

Tratamiento de síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y leucemia mieloide aguda en mayores de 65 años

Treatment of high risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in elderly patients

Arbelbide JA

*Hospital Italiano de Buenos Aires, Sección de Hematología,
Servicio de Clínica Médica*

jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar



SIMPOSIO RIOPLATENSE
SAH-SUH.
DILEMAS TERAPÉUTICOS
EN EL ADULTO MAYOR

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
II Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 30-37
Noviembre 2018

Palabras claves: síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, tratamiento.

Keywords: myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, treatment.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal con mucha heterogeneidad genética que se caracteriza por la acumulación de alteraciones somáticas en las células progenitoras hematopoyéticas que alteran los mecanismos normales de auto renovación, proliferación y diferenciación. Su incidencia es de 3-4 por 100.000 personas por año, con una edad mediana al diagnóstico entre 66-71 años, manteniéndose estable en los más jóvenes e incrementándose en los mayores de 75 años. Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea. Se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva, que se presenta clínicamente

con citopenia y displasia de una o más linajes hematopoyéticos y con riesgo de transformarse a leucemia. De manera similar a la LMA, su incidencia aumenta con la edad, siendo la mediana de edad al diagnóstico entre 70-74 años, su evolución a leucemia está asociada a un peor pronóstico que las primarias, constituyendo entre un 25% de las leucemias, con una incidencia que se incrementa con la edad⁽¹⁾. La mediana de supervivencia de la LMA es de 4,5 a 6 meses entre 66-75 años y de 2 a 3 meses entre 76-89 años⁽²⁾, mientras que para los SMD de alto riesgo es menor a 2 años, a pesar de los avances en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas y de las medidas de soporte. Esto está determinado por una serie de factores como la presencia de comorbilida-

des, la baja respuesta y tolerancia a la quimioterapia y diferencias en la biología de la leucemia asociada a mayor prevalencia de factores de mal pronóstico como el citogenético complejo y la leucemia secundaria, condiciones que explican que más del 50% de las personas > 65 años y entre 80-90% de los mayores de 80 años no reciben tratamiento en Estados Unidos⁽³⁻⁷⁾.

Factores que inciden en la toma de decisión del tratamiento

Seleccionar el tratamiento óptimo para un paciente con LMA \geq a 65 años en nuestra práctica clínica constituye un desafío que debe contemplar las características del paciente (edad, estado funcional -performance status (PS)-, comorbilidades), de la enfermedad (recuento de leucocitos, alteraciones citogenéticas y moleculares) y los deseos del paciente. La edad avanzada se asocia a peor sobrevida y mayor morbilidad secundaria al tratamiento. Las opciones de manejo van desde el mejor tratamiento de soporte, citarabina en baja dosis, agentes hipometilantes, quimioterapia con esquema antraciclina + citarabina (7/3) y, en algunos pacientes, el trasplante alogénico de médula ósea. Identificar las características del paciente que contribuyen a una evolución subóptima ayudaría a mejorar la evaluación pretratamiento, permitiendo individualizar la selección de la mejor alternativa terapéutica para los pacientes. Sin embargo, para este grupo etario hay pocos ensayos clínicos, disponibles para guiar la decisión terapéutica. Un estudio poblacional de 12032 pacientes con LMA en Holanda⁽⁸⁾, mostró que la inclusión en ensayos clínicos fue 68%, 57%, 30% y 12% para los grupos etarios de 18-40, 41-60, 61-70 y >70 años respectivamente. Sólo se observó mejoría en la sobrevida a lo largo del tiempo hasta los 70 años.

La epidemiología de la LMA es diferente en pacientes jóvenes en relación a los pacientes más añosos. En un estudio de la Clínica Mayo⁽⁹⁾, la sobrevida a 5 años fue del 38% en < de 60 años versus 6% en \geq 60 años, siendo los factores asociados a peor evolución en los jóvenes, el tener una leucemia secundaria y un citogenético intermedio o de mal pronóstico, mientras que en los más añosos, al citogenético adverso se le agrega el HCT-CI \geq 3, PS ECOG \geq 2, y el uso de insulina, que reflejan el impacto de las comorbilidades en la sobrevida. Recibir un tratamiento con intención de obtener remisión o con inten-

ción de controlar la leucemia (terapia no intensiva) se asoció con una mejor sobrevida en comparación al grupo no tratado⁽⁹⁾. La LMA secundaria representa un grupo muy heterogéneo de pacientes, están pobremente reportados y muchos provienen de una leucemia que evoluciona de un SMD no diagnosticado. El registro sueco⁽¹⁰⁾, muestra el incremento de las LMA secundarias con el aumento de la edad, su menor respuesta a tratamiento quimioterápico, su asociación con un citogenético adverso, sin embargo, su impacto pronóstico desfavorable fue significativo sólo en los jóvenes, ya que, en los pacientes más añosos, su impacto es escaso por la limitación para realizar tratamientos intensivos, que puedan generar sobrevida a largo plazo.

