

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume **139**

Suplemento
Supplement **2**

Marzo-Abril
March-April **2003**

Artículo:

Leucemias del adulto

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

I. Introducción

Kevin Arturo Nacho-Vargas

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente de la edad pediátrica, tiene un segundo pico de incidencia alrededor de los 50 años de edad y parece incrementarse con la edad. Los avances en la terapéutica han sido impresionantes en la LLA en niños, ya que hoy se puede alcanzar hasta un 90% de remisión completa y un 70 a 80% de estos niños tendrá una supervivencia libre de enfermedad (SLE) prolongada. Por el contrario, en la LLA del adulto se espera sólo un 30 a 40% de SLE prolongada. La mejor comprensión de la citogenética y biología molecular de la LLA, pueden explicar en parte las diferencias que existen entre la LLA del adulto y la LLA del niño tanto en la respuesta al tratamiento como en la supervivencia,. Es así

que el cromosoma Filadelfia (Ph) que se asocia con el peor pronóstico, se encuentra en un 25 a 30% de los enfermos adultos con LLA, en contraste a un 5% en la edad pediátrica. Por el contrario, la anormalidad molecular TEL-AML1, que se expresa a nivel citogenético con la t(12;21), se asocia con una tasa de curación de hasta el 90%. Esta t(12;21), se encuentra hasta en un 30% de niños con LLA, y sólo en 2% de adultos con LLA. Los niños, además presentan hasta en un 25% de los casos hiperdiploidía, que se asocia a buen pronóstico.¹

En el cuadro 1 se muestran las principales anormalidades citogenéticas y moleculares asociadas a la LLA en niños y adultos.²

Cuadro I. Clasificación de acuerdo a las características genéticas y moleculares de la LLA

Alteración cromosómica	Frecuencia en niños	Frecuencia en adultos	Alteración molecular	SLE niños	SLE adultos
LLA de linaje B					
Hiperdiploidía >50 cromosomas o índice de DNA >1,16					
t(12;21)(p13;q22)	25%	6%	Desconocida	80-90%	30-50%
t(12;21)(p13;q22)	20-25%	2%	TEL-AML1	85-90%	?
t(9;22)(q34;q11)	4%	25%	BCR-ABL	20-40%	<10%
t(4;11)(q21;q23)	6%	7%	MLL/AF4	10-35%	10-20%
t(1;19)(q23;p13.3)	5%	3%	E2A/PBX1	70-80%	20-40%
t(8;14)(q24;q32.3)					
t(2;8)(q12;q24) o t(8;22)(q24;q11)	2%	5%	Disregulación gen MYC (IgH, Igk o Ig l)	75-85%	50-55%
Hipodiploidía	1%	4%	Desconocida	25-40%	10%
LLA de linaje T					
Reordenamiento 14q11	4%	6%	Reordenamiento TCRad	65-75%	50%
Reordenamiento 7q35	3%	2%	Reordenamiento TCRb	65-75%	50%

II. Avances en la biología molecular de la leucemia linfoblástica aguda

Kevin Arturo Nacho-Vargas

Alteraciones Citogenéticas y Moleculares de la LLA

1. Cromosoma Filadelfia. Traslocación (9;22) (q34;q11)

Esta alteración citogenética específica fue la primera en asociarse a una neoplasia (LMC). Posteriormente se encontró que esta misma alteración citogenética se encontraba en 30% de las LLA del adulto, 2-5% de las LLA del niño y 2% de las LMA. El cromosoma Ph resulta de una traslocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. Porciones del gen ABL en 9q34 son traspuestos en partes del gen BCR en 22q11, creando un gen de fusión, BCR-ABL, que es transcrita en una RNAm BCR-ABL y finalmente a una proteína BCR-ABL de fusión. Dependiendo de la posición exacta del gen ABL dentro del BCR, se generan productos de fusión (RNAm y proteína) de diferentes longitudes y pesos moleculares y se refieren como p190^{BCR-ABL} (peso molecular de 190 kd), p210^{BCR-ABL} y p230^{BCR-ABL}. En la LLA el punto de ruptura más frecuente ocurre en la región menor del BCR del gen BCR. La yuxtaposición de este gen truncado, ligada al exón 2 de ABL, se refiere como el punto de rotura e1a2. Este RNAm químérico produce una proteína de fusión BCR-ABL de 190 kda. La biología molecular moderna es capaz de distinguir los puntos de rompimiento p210 y p190, mediante el uso de iniciadores de oligonucleótidos específicos a las secuencias de BCR involucrada en los diferentes puntos de ruptura. Las LLA Cr Ph(+) se asocian a un pronóstico adverso, por lo que su identificación precisa es vital y tanto los niños como adultos con esta alteración citogenética deben ser incluidos en protocolos de riesgo alto³

