

ZDRAVLJENJE AKUTNE MIELOIČNE LEVKEMIJE ODRASLIH – 5-LETNE IZKUŠNJE V UKC LJUBLJANA

TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA OF ADULTS – 5-YEARS EXPERIENCE AT UNIVERSITY CLINICAL CENTER LJUBLJANA

Uroš Mlakar

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča *V zadnjih treh desetletjih opazamo znaten napredek v zdravljenju mlajših bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML). Različne klinične raziskave dokazujejo podaljšanje preživetja bolnikov z AML, mlajših od 60 let. Do podobnega napredka v zdravljenju starejših bolnikov z intenzivno kemoterapijo v tem času ni prišlo. V klinične raziskave je vključena le manjšina starejših bolnikov, predvsem tistih v dobrem kliničnem stanju. To otežuje prenos izsledkov na ostalo populacijo. Analize neizbranih bolnikov, ki se zdravijo v posameznih centrih, so lahko dopolnilo kliničnim raziskavam. Z našo analizo smo želeli prikazati rezultate petletnega zdravljenja vseh odraslih bolnikov z AML v UKC Ljubljana.*

Rezultati *V petletnem obdobju se je v UKC Lj. zdravilo 235 bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML), od tega 14 z akutno promielocitno levkemijo (APL). Bolnike z APL smo zdravili s kombinacijo tretinoina in antraciklinskih citostatikov. V obdobju indukcije so umrli trije bolniki, pri ostalih pa je bila dosežena remisija, ki še traja. Od 221 bolnikov z neAPL vrsto AML smo zdravili 84 mlajših (< 60 let) in 81 starejših bolnikov z intenzivno kemoterapijo in 56 starejših bolnikov z neintenzivnim načinom zdravljenja. Za intenzivno zdravljenje mlajših bolnikov smo uporabili kombinacijo citostatikov DAT/DA. Pri starejših se je poleg načina DAT/DA v 36 % uporabil način zdravljenja ICE. Pri mlajših bolnikih je bil delež zgodnjih smrti 10 %, v 70 % pa smo dosegli remisijo. Po 4 letih je bilo v remisiji še vedno 56 % bolnikov, preživetje pa je bilo v tem času 53 %. Pri starejših bolnikih, ki so se zdravili z intenzivno kemoterapijo, je bila zgodnja smrtnost 27 %, 46 % bolnikov pa je doseglo remisijo. Po treh letih je bilo v remisiji še 12 % bolnikov, v tem času je bil enak tudi delež preživetja. Analiza intenzivnega zdravljenja pri starejših bolnikih ni pokazala razlik glede učinkovitosti zdravljenja z DAT/DA in z ICE. Prav tako ni bilo vidne razlike v preživetju starejših bolnikov, zdravljenih na intenziven in neintenziven način.*

Zaključki *Uspešnost intenzivnega zdravljenja mlajših bolnikov z AML pri nas je primerljiva z izsledki velikih prospektivnih raziskav. Izsledke podobnih raziskav pri starejših bolnikih zaradi visoke stopnje selekcije vključevanja bolnikov v raziskavo ni možno primerjati z izsledki zdravljenja teh bolnikov pri nas. Visok delež smrtnosti v času indukcijskega zdravljenja nas opozarja na potrebo po skrbnejši izbiri bolnikov, primernih za agresivno zdravljenje. Pri tem je potrebno upoštevati poleg starosti in značilnosti levkemije (citogenetika) tudi bolnikovo telesno zmogljivost in prisotnost drugih bolezni.*

Ključne besede *kemoterapija; AML; preživetje*

Abstract

Background *Over the last 30 years there has been significant improvement in survival of patients with acute myeloid leukemia (AML) under 60 years of age who have entered clinical trials. In older patients who have been treated with intensive chemotherapy over the same period, there was little evidence of any improvement in survival. Only minority of older patients entered trials and presumably they were in best clinical condition that is why they formed a highly selected group. Therefore analysis of unselected older patients treated in a single*

center has special value. We analyzed the outcome of treatment of adult patients with AML at the University Medical Center of Ljubljana.

