

Quimioterapia intensa frente a quimioterapia paliativa en pacientes con leucemia mieloblástica mayores de 60 años

Jesús Medrano-Contreras,^a
Juan Osvaldo Talavera-Piña,^b
Susana Guerrero-Rivera,^a
Guillermo Rodolfo Gutiérrez-Espíndola,^a
Cynthia Gómez-Cortés,^a
Juan Fernando Pérez-Rocha,^a
Eduardo Terreros-Muñoz,^a
Luis Antonio Meillón-García^a

High-intensity chemotherapy versus palliative chemotherapy in patients over 60 years with acute myeloid leukemia

Background: The use of high-intensity chemotherapy (HIC) for acute myeloid leukemia (AML) in the elderly is controversial. In the present study, it was assessed complete remission and overall survival of AML patients over 60 years treated with HIC or palliative chemotherapy.

Methods: Patients with ECOG ≤ 2 and adequate organ function received HIC with a base of cytarabine for five or seven days, and an anthracycline for three days. If patients achieved complete remission of leukemia, they received one or two cycles of consolidation with cytarabine. Palliative treatment consisted of supported measures and/or oral or intravenous low-dose chemotherapy.

Results: Seven patients treated with HIC achieved complete remission versus only one in the palliative group. Only one patient died during HIC treatment. Median survival for HIC-treated patients was 13.25 months, and only 3.35 months for patients treated with palliative therapy ($p < 0.05$).

Conclusion: AML patients of 60 years or older, with good performance status (ECOG ≤ 2) and adequate organ function, may benefit from HIC treatment, with better survival, compared with palliative therapy.

Introducción: el tratamiento con quimioterapia intensa (QTI) en pacientes con leucemia mieloblástica (LMA) mayores de 60 años es controversial. En el presente estudio se evaluó la remisión completa y la supervivencia global de pacientes con LMA mayores de 60 años, tratados con QTI o quimioterapia paliativa.

Métodos: los pacientes con adecuada función orgánica y ECOG ≤ 2 recibieron QTI a base de citarabina por cinco o siete días más un antracíclico por tres días y terapia de soporte. En caso de lograr remisión completa de la leucemia recibieron uno o dos ciclos de consolidación con citarabina. El tratamiento paliativo consistió en medidas de soporte o quimioterapia oral o intravenosa en dosis bajas.

Resultados: del grupo de QTI siete pacientes alcanzaron remisión completa, comparados con uno del grupo de quimioterapia paliativa. La supervivencia global fue de 13.25 meses para los pacientes con QTI y de 3.35 meses para los pacientes de quimioterapia paliativa ($p < 0.05$).

Conclusión: es posible que los pacientes con LMA mayores de 60 años de edad se beneficien de recibir QTI, comparada con la quimioterapia paliativa.

Keywords

Acute myeloid leukemia
Elderly
Chemotherapy

Palabras clave

Leucemia mieloide aguda
Anciano
Quimioterapia

^aServicio de Hematología, Hospital de Especialidades

^bCentro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC), Coordinación de Investigación en Salud

Comunicación con: J. Jesús Medrano Contreras

Correo electrónico: jjesus1077@yahoo.com.mx

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es un trastorno clonal de la célula tallo hematopoyética (CTH) que se caracteriza por la inhibición de la diferenciación, la subsecuente proliferación de células en varios estadios de maduración y la poca producción de células hematopoyéticas sanas. Se puede presentar en cualquier etapa de la vida, pero es más frecuente en mayores de 60 años; aproximadamente entre 50 y 65 % de los pacientes con LMA son mayores de 60 años.^{1,2}

El tratamiento con quimioterapia intensa (QTI), asociado a mejoras en el tratamiento de soporte que incluye mejor apoyo transfusional con plaquetas, así como la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro, antivirales y antimicóticos, ha incrementado la supervivencia de los pacientes jóvenes, pero esto no se ha reflejado en los pacientes mayores de 60 años.³⁻⁶ Es posible que los pocos avances observados se deban a características propias de la enfermedad, como podría ser la presencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico o la expresión de genes de resistencia a multidroga (como el gen *MDR-1*), los cuales son más frecuentes conforme avanza la edad.⁷⁻⁹ Además, hay otros factores relacionados con el propio paciente, como el daño orgánico y la presencia de comorbilidades, así como el deterioro del estado general.¹⁰

