

บทความพิเศษ

Acute Myeloid Leukemia (AML) ในผู้ป่วยสูงอายุ

อภิชัย ลีละสิริ

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ จากการศึกษาระบาดวิทยาในสหรัฐอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์ของ AML เพิ่มขึ้นตามอายุ โดยในปี พ.ศ. 2535 พบอุบัติการณ์ในประชากรทั้งหมด 2.6 ต่อ 1 แสนคน แต่ถ้าดูในผู้ป่วยอายุ 75 ปี พบอุบัติการณ์ 16 ต่อ 1 แสนคน¹ ในประเทศอังกฤษ เช่นกัน พบถึง 6 ต่อ 1 แสนคนในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งเป็นตัวเลขที่สูงถึง 6 เท่าในประชากรทั่วไป² เป็นที่ทราบดีว่า อัตราการตายจาก AML สูงขึ้นตามอายุเช่นกัน โดยพบว่าอายุเป็น adverse prognostic factor อันหนึ่งใน AML

อายุเฉลี่ย (median age) ของ AML ในผู้ใหญ่อยู่ระหว่าง 65-70 ปี^{3,4} อย่างไรก็ตาม จากการศึกษามากมายพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้าอยู่ในการศึกษา อยู่ในช่วง 40-60 ปี⁵⁻¹³ (ดังตารางที่ 1) ซึ่งแสดงว่า ผู้ป่วยสูงอายุมักจะไม่ได้เข้า clinical studies สาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยอาจไม่แข็งแรงพอ ทำให้แพทย์เกิด selection bias¹⁴

สาเหตุของ AML ที่พบได้แก่ สารเบนซีน ซึ่งมี relative risk 1.9-10 เท่า การได้รับสารกัมมันตภาพรังสี มี relative risk 2-6 เท่า^{2,15} สำหรับ secondary AML พบเกิดหลังได้ยาเคมีบำบัดในกลุ่ม alkylating agents เพื่อ

รักษามะเร็งบางชนิด เช่น Hodgkin's disease ที่ได้ยา nitrogen mustard พบมี relative risk ถึง 167 เท่า¹⁶ ยาเคมีบำบัดในกลุ่มอื่นก็สามารถทำให้เกิด AML ได้ เช่น cisplatin และ etoposide¹⁷ เป็นต้น

ผู้ป่วยสูงอายุ อาจถืออายุมากกว่า 55 ปี ขึ้นไป บางรายอาจใช้มากกว่า 60 ปี เป็นเกณฑ์¹⁸ ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มักมีโรคประจำตัวร่วมด้วย เช่น โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคไต เป็นต้น ดังนั้น เมื่อเกิดเป็น AML จึงทำให้แพทย์ที่ดูแลเกิดความกังวลใจว่าจะรักษาผู้ป่วยอย่างไร จุดประสงค์ของการรักษาจะเป็นแบบ curative, palliative หรือ เพียง supportive เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มักเกิดการติดเชื้อได้ง่าย และเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อได้มาก

ลักษณะของ AML ที่พบในผู้ป่วยสูงอายุมีความแตกต่างจากในผู้ป่วยอายุน้อยกว่าดังนี้

1. ความผิดปกติของ cytogenetics

ผู้ป่วย de novo AML โดยทั่วไปจะพบความผิดปกติของ cytogenetics ประมาณ 50%¹⁹ ซึ่งได้แก่ aneuploidy (ความผิดปกติในด้านจำนวน) และ translocation แต่ถ้ามารวม secondary AML เข้าด้วยแล้ว ความผิดปกติดังกล่าวจะพบสูงถึง 87%²⁰ ความผิดปกติบางอย่างได้แก่ t (8;21), inv 16, t (15;17) ซึ่งเป็น good prognostic factors พบได้น้อยในผู้ป่วยที่อายุเกิน 50 ปี²¹ ส่วน aneuploidy พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยสูงอายุ จากการศึกษามากมายพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีความผิดปกติของ chromosome ที่ 5 และ 7 เพิ่มขึ้น ซึ่งความผิดปกติดัง

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 16 กันยายน 2543 และให้ตีพิมพ์ 6 ตุลาคม 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.อภิชัย ลีละสิริ หน่วยโลหิตวิทยา กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 315 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

