

Instituto de Hematología e Inmunología

ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL ANCIANO

Dra. María Teresa Milanés Roldán, Dr. Rafael Losada Buchillón, Dr. Porfirio Hernández Ramírez, Dra. Olga M. Agramonte Llanes y Dra. Edelis Rosell Monzón

RESUMEN

Se realizó una actualización sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda (LMA) en el anciano, donde se expusieron las características clínicas, morfológicas, citogenéticas y biológicas de la enfermedad. Se destaca que en los ancianos existen diferencias biológicas particulares con respecto al paciente joven, las cuales le confieren un peor pronóstico al estar relacionadas con una respuesta pobre a la quimioterapia. Del mismo modo, se relacionaron los principales factores pronósticos que afectan el éxito del tratamiento de la LMA en el anciano, entre los que se observan la edad, el estado funcional al inicio de la enfermedad, las anomalías cromosómicas y la expresión de la P- glicoproteína. Se destaca que tanto la incidencia como la mortalidad tienen una tendencia ascendente en el individuo viejo con respecto al joven, y que los resultados generales del tratamiento de la LMA en estos pacientes, son cada vez menos alentadores, pues se observa un porcentaje de remisión completa y sobrevida libre de enfermedad mucho menor que en pacientes jóvenes. Por tal motivo, se sugiere que en este tipo de pacientes debe realizarse una diferenciación terapéutica encaminada a utilizar el esquema más adecuado para lograr mejores resultados que los alcanzados hasta el momento.

DeCS: LEUCEMIA MIELOIDE/diagnóstico; LEUCEMIA MIELOIDE/epidemiología; LEUCEMIA MIELOIDE/ genética; ANCIANO.

La creencia popular de que la leucemia aguda (LMA) es una enfermedad de niños y adultos jóvenes contrasta con la realidad, pues la inmensa mayoría de los pacientes con LMA son ancianos. La edad media de incidencia es 64 años, y se ha visto que está aumenta con la edad, la cual constituye uno de los principales factores pronósticos adversos.¹⁻⁴

En los últimos 20 años, la introducción de estrategias de tratamientos más agresivos ha mejorado marcadamente el pronóstico en pacientes jóvenes, con una tasa de remisión completa (RC) de más del 80 % y sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 5 años superior al 40 %.⁵ Sin embargo, el pronóstico en pacientes ancianos tratados con quimioterapia (QMT) intensiva es aún

poco alentador, sin una mejoría significativa en la última década, donde se reportan tasas de RC de aproximadamente el 60 %, SLE a los 3 años menor del 10 % y sobrevida global media de menos de 12 meses.^{6,7}

La definición de ancianidad es difícil de determinar si se tiene en cuenta que la edad biológica puede diferir marcadamente de la cronológica. Sin embargo, se ha llegado al consenso de que el paciente anciano es aquel que tiene alrededor de 65 años.

Cada vez es menos alentador el resultado general del tratamiento de la LMA en el anciano en relación con la población general. Diferencias intrínsecas en la biología de la enfermedad, factores relacionados con el paciente (por ejemplo: la tolerancia reducida a la quimioterapia y enfermedades concomitantes), anomalías citogenéticas desfavorables y la elevada actividad de genes resistencia multidroga, pueden ayudar a explicar las diferencias en el éxito del tratamiento.⁷

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque ningún grupo de edad es inmune al desarrollo de LMA, la mayoría de los pacientes con esta enfermedad son ancianos. Se señala un mayor número de enfermos a partir de la sexta década de la vida, debido probablemente al deterioro del sistema inmune, sobre todo de la inmunidad celular, en particular la disminución de la actividad de las células citotóxicas naturales (NK), las cuales tienen una importante función en la defensa del huésped contra el cáncer, lo que se ha relacionado con la mayor incidencia de neoplasias en edades geriátricas.⁸ En el hemisferio occidental, la incidencia de la LMA se incrementa con la edad, con una incidencia estimada de 10/ 100 000, en la población anciana.⁹ Estados Unidos en

