

## Zdravljenje akutne mieloične levkemije odraslih v obdobju 2008–2011 v UKC Ljubljana

Treatment of acute myeloid leukemia in adults in the period 2008–2011 at the University medical centre Ljubljana

Uroš Mlakar

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

### Korespondenca/ Correspondence:

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

### Ključne besede:

kemoterapija, AML,  
preživetje

### Key words:

chemotherapy, AML,  
survival

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81 supl 2: II-21–6

Prispelo: 10. apr. 2012,  
Sprejeto: 14. maj 2012

### Izvleček

**Izhodišča:** Retrospektivne analize neizbranih bolnikov, ki se zdravijo v posameznih centrih, omogočajo oceno uspešnosti zdravljenja v realnem svetu zunaj nadzorovanih umetno ustvarjenih razmer kliničnih raziskav in so lahko dopolnilo tem raziskavam. Z našo analizo smo želeli prikazati rezultate štiriletnega zdravljenja vseh odraslih bolnikov z akutno mieloično levkemijo (AML) v UKC Ljubljana.

**Rezultati:** V obdobju 2008–2011 smo zdravili 222 bolnikov z AML, od tega 19 bolnikov z akutno promielocitno levkemijo (APL). Bolnike z APL smo zdravili s kombinacijo tretinoina in antraciklinskih citostatikov. V obdobju indukcije so umrli štirje bolniki, pri ostalih je bila dosežena molekularna remisija, ki še traja.

Med 203 bolniki z neAPL vrsto AML smo 129 bolnikov (76 mlajših, 53 starejših od 59 let) zdravili intenzivno s kemoterapijo. Za neintenziven način zdravljenja smo se odločili pri 74 bolnikih. Pri intenzivnem zdravljenju smo v prvem krogu kemoterapije (indukcija) uporabljali kombinacijo daunorubicina in citarabina (DA3+10). Čas od ugotovitve bolezni do začetka intenzivnega zdravljenja je bil pri mlajših bolnikih v 22 % več kot pet dni. Delež zgodnjih smrti (< 33 dni po začetku kemoterapije) je bil 12 % pri mlajših in 19 %, pri starejših bolnikih. Remisijo smo dosegli v 67 % pri mlajših in v 47 % pri starejših bolnikih. Preživetje mlajših bolnikov ni bilo statistično pomembno različno od starejših bolnikov. Ocenjena mediana celotnega preživetja (OS) in

preživetja brez relapsa (RFS) je bila 13 oziroma 12,5 mesecev. Delež bolnikov s triletnim preživetjem je bil 31 %.

36 bolnikov smo zdravili z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). V 10 primerih je bila PKMC indukcijsko zdravljenje. Remisijo smo dosegli pri polovici bolnikov. Od 8 umrlih bolnikov sta samo dva živela več kot eno leto. PKMC smo kot del konsolidacijskega zdravljenja izvedli pri 26 bolnikih. AML se je ponovila v štirih primerih. Umrlo je 10 bolnikov (38 %). Le v dveh primerih je bil vzrok smrti relaps.

V skupini bolnikov na zdravljenju z majhnimi odmerki citostatikov ali samo simptomatsko je bilo le 7 bolnikov, mlajših od 60 let. Ocenjeno dvoletno preživetje je bilo 13 %.

**Zaključki:** Delež doseženih remisij pri nas je podoben izsledkom kliničnih raziskav. Za verodostojno oceno preživetja je verjetno čas opazovanja prekratek. Med ukrepe, ki bi izboljšali uspešnost zdravljenja, sodijo: pri sumu na APL takojšnje zdravljenje s tretinoinom že v regionalni bolnišnici, skrajšanje časa med diagnozo in pričetkom zdravljenja pri mladih bolnikih pod 5 dni, skrbnejša analiza z bolnikom in z boleznijo povezanih dejavnikov pri odločitvi za način zdravljenja.