La traslocación 9;22 y sus consecuencias moleculares han provisto un modelo importante para la leucemogénesis y demuestran que es posible aplicar terapias dirigidas, que ya han sido introducidas en la práctica clínica como es el caso del imatinib. Este fármaco ha demostrado inhibir la proliferación celular y la fosforilación BCR-ABL en forma selectiva en las células que expresan la p190^{BCR-ABL}.

2. Traslocación t(12;21) (p12;q22)

Fue descrita por primera vez en 1994. Esta traslocación resulta en un gen de fusión llamado TEL-AML1 (conocido también como ETV6-CBFA2) y se ha identificado como la anormalidad citogenética y molecular más común en la LLA de niños. Esta traslocación es importante por las

siguientes razones: 1) la traslocación es críptica en la mayoría de los casos, es decir es raramente detectada por estudios de citogenética convencional, sin embargo puede detectarse por la Hibridación *in situ* fluorescente (FISH), análisis de Southern blot o RT-PCR, lo que destaca la importancia de los estudios moleculares en el diagnóstico y seguimiento de cualquier paciente con LLA; 2) es significativamente más frecuente en niños que en adultos y 3) los niños con las proteínas de fusión TEL-AML1 tienen un mejor pronóstico. Este efecto favorable es independiente de otras características pronósticas como edad, cuenta inicial de leucocitos e hiperdiploidía.^{4,5}

3. Reordenamientos del gen MLL

El gen MLL está localizado en la región 11q23. Contiene aproximadamente 100 kb y contiene al menos 21 exones. Codifica una proteína de más de 3,910 aminoácidos, que contienen tres regiones con homología a las secuencias del gen *Drosophila trithorax*

Los reordenamientos que involucran a este gen están asociados específicamente con infantes menores a un año de edad, con inmunofenotipo pro-B, hiperleucocitosis, organomegalia e infiltración al SNC. Estos lactantes tienen un pronóstico extremadamente pobre. La traslocación t(4;11)(q21;q23) es la alteración citogenética más frecuente que involucra a este gen. El significado pronóstico relacionado a los reordenamientos del MLL, requiere su identificación precisa. Las traslocaciones que afectan a 11q23 son difíciles de detectar con bandeo cromosómico, pero su frecuencia se incrementa al utilizar FISH, gracias a una sonda de ADN que reconoce esta región. Mediante RT-PCR también puede detectarse la fusión de los genes MLL/AF4 y MLL/ENL correspondientes a los transcritos de fusión originados como consecuencia de las t(4;11) y t(11;19) respectivamente, técnica que se utiliza para monitorizar la enfermedad mínima residual. Actualmente se investiga la utilidad de los inhibidores de FLT para el tratamiento de estas leucemias con reordenamientos del gen MLL.⁶

4. Traslocación t(1;19)(q23;p13)

Esta traslocación se asocia con inmunofenotipo pre-B con blastos que expresan inmunoglobulina citoplasmática. La traslocación yuxtapone el gen E2A en el cromosoma 19

con el gen PBX1 en el cromosoma 1. El gen de fusión E2A/PBX1 tiene como producto una proteína aberrante con efecto en el arresto de la diferenciación celular.⁵

**5. Traslocación t(8;14)(q24;q32) y formas variantes:
Traslocación t(2;8) y t(8;22)**

Se encuentra en el linfoma de Burkitt y en la LLA de células B maduras o tipo Burkitt (LLA-L3). Estas traslocaciones yuxtaponen el gen MYC, que está localizado a nivel de 8q24, al gen de cadenas pesadas de inmunoglobulina (14q32) o a los genes de cadenas ligeras kappa (IGK) o lambda (IGL) a nivel de 2p12 y 22q11 respectivamente.