Existe controversia en cuanto a si se deben tratar los pacientes mayores de 60 años con QTI o con quimioterapia paliativa. El porcentaje de respuesta completa (RC) en pacientes mayores de 60 años con LMA tratados con QTI a base de citarabina más antracíclico es de 34 a 56 %, con una mortalidad superior al 25 % y la supervivencia pocas veces supera un año.¹¹⁻¹⁹ En contraste, el porcentaje de RC al tratamiento paliativo o de intensidad reducida es bajo o nulo, con una supervivencia que oscila entre 0.8 y 8.8 meses, sin diferencia significativa comparado con los esquemas de QTI.²⁰⁻²¹ No obstante, otros autores han observado una mayor supervivencia en los pacientes que recibieron quimioterapia intensa.²² Röllig *et al.*²³ informan acerca de un modelo pronóstico en pacientes ancianos con LMA en el que se incluyeron 909 pacientes; de estos 454 lograron RC (50 %), además de que la supervivencia global a cinco años y la supervivencia libre de enfermedad fue de 9.7 y 14 %, respectivamente. Los factores pronósticos identificados fueron el cariotipo, la edad, mutaciones en *NPM1*, cuenta de leucocitos y niveles de deshidrogenasa láctica, así como la expresión de *CD34*.

Con el incremento en la esperanza de vida, se espera que en los próximos años crezca el número de pacientes ancianos con LMA en la población general, incluida la mexicana; por tal motivo, es importante evaluar las respuestas a los tratamientos disponibles

en este grupo de pacientes y buscar nuevas alternativas para mejorar las respuestas y la supervivencia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta y la supervivencia al tratamiento con QTI y al tratamiento paliativo en pacientes con LMA mayores de 60 años.

Métodos

Se analizó de manera retrospectiva una cohorte de pacientes con LMA mayores de 60 años, atendidos entre enero de 2003 y diciembre de 2006. El diagnóstico de LMA se estableció mediante el análisis morfológico del frotis de médula ósea y sangre periférica, con tinciones de Wright, de ácido periyódico de Schiff (PAS) y peroxidasa; además, se hizo estudio de citometría de flujo que incluyó los siguientes anticuerpos: HLA DR, MPO, CD34, CD13, CD14, CD15, CD33, CD117, CD41 y glicoforina A, y el estudio de cariotipo en médula ósea. Los tipos de LMA fueron clasificados de acuerdo con los criterios del Grupo-Franco-Americano-Británico (FAB).²⁴ El desempeño físico de los pacientes fue determinado utilizando la escala del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Asimismo, para evaluar la función orgánica se hicieron pruebas de función hepática, renal y cardiovascular. El tratamiento con QTI o paliativo fue decidido por el médico tratante de acuerdo con el estado funcional y orgánico. Aquellos pacientes que presentaron valores de ECOG \leq 2, transaminasas de 2 o más veces su valor normal, bilirrubina total $<$ 2 mg/dL, creatinina sérica $<$ 1.5 o depuración de creatinina $>$ 60 mL/min y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $>$ 50 % recibieron QTI.

Tratamiento

El tratamiento con QTI incluyó uno o dos ciclos con citarabina a dosis de 100 mg/m² vía subcutánea por día en infusión de 24 horas por cinco o siete días más un antracíclico (ídarrubicina [10 mg] o daunorrubicina [45 mg] o mitoxantrona [10 mg/m² vía subcutánea [SC] por día) en infusión de dos o tres horas, por dos o tres días. Los pacientes que lograron RC podían recibir uno o dos ciclos de consolidación con uno de los siguientes esquemas: citarabina con mitoxantrona o citarabina con etopósido (citarabina 1 g/m² SC para una hora cada 12 horas por tres días, mitoxantrona 8 mg/m² SC cada 24 horas en infusión de dos horas por tres días, etopósido 150 mg/m² SC en infusión de dos o tres horas cada 24 horas por tres días) y luego pasar a tratamiento de mantenimiento con 50 mg/m² de 6-mercaptopurina por vía subcutánea todos los días y 12.5 mg/m² de

metotrexate vía subcutánea dos días a la semana. Después de la quimioterapia, los pacientes recibieron 300 µg de filgrastim por día hasta la recuperación de neutrófilos (\geq de $1.5 \times 10^9/L$), así como profilaxis antifúngica con 200 mg de fluconazol, vía oral al día. Los pacientes asignados a tratamiento paliativo recibieron medidas de soporte o quimioterapia oral o intravenosa en dosis bajas con los siguientes esquemas:

