

Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos \leq 55 años con leucemia mieloide aguda. Reporte preliminar

Erick Crespo-Solís, Adriana Rosas-López, Mauricio Vera-Zertuche

RESUMEN

Antecedentes: en reportes previos de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, las tasas de remisión completa con dos esquemas de terapia estándar 7+3 son cercanas a lo reportado en la bibliografía; sin embargo, la tasa de respuesta con un solo esquema es subóptima a pesar de tener cifras de mortalidad en inducción aceptables. Esto quizá se asocie con esquemas de quimioterapia insuficientes o, bien, con un comportamiento biológico más agresivo de los casos atendidos.

Objetivo: describir la respuesta a los esquemas de inducción 7+3+7E y dosis intermedias de citarabina y su toxicidad.

Método: estudio descriptivo y retrospectivo, preliminar, efectuado en una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, atendidos entre los meses de noviembre de 2010 y junio de 2012. Esquemas de tratamiento usados: 7+3+7E: citarabina 100 mg/m²/d, los días 1-7 del ciclo y daunorrubicina 45 mg/m² los días 1-3 del ciclo; además, etopósido 75 mg/m² al día, los días 1-7 del ciclo. Dosis intermedias de citarabina: 3 g/m² al día, los días 1-3 del ciclo, daunorrubicina 45 mg/m² al día, los días 2 y 3 del ciclo.

Resultados: se registraron 15 pacientes, con mediana de edad de 40 años (límites de 19 y 55 años). Se encontraron metafases analizables en 73.3% de los casos (11/15). Del total de metafases analizables en 3/11 (27.2%) fueron de riesgo citogenético desfavorable, 6/11 (54.5%) de riesgo intermedio, y 2/11 (18.1%) de riesgo favorable. El estado funcional mediante ECOG fue de 0-2 para 80% de los pacientes y 20% obtuvo 3-4. Se encontraron comorbilidades en 40% de los pacientes. Del total de pacientes, 6.6% fue primariamente resistente. Se obtuvo remisión completa en 66.7% con un solo ciclo de inducción, la mortalidad en inducción fue de 13.3%, incidencia de neutropenia grave febril del 100% y de choque séptico durante la inducción en 6.7%. El uso de esquemas más intensivos utilizados en los últimos 18 meses en el Departamento de Hematología y Oncología con los esquemas 7+3+7E y dosis intermedias de citarabina durante la inducción a la remisión ofrece una tasa de remisión completa más elevada en pacientes con leucemia mieloide aguda comparada con estudios previos con 7+3 convencional. Esto evita la necesidad de segundos esquemas de inducción, con tasas de mortalidad e incidencia de choque séptico aceptables.

Palabras clave: inducción a la remisión, citarabina, pacientes adultos, leucemia mieloide aguda.

ABSTRACT

Background: On previous reports we have informed complete remission (CR) rates in patients with acute myeloid leukemia (AML) treated with chemotherapy 7+3 similar to those reported in the literature. Although incidence of early death during post-chemotherapy bone marrow aplasia is also similar to those reported by other groups, the CR rate after only one 7+3 cycle is considered suboptimal. This could be related to weak chemotherapy regimens or to a biologically more aggressive disease in our patients. Since 2010 we implemented more aggressive chemotherapy regimens in younger patients with AML (\leq 55 years) in order to improve the CR rate.

Methods: In this retrospective study we evaluated a series of adult patients with AML treated at our center between November 2010 and June 2012. The induction regimens used were 7+3+7E which consists of cytarabine given at 100 mg/m²/day, on days 1-7 and daunorubicin given at 45 mg/m² on days 1-2, plus etoposide 75 mg/m²/day, on days 1-7 of cycle 1; or intermediate-dose cytarabine which consists of cytarabine given at 3 g/m²/day, on days 1-3 plus daunorubicin given at 45 mg/m²/day, on days 2 and 3 of cycle 1. The goal of this preliminary report was to describe the CR rate and toxicity of the 7+3+7E and intermediate dose cytarabine during induction.

