

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

Leucemia aguda mieloide en el viejo. Valoración integral y decisión terapéutica

Acute myeloid leukemia in the elderly. Thorough evaluation and therapeutic decision

Efreen Horacio Montaña-Figueroa,¹ María Guadalupe Honorato-Rosales,² Christian Ramos-Peñañiel,¹ Carlos Martínez-Murillo.¹

Resumen

La incidencia de leucemia aguda mieloide (LAM) aumenta de forma notable en la población mayor de 65 años. La respuesta al tratamiento en el paciente viejo con LAM es pobre debido a que factores propios de la edad como deterioro en el estado funcional, baja reserva orgánica y comorbilidad lo catalogan, en la mayoría de los casos, como “no apto” para una quimioterapia intensiva. El comportamiento biológico de la LAM en el viejo difiere del de los pacientes jóvenes; es más frecuente la LAM con antecedentes de síndrome mielodisplásico previo, las alteraciones citogenéticas de alto riesgo y la expresión de la proteína de multiresistencia a drogas, todo esto conduce a falla terapéutica y muerte temprana, o bien a refractariedad de la enfermedad. Es imperativa una detallada historia clínica a fin de identificar a los pacientes que se encuentran en condiciones médicas óptimas para recibir tratamiento quimioterápico. Fundamentalmente debe evitarse una larga estancia hospitalaria, así como medidas médicas invasivas. Una “aceptable” calidad de vida es el propósito principal a alcanzar en estos casos. En esta revisión se excluye la LAM variedad M3.

Palabras clave: Leucemia aguda mieloide; quimioterapia; paciente geriátrico; México.

Abstract

The incidence of acute myeloid leukemia (AML) increases considerably in patients older than 65 years. Elderly individuals have a poor response to the treatment due to factors related to age including poor performance status, organ dysfunctions and associated comorbidities. Most of older patients are “not eligible” for intensive chemotherapy. The disease biology differs from young patients. In the elderly is more frequent an AML with prior myelodysplastic diagnosis, unfavorable karyotype and expression of a multidrug resistance gene. All these features contribute to a lower response rate, include early death and disease refractoriness. It is becoming critical to obtain a detailed clinical history in order to find the patients eligible for treatment. The primary objective in these patients is to improve their quality of life, avoiding mainly prolonged hospital stay and invasive medical procedures. This review excludes AML type M3.

Keywords: Acute myeloid leukemia; Chemotherapy; Elderly patients; Mexico.

1 Servicio de Hematología. Pabellón 103. Hospital General de México.

2 Departamento de Geriátrica. Hospital Militar. SEDENA, México, D. F.

Correspondencia: Dr. Efreen Horacio Montaña Figueroa. Dr. Balmis N°148. Colonia Doctores, México D. F. Teléfono: (55) 2789 2000, extensión 1009. Correo electrónico: herrefreen@hotmail.com

Introducción

La leucemia aguda mieloide (LAM) se diagnostica en cada 4/100 000 habitantes, con una media de edad de 60 años. En el grupo de edad mayor a 65 años, o denominado paciente viejo, la incidencia se incrementa hasta en 15/100 000 habitantes.¹⁻³ En una proporción importante de los pacientes viejos que se diagnostican con LAM la celularidad en médula ósea se acompaña de cambios displásicos.⁴ Hasta 10% tienen antecedentes de haber sido tratados por otros cánceres.⁵ Aunado a esto, otros factores intervienen de forma significativa en los resultados negativos en el tratamiento de estos pacientes: en primer lugar los cambios biológicos del envejecimiento como son la disminución de la capacidad del hígado para la depuración de toxinas,⁶ disminución del filtrado glomerular,⁷ disminución de la capacidad vital pulmonar,⁸ decremento de la respuesta de vasos sanguíneos a cambios de tensión,^{9,10} baja producción de precursores hematopoyéticos,¹¹ por mencionar algunos. Estos cambios interfieren de forma definitiva en el metabolismo de los quimioterápicos aplicados, por lo cual los efectos secundarios serán más intensos y prolongados.

