

Incorporación de las altas dosis de antraciclina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del adulto

Incorporation of the high dose of anthracycline in the treatment of adult acute myeloid leukemia

Yamilé Quintero Sierra^{1*}
Carlos Hernández Padrón¹
Adrián Romero González¹
Yusleidy Concepción Fernández¹
Ivis Macia Pérez¹
Dunahisy Llerena Moreno¹
Sandra Sarduy Sáez¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Dra. Yamilé Quintero Sierra. (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda representa el 80 % de las leucemias agudas entre los adultos; el tratamiento de inducción a la remisión, para los pacientes menores de 60 años, está basado en la combinación de antraciclina y arabinósido de citosina.

Objetivo: incorporar las altas dosis de antraciclina al tratamiento de inducción de la leucemia mieloide aguda no promielocítica en pacientes adultos menores de 60 años.

Método: Se realizó un estudio cuasiexperimental en 41 pacientes con este diagnóstico, atendidos en el servicio de Adultos del Instituto de Hematología e Inmunología, desde septiembre del 2013 hasta diciembre del 2016. A todos los pacientes se les realizó estudios morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares al inicio de la enfermedad y ecocardiografía para determinar la fracción de eyección y de acortamiento del ventrículo izquierdo al año de finalizado el tratamiento, para determinar la cardiotoxicidad por el uso de las altas dosis de antraciclina.

Resultados: La distribución por edad fue mayor en el grupo de 46 a 52 años representado por el 26,8 % de los casos y predominó el sexo masculino 60,9 %. En el 85 % de los casos la enfermedad apareció de *novo*. Según los criterios morfológicos de la clasificación Franco Británico Americana el 31,7 % correspondió a la variante M1, en estrecha relación con las determinaciones por citometría de flujo, para esta variedad.

Los genes más comúnmente involucrados fueron el NPM1 y el AML/ETO, para el 24 % y 22 %, respectivamente. El 56,1% de los pacientes alcanzó la remisión hematológica con un solo ciclo de tratamiento y el 14,6 %, necesitó realizar un segundo esquema de inducción. No se reportaron eventos de cardiotoxicidad por antraciclina durante el tratamiento, ni al año de culminado este.

Conclusiones: Con el uso de las altas dosis de antraciclina se lograron remisiones hematológicas, sin toxicidad cardiovascular demostrada.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda (LMA), antraciclinas, arabinósido de citosina.

ABSTRACT

Introduction: Acute myeloid leukemia represents 80% of acute leukemias among adults; the induction treatment to obtain remission in patients under 60 years old is based on the combination of anthracyclines and cytosine arabinoside.

Objective: to incorporate the high doses of anthracyclines to the treatment of induction of non-promyelocytic acute myeloid leukemia in adult patients under 60 years of age.

Method: We conducted a quasi-experimental study in 41 patients with this diagnosis, at the adult clinic service of the Institute of Hematology and Immunology, from september 2013 to december 2016. Morphological, immunological, cytogenetic and molecular studies were carried out at the beginning of the disease and also echocardiography was performed to determine the ejection fraction and shortening of the left ventricle a year after the end of treatment, to determine cardiotoxicity due to the use of high doses of anthracyclines.

Results: The distribution by age was higher in the group of 46 to 52 years represented by 26.8% of the cases and the male sex predominated 60.9%. In 85% of the cases the disease appeared de *novο*. According to the morphological criteria of the French American British classification, 31.7% corresponded to the M1 variant, in close relation with the determinations by flow cytometry, for this variety. The genes most commonly involved were NPM1 and AML / ETO, for 24% and 22% respectively. 56.1% of patients achieved hematological remission with a single treatment cycle and 14.6% of patients needed a second induction scheme. No anthracycline cardiotoxicity events were reported during the treatment, nor a year after the treatment, in the patients evaluated.

Conclusions: With the use of high doses of anthracycline, have been hematological remissions, without demonstrated cardiovascular toxicity.

Keywords: Acute myeloid leukemia (AML), anthracyclines, cytosine arabinoside.

