

# Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010

Survival of adult patients with acute myeloid leukemia at the Hematology Department at Hospital Pablo Tobón Uribe between 2004 and 2010

Sobrevivência dos pacientes adultos com leucemia mielóide aguda no departamento de hematologia do Hospital Pablo Tobón Uribe entre os anos 2004 e 2010

Laura María Díaz Correa<sup>1</sup>, Camilo Alberto Madrid Muñoz<sup>1</sup>, Juan Felipe Combariza Vallejo<sup>2</sup>, Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas<sup>2</sup>, Viviana Olaya Colorado<sup>3</sup>, Jorge Hernando Donado Gómez<sup>4</sup>.

## RESUMEN

---

**Objetivo:** describir supervivencia de pacientes con LMA manejados en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) durante el periodo entre enero de 2004 y junio de 2010.

**Metodología:** estudio observacional descriptivo de serie de casos, en pacientes con LMA diagnosticados y tratados en el HPTU entre los años 2004 y 2010.

**Resultados:** 53 casos de LMA, 62.2% mujeres. La mediana de edad fue de 55 años. La mediana de leucocitos en el momento del diagnóstico fue de 9300. 5 casos (9.43%) fueron secundarios a síndromes mielodisplásicos. 51 pacientes (96.22%) recibieron tratamiento quimioterápico. El esquema de tratamiento más frecuente fue idarrubicina más citarabina 7x3 en 39 pacientes (90.7%). 28 pacientes (52.8%) alcanzaron respuesta completa a la quimioterapia de inducción. 3 pacientes fueron llevados a trasplante alogénico. 5 pacientes murieron durante la inducción, 3 de ellos mayores de 60 años. La mediana de supervivencia global fue de 348 días. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 404 días. La tasa de supervivencia global a un año fue de 49%.

**Conclusiones:** serie de 53 pacientes adultos con LMA. Encontramos tiempos de supervivencia global similares a los de reportes mundiales.

**Palabras clave:** leucemia mieloide aguda; quimioterapia; supervivencia.

## ABSTRACT

---

**Objective:** To describe survival of AML patients at Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) between January 2004 and June 2010.

**Methods:** An observational-descriptive case series in AML patients diagnosed and treated at HPTU between 2004 and 2010.

- 1 Médico Internista Hematólogo. Unidad de Hematología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
- 2 Médico Internista Hematólogo. Unidad de Hematología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
- 3 Médico Internista. Unidad de Hematología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia
- 4 Médico Internista. Epidemiólogo clínico. Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

Dirección de correspondencia: Laura María Díaz Correa: lauradiazmd@gmail.com

Fecha de recibido: 1 de junio de 2012

Fecha de aprobación: 7 de septiembre de 2012

**Results:** Fifty-three cases of AML, 62.2% women. The median age was 55 years. Median WBC at diagnosis was 9,300. 5 cases (9.43%) were secondary to myelodysplastic syndromes. 51 patients (96.22%) received chemotherapy. The most common treatment regimen was idarubicin plus cytarabine 7x3 in 39 patients (73.58%). 28 patients (52.8%) achieved complete response to induction chemotherapy. 3 patients underwent allogeneic transplantation. 5 patients died during induction, 3 of them over 60 years. The median overall survival was 348 days. The median disease-free survival was 404 days. The overall survival rate at one year was 49%.

**Conclusions:** Series of 53 adult patients with AML. We found similar overall survival times as those reported in previous studies worldwide.

**Keywords:** leukemia, myeloid, acute; drug therapy; survival.

## RESUMO

---

**Objetivo:** descrever sobrevivência de pacientes com LMA manejados no Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) durante o período entre janeiro de 2004 e junho 2010.

**Metodologia:** estudo observacional descritivo de série de casos, em pacientes com LMA diagnosticados e tratados no HPTU entre os anos 2004 e 2010.