ตารางที่ 1 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปในการศึกษาต่างๆ

การศึกษา	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวนผู้ป่วย	อายุเฉลี่ย (ปี)	ผู้ป่วยที่อายุ 60 ปีขึ้นไป (%)
AMLCG ⁵	2528	419	49	35
BMRC ⁶	2529	1,127	44	27
CALGB ⁷	2530	668	43	16
CALGB ⁸	2534	326	52	31
SECSG ⁹	2535	218	60	51
CALGB ¹⁰	2537	1,088	52	32
AMLCG ¹¹	2538	1,044	53	35
BMRC ¹²	2539	923	53	36
IAMLSG ¹³	2540	521	54	38

AMLCG = German AML Cooperative Group; BMRC = British Medical Research Council;
CALGB = Cancer and Leukemia Group B; IAMLSG = International Acute Myeloid Leukemia Study Group;
SECSG = Southeastern Cancer Study Group

กล่าวพบได้บ่อยใน therapy-related MDS และ AML และพบว่าตำแหน่ง 5q 31-33 บน chromosome 5 มียีน ซึ่งให้ protein ทำหน้าที่ signal transduction และ transcriptional regulation ชื่อ interferon-regulatory factor 1 และ early-growth response 1 ตำแหน่งดังกล่าวยังมียีนที่ให้ growth factors เช่น GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 ซึ่งใช้ในการ differentiation และ survival ของ hematopoietic cell นอกจากนั้น บริเวณ 7q 22 ของ chromosome 7 ยังมียีนที่ช่วยในขบวนการ DNA repair ด้วย โดยมีสมมุติฐานว่า การที่ยีนบริเวณนี้ สูญหายไป จะส่งเสริมให้เกิด AML²²

2. Multidrug resistance phenotype

สาเหตุอีกอย่างหนึ่งที่ทำให้การรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ ไม่ประสบความสำเร็จ เกิดจากการดื้อยาเคมีบำบัด กลไกที่ทำให้เกิดการดื้อยาที่สำคัญเกิดจาก multi-drug resistance gene 1 (MDR1) ซึ่งอยู่บน long arm ของ chromosome 7 ยีนนี้จะให้ P-glycoprotein (Pgp) ซึ่งเป็น 170-kD glycoprotein อยู่ที่ cell mem-

brane ทำหน้าที่เป็น ATP-dependent efflux pump²³ ยีน MDR1 พบได้ในเซลล์ปกติของไต ตับอ่อน ต่อมหมวกไต และเซลล์ตับ ในภาวะปกติ ยีน MDR1 จะช่วยในการขบวนการ excretory transport ของ metabolites หรือ xenobiotics ใน in vitro พบว่า cell lines ที่มี ยีน MDR จะดื้อต่อยาเคมีบำบัดในกลุ่ม vinca alkaloids, anthracyclines, epipodophyllotoxins และ paclitaxel ซึ่งยาเหล่านี้มีส่วนที่เป็น hydrophobic และมีประจุเป็นบวก

นอกจาก Pgp แล้วยังมี protein ชนิดอื่น ได้แก่ multidrug resistant-related protein (MRP) ซึ่งทำหน้าที่หลักเป็น membrane และ lung-related protein (LRP) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการผ่านของยาจาก cytoplasm ไปยัง nucleus^{24,25}

AML เป็นมะเร็งชนิดหนึ่งที่มี MDR-1 mRNA expression ในปริมาณที่สูงปานกลาง การย้อม Pgp ด้วยวิธี immunohistochemical จะช่วยบอกถึงระดับ mRNA ได้ดี โดยเฉพาะเมื่อหา AML blast cells ด้วย

วิธี flow cytometry Pgp มักพบใน CD34⁺ AML blast cells แต่ไม่พบใน CD34⁻ blast cells²⁶ เนื่องจาก CD34⁺ cells เป็นเซลล์ต้นกำเนิดของ hematopoietic stem cells การเกิดการดื้อยาในเซลล์เหล่านี้ จะทำให้เกิด remission ได้น้อยลง จากการศึกษ prospective พบ Pgp expression ใน AML (ทั้ง de novo และ secondary) ที่อายุมากกว่า 55 ปี ถึง 71-73%^{25,27} โดยพบเพียง 37% ในผู้ป่วยอายุน้อย MRP expression พบว่าทำให้มีโอกาส relapse มากขึ้น แม้ว่าจปกติใน pretreatment AML samples ในการศึกษา prospective พบว่า LRP overexpression จะมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น และ poor prognostic karyotype²⁸