Recibido: 13/08/2018

Aceptado: 30/11/2018

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) representa el 80 % de las leucemias agudas entre los adultos. En el mundo se diagnostican alrededor de 300 000 casos anualmente, y se plantea que su incidencia global es de aproximadamente 3,7 por 100 000 habitantes, con una edad media de presentación de 67 años y que el índice de mortalidad aumenta progresivamente con la edad.⁽¹⁾

Es el resultado de la malignización de un precursor hematopoyético precoz, que provoca que esta célula de lugar a una progenie que incapaz de diferenciarse pero que continúa proliferando de forma incontrolada, lo que trae como consecuencia la rápida acumulación de células mieloides inmaduras en la médula ósea.^(1,2)

La LMA puede presentarse como un proceso primario "*de novo*" o precedida por cuadros biológicos como: mielodisplasia, procesos mieloproliferativos crónicos.⁽³⁻⁵⁾ Con menor frecuencia se presenta como complicación tardía del uso de drogas que integran el arsenal de tratamiento oncohematológico, principalmente del tipo de los agentes alquilantes y epipodofilotoxinas.^(4,6)

Es una enfermedad heterogénea cuyo pronóstico depende de múltiples factores que incluyen: la edad del paciente al diagnóstico, la existencia de alteraciones citogenética y moleculares, los antecedentes de hemopatías y comorbilidades.⁽⁶⁻¹⁰⁾

Los adelantos en el tratamiento de la LMA han dado lugar a tasas de remisión completa sustancialmente mejores. El tratamiento deberá ser lo suficientemente intensivo como para lograr una remisión completa, ya que la remisión parcial no ofrece beneficios importantes de supervivencia.^(4,6)

Se espera que alrededor de 60 a 70 % de los adultos con LMA logren un estado de remisión completa después de la terapia de inducción apropiada y más del 25 % de estos (cerca de 45 % de los que logran remisión completa) sobrevivan 3 años o más, logrando la posible curación de la enfermedad.^(4,7)

Las tasas de remisión de LMA en adultos tienen una relación inversa con la edad, con una tasa esperada de remisión de más de 65 % para los pacientes menores de 60 años. El aumento de la morbilidad y mortalidad durante la inducción parece estar directamente relacionado con la edad.^(4,7-10)

El tratamiento inicial de las LMA se denomina *inducción* a la remisión que puede ser completa cuando se logran la ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia, valores hematológicos normales en sangre periférica y menos de 5 % de blastos en médula ósea.⁽¹⁻⁵⁾

Para mantener la remisión completa (RC) y, además, eliminar elementos celulares malignos residuales no detectables morfológicamente,^(7,11,12) se realiza la *consolidación*, que puede incluir quimioterapia intensiva y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo o alogénico.^(3,13,14)

El tratamiento estándar de inducción comenzó a utilizarse a finales de la década de los 60, cuando se comprobó que tanto el arabinósido de citosina (Ara-C) como las antraciclinas provocaban respuestas terapéuticas de forma individual.^(4,8-10)

Los estudios posteriores recomendaron que el esquema de inducción contemplara una antraciclina como la daunorrubicina a 45-60 mg/m², idarrubicina a 12 mg/m² o mitoxantrone de 10-12 mg/m² por 3 días; más el ara-C en infusión endovenosa continua, 100-200 mg/m² durante 7 días, este esquema se llama "7 + 3", con el que se debe lograr 60 - 80 % de RC entre los pacientes menores de 60 años.^(1-4,15,16)

Con excepción de la LMA promielocítica, los resultados terapéuticos alcanzados continúan siendo desalentadores, dos tercios de los adultos jóvenes aún mueren a consecuencia de la enfermedad y ello ha generado constantes esfuerzos por mejorar el tratamiento, especialmente durante el período inicial que representa la inducción.^(1,2,17,18)

En este contexto han surgido datos que sugieren las altas dosis de daunorrubicina entre 80-100 mg/m² por 3 días en la inducción, asociado a la dosis estándar de Ara-C, como una posibilidad para lograr mejores resultados,^(1,2,4) sobre todo un incremento en los índices de remisiones hematológicas más prolongados, no así en la modificación de la sobrevida global de la enfermedad.⁽⁵⁾