**Resultados:** 53 casos de LMA, 62.2% mulheres. A média de idade foi de 55 anos. A média de leucocitos ao diagnóstico foi de 9300. 5 casos (9.43%) foram secundários a síndromes mielodisplásicas. 51 pacientes (96.22%) receberam tratamento quimioterápico. O esquema de tratamento mais frequente foi idarubicina mas citarabina 7x3 em 39 pacientes (90.7%). 28 pacientes (52.8%) atingiram resposta completa à quimioterapia de indução. 3 pacientes foram levados a transplante alogênico. 5 pacientes morreram durante a indução, 3 deles maiores de 60 anos. A média de sobrevivência global foi de 348 dias. A média de sobrevivência livre de doença foi de 404 dias. A taxa de sobrevivência global a um ano foi de 49%.

**Conclusões:** série de 53 pacientes adultos com LMA. Encontramos tempos de sobrevivência global similares aos de reportes mundiais.

**Palavras chave:** leucemia mielóide aguda; quimioterapia; sobrevivência.

## INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) representa un grupo de trastornos clonales de células madre hematopoyéticas en el que tanto el fracaso para la diferenciación y la sobreproliferación en el compartimiento de las células madre resulta en la acumulación de células no funcionales llamadas mieloblastos. Aunque la causa específica de esta anomalía biológica generalmente se desconoce, la comprensión creciente de las bases genéticas está empezando a dar lugar a una amplia gama de terapias dirigidas, muchas de las cuales se encuentran en desarrollo clínico<sup>1</sup>.

Es una neoplasia relativamente rara, con una edad media de presentación a los 60 años. En reportes internacionales la incidencia es de dos a tres casos por cada 100 000

habitantes en pacientes jóvenes, que se eleva a 13 o 15 por 100 000 en la séptima y octava décadas de la vida. Es una enfermedad con marcada heterogeneidad, tanto en respuesta al tratamiento como en la supervivencia<sup>2</sup>.

Aproximadamente el 70-80% de los pacientes menores de 60 años logra remisión completa (RC), pero, en última instancia, la supervivencia global es sólo del 40-45% a 5 años. Entre los pacientes mayores de 60 años, el 40-50% de las personas con buen estado general logra RC, pero las tasas de curación son menores al 10% y la mediana de supervivencia es menor a un año. Las perspectivas para estos pacientes no han cambiado en las tres últimas décadas y es aún peor para los pacientes con perfil citogenético desfavorable<sup>3,4</sup>.

En nuestro país los registros publicados sobre adultos con LMA son escasos y en Antioquia no se cuenta con información apropiada y completa sobre el comportamiento clínico y epidemiológico de la LMA, lo que dificulta la identificación de los grupos y perfiles de riesgo, el diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. Todo ello repercute directamente en el pronóstico de los pacientes.

El objetivo de este estudio es describir la supervivencia de los pacientes con LMA mayores de 15 años, manejados en el Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín durante el periodo comprendido entre enero de 2004 y junio de 2010.

## METODOLOGÍA

Estudio de serie de casos: análisis observacional, descriptivo y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de LMA manejados en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010.

Los pacientes fueron identificados a través de la base de datos del Grupo de Hematología y trasplante de progenitores hematopoyéticos del HPTU.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, sin discriminación de género, con LMA de reciente diagnóstico que hubieran iniciado tratamiento en el HPTU en el período comprendido entre los años 2004 y 2010. El HPTU es centro de cuarto nivel localizado en la ciudad de Medellín, Antioquia, Colombia.

Se excluyeron pacientes que hubieran recibido un esquema quimioterapéutico en el momento de ser admitidos.