Pronóstico y edad

En los últimos años, mucho se ha avanzado en el tratamiento de la LAM; actualmente hasta 70% de los pacientes con LAM, menores de 60 años, alcanzan remisión completa (RC); sin embargo, para pacientes viejos los resultados continúan siendo malos a pesar de nuevos medicamentos y nuevos esquemas de quimioterapia la RC se observa en menos de 30% de los casos.¹² En pacientes jóvenes se observan remisiones completas y prolongadas (mayores de cinco años) hasta en 40% sólo con quimioterapia, y de 40% a 80% en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, mientras que en pacientes viejos la sobrevida alcanza sólo unos meses (promedio, seis) y 10% sobrevive más allá de 10 años,¹³

El comportamiento biológico de la LAM en pacientes viejos es diferente al de los jóvenes. La expresión de proteína de multi-resistencia a drogas (MDR) tiene una alta frecuencia en pacientes mayores de sesenta años con reportes entre 60% y 71%, con mayor resistencia a los quimioterápicos, motivo por el cual los casos de refractariedad son más comunes en este grupo.¹⁴ En caso de conocerse por medio de estudios moleculares, que un paciente mayor de sesenta años tiene expresión de MDR, debe ofrecérsele solo

tratamiento paliativo,¹⁵ el uso de inhibidores de la expresión de este gen como ciclosporina A no ha mostrado hasta el momento una mejoría significativa en los resultados.¹⁶ La diferencia en la sobrevida media entre pacientes que reciben tratamiento quimioterápico intensivo y no intensivo no es significativa. Con el tratamiento intensivo sin embargo, se presentan mayor frecuencia de complicaciones asociadas al mismo tratamiento, hospitalizaciones prolongadas y mala calidad de vida. Estos resultados muestran que en casos de pacientes con alta comorbilidad asociada es mejor optar por tratamiento no intensivo y/o paliativo que exponer al paciente al tratamiento agresivo.¹⁷

Los resultados en citogenética, también difieren de manera evidente entre pacientes con LAM viejos, respecto a los jóvenes. La sobrevida a cinco años está directamente relacionada con los resultados del cariotipo. De pacientes menores de sesenta años, 10% a 15%, tienen cariotipo de buen pronóstico inicial.¹⁸ En el grupo de genética de mal pronóstico se encuentran principalmente los pacientes mayores de 60 años, en los que se informa hasta en 35% a 40% alteraciones en los cromosomas cinco y siete.¹⁹ De los pacientes, tanto jóvenes como mayores, 50% a 60% se estadifican de pronóstico intermedio, de acuerdo a estos resultados.^{20,21} Los grupos de riesgo de acuerdo a la citogenética se muestran en la **Tabla 1**.

Evaluación geriátrica

Dentro de la valoración del paciente viejo con LAM, la evaluación geriátrica ofrece una visión completa, logrando discernir que paciente “es apto” para recibir un tratamiento quimioterápico intensivo. La valoración del paciente viejo debe incluir factores físicos, psicológicos y socioeconómicos, aunados a las enfermedades crónico-degenerativas acompañantes que modifican directamente la función general del paciente. Cualquier anomalía en alguno de esos puntos influirá sin duda en los resultados del tratamiento. El valorar al paciente como “un todo” y no solo como una “persona enferma de leucemia” es vital para obtener resultados óptimos. La capacidad de preservar íntegras las actividades de la vida diaria (básicas e instrumentadas) es un punto importante en estos pacientes, ya que no se pretenderá aplicar una quimioterapia intensiva a un paciente postrado en cama por inmovilidad y pérdida de la función, que requiere atención por parte de un cuidador para realizar la mayor parte de las actividades de la vida diaria.^{22,23} La depresión en las personas mayores se sesenta años