3. Morphological และ in vitro characteristics

ในผู้ป่วยสูงอายุพบ acute promyelocytic leukemia (APL) ได้น้อยกว่าผู้ป่วยอายุน้อย^{29,30} ส่วน subtypes อื่นๆ พบได้ทั้ง 2 กลุ่มอายุ ไม่แตกต่างกัน secondary AML พบบ่อยกว่าในผู้ป่วยสูงอายุ โดยพบ dysplastic features ได้ถึง 30%²¹ ซึ่งอาจจะเป็นไปได้ว่า AML เหล่านี้มาจาก unrecognized MDS จากการศึกษานี้ของ Baudard พบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน

ระหว่าง growth, S-phase fraction, self-renewal capacity ของ leukemic cells ในผู้ป่วย AML ที่อายุมากกว่า 60 ปี และน้อยกว่า 60 ปี²⁹

นอกจากลักษณะดังกล่าวแล้ว ผู้ป่วยสูงอายุมักมีโรคประจำตัวอย่างอื่น รวมทั้งมี ภาวะการดื้อของ performance status ที่แย่กว่า³¹ (WHO rating > 2) เมื่อแรกวินิจฉัย มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งทำให้เกิดผลแทรกซ้อนจากการรักษา รวมทั้งการติดเชื้อได้บ่อย และอาจรุนแรงกว่าผู้ป่วยอายุน้อย

การรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ

คำถามที่มักจะต้องนึกถึงเสมอเมื่อพบผู้ป่วย AML ที่มีอายุมากคือ จะให้เพียง supportive care หรือจะให้ยาเคมีบำบัด ถ้าให้ยาเคมีบำบัด จะให้ขนาดเต็มที่ (intensive) หรือ ขนาดน้อยๆ (less intensive หรือ low dose)^{18,32}

1. การให้เพียง supportive care เทียบกับ ยาเคมีบำบัด

เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุมีอัตราการตายจากการให้ยาเคมีบำบัด สูงกว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า (ตารางที่ 2) นอกจากนั้นยังเกิดผลข้างเคียงมากกว่า โดยเฉพาะการติดเชื้อ

ตารางที่ 2 แสดงผลของ induction chemotherapy ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี และ น้อยกว่า 60 ปี

การศึกษา	ปีที่ตีพิมพ์	CR ≥ 60 ปี (%)	ED (%)	CR < 60 ปี (%)	ED (%)
AMLCG ⁵	2528	39	34	68	25
BMRC ⁶	2529	48	52	73	22
CALGB ⁷	2530	41	31/45	65	21
CALGB ⁸	2534	41	54	69	15
SECSG ⁹	2535	53/63	20	63/79	NA
CALGB ¹⁰	2537	47	31	71	13
AMLCG ¹¹	2538	42/54	17/27	68	14
BMRC ¹²	2539	46	30	73	12
IAMLSG ¹³	2540	64*	NA	74*	NA

CR = complete remission; ED = early death; NA = not available

*อายุ ≥ 50 ปี และ < 50 ปี

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่าง intensive และ less intensive therapy

Chemo (mg/m ²)	Age	No. of patients	CR%	ED%	DFS (months)	OS (months)	Ref
DNR 3 x 50 AraC 7 x 100 Eto 75 x 7	55-70	90	43	NA	9	5	37
DNR 3 x 50 AraC 7 x 100			54	NA	14	8	
RBZ 4 x 100 AraC 7 x 200	>65	87	52 (p < 0.01)	10 (p < 0.01)	13.8	12.8	38
LD AraC 21 x 20			32	31	8.3	8.8	
DNR 3 x 45 AraC 7 x 200	>60	100	38	46	NA	2.5	8
DNR 3 x 45 AraC 7 x 100			44	40	NA	3	
DNR 1 x 60 AraC 5 x 200 6TG 5 x 200	>65	51	23	23	2.7	3.7	39
Eto 5 x 160 6TG 5 x 200 Ida 3 x 15			60 (p = 0.007)	4	7.2	9.9 (p = 0.042)	