Los pacientes con estas traslocaciones originalmente se asociaron con un pronóstico adverso, sin embargo se demostró una mejoría en la supervivencia con quimioterapia intensa a corto plazo.⁵

LLA de linaje B y no en las de linaje T. La mayoría de las alteraciones de 9p resultan de pérdidas parciales de este brazo que incluyen a los genes p16^{INK4A}, P15^{INK4B} y P14^{ARF81,82}. Estos genes están involucrados en la regulación del ciclo celular. En la LLA-T, cuando la pérdida de p16^{INK4a} ocurre en forma homocigota, se asocia con una SLE pobre.⁷

7. Anormalidades citogenéticas y moleculares en las LLA de linaje T

La mayoría de estas anormalidades implican regiones cromosómicas donde están ubicados genes de los receptores de linfocitos T (TCR) 14q11-q13 (cadenas alfa y delta), 7q32-36 y 7p15 (cadenas beta y gamma). Las anomalías más comunes en linaje T son las t(1;14)(p32;q11), t(10;14)(q24;q11), t(11;14)(p13;q11) y t(7;9)(q34;q32) que originan la sobreexpresión de los oncogenes TAL1, HOX1, RHOM2 y TAL2 respectivamente.

Cuadro II. Marcadores aplicables a la investigación de EMR en la LLA

Marcadores	Frecuencia	Sensibilidad	Especificidad	Impacto en la supervivencia
Inmunofenotipo	90-95%	1:10 ⁴ -10 ⁵	Específica de clona	Depende de los fenotipos
WT1	5-10%	>1:10 ⁴	Específica de clona	—
Deleción TAL-1	< 5% de T	>1:10 ⁴	Específica de clona o de paciente	—
Anormalidades citogenéticas	> 70%	<1:10 ²	Específica de clona	Depende del tipo
Traslocaciones por RT-PCR	>30%	>1:10 ⁴	Específica de clona	Ninguna
Genes receptores de Ag (IGH / TCR)	>70-80%	>1:10 ⁴	Específica de paciente	Ninguna
MTHFR RFLP(C677T)	30-35%	—	Específica de clona	Riesgo disminuido
Deleción ATM	28%	—	Específica de clona	Bueno
Del(13q14)	10%	—	Específica de clona	Pobre
RB1	51%	—	Específica de clona	Pobre
P16 (INK4A)	41%	—	Específica de clona	Pobre
Duplicación de FLT	3-4%	—	Específica de clona	—
P53	26%	—	Específica de clona	Pobre
Isoformas Ikaros-6	34%	—	Específica de clona	—

6. Anormalidades del brazo largo del cromosoma 6

Las alteraciones más frecuentes de este cromosoma son las delecciones. Los puntos de ruptura en 6q son difíciles de definir por el análisis citogenético convencional. La técnica de FISH es útil para recaracterizar precisamente estos puntos de ruptura.⁷

7. Anormalidades del brazo corto del cromosoma 9

Se observan anormalidades hasta en un 10% en los niños. Las anormalidades en 9p, tienen un pronóstico adverso en las

Por medio del uso de oligonucleótidos por microarreglos, la LLA-T puede clasificarse en cuatro subgrupos principales con significado pronóstico: MLL-ENL y HOX11 con pronóstico favorable y TAL1 y LYL1 con pronóstico adverso.⁷

8. Alteraciones en el número de cromosomas

Las LLA pueden clasificarse en cuatro subgrupos basándose en el número modal de cromosomas en las células leucémicas: hiperdiploidía (cariotipo con más de 46 cromosomas); pseudodiploidía (46 cromosomas con

alteraciones estructurales); diploidía normal (46 cromosomas normales) e hipodiploidía (menos de 46 cromosomas).