La indicación de tratamiento quimioterápico intensivo disminuye con la edad y el número de muertes precoces está condicionado por el PS del paciente. Sin embargo, Hulegårdh⁽¹⁰⁾ mostró que la mortalidad dentro de los 30 días para pacientes entre 76-89 años con PS III-IV sometidos a quimioterapia (QT) fue 36%, comparado con el 52% del tratamiento paliativo. Una de las limitaciones del PS es que no determina si el deterioro es secundario a la leucemia, lo que puede revertirse con el tratamiento, o está determinado por las comorbilidades, donde no hay reversión con la terapia. Se han realizado modelos para seleccionar los pacientes con mayor beneficio para usar quimioterapia. Kantarjian⁽¹¹⁾ evaluó 988 pacientes con LMA o SMD de alto riesgo > de 65 años, que recibieron QT intensiva, identificando como factores que pueden predecir una mala evolución al tratamiento a la edad \geq 75, PS \geq 2, citogenético adverso, \geq 12 meses de historia de enfermedad hematológica, LDH > 600, creatinina elevada, tratamiento sin habitación con flujo laminar. Con estos factores estableció 3 grupos de riesgo que permiten predecir RC, % de sobrevida al año y mortalidad en inducción. El beneficio con el uso de agentes hipometilantes en SMD de alto riesgo que mostró el trabajo AZA-001⁽¹²⁾, y su eficacia en el sub-análisis para la población con blastos entre 20-30%, donde demuestra prolongar la sobrevida, con una buena tolerancia en relación al mejor tratamiento convencional, le permitió su aprobación en LMA⁽¹³⁾. El registro austríaco⁽¹⁴⁾ publicó la experiencia usando azacitidina, la mediana de edad fue 73 años, la tasa de uso fue del 46% como tratamiento de primera línea, un 46% la recibió luego de respuesta insuficiente o re-

caída a quimioterapia/trasplante de médula ósea y el resto la usó como puente a trasplante o continuidad de tratamiento, luego de obtener remisión completa con quimioterapia. La mediana de supervivencia fue 9.6 meses, el beneficio se evidencia para cualquier tipo de respuesta, encontrando que la edad, el recuento de leucocitos y de blastos al comienzo del tratamiento no afectaron la supervivencia global. El trabajo fase III que compara decitabina versus mejor tratamiento convencional en LMA de reciente diagnóstico, demostró beneficio del tratamiento según edad, tipo de LMA, % de blastos, riesgo citogenético y PS ECOG <2, la mediana de supervivencia fue 8 meses y 6 meses para 70-74 y ≥ 75 años respectivamente⁽¹⁵⁾.

Resultados del tratamiento en LMA y SMD de alto riesgo

A pesar de haber adquirido un mayor conocimiento en la biología de la leucemia y los SMD de alto riesgo en la última década, el tratamiento quimioterápico no se ha modificado en los últimos 30-40 años, pero se han incorporado, el uso de agentes hipometilantes y recientemente nuevas terapias sobre blancos moleculares. La utilización de las diferentes opciones de tratamiento se modifica en relación con la edad de la población, según la tolerancia a la intensidad del tratamiento. En la **figura 1**, se muestra la utilización de los diferentes tratamientos según grupo etario en función del periodo evaluado⁽¹⁸⁾.