Results: We reported a total of 15 patients, median age of 40 years (range, 19 to 55 years). Analyzable metaphases were obtained in 73.3% (11/15) of the cases, 27.2% (3/11) were classified as having unfavorable cytogenetics, 54.5% (6/11) intermediate and 18.1% (2/11) favorable. Performance status was assessed by the ECOG scoring system, 80% of the patients were classified as ECOG 0-2 and the remaining 20% as ECOG 3-4. Comorbidities were detected in 40% of patients. Primary resistance was found in 6.6% of the patient population. The complete remission rate after the cycle 1 was 66.7%, with an early mortality rate of 13.3%, severe febrile neutropenia was observed in 100% of the patients and septic shock during induction in 6.7%. These results suggest that the use of more intensive induction regimens in younger patients with AML offers higher CR rates compared to our historical cohort of AML patients receiving 7+3 chemotherapy; with acceptable rates of septic shock and early mortality.

Key words: Induction to remission, cytarabine, adult patients, and acute myeloid leukemia.

La leucemia mieloide aguda es un padecimiento hematológico heterogéneo caracterizado por la expansión clonal de mieloblastos no funcionales en la médula ósea, sangre periférica y otros tejidos, con una reducción variable en la producción de plaquetas, eritrocitos y granulocitos maduros. Todo esto origina las manifestaciones sistémicas: anemia, hemorragias e infecciones.¹ El tratamiento de la leucemia mieloide aguda se divide en etapas de quimioterapia de inducción y de consolidación. La formulación de la estrategia de tratamiento se hace con base en factores como: edad, antecedentes de mielodisplasia, estado funcional, cuenta leucocitaria y cariotipo; de estos, la citogenética convencional² es el factor más importante relacionado con la remisión completa, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El arabinósido de citosina (Ara-C) ha sido una de las piedras angulares en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda durante más de 30 años, generalmente en combinación con un antraciclino, como la daunorrubicina o idarrubicina.

La mortalidad temprana de pacientes con leucemia mieloide aguda ocurre, generalmente, durante el primer mes de tratamiento y se relaciona, principalmente, con el periodo de aplasia de médula ósea inducido por la quimioterapia. En reportes previos de la institución, Infante-Sierra y sus colaboradores³ analizaron los datos de una cohorte retrospectiva de 56 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda atendidos en el Instituto durante el periodo 1993-2004 con el esquema de inducción 7+3, y encontraron remisión completa inicial de 33%, que se elevó a 50% con la administración del segundo esquema 7+3, con mortalidad temprana de 37%. La sepsis fue una

de las principales causas relacionadas. Posteriormente, Buitrón-Santiago y su grupo⁴ describieron la respuesta al tratamiento y toxicidad en una cohorte de 43 pacientes con leucemia mieloide aguda del Instituto Nacional de la Nutrición atendidos entre los años 2003 y 2008 y tratados con el esquema de inducción 7+3. Esta cohorte se atendió con la implantación de una Clínica de Evaluación Rápida en la que un hematólogo y una enfermera dieron seguimiento ambulatorio con exploración física y citología hemática tres veces por semana, tratamiento de apoyo con factor estimulante de colonias de granulocitos y transfusiones de hemoderivados, según requerimientos durante el periodo de mielosupresión posquimioterapia. Los resultados obtenidos en ese estudio demostraron una tasa de remisión completa de 39.5% luego de la administración de un solo esquema de quimioterapia 7+3; para elevar la incidencia de remisión completa a 62.7% se requirió administrar otro esquema de re-inducción (con 7+3) en 17 pacientes. La muerte en aplasia en inducción fue de 13.9%, con una frecuencia de choque séptico durante la inducción de 17.1%. Esta estrategia generaba dos meses de hospitalización en los casos con doble esquema de inducción. Debido a la alta incidencia de resistencia al ciprofloxacino en esa época no se administró profilaxis con antibióticos. La tasa de remisión completa en pacientes con leucemia mieloide aguda reportada en la bibliografía es variable y se encuentra en algún punto entre 50 y 90% y la de mortalidad en aplasia postquimioterapia entre 5-10%.⁵⁻⁷