En el primer grupo de pacientes con hiperdiploidía, es importante distinguir a los pacientes con hiperdiploidía alta de más de 50 cromosomas e hiperdiploidía baja (47 a 50 cromosomas), ya que los pacientes con hiperdiploidía alta tienen el mejor pronóstico. Ambos grupos de pacientes con hiperdiploidía pueden presentar además alteraciones estructurales. Estas alteraciones numéricas influyen de manera intensa en el pronóstico de la LLA. La asociación de un cariotipo con hiperdiploidía alta (51-65 cromosomas) con un pronóstico favorable se conoce desde hace más de 20 años. Por el contrario, la pérdida de cromosomas en el grupo de hipodiploidías de menos de 30 cromosomas (23-28 cromosomas) se asocia a un pronóstico adverso, con una supervivencia menor a 11 meses.⁵

Enfermedad mínima residual en LLA

Un paciente en remisión clínica puede aún tener 10^{10} células leucémicas que permanecen por debajo del umbral de detección por la microscopía y citogenética convencionales. En la última década se han introducido varias técnicas para la detección de enfermedad mínima residual (EMR) como son los sistemas de cultivo celular, la Hibridación *in situ* fluorescente (FISH) y sus variantes, la técnica de Southern, el inmunofenotipo y las técnicas de RT-PCR. El conocimiento de las alteraciones moleculares y citogenéticas de la LLA, permiten individualizar al paciente en el diagnóstico inicial y en su evolución después del tratamiento de inducción. Los siguientes son puntos importantes a considerar en el seguimiento de la EMR:^{8,9,10,11}

- Todos los pacientes con LLA deben evaluarse en búsqueda de marcadores clonales al momento del diagnóstico.
- 75 a 85% de los pacientes tendrá una combinación de reordenamientos clonales de Ig y TCR, que son susceptibles de seguimiento.
- Las muestras para la investigación de EMR deben ser colectadas a intervalos regulares al final de cada fase de tratamiento.
- La médula ósea suele tener un nivel de enfermedad residual hasta 10 veces mayor que la sangre periférica, por lo que debe ser el material preferido para investigación.
- 50% de los pacientes adultos tendrán enfermedad residual al final de la inducción. La persistencia de la enfermedad residual a niveles de $1:10^2-10^3$, durante los 6 a 9 primeros meses, pueden ser indicativos de recaída futura.
- El estado de la EMR pre-TCH autólogo es la variable

más importante para el resultado. En el TCH alogeneico, es más importante la presencia de EMR en la etapa pos-TCH que en la etapa pre-TCH.

- La EMR es un predictor independiente del pronóstico cuando se compara con otros criterios estándar como la edad, el género y la cuenta de leucocitos.

En el cuadro II, se detallan los marcadores aplicados en la actualidad, para la investigación de la EMR en la LLA.

Conclusiones

Los estudios de citogenética y biología molecular, son herramientas muy útiles para establecer el diagnóstico preciso, definir un pronóstico más certero y diseñar el tratamiento óptimo de los pacientes con LLA. La aparición de nuevas tecnologías moleculares y citogenéticas y su aplicación permite el seguimiento de la EMR de una manera más precisa y rápida, además que favorece el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, que actúen en blancos específicos para interferir en los productos de los genes aberrantes expresados en las células leucémicas.

Referencias

1. Faderl S, Albitar M. Insights into the biologic and molecular abnormalities in adult acute lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin of North Am 2000;14:1267-1288.
2. Ribera Santasusana JM. Factores Pronósticos y Tratamiento de las Leucemias Agudas Linfoblásticas del Adulto. Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel 2000;3: 85-97.
3. Radich JP. Molecular measurement of minimal residual disease in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. Best Practice & Research Clinical Haematology 2002;15:91-103.
4. Harrison CJ. The detection and significance of chromosomal abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Blood Reviews,2001;15:49-59.
5. Martín Ramos ML, Fernández Martínez FJ. Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda. An Esp Ped 2001;55:45-52.
6. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia in children. Curr Opin Oncol 2000;12:3-12.
7. Harrison CJ. Acute Lymphoblastic Leukemia. Best Practice & Research Clinical Haematology 2001;14: 593-607.
8. Kearney L. The impact of the new FISH technologies on the cytogenetics of hematological malignancies. Br J Haematol 1999;104:648-658.
9. Foroni L, Hoffbrand AV. Molecular analysis of minimal residual disease in adult acute lymphoblastic leukaemia. Best Practice & Research Clinical Haematology 2002;15:71-90.
10. Hernández Rivas JM, Gutierrez Gutierrez MB, García Hernández JL. Técnicas de estudio cromosómico. Citogenética convencional, hibridación *in situ* fluorescente y sus variedades. Aplicaciones clínicas. Medicine 2002;8:4392-4397.
11. van Dongen JJM, Szczepánski T. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Improved techniques and Predictive value. Hematology, ASH Education Program Book 2002;1:177-192.