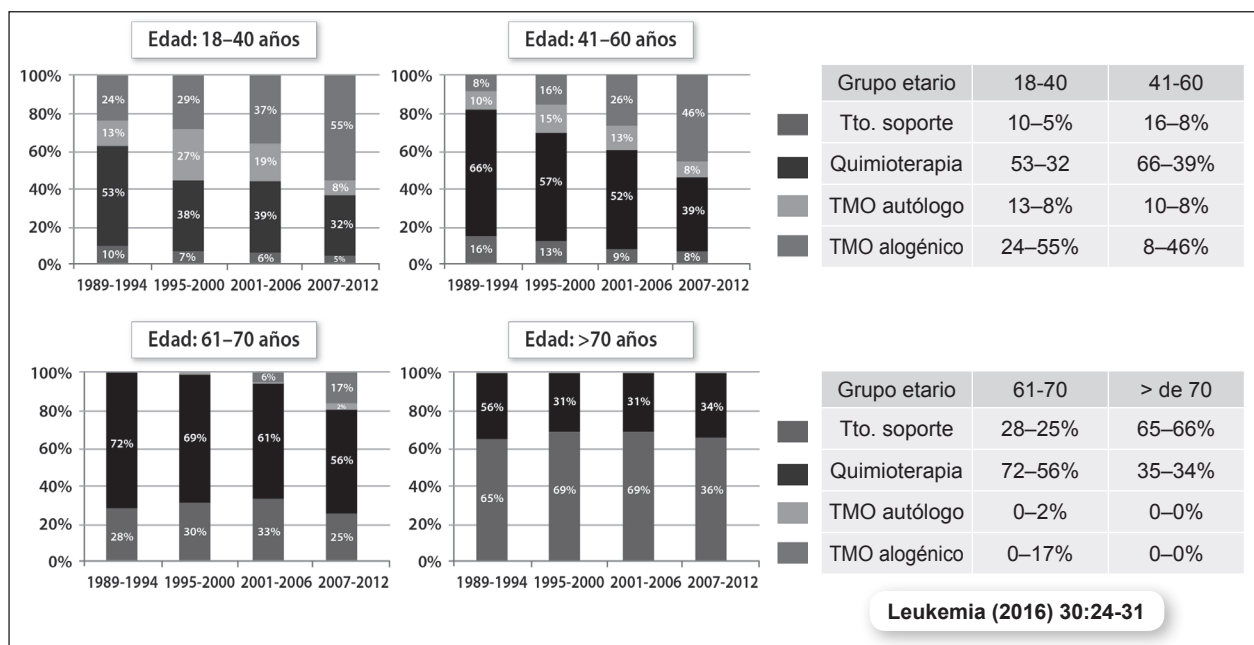


Figura 1. Tipo de tratamiento utilizado según el grupo etario en pacientes con LMA.

El uso de trasplante alogénico está limitado a los pacientes menores de 70 años, el tratamiento paliativo de soporte se incrementa progresivamente a partir de los 60 años, a medida que se reduce el uso de tratamiento quimioterápico convencional.

En los últimos años se han aprobado nuevas drogas para terapia dirigida que se irán incorporando al tratamiento, pero exceptuando los agentes hipometilantes, aun hay poca información de su uso en pacientes mayores de 65 años.

Las guías de tratamiento del NCCN (*National Comprehensive Center Network*) recomiendan que el tratamiento de pacientes >60 años con LMA debe tener en cuenta la evaluación citogenética, molecular, estado funcional y las comorbilidades. Revisa-

remos las opciones de tratamiento poniendo foco en la LMA.

Resultados del tratamiento con quimioterapia esquema 7/3

Aproximadamente un 50% de los pacientes añosos (>60 años) sometidos a quimioterapia intensiva logran remisión completa, sin embargo, la tasa de recaída es mayor que la esperada para pacientes jóvenes, llegando hasta el 85%⁽¹⁶⁾. En la práctica clínica, una proporción substancial de pacientes no son tratados con quimioterapia intensiva por elección (tienen factores pronósticos desfavorables como el citogenético o LMA secundaria) o por no ser considerados aptos para este tratamiento por motivos