En el año 2013, se realizaron estudios en pacientes menores de 60 años donde los desenlaces para quienes recibieron daunorrubicina (90 mg/m²/dosis, dosis total de inducción de 270 mg/m²) fueron superiores a los de aquellos que recibieron dosis más tradicionales (45 mg/m²/dosis; dosis total = 135 mg/m²).⁽⁴⁾ La tasa de RC fue de 71 vs 57 % (p < 0.001) y la mediana de supervivencia fue de 24 vs 16 meses (p = 0.003).⁽⁴⁾

Las altas dosis de antraciclinas han sido utilizadas en Cuba como parte de los protocolos de tratamiento de la LMA no promielocítica en el adulto menor de 60 años de edad, en centros como es el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"; pero en la institución no se utilizaban estas dosis de antraciclinas, por lo que esta investigación permitió incorporarlas y valorar la repercusión cardiovascular con el uso de medios diagnósticos como la ecocardiografía en los pacientes estudiados.

El objetivo fue incorporar las altas dosis de antraciclina, específicamente de daunorrubicina, al tratamiento de inducción de la LMA no promielocítica en pacientes adultos menores de 60 años. Y de manera específica se pudieron determinar las variables demográficas en los pacientes estudiados; realizar el diagnóstico de la enfermedad según los criterios morfológicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares; relacionar la cardiotoxicidad por antraciclinas con la morbilidad y mortalidad de los casos y determinar la remisión morfológica después de la inducción.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuasiexperimental, en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados con LMA no promielocítica tratados en la inducción con altas dosis de antraciclinas, atendidos en el servicio de Adultos del Instituto de Hematología e Inmunología. El estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre septiembre de 2013 y diciembre de 2016.

El universo estuvo conformado por todos los pacientes adultos diagnosticados con LMA no promielocítica menores de 60 años de edad. De ellos, se seleccionaron 41 pacientes mediante muestreo no aleatorio consecutivo, que cumplieron los criterios de inclusión de tener el diagnóstico de LMA no promielocítica de acuerdo a los criterios definidos por

la organización mundial de la salud (OMS) y edades entre 18 y 59 años en el momento del diagnóstico, sin tratamiento de quimioterapia previa y la constancia del consentimiento informado. Y se excluyeron los pacientes que no contaban con la realización de los estudios requeridos para la clasificación y aquellos con daño cardiovascular previo determinado por el ecocardiograma.

El protocolo de investigación fue revisado y discutido por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la investigación del centro, previo a su aprobación. Se garantizó la seguridad y confidencialidad de la información. Todos los pacientes incluidos firmaron el documento de consentimiento informado.

Plan de tratamiento de inducción (7+3)

- Ara-C: 100 a 200 mg/m²/d por vía endovenosa, días 1 - 7 en infusión continua de 24 horas.
- Daunorrubicina: 100 mg/m²/d por vía endovenosa, días 1 - 3, a durar 1 hora, rediluido en 100 mL de Dextrosa 5 %.

Una vez alcanzada la recuperación de los conteos celulares en sangre periférica (Hb > 10 g/dL, plaquetas >100 x 10⁹/L, neutrófilos > 1 x 10⁹/L), se procedió a la alta médica de la unidad de aislamiento y se realizó aspirado de médula ósea en un término de 15 días para evaluar la respuesta al tratamiento.

Ecocardiograma

La ecocardiografía con doppler se realizó en el Hospital General Docente "Enrique Cabrera" al debut de la enfermedad y evolutivamente un año después del uso de las altas dosis de antraciclinas. Se utilizó un equipo SIEMENS con transductores apropiados para pacientes adultos.

Después de un período de reposo de 10 minutos se visualizaron las estructuras cardíacas a través de la ventana paraesternal y se realizaron las mediciones correspondientes mediante los programas incorporados en el equipo.

Las variables que se midieron fueron:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FACVI)

Al año de terminado el tratamiento de inducción se realizó otro ecocardiograma para evaluar la cardiotoxicidad relacionada con las altas dosis de antraciclinas.