Un punto importante es que en el estudio de Buitrón y su grupo⁴ se identificaron como variables independientes para supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, las alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático al diagnóstico y choque séptico durante la inducción. La alteración de las pruebas de funcionamiento hepático podría ser un indicador de infiltración hepática al diagnóstico y, tal vez, de mayor carga tumoral o, bien, un indicador de mal estado general del paciente. El choque séptico durante la inducción puede relacionarse con la prolongación del tiempo de aplicación entre la quimioterapia de inducción y quimioterapia de consolidación; esto podría explicar en estos pacientes la mayor incidencia de recaída.

En el año 2010 decidimos que una estrategia para incrementar la incidencia de remisión completa en pacientes con leucemia mieloide aguda de nuevo diagnóstico podría ser implantar esquemas de inducción más potentes que el 7+3 convencional en la población de 55

Clínica de Leucemia Aguda, Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México DF.

Correspondencia: Dr. Erick Crespo Solís. Correo electrónico: erickerickmx@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013

Este artículo debe citarse como: Crespo-Solís E, Rosas-López A, Vera-Zertuche M. Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos ≤ 55 años con leucemia mieloide aguda. Reporte preliminar. *Rev Hematol Mex* 2013;14:15-20.

años o menos, siempre y cuando la tasa de muerte en aplasia medular posquimioterapia permaneciera similar a la cohorte histórica de Buitron,⁴ cercana a 13%. Para ello se administraron esquemas de inducción con etopósido (7+3+7E) y dosis intermedias de Ara-C (ver Material y método).

A casi dos años de haber implantado los esquemas de quimioterapia mencionados, el objetivo primario de este estudio fue: evaluar las tasas de remisión completa y mortalidad temprana, y la incidencia de morbilidad (neutropenia grave febril y choque séptico) asociada con los esquemas de inducción 7+3+7E y dosis intermedias de citarabina, de manera retrospectiva en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo al que se incluyó una cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda de ≤ 55 años de edad, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, de noviembre de 2010 a junio de 2012. Se excluyeron los pacientes con leucemia promielocítica aguda.

El diagnóstico de leucemia mieloide aguda se estableció según los criterios de la Organización Mundial de la Salud.⁷ A todos los pacientes se les realizaron estudios de citogenética convencional con bandas G (CG) y a algunos mediante FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) con sonda para PML/RARalpha para excluir los casos de leucemia promielocítica aguda.

Los esquemas de tratamiento para la inducción a la remisión fueron:

7+3+7E: citarabina 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas, los días 1-7 del ciclo y daunorrubicina 45 mg/m² en infusión de 30 minutos, los días 1 a 3 del ciclo; además etopósido 75 mg/m² en infusión de 30 minutos, los días 1 a 7 del ciclo.

Dosis intermedias de citarabina: citarabina 3 g/m², en infusión de tres horas, los días 1 a 3 del ciclo; daunorrubicina 45 mg/m² en infusión de 30 minutos, los días 2 y 3 del ciclo. (Por cuestiones de disponibilidad se administró idarrubicina en lugar de daunorrubicina a 12 mg/m² en dos pacientes.)

La respuesta se evaluó entre los días +21 y +28, y la remisión completa se definió como un porcentaje de blastos en médula ósea < 5%, ausencia de blastos en sangre,

ausencia de cuerpos Auer, ausencia de leucemia extramedular, cuenta de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$.⁸

Se planeó que los pacientes que lograran remisión completa recibieran tres consolidaciones con dosis altas de citarabina a las dosis reportadas (18 g/m²) a razón de 3 g/m²/12 horas en seis dosis administradas los días 1 a 3 del ciclo.⁴ En los casos con citogenética de riesgo desfavorable se considera el trasplante de células hematopoyéticas alogénico en la primera remisión completa.

Debido al carácter retrospectivo de este estudio no se requirió consentimiento informado; sin embargo, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución y se rige según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos. Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos y las categóricas en frecuencias y proporciones. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v17.0.