1992 tuvo una incidencia en personas de 75 años de 16/100 000, mientras que la incidencia total para todos los grupos de edades fue 2,6/100 000. Datos recientes del norte de Inglaterra indican que la incidencia en ancianos es de 6/100 000, con una tendencia a desarrollarse más en hombres que en mujeres. Esta tasa es casi 6 veces la de la población general.⁹ La mortalidad tiene una tendencia ascendente en el anciano con respecto al joven. Este incremento de la mortalidad probablemente refleja el incremento en la incidencia de la LMA en el anciano, lo cual podría ser resultado de mejores técnicas diagnósticas.⁶

Ciertos factores de riesgo han sido establecidos para el desarrollo de la LMA, como son: la exposición al benceno, la exposición a las radiaciones ionizantes y las leucemias secundarias como consecuencia de QMT previa, por otra enfermedad maligna, cuyos esquemas contienen mostaza nitrogenada cisplatino o etopóxido. Debido a que la LMA secundaria es más frecuente en el anciano y las enfermedades malignas a menudo son tratadas con estos medicamentos, la frecuencia aumentada de LMA en el anciano puede atribuirse en parte a estos riesgos iatrogénicos.⁹

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La LMA diagnosticada en pacientes ancianos difiere de la diagnosticada en pacientes jóvenes no solamente en cuanto a características específicas de la enfermedad, sino también en características relacionadas con la edad, como son: cambios fisiológicos en el funcionamiento de los órganos, disminución en la habilidad de reacción al estrés, dependencia en las actividades diarias, existencia de otras enfermedades concomitantes, la necesidad

de tomar drogas para estas enfermedades y la reducida expectativa de vida.¹⁰

Desde el punto de vista clínico, en los pacientes ancianos existen 2 diferencias esenciales: 1) alta incidencia de LMA desarrollada a partir de un síndrome mielodisplásico (SMD) y LMA trilineal sin evidencia de SMD previo; 2) pequeña proporción (10 %) de pacientes con LMA hipocelular, una variedad vista casi exclusivamente en individuos mayores de 50 años.^{11,12} En los pacientes ancianos con LMA, el estado funcional pobre al *debut* (según OMS aproximadamente 2) y la existencia de enfermedades asociadas, es mucho más frecuente que en los jóvenes.¹³ El primero de estos 2 factores constituye un conocido factor pronóstico adverso para muchos cánceres y en particular para la LMA, lo que trae como consecuencia que se excluyan muchos pacientes ancianos de los ensayos clínicos. *Exterman* y otros plantean que las patologías asociadas, aunque son comunes en los pacientes ancianos con cáncer, no están correlacionadas con el estado funcional.¹⁴ Esto sugiere que un gran número de pacientes ancianos pudieran quedar excluidos inapropiadamente de los ensayos clínicos del cáncer, y con esto se limitaría el conocimiento de nuevas modalidades terapéuticas en la población de mayor riesgo.

Está claro que el resultado general de los pacientes ancianos con leucemia es mucho peor que para jóvenes similarmente tratados con la misma enfermedad. Mientras un régimen de inducción agresivo tiene un 70 % de probabilidad de RC en una persona con LMA menor de 60 años, el mismo régimen resultará en una tasa de RC de sólo el 45 al 50 % en aquellos pacientes mayores de 60 años.^{15,16} Con quimioterapia mieloablativa o trasplante de médula ósea, el 45 % de los jóvenes adultos que logran

RC, experimentan un SLE prolongada.^{15,17} Sin embargo, sólo entre el 5 y el 15 % de los pacientes ancianos con LMA podrán lograr una SLE prolongada.¹⁸

Los adultos ancianos son muchos menos capaces de resistir los rigores de la quimioterapia agresiva. La probabilidad de mortalidad asociada con la quimioterapia de inducción es aproximadamente del 5 al 15 % en pacientes menores de 60 años, comparados con aquellos mayores de 60 años, en los que es muy elevada (25 %). La prevalencia en un tercio de estos pacientes de enfermedades concomitantes como la diabetes, la insuficiencia vascular y renal, hacen al paciente anciano menos tolerante a las infecciones que frecuentemente ocurren durante la terapia de inducción, condicionadas por la inmunosupresión que está presente en estos pacientes. El metabolismo de las drogas quimioterapéuticas puede ser retardado debido a la disminución de la función excretora renal relacionada con la edad, lo cual conduce a la exposición a niveles mayores de la droga y mayor toxicidad.^{19,20} El efecto final de estas enfermedades concomitantes es una reducida habilidad del anciano a tolerar la toxicidad de los tratamientos intensivos.