» **Tabla 1.** Grupos de Riesgo en LAM

Riesgo	Anormalidad
Bajo/Bueno	t(8;21) inv16/t(16;16)/del(16q) t(15,17)
Intermedio	Cariotipo normal, +6, +8, +21, +22 y otros
Alto/Pobre	Cariotipo complejo (+3 anomalías) Del(5q)/25 t(9;22) t(6;9) Anormalidades 3q, 9q t(11,19)

es frecuente, por lo que se debe reconocer esta antes de iniciar tratamiento para no confundir con “efectos secundarios” de la quimioterapia o de la propia enfermedad hematológica, estos síntomas incluyen fatiga, debilidad, dolor no localizado, anorexia o abatimiento funcional.^{24,25} La depresión en el viejo exacerba los síntomas de las enfermedades físicas. De ser posible, de debe aplicar alguna Escala de Depresión Geriátrica (GDS, ADL).^{26,27}

» Evaluación oncológica

Una adecuada asignación del estado físico actual proporcionará mas herramientas médicas para decidir cual tratamiento iniciar. Las dos escalas actualmente usadas son la *Eastern-Cooperative-Oncology-Group* (ECOG) y el índice de Karnofsky. Ambas brindan un panorama objetivo de la capacidad física y de la necesidad de cuidados de terceros de los pacientes. Generalmente, los pacientes con un estado funcional ECOG 3/4 se asocian con alto riesgo de mortalidad en la fase de inducción a la remisión.²⁸ El índice de Karnofsky describe además la actividad física del paciente en la vida diaria y como la enfermedad la afecta; se recomienda iniciar tratamiento quimioterápico intensivo en pacientes con un índice mayor del 60%.²⁹

» Co-morbilidades

Los pacientes mayores de 65 años presentan frecuentemente enfermedades cardiopulmonares asociadas como insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; también la incidencia de falla

» **Tabla 2.** Causas de fracaso en el tratamiento de personas mayores de 60 años

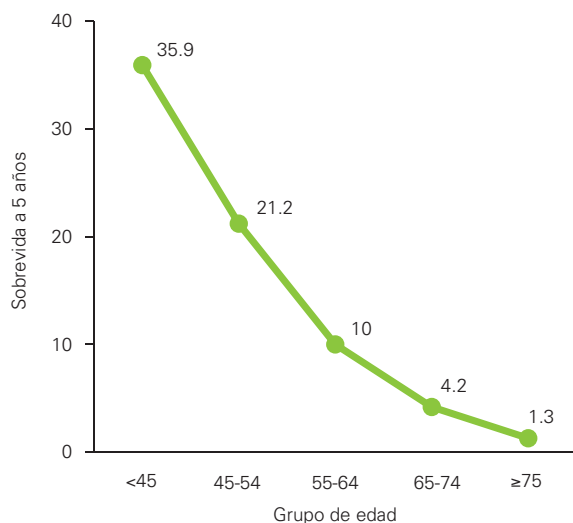
Comportamiento biológico de la leucemia	- Expresión del gen MDR - Mayor incidencia de LAM secundaria a mielodisplasia u otros cánceres - Asociación con Citogenética de mal pronóstico - Expresión aumentada de moléculas de adhesión en células CD34+ - Mutación de FLT3
Causas relacionadas al paciente	- Comorbilidad muy frecuente - Reserva orgánica disminuida - Mal estado físico general: ECOG 3/4
Relacionados a la quimioterapia	- Necesidad de reducción de dosis - Aplasias prolongadas y severas - Inicio de tratamiento paliativo

renal y enfermedades endócrinas, como diabetes mellitus, aumenta; todos estos factores juegan un papel principal en los resultados del tratamiento. Muchos pacientes con estas características, sólo deben recibir tratamiento quimioterápico no intensivo.³⁰ Idealmente, a estos pacientes debe aplicárseles escalas de evaluación geriátrica como la *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G), (**Figuras 1 y 2**).³¹

» Decisión final: ¿qué tipo de quimioterapia debe recibir el paciente?

