



Gobierno Regional
de Cusco

Gerencia Regional de
Salud

Hospital de Apoyo
Departamental Cusco
Hospital Regional Cusco



"Año del Bicentenario de la Consolidación de Nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

Resolución Directoral

N° 595 -2024-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 07 OCT 2024



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

Abog. Julio César Delgado Mori
JEFE: NORMAS TÉCNICAS

Visto el Expediente N° 16403-2024, que contiene el Informe N° 179-2024-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC
Memorando N° 637-2024-GR.CUSCO/GERESA-HRC-DE

CONSIDERANDO:

Que, mediante el expediente de visto, el jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, a través del Informe N° 179-2024-GRC/GERESA-CUSCO-HRC-OGC solicita a la Dirección Ejecutiva la aprobación mediante acto resolutivo la "Aprobación de 03 Guías de Práctica Clínica del Servicio de Hematología del Departamento de Oncología del Hospital Regional de Cusco" siendo los siguientes

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos de 15 a 60 años Adoptado de Guía de Práctica Clínica para el MANJO Inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda-Essalud, que consta de 45 folios
- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Adoptado de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda- Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja, que consta de 132 folios
- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en Adultos Mayores de 55 años, Adoptado de las Directrices de la Sociedad Americana de Hematología para el Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda recién Diagnosticada en adultos mayores 2020, que consta de 84 folios.



Que, mediante Memorando N° 637-2024-GR.CUSCO/GERESA-HRC-DE, el Director Ejecutivo del Hospital Regional del Cusco, dispone elaborar la Resolución Directoral de "Aprobación de 03 Guías de Práctica Clínica del Servicio de Hematología del Departamento de Oncología de Hospital Regional de Cusco" solicitado por el jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad.

Que, el artículo I y artículo II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud, establece que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público; por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;



Que, el artículo 5° del Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, aprobado mediante el Decreto Supremo N° 013-2006-SA, establece que los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios, según sea el caso. En tal sentido el inciso s) del artículo 37° del citado Reglamento, establece que corresponde al Director Médico disponer la elaboración del Reglamento Interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad, y otros que sean necesarios;

Que, el numeral 5.1 del documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, define al Documento Normativo del Ministerio de Salud, a todo aquel documento aprobado por el Ministerio de Salud que tiene por finalidad transmitir información estandarizada y aprobada sobre aspectos técnicos, sean estos asistenciales, sanitarios y/o administrativos, relacionados al ámbito del Sector Salud, en cumplimiento de sus objetivos; así como facilitar el adecuado y correcto desarrollo de competencias, funciones, procesos, procedimientos y/o actividades, en los diferentes niveles de atención de salud, niveles de gobierno y subsectores de salud, según corresponda;

Que, el numeral 6.1.3 del citado cuerpo normativo, señala la Guía Técnica "Es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido,

Resolución Directoral

N° 595 -2024-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 07 OCT 2024

GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
Abog. Julio César Delgado
CPE: NORMAS TÉCNICAS

orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso, procedimiento o actividades, y al desarrollo de una buena práctica";

Que, mediante la Resolución Ministerial N° 302-2015-MINSA, se aprobó la NTS N° 117-MINSA/DGSP-V.01; "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" la cual tiene por finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por guías de práctica clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de recursos.

Que, mediante numeral 5.7 de las Disposiciones Generales de la "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud" se indica que los establecimientos de II y III Nivel de atención públicos y privados están obligados a disponer, implementar y aplicar el uso de Guías Prácticas Clínicas (GPC) referidas a las patologías de mayor demanda en su perfil epidemiológico;

Que, con la Resolución Ministerial N° 414-2015-MINSA, se aprobó el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica" el cual tiene como finalidad contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad, a través de la Formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local.

Que, de acuerdo a lo expuesto y por convenir a los intereses funcionales que permitan un mejor cumplimiento de los fines y objetivos de la entidad, resulta necesario formalizar la aprobación mediante el correspondiente acto resolutivo.

