

Leczenie azacytydyną chorego na wtórną do mielofibrozy ostrą białaczkę szpikową

Azacitidine treatment of patient with acute myeloid leukemia secondary to myelofibrosis

Agnieszka Pluta¹, Dorota Jesionek-Kupnicka², Ewa Wawrzyniak¹, Agnieszka Wierzbowska¹

¹Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika

²Zakład Patologii, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) stanowi istotny problem medyczny, w szczególności w grupie pacjentów obciążonych licznymi chorobami dodatkowymi. Leczenie demetylujące może być opcją terapeutyczną u chorych poniżej 60. roku życia w przypadku choroby nieproliferacyjnej, a obarczonych wieloma chorobami współistniejącymi. W poniższym artykule przedstawiono opis przypadku 57-letniego chorego na wtórną do mielofibrozy AML wysokiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego, z wysokim wskaźnikiem chorób dodatkowych, leczonego azacytydyną.

Słowa kluczowe: AML, azacytydyna

Hematologia 2019; 10, supl. B: B11–B17

Abstract

The treatment of acute myeloid leukemia (AML) is still a medical dilemma, especially in patients with high comorbidities score. Demethylating agents may be the therapeutic option in AML patients under 60-years-old with non-proliferating diseases and high comorbidity index. In this article we presented the case of 57-years-old patient with high-risk secondary to myelofibrosis AML and high comorbidity index, who was treated with azacitidine.

Key words: AML, azacitidine

Hematologia 2019; 10, supl. B: B11–B17

Wprowadzenie

Ostre białaczki szpikowe (AML, *acute myeloid leukemias*) są grupą różnorodnych podtypów rozrostów klonalnych, w których transformacji nowotworowej ulegają krwiotwórcze komórki macierzyste. Ostra białaczka szpikowa najczęściej pojawia się w populacji osób w podeszłym wieku, a mediana wieku zachorowania to 64 lata [1, 2]. Do czynników predysponujących do wystąpienia AML

zalicza się między innymi narażenie na benzen, dym tytoniowy, promieniowanie jonizujące, niektóre leki cytostatyczne, na przykład leki alkilujące czy inhibitory topoizomerazy II. W rzadkich przypadkach AML może się rozwinąć na podłożu niektórych chorób genetycznych, na przykład niedokrwistości Fanconiego, zespołu Blooma, Wiskotta-Aldricha czy zespołu Noonan. Ostra białaczka szpikowa może również powstać w wyniku transformacji innych chorób układu krwiotwórczego, w tym

Adres do korespondencji: Agnieszka Pluta, Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, tel. 42 689 51 91, e-mail: agnieszka.pluta@op.pl

zespołów mielodysplastycznych czy nowotworów mieloproliferacyjnych [1–3].

Rozwój AML postępuje niezwykle dynamicznie, a chorzy niepoddani terapii umierają w ciągu kilku miesięcy. Leczenie AML zależy do wieku chorego i chorób towarzyszących [4–6]. Do oceny ryzyka zgonu w trakcie chemioterapii związanego z współistniejącymi chorobami służy zaadoptowany z transplantologii wskaźnik chorób dodatkowych (HCT-CI, *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*) [7]. U chorych poniżej 60. roku życia, bez istotnych schorzeń dodatkowych, rutynowo stosuje się intensywną chemioterapię z wykorzystaniem przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Natomiast decyzje terapeutyczne w grupie chorych po 60. roku życia uwzględniają stan ogólny chorego, wartość HCT-CI, ocenę geriatryczną oraz biologię choroby definiowaną przez grupę ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Chorzy bez istotnego obciążenia chorobami dodatkowymi oraz bez znaczących ubytków w skali oceny geriatrycznej (tzw. chorzy *fit*) są kwalifikowani do intensywnej chemioterapii i/lub transplantacji. Pacjenci umiarkowanie obciążeni chorobami dodatkowymi i pośrednimi ubytkami w ocenie geriatrycznej są poddawani leczeniu o zredukowanej intensywności, w tym lekami demetylującymi (tzw. chorzy *unfit*). Natomiast chorzy cechujący się wysokim wskaźnikiem chorób towarzyszących i/lub z niekorzystnymi wynikami testów całościowej oceny geriatrycznej kwalifikują się do postępowania paliatywnego (tzw. chorzy *frail*) [5, 6].

Rokowanie chorych na AML zależy od wieku w momencie rozpoznania, czynników cytogenetyczno-molekularnych oraz możliwości zastosowania intensywnego leczenia.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 57 lat został skierowany do poradni hematologicznej w maju 2016 roku z kartą diagnostyki i leczenia onkologicznego (DILO) w celu przeprowadzenia diagnostyki hiperleukocytozy zaobserwowanej kilkanaście dni przed wizytą u hematologa. Pacjent zgłaszał postępujące osłabienie od około 3 miesięcy. Ponadto w wywiadzie stwierdzono: wieloletnie umiarkowane nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca II stopnia według Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (CCS, *Canadian Cardiology Society*), niewydolność serca II klasy według Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA, *New York Heart*

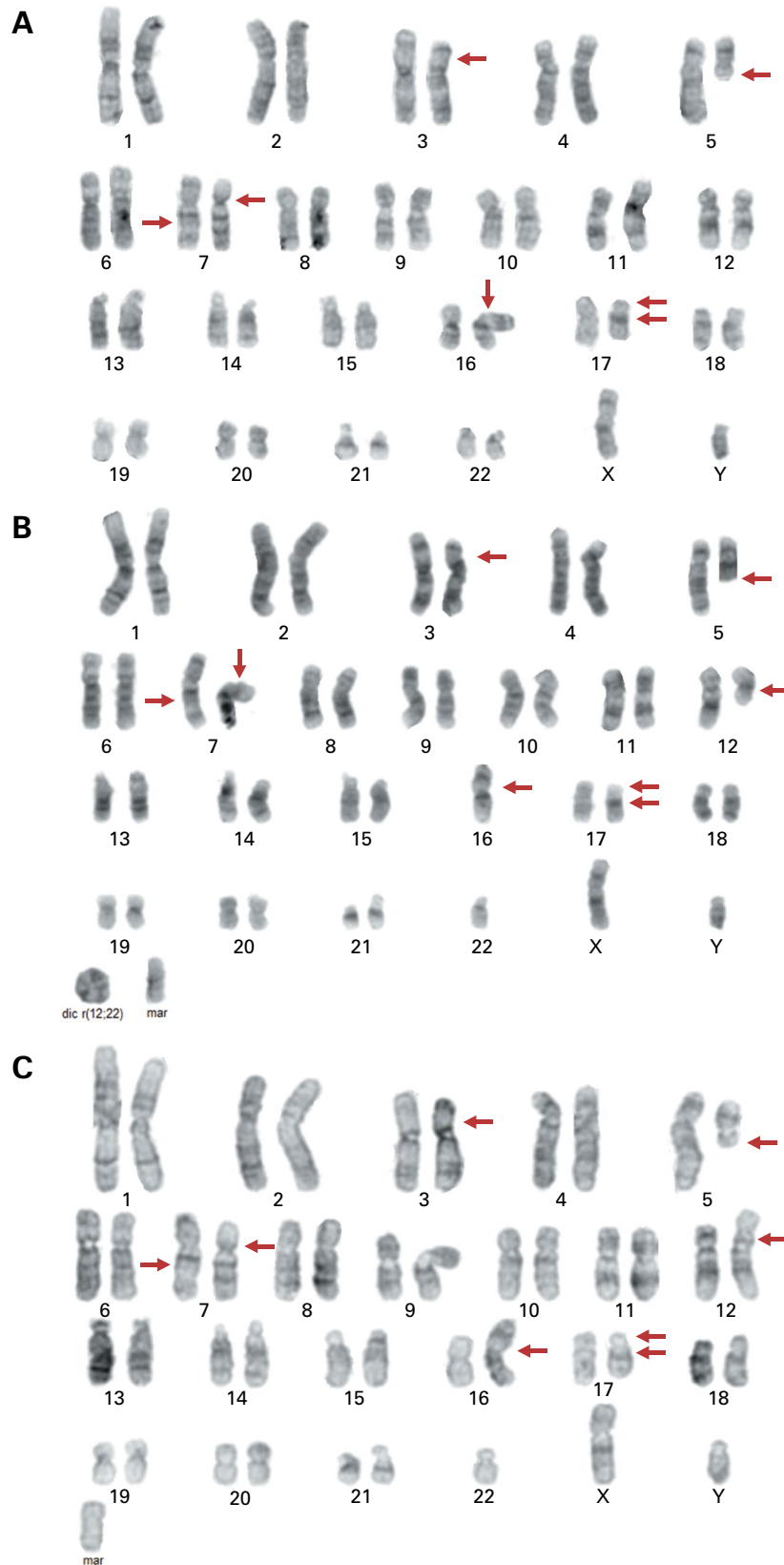
Association), dyslipidemię, otyłość patologiczną, umiarkowaną przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*).

Badanie przedmiotowe wykazało, że pacjent jest w średnim stanie ogólnym; stwierdzano patologiczną otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 47,5 kg/m²). Obwodowe węzły chłonne dostępne w badaniu palpacyjnym były niepowiększone. Nad polami płucnymi stwierdzano jawny odgłos opukowy i prawidłowy szmer pęcherzykowy. Rytm serca pozostawał miarowy, o częstości około 68/min, a tony ciche bez szmerów patologicznych. Jama brzucha w badaniu przedmiotowym była miękka, niebolesna, narządy miękkie były trudne do oceny ze względu na otyłość. Nie stwierdzano obecności dodatnich objawów otrzewnowych, Chełmońskiego ani Goldflama.

W morfologii krwi obwodowej stwierdzano hiperleukocytozę 20 G/l z odmłodzeniem: blasty — 8%, promielocyty — 5%, mielocyty — 5%, metamielocyty — 11% pałeczkowate — 13%, segmenowane — 25%, bazofile — 8%, eozynofile — 6%, monocyty — 7%, limfocyty — 12% oraz łagodną małopłytkowość (120 G/l). Parametry układu czerwono-krwinkowego były prawidłowe (stężenie hemoglobiny [Hb] 16 g/dl, średnia objętość krwinki [MCV, *mean corpuscular volume*] 90 fl, średnie stężenie Hb w komórce [MCHC, *mean cell hemoglobin concentration*] 37 g/dl). Natomiast w dodatkowych badaniach obrazowych, tj. badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej oraz badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej, nie stwierdzano odchyłań od stanu prawidłowego. Ponadto u chorego wykonano cytologiczne i cytogenetyczne badanie szpiku oraz badania molekularne w kierunku obecności genu fuzyjnego *BCR-ABL1*.

W preparatach biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego stwierdzono głównie krew zatokową pozbawioną grudek szpiku. Mikroskopowo obraz był ubogokomórkowy. W układzie czerwono-krwinkowym obserwowano niewielkiego stopnia zaburzenia hemoglobinizacji. W szeregu granulocytarnym obserwowano odmłodzenie, eozynofilię i bazofilię. Linie płytkotwórczą reprezentowały pojedyncze megakariocyty odszczepiające płytki, bez cech dysplazji. W badaniu cytogenetycznym stwierdzono kariotyp złożony (ryc. 1). W badaniu metodą reakcji łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) nie wykazano obecności żadnego z badanych transkryptów *BCR-ABL1* (p190, p210, p230).

W celu uzupełnienia diagnostyki u chorego wykonano dodatkowo trepanobiopsję szpiku kostnego i oznaczenie mutacji *JAK2* V617F, rearanżacji



Rycina 1. Kariogramy ilustrujące kariotyp złożony z cechami ewolucji: 46,XY,t(3;16;7)(p21;p11;p13),del(5)(q13),der(7)t(7;17)(q22;q21),der(17)del(17)(p13)t(7;17)(q22;q21)[8]/46,sl,der(12)t(12;22)(q13;q11),-16,-22,+dic r(12;22),+mar[5]/46,sl,dic(12;22)(p13;p11),+mar[3]/46,XY[5] (kariotyp opracowany przy wsparciu metody fluorescencyjnej hybrydizacji *in situ* [FISH]); **A.** Klon główny; **B.** Subklon 1; **C.** Subklon 2 (strzałkami wskazano miejsca złamań chromosomów)

PDGFRA, *PDGFRB* oraz *FGFR1* metodą PCR. W badaniu histopatologicznym stwierdzono komórkowość szpiku rzędu 60%. Obserwowano zaawansowane włóknienie retikulino- (+3) i kolagenowe (+1). Ponadto stwierdzano poszerzenie naczyń zatokowych z obecnością komórek hematopoetycznych w ich świetle. W linii płytkotwórczej opisano skupienia licznych megakariocytów z hipersegmentacją jąder komórkowych. W części komórek linii granulocytarnej MPO+, CD15+, CD14-/+ opisano nieznaczna proliferację z pojedynczymi komórkami blastycznymi (CD34+, CD117-). W linii czerwonych krwi obserwowano niewielkie odmłodzenie (ryc. 2). Obraz trepanobiopsji odpowiadał pierwotnej mielofibrozie. W badaniach molekularnych nie stwierdzono obecności mutacji w genie *JAK2* V617F ani rearanżacji *PDGFRA*, *PDGFRB* czy *FGFR1*. W czerwcu 2016 roku, na podstawie przeprowadzonych badań, rozpoznano pierwotną mielofibrozę o pośrednim rokowaniu według Dynamicznego Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego ([DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*] pośrednie-1). U chorego wdrożono leczenie cytoredukcyjne hydroksykarbamidem, po którym uzyskano poprawę stanu ogólnego pacjenta i normalizację morfologii krwi obwodowej po 6 tygodniach leczenia.

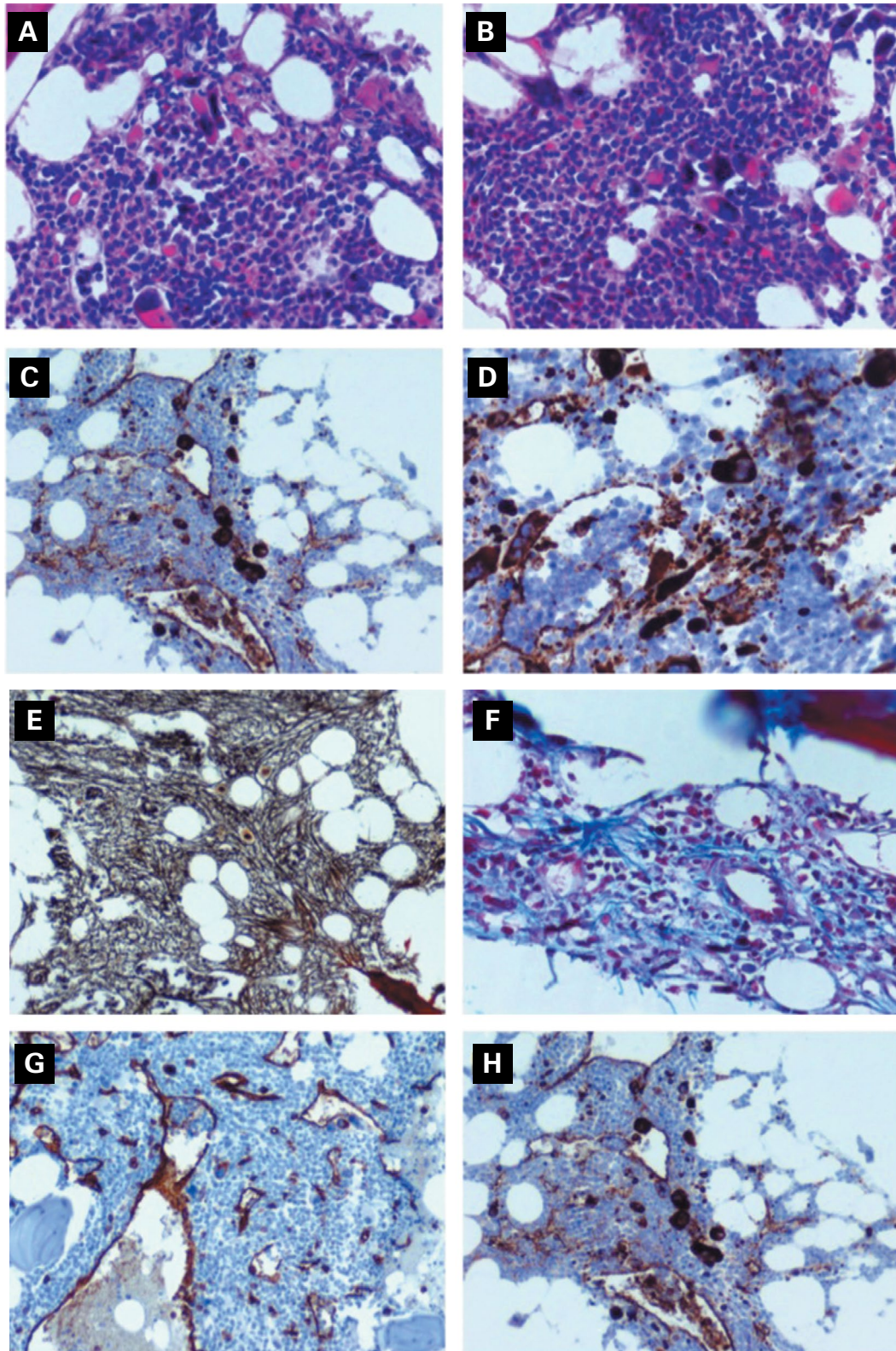
W trzecim miesiącu leczenia hydroksykarbamidem chory zgłosił się do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) z powodu silnych bólów brzucha lewej okolicy podżebrowej i lewej okolicy lędźwiowej, które narastały od około 3 dni, oraz krwawienia z dróg moczowych, które pojawiło się w dniu zgłoszenia do szpitala. W chwili przyjęcia na SOR pacjent był w średnim stanie ogólnym. W wykonanych badaniach morfologii krwi obwodowej stwierdzono podwyższoną leukocytozę (liczba krwinek białych [WBC, *white blood count*] 16,69 G/l) z podwyższoną blastozą (41%), łagodną niedokrwistością (Hb 11,2 g/dl) i ciężką małopłytkowością (liczba płytek [PLT, *platelets*] 14 G/l). W badaniach biochemicznych i koagulologicznych nie stwierdzano odchyłań od wartości prawidłowych.

W badaniu USG jamy brzusznej i miednicy stwierdzono cechy stłuszczenia wątroby oraz powiększoną śledzionę o wymiarach 200 × 140 mm. Dodatkowo w pęcherzu moczowym zobrazowano obecność hipoechogenicznej zmiany guzowatej o wymiarach 25 × 10 mm, o prawdopodobnej etiologii nowotworowej. Po konsultacji urologicznej chorego zakwalifikowano do próby przezcewkowego usunięcia guza lub pobrania wycinków do badania histopatologicznego po wyrównaniu liczby PLT. Pacjenta przeniesiono do kliniki hematologii

w celu przygotowania do zabiegu urologicznego. W wykonanym mielogramie stwierdzono 23% blastów z cechami dysplazji we wszystkich układach krwiotwórczych. Rozpoznano wtórną AML wysokiego ryzyka według ELN (*European LeukemiaNet*) 2017. Jednocześnie nie obserwowano zwiększenia liczby PLT po przetoczeniu kolejnych jednostek koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Na podstawie badań wykonanych w Regionalnym Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa (RCKiK) u chorego stwierdzono obecność silnych przeciwciał przeciw ludzkim antygenom leukocytarnym (HLA, *human leukocyte antigen*) uniemożliwiających przygotowanie do zabiegu usunięcia guza pęcherza moczowego.

Zważywszy na stan ogólny chorego, wysoki wskaźnik chorób towarzyszących (3 wg HCT-CI), trudność doboru zgodnego kkp w zakresie HLA oraz wysokie ryzyko krwotoku z dróg moczowych chory nie został zakwalifikowany do intensywnej chemioterapii indukującej. W porozumieniu z nim i jego rodziną podjęto decyzję o włączeniu nieintensywnego leczenia lekiem demetylującym — azacytydyną.

Pierwszy cykl azacytydny chory otrzymał w sposób typowy — 75 mg/m² leku podskórnie raz/dobę przez 7 dni w cyklu 28-dniowym. Podanie leków przebiegło bez powikłań, a tolerancja leczenia była dobra. Przed drugim cyklem w morfologii krwi obwodowej obserwowano normalizację liczby PLT (158 G/l). Skonsultowano chorego urologicznie i podjęto decyzję o planowej przed trzecim cyklem cystoskopii z próbą usunięcia guza pęcherza. Drugi cykl leczenia azacytydyną podano bez odstępstw, z dobrą tolerancją. W pierwszej dobie po zakończeniu leczenia u chorego wystąpiły objawy krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego pod postacią krwistego stolca. W badaniu przedmiotowym stwierdzano żylaki odbytu; wdrożono leczenie zachowawcze, uzyskując ustąpienie krwawienia. W trzeciej dobie po zakończeniu leczenia azacytydyną pojawiły się zaburzenia czucia na twarzy i opadnięcie lewego kącika ust. W wykonanej tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) głowy nie stwierdzano cech udaru krwotocznego ani niedokrwienego. Włączono typowe leczenie zachowawcze (deksametazon, mannitol, winpocetyna), uzyskując całkowitą regresję objawów w ciągu kolejnych 2 dób. U chorego rozpoznano przemijające niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego. Został wypisany do domu w 12. dobie drugiego cyklu azacytydny. W 16. dobie pacjenta ponownie przyjęto na SOR z powodu bólów brzucha zlokalizowanych w prawej okolicy biodrowej.



Rycina 2A–H. Obraz histopatologiczny szpiku kostnego w momencie rozpoznania mielofibrozy; **A, B.** Pierwotna mielofibroza, faza włóknienia (barwienie hematoksyliną–eozyną, powiększenie 200 ×); **C.** Megakariocyty FVIII+ (powiększenie 200 ×); **D.** Megakariocyty FVIII+ (powiększenie 400 ×); **E.** Włókna retikuliny (barwienie srebrem, powiększenie 200 ×); **F.** Włókna kolagenowe (barwienie M-Tr, powiększenie 200 ×); **G.** Poszerzenie naczyń zatokowych, obecność pojedynczych komórek CD34+ (powiększenie 200 ×); **H.** Obecność w zatokach blastów CD34+, atypowych megakariocytów, komórek hematopoetycznych (powiększenie 200 ×)

W wykonanej CT jamy brzusznej uwidoczniono powiększoną śledzionę (20 cm) oraz odcinkowo pogrubiałą ścianę jelita grubego. W chwili przyjęcia w morfologii krwi obwodowej stwierdzano cechy aplazji polekowej, tj. ciężką niedokrwistość (Hb 7,5 g/dl) i małopłytkowość (PLT 8 G/l) oraz umiarkowaną neutropenię (absolutna liczba neutrofilów [ANC, *absolute neutrophil count*] 0,97 G/l). Rozpoznano zapalenie jelita grubego i włączono szerokowidmową antybiotykoterapię (ceftazydym). Obecność silnych przeciwciał anti-HLA uniemożliwiła przetoczenie choremu preparatu kkp ze względu na brak w RCKiK zgodnych płytek krwi w układzie HLA.

U chorego w 21. dobie drugiego cyklu leczenia azacytydyną rozwinęły się cechy krwotoku z dróg moczowych w przebiegu małopłytkowości. Ze względu na masywne krwawienie ze wskazań życiowych przetoczono choremu kkp zgodny grupowo, niedabrany w zakresie HLA. Mimo stosowanego leczenia zachowawczego nie uzyskano zmniejszenia krwawienia i poprawy stanu chorego. Pacjent zmarł z objawami masywnego krwotoku z dróg moczowych.

Dyskusja

Leczenie chorych na AML poniżej 60. roku życia, obciążonych licznymi chorobami dodatkowymi, stanowi złożony problem medyczny. Przedstawiono opis przypadku 57-letniego chorego na AML wysokiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według ELN 2017 z istotnym obciążeniem chorobami dodatkowymi według HTC-CI (3 pkt.). Zastosowanie intensywnej chemioterapii u takiego pacjenta wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu (> 30%), a ze względu na współistniejące niekorzystne ryzyko cytogenetyczne — z relatywnie niskim (30–40%) prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej remisji (CR) [8]. Przegląd piśmiennictwa nie dostarcza jednoznacznych wytycznych na temat tego, jak należy leczyć takich chorych, szczególnie jeśli występuje u nich więcej niż jedna zaawansowana choroba dodatkowa. Jeżeli u pacjenta poniżej 60. roku życia jest obecna wyłącznie choroba niedokrwienności serca czy też niewydolność krążenia, to w leczeniu indukującym można zrezygnować z podania antracyklin i poprzestać na dużych dawkach arabinozydu cytozyny (Ara-C) lub rozważyć podanie lipidowej formy antracykliny w połączeniu ze standardowymi dawkami Ara-C [9–11]. Opcją terapeutyczną może być również standardowe lub zmodyfikowane dawkowanie antracyklin w osłonie leku kardioprotekcyjnego [10]. W tej grupie cho-

rych prowadzono także badania nad zastosowaniem gemtuzumabu ozogamycyny zamiast antracyklin w połączeniu z Ara-C [9, 12].

U chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu chorób płuc podjęcie decyzji o zastosowaniu intensywnej chemioterapii jest dużo trudniejsze, ponieważ infekcja dróg oddechowych może się przyczynić do wystąpienia skrajnej niewydolności oddechowej i śmierci chorego. Prawdopodobieństwo zgonu chorego z zaawansowaną chorobą płuc, tj. astmą lub COPD, w przypadku stosowania standardowej chemioterapii szacuje się na blisko 85% [7, 8]. W takiej sytuacji zaleca się postępowanie mniej intensywne, na przykład stosowanie leków demetylujących (azacytydyny, decytabiny), małych dawek Ara-C, czy też leczenie cytoredukcyjne. Zastosowanie leków demetylujących ma szczególnie znaczenie w grupie chorych z niehiperproliferacyjną postacią AML, kariotypem złożonym i/lub monosomalnym. Po 2–6 cyklach leczenia obserwuje się u nich poprawę stanu klinicznego, stabilizację morfologii i całkowite odpowiedzi u około 20% [13, 14]. Quintás-Cardama i wsp. [14] przeanalizowali grupę 671 chorych na AML powyżej 65. roku życia. Chorzy ci byli poddani albo standardowej intensywnej chemioterapii, albo leczeniu demetylującym. W tej populacji chorych nie uwidoczniono różnic w 2-letnim okresie wolnym od nawrotów (28% v. 39%; $p = 0,843$) ani w zakresie przeżycia całkowitego (6,7 v. 6,5 miesiąca; $p = 0,413$) między grupą leczoną intensywnie oraz poddaną terapii demetylującej. Autorzy obserwowali natomiast różnicę we wczesnej śmiertelności na korzyść leczenia mniej intensywnego (11% v. 18%; $p = 0,075$) [14].

Decydując się na leczenie u chorych poniżej 60. roku życia istotnie obciążonych schorzeniami dodatkowymi, zawsze trzeba sobie odpowiedzieć na pytanie, czy dany chory może być kandydatem do allo-HSCT. Intensywność leczenia, czyli szansa na uzyskanie całkowitej odpowiedzi przy wysokim ryzyku zgonu podczas leczenia, powinna zależeć od szansy na wyleczenie, czyli od możliwości przeprowadzenia transplantacji. Decyzje terapeutyczne w tych przypadkach należy dokładnie przedyskutować z chorym. Chorzy na AML bezwzględnie wymagają leczenia, ale jego intensywność i dobór leków muszą być indywidualizowane i uwzględniać zarówno ryzyko cytogenetyczno-molekularne choroby, jak i ryzyko związane z chorobami dodatkowymi oraz możliwości przeprowadzenia procedury transplantacyjnej [1, 8].

Podsumowanie

Azacytydyna stosowana u chorego na wtórną do mielofibrozy AML, który nie kwalifikuje się do intensywnej chemioterapii, jest opcją terapeutyczną mogącą doprowadzić do poprawy parametrów morfologii krwi obwodowej nawet po pierwszym cyklu leczenia. Taki sposób leczenia może być potencjalnym postępowaniem pomostowym do intensyfikacji leczenia u chorych poniżej 60. roku życia, którzy w chwili rozpoznania AML nie mogą zostać poddani standardowej, intensywnej chemioterapii.

Piśmiennictwo

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–447, doi: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196), indexed in Pubmed: 27895058.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405, doi: [10.1182/blood-2016-03-643544](https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544).
3. Bennett JM. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 16(11): 607–609, doi: [10.1016/j.clml.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.08.005), indexed in Pubmed: 27693133.
4. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(8): 824–846, doi: [10.1002/ajh.24439](https://doi.org/10.1002/ajh.24439), indexed in Pubmed: 27417880.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) AML guidelines, 2017. <https://www.nccn.org/> (17.09.2017).
6. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016; 127(1): 53–61, doi: [10.1182/blood-2015-08-604520](https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-604520), indexed in Pubmed: 26660429.
7. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2007; 25(27): 4246–4254, doi: [10.1200/JCO.2006.09.7865](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.7865), indexed in Pubmed: 17724349.
8. Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat acute myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. *Blood*. 2016; 128(4): 488–496, doi: [10.1182/blood-2016-01-635060](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-635060), indexed in Pubmed: 27235136.
9. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*. 2009; 20(5): 816–827, doi: [10.1093/annonc/mdn728](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn728), indexed in Pubmed: 19153118.
10. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, et al. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol*. 2005; 131(5): 561–578, doi: [10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x), indexed in Pubmed: 16351632.
11. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010; 10: 337, doi: [10.1186/1471-2407-10-337](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-337), indexed in Pubmed: 20587042.
12. Godwin CD, Gale RP, Walter RB. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017; 31(9): 1855–1868, doi: [10.1038/leu.2017.187](https://doi.org/10.1038/leu.2017.187), indexed in Pubmed: 28607471.
13. De Bellis E, Fianchi L, Buccisano F, et al. Treatment of low-blast count AML using hypomethylating agents. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017; 9(1): e2017045, doi: [10.4084/MJHID.2017.045](https://doi.org/10.4084/MJHID.2017.045), indexed in Pubmed: 28698788.
14. Quintás-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 120(24): 4840–4845, doi: [10.1182/blood-2012-06-436055](https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-436055), indexed in Pubmed: 23071272.