Antes de iniciar tratamiento para pacientes mayores de sesenta años con LAM, es importante estadificarlo e identificar factores que influenciarán los resultados del tratamiento. Esto implica no tan sólo tener en cuenta los factores ligados a la neoplasia en sí, sino también los inherentes al paciente y al estado de salud en general. Los parámetros a tomar en cuenta, como ya se habían descrito previamente son: función orgánica (pruebas hepáticas, renal, pulmonar, cardíaca), estado funcional (ECOG/Karnofsky), expectativa de vida (¿cuánto tiempo se espera podría vivir el paciente con la enfermedad?), comorbilidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, reumatológicas).³² Conocido esto, se estará en condiciones de catalogar al paciente como “apto” o “no apto” para recibir tratamiento quimioterápico. En el paciente que recibe quimioterapia intensiva el fin de ésta es inducir la remisión de la enfermedad y mantenerla el mayor tiempo posible, en cambio para los pacientes “no aptos” el tratamiento ideal es paliativo/de soporte sólo para control de sintomatología y mejoría en

» **Figura 1.** Sobrevida en pacientes con LAM y grupos de edades.¹⁹

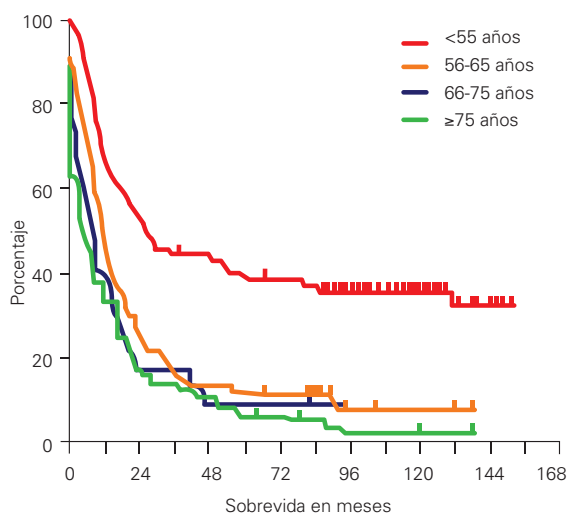


la calidad de vida.^{33,34} Estos datos se muestran en la **Tabla 3**.

» Quimioterapia intensiva

La sobrevida de los pacientes mayores de 70 años es en promedio de tres a seis meses a pesar de que reciban tratamiento intensivo, esto es porque las complicaciones asociadas al tratamiento se presentan con mayor frecuencia.^{35,36} Pacientes que logran la remisión, en promedio recaen en los siguientes seis meses.³⁷ Cuando se comparan el uso de esquemas intensivos tradicionales (3 + 7) y no intensivo (dosis bajas de citarabina), se observan diferencias notables en RC con 52% *vs.* 32% respectivamente, aunque con presencia significativamente mayor de complicaciones relacionadas con el tratamiento en el brazo de quimioterapia intensiva; finalmente, en la sobrevida no se observan diferencias muy significativas con una media de 12 *vs.* ocho meses en ambos brazos.^{38,39} En pacientes “aptos”, es conveniente el uso de esquema a base de citarabina/daunorrubicina (3 + 7) para IR, después una consolidación con esquema 2 + 5 con los mismos agentes quimioterápicos; en el caso de lograr remisión, el paciente puede continuar con tratamiento no intensivo. El uso de altas dosis de citarabina no es recomendado, ya que las complicaciones asociadas conducen en un alto porcentaje a la muerte del paciente.^{30,40,41} Otros esquemas utilizados postremisión

» **Figura 2.** Sobrevida en pacientes con LAM riesgo intermedio e influencia de edades.¹⁹



son: Daunorrubicina ó Idarrubicina mensual combinada con citarabina subcutánea.^{42,43}

» Quimioterapia no intensiva

La quimioterapia no intensiva representa una opción para pacientes con compromiso orgánico no severo, ECOG 2 y sin morbilidad asociada. La utilización de citarabina subcutánea 20 mg por día por siete a 10 días, es actualmente esquema más usado, con mejores resultados y relativamente pocos efectos secundarios.⁴⁴ Los ciclos pueden repetirse cada tres a cuatro semanas, dependiendo de la evolución clínica. Otros quimioterápicos usados para este fin, son la hidroxiurea, 6-mercaptopurina y tioguanina.⁴⁵ En todos los casos se recomienda el uso de factores estimuladores de colonias hematopoyéticas (granulocitos) durante la aplicación de la quimioterapia y hasta la recuperación de la cuenta absoluta de neutrófilos ($> 0.5 \times 10^9$); esto disminuye de forma importante las complicaciones infecciosas y la estancia hospitalaria.^{46,47}