RESULTADOS

Se analizaron 15 pacientes: 13 de novo y 2 en recaída; 7 (47%) del género femenino y 8 (53%) del masculino. La mediana de edad fue de 40 años (intervalo de 19 a 55 años). En el Cuadro 1 se encuentran los datos de citología hemática y aspirado de médula ósea al momento del diagnóstico. Se realizó estudio de citogenética a todos los pacientes en quienes se encontraron metafases analizables en 11 (73.3%). Del total de casos con metafases analizables, 3/11 (27.2%) fueron de riesgo citogenético adverso, 6/11 (54.5%) de riesgo intermedio, y 2/11 (18.1%) de riesgo favorable. Se valoró el estado funcional de los pacientes mediante la escala ECOG; en 80% de los pacientes se encontró puntaje 0-2 y en 20% puntaje 3-4. Se encontraron comorbilidades (diabetes mellitus o hipertensión arterial) en 40% de los pacientes y tres pacientes (20%) tenían al diagnóstico sarcoma mieloide. Del total de pacientes 1 (6.6%) se consideró primariamente resistente. Se obtuvo remisión completa en 10 casos con un solo esquema de quimioterapia (66.7%), la mortalidad en inducción fue de dos casos (13.3%), incidencia de neutropenia grave febril de 100% y de choque séptico durante la inducción en un caso (6.6%). Los resultados, según el protocolo de tratamiento, se presentan en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Datos de laboratorio al diagnóstico

	Mediana	Intervalo
Hemoglobina (g/dL)	9.5	5.9-14.6
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	9.9	0.5-111.9
Neutrófilos totales (mL/ μ L)	215	0-7920
Blastos en médula ósea (%)	55	2-98%
Blastos en sangre (%)	24	0-98%
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	34	5-537

DISCUSIÓN

La mediana de edad de los pacientes en estudio fue 40 años, lo que obedece al criterio de selección de edad ≤ 55 años para recibir estos esquemas más intensivos. Sin embargo, la edad promedio de nuestra población es inferior a la reportada en series de Estados Unidos;⁴ quizá debido a que los adultos mayores no llegan a la institución como resultado de una combinación de aspectos económicos, geográficos y socioculturales; es decir, un sesgo de referencia.

El porcentaje de pacientes con estudio de citogenética analizable en este reporte fue de 73.3%, porcentaje comparable con lo reportado por otros grupos⁹ y que ha mejorado en los últimos años en comparación con lo informado en la cohorte 2003-2008 de esta institución.⁴

De manera general, la remisión completa se obtuvo en 66.7% de los casos y por esquema de tratamiento estas cifras son de 62.5% para el esquema 7+3+7E y de 71.4% para dosis intermedias de citarabina, resultados que contrastan con informes previos^{3,4} donde se reporta-

ron tasas de remisión completa inicial entre 33 y 39.5% con el esquema 7+3, en quienes fue necesario aplicar otro esquema para elevar las cifras entre 50 y 62.7%. Al parecer, estos esquemas de mayor intensidad utilizados en este reporte mejoran la tasa de remisión completa inicial, evitan la morbilidad relacionada con el segundo esquema de inducción y reducen los días de estancia hospitalaria. Los días de neutropenia grave y de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ fueron similares a los reportados por Buitron y su grupo.⁴

La incidencia de muerte en aplasia medular postquimioterapia de este estudio fue de 13.3%, similar a la tasa de 13.9% con esquema 7+3 convencional que recibieron los pacientes de la cohorte 2003-2008.⁴ Además, la tasa de choque séptico ha disminuido considerablemente de 17.1% histórico a 6.7% de este estudio. En nuestra opinión, la reducción en la incidencia de mortalidad en aplasia y de choque séptico durante la inducción entre la cohorte actual y los estudios previos se debe a la implantación de medidas para vigilancia del paciente durante el periodo crítico de mielosupresión, hospitalización los primeros 14 días y la reutilización de profilaxis con ciprofloxacino, entre otros. En el estudio actual se optó por la hospitalización de los pacientes durante el periodo de aplicación de quimioterapia de inducción hasta el día +14, buscando mediante esta estrategia anticipar las complicaciones por choque séptico, debido a que entre los factores de riesgo identificados en el estudio de Buitron y sus colaboradores⁴ el choque séptico fue un factor de riesgo adverso independiente para supervivencia. Otro punto a considerar en este reporte es la profilaxis antimicrobiana con ciprofloxacino por vía oral a dosis de 500 mg cada 12 horas, durante el