Otra explicación para las altas tasas de mortalidad en pacientes ancianos, relacionadas con el tratamiento, puede ser la característica de resistencia intrínseca de la enfermedad, que permite un aclaramiento más lento de los blastos de la sangre periférica y de la médula ósea, con el consecuente retardo en la generación de elementos hematopoyéticos normales.²¹

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

En relación con la morfología, la LMA en el anciano no muestra diferencia ninguna

comparada con los pacientes jóvenes. Varios estudios reportan las mismas tasas de subtipos FAB.²² Sin embargo, otros plantean que la frecuencia del subtipo M3 (leucemia promielocítica aguda) es mucho menor en la población anciana que en la población joven, y puede estar completamente ausente en algunas series.⁷ La frecuencia de otros subtipos es similar en los 2 grupos. La LMA secundaria es más común en los ancianos que en los pacientes jóvenes.²³

La mielodisplasia trilineal puede ser reconocida morfológicamente en el 30 % de los pacientes ancianos con LMA primaria.³ Este hallazgo, enfatiza la posibilidad de que un SDM subclínico no diagnosticado podría estar precediendo la aparición de la LMA en ancianos.¹²

Fialkow y otros encontraron que en los pacientes ancianos al *debut*, los eritrocitos y plaquetas frecuentemente derivan del clon leucémico; sin embargo, en pacientes jóvenes derivan de *stem cell* normales. Tales hallazgos explican la elevada incidencia de remisión clonal en el anciano con persistencia del clon leucémico y altas tasas de recaída.²⁴

Estudios comparativos *in vitro* de las propiedades del *stem cell* leucémico en pacientes mayores y menores de 60 años, reportan que no hay diferencias significativas en el crecimiento durante la fase-S del ciclo celular y la capacidad de autorrenovación del *stem cell* leucémico en ambos grupos.⁶

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS

Estudios recientes han permitido un mayor entendimiento de las diferencias biológicas inherentes de la LMA en el anciano comparado con la misma

enfermedad en el paciente joven. La edad representa uno de los factores pronósticos adversos más importantes en la LMA.

En los pacientes ancianos con LMA la célula maligna se origina de la transformación de un precursor más inmaduro (CD34+) que en los pacientes jóvenes, con una afectación más severa de la proliferación y la diferenciación. Los bastones de Auer son menos observados en los pacientes ancianos y son más comunes los SDM previos y los trastornos mieloproliferativos.²⁵

La LMA que se origina de desórdenes previos del *stem cell* de la médula ósea, probablemente sea más resistente a la quimioterapia debido a la alta exposición de genes resistentes a drogas como el MDR-1, los cuales le confieren un peor pronóstico en el anciano.²⁶ La expresión anormal de la proteína MSH2, implicada en la reparación de DNA desajustado y la protección genómica, se observa con mayor probabilidad en pacientes ancianos o en los que tienen tratamiento para la leucemia.²⁷ Estas características biológicas intrínsecas de la enfermedad se relacionan con una respuesta pobre a la quimioterapia.

ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS

Una de las características pronósticas más importantes para la LMA, es el *status* cromosómico al diagnóstico.⁶

Rasgos cariotípicos anormales son extremadamente comunes en la LMA. La prevalencia de anomalías citogenéticas, incluyendo la aneuploidía y las translocaciones, aparecen en el 50 % de todos los pacientes con LMA primaria, y alcanzan hasta el 87 % cuando se incluyen los pacientes con LMA secundaria.³ Suficientes datos demuestran el efecto

adverso de las aberraciones cromosómicas en las tasas de RC y en la supervivencia.²⁸ *Fenaux* y otros plantearon que el cariotipo es altamente predictivo del grado de RC después de QMT y también de la SLE.²⁹