» Tratamiento paliativo

Incluye el uso de quimioterápicos citoreductores en conjunto con medidas generales, con objeto de disminuir la sintomatología: apoyos transfusional, antimicrobiano y psicológico.⁴⁸

Tabla 3. Evaluación del paciente mayor de 60 años y tratamiento ideal a seguir.

Paciente	Apto	Con Compromiso	No apto
Parámetro			
Función Orgánica	Conservada	Disminuida*	Muy disminuida**
Estado Funcional	ECOG 0/1	ECOG 2	ECOG 3/4
Expectativa de vida	Larga (5 años)	Media (2 años)	Corta (~6 meses)
Comorbilidad	Sin	Sin	Con
	↓	↓	↓
Tratamiento ideal	Quimioterapia Intensiva	Quimioterapia No Intensiva	Paliativo
Propósito	Lograr y mantener remisión de la enfermedad	Evitar progresión de la leucemia	Control de síntomas

* 1 Órgano. ** Mas de 2 órganos
Montaño Figueroa Efreem Horacio

Nuevas estrategias de tratamiento

Actualmente, una docena de nuevos medicamentos se están utilizando en protocolos de tratamiento de pacientes mayores de sesenta años; estos incluyen gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD33 presente en más de 90% de los blastos de la LAM,^{49,50} tratamiento epigenético (drogas hipometilantes e inhibidores de la acetilación de histonas), inhibidores de la farnesil transferasa e inmunomoduladores. Estos medicamentos se utilizan en combinación con los agentes quimioterápicos convencionales (citarabina, antraciclinas).⁴⁸ En pacientes con ECOG 0/1 y adecuada reserva orgánica, pueden ser sometidos a trasplante de médula ósea con esquema de acondicionamiento no ablativo, es decir con dosis menores de quimioterápicos para evitar mayor daño orgánico aunque en nuestro medio la mayoría de los pacientes mayores de 65 años y LAM no son candidatos a trasplante.⁵¹

Referencias

- Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukemia. *Lancet* 2006;368:1894-1907.
- Fay MP, Pfeiffer R, Cronin KA, et al. Age-conditional probabilities of developing cancer. *Stat Med* 2003;22:1837-1848.
- Pinto A, Zagonel V, Ferrara F. Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;39:275-287.
- Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-3485.
- Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol* 2007;25:1908-1915.
- Lesnesky EJ and Hoppel CL Oxidative phosphorylation and ageing. *Aging Res Rev* 2006;5:402-413.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-section and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31:155-163.
- Antonini J. Effect of age on respiratory defense mechanisms. *Chest* 2001;7:345-352.
- Campion EW. Specialized care for elderly patients. *N Engl J Med* 2002;346:874-877.