AraC = cytarabine; DNR = daunorubicin; Eto = etoposide; LD AraC = low-dose cytarabine;
Ida = idarubicin; RBZ = rubidazone; 6TG = thioguanine; CR = complete remission;
ED = early death; DFS = disease-free survival; OS = overall survival

การให้เคมีบำบัดจึงมักจะมีข้อสงสัยว่า จะได้ประโยชน์หรือไม่

มีการศึกษาแบบ prospective randomized เปรียบเทียบระหว่างให้ intensive induction chemotherapy กับการรักษา palliative ด้วย hydroxyurea และ cytarabine พบว่าในกลุ่มแรกมี median survival

21 สัปดาห์ เทียบกับ 11 สัปดาห์ในกลุ่ม palliative โดยมี 2-year survival 17% ในกลุ่มแรก แต่ไม่มีใครรอดชีวิตในกลุ่ม palliative แม้ผู้ป่วยที่ได้ induction chemotherapy จะต้องอยู่ในโรงพยาบาลน้อยกว่า และนานกว่า แต่ไม่พบข้อได้เปรียบของการให้ palliative care³³ ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดจึงน่าจะมียาพิษมากกว่าการ

ให้ supportive care อย่างเดียว

2. การให้ intensive เทียบกับ less intensive chemotherapy

จากข้อ 1. การให้ยาเคมีบำบัด น่าจะได้ผลดีกว่าการให้ supportive care อย่างเดียว คำถามต่อมาคือควรจะให้ยาขนาดเต็มที่ (intensive) หรือขนาดน้อยกว่า (less intensive) เนื่องจากในปัจจุบัน การให้ induction chemotherapy มักให้ "7+3" regimen คือได้แก่ cytarabine (AraC) 100 mg/m² continuous infusion 24 ชั่วโมง 7 วัน และ anthracycline 3 วัน ขนาดและชนิดของ anthracycline ได้แก่ daunorubicin (DNR) 45 mg/m², idarubicin (IDA) 12 mg/m² หรือ doxorubicin (ADR) 30 mg/m² ทางหลอดเลือดดำต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน บางครั้งอาจมีการให้ 6 thioguanine (6TG) รับประทานร่วมด้วย จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ intensive เทียบกับ less intensive chemotherapy โดยลดขนาดของ anthracycline หรือ ลดจำนวนวันของ cytarabine จากการศึกษาในปี 1980 พบ better outcome ในผู้ป่วยที่ได้ขนาดของ DNR ลดลง³⁴ แต่ทั้ง 2 กลุ่มก็ยังมีอัตราการตายในระยะ induction สูง (41-57%) CR ในกลุ่มที่ได้ lower dose ของ DNR 47% เมื่อเทียบกับ 31% ใน standard dose ($p < 0.05$) การศึกษาของ Kahn³⁵ พบว่า CR ไม่แตกต่างกัน คือ 30% vs 25% แต่กลุ่มที่ให้ขนาด DNR น้อยพบว่ามี อัตราตายน้อยกว่า คือ 25% vs 60% ($p < 0.05$) การศึกษาของ Rees¹² พบว่า CR และ อัตราตายไม่แตกต่างกันชัดเจน แต่ของ Buchner^{11,36} พบว่า ในกลุ่ม standard chemotherapy มี CR สูงกว่า($p = 0.026$) และอัตราการตายที่ลดลง ($p = 0.031$)

โดยสรุป พบว่าผู้ป่วยที่สูงอายุมี poor tolerance ต่อยาเคมีบำบัดในขนาดมาตรฐาน มากกว่า ซึ่งมีอัตราการตายสูงกว่า แต่ CR ไม่ได้ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำ

3. การให้ hematopoietic growth factor (HGF)

ได้มีความพยายามที่จะทำให้ผู้ป่วยสูงอายุมีความทนต่อยาเคมีบำบัด ได้ดีขึ้น โดยการให้ HGF ได้แก่ G-CSF และ GM-CSF เนื่องจากสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) การให้ HGF ก็เพื่อจะทำให้ระยะเวลา และความรุนแรงของ neutropenia ลดลง จากการศึกษา พบว่ามีความแตกต่างกันในชนิดของ HGF และระยะเวลาที่เริ่มให้ รวมทั้งการได้ CR ก่อนได้ HGF โดยดู bone marrow blasts โดยรวมพบว่า HGF ทั้ง G-CSF และ GM-CSF ทำให้ระยะเวลาของ neutropenia ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) โดยการศึกษาของ Rowe⁴⁰ และ Dombrel⁴¹ พบว่ากลุ่มที่ได้ HGF มี CR สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ HGF โดยมี overall survival ดีกว่าในกลุ่ม HGF ในการศึกษาของ Rowe ส่วนการศึกษาของ Witz พบว่า CR ไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ HGF มี disease-free survival ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ HGF

แนวทางในการรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ¹⁴

จากที่กล่าวแล้วว่า ผู้ป่วย AML สูงอายุ มักพบมีความผิดปกติของ cytogenetics มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ดังตารางที่ 5 โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ favorable ได้แก่ t (8;21), t (15;17) และ inv 16 กลุ่ม intermediate ได้แก่ normal karyotype และกลุ่ม unfavorable ได้แก่ ความผิดปกติของ chromosome 5 และ 7

ผลการรักษา (CR) เมื่อดูอายุ และ cytogenetics พบว่า อายุไม่มีผลต่อ cytogenetics ในด้านการตอบสนองต่อการรักษา และ overall survival ดังตารางที่ 6 และรูปที่ 1, 2

โดยสรุป แนวทางการรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ (รูปที่ 3) ถ้ามี unfavorable biology ได้แก่ cytogenetics อาจให้เพียง supportive care แต่ถ้าไม่มี unfavorable biology และไม่มีข้อห้ามในการให้ intensive therapy อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดได้ แต่จะให้ยาเคมี

ตารางที่ 4 แสดงผลของ hematopoietic growth factors ในการรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ

Chemo (mg/m ²)	Age	No. of patients	CR%	ED%	Neutropenia (days)	DFS (months)	OS (months)	Ref
DNR 3 X 60 AraC 7 x 100 GM-CSF	> 55	117	60 (p =0.08)	6 (p = 0.015)	13 (p = 0.001)	8.5	10.6 (p = 0.048)	40
DNR 3 x 60 AraC 7 x 100			44	15	17	9.6	4.8	
DNR 4 x 45 AraC 7 x 200 G-CSF	> 65	173	70 (p = 0.002)	23	21 (p < 0.001)	NA	45% at 1 year	41
DNR 4 x 45 AraC 7 x 200			47	27	27	NA	40% at 1 year	
DNR 3 x 45 AraC 7 x 200 GM-CSF	> 60	388	51	20	15 (p = 0.02)	8.2	7.5	42
DNR 3 x 45 AraC 7 x 200			54	16	17	10.4	10	
DNR 3 x 30 AraC 7 x 200 GM-CSF	> 60	318	55	14	23 (p = 0.0002)	14% at 2 years	NA	43
DNR 3 x 30 AraC 7 x 200			56	13	25	19% at 2 years	NA	
Ida 5 x 8 AraC 7 x 100 GM-CSF	55-75	240	63	18	24 (p = 0.0001)	23 (p = 0.003)	39% at 2 years	44
Ida 5 x 8 AraC 7 x 100			61	16	29	11	27% at 2 years	

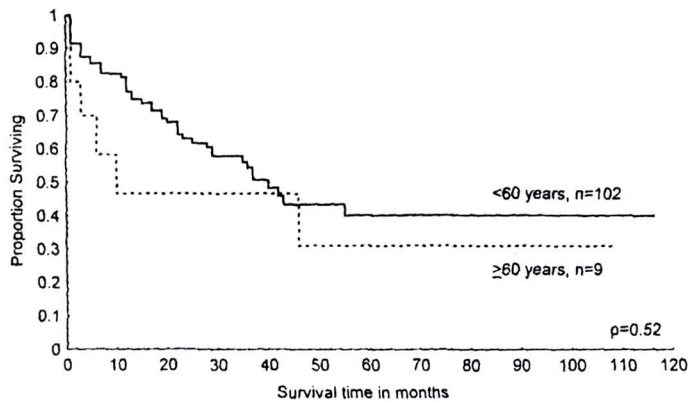
CSF = colony-stimulating factor; G = granulocyte; GM = granulocyte-macrophage