Los casos de LMA se definieron de acuerdo con los lineamientos establecidos por la OMS para la clasificación de tumores hematopoyéticos

y de tejido linfoide<sup>5</sup> y la clasificación de riesgo citogenético se definió como favorable, intermedio o adverso de acuerdo con los criterios establecidos por el Calgb para leucemias mieloides agudas<sup>6</sup>. Para el perfil de riesgo favorable se tomaron en cuenta aquellos con t (8; 21), inv (16), t (16;16) o t (15; 17); para perfil de riesgo adverso aquellos con -7, inv (3), t (3;3), traslocaciones equilibradas que involucraran al 11q23 que no fueran t (9;11) o cariotipo complejo, y para los de riesgo intermedio los que no cumplieran las características mencionadas para los grupos anteriores, incluido el cariotipo normal.

Se definieron supervivencia global y supervivencia libre de progresión de acuerdo con los criterios del NCI. Supervivencia global se definió como el tiempo en días que una persona vivió después de haber sido diagnosticada de LMA hasta que murió por cualquier causa, y supervivencia libre de progresión el período de tiempo después del tratamiento durante el cual el paciente con LMA vive sin signos o síntomas de la enfermedad hasta que se documenta recaída de la misma.

La respuesta al tratamiento se definió según las recomendaciones del Grupo de Trabajo internacional para el diagnóstico, estandarización de criterios de respuesta, resultados de tratamiento y normas internacionales de información para ensayos clínicos en Leucemia mieloides aguda<sup>7</sup>. Respuesta completa se definió como presencia de blastos en la médula ósea menores del 5%; ausencia de blastos con bastones de Auer, ausencia de enfermedad extramedular, recuento absoluto de neutrófilos  $>1.0 \times 10^9/l$ , recuento de plaquetas  $>100 \times 10^9/l$  e independencia a las transfusiones de glóbulos rojos. Recaída se definió como blastos de médula ósea mayores o iguales al 5%, o la reaparición de blastos en la sangre, o el desarrollo de enfermedad extramedular.

Cuando se identificaron los pacientes, se evaluó la historia clínica de cada uno de ellos para identificar las variables (demográficas, clínicas, citogenéticas y desenlaces) de cada

caso en particular. De los pacientes que no tenían datos en la historia clínica, éstos se obtuvieron mediante llamada telefónica.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresarán como mediana y rango intercuartílico (RIQ) ( $P_{25-75}$ ). Las variables cualitativas como frecuencias absolutas y relativas. Se realizó curva de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia global según edad categorizada por 60 años. La conducción de esta serie de casos fue orientada según las recomendaciones de Dekkers *et al.*<sup>8</sup>

## RESULTADOS

Durante 6 años se evaluaron las historias clínicas de 53 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. 62.2% mujeres, con una mediana de edad de 55 años y RIQ (39-66).

La mediana de leucocitos en el diagnóstico fue de 9300 (RIQ 2980-31830). Con respecto al cariotipo en el momento del diagnóstico, fue normal en 15 pacientes (28.3%), 12 pacientes tenían algún tipo de alteración citogenética y de 26 pacientes (49%) no se pudieron obtener datos. De acuerdo con el perfil de riesgo citogenético 11.1% tenía un perfil de riesgo favorable, el 81.4% perfil de riesgo intermedio y el 7.40% perfil de riesgo adverso.

Del total de 53 casos, 5 casos de LMA correspondientes al 9.43% fueron secundarias, todas ellas a síndromes mielodisplásicos y no hubo casos de LMA secundarias a tratamientos quimioterapéuticos.

En la Tabla 1 se describen las características basales de los pacientes.

51 pacientes (96.22%) recibieron tratamiento de quimioterapia; de ellos, 43 pacientes (84.3%) recibieron quimioterapia con intención curativa, 7 pacientes (13.7%) recibieron quimioterapia con intención paliativa y de un paciente no se obtuvo el dato. 11 pacientes (25.5%) eran de 60 años o mayores y 32 pacientes (74.4%) menores de 60 años.

El esquema de quimioterapia de inducción más frecuentemente recibido fue idarrubicina más citarabina 7x3 en 39 pacientes correspondientes al 90.69% de los casos.