A partir del valor de la FEVI se establecieron tres categorías:

- FEVI menor del 30 % - Cardiotoxicidad grave.
- FEVI entre 30 - 40 % - Cardiotoxicidad moderada.
- FEVI entre 40 - 55 % - Cardiotoxicidad ligera.

A partir del valor de la FAcVI se establecieron tres categorías:

- FAcVI menor del 15 %. Cardiotoxicidad grave.
- FAcVI entre 15 - 20 %. Cardiotoxicidad moderada.
- FAcVI entre 21 - 30 %. Cardiotoxicidad ligera.

Análisis estadístico

Los datos fueron recogidos de las historias clínicas. La información fue recopilada en una base de datos confeccionada con el programa Microsoft Excel de Office 2007. El procesamiento estadístico se realizó con el programa SPSS versión 12.0.0.

Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Para determinar asociación entre variables se utilizó la prueba Chi Cuadrado de independencia o asociación. Se consideraron significativos los valores de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 41 pacientes adultos con diagnóstico de LMA no promielocítica en el Instituto de Hematología e Inmunología.

En la [tabla 1](#) se observa la distribución por edad y sexo donde fue mayor en el grupo de 46 a 52 años representado por el 26,8 % de los casos y predominó el sexo masculino (60,9 %).

Tabla 1- Distribución por sexo y grupo de edad de los pacientes atendidos

Grupo edad (años)	Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
18-24	4	9,8	2	4,9	6	14,6
25-31	3	7,3	4	9,8	7	17,1
32-38	0	0	2	4,9	2	4,9
39-45	1	2,4	5	12,2	6	14,6
46-52	9	22	2	4,9	11	26,8
53-59	8	19,5	1	2,4	9	22
Total	25	60,9	16	39,1	41	100

Fuente: Historias clínicas

En el 85 % de los casos la enfermedad apareció de *novo*, y solo en el 15 % la LMA fue de causa secundaria, mayormente crisis blásticas mieloides de pacientes con leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos transformados en LMA.

Según los criterios morfológicos de la clasificación FAB el 31,7 % correspondió a la variante M1, en estrecha relación con las determinaciones de la citometría de flujo donde en el 43,9 % estuvieron presentes los marcadores característicos de esta variedad, siendo la variante morfológica M1 la más frecuente.

Se representa en la [figura 1](#) que los genes más comúnmente involucrados fueron el NPM1 y el AML/ETO, 24 % y 22 %, respectivamente.

En la [tabla 2](#) se evidencia que el 56,1 % de los pacientes alcanzó la remisión hematológica con un solo ciclo de tratamiento y el 29,3 % fallecieron durante este primer ciclo, el 14,6 % necesitó realizar un segundo esquema de inducción para lograr la remisión hematológica.

En el estudio no se reportaron eventos de cardiotoxicidad por antraciclina en los 17 pacientes vivos (41,5 %) evaluados al año de culminado el tratamiento.

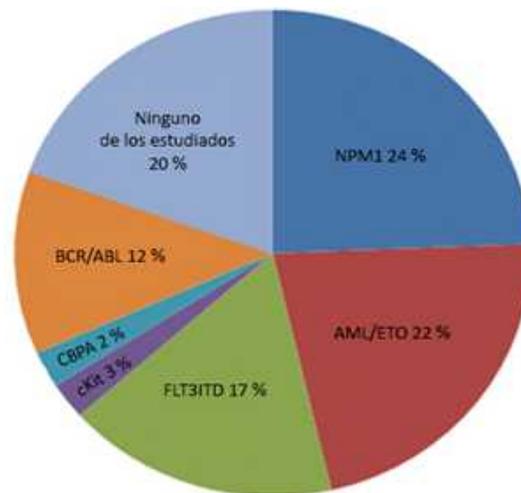


Fig. 1- Relación de genes reordenados en los pacientes estudiados (n=41).

Fuente: Historias clínicas.