clínicos (edad, comorbilidad, estado funcional). Los pacientes que logran RC post-inducción >60 años tienen una sobrevida corta, la mayoría de las remisiones se pierden en los primeros 3 años, siendo la expectativa de vida menor de 10%. El uso de consolidaciones con citarabina con diferentes dosis de intensidad no produjo beneficios terapéuticos⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, tampoco el uso de 4 versus 3 ciclos de quimioterapia intensiva mostró mejorar la evolución⁽¹⁹⁾. El uso de altas dosis de citarabina demostró ser efectiva en la post-remisión de pacientes jóvenes, pero es tóxica en mayores de 60 años y su uso se desaconseja⁽¹⁷⁾. En los pacientes > 60 años con citogenético complejo el tratamiento con quimioterapia tiene pobres resultados, la remisión completa oscila entre 10-44% si tiene ≥ 3 alteraciones y entre 7-26% si tiene ≥ 5 alteraciones, pero la duración de respuesta sólo se mantiene entre 6-8 meses⁽²⁰⁾. No hay un tratamiento post-remisión establecido para los pacientes añosos con LMA, el uso agentes hipometilantes tiene algunos reportes favorables, pero está en evaluación (estudio HOVON97 fase III), mientras que otra opción podría ser el trasplante alogénico con intensidad reducida para subgrupos de pacientes seleccionados, pero aún se requiere de ensayos prospectivos para tener más información.

Rol de los agentes hipometilantes

Durante años el tratamiento habitual para los pacientes medicamente no elegibles para quimioterapia con LMA o SMD de alto riesgo fue la citarabina en dosis baja, hasta que el AZA-001⁽¹²⁾ demostró superioridad en la sobrevida versus el mejor tratamiento convencional, que incluía un subgrupo de pacientes tratados con baja dosis de citarabina. El estudio randomizado fase III DACO-016 comparó decitabina versus el mejor tratamiento convencional (TC) en LMA >65 años. Sobre 485 pacientes, la respuesta (RC/RCi) fue 17,8% comparada con 7,8% en la rama de TC, logrando prolongar la sobrevida de 5 a 7.7 meses para la rama con decitabina. El beneficio se observó para los pacientes > de 70 años, LMA de novo, >30% de blastos, citogenético intermedio y PS ≥ 2 , sin diferencias en la toxicidad versus el TC⁽²¹⁾. Desde la aprobación de la azacitidina y de la decitabina para tratamiento de LMA en mayores de 65 años, su uso se ha ido extendiendo, especialmente por el alto porcentaje de pacientes no aptos para recibir quimioterapia de inducción. Tra-

bajos retrospectivos han comparado resultados de azacitidina⁽²²⁾ o decitabina⁽²³⁾ versus quimioterapia intensiva. La comparación con azacitidina demostró que, si bien la quimioterapia logra una mayor tasa de remisión completa, la mediana de sobrevida fue similar para ambos tratamientos, mientras que el trabajo con decitabina observó una mayor muerte secundaria a toxicidad con quimioterapia, lo que generó una mayor sobrevida en los tratados con decitabina. El bajo perfil de toxicidad de los agentes hipometilantes hace que sean candidatos para asociarlos con otras drogas para potenciar la respuesta tanto en LMA como en SMD.

El uso de decitabina durante 10 días en pacientes con LMA >60 años, de novo, recaídos o SMD con dependencia transfusional, logró mejorar la respuesta en pacientes con citogenéticos desfavorables y/o presencia de mutación de TP53, logrando una sobrevida similar a los que tienen citogenético intermedio⁽²⁴⁾.

Rol del trasplante alogénico

El trasplante alogénico es un tratamiento efectivo que ofrece la mayor chance de curación en paciente jóvenes con LMA con citogenético intermedio o desfavorable. Sin embargo, su utilización en mayores de 65 es limitada. Medeiros⁽⁵⁾ realizó un estudio de cohorte retrospectivo de LMA >66 años tratados con quimioterapia, encontrando que 276 (8%) fueron sometidos a trasplante, mientras que 3051 (92%) no lo hicieron.

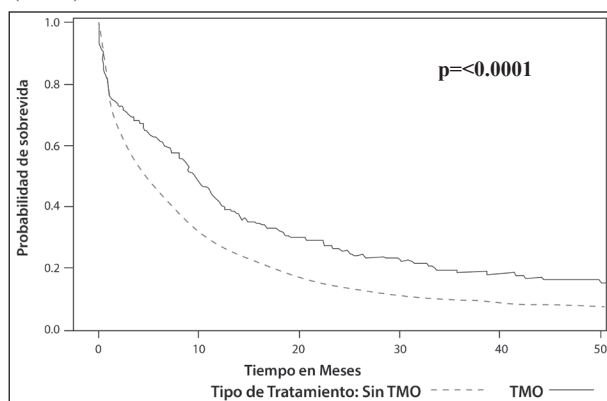


Figura 2. Sobrevida global en pacientes >66 años comparando trasplante alogénico vs QT en LMA