Con respecto a la respuesta al tratamiento, 28 pacientes, que corresponden al 65.1% alcanzaron RC a la quimioterapia de inducción. De ellos, 22 pacientes (78.6%) eran menores de 60 años.

Durante la quimioterapia de inducción murieron 5 pacientes que corresponden al 11.6%. De ellos, 3 pacientes (60%) eran mayores de 60 años.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes.

Edad	Mediana	55
	RIQ	39-66
	Porcentaje >60 años	38.8
Porcentaje mujeres		61.1
Leucocitos en el momento del diagnóstico	Mediana	9 300
	RIQ	2 980-31 830
Porcentaje de perfil de riesgo citogenético	Favorable	5.66
	Intermedio	41.5
	Adverso	3.77
Porcentaje LMA secundaria a SMD		9.43

De los pacientes que alcanzaron RC a la quimioterapia de inducción, 27 pacientes (96.4%) recibieron terapia de consolidación. El esquema más frecuente fue HiDAC (High dosis of Ara C) recibido por 20 pacientes (74.1%). De ellos, 3 pacientes fueron llevados a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, todos de los cuales fueron trasplantados en RC, un paciente en primera RC y dos pacientes en segunda RC.

La mediana de supervivencia global fue de 348 días (RIQ 46-795), 91 días para los mayores de 60 años y 539 días para los menores. Con respecto al perfil de riesgo citogenético, los de perfil de riesgo favorable (3 pacientes) tuvieron una mediana de supervivencia de 474 días, los de perfil de riesgo intermedio (22 pacientes) de 539 días y los de riesgo adverso (2 pacientes) de 673 días.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 404 días (RIQ 240-890). Figura 1.

La tasa de supervivencia global a un año fue de 49%. Para los mayores de 60 años fue de 23.8% y para los menores de 60 años fue del 65.6%.

La tasa de supervivencia global a 2 años fue del 28%. Para los mayores de 60 años fue de 19.04% y para los menores de 60 años fue del 34.37%.

## DISCUSIÓN

En nuestro país se han publicado pocas revisiones de los casos registrados de adultos con LMA y en Antioquia no se cuenta con información apropiada tanto sobre el comportamiento clínico como epidemiológico y pronóstico de la LMA en la población adulta, lo que dificulta la identificación de los grupos de riesgo, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno. Todo ello repercute directamente en la supervivencia de los pacientes.

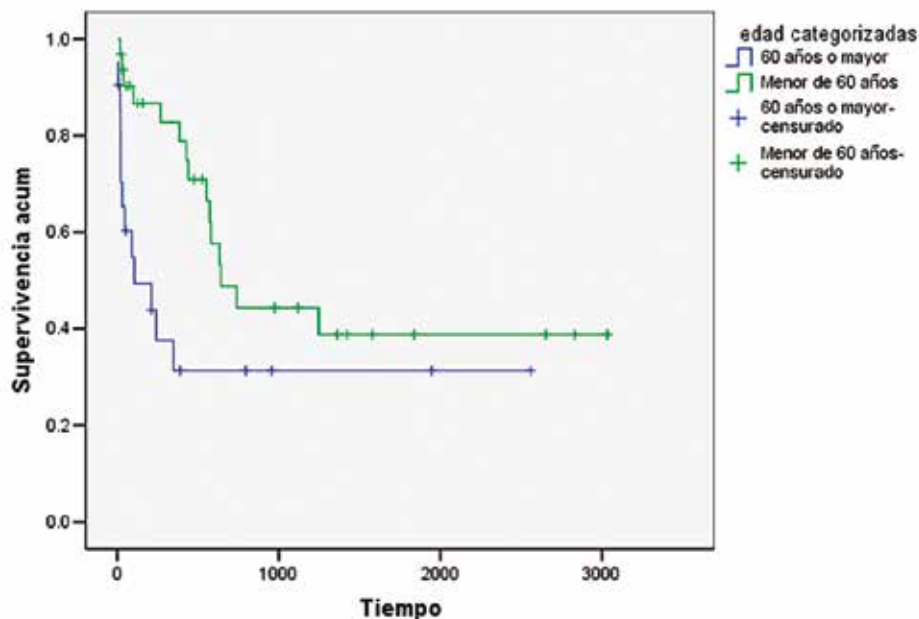


Figura 1. Curva de Kaplan Meier de supervivencia global categorizada por edad.