III. Resultados del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída

Elizabeth Sánchez-Valle*

En los últimos años ha habido un gran esfuerzo para tratar de identificar los factores que proporcionan información pronóstica con respecto a la evolución clínica tanto a corto como a largo plazo de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). Los tres factores más importantes que se correlacionan con la probabilidad de respuesta al tratamiento son la edad del paciente,¹ el grupo de riesgo citogenético² y la presencia o ausencia de un trastorno hematológico previo.³ Existe una correlación inversa del pronóstico con la edad, ya que los pacientes de mayor edad generalmente tienen co-morbilidad, presentan alteraciones de los cromosomas asociadas a peor pronóstico y expresan niveles más altos de genes de resistencia a drogas del tipo MDR1 o gp 120;⁴ adicionalmente una respuesta favorable es menos probable en pacientes con LMA secundaria o una LMA precedida por una mielodisplasia como AREB. Estos factores pronósticos pueden reflejar una resistencia inherente de los blastos de LMA a fármacos antineoplásicos. Un estudio de Norgaard⁵ y cols. documentó por análisis *in vitro* una resistencia mayor de los blastos de pacientes ancianos con LMA o de pacientes con LMA secundaria a Ara-C, aclarubicina y daunorubicina. En contraste, las alteraciones citogenéticas, la cuenta de leucocitos, el subtipo morfológico de la clasificación FAB y el género no se correlacionaron en forma consistente con la resistencia *in vitro* a los tres fármacos.

El criterio de remisión completa (RC) ha cambiado por los nuevos regímenes de quimioterapia y las nuevas tecnologías diagnósticas. Por tradición RC equivalía a una disminución en la cantidad de blastos inferior a 5% con parámetros normales de celularidad y función de la médula ósea (MO), además de desaparición de las manifestaciones extramedulares de la leucemia. En forma reciente, los criterios de RC implican la no detección por citohistoquímica de las células de leucemia de la sangre y la MO, así como ausencia por inmunofenotipo de las células leucémicas y de las alteraciones citogenéticas, y/o la desaparición de genes específicos asociados a leucemia o transcritos valorados por PCR o RT-PCR. Desafortunadamente estas técnicas no se aplican en forma universal o no están disponibles.

Algunas de las variables que tienen significado pronóstico para lograr RC difieren de aquellas que se correlacionan con la duración de la RC tales como la

intensidad del tratamiento y marcadores moleculares como la mutación del gen FLT3;⁶ aunque otras variables como el riesgo citogenético se aplica tanto al logro de la RC como a la supervivencia.

La recaída de la leucemia se define tradicionalmente como la presencia de 5% o más de blastos en una médula ósea anteriormente en RC, o bien la aparición de células de leucemia en la circulación o sitios extramedulares. En la recaída el fenotipo de la leucemia comúnmente no es el mismo que al diagnóstico inicial.⁷ Los estudios de citogenética y moleculares pueden detectar la presencia de la clona inicial y en algunos casos alteraciones adicionales. En ocasiones los marcadores citogenéticos, inmunológicos y moleculares están ausentes a la recaída y el diagnóstico de ésta se sustenta sólo en la presencia de la acumulación progresiva de las células leucémicas. Constituye la causa principal de falla al tratamiento en pacientes menores de 60 años que han alcanzado RC, ocurre en 50-60% de los casos y en el 90% de ellos se identifica en la MO; en forma adicional el 60% de las recaídas ocurre en el primer año y es escasa después de 4 años. El logro de una segunda (2^a) RC puede ser obtenida en 33 al 69%⁸ de los casos en pacientes jóvenes que son tratados en forma intensiva, aunque generalmente es de corta duración. Estos resultados se obtienen en un grupo selecto de enfermos y no puede aplicarse como denominador a la población entera de pacientes con LMA en recaída. Varios factores se correlacionan con la probabilidad de lograr una 2^a. RC tales como la duración de la primera (1^a) RC, el grupo de riesgo citogenético al diagnóstico, la edad y la concentración de DHL. Entre ellos la duración de la 1^a. RC tiene gran significado ya que en aquellos pacientes cuya 1^a. RC duró 1 a 2 años o más, la probabilidad de obtener una 2^a. RC es 40-70%; en contraste con aquéllos cuya 1^a. RC duró menos de 1 año cuya probabilidad de alcanzar una 2^a. RC es tan sólo entre 10 y 30%.^{9,10}

