

## Monografía

# Reporte preliminar: Evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva *versus* cohorte prospectiva

Héctor Infante-Sierra,<sup>1</sup> Erick Crespo-Solís,<sup>1</sup> Xavier López Karpovitch,<sup>1</sup> Aurora Serralde,<sup>1</sup> Irene López-de la Cruz,<sup>1</sup>  
A Aguayo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Leucemia Aguda del Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

## Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con diferente pronóstico.<sup>1</sup> Con la quimioterapia actual la remisión hematológica se consigue en 50-80% de los pacientes con reciente diagnóstico de LMA; sin embargo, a pesar del tratamiento de consolidación la mayoría de los pacientes recae.<sup>2-5</sup>

Algunos factores al momento del diagnóstico, tales como la edad, estado físico, cuenta leucocitaria y el cariotipo son relevantes para el pronóstico y evolución; siendo la citogenética convencional el factor más importante relacionado con la remisión completa (RC), supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).<sup>6-10</sup> El pronóstico de los pacientes con LMA después de la primera recaída es por lo general pobre.<sup>11,12</sup>

La LMA es una enfermedad con alta frecuencia de mortalidad temprana a mediano plazo, con cifras que oscilan entre 15 a 25% en las series reportadas.<sup>13</sup> La mortalidad temprana por lo regular se relaciona con aplasia de médula ósea postquimioterapia y generalmente ocurre durante el primer mes de tratamiento.<sup>14</sup> La muerte temprana se debe principalmente a infecciones oportunistas 17-36%,<sup>15,16</sup> hemorragias 10-40%<sup>17</sup> y muerte por toxicidad a otros órganos (corazón, hígado, riñones, mucosas). En algunas series,<sup>18</sup> la tasa de mortalidad temprana durante aplasia medular postquimioterapia oscila entre 6 a 9% en las primeras 4 semanas; entre éstos, 70% de los casos asociada con infecciones y 44% con hemorragia. Otra causa de muerte temprana es la que ocurre por refractariedad y progresión de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del esquema 7 + 3 como régimen de inducción a la remisión en pacientes con LMA *de novo*. Y comparar la tasa de muerte temprana entre los pacientes con LMA seguidos en la Clínica de Leucemia Aguda del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ y la de una cohorte histórica aten-

didos en el Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ durante el periodo 1993-2004. El presente es un reporte preliminar de un estudio en curso.

## Material y métodos

Se analizó la base de datos de los pacientes de la cohorte histórica del Departamento de Hematología y Oncología del Instituto atendidos durante el periodo 1993-2004, obtenida mediante un formato de recolección de datos demográficos, clasificación de LMA,<sup>19,20</sup> inmunofenotipo,<sup>21</sup> citogenética,<sup>22</sup> datos de laboratorio básico de los pacientes al momento del diagnóstico (química sanguínea, electrólitos séricos, pruebas de función hepática), tratamiento empleado, complicaciones infecciosas y hemorrágicas durante el primer mes postquimioterapia, tasa de remisión completa (RC) para la cual se debió cumplir con todos los criterios: en sangre periférica, neutrófilos totales  $\geq 1,500 \times 10^6/L$ , plaquetas  $\geq 100 \times 10^6/L$ , ausencia de blastos; en médula ósea, < 5% blastos, ausencia de cuerpos de Auer y ausencia de leucemia extramedular,<sup>23</sup> tasa de mortalidad temprana, supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se definió SG como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la muerte o último seguimiento; SLE como el tiempo transcurrido desde la remisión completa hasta la recaída de la enfermedad o último seguimiento. Se definió muerte temprana como la que fuere consecuencia directa de infección o hemorragia, ocurrida en pacientes sin enfermedad refractaria o progresiva y durante aplasia medular postquimioterapia.