Que, conforme a las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones (ROF), del Hospital aprobado con Ordenanza Regional N° 082-2014-CR/GRC.CUSCO, la máxima autoridad administrativa de la entidad, aprueba y/o determina mediante resolución, Directivas, Normas, Reglamentos, Planes, Procedimientos y otras decisiones que sean necesarias para el mejor desarrollo y logro de los fines y objetivos de la Institución; en ese contexto, la Dirección Ejecutiva del Hospital Regional Cusco, dispone expedir la presente resolución;

En uso de las facultades y atribuciones conferidas, por la Ley de Bases de la Descentralización N° 27783, Ley N° 27867 Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y modificatorias, Decreto Supremo N° 004-2019-JUS, que aprueba el Texto Único Ordenado de la Ley N° 27444 - Ley del Procedimiento Administrativo General, Decreto Supremo N° 021-2019-JUS que aprueba el T.U.O. de la Ley N° 27806 Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública; y a la delegación de facultades administrativas consignadas en la Resolución Ministerial. N° 963-2017-MINSA;

Con el visto bueno de la Dirección de Administración y la Unidad de Asesoría Legal del Hospital Regional Cusco

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- APROBAR TRES (03) GUIAS DE PRACTICA CLINICA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO", siendo los siguientes que en anexo forman parte integrante de la presente resolución.

- Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos de 15 a 60 años Adoptado de Guía de Práctica Clínica para el MANJO Inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda-Essalud, (45 folios)



Gobierno Regional
de Cusco

Gerencia Regional de
Salud

Hospital de Apoyo
Departamental Cusco
Hospital Regional Cusco



"Año del Bicentenario de la Consolidación de Nuestra Independencia y de la Conmemoración de las Heroicas Batallas de Junín y Ayacucho"

Resolución Directoral

N° 595 -2024-GORE.CUSCO-GRSC-HRC/UGRH.

Cusco, 07 OCT 2024



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DE CUSCO

Abog. Julio César Delgado Mo
JEFE NORMAS TÉCNICAS

- Guia de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños Adoptado de la Guia de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda- Instituto Nacional de SALUD DEL Niño-San Borja, (132 folios)
- Guia de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda en Adultos Mayores de 55 años, Adoptado de las Directrices de la Sociedad Americana de Hematología para el Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda recién Diagnosticada en adultos mayores 2020, que (84 folios).

ARTÍCULO 2.- NOTIFICAR la presente resolución, a la parte interesada, e instancias asistenciales y administrativas correspondientes

ARTICULO 3°.- DISPONER, que la Unidad de Tecnologías de la Información y Telecomunicaciones la publicación de la presente Resolución en la página web del Hospital Regional de Cusco

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE,



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL CUSCO
Wlad Carlos Enrique Gamarra Valdivia
Director Ejecutivo
CNP 48301 RNE 91900



DEPARTAMENTO DE
ONCOLOGIA



GERENCIA REGIONAL DE SALUD DEL CUSCO

HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
EN ADULTOS MAYORES DE 55 AÑOS**



ADOPTADO DE LAS DIRECTRICES DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE
HEMATOLOGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
RECIÉN DIAGNOSTICADA EN ADULTOS MAYORES, 2020

Grupo elaborador de guía:

- Dr. Alex Juarez Cusirimay
- Dr. Gustavo Bueno Aguilar
- Dra. Shannen Baptista Ojeda

Cusco-Perú

2024

American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults

Mikhael A. Sekeres,¹ Gordon Guyatt,² Gregory Abel,³ Shabbir Alibhai,⁴ Jessica K. Altman,⁵ Rena Buckstein,⁶ Hannah Choe,⁷ Pinkal Desai,⁸ Harry Erba,⁹ Christopher S. Hourigan,¹⁰ Thomas W. LeBlanc,⁹ Mark Litzow,¹¹ Janet MacEachern,¹² Laura C. Michaelis,¹³ Sudipto Mukherjee,¹ Kristen O'Dwyer,¹⁴ Ashley Rosko,⁷ Richard Stone,³ Arnav Agarwal,¹⁵ L. E. Colunga-Lozano,^{2,16} Yaping Chang,² QiuKui Hao,^{2,17} and Romina Brignardello-Petersen²