Grimwade y otros, en un estudio realizado en 1 065 pacientes con LMA cuya edad media era 66 años, consideraron que el cariotipo es el principal factor pronóstico en esta enfermedad, y no solo tiene valor predictivo para las tasas de RC, sino también para los niveles de resistencia de la enfermedad y para el riesgo de recaída. Del mismo modo, plantearon que el patrón de anormalidades cromosómicas varía con la edad y encontraron tasas de RC superiores, menores niveles de enfermedad resistente y menor riesgo de recaída en aquellos pacientes que presentaban anormalidades cromosómicas favorables: t(15,17), t(8,21) o inv.,¹⁶ las que predicen un buen resultado al tratamiento con QMT intensiva y son más frecuentes en pacientes jóvenes que en ancianos.³⁰ En contraste, alteraciones cromosómicas de mal pronóstico, como son del 5q-/monosomía 5 y del 7-/monosomía 7, frecuentemente observadas en la mielodisplasia o en la terapia relacionada con la leucemia (particularmente si han recibido agentes alquilantes), son poco frecuentes en los jóvenes, pero muy comunes en los pacientes ancianos (más del 35 % de los casos).^{21,31} El mejor ejemplo de incidencia de anormalidades cromosómicas dependientes de la edad con un pronóstico malo en la leucemia, es la t(9;22), la cual se observa en el 1 % de niños con leucemia linfocítica aguda, pero solo en la tercera parte de los adultos con la misma enfermedad.³²

Teniendo en cuenta que el estado citogenético es un factor pronóstico importante y que el anciano está más a menudo afectado por estos cambios, estará justificado un análisis citogenético

completo en pacientes ancianos con LMA, con el fin de obtener información pronóstica.⁶

La región 5q31-33 del cromosoma 5 contiene genes que codifican proteínas involucradas en la traducción y la regulación transcripcional de señales, especialmente el factor 1 regulador del interferón y el de la respuesta 1 de crecimiento temprano. Esta región incluye genes que codifican para el factor estimulador de crecimiento de colonias hematopoyéticas granulocitomacrófagas (GM-CSF) y las interleucinas IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9, factores importantes en la supervivencia y diferenciación de las células hematopoyéticas.³³ La región 7q22 contiene genes involucrados en los mecanismos de reparación del DNA. Todo esto hace suponer que la pérdida de alguno de estos genes puede predisponer a la leucemogénesis.³³

FENOTIPO RESISTENCIA MULTIDROGA

Debido a que los regímenes de tratamiento usuales han sido infructuosos en el tratamiento de pacientes ancianos, en la última década se le ha dado una gran atención a la resistencia multidroga (MDR) como un mecanismo fundamental del fallo en el tratamiento de este grupo de pacientes. El gen MDR-1 de resistencia multidroga se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7. Está normalmente expresado en las células parenquimatosas del hígado, páncreas, suprarrenales y riñón.⁶ Codifica para una P-glicoproteína (Pgp) que atraviesa la membrana celular y funciona como una bomba de flujo ATP-dependiente.⁶

Se ha demostrado que en los ancianos existe una alta tasa de expresión de Pgp, lo cual afecta el pronóstico en estos pacientes,

ya que está significativamente asociada con bajas tasas de RC y altas tasas de resistencia de la enfermedad.²⁶

La Pgp está presente predominantemente en las células blásticas de la LMA CD34+, pero no en las células CD34-.³⁴ Debido a que las células CD34+ tienen potencial clonogénico, la resistencia multidroga en estas células puede reducir la posibilidad de obtención de la remisión.