## Análisis estadístico

Las variables continuas están descritas como medianas más la desviación estándar. Se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan y Meier. Las diferencias entre grupos

se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher en el caso de comparación de proporciones, o bien, U de Mann-Whitney en el caso de variables numéricas continuas. El nivel de significancia estadística utilizado fue  $\leq 0.05$  para dos colas.

## Resultados

Fueron evaluados 95 expedientes de casos con LMA (no promielocítica): 84 de la cohorte histórica (1993-sep 2003) y 11 de la cohorte prospectiva (octubre 2003- febrero 2005). De los pacientes, 53 (56%) fueron del género femenino y 42 (44%) del género masculino. La mediana de edad fue de 47 años (intervalo, 13-84). En el cuadro 1 se observan algunos datos hematológicos de los pacientes. Se observó una tendencia a presentar mayor cuenta leucocitaria y menor cifra de hemoglobina en la cohorte histórica en comparación con la cohorte prospectiva (cuadro 2). También se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes en relación con la cuenta de neutrófilos totales; los pacientes de la cohorte histórica presentaron mayor cuenta de neutrófilos totales en comparación con la cohorte prospectiva.

**Citogenética:** De los 95 casos, en 79 casos con reporte de citogenética, en 27 (34%) no hubo metafases por analizar, ya fuera por falta de crecimiento o como consecuencia de muestra inadecuada y en 52 casos (66%) hubo algún tipo de reporte con metafases analizadas. Cuando intentamos clasificar a toda nuestra población de pacientes con leucemia

mieloide aguda con base en el riesgo citogenético mediante los datos de cariotipo convencional al momento del diagnóstico encontramos los siguientes resultados: bueno 4 (4%), intermedio 7 (7%), malo 19 (20%) y no clasificable 65 (68%).

**Inmunofenotipo:** Respecto de marcadores aberrantes del inmunofenotipo en 16 pacientes se reportó expresión aberrante de CD7 (19%), 9 casos con expresión aberrante de CD22 (11%) y en 3 casos CD2 aberrante (4%).

**Clasificación FAB:** De los 87 casos evaluados: 5 casos (6%) correspondieron a M0, 13 (15%) a M1, 20 (23%) a M2, 29 (33%) a M4, 12 (14%) a M5 y 8 (9%) a M6.

**Tratamiento:** A 30 de 95 pacientes (31%) no se les administró esquema de inducción con quimioterapia 7+3; de estos 30, ocho pacientes recibieron otro esquema: 7+3+3 y no fueron analizados en este estudio (Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua por 7 días, daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/día, en bolo, por 3 dosis. Ara C 2 g/m<sup>2</sup>/12 horas por 6 dosis). Los otros 22 casos (23%) no recibieron tratamiento con fines curativos. De estos 22 casos sin tratamiento, en 7 casos no se especificó la justificación y en 15 pacientes se expusieron las siguientes razones: 11 casos por edad avanzada, pobre desempeño físico o presencia de estados comórbidos, 2 casos por decisión propia o familiar y 2 casos por muerte inmediata al momento del ingreso hospitalario.

Se aplicó inducción a la remisión con esquema 7+3 a 65 pacientes (68%); que consistió en: arabinósido de citosina (Ara-C) a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua por 7 días, daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/día, en bolo, por 3 dosis los días 1-3 del ciclo. Inicialmente, 22 pacientes (33%) lograron remisión completa. A 23 pacientes se les administró un segundo esquema de inducción a la remisión debido a respuesta parcial con el primer 7+3. Se indicaron los siguientes esquemas de QT: 7+3 en 13 pacientes, con RC en 7 de ellos (53%); 5+2 (Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua por 5 días, daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/día, en bolo, por 2 dosis) en 6 pacientes con RC en un paciente (16%) y dosis altas de Ara-C (DAAC) a 4 pacientes con RC en 2 (50%). En total con el segundo esquema de inducción a la remisión, 10 (43%) pacientes lograron RC. En total, de los 65 pacientes a los que se les administró 7+3 más algún esquema posterior a la