¹Leukemia Program, Taussig Cancer Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ²Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; ³Leukemia Division, Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ⁴Institute of Medical Sciences, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL; ⁶Odette Cancer Centre, Division of Medical Oncology and Hematology, Department of Medicine, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON, Canada; ⁷Division of Hematology, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus, OH; ⁸Division of Hematology and Medical Oncology, Weill Cornell Medicine, New York, NY; ⁹Department of Medicine, School of Medicine, Duke University, Durham, NC; ¹⁰National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; ¹¹Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ¹²Grand River Regional Cancer Centre, Kitchener, ON, Canada; ¹³Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ¹⁴Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of Rochester, Rochester, NY; ¹⁵Department of Internal Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁶Health Science Center, Department of Clinical Medicine, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Mexico; and ¹⁷The Center of Gerontology and Geriatrics/National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

Background: Older adults with acute myeloid leukemia (AML) represent a vulnerable population in whom disease-based and clinical risk factors, patient goals, prognosis, and practitioner- and patient-perceived treatment risks and benefits influence treatment recommendations.

Objective: These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology (ASH) are intended to support patients, clinicians, and other health care professionals in their decisions about management of AML in older adults.

Methods: ASH formed a multidisciplinary guideline panel that included specialists in myeloid leukemia, geriatric oncology, patient-reported outcomes and decision-making, frailty, epidemiology, and methodology, as well as patients. The McMaster Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Centre supported the guideline-development process, including performing systematic evidence reviews (up to 24 May 2019). The panel prioritized clinical questions and outcomes according to their importance to patients, as judged by the panel. The panel used the GRADE approach, including GRADE's Evidence-to-Decision frameworks, to assess evidence and make recommendations, which were subject to public comment.

Results: The panel agreed on 6 critical questions in managing older adults with AML, mirroring real-time practitioner-patient conversations: the decision to pursue antileukemic treatment vs best supportive management, the intensity of therapy, the role and duration of postremission therapy, combination vs monotherapy for induction and beyond, duration of less-intensive therapy, and the role of transfusion support for patients no longer receiving antileukemic therapy.

Conclusions: Treatment is recommended over best supportive management. More-intensive therapy is recommended over less-intensive therapy when deemed tolerable. However, these recommendations are guided by the principle that throughout a patient's disease course, optimal care involves ongoing discussions between clinicians and patients, continuously addressing goals of care and the relative risk-benefit balance of treatment.

Summary of recommendations

These guidelines are based on original systematic reviews of evidence conducted under the direction of the McMaster Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Centre. The panel followed best practice for guideline development recommended by the Institute of

Table 1. Interpretation of strong and conditional recommendations

Implications for	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not; decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences
Clinicians	Most individuals should follow the recommended course of action; formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with their values and preferences; decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences
Policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations; adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator	Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders; performance measures should assess whether decision-making is appropriate
Researchers	The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation; on occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence; in such instances, further research may provide important information that alters the recommendations	The recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research; an evaluation of the conditions and criteria (and the related judgments, research evidence, and additional considerations) that determined the conditional (rather than strong) recommendation will help identify possible research gaps

Medicine and the Guidelines International Network (GIN).¹⁻⁴ The panel used the GRADE approach⁵⁻¹¹ to assess the certainty in the evidence and formulate recommendations.

The following criteria were used to identify older adults with acute myeloid leukemia (AML) included in the clinical trials forming the basis for these recommendations.

Inclusion criteria

1. Newly diagnosed de novo, treatment-related, and secondary AML (ie, not relapsed or refractory AML);
2. Patients 55 years and older;
3. Patients had to have received intensive or less-intensive antileukemic therapy depending on the specific question being addressed;
4. Patients were treated as part of randomized controlled trials (which were prioritized) and comparative observational studies; and
5. Studies had to include 20 or more patients.

Exclusion criteria

1. Acute promyelocytic leukemia,
2. Myeloid neoplasms associated with Down syndrome, and
3. Studies in which >75% of patients did not meet an eligibility criterion based on characteristics of the patients or the intervention, or in which the results were not reported separately for those who met the criteria.