1. PAO (1 mg/kg de peso de prednisona por cinco días, 45 mg/m^2 de daunorrubicina vía subcutánea en infusión de tres horas por dosis, y 2 mg de vincristina en una dosis única intravenosa).
2. Citarabina a dosis bajas (30-50 mg vía subcutánea por siete días más 50 mg diarios de 6-mercaptopurina).
3. Por día, 50 mg de 6-mercaptopurina sola, y de 0.5 a 1.5 g diarios de hidroxurea.

Respuesta a quimioterapia

Se consideró RC cuando se cumplieron los siguientes criterios: 1) menos de 5 % de blastos en el estudio de médula ósea que debió ser normocelular; 2) ausencia de blastos en sangre periférica; 3) ausencia de cuerpos de Auer; 4) ausencia de leucemia extramedular; 5) valor de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$; 6) valor de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$.²⁵ Los pacientes que no respondieron a dos ciclos de QTI se consideraron refractarios. La recaída fue definida por la aparición de blastos $\geq 5 \%$ en quienes previamente se había documentado RC. La supervivencia global (SG) se midió desde el diagnóstico de LMA hasta la muerte por cualquier causa o último seguimiento, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) se midió a partir de que lograron RC hasta la recaída de la enfermedad.

Se registraron los efectos adversos y las alteraciones observadas en los exámenes de laboratorio.

Para el análisis estadístico, se utilizó estadística descriptiva para evaluar las características demográficas y de la enfermedad; la prueba de χ^2 cuadrada se utilizó para determinar si existía asociación entre las variables categóricas y los dos grupos de tratamiento. La exploración de las variables clínicas y de laboratorio ajustada por tratamiento como posibles indicadores de pronóstico se realizó a través de la prueba de riesgos proporcionales de Cox. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$. El análisis se realizó con el programa SPSS en la versión 12.

A todos los pacientes se les solicitó su autorización por escrito antes del estudio retrospectivo. El protocolo de investigación fue autorizado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Resultados

Entre enero de 2003 y diciembre de 2006 ingresaron 40 pacientes con LMA mayores de 60 años, 25 hombres y 15 mujeres. La media de la edad fue de 72 años (rango de 60 a 83 años). Al diagnóstico 21 pacientes (52.5 %) presentaron una o varias enfermedades crónicas no transmisibles, como hipertensión arterial sistémica en 13 casos, diabetes mellitus tipo 2 en seis pacientes, cardiopatía isquémica en cinco pacientes, insuficiencia hepática en tres, insuficiencia renal crónica en tres y neumopatía obstructiva crónica en dos pacientes. El índice de actividad funcional evaluado por ECOG al ingreso fue en promedio de 3 (rango 1-4), y en 21 (52.5 %) fue ≥ 3 .

La media del tiempo de evolución al diagnóstico fue de 68 días (rango 3-365). Las manifestaciones clínicas más frecuentes al diagnóstico fueron síndrome anémico en 85 %, pérdida de peso en 55 %, síndrome hemorrágico en 50 %, fiebre en 47 % e infecciones en 45 % de los pacientes. Solo 10 pacientes presentaron valores de hemoglobina $> 10 \text{ g/dL}$ al diagnóstico y cuatro una cifra de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$; la cuenta inicial de leucocitos fue $<$ de $4.5 \times 10^9/L$ en siete casos y en ocho fue $> 100 \times 10^9/L$. La deshidrogenasa láctica (DHL) fue normal en 10 casos (250-450) y la creatinina sérica fue mayor de 1.5 mg/dL en 12 pacientes.

Los tipos de LMA se describen a continuación: siete casos como LMA M1, 15 como LMA M2, 11 casos como M4, cuatro como M5 y en tres no se definió el subtipo. El cariotipo fue normal en siete pacientes y alterado en seis (hiperdiploidías, t [8;21], dupp [14] más hipodiploidías [complejo], del [7], 11q23 más hipodiploidías y otro más con monosomía del cromosoma 7 [-7]). En el resto de los pacientes no fue posible obtener el estudio del cariotipo.