Cuadro 2. Resultados según los esquemas de tratamiento de inducción

	7+3+7E		Dosis intermedias de citarabina		TOTAL
	n	%	n	%	%
Remisión completa	5/8	62.5%	5/7	71.4	66.7
Muerte en aplasia	1/8	12.5%	1/7	14.2	13.3
Neutropenia grave y fiebre	8/8	100%	7/7	100	100
Toxicidad no hematológica	2/7 **	28.5%	1/7£	14.2	21.4
Choque séptico durante la inducción	0	0%	1/7	14.2	6.7
Recaídas	2/5	40%	1/5	20	30
Duración de NG, mediana (intervalo)	19 días	(9-23)	16 días	(10-23)	16 días (9-23)
Duración de trombocitopenia*	27.5 días	(13-42)†	29 días	(9-89)	(9-89)
Mediana (intervalo)					

*Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/L$. **Pulmonar y mucositis. £ Toxicidad hepática

periodo de neutropenia y en el último año la indicación de itraconazol a razón de 200 mg cada 12 horas. Además, a los pacientes con antecedente de infecciones por virus del herpes simple y varicela zoster se les administró aciclovir por vía oral 400 mg tres veces al día durante el nadir de quimioterapia.

Existen diversas estrategias para el tratamiento de inducción en los pacientes con leucemia mieloide aguda; la piedra angular es la citarabina en dosis convencionales o en dosis altas combinada con antraciclenos. La experiencia con dosis convencionales es vasta⁷ y lleva varias décadas. Tradicionalmente se define como 700 ó 1400 mg/m² administrados en infusión continua a lo largo de siete días.

La estrategia de dosis altas de citarabina (24 g/m²) combinada con algún antraciclino y etopósido, se ha reportado por Bradstock y sus coautores¹⁰ con una tasa de remisión completa inicial de 80%. El esquema consistió en idarrubicina 9 mg/m² por tres dosis; citarabina 3 g/m² c/12 horas en los días 1,3,5,7 y etopósido 75 mg/m² durante siete dosis. La toxicidad fue comparable con la de otros esquemas. En nuestra serie anterior⁴ consideramos consolidaciones con dosis altas a 18 g/m².

Ravandi y colaboradores¹¹ reportaron los resultados de 1,597 pacientes tratados con esquemas diversos que incluyen dosis altas de citarabina. Sin embargo, estos autores definieron a las dosis altas de citarabina a las ubicadas entre 3-10 g/m² administrados: 1-2 g/m² /día durante 3-5 días; se obtuvo una tasa de remisión completa de 61% luego del primer ciclo, con mortalidad en inducción de 15%.

Al parecer, no están bien establecidos los límites entre dosis bajas intermedias y altas; sin embargo, si las dosis convencionales (o bajas) están cercanas a 1 g/m² y las dosis altas reportadas por Bradstock y su grupo son de 24 g/m², en nuestra opinión las dosis intermedias se ubicarían en un punto cercano a 10-12 g/m². Por esto el estudio de Ravandi y sus coautores (similar a este reporte) correspondería más con dosis intermedias que con dosis altas.