Interpretation of strong and conditional recommendations

The recommendations are labeled as either “strong” or “conditional” according to the GRADE approach. The words “the guideline panel *recommends*” are used for strong recommendations, and “the guideline panel *suggests*” for conditional recommendations. Table 1 provides GRADE’s interpretation of strong and conditional recommendations by patients, clinicians, health care policy makers, and researchers.

Recommendations

Recommendation 1. For older adults with newly diagnosed AML who are candidates for such therapy, the American Society of Hematology (ASH) guideline panel *recommends* offering antileukemic therapy over best supportive care (strong recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

Recommendation 2. For older adults with newly diagnosed AML considered candidates for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests* intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○).

Recommendation 3. For older adults with AML who achieve remission after at least a single cycle of intensive antileukemic therapy and who are not candidates for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT; allo-HSCT), the ASH guideline panel *suggests* postremission therapy over no additional therapy (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○). **Remarks:** In some settings, patients may receive 2 cycles of intensive antileukemic therapy even if they achieve remission after the first one. In those settings, the panel considered the second cycle of intensive therapy to be postremission therapy.

Recommendation 4a. For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests* using either of the options when choosing between hypomethylating-agent monotherapy and low-dose-cytarabine monotherapy (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

Recommendation 4b. For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests* using monotherapy with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○). **Remarks:** For patients treated with combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small randomized trial, and hypomethylating agents or low-dose cytarabine in combination with

venetoclax, based on promising data from phase 2 trials. These recommendations may change (favoring combination therapies over monotherapy) with upcoming reporting of results from randomized trials.

Recommendation 5. For older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy, the ASH guideline panel *suggests* continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○).

Introduction

Aim(s) of these guidelines and specific objectives

The purpose of these guidelines is to provide evidence-based recommendations for management of older adults with newly diagnosed AML, from the time of their diagnosis, through post-remission therapy, and considerations for end-of-life/hospice care. The primary goals of these guidelines are to review, critically appraise, and implement evidence-based recommendations that answer critical questions regarding managing older adults with AML, mirroring real-time practitioner-patient conversations and disease natural history. These guidelines do not address treatment in the relapsed/refractory setting. Through improved education of providers and patients regarding the available evidence and evidence-based recommendations, these guidelines aim to provide clinical decision support for shared decision-making that will result in optimal treatment decisions in older adults with AML that meet patient goals of care.

The target audience includes patients, hematologists, general practitioners, internists, other clinicians, and decision-makers. Policy makers who may be interested in these guidelines include those involved in developing local, national, or international plans with the goal of providing optimal management of older AML patients, including those no longer receiving antileukemic therapy. This document may also serve as the basis for adaptation by local, regional, or national guideline panels.

Description of the health problem(s)

An average 75-year-old living in the United States today can expect another dozen years of life, with a 96% to 97% chance of being alive in 1 year.¹² A 75-year-old developing AML has, however, an average life expectancy measured in months, with only 1 in 5 surviving 1 year after diagnosis and 3-year survival rates of under 4%.¹³ Advances in treatment, therefore, should be contextualized to this sobering reality. The prognosis for those aged 65 to 74 years is only slightly better, with most still dying in the year or 2 following AML diagnosis but up to 1 in 5 surviving to 3 years and beyond.¹³ Thus, on average, being diagnosed with AML at age 65 years or older in the United States means dying a decade too soon.

Although each individual AML diagnosis in an older adult is devastating, the cumulative impact across the population is also considerable. The median age at AML diagnosis in the United States is 68 years, with >75% of cases developing in those aged 55 years or older.¹⁴ The “baby boomer” generation, born in the period from 1946 to 1965, are currently aged 55 to 74 years and will help drive an ~50% expansion in the number of adults aged 65 years and older (over 73 million, >20% of the US population) projected to be living in the United States by

Recommendation 6. For older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life care or hospice care), the ASH guideline panel *suggests* having red blood cell (RBC) transfusions be available over not having transfusions be available (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects). There may be rare instances where platelet transfusions may be of benefit in the event of bleeding, but there are even less data to support this practice and it is anticipated that platelet transfusions will have little or no role in end-of-life or hospice care (⊕○○○).

