



Leucemia Mielóide Aguda em pacientes idosos: características clínicas e resultados terapêuticos

Ronald Sergio Pallotta Filho^{1,2*}, Karen Vasconcelos¹, Davimar Miranda Maciel Borducchi¹, Vitor Augusto Queiroz Mauad¹, Antonio Turpin¹

¹Hospital Estadual Mario Covas, São Paulo, Brasil.

²Universidade Santo Amaro, São Paulo, Brasil.

RESUMO

OBJETIVO

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com 60 anos ou mais portadores de Leucemia Mielóide Aguda (LMA), tratados em hospital de referência da região do ABC em São Paulo, Brasil; avaliando o impacto da estratégia terapêutica na sobrevida global (SG) desta *coorte*.

MÉTODOS

Estudo descritivo de *coorte* retrospectivo avaliando pacientes tratados no Hospital Estadual Mario Covas (HEMCO), por um período de oito anos, divididos em grupos de acordo com a terapia aplicada.

RESULTADOS

Foram avaliados 44 pacientes e não foram observadas diferenças significantes na SG quando avaliamos os grupos de pacientes tratados de forma intensiva e não intensiva. Porém houve uma forte tendência, nos pacientes maiores de 70 anos, de apresentar melhores resultados quando submetidos à QT em doses reduzidas. Quanto a mortalidade, no primeiro mês foi discretamente maior no subgrupo de quimioterapia intensiva, refletindo a mortalidade relacionada a indução, mas os valores tendem a se igualar já no primeiro ano.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nos permitem conhecer o perfil epidemiológico e a evolução do tratamento dos pacientes idosos com diagnóstico de LMA tratados em unidade de referência para leucemia aguda de um país em desenvolvimento.

DESCRITORES

Leucemia mielóide aguda, Fatores prognósticos, Epidemiologia, Diagnóstico laboratorial, Tratamento.

Autor correspondente:

Ronald Sérgio Pallotta Filho.

Médico do Hospital Estadual Mario Covas (HEMCO)

e docente na Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro_UNISA. Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, São Paulo/SP, Brasil.

E-mail: rp.cohs@yahoo.com.br

ORCID ID: 0000-0002-9225-1290

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

DOI: <https://doi.org/10.56242/globalhealth;2022;2;7;21-25>

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza pela proliferação clonal de células imaturas derivadas de células tronco hematopoiéticas com consequente substituição do tecido medular normal. Não se conhece sua etiologia, porém algumas lesões genéticas estão implicadas no seu desenvolvimento. A citogenética, no diagnóstico da LMA, é um marcador prognóstico bem definido. Anormalidades cromossômicas caracterizadas por translocações balanceadas, perda e ganho de cromossomos são alterações cariotípicas peculiares às leucemias e encontradas em mais de 65% dos casos^{1,2,3}.

A LMA pode ocorrer em todas as faixas etárias representando cerca de 80% dos casos em pacientes com mais de 18 anos, porém um fato importante é que a idade média ao diagnóstico, varia de 68 a 72 anos, com aproximadamente um terço dos pacientes com idade maior que 75 anos⁴.

De acordo com a política nacional do idoso (PNI), lei nº8. 842, de 4 de janeiro de 1994, e o estatuto do Idoso, lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003, definem idoso como pessoas com 60 anos ou mais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera idosa aquela pessoa com idade ≥ 60 anos em países em desenvolvimento e ≥ 65 anos em países desenvolvidos.

Deve-se reconhecer que a idade cronológica não é um marcador preciso para as mudanças que acompanham o envelhecimento, existem diferenças significativas relacionadas ao estado de saúde que devem ser consideradas na avaliação do paciente idoso com câncer, esta é a chave para a seleção e administração da terapia mais eficaz e segura^{5,6}.

Quando o foco é LMA não há consenso quanto a estratégia de tratamento a ser adotada para pacientes com mais de 60 anos⁴. Os idosos com LMA geralmente têm um pior prognóstico quando comparados a pacientes mais jovens devido a uma maior incidência de comorbidades, taxas mais elevadas de mortalidade relacionada ao tratamento, e características adversas associadas a doença incluindo uma maior taxa de recidiva⁷. Nesta faixa etária, apenas 50% dos pacientes alcançarão uma remissão com terapia de indução padrão e a sobrevida global (SG) a longo prazo é inferior a 20%⁸.