Results

A retrospective study on acute myeloid leukemia (AML) patients was carried out on 235 patients treated during 5 year period. 14 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) received tretinoin and athracycline based chemotherapy. Three of these patients died during induction period and others are still in the first remission. In the group of non-APL patients 84 patients under age of 60 and 81 patients above 59 years of age received intensive chemotherapy. Non-intensive treatment was offered to 56 patients over the age of 59. Intensive chemotherapy with DAT/DA regimens was used for treatment of younger patients. Beside DAT/DA regimen 36 % percent of older patients on intensive treatment received ICE regimen. For younger patients the induction death rate and complete remission (CR) rates were 10 % and 70 % respectively. Among those who achieved CR, the disease free survival (DFS) after 4 years was 56 %. Overall survival after the same period was 53 %. For older patients on intensive chemotherapy induction death and CR rates were 27 % and 46 %. Overall survival and DFS after three years were 12 %. There was no difference in treatment efficacy between DAT/DA and ICE regimen. Subgroup analysis of older patients failed to show any difference in survival between intensive and non-intensive treatment.

Conclusions

Results of our analysis for treatment outcome of younger patients with AML are comparable to reports of acknowledged randomized trials. Patients over 59 years who had entered clinical trials formed a highly selected group which suggests that trial data are non representative of what actually happened in older patients. A high induction death rate in our group of older patients dictates the need for careful selection of older patients for intensive therapy. Patient's age, cytogenetics, performance status and comorbidities have to be considered.

Key words

chemotherapy; AML; survival

Uvod

V zadnjih treh desetletjih smo priča postopnemu napredu v zdravljenju akutne mieloidne levkemije (AML) odraslih. Današnje zdravljenje nekaterih podvrst AML pri mlajših bolnikih omogoča ozdravitev v več kot 70 %. AML je genetično heterogena bolezen. Genetična podvrsta bolezní je poleg starosti bolnika najpomembnejši napovedni dejavnik. Podatki o uspešnosti zdravljenja, kot so delež doseženih remisij, trajanje remisije in preživetje, se nanašajo na izsledke kliničnih študij in jih lahko v določeni meri preneseemo na populacijo mlajših bolnikov.¹ To ne velja za večino starejših bolnikov. Od slednjih so vključeni v klinične raziskave le tisti v najboljšem kliničnem stanju. Ker je dobra telesna zmogljivost ugoden napovedni dejavnik, gre torej za izbrano populacijo starejših bolnikov. Zato so za oceno uspešnosti zdravljenja AML kljub pomankljivostim koristne tudi analize zdravljenja v posameznih centrih, zlasti če raziskava zajame vse bolnike neglede na starost in klinično stanje.

Bolniki in metode

V obdobju od 1.1.03 do 1.1.08 smo na KO za hematologijo obravnavali 235 bolnikov z AML (126 moških in 109 žensk). Bolniki so bili glede na klasifikacijo WHO razvrščeni v 4 skupine: 32 bolnikov je imelo AML z značilnimi citogenetičnimi spremembami, 34 bolnikov AML z displazijo več celičnih vrst, 3 bolniki AML zaradi kemoterapije ali obsevanja, 162 pa je bilo

bolnikov z nekategorizirano AML.² V prvi skupini je bilo 14 bolnikov s t(15;17), 9 s t(8;21), 4 z inv(16) in 6 z nenormalnostjo 11q23. V skupini bolnikov z nekategorizirano AML levkemija v 14 primerih ni bila morfološko opredeljena, v dveh je šlo za mieloidni sarkom v preostalih 147 primerih pa je bil delež posameznih različic po klasifikaciji FAB sledeč: M0 3 %, M1 23 %, M2 21 %, M4 32 %, M5 15 %, M6 3 %, M7 1 %.³

Obravnavani bolniki so bili stari od 17 do 92 let (mediana 64 let). Delež mlajših bolnikov (starost < 60 let) je bil 41 %.