2030.^{15,16} There are already >18 000 adults aged 65 years or older with AML in the United States, with associated health care costs measured in the billions of dollars. The expected demographic changes over the next 10 years make evidence-based recommendations on the optimal treatment of older adults with AML both urgent and important. Based on World Bank estimates,¹⁷ 7% of the population of low- and middle-income countries are now aged 65 years or above, with the global proportion within this age range increasing by 50% since 1980, making the optimal care of older adults with AML a growing international concern.

The poor prognosis associated with AML in older adults is likely multifactorial, including patient, disease biology, and health system influences.¹⁸⁻²⁰ Patient factors include reduced capacity to tolerate therapy not only due to diagnosed medical comorbidities but also because of physiological, functional, and social factors associated with aging but not determined exclusively by chronological age.^{21,22} It is also clear that AML disease biology differs in older adults compared with younger adults, with unfavorable genetic factors contributing to treatment resistance.²³⁻²⁶ Finally, health care system factors include physician and patient reluctance to initiate therapy, with more than one-half of AML patients age 65 years or older not receiving any treatment,²⁷⁻²⁹ and unequal access to allogeneic transplant for those achieving remission.³⁰

Initial options include no treatment, hospice or supportive care only, and low-intensity, targeted, or cytotoxic therapy. Patient preferences, available support from family and friends, and any existing caregiver responsibilities may factor into decisions regarding predominantly inpatient treatment options. Given the lack of an invariably curative therapy, enrollment in a clinical trial should be considered for all patients.¹⁹ An informed discussion between patient and physician, carefully weighing patient goals in the context of realistic expectations regarding risks and benefit,³¹ to create a personalized plan is arguably the most important aspect of care for older adults diagnosed with AML. These guidelines should help with that conversation.

Methods

The guideline panel developed and graded the recommendations and assessed the certainty of the supporting evidence following the GRADE approach.⁵⁻¹¹ The overall guideline-development process, including funding of the work, panel formation, management of conflicts of interest, internal and external review, and organizational approval, was guided by ASH policies and procedures derived from the GIN-McMaster Guideline Development Checklist (<http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>) and was intended to

meet recommendations for trustworthy guidelines by the Institute of Medicine and the GIN.¹⁻⁴

Organization, panel composition, planning, and coordination

The work of this panel was coordinated by ASH and the McMaster GRADE Centre (funded by ASH under a paid agreement). Project oversight was provided by the ASH Guideline Oversight Subcommittee, which reported to the ASH Committee on Quality. ASH vetted and appointed individuals to the guideline panel. The McMaster GRADE Centre vetted and retained researchers to conduct systematic reviews of evidence and coordinate the guideline-development process, including the use of the GRADE approach. The membership of the panels and the McMaster GRADE Centre is described in supplemental File 1.

The panel included hematologists, oncologists, and internists with clinical and research expertise on the guideline topic. This included clinicians with expertise in leukemia, epidemiology, palliative medicine, and geriatric oncology. One cochair was a content expert; the other cochair was an expert in guideline-development methodology.

In addition to synthesizing evidence systematically, the McMaster GRADE Centre supported the guideline-development process, including determining methods, preparing meeting materials, and facilitating panel discussions. The panel's work was done using Web-based tools (www.surveymonkey.com and www.gradepr.org) and face-to-face and online meetings.

Guideline funding and management of conflicts of interest

Development of these guidelines was wholly funded by ASH, a nonprofit medical specialty society that represents hematologists. Most members of the guideline panel were members of ASH. ASH staff supported panel appointments and coordinated meetings but had no role in choosing the guideline questions or determining the recommendations.

Members of the guideline panel received travel reimbursement for attendance at in-person meetings. The panelists received no other payments. Through the McMaster GRADE Centre, some researchers who contributed to the systematic evidence reviews received salary or grant support. Other researchers participated to fulfill requirements of an academic degree or program.