La mediana de edad en el momento del diagnóstico para nuestro grupo fue de 55 años con un RIQ de 39-66. Dato que está 10 años por debajo de la edad reportada en estudios europeos y americanos<sup>3,9</sup> con similar rango de edad en estudios nacionales<sup>10</sup>.

En lo atinente al cariotipo en el momento del diagnóstico, el 22.6% de los pacientes tenía alguna alteración citogenética, lo cual no coincide con lo reportado en la literatura en la que las anomalías en el cariotipo pueden observarse hasta en el 50-60% de los pacientes en el momento del diagnóstico<sup>9,11</sup>. Es importante aclarar que no pudimos obtener datos del cariotipo casi en el 50% de los pacientes dado que antes del 2009 no era una prueba solicitada en forma rutinaria en la institución lo que puede llevar a errores en la interpretación de los datos.

De acuerdo con el perfil de riesgo citogenético, el 81.4% tenía un perfil de riesgo intermedio, 11.1% tenía un perfil de riesgo favorable y 7.40% un perfil de riesgo adverso, porcentajes que se correlacionan con lo reportado en la literatura donde alrededor del 60% de los pacientes tiene un cariotipo de riesgo intermedio<sup>11</sup>.

El 96.22% de los pacientes recibió tratamiento de quimioterapia. El 84.3% recibió quimioterapia con intención curativa y, de ellos, el 90.69% se trató con los medicamentos de primera línea mundialmente aceptados (idarrubicina más citarabina 7x3)<sup>2,3,11-13</sup>.

Durante la quimioterapia de inducción murió el 11.6% de los pacientes. De ellos, 60% era mayor de 60 años, valor por debajo de lo reportado en la literatura donde la tasa de muerte durante la quimioterapia de inducción en pacientes ancianos oscila entre el 17 y el 54%<sup>13</sup>.

Se alcanzó respuesta completa en 28 pacientes (65.1%). De ellos, 22 pacientes corresponden al 78.6%, menores de 60 años. Cifras que coinciden con lo reportado en Europa donde se alcanzan tasas de RC en el 75-90% de los pacientes menores de 60 años<sup>3,12</sup>.

En nuestra serie, el esquema de quimioterapia de consolidación más frecuente fue HiDAC (High dosis of Ara C). Este es el esquema más ampliamente aceptado en todo el mundo<sup>2</sup>.

3 pacientes fueron llevados a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, todos llevados a trasplante en RC, un paciente en primera RC y dos pacientes en segunda RC. Esta consideración terapéutica es importante para aquellos pacientes en recaída temprana o aquellos con perfil de riesgo citogenético adverso, dado que podrían lograr curación de la enfermedad con tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 41%<sup>12</sup>.

Finalmente, sobre la supervivencia, la tasa de supervivencia global a un año fue de 49%, mucho más favorable para los menores de 60 años (65.6%) que para los que superan esta edad (23.8%), Figura 1. Valores que no difieren con lo reportado en la literatura europea en la que la supervivencia global a un año puede alcanzar el 70% en pacientes menores de 60 años y disminuir al 25% en pacientes mayores de 60 años<sup>14-15</sup>. No se calculó la supervivencia global con respecto al perfil de riesgo citogenético por el amplio número de pacientes que no contaba con estudio de cariotipo en el diagnóstico.