**Cuadro 1.** Datos hematológicos (n = 25).

	Mediana (intervalo)
Edad en años	47 (13-84)
Hemoglobina, g/dL	8.6 (2.7-178)
Leucocitos, $\times 10^9/L$	18.4 (8-374)
Plaquetas, $\times 10^9/L$	22 (3-201)
Neutrófilos totales/ $\mu L$	1,458 (0-243,000)
Blastos en sangre periférica (%)	36 (0-98)
Blastos en médula ósea (%)	54 (15-99)
Deshidrogenasa láctica UI/L	432 (70-5,246)

**Cuadro 2.** Datos hematológicos de las cohortes de pacientes con LMA tratados con 7+3 y consolidaciones con DAAC/TCH.

Parámetro	Cohorte prospectiva n = 9 mediana (intervalo)	Cohorte retrospectiva n = 56 mediana (intervalo)	P*
Hemoglobina g/dL	9.7 (6.7-14)	8.55 (4.5-17.8)	NS
Leucocitos $\times 10^9/L$	5.1 (2.7-97.5)	18.6 (0.8-373.8)	NS
Neutrófilos totales/ $\mu L$	264 (0-20,475)	1,783 (0-95,040)	03
Blastos en sangre periférica (%)	39 (6-78)	40 (0-98)	NS
Blastos en médula ósea (%)	45 (16-80)	60 (15-97)	NS
Plaquetas, $\times 10^9/L$	25 (3-166)	26 (1-201)	NS

NS = no significativa \* $\mu$  de Mann-Whitney

**Cuadro 3.** Datos demográficos y síndromes clínicos de presentación de los pacientes con LMA tratados con 7\*3 y consolidaciones con DAAC/TCH.

Edad en años mediana (intervalo)	32 (19-66) Cohorte prospectiva n = 9 n (%)	34 (1-84) Cohorte retrospectiva n = 56 n (%)	NS** P*
Género masculino	5 (55)	32 (57%)	NS
Sx. anémico	8 (88)	51 (91)	NS
Sx. infeccioso	7 (77)	14 (26)	0.05
Sx. hemorragípalo	6 (67)	40 (72)	NS
Sx. doloroso	8 (88%)	14 (25)	<0.01
Sx. neuropático	1 (11%)	3 (5)	NS
Sx. hiperleucocitosis	0 (0)	5 (8)	NS
Sx. de lisis tumoral	0 (0)	7 (12)	NS
Enfermedad	0 (0)	3 (5)	NS
Extramedular £			

NS = no significativo, SX = síndrome, £ Los sitios de enfermedad extramedular fueron piel (n = 3), Sistema nervioso central (n = 2), Hígado n = (1). \* Exacta de Fisher. \*\*U Mann-Whitney.

respuesta parcial (7+3, 5+2 o DAAC), 32 (50%) sobrevivieron y se encontraron en remisión completa.

Como consolidaciones se aplicaron DAAC que consistieron en Ara-C a dosis de 3 g/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas c/12 horas por 6 dosis, los días 1 a 3 del ciclo; más daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup> a las 12 y 36 horas del ciclo. La meta era lograr tres de estas consolidaciones. De los 32 pacientes que entraron en remisión completa, 28 recibieron al menos una consolidación con DAAC; 12 pacientes (38%) recibieron tres consolidaciones, 7 pacientes (22%) recibieron 2, y 9 pacientes (28%) sólo una.

Sólo una minoría de pacientes de la cohorte histórica (n = 6) recibió algún esquema de TCH, ya fuera autólogo o alo-génico; ningún paciente de la cohorte prospectiva se sometió a alguna modalidad de TCH.

En el cuadro 2 se observan los datos hematológicos de las cohortes de pacientes con LMA tratados con 7+3 y consolidaciones con DAAC/TCH.