Os protocolos de quimioterapia considerados convencionais são compostos de antraciclina e citarabina, podendo induzir a remissão em até 70% dos pacientes com idade < 60 anos e em 30% a 50% dos pacientes mais velhos. No último grupo, os tratamentos agressivos estão associados a mortalidade e morbidade significativas, muitas vezes necessitando de hospitalização prolongada. Além disso, os protocolos convencionais podem não ser a opção mais apropriada para pacientes idosos com "performance status" ruim, com comorbidades graves ou reserva de medula óssea deficiente⁹⁻¹¹.

Por isso a importância de individualizar o protocolo de tratamento, conhecendo a situação de saúde do paciente de uma forma holística, em especial nos idosos². Uma das formas para conhecer a situação de saúde do paciente é pelo Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), um método que emprega condições clínicas selecionadas, registradas como diagnóstico secundário no cálculo do risco de óbito. O índice calcula a carga de morbidade do paciente, independentemente do diagnóstico principal.

Neste estudo, os autores propõem a avaliar pacientes idosos com LMA tratados em serviço público focando suas características clínicas e as diferentes estratégias terapêuticas aplicadas. O objetivo primário deste estudo foi descrever as características clínicas, epidemiológicas e a sobrevida global (SG) dos pacientes com 60 anos ou mais portadores de LMA acompanhados no Hospital Estadual Mario Covas (HEMCO) que se caracteriza por ser um serviço 100% público, de referência no tratamento de leucemias agudas em um país em desenvolvimento. O objetivo secundário foi avaliar a SG e a taxa de mortalidade de acordo com protocolos de tratamento realizados.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo de coorte histórica, onde

os dados dos pacientes foram obtidos no prontuário eletrônico, sendo o estudo inteiramente desenvolvido na própria instituição. Foram incluídos pacientes idosos (definidos neste estudo como tendo 60 anos ou mais), portadores de LMA, diagnosticados e tratados no Serviço de Hematologia do HEMCO por período de 8 anos a partir de 2009. Foram excluídos os indivíduos menores de 60 anos e aqueles maiores de 60 anos tratados inicialmente em outros serviços. Apesar do estudo incluir portadores de LMA secundária as síndromes mielodisplásicas e mieloproliferativas, foram excluídos aqueles com leucemia mieloide crônica (LMC) em crise blástica e os portadores de LMA promielocítica aguda por serem considerados como um subgrupo com diagnóstico e prognóstico distintos.

Quanto à terapia, como quimioterapia intensiva foram considerados os protocolos baseados em altas doses de antraciclina (50 mg/m² de daunorrubicina por 3 ou 2 dias) associadas a 100 mg/m² de citarabina (por 7 ou 5 dias) e o protocolo VAM (10 mg/m² de citarabina, 150mg/m² de etoposídeo e 10mg/m² de mitoxantrona). Os protocolos não intensivos, foram os de baixa dose de citarabina subcutânea (dose de 20mg/m² por 5 a 14 dias), os hipometilantes (azacitidina ou decitabina) e a hidroxiuréia em monoterapia. Todos os pacientes receberam profilaxia antibacteriana com quinolonas, antifúngica com fluconazol e antiviral com aciclovir no período da neutropenia.

A significância estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$, através do teste de qui-quadrado. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan Meier e a comparação estatística entre as mesmas, quando necessária, foi feita pelo teste de log-rank para determinação de significância e Hazard Ratio para mensuração de efeito. Análise de subgrupo serão apresentadas em gráfico de Florest Plot.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FM do ABC/ HEMCO, CAAE 8257131700000.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 44 pacientes, destes 20 receberam quimioterapia intensiva pelos protocolos tradicionais e 24 receberam quimioterapia de baixa dose (18 citarabina em baixa dose e 6 hidroxiuréia). As características, clínicas e epidemiológicas, estão descritas nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Características Clínicas- epidemiológicas dos pacientes com LMA > 60 anos tratados no Hospital Estadual Mario Covas (HEMCO).