### Abstract

**Background:** Retrospective analyses of unselected patients with acute myeloid leukaemia (AML), treated at individual centres, provide an estimate

of treatment success in real world, in contrast to artificially designed conditions in clinical trials. We analysed the treatment outcome of adult patients with AML at the University Medical Centre of Ljubljana over the last four years.

**Results:** From year 2008 to 2011, 222 patients with AML were treated at our centre. Out of the 222 treated patients, 19 patients had acute promyelocytic leukaemia (APL) and they received a combination of tretinoin and anthracycline based chemotherapy. Four patients died in the period of induction therapy, while the remaining patients reached molecular remission, which still lasts.

In the group of 203 non-APL patients, 129 patients (of these 76 younger and 53 older than 59 years) received intensive chemotherapy. Non-intensive treatment was given to 74 patients. The intensive treatment included daunorubicin-cytarabine-based induction therapy (DA<sub>3</sub>+10). In 22 % of younger patients the time from diagnosis to the beginning of intensive treatment lasted more than 5 days. The percentage of early deaths (less than 33 days after the beginning of treatment) was 12 % for younger, and 19 % for older patients. The remission rate was 67 % in younger and 47 % in older patients. The estimated median

of overall survival was 13 months and relapse-free survival was 12.5 months. Three-year survival rate was 31 %.

Allogeneic stem-cell transplantation was performed in 36 patients; in 10 of these patients transplantation was induction treatment. Remission was achieved in a half of the patients, 8 patients died and of these only 2 survived more than a year. Allogeneic stem cell transplantation was a part of consolidation treatment in 26 patients. In four cases AML relapsed and 10 patients died (38 %). Relapse of the disease was the cause of death in two cases only.

**Conclusions:** The remission rate in our study is comparable with the reports of several randomized trials. For survival analysis, if we are critical, the duration of follow-up in our study might be too short. Suggested measures for the improvement of treatment outcome are: once a diagnosis of APL is suspected, treatment with tretinoin (and blood products) should be started immediately, in younger patients with AML the time from diagnosis to treatment initiation should be under 5 days, patient-specific and leukaemia-associated factors should be analysed carefully before the treatment decisions, especially in older patients.

## Uvod

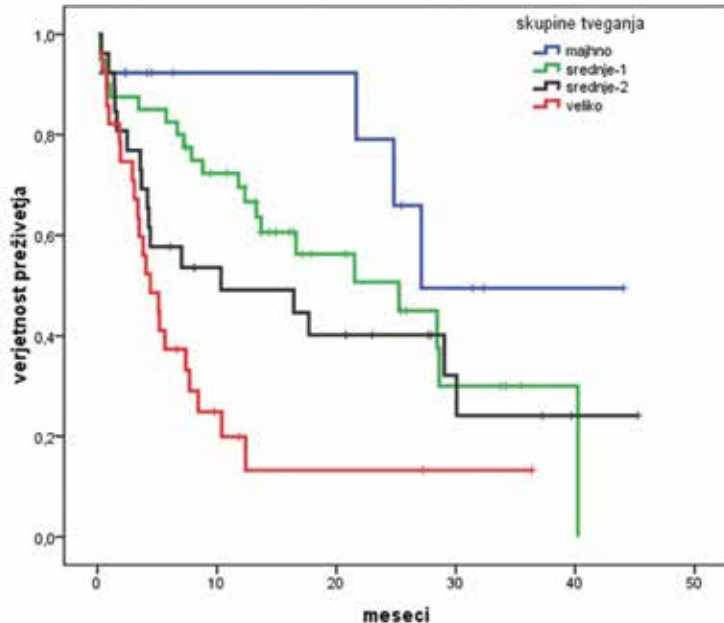
Kljub postopnemu napredku v zdravljenju akutne mieloične levkemije (AML) odraslih je napoved izida zlasti starejših bolnikov slaba. Izjema je akutna promielocitna levkemija (APL), pri kateri > 75 % bolnikov ozdravi, če jih zdravimo s kombinacijo antraciklinskega citostatika in tretinoina. Za druge vrste AML je standardni način začetnega zdravljenja kombinacija citarabina z antraciklinskim citostatikom. Približno 70–80 % bolnikov, mlajši od 60 let, doseže remisijo, vendar se pri večini bolezen ponovi in le 40–50 % jih preživi 5 let.<sup>1</sup> Starejši bolniki z dobro telesno zmogljivostjo dosežejo remisijo le v 40–45 %, ozdravitev pa v manj kot 10 %. Mediana preživetja je pod letom dni.<sup>2</sup> Ti podatki se nanašajo na izsledke kliničnih študij, kjer obstaja določena selekcija pri vključevanju bolnikov v raziskavo. Bliže realnosti so kljub pomanjkljivostim retrospektivne analize neizbrane populacije. Z našo analizo smo želeli prikazati rezultate

