reconstitución de la hematopoyesis.

El acortamiento del período de aplasia posinfusión conlleva a la disminución de los requerimientos transfusionales tanto en lo que concierne a las necesidades de glóbulos rojos como de plaquetas. El promedio de concentrados requeridos en nuestra serie fue de los más bajos en relación a lo citado en la literatura internacional: esto es de gran importancia ya que a pesar de tratarse de productos filtrados y de donante único seleccionados, no están exentos de riesgos de transmisiones virales o reacciones adversas de mecanismo inmune. La única complicación hemorrágica severa observada fue en un paciente

con antecedentes de gastritis erosiva, que presentó una hemorragia digestiva coincidiendo con el nadir de plaquetas y que evolucionó satisfactoriamente con reposición y tratamiento médico.

Otro pilar fundamental en la recuperación pos trasplante es el cuidado de la infección, el uso de cámaras de flujo laminar, la descontaminación intestinal y las medidas profilácticas contra diferentes microorganismos son de real importancia. Pero tal vez la más importante sea el ascenso precoz del nivel de neutrófilos que marca el inicio del *engraftment*. Desde los trabajos de Bodey<sup>(21)</sup> se conoce que la gravedad de la infección está en relación a la duración y severidad de la granulocitopenia. Este autor sostiene que con menos de 100 granulocitos, la posibilidad de muerte por infección es de 80% mientras que, cuando éstos ascienden a más de mil esta posibilidad desciende a 27%. Numerosos trabajos han confirmado los postulados de Bodey demostrando que existe una estrecha relación entre la severidad y la duración de la neutropenia y las posibilidades de muerte por infección<sup>(22)</sup>.

En nuestra serie el promedio de días de fiebre fue de dos (rango 0 - 8), no observándose en ningún caso infecciones severas o graves lo que explica el uso de antibióticos por períodos muy reducidos. Esto se correlaciona con el rápido ascenso de los neutrófilos señalado, cuyo período medio fue de 9 días.

La rápida recuperación de la hematopoyesis con mini-

mización de las complicaciones hemorrágicas e infecciosa que se logró con esta tecnología, explica que la mortalidad relacionada al trasplante sea de cero y que se hallan acortado los días de internación.

### Summary

In May 1995 a protocol was set up of autologous bone marrow transplant (BMT) with bone marrow progenitors (BMCS) and peripheral blood (PSCS) stimulated by growth factors. Its aim was to improve the results obtained with the sole use of bone marrow progenitors.

The treatment involved 30 adult patients, 18 males and 12 females, 11 non Hodgkin's lymphoma (NHL), 4 Hodgkin's lymphoma (HL), 5 acute leukemia (AC), 1 multiple myeloma and 9 solid tumors. All of them were given G-CSF previous to BMCS harvesting and obtainment of PB. The mean of infused mononuclear cells was  $15,36 \cdot 10^8/\text{kg}$ . The mean recovery of neutrophile granulocytes was 9,5 days and that of blood platelets 13,8. The mean replenishment with red cell and platelet concentrates was 2 and 1, respectively.

The duration of febrile episodes, of antibiotic requirement and of mean hospitalization involved 2, 5,2 and 26 days. Mortality related to the transplant was 0. With this technology it was possible to diminish the postinfusion aplasia, the mean of days and hospitalization, transfusion requirements and infectious complications.

### Résumé

En mai 1995, on commence un protocole de greffe de moelle osseuse (GMO) autogreffes à progéniteurs médullaires (SCMO) et à sang périphérique (SCSP), stimulés par des facteurs de croissance. Son but fut celui d'améliorer les résultats obtenus avec l'emploi exclusif de progéniteurs médullaires. 30 patients adultes, dont 18 hommes et 12 femmes furent traités; 11 lymphomes non Hodgkin, 4 lymphomes Hodgkin, 5 leucémies aiguës, 1 myélome multiple et 9 tumeurs SCSP. La moyenne de cellules mononucléaires infusées fut de  $15,36 \cdot 10^8/\text{kg}$ . La récupération moyenne de granulocytes neutrophiles fut de 9,5 jours et celle de plaquettes de 13,8. La récupération moyenne aux concentrés de globules rouges et de plaquettes, fut de 2 et 1 chaque. La durée des épisodes de fièvre, l'emploi d'antibiotiques et l'hospitalisation moyennes furent de 2, 5,2 et 26 jours. La mortalité liée à la greffe fut nulle. Avec cette technologie, on a réussi à diminuer les jours d'aplasie post-infusion, la moyenne de jours à l'hôpital, les besoins transfusionnels et les complications infectieuses.