Diagnoza je bila postavljena na osnovi pregleda punktata kostnega mozga, imunofenotipizacije ter citogenetične in molekularnogenetične preiskave. Pri tem so se upoštevala diagnostična merila klasifikacije WHO (> 20 % blastov v kostnem mozgu ali krvi).² Remisija je bila opredeljena z < 5 % blastov v regenerirajočem kostnem mozgu.

Glede na izsledke genetične preiskave smo razlikovali tri napovedne skupine: skupino z nizkim tveganjem (t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17)), skupino z visokim tveganjem (-5/del(5q), -7/del(7q), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19), t(9;22) in > 3 citogenetične nenormalnosti) in skupino s srednjim tveganjem (vse ostale nenormalnosti ali normalen kariotip).^{4,5}

Bolnike z akutno promielocitno levkemijo (APL, t(15;17)) smo zdravili po španskem protokolu, ki poleg tretinoina (all-trans retinoic acid, ATRA) uporablja še citostatika idarubicin (Ida) in mitoksantron (Mito).⁶ Zdravljenje se sestoji iz kroga indukcijskega

zdravljenja (Ida + ATRA), treh konsolidacijskih krogov kemoterapije (Ida + ATRA, Mito + ATRA, Ida + ATRA) in dvoletnega vzdrževalnega zdravljenja.

Za zdravljenje mlajših bolnikov z drugimi vrstami AML (neAPL) smo uporabljali opcijo DAT v protokolu AML-10.⁷ Pri tem se v prvem krogu kemoterapije (indukcija) uporabijo Daunorubicin 3 dni, citarabin (Ara-C) 10 dni in Tiogvanin 10 dni (DAT3+10). Prvega kroga sledijo še trije konsolidacijski krogi kemoterapije: DAT3+8, MACE (aMsakrin, Ara-C, Etopozid) in MidAc (Mitoksantron, srednje doze (id) Ara-C). Zdravljenje starejših bolnikov je potekalo po protokolu AML-11 (opcija DAT).⁸ To zdravljenje se razlikuje od zdravljenja mlajših bolnikov le v konsolidacijskem delu, ki vsebuje 5 krogov manj intenzivne kemoterapije (DAT 2+5, DAT2+7, COAP, DAT2+5, COAP). V januarju 2006 je prišlo do sprememb v načinu zdravljenja. Pri obeh starostnih skupinah bolnikov se je opustila uporaba citostatika tiogvanina. Pri starejših bolnikih pa je pet krogov konsolidacije nadomestil en krog (DA3+8), ki se mu lahko doda v določenih primerih še eden (DA2+5). Poleg omenjenega načina zdravljenja starejših bolnikov so se ti v nekaterih primerih zdravili tudi s kombinacijo citostatikov Idarubicin, Citozin arabinozid in Etopozid (ICE).⁹ Za reševalno zdravljenje relapsov ali rezistence na primarno zdravljenje se je uporabljalo zdravljenje z visokimi odmerki citozin arabinozida v kombinaciji z mitoksantronom (HAM) ali fludarabinom (FLA).¹⁰⁻¹² Rezultate smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS 13. Za analizo preživetja smo uporabili Kaplan Meierjevo metodo. Preživetja v različnih skupinah smo primerjali s testom Log Rank. Zgodnjo smrt smo opredelili kot smrt, ki je nastopila do 33. dneva po začetku indukcijske kemoterapije. Trajanje remisije smo opredelili kot čas med ugotovitvijo remisije in relapsa, preživetje pa s časom od pričetka zdravljenja do smrti zaradi levkemije. Za primerjavo preživetja starejših bolnikov, ki so se zdravili na intenziven in neintenziven način, se je preživetje računalo od diagnoze bolezni dalje.