štiriletnega zdravljenja vseh odraslih bolnikov z AML v UKC Ljubljana.

## Bolniki in metode

V obdobju 2008–2011 smo na KO za hematologijo obravnavali 222 bolnikov z AML (113 moških in 109 žensk). Bolniki so bili stari od 19 do 97 let (mediana 63 let). Delež mlajših bolnikov (starost < 60 let) je bil 44 %. Glede na klasifikacijo SZO so bili bolniki razvrščeni v naslednje skupine: 30 bolnikov v AML s ponavljalnimi se genetičnimi nenormalnostmi (19 s t(15;17), trije s t(8;21), trije s t(6;9), dva s t(16;16), dva s t(9;11) in eden s t(3;3)), 43 bolnikov v AML z MDS sorodnimi spremembami (AML-MDS), 132 bolnikov v AML brez dodatne opredelitve (AML-BDO), 13 bolnikov v AML v zvezi z zdravljenjem (T-AML), trije bolniki so imeli akutno levkemijo nejasne vrste in eden mieloični sarkom.<sup>3</sup>

Predhodno krvno bolezen je imelo 27 bolnikov; v 19 primerih mielodisplastični



**Slika 1:** Preživetje bolnikov z AML, zdravljenih z intenzivno kemoterapijo, glede na genetične prognostične skupine:<sup>6</sup> majhno tveganje, srednje-1, srednje-2 in veliko tveganje (test log rank,  $p < 0,001$ ).

sindrom (MDS) in v osmih primerih nelevkemično mieloproliferativno novotvorbo (MPN). Le sedem bolnikov v tej skupini je bilo mlajših od 60 let.

Diagnoza je bila postavljena na osnovi pregleda punktata kostnega mozga, imunofenotipizacije ter citogenetične in molekularnogenetične preiskave. Pri tem so se upoštevala diagnostična merila klasifikacije SZO (> 20 % blastov v kostnem mozgu ali krvi).<sup>3</sup> Remisija je bila opredeljena z < 5 % blastov v regenerirajočem kostnem mozgu.

Bolnike z APL ( $t(15;17)$ , PML-RARA) smo obravnavali ločeno od bolnikov z drugimi vrstami AML (neAPL). Glede na število levkocitov (L) in trombocitov (Tr) smo bolnike z APL razvrstili v tri napovedne skupine: majhno tveganje ( $L \leq 10 \times 10^9/L$  in  $Tr > 40 \times 10 \times 10^9/L$ ), srednje tveganje ( $L \leq 10 \times 10^9/L$  in  $Tr \leq 40 \times 10 \times 10^9/L$ ), veliko tveganje ( $L > 10 \times 10^9/L$ ).<sup>4</sup> Bolnike z APL smo zdravili po španskem protokolu, ki poleg tretinoina (all-trans retinoic acid, ATRA) uporablja še citostatika idarubicin (Ida) in mitoksantron (Mito).<sup>5</sup> Zdravljenje se sestoji iz kroga indukcijskega zdravljenja (Ida + ATRA), treh konsolidacijskih krogov kemoterapije (Ida + ATRA, Mito + ATRA, Ida + ATRA) in dveletnega vzdrževalnega zdravljenja. Pri bolnikih z visokim tveganjem prvi in tretji konsolidacijski krog vsebujeta dodatno še citarabin.