### Bibliografía

1. **Martin-Algarra S, Bierman PL, Anderson J, Vose J, Ketsinger A, Armitage JO.** Cyclophosphamida, BCNU, VP16 followed by autologous bone marrow or peripheral blood *stem cell* transplantation in Hodgkin's disease: retrospective analysis fo 10 years experience at the University of Nebraska. Medical Center. Blood 1994; 84(Supl. 1): 2131a.
2. **Philip T, Armitage JO, Spitzer G.** High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1987; 316: 1493-8.
3. **Barlogie B, Hall RZ, Dicke K, Alexanian R.** High dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Blood 1986; 67: 1298-300.
4. **Cunningham D, Paz Ares L, Milan S, Pozles R, Nicolson M, Hickish R et al.** High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in untreated myeloma. J Clin Oncol 1994; 12: 759-62.
5. **Sanz MA, De la Rubia J, Sanz GF, Martin G.** Busulfan plus cyclophosphamide followed by autologous blood stem cell transplantation for patient with acute myeloblastic leukemia in first complete remission. J Clin Oncol 1993; 11: 1661-7.
6. **Peters WP, Ross M, Vredenburg JJ.** High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 1132-43.
7. **Peters WP.** High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support for breast cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Important Advances in Oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1991; (1): 135-50.
8. **Peters WP, Fay JW, Holland K, Ahmed T, Bolwell BJ, Wolf J.** Autologous bone marrow transplantation in primary breast cancer: the American experience. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 254-8.
9. **Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Jobson FL, Neiman PL et al.** Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. N Engl J Med 1979; 30: 597-600.
10. **Beatty PG.** Bone marrow transplantation for the treatment of hematologic diseases. Status in 1994. Exp Hematol 1995; 23: 277-80.
11. **Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbing W et al.** Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. Blood 1992; 80: 1090-4.
12. **Gulati SC, Shank B, Black P.** Autologous bone marrow transplantation for patients with poor-prognosis lymphoma. J Clin Oncol 1988; 6: 1303-13.
13. **Milpied N, Ifrah N, Kuentz M.** Bone marrow transplantation for adults poor prognosis lymphoblastic lymphoma in first complete remission. Br J Haematol 1989; 73: 82-7.
14. **De Bellis R, Nese M, Miller A, Di Landro J, Caneiro A, Stoll D et al.** Introducción, adaptación y perspectivas del trasplante de médula ósea en el Uruguay. Montevideo, 1986. Gran Premio Nacional de Medicina. (Inédito).

15. **Santini G, Coser P, Chiesi T.** Autologous bone marrow transplantation for advanced stage adult lymphoblastic lymphoma in first complete remission: a pilot study of the non-Hodgkin's lymphoma Cooperative Study Group (NHLCSG). *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 399-404.
16. **Nademane A, Schmidt GM, O'Donnell MR.** High-dose chemo-radiotherapy followed by autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy during first complete remission in adult patients with poor risk aggressive lymphoma: a pilot study. *Blood* 1992; 80: 1130-4.
17. **Makke J, Bricem JP, Marolleau P, Gisselbrecht C.** Long term hematologic recovery after autologous peripheral blood progenitors or bone marrow transplantation for advanced lymphomas. In: Karel A. *Autologous Marrow and Blood Transplantation*. Arlington: Dicke and Keating, 1995: 581-6.
18. **Bishop MR, Anderson JR, Jackson JD, Bierman PJ, Reed EC, Vose JM et al.** High dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on the autograft. *Blood* 1994; 83: 610-2.
19. **Kessinger A, Armitage JO.** The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. *Blood* 1991; 72: 211-2.
20. **Reiffers J, Korling M, Labopin M, Stoppa M, Attal M, Michallet M et al.** Autologous blood stem cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 141-5.
21. **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.** Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
22. **McMillan AK, Goldstone AH, Linch DC.** High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* 1990; 76: 480-8.