La decisión de otorgar un régimen de rescate deberá tomar en cuenta la edad del paciente, el grado de integridad orgánica y la toxicidad potencial del tratamiento a considerar. En forma adicional, el intento de lograr una 2^a. RC debe tener un objetivo, así en un paciente joven con donador HLA compatible, el alcanzar una nueva RC permitirá un alotrasplante,¹¹ o en otros casos la quimioterapia en dosis altas puede preceder a un trasplante autólogo.¹² La deci-

* Servicio de Hematología/Trasplante de Células Hematopoyéticas. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

sión de otorgar determinado tratamiento difiere de centro a centro, algunos prefieren escalar la dosis y otros usar fármacos diferentes a los inicialmente utilizados o bien tratamientos experimentales si ésta es la orientación del centro.

El análisis de los resultados de los esquemas de rescate es difícil porque generalmente incluyen una población heterogénea de pacientes tanto con enfermedad en recaída como refractaria, ésta última definida como aquella que no logra RC después de quimioterapia convencional de primera línea, LMA secundaria e incluso síndromes mielodisplásicos; y raramente tienen controles.

Tratamientos usados en LAM en recaída o refractaria

1. Quimioterapia :

- Mitoxantrona, etopósido, citarabina (MEC)¹³
- Daunorubicina liposomal sola¹⁴ o en combinación con dosis altas de citarabina¹⁵
- 2-clorodeoxiadenosina¹⁶ con o sin idarubicina¹⁷
- Topotecan con citarabina o etopósido¹⁸
- Aclarubicina y etopósido¹⁹
- Carboplatino, dosis altas de citarabina con mitoxantrona o idarubicina²⁰
- Fludarabina, citarabina y filgrastim (FLAG)²¹
- Idarubicina, fludarabina, citarabina y filgrastim (Ida-FLAG)²²
- Troxacicatina con citarabina, idarubicina o topotecan²³

2. Otros

- Gemtuzumab ozogamicin²⁴
- Interleucina-2²⁵
- Inhibidor de farnesiltransferasa R115777²⁶
- Receptor soluble de interleucina-1 recombinante humano²⁷
- Proteína de fusión de toxina diftérica/GM-CSF (DT388GMCSF)²⁸
- Menogaril (7R-O-metilnogarol)²⁹
- Ciclosporina o análogos³⁰⁻³¹

Conclusión

Un tratamiento intensivo de rescate con quimioterapia en dosis altas que logre una 2^a. RC en pacientes jóvenes con buena función orgánica deberá continuarse con un tratamiento de consolidación tipo trasplante alogénico convencional o con acondicionamiento de intensidad reducida si se dispone de un donador HLA compatible o bien de un trasplante autólogo con el objetivo de prolongar la duración de la RC y mejorar la supervivencia libre de enfermedad; sin embargo, una fracción elevada de

enfermos, aun cuando logren una 2^a. RC no son elegibles para tratamientos de trasplante y ellos son candidatos a estrategias alternativas de tratamiento que están bajo investigación.