Estudios prospectivos recientes han analizado la expresión de Pgp en pacientes ancianos con LMA,²⁶ lo que demuestra una incidencia del 71 al 73 % de expresión de Pgp en pacientes con LMA mayores de 55 años, en contraste con solo el 37 % de incidencia en pacientes jóvenes.^{26,35}

Otras proteínas de transporte no Pgp, son la proteína relacionada con la resistencia multidroga (MRP), la cual funciona como una membrana, y la proteína relacionada con el pulmón (LRP), la que parece funcionar bloqueando el transporte de drogas del citoplasma al núcleo.³⁶

Las proteínas no Pgp MRP y LRP, pueden también desempeñar una función importante en la LMA. Aunque la expresión MDR-1 parece ser similar en pacientes no tratados o en recaída, la expresión de MRP se ha encontrado aumentada en la recaída.³⁷ En un estudio prospectivo de LMA, la sobreexpresión de LRP fue fuertemente correlacionada con la edad avanzada y cariotipo de mal pronóstico.³⁷

La expresión de LRP puede afectar el pronóstico. En un estudio británico realizado en un grupo de pacientes con LMA, se encontró que la expresión de LRP y la función de la Pgp están negativamente correlacionadas con la respuesta a la QMT y la supervivencia.³⁸ En los pacientes mayores de 55 años, solo la LRP tuvo un significado predictor de la respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, esto enfatiza la importancia de considerar múltiples

características biológicas y mecanismos complejos de resistencia multidroga responsables del fallo del tratamiento en la LMA, particularmente en pacientes ancianos.⁶

El estado citogenético y la expresión de la Pgp están entre los factores pronósticos más importantes en la LMA, particularmente en el anciano, por la alta frecuencia con que se presentan alteraciones citogenéticas e incremento de la expresión de esta glicoproteína en este grupo de edad.⁶

FACTORES PRONÓSTICOS

A pesar de los avances en el conocimiento de las características biológicas y clínicas de la LMA en pacientes ancianos, el pronóstico de estos pacientes continúa siendo pobre. Estudios recientes han demostrado tasas de supervivencia a los 5 años inferiores en pacientes mayores de 55 años comparadas con las de pacientes menores de 55 años. Para pacientes mayores de 65 años las tasas estimadas de supervivencia a los 5 años fueron sólo del 2,2 %.³⁹ Debido al poco éxito del tratamiento en pacientes ancianos con LMA, ha sido muy interesante estudiar los factores responsables de esa elevada tasa de fallo en el tratamiento.^{6,40}

Se han identificado varios factores pronósticos que afectan el éxito del tratamiento en pacientes ancianos con LMA:

1. Estado funcional pobre (según OMS ≥ 2).
2. Anormalidades citogenéticas.
3. Hepatoesplenomegalia.
4. Anemia.
5. Trombocitopenia.
6. Elevado conteo de blastos en sangre periférica.

7. LMA secundaria.
8. Fenotipo resistencia multidroga MDR-1.
9. Sobreexpresión de LRP.
10. Disgranulopoyesis.
11. Enfermedades concomitantes.
12. Presencia de infección al *debut*.
13. Sexo masculino.

Varias características clínicas encontradas en estudios de LMA en el anciano pueden afectar las tasas de RC y la supervivencia.

En un modelo predictor de sobrevida global desarrollado por *Johnson* y otros se demostró que el estado funcional pobre, la hepatomegalia y el conteo de blastos elevados en sangre periférica, son factores pronósticos negativos, independientes de la supervivencia.⁴¹ Sin embargo, el conteo elevado de blastos (BL) en sangre periférica y el estado funcional pobre se ha visto que afectan negativamente. Este último, junto con la edad avanzada (más de 60 años), fueron las variables clínicas más fuertemente asociadas con una peor sobrevida.⁶

Otras características de laboratorio, además del conteo de BL, se han identificado

como factores pronósticos. Los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (LDH) pueden ser importantes en los pacientes mayores de 60 años. Algunos estudios han mostrado que cuando están elevados al *debut*, se correlacionan de forma negativa con el logro de la RC, la SLE y la sobrevida global.⁴² Otros, sin embargo, plantean que no existe correlación significativa entre los niveles séricos de LDH y la obtención de RC o la supervivencia mayor de 1 año.²²

Los cambios morfológicos pueden ser muy llamativos en pacientes ancianos con LMA. En diferentes estudios realizados se ha observado que más del 30 % de estos presentan mielodisplasia trilineal, y más del 60 % disgranulopoyesis.³ Del mismo modo, se encontró una correlación negativa entre la displasia hematopoyética y las tasas de RC y SLE, probablemente relacionada con la presencia de cariotipos adversos.⁴³

Todo lo anteriormente señalado sugiere que en este tipo de paciente se debe realizar una diferenciación terapéutica, con vistas a utilizar el esquema más adecuado para lograr mejores resultados que los alcanzados hasta el momento.