	Quimioterapia baixa dose n= 24	Quimioterapia Intensiva n= 20
Idade		
Idade ≤ 70 anos	4	12
Idade > 70 anos	20	8
Média - anos	75,5	69,05
Gênero		
Feminino	13	12
Masculino	11	8
Cariótipo (Kt)		
Favorável	0	0
Intermediário	10	12
Adverso	4	2
Desconhecido (sem metáfases ou não coletado)	10	6
Índice de Comorbidades de Charlson	3,42	3
Hemoglobina (Hb)		
Hb > 12	2	0
Hb >10 e ≤ 12	1	3
Hb >7 e ≤ 10	12	14
Hb ≤ 7	9	3
Plaquetas		
Plaquetas > 150,000	1	3
Plaquetas >100.000 e ≤ 150.000	2	1
Plaquetas >50,000 e $\leq 100,000$	4	3
Plaquetas ≤ 50.000	17	13
Leucócitos		
Leucócitos $\leq 10,000$	10	7
Leucócitos >10,000 e $\leq 30,000$	8	5

Leucócitos >30,000 e ≤ 100,000	5	6
Leucócitos > 100,000	1	2
% Blastos	42,99	58,87
Causa do Óbito		
Recidiva	2	4
Progressão de doença	15	3
Infecciosa	6	10
Outros	1	3
Tipo de Leucemia mielóide aguda (LMA)		
de Novo	12	17
Secundária	12	3
Resposta ao Tratamento		
Resposta completa	2	8
Não possível avaliar (óbito precoce)	10	8
Sem resposta	12	4
Presença do CD34		
Presença	17	10
Ausência	7	7
Desconhecido	0	3

Tabela 2. Cariótipo de pacientes com LMA > 60 anos no Hospital Estadual Mario Covas (HEMCO).

Prognóstico	Alteração Citogenética	Frequência
Favorável	-	0
Desfavorável	cariótipo complexo	4
	t(3;3)	1
	del 5	1
Intermediário*	cariótipo normal	18
	-Y	1
	+8	1
	+6	1
	t(11;19)	1
	t(9;11)	1

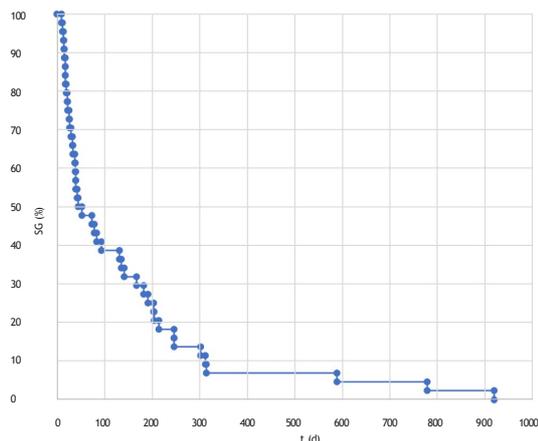
*Em alguns cariótipos intermediários, havia mais de uma alteração associada.

O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) em média foi de 3,21 pontos. No grupo de pacientes tratados com quimioterapia intensiva a média de pontos no ICC foi de 3, no grupo tratado com quimioterapia baixa dose a média de pontos foi de 3,42, evidenciando que os pacientes que não foram submetidos a QT intensiva possuíam maior número de comorbidades.

Em relação à presença de CD34, indicador prognóstico desfavorável, 27 pacientes (61,4%) foi constatada a presença de CD34 e em 14 pacientes (31,8%) este marcador era negativo. Vale ressaltar que em 3 pacientes (6,8%) não foi possível encontrar os dados da imunofenotipagem.