De los 40 pacientes, seis fallecieron dentro de los primeros seis días. De los 34 restantes 13 (38 %) recibieron tratamiento con QTI y 21 (62 %) con quimioterapia paliativa. La media de edad del grupo de QTI fue de 66 años, comparada con 75 años para el grupo de paliativa; no se observaron diferencias en los niveles de hemoglobina, la cuenta de plaquetas y la cuenta de leucocitos; en el grupo de QTI se incluyeron pacientes con mejor estado funcional y orgánico (cuadro I). Del grupo de pacientes con QTI, 11 recibieron esquema 5:2 (citarabina más idarrubicina o daunorrubicina) y dos pacientes esquema 7:3 (citarabina más idarrubicina); cuatro pacientes lograron RC, dos de ellos recibieron esquema 7:3. De los nueve que no lograron RC, seis pacientes recibieron un segundo ciclo de QTI (tres con citarabina más mitoxantrona y tres con citarabina más etopósido); de ellos, tres pacientes lograron RC. En total, siete de 13 pacientes (55 %) lograron RC;

Cuadro I Características de los pacientes de acuerdo según el tratamiento de quimioterapia

	Quimioterapia intensa <i>n</i> = 13		Quimioterapia paliativa <i>n</i> = 21		<i>p</i>
	Media	RI	Media	RI	
Edad (en años)	66	60-76	75	61-83	0.0001
Leucocitos x 10 ⁹ /L	45.62	3-110	39.73	1-170	0.681
Hemoglobina (gr/dL)	8	5-13	7.2	3-12	0.381
Plaquetas x 10 ⁹ /L	38.4	10-91	54.6	7-203	0.278
DHL	644.46	371-916	592	224-970	0.44
Cariotipo					0.068
favorable	0		1		
intermedio	4		4		
desfavorable	2		2		
ECOG > 2	0		12		0.001
Cr sérica > 1.5 mg/dL	0		10		0.004
FEVI < 50	0		3		0.270
ALT, AST > 2	0		3		0.270

RI = rango intercuartílico; DHL = deshidrogenasa láctica; ECOG = escala del Eastern Cooperative Oncology Group; Cr sérica = creatinina sérica; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ALT; = alanino aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa

de ellos, tres tenían cariotipo normal y otro hiperdiploidía. Después de la quimioterapia de inducción a la remisión, cinco de los siete pacientes recibieron uno o dos ciclos de consolidación y seis continuaron con quimioterapia de mantenimiento.

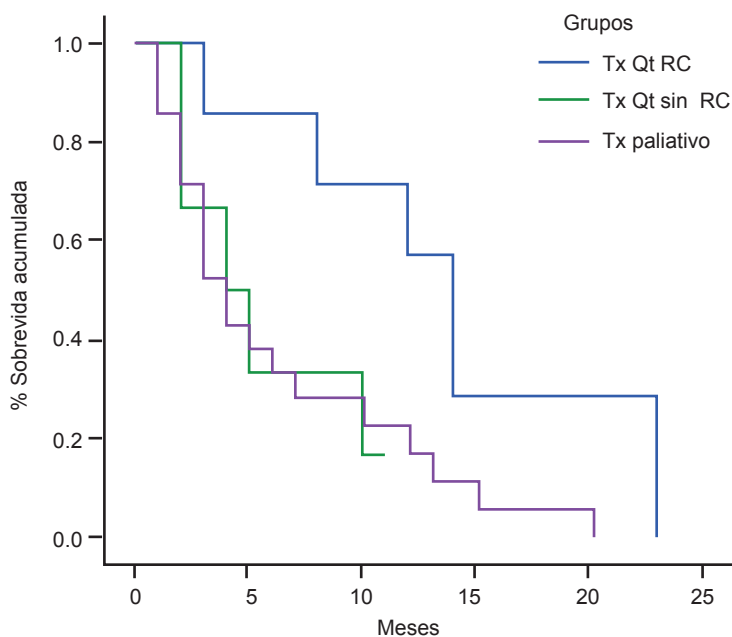


Figura 1 Supervivencia acumulada de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda según el tipo de tratamiento

De los 21 pacientes en tratamiento paliativo, ocho recibieron citarabina en dosis bajas (30-50 mg en bolo o subcutánea) más 50 mg diarios de 6-mercaptopurina, cinco recibieron solo 50 mg al día de 6-mercaptopurina, cuatro recibieron ciclos mensuales de quimioterapia que incluyó: prednisona (1 mg/kg de peso) por cinco días, antracíclico (daunorrubicina 45 mg/m² SC, IV en infusión de 3 horas dosis), y una dosis única intravenosa cada mes de 2 mg de vincristina; un paciente recibió hidroxiurea y los restantes tres pacientes solo recibieron soporte transfusional. De estos, solo uno logró RC (tratado con citarabina y 6-mercaptopurina); este paciente tenía cariotipo normal.

La mediana de la supervivencia de todo el grupo fue de 5 meses; sin embargo, los pacientes tratados con QTI que obtuvieron RC mostraron una mediana de 13 (3-23) meses mientras que los pacientes con QTI que no lograron RC tuvieron una supervivencia de solo 4 (2-11) meses y de 3 (0.5-19) meses para los pacientes con tratamiento paliativo (*p* < 0.036). En los siete pacientes que lograron la RC, la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 10.5 meses (rango 1.3-17) (figura 1).

La leucocitosis (cuyo valor es > 10 000 leucocitos) pareció tener impacto con un HRR 1.009 (IC al 95 % = 1.000-1.017, *p* = 0.053).

El 100 % de los pacientes que recibieron QTI presentaron mielosupresión grado 3 y 4; en 22 de 29 ciclos de QTI se observó neutropenia febril (76 %),

seis presentaron neumonía, tres colitis neutropénica y dos infección por *Aspergillus* spp.

Se registraron dos episodios de hemorragia cerebral y uno de tubo digestivo. Solo un paciente falleció por septicemia durante un ciclo de consolidación.

Discusión

La LMA es más frecuente en sujetos mayores de 60 años; se asocia con pobre pronóstico y una supervivencia < 20 % a cinco años. Los pacientes con LMA mayores de 60 años se consideran como una entidad aparte debido a características biológicas propias de la enfermedad que los hacen diferentes. Las alternativas de tratamiento en este grupo de pacientes son escasas debido a la presencia de daño orgánico y a la asociación de comorbilidades que empobrecen aún más el pronóstico. La mejor opción terapéutica con mayor porcentaje de RC es la QTI,¹⁵⁻¹⁷ sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a recibir esta terapia. El tratamiento paliativo con menor porcentaje de RC es otra opción en pacientes con función orgánica deficiente.²⁰⁻²¹

En este trabajo se informan las respuestas y complicaciones observadas en una cohorte retrospectiva de pacientes con LMA mayores de 60 años tratados con QTI y tratamiento paliativo.

Se observó que la mitad de los pacientes presentaban comorbilidades y de igual manera el 52 % de los pacientes tenían un ECOG ≥ 3 ; estos dos factores limitan de manera importante el uso de QTI en estos pacientes, de tal forma que solo 38 % fueron candidatos a recibir QTI; de este grupo 55 % logró RC, similar a lo reportado en otros estudios de pacientes de esta edad,¹²⁻¹⁹ y discretamente menos parecido a los resultados observados en estudios de pacientes menores de 60 años.^{3,4}

La frecuencia de complicaciones infecciosas y hemorrágicas durante el periodo de mielodepresión fue similar a lo reportado en otros estudios; sin embargo, en esta cohorte solo un paciente falleció por esta causa, a diferencia de lo observado en otros estudios en los que el porcentaje de mortalidad es > 25 %.

La media de supervivencia global en los pacientes asignados al tratamiento de QTI que lograron RC fue mayor comparada con la supervivencia de los pacientes que fueron asignados a los tratamientos paliativos. La supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia intensa pero no lograron remisión completa fue similar a la de los pacientes que recibieron tratamientos paliativos.