En la **figura 2** se muestra la sobrevida para ambos grupos. La falta de ensayos prospectivos para LMA mayores de 65 años obliga a utilizar trabajos retrospectivos que pueden estar sesgados por la selección

de los casos. Farag⁽²⁵⁾ comparó la evolución de pacientes con LMA en 1ª RC de 60-70 años que eran tratados con trasplante alogénico utilizando regímenes de intensidad reducida y los comparó con una población tratada con quimioterapia sola del grupo CALBG. Los pacientes tratados con trasplante alogénico tuvieron menor riesgo de recaída, mayor mortalidad relacionada al procedimiento y mayor supervivencia libre de leucemia, siendo la supervivencia global a 3 años de 37% del grupo trasplante vs 25% para la quimioterapia.

Nuevas opciones de tratamiento

En los últimos años, a partir del mayor conocimiento de la biología de la LMA y SMD, se han aprobado nuevas drogas, como el XPX-351 (composición liposomal de citarabina + doxorubicina), fármacos dirigidos contra blancos moleculares, como inhibidores del dominio tirosina kinasa para mutaciones del FLT3, como el midostaurin y sorafenib, inhibidores selectivos de IDH2, como enasidenib. Están en evaluación inhibidores del bcl2, como el venetoclax, nuevos inhibidores del FLT3, inhibidores de IDH1, como ivosidenib, e inhibidores del NEDD8, como el pevonedistat. En desarrollo está el uso de anticuerpos monoclonales flotetuzumab (bienespecíficos antiCD123/antiCD3) y el uso de células CAR-T.

CPX-351

El exceso de toxicidad secundario a la quimioterapia intensiva en los pacientes >65 años con LMA, así como la corta duración de la respuesta, llevó a buscar nuevas drogas como el CPX-351, una formulación liposomal que combina citarabina y doxorubicina en una relación 5:1 molar. El ensayo fase III⁽²⁶⁾ que comparó CPX-351 vs quimioterapia 7/3 en pacientes de 60-75 años con LMA de reciente diagnóstico, incluyendo LMA secundarias, mostró obtener mayor tasa de remisión completa, mayor supervivencia libre de eventos y supervivencia global que la QT. En sub-análisis de este trabajo inicial se encontró que tener blastos entre 20-29%⁽²⁷⁾, un PS bajo, un citogenético no adverso, plaquetas >50.000 mm³, leucocitos <20.000 mm³ se asociaba con una mayor supervivencia⁽²⁸⁾. Si bien no se conoce el mecanismo por el cual esta combinación logra esta mejoría, estos resultados permitieron la aprobación de FDA en agosto 2017 para tratamiento de LMA secundaria a terapia o mielodisplasia. Se está estudiando su uso

como terapia de consolidación en SMD, o en asociación con otras drogas como inhibidores del FLT3 o IDH.

Inhibidores del FLT3

Las mutaciones del FLT3 están presentes en el 20-30% de las LMA al diagnóstico y se asocian a una supervivencia corta, pueden afectar el dominio kinasa (TKD) o ITD (*internal tandem duplications*). El midostaurin fue evaluado en el estudio fase III RATIFY⁽²⁹⁾ doble ciego, randomizado a tratamiento estándar esquema 7/3 con midostaurin o placebo, en los pacientes que logran RC reciben 4 ciclos de consolidación y se mantiene tratamiento hasta el año con midostaurin o placebo. El midostaurin prolongó la supervivencia a 74,7 meses versus 25,6 meses del grupo control, siendo útil para ambas mutaciones, sin encontrarse diferencias en eventos adversos, lo que permitió su aprobación por FDA.

El sorafenib es el otro inhibidor aprobado. El estudio fase II SORALM⁽³⁰⁾ randomizó 267 pacientes a recibir tratamiento de inducción y consolidación estándar con la adición de sorafenib o placebo al tratamiento, y luego continuarlo durante 12 meses como mantenimiento. La supervivencia libre de eventos fue 21 vs 9 meses a favor de sorafenib, pero se detectó un incremento significativo de eventos adversos (fiebre, diarrea, sangrado, eventos cardíacos y reacciones cutáneas) con su uso.

Están siendo evaluados en estos momentos otros inhibidores como quizartinib (más selectivo de inhibir el FLT3-ITD), gilteritinib (inhibe ambas mutaciones de FLT3 y la kinasa AXL), crenolanib (inhibidor de 2ª generación activo en ambas mutaciones).