SUMMARY

An updating study of the clinical-epidemiological aspects of acute myeloid anemia in the elderly was conducted. It set forth the clinical, morphological, cytogenetic and biological characteristics of the disease. It was underlined that the elderly have specific biological differences in relation to the young patient, which give them a worse prognosis since such differences are related to a poorer response to chemotherapy. Similarly, the study listed the main prognostic factors affecting the success of AML treatment in the elderly, such as age, functional state at the onset of disease, chromosomal abnormalities and P-glycoprotein expression. Both incidence and mortality are higher in older people than in young people and the general results of the AML treatment in these aged patients are increasingly discouraging because it is observed that complete remission and disease-free survival rates in the elderly are much lower than in young patients. Therefore, a therapeutical differentiation aimed at using the most suitable scheme to obtain better results is suggested in this type of patients.

Subject headings: LEUKEMIA, MYELOID/diagnosis; LEUKEMIA, MYELOID/epidemiology; LEUKEMIA, MYELOID/genetics; AGED.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heath CW. Epidemiology and hereditary aspects of acute leukemia. En: Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA, eds. Neoplastic diseases of the blood, 3 ed. New York: Churchill Livingstone, 1996:177.
2. Cartwright RA, Staines A. Acute leukemias. Epidemiology of haematological diseases, Part 1. Fleming A, ed. Baillere Clin Haematol 1992;5:1-26.
3. Taylor PR, Reid MM, Stark AN, Bown N, Hamilton P. De novo acute myeloid leukemia in patients over 55-years-old: A population-based study of incidence, treatment and outcome, Nother Region Haematology Group. Leukemia 1995;9:231-5.
4. Wolfgang H, Wolfgang K, Shoch. Monagement of acute myeloid leukemia in elderly patients. J Clin Oncol 1999;17:3569-76.
5. Mitus JA, Miller KB, Schenkein DP, Ryan HF, Parson SK, Wheller C, Antn JH. Improved survival for patients whith acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 1995;13:560-8.
6. Jeffrey E Lancet, MD, Cheryl L, Willman MD, J M Bennett, MD. Acute myelogenous leukemia and aging. Hematol Oncol Clin N Am 2000;14:251-64.
7. Pinto A, Zagonel V, Ferrara F. Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies. Rev Oncol Hematol 2001;39:275-87.
8. Romero Cabrera AJ. Inmunidad en el anciano. En: Temas de gerontogeriatría. Cienfuegos: Finlay; 1990.p.49-53.
9. Groves F, Linet M, Devesa S. Epidemiology of Leukemia. En: Leukemia. 6a.ed. Henderson G, Lister M. Greaves H.eds. Philadelphia: Saunders;1996,p.152.
10. Cabrera M. Algunas afecciones hematológicas en el anciano En: Espinosa A, Romero AJ, eds. Cienfuegos: Finlay; 1990.p.175-84.
11. Nagai K, Kohno T, Chen XY. Diagnostic criteria for hypocellular acute leukemia: a clinical entity distinct from overt acute leukemia and myelodysplastic syndrome. Leuk Res 1996;20:563-74.
12. Ferrara F, Annungiata M, Copia C, Magrin S, Mele G, Mirto S. Therapeutic options and treatment results for patients over 75 years of age whith acute myeloid leukemia. Haematologica 1998;83:126-31.
13. Repetto L, Venturino A, Vercelli M. Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. Cancer 1998;82:760-3.
14. Exterman M, Overesh J, Lyman GH. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998;16:1582-5.
15. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA. Intensive postremission chemotherapy in adults whith acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331:896-9.
16. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the medical research, council's 8th acute myeloid leukemia trial. Lancet 1986;2:1236-8.
17. Heil G, Hoelger D, Sang MA. A randomized double-blind placebo-controlled, phase II study of fitogstrim in remission induction and consolidation therapy for adults with the novo acute myeloid leukemia. Blood 1997;90:4710-6.
18. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. N Engl J Med 1995;332:1671-4.
19. Rubin EH, Andersen JW, Berg DT. Risk factor for high dose cytosine arabinoside neurotoxicity: analysis of a CALGB trial of post-remission cytosine arabinoside in patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1992;10:948-50.
20. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, Ries CA, Linker CA. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol 1997;15:833-7.
21. Bloomfield CD, Lawence D, Byrd JC. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res 1998;58:4173-7.
22. Latagliata R, Petti MC, Mandelli F. Acute myeloid leukemia in the elderly per aspera ad astra. Leukemia Res 1999;23:603-13.
23. Baudard M, Marie JP, Cadio M, Viguie F, Zittoun R. Acute myelogenous leukemia in the elderly: restrospective study of 235 consecutive patients. Br J Haematol 1994;86:82-91.