La comparación de datos demográficos y síndromes clínicos de presentación entre las diferentes cohortes de pacientes con LMA tratados con 7+3 y consolidaciones con DAAC/TCH se observan en el cuadro 3. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la distribución del número de consolidaciones entre las cohortes prospectiva e histórica. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes respecto de la frecuencia de síndromes infecciosos y síndromes dolorosos.

**Mortalidad y parámetros de supervivencia.** De los 65 pacientes que recibieron tratamiento, 54 (83%) habían muerto al momento del análisis de este estudio, 9 seguían vivos y 2 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Las causas de muerte fueron: progresión de la enfermedad en 33 casos (51%), hemorragia en 17 casos (26%) y sepsis en 21 casos (32%). De los 65 pacientes que recibieron tra-

tamiento, 9 pertenecen a la cohorte prospectiva de la Clínica de Leucemia Aguda y 56 a la cohorte histórica. La frecuencia de muerte en aplasia de la cohorte retrospectiva fue de 19 pacientes (37%) contra (0%) (p < 0.05) de la cohorte prospectiva.

La SLE y SG de los pacientes de ambas cohortes tratadas con 7+3 y consolidaciones con DAAC/TCH mostró una mediana de 9 meses (IC95% 8-10 meses) y 14 meses, (IC95% de 12 a 16 meses), respectivamente. No hubo diferencia significativa en términos de supervivencia entre ambas cohortes.

De los pacientes que lograron remisión completa, la SLE y SG a 5 años fue de 20 y 23%, respectivamente; cabe señalar que debido a que una gran proporción de pacientes no recibieron tratamiento inicial, la SG a 5 años del grupo entero se reduce a 10%.

## Discusión

La edad de los pacientes estudiados en nuestra serie es menor a la reportada en series estadounidenses las cuales refieren que la media de edad al diagnóstico es de 67 años;<sup>24,25</sup> nosotros reportamos que los pacientes estudiados tienen una mediana de edad de 47 años; y aunque no tenemos una explicación documentada, probablemente se deba a un sesgo de referencia; dadas las características de la población, es probable que los pacientes de edad avanzada no lleguen a nuestro centro.

En cuanto a la diferencia en la frecuencia de síndromes infecciosos y doloroso observada entre las cohortes, consideramos que ésta se debe a búsqueda intencionada y dirigida en el caso de los pacientes de la cohorte prospectiva, en la cual el interrogatorio inicial lo realizó un hematólogo y una especialista en dolor y síntomas; por otro lado en el

caso de la cohorte retrospectiva, estos síndromes sólo se anotaron como presentes cuando se pudieron integrar según las notas del expediente clínico convencional; es decir existe un sesgo de clasificación diferencial entre las cohortes.

En lo referente a nuestros resultados de marcadores aberrantes del inmunofenotipo, la frecuencia con la que se observó expresión de CD7 y CD2 es similar a lo reportado en nuestro mismo centro, pero en una cohorte más antigua;<sup>26,27</sup> sin embargo en esta ocasión encontramos 11% de expresión aberrante de CD22, y en el pasado esta cifra fue de 0%; quizás esto pueda explicarse por el tamaño de la muestra, en la primera fueron sólo 22 casos. Algunos autores<sup>28</sup> han señalado que la presencia de CD7 es un factor de mal pronóstico en pacientes con leucemia aguda mieloide, nosotros no encontramos correlación entre supervivencia y la expresión de CD7.

El porcentaje de resultados positivos de citogenética fue bajo, sólo pudimos clasificar el riesgo citogenético en 32% de nuestra población, lo cual es menor a lo reportado por otros grupos, esta dificultad nos impide establecer comparaciones y conclusiones respecto de la citogenética y evolución de nuestros pacientes.<sup>29</sup>

Nuestra población mostró un discreto incremento en los casos de LMA M0 (6%), en comparación con lo reportado en la literatura que es de 3% y reducción en la presencia de LMA M4 que es de 14% en nuestra serie contra 20% reportado por otros; respecto de los otros subtipos los porcentajes fueron similares a lo ya conocido.<sup>5,30</sup> En esta cohorte, cuando se empleó únicamente el examen de morfología no se identificó ningún caso de LMA M7; sin embargo, en otro estudio hemos reportado con más detalle la casuística de la LMA M7 y el método de diagnóstico, el cual requiere estudios adicionales.<sup>31</sup>

Aproximadamente 23% de toda la población no recibió tratamiento, sólo en 11% de casos estuvo justificado por edad y comorbilidad.<sup>30</sup> La mortalidad relacionada con el tratamiento en la mayoría de las series se incrementa por los siguientes parámetros: edad, funcionamiento anormal de algún órgano y sobre todo un pobre estado físico al inicio del tratamiento. Los adultos menores de 50 años tienen una posibilidad de muerte en inducción del 5-10%, esto se eleva a 10-20% para mayores de 60 años y de más del 20% para edades entre 70-79 años, alcanzando su tope en rangos de 40% de mortalidad en los mayores de 80 años. Los pacientes con un estado físico pobre al inicio del tratamiento y menores de 50 años tienen mortalidad hasta de 40%, y ésta se eleva a 60% si la edad es por arriba de 50 años y se acompaña de estado físico pobre.<sup>32</sup> En series previas la decisión de tratar o no tratar a los pacientes mayores de 60 años, corresponde a un criterio subjetivo tanto del médico como del paciente, por lo que puede cuestionarse la opción de no tratar. En 7% de los pacientes no encontramos en el expediente la razón por la cual no se dio tratamiento.

Es posible que no exista un consenso respecto de los esquemas de quimioterapia para lograr primera remisión completa en aquellos casos que han logrado una respuesta parcial con el primer 7+3.<sup>33-36</sup> A pesar del número limitado de pacientes, obtuvimos mayores tasas de remisión completa con un segundo esquema 7+3 en comparación con un 5+2<sup>37</sup> (53 vs 16%). En este contexto, no observamos que DAAC sean superiores a un segundo 7+3. Se debe tomar en cuenta la morbimortalidad relacionada con un segundo esquema de quimioterapia para lograr primera revisión completa; por lo que una meta en estos pacientes es lograr la mejor tasa de RC (remisión completa) a partir del primer esquema de quimioterapia.

Según reportes previos la RC se alcanza en 60-75% de los pacientes menores de 60 años; con el esquema de 7+3 para la inducción, nosotros obtuvimos una RC inicial de 33% y con un segundo esquema, esta tasa se elevó a 50%, aun así menor que lo reportado con otros esquemas. En cuanto a la SG reportada en la literatura ésta oscila entre 20-50% a 5 años, según el centro médico de referencia,<sup>38</sup> nuestra cohorte se encuentra en el límite inferior. Por lo anterior, es conveniente implementar mejores esquemas de tratamiento de inducción, que nos acerquen a 80% de RC, en especial si recordamos que nuestra población es relativamente joven. En nuestro instituto, tenemos dificultades para iniciar la inducción con DAAC, básicamente por problemas de tipo económico y probablemente, por aspectos que tienen que ver con la mortalidad relacionada a tratamiento; sin embargo, con la implementación de mejores medidas de seguimiento podríamos tener cifras aceptables de mortalidad con esquemas de quimioterapia más agresivos.

La mortalidad en aplasia medular de la cohorte retrospectiva (37%) fue mayor que la reportada<sup>39</sup> en otras series (5-10%), esta cifra de 37% es demasiado alta para un esquema de inducción o consolidación en nuestros días; sin embargo, hay que tomar en cuenta los problemas socioeconómicos de nuestra población, la cual, en aproximadamente 50% de casos es foránea y de escasos recursos económicos por lo que, para llegar al centro de atención, los pacientes debían desplazarse grandes distancias y en condiciones no óptimas.