Inhibidores de IDH

Las mutaciones de IDH2 ocurren en cerca del 10% de las LMA, favorecen la síntesis de 2-hidroxiglutarato, que produce hipermetilación del ADN y las histonas, afectando la diferenciación celular. El enasidenib es un potente inhibidor selectivo de IDH2 mutada, aprobado por la FDA para ser usado en dosis de 100 mg/día vía oral, según el protocolo fase I/II⁽³¹⁾ donde logró RC/RCi en 26,6% de los pacientes con LMA refractaria/resistente y un 12% adicional logró remisión parcial. Se logró un 40,3% de respuesta global con una supervivencia global de 9,3 meses y de 19,7 meses para los que obtuvieron RC. Los pacientes con respuesta no disminuyen la carga del

alelo mutado de IDH2, lo que refleja un pasaje de una hematopoyesis clonal indiferenciada a diferenciada. Los efectos adversos más comunes son las náuseas y la hiperbilirrubinemia. La hiperleucocitosis secundaria a la diferenciación fue infrecuente (<4%) y se manejó con hidroxiaurea.

Las mutaciones de IDH1 se ven entre el 9-16% de los pacientes con LMA y son excluyentes con las mutaciones de IDH2. El ivosidenib es un inhibidor de IDH1. En el trabajo fase I⁽³²⁾ como monoterapia se incluyeron 258 pacientes con LMA recaída/refractaria, logrando una RC 21.6% y la respuesta global 41.6%, la duración de la respuesta fue de 9.3 y 6.5 meses respectivamente. La dosis de 500 mg por día se asoció a menor número de eventos adversos serios, independencia transfusional y remisiones durables. Está siendo evaluado en un trabajo fase III, doble ciego, randomizado (NCT03173248), para LMA sin tratamiento previo con mutaciones de IDH1 combinado con azacitidina o placebo.

Pevedonistat

El pevonedistat es un potente inhibidor de la enzima activadora NEDD8, que actúa causando la acumulación de proteínas degradadas con efectos anti proliferativos. Utilizado como monodroga en estudios de fase I en LMA y SMD⁽³³⁾ mostró poca tasa de RC o RP en pacientes muy tratados. El estudio de fase Ib combinando azacitidina + pevonedistat 20 o 30 mg/m² iv día 1, 3, 5 en LMA >60 años no elegible a quimioterapia, mostró una respuesta global del 50%, con 8,3 meses de duración de respuesta. En los pacientes que recibieron ≥ 6 ciclos (44%) la respuesta global fue 83%. En pacientes con mutación de la TP53 se logró RC/RP: 80%. En función de estos resultados se está haciendo un fase III, randomizado de pevonedistat + azacitidina versus azacitidina en SMD de alto riesgo, leucemia mielomonocítica crónica y LMA hasta 30% de blastos sin tratamiento previo (NCT03268954).

Inhibidores del bcl2: venetoclax

El venetoclax es una molécula inhibidora del bcl2, proteína anti apoptótica expresada en LMA. Como monoterapia tuvo una respuesta global del 19% en estudio fase II de LMA refractaria/resistente⁽³⁴⁾, pero en un estudio fase Ib⁽³⁵⁾ no randomizado combinando venetoclax con azacitidina o decitabina en LMA >65 años no tratados previamente no elegibles a qui-

mioterapia, se logró una respuesta global del 67%, con un 61 y 60% de RC/RC con recuperación medular incompleta para la combinación con decitabina y azacitidina respectivamente. Actualmente hay 2 protocolos fase III randomizados, doble ciego en LMA no elegible a quimioterapia evaluando venetoclax + azacitidina versus azacitidina sola (NCT02993523) y otro evaluando venetoclax + baja dosis de citarabina vs baja dosis de citarabina (NCT03069352).

Conclusiones

Si bien hemos tenido avances en el conocimiento de la biología de la LMA en los últimos años, para los pacientes >65 años no se ha observado mejoría en la sobrevida. Para mejorar el tratamiento es importante que se incremente la participación en trabajos de investigación, que nos permitan conocer mejor aspectos relacionados a la biología y optimizar la evaluación del estado general, comorbilidades y fragilidad del paciente, para poder tener mejores herramientas al momento de seleccionar el tratamiento más adecuado. La aplicación de las nuevas drogas en este grupo etario es importante, no sólo para conocer su impacto en la respuesta y sobrevida, sino también para optimizar el conocimiento de la toxicidad y tolerancia en esta población.