- Larson M. Evidence, Guidelines, Function, Complexity and older people. *J Am Ger Soc* 2007;57:353-356.
- Lipschitz DA. Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood* 1984;63:502-509.
- Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, et al. Cytogenetics and age are the major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years. *Blood* 2006;108:3280-3288.
- Jabbour EJ, Estey E, Kantjian HM. Adult acute myeloid leukemia. *Mayo Clin Proc* 2007;81:247-260.
- Chen CC, Yang MH et al. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2005;16:1366-1373.
- 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 remarkably distinct responses to standard chemotherapy. *Blood* 1997;89:3323-3329.
- Daenen S, van der Holt B, Verhoef GE, et al. Addition of cyclosporine A to the combination of mitoxantrone and etoposide to overcome resistance to chemotherapy in refractory or relapsing acute myeloid leukemia. A randomized phase II trial from HOVON, the Dutch-Belgian-Haemato-Oncology Working Group for adults. *Leuk Res* 2004;28:1057-1067.
- Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, et al. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* 2006;91:1513-1522.
- Slovak M, Kopecky K, Cassileth P, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:4075-4083.
- Terré C, Gardin C, Gachard N. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in elderly patients with acute myeloid leukemia enrolled in the ALFA-9803 trial. *Blood* 2007;110:4233.
- Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004;18:115-136.
- Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol* 2008;35:365-377.
- Ferrara F, Plamieri S, Leoni F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Critical Rev in Oncol* 2008;66:181-193.
- Williams M. Outpatient geriatric evaluation. *Clin Geriatr Med* 1997;3:175-184.
- Rubenstein LZ, Stuck AE, Wieland GD. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes. *J Am Geriatr* 1991;39:85-92.
- Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. *Essentials of Clinical Geriatrics*. Ed. McGraw-Hill. 1997. pp:102-110.
- Reich M. Depression and cancer: recent data on clinical issues, research challenges and treatment approaches. *Curr Opin Oncol* 2008;20:355-359.
- Agar M and Lawford R. Delirium in cancer patients: a focus on treatment-induced psychopathology. *Curr Opin Oncol* 2008;20:360-366.
- Monfardini S, Sorio R, Hoclin BG et al. Entry and evaluation of elderly patients in EORTC new drug development studies. *Cancer* 1995;76:333-338.
- Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Can* 2000;36:453-471.
- German KS, Pieper CF, Seo P, et al. Function in elderly cancer survivors depends on comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2003;58:1119-1124.
- Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, et al. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:269-276.

32. Avivi I, Rowe JM. Prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2005;12:62-67.
33. Surveillance Epidemiology and End Results Program: Incidence rates, age-adjusted and rates by race and sex. USA 2000.
34. Dombert H, Malfuson JV, Etienne A, et al. Decision criteria for the futility of intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *ASH* 2007;2861.
35. Kantarjian H, O'Brien, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106:1090-1098.
36. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberg D. et al. Decision-making and adult quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced Myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2004;18:809-816.
37. Gardin C, Turlure P, Fagot, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy. *Blood* 2007;109:5129-5135.
38. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1989;7:1268-1274.
39. Morra E, Barosi G, Bosi A, et al. Clinical management of primary non-APL acute myeloid leukemia: a practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2009;94:102-112.
40. Chenson BD, Bennet JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of response Criteria, Treatment and Outcomes in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-4649.
41. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2009.
42. Messerer D, Engel J, Hasford J, Schaich M et al. **Impact of different post-remission strategies on quality-of-life in patients with acute myeloid leukemia.** *Haematologica* 2008;93:826-833.
43. Fiegl M, Hiddmann W, Braess Jan. Current therapeutic strategies in the management of acute myeloid leukemia. *Med Klin* 2007;102:309-316.
44. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia in older patients: The results of the United Kingdom Medical Research Council. *Blood* 2001;98:1302-1311.
45. Amadori S, Suciu S, Jehn U, et al. Use of glycosylated recombinant human G-CSF during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: Final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* 2005;106:27-34.
46. Fritsch S, Buske Ch, Wörmann B, et al. Therapy of acute myeloid leukemia for medically non-fit patients. *Mediz Klin* 2007;102:324-329.
47. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. Low-dose cytarabine versus hydroxyurea with or without retinoid acid in older patients not considered fit for intensive treatment. *Blood* 2007;104:872 (Abstract).
48. Sekeres MA. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia: state of the art and current perspectives. *Haematologica* 2008;93: 12.
49. Burnett AK, Kell WJ, Goldstone AH, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for AML patients improves disease-free survival without extra toxicity: preliminary analysis of 1115 patients in the MRC AML15 trial. *Blood* 2006;108:8a (abstract 13).
50. Mulford D. Antibody therapy for acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2008;45:104-109.
51. Eapen M, Wagner J. Transplant outcomes in acute leukemia. *Semin in Hematol* 2010;47:46-50.