Como fortaleza en nuestro estudio, reconocemos que por ser un trabajo observacional, muestra lo que ocurre en nuestro medio y es el reflejo del comportamiento de la LMA en la población antioqueña. Se logra destacar la necesidad de un correcto enfoque diagnóstico para determinar el tratamiento más adecuado en cada paciente y mejorar el pronóstico de estos pacientes a corto y largo plazo.

Como limitantes inherentes al tipo de estudio tenemos la ausencia de grupo de comparación, la presencia de sesgos de selección ya que sólo se evaluaron pacientes diagnosticados de LMA y que iniciaron tratamiento en el Hospital Pablo Tobón Uribe y se omitieron pacientes que, aunque no se diagnosticaron en el hospital, realizaron su seguimiento en él, lo que podría

originar sobrestimaciones o subestimaciones por no evaluar a todos los pacientes con diagnóstico de LMA. Igualmente, la presencia de sesgos de medida. Por tratarse de un estudio retrospectivo, los datos no dependen del investigador. Es preciso destacar, además, la presencia de datos incompletos o no reportados en la historia clínica, particularmente en el año 2009 que hubo un sub-registro en las bases de datos por cambio en el personal del grupo de Hematología de la institución. Finalmente, como limitante también se encuentra el tamaño de la población puesto que fue un número pequeño que afecta la precisión de los resultados. Estos sesgos pueden generar imprecisiones, sobreestimar o subestimar los resultados encontrados.

En resumen, se presentan los resultados de un estudio con 6 años de seguimiento de 53 pacientes mayores de edad con diagnóstico de LMA, en los que se encontraron tiempos de supervivencia global similares a los hallados en reportes mundiales. Consideramos que se necesitan mejores y mayores registros sobre los casos diagnosticados en nuestro medio para completar análisis de incidencia, mortalidad y factores pronósticos que sirvan de soporte para realizar nuevos ensayos clínicos y para tomar decisiones con respecto al manejo de los pacientes con LMA.

### **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresan sus agradecimientos al Hospital Pablo Tobón Uribe y a todas aquellas personas que colaboraron en la realización del presente trabajo.

### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

Los investigadores no recibieron dinero de ninguna institución. La Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana y el Hospital Pablo Tobón Uribe, ofrecieron al grupo investigador todo el apoyo logístico necesario para llevar a cabo la recolección de datos y elaboración del artículo de investigación; pero no tuvieron ningún papel en cuanto al diseño, recolección, análisis, interpretación de los datos y en la elaboración del manuscrito para publicación.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe.

## REFERENCIAS

1. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2004;98:117.
2. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10;29(5):487-94.
3. Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2011:43-50.
4. Mrózek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2006:169-77.
5. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
6. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, *et al*. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100:4325-4336.
7. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, *et al*. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4642-9.
8. Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandenbroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med*. 2012 Jan 3;156(1 Pt 1):37-40.
9. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Björkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood*. 2009 Apr 16;113(16):3666-72.
10. Duque-Sierra L, Restrepo-Perdomo C, Zapata-Cárdenas A, Duque-Ortega JG, Donado-Gómez J, Mejía G. Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de pacientes con leucemia mieloide aguda. Medellín, Colombia. *ACIMEL*. 2006;11(2): 72-77.
11. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*.2010 Jan 21;115(3):453-74.
12. García JS, Rosales J, Duque J, Abello V, Ramírez C, Solano MH, *et al*. Colombian Consensus Of Hematology And Oncology On Diagnoses And Treatment Of Acute Myelocytic Leukemia In Adult Patients. *Rev Colomb Cancerol*. 2006;10(4):223-233.
13. Hamadani M, Awan FT. Remission induction, consolidation and novel agents in development for adults with acute myeloid leukaemia. *Hematol Oncol*.2010 Mar;28(1):3-12.
14. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, *et al*. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179-87
15. 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 Apr 26;119(17):3890-3899.