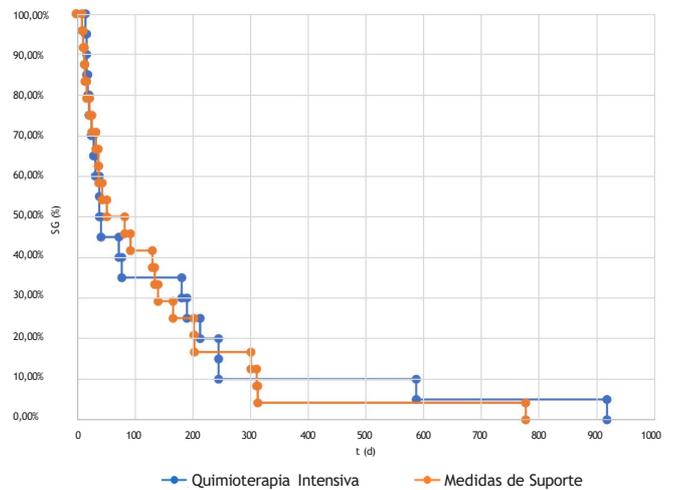
Quanto a resposta ao tratamento, 10 pacientes (22,72%) obtiveram remissão completa da doença, em 18 deles (40,9%) não foi possível avaliar a resposta, pois vieram a óbito nos primeiros 30 dias após início do tratamento. Em 16 pacientes (36,4%) não houve resposta ao tratamento instituído. A média em dias de sobrevida global, considerando os 44 pacientes, foi de 143 dias, com uma mediana de 49 dias (Figura 1).

Figura 1. Sobrevida global no primeiro mês e primeiro ano de tratamento da população geral, mediana de 49 dias, sendo no 1º mês 68,2% e no 1º Ano 6,8%.



Determinando tipo do tratamento realizado, no grupo tratado com quimioterapia intensiva (45,45%) a sobrevida global foi de 153 dias, no grupo tratado com quimioterapia baixa dose (54,54%) foi de 133,5 dias. As curvas de Kaplan-Meier de cada uma destas variáveis podem ser visualizadas na Figura 2.

Figura 2. Sobrevida global de acordo com a intensidade da quimioterapia realizada.

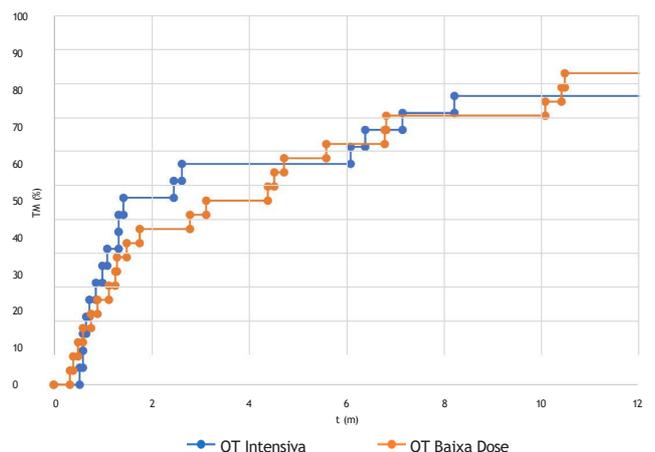


Entre as causas de óbito nos pacientes, 6 pacientes (16,6%) foram a óbito por recaída de doença, 18 deles (40,9%) por progressão de doença, 16 deles (36,4%) devido a causas infecciosas e 4 deles (9,1%) por outras causas (2 por sangramento, 1 por pancreatite e 1 por choque cardiogênico). A Tabela 3 demonstra as causas de óbitos estratificadas conforme esquema de tratamento realizado e a Figura 3 a mortalidade no primeiro ano.

Tabela 3. Causas de óbito estratificados conforme esquema de tratamento realizado.

	Recaída	Progressão	Infecciosa	Outras
QT intensiva	4	3	10	3
QT baixa dose	2	15	6	1

Figura 3. Mortalidade no primeiro ano.



A Mortalidade no primeiro mês foi de 35% no grupo que recebeu QT intensiva e 25% nos que receberam QT de baixa dose. A mortalidade no primeiro ano de tratamento foi de 85% no grupo que recebeu QT intensiva e 91% nos que receberam QT de baixa dose (p=0,9). Foi estimada também a SG separada por variável, como demonstrado na Figura 4.

Figura 4. Forest Plot: Sobrevida global em dias estratificada conforme características clínicas e demográficas dos pacientes.