Tabla 2- Respuesta al tratamiento con esquema "3+7" en los pacientes atendidos

Respuesta al tratamiento "3+7"	No	%
Remisión hematológica con 1er ciclo de inducción	23	56,1
Inducción 2do ciclo	6	14,6
Fallecidos durante el 1er ciclo de inducción	12	29,3
Total	41	100

Fuente: Historias clínicas

DISCUSIÓN

La distribución por edad en este estudio, corresponde con lo reportado internacionalmente donde la LMA en el adulto es más frecuente en la 4ta y 5ta década de la vida.⁽²⁻⁴⁾ En un estudio realizado por Lee y colaboradores, la edad media de presentación fue de 48 años; a pesar de no tener predilección por sexo alguno, en el trabajo el sexo masculino fue el más representativo. En un estudio de meta-análisis realizado por Gong y colaboradores también el sexo masculino fue el más representativo.⁽¹⁾

En la mayoría de los casos la enfermedad apareció de *novo*, resultado que está acorde con lo reportado en relación a la forma de presentación de la enfermedad según estudios revidados por Burnett y colaboradores.⁽¹⁹⁾ En la casuística los casos de LMA secundarias fueron mayormente crisis blásticas mieloides de pacientes con leucemia mieloide crónica; en el estudio realizado por Fernández y colaboradores las causas secundarias de LMA estuvieron relacionadas con síndromes mieloproliferativos crónicos y mielodisplásticos transformados datos que se asemejan a los encontrados en el presente trabajo.⁽⁴⁾

Según los criterios morfológicos de la clasificación FAB, el mayor porcentaje correspondió a la variante M1, en estrecha relación con las determinaciones de la citometría de flujo donde en el 43,9 % estuvieron presentes los marcadores característicos de esta variedad. En la investigación no se encontró relación con otros estudios revisados en la literatura como el de Kronke y colaboradores donde la variante morfológica M2 según la clasificación FAB fue la más frecuente.⁽⁷⁾

Los genes más comúnmente involucrados fueron el NPM1 y el AML/ETO; estos resultados están en correspondencia con lo revisado en la literatura internacional donde el gen NPM1 se presenta en el 27-35 % de los adultos con LMA y en el 45-64 % de los adultos con LMA y cariotipo normal.^(7,8,11,12) Debe destacarse que la existencia del FLT3ITD en relación a la LMA aparece en el 15-35 % los casos como expresión de mutaciones génicas de peor pronóstico,⁽¹⁹⁻²³⁾ siendo una de las más comunes en la hemopatías malignas de manera general, datos que coinciden con los encontrados en la investigación.

Más de la mitad de los pacientes alcanzó la remisión hematológica con un solo ciclo de tratamiento y el 29,3 % de los casos fallecieron durante esta. En los estudios realizados por Wang y por Luskin y colaboradores, el porcentaje de remisión con el primer ciclo de inducción fueron superiores al 60 % de los casos estudiados.^(5,8) Este resultado está en correspondencia con un trabajo realizado por los investigadores del grupo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) que también reportan resultados positivos en un estudio de 657 pacientes entre 17 y 60 años, comparando 45 y 90 mg/m² de daunorrubicina, consiguen mejores tasas de RC (57 % vs. 70 %).⁽⁴⁾

En la literatura se describe que entre el 25-50 % de los casos fallece en la inducción por múltiples complicaciones que no solo están relacionadas con el proceso de enfermedad sino con las toxicidades del tratamiento; el 29,3 % de los casos en el estudio fallecieron durante la inducción, a causa de infecciones severas en el período de aplasia postquimioterapia y enfermedad hemorrágica cerebral; el presente estudio está en relación con lo planteado por diferentes autores.^(6,9,15) No se presentaron complicaciones cardiovasculares en los pacientes fallecidos.

El 14,6 % de los pacientes necesitó realizar un segundo esquema de inducción para lograr la remisión hematológica.

El riesgo del empleo de altas dosis de antraciclinas, es la aparición de la cardiotoxicidad, que se relaciona, fundamentalmente, con los picos agudos del citostático en sangre y con la exposición a la dosis total indicada.^(3,16,24-27) En la investigación no se reportaron eventos de cardiotoxicidad por antraciclina durante el tratamiento, ni al año de culminado este.