Bolnike z neAPL smo glede na izsledke citogenetike in molekularne genetike razvrstili v štiri genetične napovedne skupine: majhno tveganje ( $t(8;21)$  RUNX1-RUNX1T1;  $inv(16)$  ali  $t(16;16)$  CBFβ-MYH11; normalna citogenetika z mutiranim NPM1 brez FLT3-ITD), srednje-1 tveganje (normalna citogenetika z: mutiranim NPM1 in FLT3-ITD; nemutiranim NPM1 in FLT3-ITD; nemutiranim NPM1 brez FLT3-ITD), srednje-2 tveganje ( $t(9;11)$  MLLT3-MLL; citogenetične nenormalnosti, ki niso uvrščene v majno ali veliko tveganje), veliko tveganje ( $inv(3)$  ali  $t(3;3)$  RPN1-EVI1;  $t(6;9)$  DEK-NUP214;  $t(v;11)(v;q23)$  preurejen MLL; -5 ali  $del(5q)$ ; -7;  $abn(17p)$ ; kompleksen kariotip ( $\geq 3$  nenormalnosti)).<sup>6</sup>

Za intenzivno zdravljenje smo v prvem krogu kemoterapije (indukcija) uporabljali kombinacijo DA<sub>3+10</sub> (Daunorubicin 50mg/m<sup>2</sup> 3 dni, Ara-C (citarabin) 100mg/m<sup>2</sup>/12<sup>h</sup> 10 dni). Prvemu krogu pri mlajših bolnikih so sledili še trije konsolidacijski krogi kemoterapije: DA<sub>3+8</sub>, MACE (Amsakrin 100 mg/m<sup>2</sup>/dan, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/dan, Etopozid 100 mg/m<sup>2</sup>/dan vse 5 dni) in MidAc (Mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>/dan 5 dni, srednje doze (id) Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/12<sup>h</sup> 3 dni). Zdravljenje starejših bolnikov se je razlikovalo od zdravljenja mlajših bolnikov v konsolidaciji. Ta pri starejših bolnikih vsebuje le dva kroga (DA<sub>3+8</sub> in DA<sub>2+5</sub>). Število konsolidacijskih krogov je bilo manjše od prej navedenih, če smo se odločili za alogenično presaditev KMC v prvi remisiji. Za reševalno zdravljenje relapsov ali odpornosti na primarno zdravljenje se je uporabljalo zdravljenje z visokimi odmerki citarabina v kombinaciji z mitoksantronom (HAM) ali fludarabinom (FLA).<sup>7-9</sup>

Rezultate smo analizirali s pomočjo statističnega programa SPSS 16. 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. Preživetje brez ponovitve (relaps-free survival, RFS) smo opredelili kot čas med ugotovitvijo remisije in relapsa ali smrti, preživetje (overall survival, OS) pa s časom od pričetka zdravljenja do smrti. Za oceno

preživetja starejših bolnikov, ki so se zdravili na neintenziven način, se je preživetje računalo od diagnoze bolezni dalje. Incidenca AML za Slovenijo in ljubljansko zdravstveno regijo smo izračunali glede na stanje prebivalstva leta 2009.

## Rezultati

Incidenca AML v ljubljanski zdravstveni regiji v starostnem obdobju 20–59 let je bila 2,2/100.000/leto, za starost nad 59 let pa 11/100.000 leto. V Sloveniji je bila incidenca AML v starosti 20–59 let 2/100.000/leto.

Med 19 bolniki z APL jih je bilo 15 mlajših (< 60 let). Glede na število levkocitov in trombocitov v krvi je osem bolnikov sodilo v ugodno, pet v srednjo in šest v neugodno napovedno skupino. V obdobju indukcijskega zdravljenja so umrli štirje bolniki (2–17 dni po ugotovitvi APL). Vzroki smrti so bili: možganska krvavitev, akutni miokardni infarkt, DIK z pljučnico, influenza s pljučnico. Pri ostalih bolnikih je bila dosežena molekularna remisija, ki še traja.