DISCUSSÃO

Quanto as características clínico-epidemiológicas pode se observar quanto ao sexo biológico uma discreta predominância do gênero feminino nos 2 grupos, com relação à idade, a média do grupo de quimioterapia intensiva (69,05 anos) foi menor que a do grupo de quimioterapia de baixa dose (75,5 anos). Verificou-se também que neste grupo submetido a tratamento intensivo os pontos no ICC eram maiores (3,2 x 3), indo ao encontro dos dados da literatura que definem quanto maior a carga de comorbidade menor a intensidade da quimioterapia a ser realizada. Esta associação é fácil de ser compreendida, já que protocolos com quimioterapia mais agressiva na indução da remissão requerem hospitalização prolongada e cuidados de suporte que são dispendiosos e penosos, além de uma taxa de mortalidade precoce que varia de 17% a 54%. Com maior morbimortalidade a relutância perante um tratamento intensivo em um paciente com maior número de comorbidades é compreensível e comum justificando este viés do estudo¹²⁻¹⁶.

Infelizmente os dados referentes ao grau de funcionalidade e de fragilidade do idoso, que seriam ferramentas importantes para definição de tratamento, não foram possíveis de serem apurados nesta coorte retrospectiva. Mesmo o ECOG, escore oncológico, só haviam dados disponíveis em apenas 10 pacientes. Adultos mais velhos com baixo "performance status" (ECOG 04/03 independentemente da causa) têm uma maior taxa de mortalidade relacionada com o tratamento e uma menor probabilidade de beneficiar do tratamento intensivo, dessa forma esses dados são de fundamental importância que estejam presentes no prontuário do paciente em sua admissão hospitalar^{3, 14, 15, 16}.

No que diz respeito ao prognóstico citogenético, quando analisamos a distribuição dos cariótipos entre os grupos torna-se evidente o grande número de pessoas alocadas na categoria de risco intermediário (Tabelas 1 e 2). Isto se deve ao achado frequente de cariótipo normal, embora hoje saibamos que estes casos requerem a pesquisa adicional de mutações como FLT3, NPM1, CEBPA e outras para a correta estratificação de risco. Assim, ficam claras as limitações de um estudo retrospectivo como este, já que grande parte do grupo intermediário pode, na verdade, apresentar prognóstico favorável ou desfavorável. A avaliação do prognóstico molecular deve ser alvo de estudo específico. Em relação à citogenética, observamos não tivemos pacientes com cariótipos favoráveis, observado remissão completa em 31,81% dos cariótipos intermediários e 16,6% dos considerados portadores de alterações desfavoráveis^{14, 17-20}.

Nesta análise, optamos por incluir doenças secundárias, para mostrar a frequência elevada de LMA secundária na população idosa. A literatura médica demonstra uma frequência de LMA secundária em idosos de 24% a 56%, em comparação com uma prevalência de 8% em pacientes mais jovens, segundo o estudo de LMA do Medical Research Council. Nosso estudo demonstrou uma frequência de LMA secundária de 34,1%, corroborando com

os dados da literatura^{1,3,4,12,14}.

Em nosso estudo, o índice de remissão completa (RC) foi de 22,72% entre os 44 pacientes tratados. Ao avaliarmos os pacientes tratados intensivamente, 40% deles atingiram RC comparados com apenas 8,33% dos pacientes tratados com quimioterapia de baixa dose atingindo remissão. Estudos demonstram que adultos com idade inferior a 60 anos tratados com um regime de indução constituído por antraciclina combinado com citarabina tem 65% - 73% de hipótese de alcançar a remissão completa, enquanto aqueles com mais de 60 anos tem entre 38% - 62% de hipótese de alcançar RC²¹⁻²³.

A análise dos percentuais de óbitos no início do tratamento (primeiros 30 dias seguintes à terapia de indução) tinha o objetivo principal de verificar diferenças na toxicidade entre os diferentes protocolos de tratamento. Observamos que entre os 20 pacientes tratados intensivamente, 40% evoluíram a óbito no início do tratamento. Já em relação aos pacientes tratados com baixa dose de quimioterapia, 41,6% deles foram a óbito no início do tratamento. Em ambos os braços uma alta taxa de mortalidade precoce. Os estudos internacionais incluindo pacientes de todas as idades costumam relatar um índice de óbitos precoces de 15 a 20%^{1,3,4,12,14,15}.

Podemos notar que esta importante diferença encontrada reforça a necessidade de uma abordagem diferenciada para pacientes idosos com LMA considerando sua aptidão para o tratamento com base em PS, comorbidades e idade. Uma taxa de mortalidade ao redor de 40% dos pacientes em ambos os grupos no início do tratamento reflete uma falha no nosso sistema de saúde e a falta de atenção com nossa população SUS dependente, a camada de maior vulnerabilidade socio-econômica.