ตารางที่ 5 แสดงความถี่ของ chromosome และ อายุ

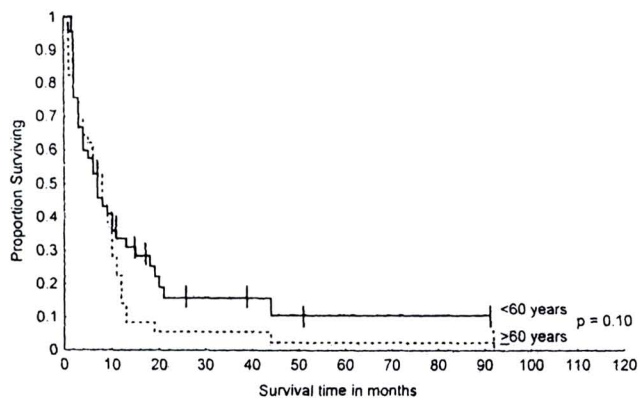
	< 60 years		≥ 60 years	
	No. of patients	%	No. of patients	%
Favorable	108	17	10	4
Intermediate	427	65	175	63
Unfavorable	123	18	94	33

ตารางที่ 6 แสดง karyotype อายุ และการตอบสนองต่อ induction therapy (AML CG)

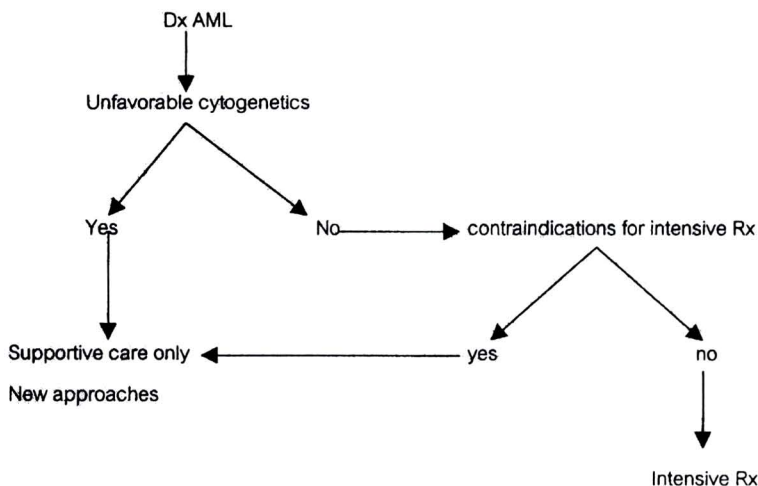
	< 60 years		≥ 60 years	
	No. of patients	%	No. of patients	%
Favorable	108	77	10	90
Intermediate	427	69	175	53
Unfavorable	123	43	94	44



รูปที่ 1 แสดง overall survival ของผู้ป่วย 111 คน ที่เป็น t (8;21) หรือ inv 16



รูปที่ 2 แสดง overall survival ของผู้ป่วย 90 คน ที่เป็น complex aberrant karyotype



รูปที่ 3 แสดงแนวทางการรักษา AML ในผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 60 ปี)

บำบัดขนาดเต็มที่ หรือขนาดน้อย (less intensive) คงจะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป หรือไม่ก็ควรทำการศึกษาเป็น prospective, randomized study ในผู้ป่วยไทย เพื่อที่จะสามารถตอบคำถามได้ว่า ขนาดยาเท่าใดจึงจะเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1994. Bethesda, MD, National Cancer Institute 1997, NIH Pub. No 97-2789.
2. Taylor PQA, Reid MM, Stark AN, et al. De novo acute myeloid leukemia in patients over 55-year-old. A population-based study of incidence, treatment and outcome. *Leukemia* 1995;9:231.
3. Brincker H. Estimate of overall treatment results on acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. *Cancer Treat Rep* 1985;69:5-11.
4. Cartwright RA, Staines A. Acute leukemias. Epidemiology of hematological disease - Part I. In: Fleming AT, ed. *Baillieres Clin Haematol* 1992;5:1-26.
5. Buchner T, Urbanitz D, Hiddlemann W, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML). Two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1985;3:1583-9.
6. Rees JHK, Gray RG, Swirsky D, et al. Principal results of the Medical research Council 8th acute myeloid leukemia trial. *Lancet* 1986;2:1236-41.
7. Preisler H, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of three remission induction regimens and two post-induction strategies for the treatment of acute non-lymphocytic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood* 1987;69:1441-9.
8. Dillmann RO, Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: A phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991;78:2520-6.
9. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: A Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1103-11.
10. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;6:896-902.
11. Buchner T, Hiddlemann W, Löffler H, et al. Treatment of AML in the elderly. Full dose versus reduced dose induction treatment. *Blood* 1995;86(suppl 1):434a.
12. Rees JHK, Gray RG, Wheatley K. Dose intensification