El grupo europeo *Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research* (HOVON/SAKK) dio a conocer, en el año 2009, sus resultados con el uso de la daunorrubicina a 90 mg/m² sin que se registraran efectos adversos significativos, y con mejoría de los porcentajes de respuesta completa.^(4,27)

La determinación ecocardiográfica de la FEVI y la FAVI es un método sencillo y no invasivo para detectar alteraciones en los pacientes estudiados y el seguimiento ecocardiográfico permitió mejorar la calidad de vida de los pacientes que han estado expuestos a las altas dosis de antraciclinas. No se reportaron eventos de cardiotoxicidad durante el tratamiento, ni al año de culminado el mismo.

Se continúa trabajando en comparar los resultados con el uso de las altas dosis de antraciclinas y con las dosis estándar de 60 mg/m² en relación a la aparición de cardiotoxicidad y a la sobrevida lograda.

Agradecimientos

A todos los médicos, residentes y especialistas en hematología, que contribuyeron a la atención de los pacientes adultos en el servicio de asilamiento.

A los pacientes, principales protagonistas de este trabajo y para los cuales están encaminados todos los esfuerzos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gong Q, Zhou L, Xu S, Li X, Zou Y, Chen J, et al High Doses of Daunorubicin during Induction Therapy of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Clinical Trials. PLoS One. 2015;10(5):e0125612. DOI: 10.1371/journal.pone.0125612.
2. Stone RM. Acute myeloid leukaemia in first remission: to choose transplantation or not? J Clin Oncol. 2013 Apr 1;31(10):1262-6. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.425.
3. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. Blood 2011;118:3832-41. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361410.

4. 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 Sep 24;361(13):1249-1259. DOI: 10.1056/NEJMoa0904544.
5. Wang J, Yang YG, Zhou M, Xu JY, Zhang QG, Zhou RF, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One.* 2013 Apr 5;8(4):e60699. DOI: 10.1371/journal.pone.0060699.
6. Gardin C, Chevret S, Pautas C. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol.* 2013;31 (3):321-7.
7. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, Tschürtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2709-16.
8. Lusk MR, Lee JW, Fernandez HF, Abdel-Wahab O, Bennett JM, Ketterling RP, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups. *Blood.* 2016;127(12):1551-1558. DOI: 10.1182/blood-2015-07-657403
9. Estey EH. Acute myeloid leukaemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2013 April;88(4):318-27. DOI: 10.1002/ajh.23404318-327.
10. Elihu H. Estey. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Jan;87(1):89-99. DOI: 10.1002/ajh.22246.
11. Grimwade D, Mrózek K. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(6):1135-61, vii. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.09.018.
12. Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, Eder Ch, Roller A, Dicker F, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. *Blood.* 2012;120(15):2963-72.
13. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF. The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(10):579-90.
14. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Lazarus HM, Rowe JM, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1079-89. DOI: 10.1056/NEJMoa1112304.
15. Kühnl A, Grimwade D. Molecular markers in acute myeloid leukaemia. *Int J Hematol* 2012;96:153-63.
16. Estey EH. Acute myeloid leukaemia: 2013 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2013;88:318-27.

17. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011;117:2358-65. DOI: 10.1182/blood-2010-03-273243
18. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2013;161:192-203. DOI: 10.1111/bjh.12233
19. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, Milligan D, Prentice A, Yin J et al. Curability of patients with acute myeloid leukaemia who did not undergo transplantation in first remission. *J Clin Oncol* 2013;31:1293-1301.
20. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized Study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70. Results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010;28:808-14.
21. Grimwade D, Freeman S.D. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"? *Blood.* 2014;124:222-33.
22. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366:1079-89.
23. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M. Swedish Acute Leukemia Registry Group Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood.* 2012;119(17):3890-9.
24. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood.* 2013;121(14):2734-8.
25. Kayser S, Levis MJ. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(2):243-55.
26. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248.
27. Richard F, Schlenk RF. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2014;99(11):1663-1670. DOI: 10.3324/haematol.2014.114611.