A literatura vem demonstrando que a SG do idoso com LMA melhorou significativamente nas últimas 4 décadas, de apenas 1 a 2% nos anos 80 para quase 20% hoje. Essa melhora pode ser atribuída a muitos fatores diferentes, porém ao avaliarmos a sobrevida global em 1 ano na nossa população a mesma foi de 10% nos pacientes tratados intensivamente e 4,3% naqueles tratados de forma não ainda a quem da relatada na literatura internacional. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quando avaliamos estes grupos. É possível que fatores relacionados aos nossos pacientes, como o estado nutricional, imunológico, comorbidades e encaminhamento tardio ao Serviço ajudem a explicar esta diferença. A morte geralmente resulta nos pacientes tratados intensivamente de falência múltipla de órgãos por conta de infecção, sendo o pulmão o sítio primário mais acometido. Já nos pacientes tratados de forma não intensiva o óbito se dá principalmente devido progressão de doença²¹⁻²⁵.

As análises de subgrupo não demonstraram significância na sobrevida global, mas houve uma forte tendência em pacientes maiores de 70 anos a se obter melhores resultados com a QT em doses reduzidas.

Quanto a mortalidade, esta foi no primeiro mês discretamente maior para o grupo de quimioterapia intensiva, refletindo a mortalidade relacionada a indução, mas os valores tendem a se igualar já no primeiro ano.

A despeito de todas as limitações de uma de coorte histórica é importante assinalar que a maioria dos estudos realizados no âmbito do tratamento da LMA englobam populações mais jovens, levantando a questão de que se os mesmos resultados continuariam válidos se aplicados a uma população mais idosa. Este fato evidencia a problemática dos doentes idosos não serem incorporados e representados, por rotina, em ensaios clínicos^{24,25}.

Infelizmente a maioria dos idosos que desenvolverem LMA ainda morrerá de sua doença, por isso há oportunidades de melhora. Testes recentemente relatados de novas combinações de tratamento de baixa intensidade usando hipometilantes, ou baixas doses de arabinosídeo C, em combinação com venetoclax ou vadas-tuximab vem demonstrado ser uma grande promessa, enquanto a droga experimental CPX-351 leva a melhores resultados com

indução intensiva para certos pacientes de alto risco^{24,25}. Porém o acesso a tais terapias para pacientes do SUS ainda é incerto.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo de coorte histórica nos permitiram conhecer o perfil epidemiológico e a evolução do tratamento dos pacientes idosos com diagnóstico de LMA em uma unidade especializada de um país em desenvolvimento. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na SG quando avaliamos os grupos de pacientes tratados de forma intensiva e não intensiva, porém nos parece fundamental ter acesso ao grau de funcionabilidade e de fragilidade do idoso para definição de tratamento. Quanto a mortalidade, esta foi discretamente maior no primeiro mês para o grupo de quimioterapia intensiva, refletindo a mortalidade relacionada a indução, mas os valores tendem a se igualar já no primeiro ano. Os resultados fornecem informações pouco conhecidas, porém necessárias aos profissionais da saúde para a promoção do melhor atendimento a estes pacientes servindo de base para a formulação de futuras pesquisas prospectivas.