Nosotros pensamos que la mortalidad en aplasia medular postquimioterapia de la cohorte prospectiva, quizás se encuentra en un punto cercano a 10% y no de 0%. Este resultado de 0% puede ser efecto de la muestra pequeña. Aun así, una reducción de 27% en la mortalidad relacionada con el tratamiento es clínicamente significativa. Los mejores resultados de la cohorte prospectiva los atribuimos al seguimiento ambulatorio cercano de los pacientes y por tanto a la prevención y atención oportuna de las complicaciones postquimioterapia, lo que resulta fundamental para la

supervivencia y potencialmente para reducir costos para pacientes y las instituciones de salud. Los mecanismos de seguimiento ambulatorio implican programas educacionales para pacientes y red de apoyo, así como una mejor planeación y utilización de los recursos; estrategia de gran beneficio para países de Latinoamérica.

## Conclusiones

En el presente estudio encontramos que la quimioterapia de inducción con esquema 7+3 se relaciona con tasas de revisión bajas; esta tasa de RC mejora posterior a segundos esquemas de inducción; sin olvidar la morbimortalidad subsecuente. Nuestros datos sugieren que un segundo esquema de 7+3 es superior que un 5+2 para alcanzar la primera RC en los casos con respuestas parciales a 7+3. Es necesario implementar mejores esquemas de inducción.

La estrategia de seguimiento ambulatorio de la Clínica de Leucemia Aguda ayuda a disminuir la muerte en aplasia medular postquimioterapia de los pacientes con LMA. Sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos respecto de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

*Este reporte inicial muestra resultados prometedores en cuanto a la reducción de la muerte temprana en este grupo de enfermos, el Grupo Investigador estima que con el incremento en el número de pacientes en la cohorte prospectiva, las diferencias entre ambos grupos se harán más amplias, y dará mayor validez a lo expuesto, en breve se publicará el artículo con un mayor número de enfermos.*

## Referencias

1. McCulloch EA, Kellecher CA, Miyauchi J, Wang C, Chan GY, Minden MD et al. Heterogeneity in acute myeloblastic leukemia. Leukemia 1998; 2(12 Suppl): 38s-49s.
2. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med 1994; 331(14): 896-903.
3. Appelbaum FR, Kopecky KJ. Long-term survival after chemotherapy for acute myeloid leukemia: the experience of the Southwest Oncology Group. Cancer 1997; 80: 2199-2204.
4. Burnett AK, Glodstone AH, Stevens RM, Hann IM, Ress JK, Gray RG, Wheatley K. Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MC AML 10 trial. Lancet 1998; 351(9104): 700-708.
5. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 1999; 341(14): 1051-1062.
6. Berger R, Flandrin G, Bernheim A, Le Coniat M, Vecchione D, Pacot A et al. Cytogenetic studies on 519 consecutive de novo acute nonlymphocytic leukemias. Cancer Genet Cytogenet 1987; 29(1): 9-21.
7. Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A, Walters R, Trujillo JM et al. Cytogenetic pattern in acute myeloid leukemia: a major reproducible determinant of outcome. Leukemia 1988; 2(7): 403-412.
8. Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, Bernard P, Leroux D, Huget-Rigal F et al. Prognostic significance of Karyotype in the novo adult acute myeloid leukemia. Leukemia 1995; 9(9): 1491-1498.
9. Kern W, Schoch C, Haferlach T, Braess J, Unterhalt M, Wermann B et al. Multivariate analysis of prognosis factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. Leukemia 2000; 14(2): 226-231.
10. Weltermann A, Fonatsch C, Hass OA, Greinix HT, Kahls P, Mitterbauer G et al. Impact of cytogenetics on the prognosis of adults with de novo AML in first relapse. Leukemia 2004; 18(2): 293-302.
11. Stoiser B, Knobl P, Fonatsch C, Initterbauer G, Weltermann A, Geissler K et al. Prognosis of patients with a second relapse of acute myeloid leukemia. Leukemia 2000; 14(12): 2059-2063.
12. Tavernier E, Le QH, Elhamri M, Thomas X. Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. Leuk Res 2003; 27(3): 205-214.
13. Estey E. Reducing mortality associated with immediate treatment complications of adult leukemias. Semin Hematol 2001; 38(4 Suppl 10): 32-37.
14. Bloomfield C, Shuma C, Regal L, Philip PP, Hossfeld DK, Hagemeyer AM et al. Long-term survival in patients with acute myeloid leukaemia: a third follow-up of the Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Cancer 1997; 80(11 Suppl): 2191-2198.
15. Wilhelm M, Kantarjian HM, O'Brien S, Pierce S, Keating MJ, Freireich EJ et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with AML or MDS. Leukemia 1996; 10(12): 1870-1873.
16. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29(3): 490-494.
17. Slats AM, Egeler RM, Van der Does-Van der Ber A, Korbijn C, Hahlen K, Kamps WA et al. Causes of death -other than progressive leukemia- in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): The Dutch childhood oncology group experience. Leukemia 2005; 19(4): 537-544.
18. Anderlini P, Luna M, Kantarjian HM, O'Brien S, Pierce S, Keating MJ et al. Causes of initial remission induction failure in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Leukemia 1996; 10(4): 600-608.
19. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Granlnick HR et al. Criteria for the diagnosis of acute leukaemia of megakaryocytic lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103(3): 460-462.
20. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Granlnick HR et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). Br J Haematol 1991; 78(3): 325-329.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Granlnick HR et al. Hypergranular promyelocytic leukemia: correlation between morphology and chromosomal translocations including t(15;17) and t(11;17). Leukemia 2000; 14(7): 1997-2000.
22. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and