Conflicts of interest of all participants were managed through disclosure, panel composition, and recusal, which were recommendations of the Institute of Medicine and GIN.¹⁻⁴ Participants disclosed all financial and nonfinancial interests relevant to the guideline topic. ASH staff and the Guideline Oversight Subcommittee reviewed the disclosures and composed the guideline panel to include a diversity of expertise and perspectives and avoid a majority of the panel having the same or similar conflicts. Greatest attention was given to direct financial conflicts with for-profit companies that could be directly affected by the guidelines. At the time of appointment, a majority of the guideline panel, including the cochairs, had no such conflicts. Some panelists disclosed new interests or relationships during the development process. After the clinical questions were selected and before the panel met to formulate recommendations, some panelists disclosed new interests. These new disclosures changed the balance of the panel so that a majority of the panel had direct financial conflicts of interest. To address this, and to maintain a majority of panelists with

no direct financial conflicts, 3 additional panelists with clinical and methods expertise and no conflicts were appointed to the panel. None of the McMaster-affiliated researchers who contributed to the systematic reviews or who support the guideline-development process had any such conflicts.

Recusal was also used to manage conflicts of interest. During deliberations about recommendations, any panel member with a current, direct financial conflict in a commercial entity that marketed any product that could be affected by a specific recommendation participated in discussions about the evidence and clinical context but was recused from making judgments or voting about individual factors (eg, magnitude of desirable consequences) and the direction and strength of the recommendation. The Evidence-to-Decision (EtD) framework for each recommendation describes which individuals were recused from making judgments about each recommendation.

In 2020, after the guideline panel had agreed on recommendations, it was discovered that 1 panelist had a direct financial conflict with an affected company (a meal in 2018) that had not been previously reported. Members of the Guideline Oversight Subcommittee reviewed the guidelines in relation to this late disclosure and agreed that this conflict was unlikely to have influenced any of the recommendations.

Supplemental File 2 provides the complete disclosure-of-interest forms of all panel members. In part A of the forms, individuals disclosed direct financial interests for 2 years prior to appointment; in part B, indirect financial interests were disclosed; and in part C, not mainly financial interests were disclosed. Part D describes new interests disclosed by individuals after appointment. Part E summarizes ASH decisions about which interests were judged to be conflicts and how they were managed, including through recusal.

Supplemental File 3 provides the complete disclosure-of-interest forms of researchers who contributed to these guidelines.

Formulating specific clinical questions and determining outcomes of interest

The panel convened in February 2018 for a 1-day in-person meeting to brainstorm and then prioritize the questions described in Table 2.

The panel selected outcomes of interest for each question a priori, following the approach described in detail elsewhere.³² In brief, the panel first brainstormed all possible outcomes before rating their relative importance for decision-making following the GRADE approach.³² Given the variation in definition of response between studies, panel members agreed that response should broadly include components of the International Working Group criteria for response. The panel considered the outcomes listed in Table 3 as critical for clinical decision-making across questions.

Evidence review and development of recommendations

For each guideline question, McMaster researchers prepared a GRADE EtD framework, using the GRADEpro Guideline Development Tool (www.gradepr.org).^{5,6,11} The EtD table summarized the results of systematic reviews of the literature that were updated or performed for this guideline. The EtD table addressed effects of interventions, resource utilization (cost-effectiveness), values and preferences (relative importance of outcomes), equity, acceptability,

Table 2. Clinical questions formulated and prioritized

Questions determined by the panel
1. Should older adults with newly diagnosed AML who are candidates for antileukemic therapy receive antileukemic therapy instead of best supportive care only?
2. Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?
3. Should older adults with newly diagnosed AML who achieve remission after at least 1 cycle of intensive antileukemic therapy receive postremission therapy vs no additional therapy?
4. Should older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy receive gemtuzumab ozogamicin, low-dose cytarabine, azacitidine, 5-d decitabine, or 10-d decitabine as monotherapy or in combination?
5. Should older adults with AML who received less-intensive antileukemic therapy and who achieved a response continue therapy indefinitely until progression/toxicity or be given therapy for a finite number of cycles?
6. Should older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life or hospice care) receive RBC transfusions, platelet transfusions, or both, vs no transfusions?

and feasibility. The guideline panel reviewed draft EtD tables before, during, or after the guideline panel meeting and made suggestions for corrections and identified missing evidence. To ensure that recent studies were not missed, searches (presented in supplemental File 4) were updated on 24 May 2019, and panel members were asked to suggest any studies that may have been considered missed and fulfilled the inclusion criteria for the individual questions.