Rezultati

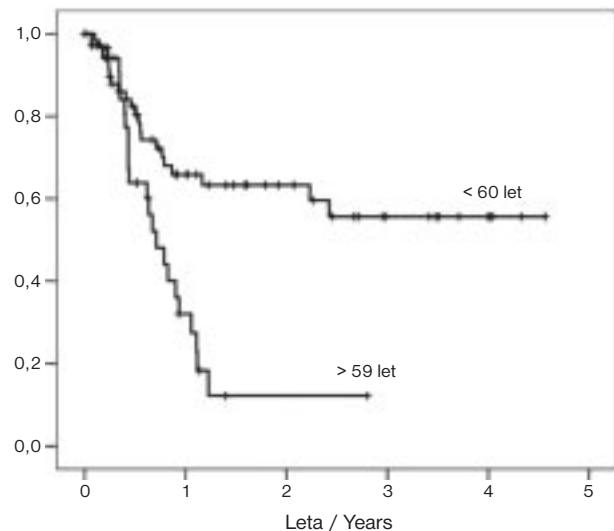
Bolniki z intenzivnim zdravljenjem

Intenzivno indukcijsko zdravljenje s citostatiki je prejelo 179 bolnikov. Ker je zdravljenje APL drugačno kot zdravljenje ostalih vrst AML, smo bolnike s to vrsto levkemije obravnavali ločeno od ostalih. Od 14 bolnikov z APL sta dva prejela le monoterapijo s tretinoinom, pri ostalih 12 je zdravljenje potekalo po španskem protokolu. V 11 primerih je bila dosežena remisija, ki še traja. Relapsov v opazovanem obdobju ni bilo. Trije bolniki so umrli v obdobju indukcijskega zdravljenja (zgodnja smrt).

165 bolnikov z drugimi oblikami AML (neAPL) smo v 134 primerih zdravili z načinom DAT/DA. Poleg načina DAT/DA se je za indukcijsko zdravljenje 29 (36 %) starejših bolnikov uporabil tudi način ICE. Dva bolnika sta za indukcijo prejela fludarabin v kombinaciji s citozin arabinozidom (FLA).¹¹ Kot del konsolidacijskega zdravljenja smo v 1. remisiji napravili pri 12 bolni-

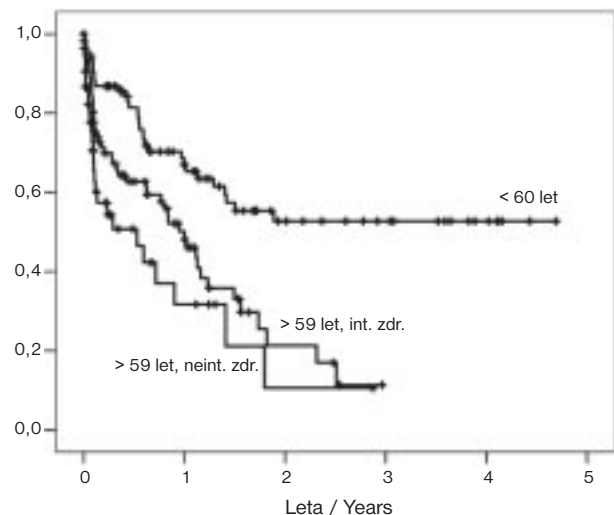
kih avtologno, pri 20 pa alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic (TKMC). Pri enem bolniku je bila napravljena alogenična TKMC v 2. remisiji. Pri petih bolnikih pa se je alogenična TKMC uporabila za reševalno zdravljenje rezistentne bolezni.

Delež zgodnjih smrti med 165 bolniki z neAPL je bil 18 %. Pri mlajših bolnikih je bil ta delež 10 %, pri starejših pa 27 %. V skupini starejših bolnikov je bil delež zgodnjih smrti glede na način zdravljenja 18 % pri DAT, 14 % pri DA in 46 % pri načinu ICE. Remisijo je doseglo 70 % mlajših bolnikov in 46 % starejših bolni-



Sl. 1. Vpliv starosti na trajanje remisije pri bolnikih z AML, ki so se zdravili z intenzivno kemoterapijo.

Figure 1. Event free survival of AML patients on intensive chemotherapy according to age.



Sl. 2. Krivulje preživetja mlajših bolnikov z intenzivnim zdravljenjem, starejših bolnikov z intenzivnim zdravljenjem in skupine starejših bolnikov z neintenzivnim zdravljenjem.