Para los pacientes elegibles a quimioterapia, el uso de CPX-351 ha demostrado beneficios sobre el tratamiento estándar, la identificación de nuevos blancos moleculares como mutaciones del FLT3, IDH-1 y IDH-2 permite agregar nuevas drogas que puedan optimizar los tratamientos.

Para los pacientes no elegibles a quimioterapia, el uso de hipometilantes se ha convertido en el estándar de tratamiento, su bajo perfil de toxicidad permite la adición de otras drogas, actualmente hay muchos protocolos que están explorando estas combinaciones.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios de parte de Biosidus por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H y col. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641-9.
2. Michaelisa LC, Klepinb HD and Walter RB. Advancements in the management of medically less-fit and older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jun;19(8):865-88.
3. Meyers J, Yu Y, Kaye JA y col. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):275-286.
4. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97 (12):1916-1924.
5. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D y col. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*. 2015;94 (7):1127-1138.
6. Juliusson G, Lazarevic V, Horstedt AS y col. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012; 119:3890-3899.
7. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR y col. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107:3481-3485.
8. Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y y col. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2012. *Leukemia*. 2016 Jan;30(1):24-31.
9. Finn L, Sproat L, Heckman MG y col. Epidemiology of adult acute myeloid leukemia: impact of exposures on clinical phenotypes and outcomes after therapy. *Cancer Epidemiol*. 2015 Dec;39(6):1084-1092.
10. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V y col. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):208-14.
11. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J y col. 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.
12. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E y col. Efficacy of azacitidina compared with that of conventional care regimens in higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223-232.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E y col. Azacitidina prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):562-9.
14. Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M y col. Azacitidina in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidina Registry of the AGMT-Study Group. *Ann Hematol*. 2014 Nov;93(11):1825-38.
15. Mayer J, Arthur C, Delaunay J y col. Multivariate and subgroup analyses of a randomized, multinational, phase 3 trial of decitabina vs treatment choice of supportive care or cytarabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia and poor- or intermediate-risk cytogenetics. *BMC Cancer*. 2014 Feb 6;14:69.
16. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):487-94.
17. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA y col. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.
18. Stone R, Berg D, George S y col. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: A randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood*. 2001;98:548-553.
19. Burnett AK, Milligan D, Goldstone A y col. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome; the results of the LRF AML14 trial. *Br J Haematol*. 2009;145:318-332.
20. Krzysztof Mrózek. Acute Myeloid Leukemia with a Complex Karyotype. *Semin Oncol*. 2008 Aug; 35(4): 365-377.
21. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A y col. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabina versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2670-7.

22. Maurillo L, Buccisano F, Spagnoli A y col. Comparative analysis of azacitidina and intensive chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2018 Oct;97(10):1767-1774.
23. Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X y col. Survival advantage with decitabina versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer.* 2007 Mar 15;109(6):1133-7.
24. Welch JS, Petti AA, Miller CA y col. TP53 and Decitabina in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 24;375(21):2023-2036.
25. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ y col. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1796-1803.
26. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE y col. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 10;36(26):2684-2692.
27. Lin TL, Uy GL, Wieduwilt MJ y col. Subanalysis of patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) with refractory anemia with excess of blasts in transformation (RAEB-t) enrolled in a phase 3 study of CPX-351 versus conventional 7+3 cytarabine and daunorubicin. *Blood.* 2017;130:1698.
28. Uy GL, Lancet JE, Cortes JE y col. Multivariate efficacy analysis of a randomized, phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 older adults with treatment-related acute myeloid leukemia (AML) or AML with myelodysplasia-related changes. *Blood.* 2017;130:2647.
29. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL y col. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-64.
30. Rollig C, Serve H, Huttmann A y col. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1691-9.
31. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA y col. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017 Aug 10;130(6):722-731.
32. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S y col. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2386-2398.
33. Swords RT, Coutre S, Maris MB y col. Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, combined with azacitidina in patients with AML. *Blood.* 2018 Mar 29;131(13):1415-1424.
34. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J y col. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov.* 2016;6:1106-17.
35. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A y col. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabina or azacitidina in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2018;19:216-28.