- Children's Leukemia Working Parties. *Blood* 1998; 92(7): 2322-33.
23. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer GA, 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(5): 813-819.
  24. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997; 24(1): 3-16.
  25. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D, Morrison V, De Angelo DJ et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2004; 18(14):809-16.
  26. Piedras J, López Karpovitch X, Cárdenas MR. Inmunofenotipos celulares en 97 adultos con leucemia aguda. *Rev Invest Clin* 1997; 49 (6): 457-464.
  27. Bullinger L, Valk PJ. Gene expression profiling in acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(26): 6296-6305.
  28. Orfao A, Schmitz B, Brando B, Ruiz-Argüelles A, Basso G, Braylan R et al. Clinically Useful Information Provided by the Cytometric Immunophenotyping of hematological malignancies: Current status and future directions. *Clin Chem* 1999; 45(10): 1708-1717.
  29. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1,091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004; 18 (1): 120-125.
  30. Crespo E, López Karpovitch X, Abraham-Simon J, Lome-Maldonado C, Piedras J. Supervivencia, características clínicas y de laboratorio en leucemias megacarioblásticas de novo y secundaria. *Rev Invest Clin* 2003; 55(5): 494-501.
  31. Juliusson G, Billstrom R, Gruber A, Hellström-Lindberg E, Holglund M, Karlsson K et al. Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. *Leukemia* 2006; 20(1): 42-47.
  32. Estey E. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2001; 15(4): 670-2.
  33. Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR. Cytosine arabinose and daunorubicin therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1973; 52(4): 485.
  34. Herzig R, Lazarus HM, Wolff SN, Phillips GL, Herzig GD. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 1985; 3(7): 992-997.
  35. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001; 92(5): 1059-73.
  36. Cassileth PA, Begg CB, Bennett JM, Bozdech M, Kahn SB, Weiter C et al. A randomized study of the efficacy of consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukaemia. *Blood* 1984; 63(4): 843-847.
  37. Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukaemia. *Cancer Treat Rep* 1973; 57(4): 485-488.
  38. Levi I, Grotto I, Yerushalmi R, Ben-Bassat I, Sphilberg O. Meta-analysis of autologous bone marrow transplantation *versus* chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia Research* 2004; 28(6): 605-612.