24. Fialkow PJ, Singer JW, Raskind WH. Clinical remission in acute non lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;317:468-72.
25. Green JP, Bach MR, Kinney MC. Acute myelogenous leukemia. En: Lee GR, ed. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10^a. ed. Baltimore: William & Wilkins; 1998.p.2272-319.
26. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J. Acute myeloid leukemia in the elderly. Assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1997;89:3323.
27. Z hu Y-M, Das Gupta EP, Russel NH. Microsatellite instability and P⁵³ mutations are associated with abnormal expression of the MSH2 gene in adult acute leukemia. *Blood* 1999;94:733-6.
28. Lowenber B, Suci S, Archimbaud E. Use of recombinat granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia (LMA): Final report of AML-II, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC-LOG)and European The Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 1997;90:2952-63.
29. Fenaux P, Preudhome C, Lail JL. Cytogenetics and their prognostic value in the novo acute myeloid leukemia: A report on 283 cases. *Br J Haematol* 1989;73:61-4.
30. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F. Value of hierarchical cytogenetic classification (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Bood* 2001;98:1312-20.
31. Grimwade D, Walker H, Oliver F. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's leukemia Working Parties. *Blood* 1998;92:2322-8.
32. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;91:3995-9.
33. Willian CL. Immunophenotyping and cytogenetics in older adults with acute myeloid leukemia: Significance of expression of the multidrug resistance gene-1(MDR 1). *Leukemia* 1996;10S1:S33.
34. Uyl-de Groot CA, Lowenberg B, Vellenga E. Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1998;100:629-4.
35. Willman CL. The prognostic significance of the expression and function of multidrug resistance transporter proteins in acute myeloid leukemia: Studies of the Southwest Oncology Group Leukemia Research Program. *Sem Hematol* 1997;34:25-9.
36. List AF, Spier CS, Grogan TM. Overexpression of the mayor vault transporter protein lung-resistance protein predicts treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996;10:937-9.
37. Schnaider E, Cowan KH, Bader H. Increased expression of the multidrug resistance-associated protein gene in relapsed acute leukemia . *Blood* 1995;85:186-91.
38. Borg AG, Burges R, Green LM. Overexpression of lung-resistance protein and increased P-glycoprotein function in acute myeloid leukemia cells predict a poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *Br J Haematol* 1998;103:1083-7.
39. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF. SEER Cancer Statistics Review, 1993-1994. Bethes, MD, National Cancer Institute. 1997, NIH Pub. No.97-2789.
40. Johnson PRE, Liu Yin JA. Prognostic factor in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymph* 1994;6:51-6.
41. Johnson PRE, Ryder DJ, Liu Yin JA. Validaton of a model to predict survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1995;90:954-8.
42. Ferrara F, Mirto S. Serum LDH as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukemia of the elderly. *Br J Haematol* 1996;92:627-31.
43. Gahn B, Haase D, Unterhalt M. De novo AML with dysplastic hematopoiesis. Cytogenetic and prognostic significance. *Leukemia* 1996;10:96-9.

Recibido: 14 de noviembre del 2001. Aprobado 30 de noviembre del 2001.

Dra. *María Teresa Milanés Roldán*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf. (537)578268. Fax(537)442334. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu