

高齢者急性骨髄性白血病の治療とその問題点

—— 自験 52 例の検討 ——

東京慈恵会医科大学内科学講座血液・腫瘍内科（指導 小林正之教授）

武井 豊 薄井 紀子

（受付 平成 14 年 2 月 14 日）

ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA IN THE ELDERLY : TREATMENT AND ITS PROBLEMS

—— ANALYSIS OF 52 PATIENTS REGISTERED IN OUR DEPARTMENT ——

Yutaka TAKEI and Noriko USUI

*Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

In order to investigate the optimal or feasible treatment for the elderly patients with acute myelogenous leukemia (AML), we analyzed 52 patients with *de novo* AML who were admitted in our department between November, 1980 and July, 2000. Fifty-two were received induction therapy consisted with daunorubicin and cytarabine. As 35 patients attained complete remission (CR), CR rate was 67.3%. Overall survival (OS) rate at 5 years for all the patients was 17.3%, however, that of patients with CR was 26.0%.

Since important factors of outcome were age (60-69 y.o. vs 70-82 y.o.) and karyotype (favorable/intermediate vs unfavorable), we classified the patients into 3 groups based upon calculated scores. The patients whose calculated score was 0 had best prognosis and they are considered to be candidates for intensive combination chemotherapy to cure their AML. On the contrary, the patients whose calculated score was 2 had worse prognosis and conventional treatment might be appropriate for their AML. New and promising treatment should be developed to cure their AML.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2002; 117: 183-91)

Key words: acute myelogenous leukemia, elderly, daunorubicin, cytosine arabinoside
cytogenetic karyotype

I. 緒 言

急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) は、すべての年齢に認められる造血器腫瘍であるが、症例の 50% 以上は 60 歳以上の高齢者である。成人 AML の発症率は 10 万人に 2.4 人とされるが、65 歳以上の高齢者では 10 万人に 12.6 人と年齢とともに増加する傾向を示している¹⁾。AML の治療成績は、抗癌剤の併用化学療法との進歩とともに向上し、最近では造血幹細胞移

植も含めた強力な治療は、AML の治癒率をさらに改善させている²⁾。しかし、このような最近の治療戦略の進歩の恩恵は、若年者や 60 歳未満の壮年者に限られ、高齢者では少ない。AML の治療成績の改善を目指す臨床研究の約 90% が、60 歳未満の AML 患者を対象としており、高齢者の AML は十分な検討を受けることなく、各施設で治療されてきた³⁾。

高齢者 AML の治療成績が不良となる原因は、まず白血病細胞自体の生物学的な問題として予後

不良な染色体異常や、多剤耐性(multi-drug resistance: MDR)の一つであるP糖蛋白の陽性例が多いことがあげられる⁴⁾⁵⁾。また、加齢による臓器能力の低下、さまざまな合併症を持つ症例が多いことも理由にあり、高齢者AMLの治療法を確立することは困難である⁶⁾。本研究においては、当科で経験した60歳以上のAML症例を調査・解析し、至適治療法を検討した。

II. 対象および方法

1. 対象症例

対象は1980年11月から2000年7月までの19年8カ月間に当科で診療したAMLのうち、明らかな骨髄異形成症候群由来および二次性白血病を除いた60歳以上の症例である。病型分類はFAB(French-American-British)分類を用いた⁷⁾。

2. 治療方法

1) 寛解導入療法はdaunorubicin (DNR) と cytarabine (Ara-C) の2剤併用を基本とした⁸⁾⁻¹⁰⁾。

2) 寛解後療法は、寛解導入療法に準じてDNRとAra-Cを併用とするほか、enocitabine (BHAC) と aclarubicin (ACR) 併用, mitoxantrone (MIT), etoposide (ETOP) と Ara-C 3剤併用療法などを組み合わせた。

3. 支持療法

化学療法による血液毒性について、貧血と血小板減少症に対して必要最小量の成分輸血を行った。好中球減少症については、1995年7月以降は好中球減少性発熱を含む重篤な骨髄抑制期に、骨髄中の白血病芽球が十分に減少している場合に限り、抗生剤と併用で顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte Colony-Stimulating Factor: G-CSF)製剤を投与した。

4. 臨床効果判定

1) 完全寛解(complete remission: CR)は、以下の条件が最低4週間持続すると定義した。

- (1) 骨髄の芽球数は5%以下。
- (2) 骨髄に正常赤芽球, 顆粒球, 巨核球を認める。
- (3) 末梢血に芽球がなく, 好中球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以上, 血小板数 $10\text{万}/\mu\text{l}$ 以上あり。
- (4) 髄外白血病を認めない。

2) 生存率はKaplan-Meier法により算出し、他病死については死亡として扱い、転居、転医や不明者については打ち切り(censor)症例とした。

5. 予後因子の解析

予後解析のため患者年齢群別と細胞遺伝学的染色体異常別に2種の予後不良因子をあげた¹¹⁾。年齢群別には70歳未満をスコア0点, 70歳以上をスコア1点, 細胞遺伝学的な染色体異常別には予後良好群(favorable群)または予後中間群(intermediate群)をスコア0点, 予後不良群(unfavorable群)にスコア1点をつけ, それぞれの合計値からスコア0, 1, 2の3群にわけ層別化を行い, 寛解率, 再発率, 生存率等の比較検討を試みた。

染色体による予後分類は, SWOGとMRCの基準に従った¹¹⁾。

6. 統計学的解析

寛解率と生存率を年齢, 細胞遺伝学的異常, 合併症, G-CSF投与について, Fisher検定, Generalized-Wilcoxon検定, log-rank検定を用いて検討した。

III. 結 果

1. 患者背景

対象期間に登録された54例中の2例が治療前に他院に転院したため, 52例で分析可能であった。男性37例, 女性15例, 年齢中央値は66歳であった。FAB分類の内訳はM0: 2例, M1: 10例, M2: 24例, M3: 4例, M4: 9例, M5: 3例

Table 1. Patient characteristics

No.	52
Male/Female	37/15
Median age (range)	66 (60-82) y.o.
60-69 y.o.	40
70- y.o.	12
FABtype	No
M0	2
M1	10
M2	24
M3	4
M4	9
M5	3
M6, 7	0

Table 2. Clinical results

	Age Group			<i>p</i> value*
	OVERALL	ELD 60-69 y.o.	OLD 70-82 y.o.	
No.	52	40	12	
CR	35	30	5	
NR	17	10	7	
CR rate	67.3%	75.0%	41.6%	<0.01
Relapse rate	71.4% (25/35)	67.7% (20/30)	100.0% (5/5)	<0.01
5-years OS rate	17.3%	20.0%	8.3%	0.092
MRD	15.1 mos	15.5 mos	6.2 mos	0.524

ELD; elderly patient, Old; old patient, MRD; median response duration

OS; overall survival

*comparison between ELD and OLD

Table 3. Structural abnormalities and outcome

	Cytogenetics*		<i>p</i> value
	Unfavorable	Intermediate/Favorable	
N	13	39	
CR	6	29	
CR rate	46.2%	74.4%	<i>p</i> < 0.01
Relapse rate	100.0% (6/6)	65.5% (19/29)	<i>p</i> < 0.01
5-years OS rate	10.3%	19.1%	<i>p</i> < 0.01
MRD	8.7	15.8	<i>p</i> = 0.062
Favorable	No. of patients		
t (8; 21)	6		
t (15; 17)	3		
inv (16)	0		

*According to Southwest Oncology Group and Medical Research Council

であり、M6とM7の症例はなかった (Table 1)。これらの症例のうち、年齢群別に、さらに60歳から69歳の40人と70歳から82歳の12人の2群に分けて解析した (Table 2)。染色体型別分類では、favorable typeはt(8; 21)転座6例、t(15; 17)転座3例の計9例、unfavorable typeは13例、その他の正常核型を含むintermediate typeは30例であった (Table 3)。

2. 治療成績

1) 寛解率

評価対象症例52例における治療成績は、35例がCRとなり、CR率は67.3%であった。年齢群別に60-69歳群と70-82歳群の2群に分けた場合、前者40例中の30例がCRに導入され、CR率75.0%、後者の12例中の5例がCRに導入され、

CR率は41.6%であり両群間に有意差を認めた ($p < 0.01$) (Table 2)。

染色体型別には、favorable type群のCR率66.7%、intermediate typeのCR率76.7%、unfavorable typeのCR率46.2%となり、favorable type群とintermediate type群のCR率に有意差を認めなかったが ($p = 0.158$)、favorable type群のCR率はunfavorable type群と比較し有意差が認められた ($p < 0.01$) (Table 3)。G-CSF投与の有無については、G-CSF (+)群のCR率75.0%は、G-CSF (-)群のCR率62.5%と比較して有意差を認めなかった ($p = 0.079$) (Table 4)。

2) 生存率

全52例の5年生存率 (overall survival: OS)

Table 4. Clinical results according to administration of G-CSF

G-CSF	(-)	(+)	<i>p</i> value
No.	40	12	
CR	26	9	
NR	14	3	
CR rate	65.0%	75.0%	0.079
Relapse rate	69.2% (18/26)	77.8% (7/9)	0.433
5-years OS rate	17.0%	11.3%	0.442
MRD	16.1	11.1	0.899

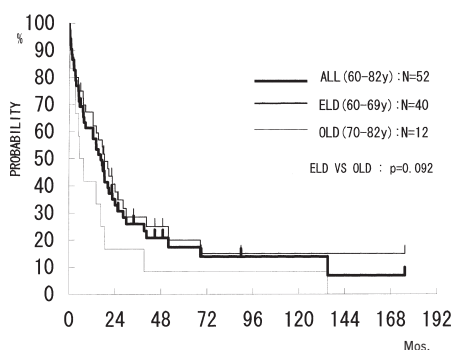


Fig. 1. Overall survival curves of elderly AML patients

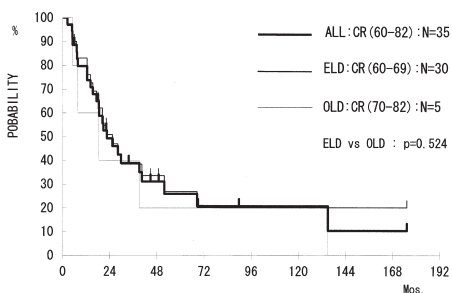


Fig. 2. Overall survival curves of AML patients entered CR

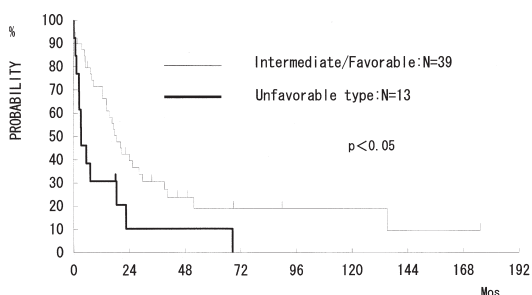


Fig. 3. Overall survival curves according to cytogenetics

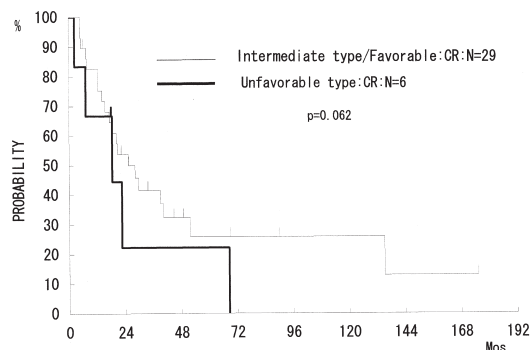


Fig. 4. Overall survival curves entered CR according to cytogenetics

は 17.3% であったが、年齢群別では 60-69 歳の 5 年 OS 20.0%, 70-82 歳群の 5 年 OS 8.3% と有意差はなかったが ($p=0.092$), 前者に生存率が良好な傾向を認めた (Table 2, Fig. 1). CR 例に限ると 60-69 歳群の 5 年 OS 26.9%, 70-82 歳群の 5 年 OS 20.0% と有意差は認めなかった ($p=0.524$) (Fig. 2).

細胞遺伝学的染色体別に unfavorable type の 5 年 OS が 10.3%, intermediate/favorable type の 5 年 OS が 19.1% であり、2 群間の OS には有

意差が認められた ($p=0.0164$) (Table 3, Fig. 3), しかし、CR 例に限って両群を比較すると有意差は認められず ($p=0.407$) (Fig. 4). G-CSF 投与の有無については、G-CSF (+) 群の 5 年 OS 11.3%, G-CSF (-) 群の 5 年 OS 17.0% であり、2 群間に OS の有意差は認めなかった ($p=0.442$) (Table 4, Fig. 5). CR 例に限っても、G-CSF (+) 群の 5 年 OS 39.5% と G-CSF (-) 群の 5 年 OS 34.6% であり、2 群間の OS に有意差は認めなかった ($p=0.899$) (Fig. 6).

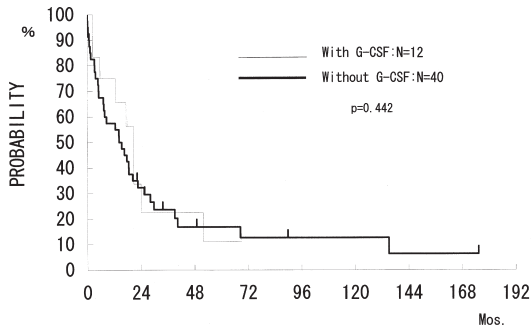


Fig. 5. Overall survival curves with or without G-CSF

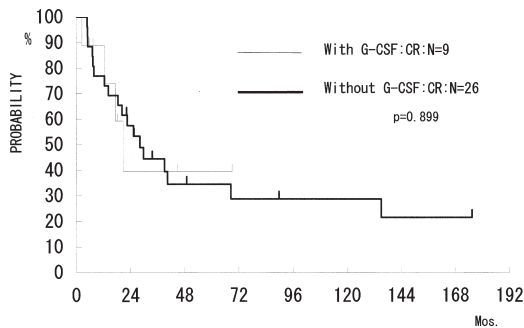


Fig. 6. Overall survival curves entered CR with or without G-CSF

3) 再発率

全年齢群のCR例で再発率は71.4%であり、年齢群別によると60-69歳群67.7%，70-82歳群100.0%であり、後者の再発率は有意に高かった ($p < 0.01$) (Table 3).

染色体型別の再発率はunfavorable type群100%，intermediate/favorable type群65.5%となり、前者は有意差を持って再発が多かった ($p < 0.01$) (Table 2).

G-CSF投与の有無別では、G-CSF (+)再発率77.8%，G-CSF (-)群62.5%と有意差はみられなかった ($p = 0.433$) (Table 4).

4) 転帰

本研究観察期間中の生存または転医症例は11例であった。死亡例は41例であり、内訳は、初回寛解導入の不成功17例、再発死亡21例、寛解中の他病死3例（肝癌1例、間質性腎炎1例、不詳1例）であった。

Table 5. Comorbidity

	No.
Diabetes mellitus	5
Hepatitis	3
Arrhythmia	3
Gastric ulcer	2
Duodenal ulcer	2
Hypertension	2
Cholecystolithiasis	1
Colon polyp	1
Ulcerative colitis	1
Pneumonia	1
Parotiditis	1
Glaucoma	1
Hypothyroidism	1

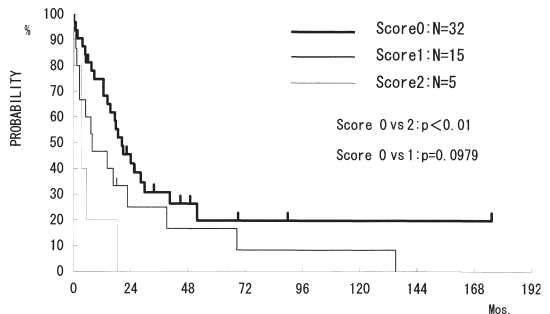


Fig. 7. Overall survival curves according to prognostic score

5) 合併症

初診時の合併症は高血圧・不整脈など心血管系疾患の他、糖尿病などが多かった (Table 5).

6) 副作用

寛解導入療法による副作用については、Grade 3 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)以上の血液毒性が全例にみられ、成分輸血を実施した。

7) 予後因子

予後因子を解析するため、前述のように70歳以上群と染色体核型unfavorable群をそれぞれ不良因子スコア1点と数え、各因子の合計値から3群に分けて解析した。各群の寛解率(再発率)は、合計値スコア0の78.1% (60.0%)、合計値スコア1の60.0% (100%)、合計値スコア2の20.0% (100%)であった (Table 6, Fig. 7)。合計値0群

Table 6. Scoring system

score	Age	Karyotype	
0	<70	Favorable/Intermediate	
1	70 \geq	Unfavorable	
Total score	0	1	2
N	32	15	5
CR	25	9	1
CR rate	78.1%	60.0%	20%
Relapse rate	60.0% (15/25)	100% (9/9)	100% (1/1)
5-years OS rate	19.8%	16.7%	0.0%
MRD	15.8 mos	11.1 mos	6.2 mos
5-years OS rate	0 vs 1	1 vs 2	0 vs 2
<i>p</i>	0.0979	0.3342	<0.01

は寛解率・再発率ともに他群よりも有意差を持って優れており、予後良好群であった。

IV. 考 察

“total cell kill”の治療理念に基づき、AMLは白血病細胞を根絶することが、治癒を得るために必要である。よって、CRに導入する強力な併用化学療法が求められている¹²⁾。現在、AMLの寛解導入療法は、アンストラサイクリン系とシタラピンの併用化学療法が標準的であり¹³⁾、高齢者AMLにおいても十分量の投薬が可能であれば治癒症例も増えると期待されている¹⁴⁾。

今回的高齢者AMLにおいてCR率が低い理由としては、①加齢変化により個体の化学療法耐性が低下すること、②白血病細胞が治療抵抗性であることの2点が主に挙げられる。前者については、60-69歳と70-82歳の2群に分けた解析で、CR率について有意に後者で低い成績であった。一方、Manoharanらは、高齢者の場合は抗腫瘍剤の腎排泄能力が低く、強力化学療法による治療関連副作用や死亡率が高くなると考え、低用量Ara-Cを基本とする併用化学療法を施行し、寛解率は低くても治療早期死亡の少ない治療ができたとして報告している¹⁵⁾。しかし、強力な化学療法の実施が重篤な骨髄毒性を招くため、特に高齢者には危険度が増すが、好中球減少症に対して最近ではG-CSF製剤の投与が可能となっている。Dombert¹⁶⁾やGodwin¹⁷⁾らは化学療法後の骨髄抑制期にG-CSF製剤を使用することで好中球減少期間を短

縮し、好中球減少性発熱・感染症からの回復が速やかになったと報告した。その他の造血因子製剤では、granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)が前方向性に検討され¹⁸⁾、好中球減少期間の短縮に有用性を認めたが、CR率、入院期間短縮の改善には有意差を示せなかったと述べている。高齢者は骨髄毒性からの回復力が弱く、感染症などの危険も考慮すれば、G-CSF製剤を中心とした造血因子製剤の使用は重要であると考えられる¹⁹⁾。

白血病に限らず癌化学療法において予後因子を検討する場合に、栗山らは治療研究方法を明確化する条件として、患者選択基準、背景、研究規模、多施設共同研究、前方向性の研究、連続的登録、薬剤量、薬剤使用期間等が一定のことを提唱しているのかをそれぞれ明らかにするよう述べている²⁰⁾。本研究の観察期間中でも、t(15;17)転座の核型異常を特徴とする急性前骨髄球性白血病が、all trans retinoic acidの開発により白血病細胞を分化誘導し、高頻度にみられるdisseminated intracoagulationの合併が回避され、治療成績が格段に向上した²¹⁾⁻²⁴⁾。このため核型異常別の解析については、治療法の発達による治療予後改善を考慮しなければならず、intermediate群とfavorable群の2群については同一グループとし²⁵⁾²⁶⁾。また年齢も予後不良因子の代表であるために²⁷⁾、染色体核型異常と年齢の2因子について総合的に解析を試みた。スコア合計値0群は治療成績に優れることから予後良好群に相当し、治療戦略的に

は若・壮年者 AML と同じく、寛解導入療法を十分にいき、まず CR に導入することを第一とすべきと考えられた。一方、スコア合計値 2 群は、他群よりも明らかに治療成績が劣り、従来の標準的治療法であれば、寛解率も 50% を下回り治癒の可能性は少なくなる。予後因子の層別化により、予後不良群に相当する場合は、従来の強力化学療法以外に適切な治療法を検討する必要があると考えられた。

高齢者 AML の白血病細胞には、今回の研究では検討していないが、MDR の多い点が治療抵抗性の一因として注目されている。これら陽性例においては抗腫瘍剤の細胞外排泄作用により、CR 率が低下して生存期間は短くなる傾向にある。しかし、Leith らは、予後因子として P 糖蛋白の有無から、OS や relapse free survival (RFS) を推定することは、高齢者の場合には調査可能な症例数が少なく、解析が不十分になる点を指摘している²⁸⁾。現在、P 糖蛋白に対して耐性克服剤の開発が進んでおり、寛解率向上が期待されている²⁹⁾³⁰⁾。

また、近年めざましく研究開発が進む抗体療法は、腫瘍細胞に対して特異的に結合して抗腫瘍効果を示すことから、造血器腫瘍に限らず有望な抗腫瘍剤と考えられている。造血器腫瘍の領域では、低悪性度リンパ腫に対するキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体 rituximab³¹⁾ が本邦においてもすでに臨床投与が始まっている。AML に対しては、CD33 を標的とした Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin; CMA676)³²⁾³³⁾ が開発され、白血病細胞に選択的な抗腫瘍効果を有しており、今後の高齢者 AML 治療の予後改善にも寄与すると考えられた。

V. 結 語

高齢者 AML 52 例の治療成績を検討し、以下の結果を得た。

- 1) 高齢者の場合でも AML の治療成績を改善するためには、まず寛解を得ることが必要である。
- 2) 高齢者は若年者と違い合併症など個体差が大きい。よって、予後因子から層別化することで症例ごとの個別治療が求められる。
- 3) 標準的化学療法の実施可能群は、若、壮年者と同等の治療を行うことにより、優れた治療成

績が期待できる。

4) 標準的化学療法の実施不可能群には、他の治療戦略の考案が求められる。

以上より高齢者 AML の治療は、年齢のみを理由に化学療法の強度を下げるべきではないと考えられる。また、予後不良群に層別化される症例に対しては、腫瘍細胞に選択性の高い薬剤を導入するなどの治療を試みる必要がある。

稿を終えるにあたり、臨床データの解析・評価に御協力頂いた土橋史明博士および本院血液・腫瘍内科の諸先生方に深く感謝致します。

文 献

- 1) Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051-62.
- 2) Brenner MK, Pinkel D. Cure of leukemia. *Semin Hematol* 1999; 36(suppl 7): 73-83.
- 3) Ferrara F, Mirto S. Serum LDH value as a predictor of clinical outcome in acute myelogenous leukemia of the elderly. *Br J Hematol* 1996; 92: 627-31.
- 4) Campos L, Guyotat D, Archimbaude Calmard-Oriol P, Tsuruo T, Troncy J, et al. Clinical significance of multidrug resistance p-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* 1992; 79: 473-6.
- 5) Poeta GD, Stasi R, Aronica G, Venditti A, Cox MC, Bruno A, et al. Clinical relevance of p-glycoprotein expression in de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 1997-2004.
- 6) Hiddemann W, Kern W, Schoch C, Fanatsch C, Heinecke A, Wörmann B, et al. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3569-76.
- 7) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 626-9.
- 8) 矢野真吾. 成人急性骨髄性白血病に対する DCP (III) 療法. *慈恵医大誌* 1996; 111: 615-25.
- 9) 薄井紀子, 土橋史明, 浅井 治, 矢野真吾, 加藤明德, 大澤 浩 ほか. 成人急性骨髄性白血病の

- 寛解導入療法における Daunorubicin の役割. 癌と化療 2000 ; 27 : 1152-9.
- 10) Usui N, Dobashi N, Kobayashi T, Yano S, Maki N, Asai O, et al. Role of daunorubicin in the induction therapy for adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2086-92.
 - 11) Willman CL. Biologic and genetic features of acute myelogenous leukemia : new insights for therapy. *American Society of Clinical Oncology ; 2000 Educational Book* : 100-9.
 - 12) Skipper HE. Thoughts on cancer chemotherapy and combination modality therapy. *JAMA* 1974 ; 230 : 1033-5.
 - 13) Estey EH. How I treat older patients with AML. *Blood* 2000 ; 96 : 1670-3.
 - 14) Wiernik PH, Dutcher JP. Clinical importance of anthracyclines in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1992 ; 6(Suppl 1) : 67-9.
 - 15) Manoharan A, Baker RI, Kyle PW. Low dose combination chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. *Am J Hematol* 1997 ; 55 : 115-7.
 - 16) Dombert H, Chastang C, Fenaux P, Peiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, 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.
 - 17) Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia : a southwest oncology group study (9031). *Blood* 1988 ; 91 : 3607-15.
 - 18) Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P, 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.
 - 19) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 871-7.
 - 20) 栗山一孝. 急性骨髄性白血病の化学療法と予後因子. *臨血* 2000 ; 41 : 256-60.
 - 21) Tallman MS. Differentiating therapy with all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996 ; 10(Suppl 1) : s12-5.
 - 22) Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995 ; 85 : 1202-6.
 - 23) Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 78-85.
 - 24) Ohno R, Kobayashi T, Tanimoto M, Hiraoka A, Imai K, Asou N, et al. Randomised study of individualized induction therapy with or without vincristine, and of maintenance intensification therapy between 4 or 12 courses in adult acute myeloid leukemia. *Cancer* 1993 ; 71 : 3888-95.
 - 25) Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison C, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML) : analysis of 1,065 patients entered into the united kingdom medical research council AML11 trial. *Blood* 2001 ; 98 : 1312-20.
 - 26) Grimwade DG, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML : Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998 ; 92 : 2322-33.
 - 27) Brincker H. Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69 : 5-11.
 - 28) Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnel T, Slovak ML, Chen I, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly : assessment of multi-drug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A southwest oncology group study. *Blood* 1997 ; 89 : 3323-9.

- 29) Wang YH, Motoji T, Shiozaki H, Tsuruo T, Mizoguchi H. Recovery of drug sensitivity by MS-209, a new multidrug resistance-reversing agent, on acute myelogenous leukaemic blasts and K562 cells resistant to adriamycin cell line. *Eur J Haematol* 1997 ; 58 : 186-94.
- 30) Tidefelt U, Liliemark J, Gruber A, Liliemark E, Sundman-Engberg B, Juliusson G, et al. P-glycoprotein inhibitor valspodar (PSC833) increases the intracellular concentrations of daunorubicin in vivo in patients with p-glycoprotein-positive acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1837-44.
- 31) McLaughlin P, Grillo-Lopez A, Link B, Levy R, Czuczman M, Williams M, Heyman M, et al. Retuximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma : half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2825-33.
- 32) Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombert H, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3244-54.
- 33) Fenaux P, Preudhomme C, Lai JL, Morel P, Beuscart R, Bauters F, et al. Cytogenetics and their prognostic value in de novo acute myeloid leukaemia : a report on 283 cases. *Br J Haematol* 1989 ; 73 : 61-7.