- in acute myeloid leukemia; Greater effectiveness at lower cost - Principal report of the Medical Research Council's AML9 Study. *Br J Hematol* 1996;94:89-98.
13. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;90:4710-8.
 14. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, et al. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999;17:3569-76.
 15. Groves F, Linet M, Devesa S. Epidemiology of leukemia. In: Henderson G, Lister M, Greaves H, eds. *Leukemia*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 152.
 16. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Olesen Larsen S, et al. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 1990;7:1975.
 17. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:1682-7.
 18. Harousseau JL. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Blood Rev* 1998;12:145-53.
 19. Rowley JD, Alimena G, Garson OM, et al. A collaborative study of the relationship of the morphological type of acute nonlymphocytic leukemia with patient age and karyotype. *Blood* 1982;59:1013.
 20. Palka G, Calabrese G, Fiortoni G, et al. Cytogenetic survey of 80 patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;59:45.
 21. Fenaux P, Dreuðhomme C, Lai JL, et al. Cytogenetics and their prognostic value in de novo acute myeloid leukemia: A report on 283 cases. *Br J Haematol* 1989;73:61.
 22. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging: Clinical interaction. *Hemato Onco Clinic North Am* 2000;14:251-67.
 23. Chin KV, Pastan I, Gottesman MM. Function and regulation of the human multidrug resistance gene. *Adv Cancer Res* 1993;60:157.
 24. List AF, Spier CS, Grogan TM, et al. Overexpression of the major vault transporter protein Lung-Resistance Protein predicts treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:2464.
 25. 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. *Semin Hematol* 1997;34:25.
 26. Te Boekhorst PAW, de Leeuw K, Schoester M, et al. Predominance of functional multidrug resistance (MDR-1) phenotype in CD34+ acute myeloid leukemia cell. *Blood* 1993;82:3157.
 27. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: Assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct response to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1997;89:3223.
 28. Borg AG, Burgess R, Green LM, et al. Overexpression of lung-resistance protein and increased P-glycoprotein function in acute myeloid leukaemia cells predict a poor response to chemotherapy and reduced patient survival. *Br J Haematol* 1998;103:1083.
 29. Baudard M, Maric JP, Cadiou M, et al. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol* 1994;86: 82.
 30. Heinemann B, Jehn U. Acute myeloid leukemia in the elderly. Biologic features and search for adequate treatment. *Ann Hematol* 1991;63:179.
 31. Repetto L, Venturino A, Vercelli M, et al. Performance status and comorbidity in elderly cancer patients compared with young patients with neoplasia and elderly patients without neoplastic conditions. *Cancer* 1998;82:760.
 32. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:1051-62.
 33. Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy

- in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia. A randomized phase III study of European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1268-74.
34. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myeloid leukemia: A CALGB study. *Blood* 1982;60:454-62.
 35. Kahn SB, Begg CB, Mazza JJ, et al. Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1984; 2:865-70.
 36. Buchner T, Hiddemann W, Loffler H, et al. Double induction strategy in AML comparing high with standard dose Ara-C. Hematotoxicity and antileukemic efficacy. *Blood* 1994;84(suppl 1):232a.
 37. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1990;75:27-32.
 38. Tilly H, Casaigne S, Bordessoule D, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1990;8:272-9.
 39. Ruutu T, Almqvist A, Hallmann, et al. Oral induction and consolidation of acute myeloid leukemia with etoposide, 6-thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients. A randomized comparison with 5-day TAD-Finnish Leukemia Group. *Leukemia* 1994; 8:11-5.
 40. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized, placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia. A study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995;86:457-62.
 41. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1678-83.
 42. Stone RM, Berg DT, Stephen LG, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:1671-7.
 43. Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E, et al. Use of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia (AML). Final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC-LCG) and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 1997;90:2952-61.
 44. Witz F, Sadoun A, Perrin M-C, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Blood* 1998;91:2722-30.