Hasta ahora existe poca bibliografía reportada acerca de la experiencia con las dosis intermedias de citarabina en inducción. Hace poco, Lowenberg y su grupo¹² reportaron los resultados de un estudio en el que compararon dosis intermedias de citarabina contra dosis altas en inducción. Las dosis intermedias en este estudio (11.4 g/m²) las aplicaron de la siguiente forma: el primer ciclo de 1.4 g/m² administrado por espacio de siete días (200 mg/m²/día) en infusión continua, seguido del segundo ciclo de

10 g/m², administrado a razón de 2 g/m²/día durante cinco días. Durante el primer ciclo se administraron, además: idarrubicina, 12 mg/m² en los días 5, 6 y 7 y durante el ciclo 2 la citarabina se acompañó de amsacrina, 120 mg/m² días 3, 5 y 7. Las dosis altas de citarabina (26 g/m²) las administraron de la siguiente forma: 10 g/m² en el ciclo 1; seguido de 16 g/m² en el ciclo 2; de la misma manera se acompañaron de idarrubicina y amsacrina en los ciclos 1 y 2, respectivamente. La tasa de remisión completa reportada al final de los dos ciclos fue de 80% para el grupo de dosis intermedias y 82% para el grupo de dosis altas y la tasa de remisión temprana (tras el primer ciclo) fue de 60 y 66% para los grupos de dosis intermedias y dosis altas, respectivamente. La muerte en inducción fue de 4% para ambos grupos y la mortalidad final durante el tratamiento fue de 12 y 17% para los grupos de dosis intermedias y altas, respectivamente. No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros de respuesta ni en las curvas de supervivencia libre de evento y supervivencia global. Se observó mayor toxicidad en el grupo de dosis altas.

Independientemente de la nomenclatura utilizada para las dosis de citarabina, resulta racional establecer un equilibrio entre toxicidad y efectividad. Con la experiencia actual adquirida por nuestro grupo de investigación, la demostración de mejoría en las cifras de remisión completa con regímenes más intensivos, así como la incidencia de toxicidad y muerte en aplasia postquimioterapia en valores estándares, nos permitirá protocolizar en el mediano plazo estas dos estrategias de tratamiento con la finalidad de poder establecer comparaciones más realistas entre los grupos; y establecer comparaciones más apropiadas con los reportes de la bibliografía.

CONCLUSIÓN

Los resultados analizados en este reporte preliminar sugieren que los esquemas de quimioterapia de inducción con 7+3+7E o dosis intermedias de citarabina (9 g/m²) ofrecen tasas de remisión completa más elevadas en comparación con reportes previos de nuestra cohorte de pacientes con leucemia mieloide aguda tratados sólo con 7+3 convencional, con ello se evita la necesidad de segundos esquemas de inducción y, en consecuencia, disminuyen la morbilidad y los días de hospitalización. Esto con tasas de mortalidad en inducción e incidencia de choque séptico similares a lo reportado por otros grupos. Por esto se realizará una

extensión de estos protocolos de tratamiento para evaluar la efectividad de cada esquema en una serie más grande de pacientes.

REFERENCIAS

1. Stone R. Acute myeloid leukemia. *Hematology* 2004;98:117.
2. 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;2:403-412.
3. Infante-Sierra, Crespo-Solis E, López-Karpovitch X, Serralde A, López-de la Cruz I, Aguayo A. Reporte preliminar: Evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva versus cohorte prospectiva. *Rev Fac Med UNAM* 2008;51:150-155.
4. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008. *Rev Invest Clin* 2010;62:100.
5. Othake S, Miyawaki S, Hiroyuki T, Kiyoi H, Shinagawa K, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011;117:2358-2365.
6. Lichtman MA, Liesveld JN. In: *Acute Myelogenous Leukemia*. Chapter 92. *Williams Hematology*. 6th ed. Editors: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligson U. p 1047. 2001.
7. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, Falini B. In: *Acute Myeloid Leukemia and Related Precursor Neoplasms*. Chapter 6. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Editors: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. 4th ed. 2008;110.
8. Cheson BD, Cassilth PA, Head DR, Schiffer, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813-19.
9. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100:4325-4336.
10. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, Baxter H, Catalano J, et al. A randomized trial of high- versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood* 2005;105:481-448.
11. Ravandi F, Cortes J, Faderl S, O'Brien S, Gracia-Manero G, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Blood* 2010;116:5818-5823.
12. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:1027.