En nuestro conocimiento, es el primer estudio de pacientes con LMA mayores de 60 años en población mexicana. Se realizó una búsqueda de publica-

ciones nacionales y solo se encontraron dos estudios en población mexicana, de los cuales ambos incluyen pacientes menores de 60 años. Buitrón *et al.*²⁶ reportaron una cohorte de 53 pacientes con LMA menores de 60 años tratados con QTI en el Instituto Nacional de la Nutrición. La mediana de edad fue de 44 años (rango 15-79), solo cuatro pacientes eran mayores de 60 años y dos de ellos lograron RC. Lobato *et al.*²⁷ elaboraron un estudio de pacientes adultos menores de 60 años con LMA (mediana de edad 28 años, rango 15-60) tratados con dos protocolos de quimioterapia, uno con QTI (citarabina/daunorrubicina 7+3) y otro con un esquema a dosis no mieloablativas; en este estudio no se encontraron diferencias en el porcentaje de RC y en la supervivencia a tres años, y tampoco en la mielotoxicidad fatal.

Se ha señalado que algunos pacientes mayores de 60 años no toleran el tratamiento con QTI, e inclusive se puede precipitar su muerte con esta quimioterapia.²⁵ El riesgo de fallecer durante el tratamiento con QTI tiene relación con la edad y el estado funcional orgánico; en los pacientes con estado general bueno (ECOG ≤ 2), la posibilidad de fallecer en el curso de la administración de la QTI es de 10 a 13 %; sin embargo, si el estado general es malo (ECOG > 3) la mortalidad es del 40 %.¹⁰ En otros estudios se han señalado como factores pronósticos de respuesta: 1) la LMA secundaria 2) la presencia de alteraciones citogenéticas desfavorables y 3) la expresión de proteínas de resistencia a drogas como MDR1.⁶⁻⁹ Los resultados muestran tasas de respuesta completa en 81 % de los casos en ausencia de estos factores, comparado con el 11 % cuando están presentes todos ellos.²⁶ Aunque el objetivo del estudio no fue identificar factores pronósticos, se observó que la leucocitosis con un valor mayor de 100 000 parece influir de forma adversa para lograr RC.

Aunque no todos los pacientes tuvieron cariotipo, se observó que existe una tendencia a tener mejores resultados con alteraciones citogenéticas de pronóstico favorable. Por ejemplo, los pacientes con cariotipo normal e hiperdiploidía que recibieron QTI lograron RC, y los pacientes con alteraciones de pronóstico desfavorable como la monosomía 7 y cariotipo complejo no respondieron al tratamiento. Un paciente con cariotipo normal en el grupo de quimioterapia paliativa logró RC.²⁷

Si bien la calidad de vida de los pacientes no fue evaluada, es un aspecto de suma importancia cuando se decide el tratamiento para estos pacientes. Mohamedali *et al.*²⁸ reportaron una calidad de vida y una función física similares en pacientes mayores de 60 años que recibieron QTI, comparados con pacientes jóvenes; los autores concluyeron que la toxicidad y el deterioro de la calidad de vida no debe ser una

limitante para la QTI en este grupo de pacientes. Las posibilidades de lograr un mayor porcentaje de RC e incremento en la supervivencia con mejoras en la calidad de vida justifica la selección cuidadosa de pacientes mayores de 60 años candidatos a QTI y otro tipo de terapias que buscan incrementar la supervivencia con una menor toxicidad.²⁸⁻³²

Conclusión

La mitad de los pacientes con LMA mayores de 60 años atendidos en el hospital tienen algún tipo de comorbilidad y estado funcional que limita el uso de la