V skupini 203 bolnikov z drugimi vrstami AML (neAPL) smo glede na izsledke genetičnih preiskav 15 bolnikov razvrstili v skupino z majhnim tveganjem, 47 v skupino s srednjim-1, 33 v skupino s srednjim-2 in 42 bolnikov v skupino z velikim tveganjem. Pri 66 bolnikih zaradi pomanjkanja podatkov genetska skupina ni bila določena.

Intenzivno indukcijsko zdravljenje je prejelo 129 bolnikov (76 mlajših, 53 starejših). Čas od ugotovitve bolezni do začetka intenzivnega zdravljenja je bil pri mlajših bolnikih v 22 %  $\geq 5$  dni (v 12 %  $\geq 10$  dni). Delež zgodnjih smrti (< 33 dni po začetku kemoterapije) med 129 bolniki je bil 15 %. Pri mlajših bolnikih je bil ta delež 12 %, pri starejših pa 19 %. Remisijo je doseglo 67 % mlajših in 47 % starejših bolnikov. Rezistentno bolezen smo ugotovili v 20 % pri mlajših in v 36 % pri starejših bolnikih. Preživetje bolnikov glede na štiri citogenetične napovedne skupine se je krajšalo od skupine z majhnim tveganjem proti skupini z velikim tveganjem. (Slika 1)

Pri bolnikih z intenzivnim zdravljenjem je bila ocenjena mediana celokupnega preživetja (OS) in preživetja brez relapsa (RFS)

14 oziroma 12 mesecev. Delež bolnikov s triletnim preživetjem je bil 31 %, delež bolnikov s preživetjem brez relapsa pa 30 %. Preživetje mlajših bolnikov ni bilo statistično pomembno različno od starejših bolnikov. (Slika 2)

36 bolnikov smo zdravili z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC) (nesorodna PKMC 22 bolnikov, sorodna PKMC 14 bolnikov). V 10 primerih je bila PKMC indukcijsko zdravljenje (6 bolnikov v 1. relapsu, 3 bolniki z odporno boleznijo, en bolnik v dolgotrajni aplaziji po indukcijski kemoterapiji). PKMC smo kot del konsolidacijskega zdravljenja izvedli pri 26 bolnikih (pri 20 v prvi in pri 6 v drugi remisiji). Pri polovici bolnikov, pri katerih je bila PKMC indukcijsko zdravljenje, smo dosegli remisijo. Pri enem se je bolezen kasneje ponovila. V času analize sta živa le dva bolnika. Od 8 umrlih bolnikov sta samo dva živela več kot eno leto. Med 26 bolniki s presaditvijo KMC v remisiji se je AML ponovila v 4 primerih. Umrlo je 10 bolnikov (38 %). Le v dveh primerih je bil vzrok smrti relaps.

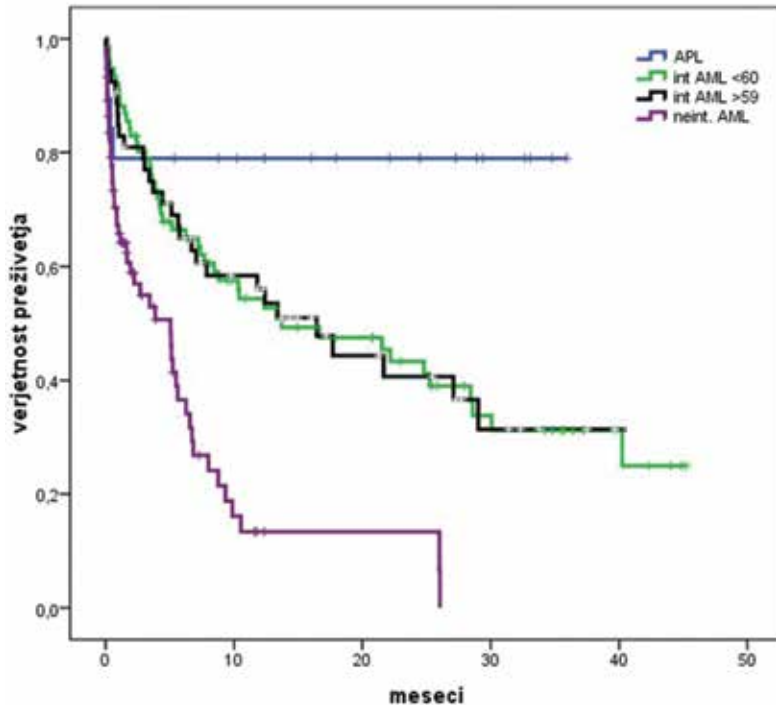
Za neintenzivno zdravljenje smo se odločili pri 74 bolnikih. V tej skupini je bilo le sedem bolnikov mlajših od 60 let. Bolnike smo zdravili z majhnimi odmerki citostatikov, hipometilacijskimi zdravili ali pa samo simptomatsko. Mediana preživetja in ocenjeno dvoletno preživetje sta bila 5 mesecev oziroma 13 %.