Referencias

1. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkable distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1997;89:3323.
2. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. On behalf of the Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties (1998). The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998;92:2322.
3. Kantarjian H, Keating M, Walters R, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic and prognostic features. *J Clin Oncol* 1986;4:1748.
4. Leith C, Kopecky K, Chen I, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/p-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1999;94:1086.
5. Norgaard JM, Olesen G, Kristensen JS, Pedersen B, Hokland P. Leukemia cell drug resistance and prognostic factors in AML. *Eur J Haematol* 1999;63:219.
6. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FTL3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 11 trials. *Blood* 2001;98(6):1752-9.
7. Bloomfield C, Baer MR, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection. *Cancer and Leukemia Group B Study 8361*. *Blood* 2001;97:3574.
8. Rohatiner A, Lister AT. Acute Myelogenous Leukemia, Capítulo 21: en Henderson ES, Lister AT, Greaves MF (eds). *Leukemia*, 7a. edición, 2002, Saunders, pp 485-517.
9. Rees J, Gray R, Swirsky D, et al. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. *Lancet* 1986;2:1236.
10. Estey E, Kornblau S, Pierce S. A stratification system for evaluating therapies in patients with relapsed or primary refractory myeloid leukemia. *Blood* 1996;88:756.
11. Grigg A, Szer J, Beresford J, et al. Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Br J Haematol* 1999;107:409.
12. Ball ED, Wilson J, Phelps V. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in remission or first relapse using monoclonal antibody-purged marrow: results phase II studies with long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(8):823-9.
13. Vignetti M, Orsini E, Petti MC, et al. Probability of long-term disease-free survival for acute myeloid leukemia patients after first relapse: a single-centre experience. *Ann Oncol* 1996;7(9):933-938.

14. **Fassas A, Buffels R, Anagnostopoulos A, et al.** Safety and early efficacy assessment of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in adults with refractory or relapsed acute myeloblastic leukaemia: a phase I-II study. *Br J Haematology* 2002;116(2):308-315.
15. **Cortes J, Estey E, O'Brien S, et al.** High-dose liposomal daunorubicin and high-dose cytarabine combination in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2001;92(1):7-14.
16. **Gordon MS, Young ML, Tallman MS, et al.** Phase II trial of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), E5995. *Leuk Res* 2000;24(10):871-5.
17. **Van Den Neste, Martiat P, Mineur P, et al.** 2-Chlorodeoxyadenosine with or without daunorubicin in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 1998;76(1):19-23.
18. **Pagano L, Mele L, Voso MT, et al.** The association of topotecan and cytarabine in the treatment of secondary or relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2001;86(4):440.
19. **Kern W, Braess J, Grote-Metke A, et al.** Combination of aclarubicin and etoposide for the treatment of advanced acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter phase II trial. *German AML Cooperative Group*. *Leukemia* 1998;12(10):1522-6.
20. **Bassan R, Lerede T, Buelli M, et al.** A new combination of carboplatin, high-dose cytarabine and cross-over mitoxantrone or idarubicin for refractory and relapsed acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1998;83(5):422-7.
21. **Montillo M, Mirti S, Petti MC, et al.** Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Haematol* 1998;22(1):31-7.
22. **Steinmetz HT, Schulz A, Staib P, et al.** Phase-II trial of idarubicin, fludarabine, cytosine arabinoside, and filgrastim (Ida-FLAG) for treatment of refractory, relapsed, and secondary AML. *Ann Hematol* 1999;78(9):418-25.
23. **Giles FJ, Faderi S, Thomas DA, et al.** Randomized phase I/II study of troxoxitabine combined with cytarabine, idarubicin, or topotecan in patients with refractory myeloid leukemias. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1050-1056.
24. **Sievers EL, Larson RA, Stadmauer EA, et al.** Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3244-54.
25. **Maraninch D, Vey N, Viens P, et al.** A phase II study of interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;31(3-4):343-9.
26. **Karp JE, Lancet JE, Kaufmann SH.** Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase I clinical-laboratory correlative trial. *Blood* 2001;97(11):3361-9.
27. **Bernstein SH, Fay J, Frankel S, et al.** A phase I study of recombinant human soluble interleukin-1 receptor (rhIL-1R) in patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1999;43(2):141-4.
28. **Frankel AE, Powell BL, Hall PD, Case LD, Kreitman RJ.** Phase trial of a novel diphtheria toxin/granulocyte macrophage colony-stimulating factor fusion protein (DT388GMCSF) for refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):1004-13.
29. **Dutcher JP, Leong T, Makary AZ, et al.** A phase study of menogaril (7R-O-methylnogarol) in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Leukemia* 1995;9(10):1638-42.
30. **List AF, Kopecky KJ, Willman ChL, et al.** Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 2001;98(12):3212.
31. **Advani R, Saba H, Tallman M, et al.** Treatment of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia with combination chemotherapy plus the multidrug resistance modulator PSC 833 (Valspodar). *Blood* 1999;93:787.