QTI. La tercera parte de los pacientes mayores de 60 años con LMA puede beneficiarse de la QTI, logrando mayor porcentaje de RC y supervivencia global. La selección cuidadosa de los pacientes puede optimizar el tratamiento de QTI con un porcentaje de respuesta aceptable y baja mortalidad. Son necesarios estudios prospectivos y controlados que evalúen el papel de la QTI en este grupo de pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Brinker H. Population-based age and sex specific incidence rates in the four main types of leukemia. *Scand J Hematol.* 1982;29:241-9.
2. Sekeres MA, Stone RM. The challenge of acute myeloid leukemia in older patients. *Curr Opin Oncol.* 2002;14:24-30.
3. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, et al. A randomized study of a high dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87:1710-7.
4. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose with daunorubicin and 6-thioguanine. A randomized trial by the German AML cooperative group. *Blood.* 1999;93:4116-24.
5. Rowe JM. Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. *Leukemia.* 2000;14:480-7. Disponible en <http://www.nature.com/leu/journal/v14/n3/full/2401539a.html>
6. Büchner T, Berder WE, Haferlach T, Schinittger S, Miller-Tidow C, Braess J, et al. Age related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:61-9.
7. Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Banner A, Dohner H. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood.* 2006;108(10):3280-8.
8. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConell T, Slovic ML, Chen IM. Acute leukemia myeloid in the elderly: Assessment of the multidrug resistance (MDR1) and cytogenetic distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A southwest Oncology Group Study. *Blood.* 1997;89:3323-9.
9. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, Fonatsch C, Heinicke A, Wormann B, et al. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:3569-76.
10. Mauritzson N, Johansson B, Albin M, Rylander I, Billstrom R, Ahlgren T. Survival time in a population-based series of adult acute myeloid leukemia: the prognostic impact of Karyotype during the time period 1976-1993. *Leukemia.* 2000;14:1039-43.
11. Hestey EH. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia.* 2001;15:670-2.
12. Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, Head D, O'Donnell MR, Luthardt FW, et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 2002;100:3869-76.
13. Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Ossenkoppele G, Verhoef GE, Vellenga E, et al. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during and after remission induction chemotherapy in patient aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: a final report of AML-11; a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Blood.* 1997;90:2952-61.
14. Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy. The value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:872-81.
15. Yoshida S, Kuriyama K, Miyazaki Y, Taguchi J, Fukushima T, Honda M, et al. De novo acute myeloid leukemia in the elderly; a consistent fraction of long-term survivors by standard-dose chemotherapy. *Leuk Res.* 2001 Jan;25(1):33-38.
16. López A, De la Rubia J, Martín G, Martínez J, Cervera J, Jarque I. Recent improvements in outcome for elderly patient with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res.* 2001;25:685-92.
17. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prisé PY, Tertian G, et al. Low-dose cytarabine vs. intensive chemotherapy in the treatment of acute

- nonlimphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol.* 1990;8(2):272-9.
18. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med.* 1995 Jun 22;332(25):1671-7.
 19. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, et al. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2004 Mar;89(3):296-302.
 20. Rodríguez JN, Fernández-Jurado A, Martino ML, Dieguez JC, Moreno MV, Quesada JA, et al. Leucemia mieloide aguda en mayores de 70 años. Experiencia utilizando tratamiento con ara-C a bajas dosis. *Sangre (Barc).* 1998;43(1):35-39.
 21. Doubek M, Palasek I, Brychtova Y, Buchtova I, Mayer J. Acute myeloid leukemia treatment in patient over 60 years of age. Comparison of symptomatic, palliative, and aggressive therapy. *Neoplasma.* 2005;52(5):411-4.
 22. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009 Apr 30;113(18):4179-87. doi: 10.1182/blood-2008-07-172007.
 23. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstein H, Bornhäuser M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML 96 trial. *Blood.* 2010 Aug 12;116(6):971-8. doi: 10.1182/blood-2010-01-267302.
 24. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukemia. *Br J Haematol.* 1976 Aug;33(4):451-8.
 25. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute leukemia. *J Clin Oncol.* 1990;8:813-19.
 26. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Leucemia mieloide aguda en adultos: experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de 2003 a 2008. *Rev Inv Clin.* 2010;62:100-8.
 27. Lobato-Mendizábal E, Ruíz-Argüelles GJ, Labardini-Méndez J, Gómez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano-de la Vega A. Comparación de 2 protocolos de quimioterapia en adultos con leucemia mieloblástica aguda. Resultados del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán grupo cooperativo. *Rev Inv Clin.* 1992;44:63-9.
 28. Mohamedali H, Breunis H, Timilshina N, Brandwein JM, Gupta V, Minden MD, et al. Older age is associated with similar quality of life and physical function compared to younger age during intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2012:1241-8.
 29. DeLima M, Ghaddar H, Pierce S, Estey E. Treatment of newly-diagnosed acute myelogenous in patient aged 80 years and above. *Br J Haematol.* 1996;93:89-95.
 30. Lowenberg B. Managing therapy in older patient with acute myeloid leukaemia. *Sem Hematol.* 2001;38:10-16.
 31. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison Ch, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood.* 2001; 98:1312-20.
 32. Ferrara F, Pinto A. Acute Myeloid Leukemia in the elderly: current therapeutic results and perspectives for clinical research. *Rev Recent Clin Trials.* 2007;2:33-41.