REFERÊNCIAS

- Conca ADG, Arbelbide JÁ, Schutz N, Otero V, Fantl D, Ferreyro B. Variables condicionantes del tratamiento en pacientes añosos con leucemia mieloide aguda. experiencia institucional. *Medicina*. 2016 Jan;36(2):81-88.
- Maurillo L, Venditti A, Spagnolo A, Gaidano G, Ferreto D, Oliva E, Lunghi M, D'Arco AM, Levis A, Pastore D, Di Renzo N, Santagostino A, Pavone V, Buccisano F, Musto P. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia report of 82 patients enrolled in an italian compassionate program. *Cancer*. 2012 Feb;118(4):1014-1022.
- Thein MS, Ershler WB, Jemal A, Yates JW, Baer MR. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia an analysis of seer data over 3 decades. *Cancer*. 2013 Ago;119(15): 2720-2727.
- Thomas X. Acute myeloid leukemia in the elderly patient: new strategies. *Rare Cancers Ther*. 2015 Jul;3:1-11.
- Organização Pan-Americana da Saúde; 2005; Brasília-DF, Brasil.
- Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood Journal*. 2015 Jan;125(5):765-774.
- Van der Helm LH, Scheepers ERM, Veeger NJGM, Daenen SMGJ, Mulder AB, Van den Berg E, Vallenga E, Huls G. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *Journal of hematology & Oncology*. 2013 Abr;6(29):3-9.
- Tawfik B, Sliesoraitis S, Lyerly S, Klepin HD, Lawrence J, Isom J, Ellis LR, Manuel M, Dralle S, Berenzon D, Powell B, Pardee T. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML). *Ann Hematol*. 2014 Jan;93(1):1-16.
- Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, Brandt M, Faderl S, Pierce S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood Journal*. 2012 Dec;120(24):4840-4846.
- Van der Holt B, Löwenberg B, Burnett AK, Knauf WU, Shepherd J, Piccaluga PP, Ossenkoppele GJ, Verhoef EG, Ferrant A, Crump M, Selleslag D, Theobald M, Fey MF, Vellenga E, Dugan M, Sonneveld P. The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. *Blood Journal*. 2005 Oct;106(8):1-30.
- List AF, Kopecky KJ, Willman KCL, Head DR, Persons DL, Sloval ML, Dorr R, Karanes C, Hynes HE, Doroshow JH, Shurafa M, Appelbaum FR. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood Journal*. 2001 Dec;98(12):3211-3220.
- Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1916-1924.
- Tawfik b, Pardee T, Isom S, Sliesoraitis S, Winter A, Lawrence J, Powell BL, Klepin HD. Comorbidity, age and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol*. 2016 Jan;7(1):1-17.
- Thomas X, Le Jeune C. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Curr. Treat. Options in Oncol*. 2017 Jan;18(2):1-16.
- Yoon JH, Cho BS, Kim HJ, Kim JH, Shin SH, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DH, Lee JK, Min WS, and Park CW. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *Am. J. Hematol*. 2013; 88:1:1074-1081.
- Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, Dufva IH and Nørgaard H. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia* (2015) 29, 548-555.
- Sadashiv, SK, Hilton C, Khan C, Rossetti JM, Benjamin HL, Fazal S, Sahovic E, Shaddock RK, Liste J. Efficacy and tolerability of treatment with azacitidine for 5 days in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Medicine*. 2014 Jul; 3(6):1570-1578.
- Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, Casini M, Cerri R, Crugnola M, De Paoli L, Di Bona E, Invernizzi R, Marmont F, Petti MC, Rigolin G, Ronco F, Spadano A, Tosti ME, Visani G, Mele A, Mandelli F. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004 Jan;89(1):296-302.
- Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2016 Abr; 95(1):1583-1593.
- Ferrara F. Conventional chemotherapy or hypomethylating agents for older patients with acute myeloid leukaemia? *Hematol Oncol*. 2013 Jan;32(1):1-9.
- Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, Neuberger D, Morrison V, De Angelo DJ, Galinsky I, Lee SJ. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004 Abr; 18(4):809-816.
- Pettit K, Odenike O. Defining and treating older adults with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive therapies. *Frontiers in Oncology*. 2015 Dec;5(1):1-9.
- Djunic I, Suvajdzic-Vukovic N, Virijevic M, Novkovic A, Colovic N, Vidovic A, Tomin D. Prognostic risk score for the survival of elderly patients with acute myeloid leukaemia comprising comorbidities. *Med Oncol*. 2013 Dec;30(1):394
- Tamamyian G., Kadia T., Ravandi F., Borthakur G., Cortes J., Jabbour E, Daver N., Ohanian M., Kantarjian H., Konopleva M. Frontline treatment of acute myeloid leucemia in adults. *Crit. rev. Oncol. Hematol*. 2017 Feb;110:20-34
- Webster JA, Pratz KW. Acute myeloid leukemia in the elderly: therapeutic options and choice. *Leuk Lymphoma*. 2018 February ; 59(2): 274-287.