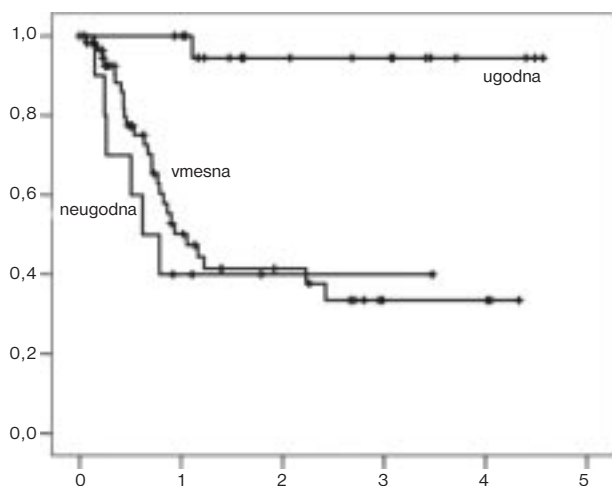
Figure 2. Survival of patients under 60 and over 59 treated with intensive chemotherapy and patients over 59 with non-intensive chemotherapy.

kov. Deleža remisij pri bolnikih, ki so preživelih prvih 33 dni po začetku kemoterapije, sta bila 78 % za mlajše bolnike in 63 % za starejše bolnike. V treh terapevtskih podskupinah starejših bolnikov so bili na isti način izračunani deleži remisij 60 % za DA, 71 % za DAT 53 % za podskupino ICE. Trajanje remisije in preživetje sta bila pri mlajših bolnikih daljša kot pri starejših ($p < 0,01$).

Po 4 letih je bilo v skupini mlajših v remisiji še 56 % bolnikov, preživetje pa je bilo 53 %. Deleža remisij in preživetje pri starejši bolnikih sta bila po treh letih 12 %.

Način zdravljenja v skupini starejših bolnikov ni vplival na trajanje remisije. Analiza preživetja pa je pokazala krajše preživetje v skupini, ki se je zdravila po načinu ICE. Z izključitvijo bolnikov z zgodnjo smrtjo iz analize te razlike v preživetju ni bilo več.

Napovedni vpliv citogenetike smo ocenili pri 137 bolnikih z AML. Trajanje remisije je bilo značilno daljše v citogenetski skupini z nizkim tveganjem. Razlik v trajanju remisije med skupino s srednjim in visokim tveganjem ni bilo (Sl. 3). Vse tri citogenetske skupine pa so se razlikovale glede preživetja. Trajanje preživetja se je krajšalo od skupine z nizkim tveganjem proti skupini z visokim tveganjem.



Sl. 3. Trajanje remisije pri bolnikih z AML, zdravljenih z intenzivno kemoterapijo glede na tri citogenetske prognostične skupine.

Figure 3. Event free survival of AML patients on intensive chemotherapy according to cytogenetic prognostic groups.

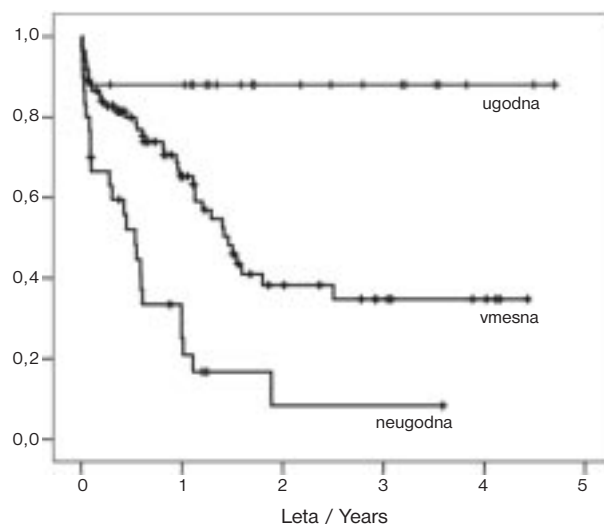
Bolniki z neintenzivnim zdravljenjem

Zdravljenje z nizkimi odmerki citostatikov ali samo simptomatsko zdravljenje se je izvajalo pri 56 bolnikih, starih nad 59 let. Povprečna starost v tej skupini je bila višja kot v skupini starejših bolnikov z intenzivnim zdravljenjem ($p < 0,01$ Mann Whitney test). Trajanje preživetja te skupine bolnikov (mediana 6 mesecev) se ni statistično razlikovalo od preživetja starejših bolnikov, ki so se zdravili z intenzivno kemoterapijo (mediana 11 mesecev).