## Razpravljanje

AML sodi med manj pogoste novotvorbe. Incidenca narašča s starostjo. Ker se v UKC Ljubljana izvaja intenzivno zdravljenje odraslih z AML za celo državo, nam to omogoča oceno incidence v Sloveniji v starostnem obdobju 20–59 let. Ta je 2/100.000/leto. V starostni skupini nad 55 let smo lahko ocenili incidenco le v ljubljanski regiji. Ta je petkrat večja kot v skupini 20–59 let.

APL je sorazmerno redka vrsta akutne levkemije. Za razliko od ostalih AML incidence ne narašča s starostjo, temveč je od adolescence do 60. leta konstantna, nato pa se zmanjšuje.<sup>10</sup> Sodobno zdravljenje APL s tretinoinom in antraciklinskimi citostatiki omogoča ozdravitev nad 70 % bolnikov, kar





**Slika 2:** Krivulje preživetja bolnikov z akutno promielocitno levkemijo (APL), mlajših bolnikov z neAPL in intenzivnim zdravljenjem (int AML < 60), starejših bolnikov z neAPL in intenzivnim zdravljenjem (int AML > 59) in skupine bolnikov z neAPL na neintenzivnem zdravljenju (neint AML).

potrjujejo tudi naši izsledki (neprekinjena molekularne remisije v 79 %). Najpogostejši vzrok za neuspešno zdravljenje so krvavitve v možgane in pljuča zaradi koagulopatije v obdobju pred in med indukcijskim zdravljenjem. To zgodnjo umrljivost lahko zmanjšamo le s takojšnjim ukrepanjem. Če pri bolniku glede na krvno sliko ali hudo koagulopatijo posumimo na APL, ne čakamo na molekularnogenetične preiskave, temveč takoj pričnemo zdravljenje z tretinoinom in hkrati s krvnimi pripravki vzdržujemo trombocite nad  $30\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$  in fibrinogen nad  $1\text{--}1,5 \text{ g/L}$ .

Uspešnost zdravljenja neAPL je različna in odvisna od dejavnikov v zvezi z bolnikom (komorbidnosti, bolnikova starost, bolnikova telesna zmogljivost) in značilnostmi AML. Z bolnikom povezani dejavniki nam služijo za oceno tveganja za intenzivno zdravljenje (zgodnja ali z zdravljenjem povezana umrljivost). Z AML povezani dejavniki pa napovedujejo občutljivost oziroma odpornost na zdravljenje in s tem uspešnost zdravljenja (delež remisij, preživetje, pogostost relapsov). Med najpomembnejšimi tovrstnimi dejavniki so genetske spremembe v levkemičnih celicah. Te so običajno tudi vodilo za izbor poindukcijskega zdravljenja, npr. alogenična PKMC za bolnike v genetični

skupini z velikim tveganjem. Slabo prognozo imajo tudi bolniki s sekundarno AML (T-AML in AML s predhodno krvno boleznijo). Pri nas je bila mediana preživetja za bolnike z neugodno citogenetiko in sekundarno levkemijo 4–5 mesecev.