Razpravljanje

Čeprav sodobno zdravljenje APL s tretinoinom in antraciklinskim citostatikom omogoča ozdravitev v visokem odstotku, je to zdravljenje v približno 25 % neuspešno zaradi zgodnjih smrti in relapsov.¹⁵ Kljub majhnemu številu obravnavanih bolnikov in kratkem času opazovanja so naši izsledki primerljivi z navedki iz literature.

Temelj indukcijskega zdravljenja mlajših bolnikov z ne-APL sta citostatika daunorubicin in citarabin. Pogosto se uporabi še tretje zdravilo, navadno tiogvanin ali etopozid, vendar čvrstih dokazov o prednosti dodajanja tretjega zdravila ni. Z indukcijskim zdravljenjem se doseže remisija v 75–80 %.^{7, 14} Omenjeni podatki se nanašajo na izsledke prospektivnih raziskav, v katere navadno niso vključeni bolniki v slabem kliničnem stanju. Ker tovrstne selekcije pri nas ni bilo, je nekoliko nižji delež doseženih remisij (70 %) razumljiv. Ob upoštevanju krajšega obdobja opazovanja pri nas so naši izsledki glede deleža zgodnjih smrti, trajanja remisije in preživetja primerljivi z izsledki velike angleške prospektivne študije MRC AML 10, v kateri je bil delež zgodnjih smrti 10 %, delež remisij po 6 letih 42 % in preživetje po 6 letih 40 %.⁷ Če primerjamo izsledke zaporednih raziskav zdravljenja AML, ki so potekale pri Medical Research Council v zadnjih treh desetletjih, je pri bolnikih, mlajših od 60 let, vidno postopno daljšanje preživetja. To je odraz tako intenzivnejše kemoterapije kot boljšega podpornega zdravljenja. Podobnega izboljšanja preživetja pri starejših bolnikih, ki so jih zdravili z intenzivno kemoterapijo, v tem obdobju ni bilo. Rezultati intenzivne kemoterapije pri starejših bolnikih so slabi zaradi čezmerne toksičnosti zdravljenja in kratkega trajanja remisije. Delno so za to odgovorni dejavniki, povezani s starostjo bolnika, kot so slaba telesna



Sl. 4. Preživetje bolnikov z AML, zdravljenih z intenzivno kemoterapijo glede na tri citogenetske prognostične skupine.

Figure 4. Survival of AML patients on intensive chemotherapy according to cytogenetic prognostic groups.

zmogljivost, spremembe farmakodinamike in okvare organov zaradi soobolevnosti. Poleg tega pa so prisotni tudi negativni dejavniki, povezani z biologijo bolezni, pogostejša sta sekundarna AML in prognostično neugoden kariotip. Pomen citogenetike za napoved preživetja potrjujejo tudi naši izsledki.

Kar se tiče zdravljenja starejših bolnikov, je tudi naša analiza potrdila, da je zdravljenje nezadovoljivo (kratkotrajna remisija in preživetje). Visok delež smrti (27 %) v obdobju indukcije govori v prid preveliki toksičnosti kemoterapije in slabem prenašanju okužb teh bolnikov. Zaenkrat še nimamo dovolj občutljivih kazalcev, ki nam bi omogočili izbiro starejših bolnikov, primernih za intenzivno zdravljenje.