Z indukcijskim zdravljenjem se pri mlajših bolnikih doseže remisija v 60–80 %.<sup>7,14</sup> 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 (66 %) razumljiv. Kar se tiče deleža remisij, so izsledki podobni naši analizi izpred štirih let.<sup>11</sup> Pač pa ugotavljamo v sedanji analizi zmanjšanje zgodnje umrljivosti pri starejših bolnikih (od 26 % na 18 %). Preživetje in preživetje brez ponovitve je zaradi kratkega časa spremljanja bolnikov težko ocenjevati. V primerjavi z izsledki v študiji izpred štirih let sta obe vrsti preživetja tokrat krajši. Verjetno je vzrok pomanjkanje podatkov o datumu smrti v predhodni študiji pri bolnikih, ki so bili premeščeni v področno bolnišnico in se niso vrnili na kontrolni pregled. Pri analizi preživetja so bili ti podatki okrnjeni. Ker so to običajno bolniki s kratkim preživetjem, pri katerih intenzivno zdravljenje ne prihaja več v poštev, je izračun preživetja lažno večji. Tej pomanjkljivosti smo se tokrat izognili s pridobitvijo podatkov iz regionalnih bolnišnic.

Med napovedne dejavnike pri mlajših bolnikih sodi tudi čas od diagnoze do začetka zdravljenja. Če je ta čas 5 dni ali več, je preživetje krajše.<sup>12</sup> Te povezave pri starejših bolnikih niso ugotovili. Pri nas je petina mlajših bolnikov preseгла omenjeni čas med diagnozo in zdravljenjem. Remisija po indukcijski kemoterapiji je prvi pogoj na poti k dolgemu preživetju. Za bolnike, ki ne dosežejo remisije (primarna rezistenca), je alogenična PKMC edini način zdravljenja, s katerim petina doseže dolgo preživetje.<sup>13</sup> Alogenična PKMC je tudi način konsolidacijskega zdravljenja v prvi remisiji za bolnike z velikim ali srednjim tveganjem. Pri bolnikih z majhnim tveganjem se za to zdravljenje odločimo v drugi remisiji. Večina presaditev pri nas je bila napravljena v prvi remisiji. Štiridesetodstotna umrljivost je bila

v večini primerov povezana z zapleti po presaditvi in ne s ponovitvijo bolezni.

## Zaključek

Delež doseženih remisij pri nas je poudoben izsledkom kliničnih raziskav. Za verodostojno oceno preživetja je verjetno čas opazovanja prekratek. Ocenjujemo, da lahko uspešnost zdravljenja še izboljšamo s skrbno oceno napovednih dejavnikov, povezanih z levkemijo in bolnikom. Verjetno so od slednjih podcenjene pridružene bolezni (komorbidnost). To velja predvsem pri odločanju za način zdravljenja pri starejših bolnikih. Pri mlajših bolnikih je potrebno skrajšati čas od diagnoze do začetka zdravljenja. Pomembno je tudi zgodnje odkrivanje odpornosti na zdravljenje in iskanje ustreznega darovalca KMC. Eden od pogojev za zmanjšanje okužb v obdobju aplazije je tudi ustrezna infrastruktura (enoposteljne sobe pod nadtlakom in s filtriranim zrakom), ki pri nas na žalost ni optimalna.

## Literatura

1. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009; 361(13): 1249–59.
2. Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011: 43–50.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC press, 2008.
4. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood.* 2000; 96(4): 1247–53.
5. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood.* 2010; 115(25): 5137–46.
6. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010 Jan 21; 115(3): 453–74.
7. 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(3): 744–9.
8. 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(11): 1842–6.
9. 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 Sep-Oct; 13(5): 389–93.
10. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia.* 2000; 14(4): 722–6.
11. Mlakar U. Treatment of acute myeloid leukemia of adults – 5-years experience at University clinical center Ljubljana. *Zdrav Vestn.* 2008; 77:1-31-5.
12. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood.* 2009; 113(1): 28–36.
13. Fung HC, Stein A, Slovak M, O'Donnell M R, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(12): 766–71.