Primerjava dveh načinov zdravljenja starejših bolnikov pri nas je sicer pokazala krajše preživetje v skupini ICE, vendar je to posledica večjega deleža zgodnjih smrti v tej skupini. Povečano zgodnjo umrljivost si razlagamo z višjo starostjo in slabšim kliničnim stanjem bolnikov, ki smo jih zdravili z načinom ICE. Razlik v preživetju ni bilo, če smo iz analize izključili bolnike, ki so umrli v obdobju indukcijskega zdravljenja. Ker hkrati ni bilo razlik v trajanju remisije, menimo, da sta oba načina zdravljenja enako učinkovita. Zaradi že uvodoma omenjene visoke stopnje selekcije pri vključevanju starejših bolnikov z AML v prospektivne raziskave, izsledki teh ne zrcalijo stanja v celotni populaciji. Realnejše stanje je pokazala analiza 2657 uporabnikov ameriškega zdravstvenega zavarovanja Medicare, starih nad 65 let.¹⁵ Mediana preživetja je bila 2 meseca in 2-letno preživetje 6 %. Le 30 % bolnikov se je zdravilo s kakršno koli vrsto intravenske kemoterapije. V naši skupini starejših bolnikov z AML nismo opazili statistično značilne razlike v preživetju med bolniki na intenzivnem in bolniki brez takega zdravljenja. Delni razlog za odsotnost te razlike je lahko v neustrezni sestavi prve skupine. V to skupino niso bili vključeni samo bolniki, ki so prejeli intenzivno kemoterapijo takoj ob ugotovitvi bolezni, temveč tudi bolniki, ki so se prej zdravili določen čas na neintenziven način. Podobno kot pri nas tudi randomizirana raziskava Tillyja in sodelavcev ni pokazala razlik v preživetju med intenzivnim indukcijskim zdravljenjem in zdravljenjem z nizkimi odmerki citarabina.¹⁶ Na drugi strani pa je raziskava EORTC pokazala daljše preživetje pri bolnikih z intenzivno indukcijsko kemoterapijo v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili na neintenziven način.¹⁷ Te razlike so posledica nerešene odgovora na vprašanje, kako razlikovati bolnike, ki bodo imeli korist od intenzivnega zdravljenja, od tistih, ki jim bo to zdravljenje skrajšalo življenje ali poslabšalo kakovost življenja. Napredek v zdravljenju starejših bolnikov z AML lahko pričakujemo z odkritjem novih, manj toksičnih zdravil in z izdelavo bolj objektivnih meril za izbor bolnikov, primernih za intenzivno zdravljenje. Pomembno vlogo imajo tudi dejavnosti za izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja starejše populacije in s tem zmanjšanje števila pridruženih bolezni, ki prav tako zmanjšujejo uspešnost zdravljenja AML.

Literatura

1. Stiller CA, Benjamin S, Cartwright RA, Clough JV, Gorst DW, Kroll ME, et al. Patterns of care and survival for adolescents and young adults with acute leukaemia - a population-based study. *Br J Cancer* 1999; 79: 658-65.
2. Brunning RD, Matutes E, Harris NL, Flandrin G, Vardiman J, Bennett J, et al. Acute myeloid leukemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphatic Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p 77-107.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 620-5.
4. Lowenberg B. What has genetics to offer to the management of AML. *Hematol J* 2003; 4 suppl 3: 146-8.
5. Mrozek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes and prognosis in adult acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 169-77.
6. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, González M, Díaz-Medavilla J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 3015-21.
7. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). *Blood* 1997; 89: 2311-8.
8. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1302-11.
9. Leoni F, Ciolli S, Giuliani G, Pascarella A, Caporale R, Salti F, et al. Attenuated-dose idarubicin in acute myeloid leukaemia of the elderly: pharmacokinetic study and clinical results. *Br J Haematol* 1995; 90: 169-74.
10. Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, Ludwig WD, Mertelsmann R, Donhuijsen-Ant R, et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone: a highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1987; 69: 744-9.
11. Visani G, Tosi P, Zinzani PL, Manfroi S, Ottaviani E, Testoni N, et al. FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia* 1994; 8: 1842-6.
12. Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther* 2006; 13: 389-93.
13. Lo Coco F, Ammatuna E, Sanz MA. Current treatment of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 289-91.
14. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23.
15. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1597-603.
16. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prisé PY, Tertian G, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990; 8: 272-9.
17. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization of Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1268-74.