Under the direction of the McMaster GRADE Centre, researchers followed the general methods outlined in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (handbook.cochrane.org) for conducting new systematic reviews of intervention effects. Risk of bias was assessed at the health outcome level using the Cochrane Collaboration's risk-of-bias tool for randomized trials or nonrandomized studies.³³ In addition to conducting systematic reviews of intervention effects, the researchers searched for evidence related to baseline risks, values, preferences and costs, equity, acceptability, and feasibility and summarized findings within the EtD frameworks^{5,6,11} Subsequently, the certainty in the body of evidence (also known as quality of the evidence or confidence in the estimated effects) was assessed for each effect estimate of the outcomes of interest following the GRADE approach based on the following domains: risk of bias, precision, consistency and magnitude of the estimates of effects, directness of the evidence, risk of publication bias, presence of large effects, dose-response relationship, and an assessment of the effect of residual, opposing confounding. The certainty was categorized into 4 levels ranging from very low to high.⁷⁻⁹

During a 2-day in-person meeting, the panel developed clinical recommendations based on the evidence summarized in the EtD tables. For each recommendation, the panel took a population perspective and came to consensus on the following: the certainty in the evidence, the balance of benefits and harms of the compared management options, and the assumptions about the values and preferences associated with the decision. The guideline panel also explicitly took into account the extent of resource use associated with alternative management options. The panel agreed on the recommendations (including direction and strength), remarks, and qualifications by consensus, based on the balance of all desirable and undesirable consequences. The final guidelines, including recommendations, were reviewed and approved by all members of the panel.

Document review

Draft recommendations were reviewed by all members of the panel, revised, and then made available online from 27 November 2019 to 20 December 2019 for external review by stakeholders, including

allied organizations, other medical professionals, patients, and the public. The document was revised to address pertinent comments, but no changes were made to recommendations. On 10 March 2020, the ASH Guideline Oversight Subcommittee and the ASH Committee on Quality approved that the defined guideline-development process was followed, and on 13 March 2020, the officers of the ASH Executive Committee approved submission of the guidelines for publication under the imprimatur of ASH. The guidelines were then subjected to peer review by *Blood Advances*.

How to use these guidelines

ASH guidelines are primarily intended to help clinicians make decisions about diagnostic and treatment alternatives. Other purposes are to inform policy, education, and advocacy and to state future research needs. They may also be used by patients. These guidelines are not intended to serve or be construed as a standard of care. Clinicians must make decisions on the basis of the clinical presentation of each individual patient, ideally through a shared process that considers the patient's values and preferences with respect to the anticipated outcomes of the chosen option. Decisions may be constrained by the realities of a specific clinical setting and local resources, including but not limited to institutional policies, time limitations, or availability of treatments. These guidelines may not include all appropriate methods of care for the clinical scenarios described. As science advances and new evidence becomes available, recommendations may become outdated. Following these guidelines cannot guarantee successful outcomes. ASH does not warrant or guarantee any products described in these guidelines.

Statements about the underlying values and preferences as well as qualifying remarks accompanying each recommendation are its integral parts and serve to facilitate more accurate interpretation. They should never be omitted when quoting or translating recommendations from these guidelines. Implementation of the guidelines will be facilitated by the related interactive forthcoming decision aids. The use of these guidelines is also facilitated by the links to the EtD frameworks and interactive summary-of-findings tables in each section.

Prognosis in older adults with AML

The decision to treat a patient with AML and, if so, whether to use less- or more-intensive therapy depends in part on patient- and disease-specific factors, which together determine prognosis in AML. Of all patient-specific clinical factors, advancing age (≥ 60 years) at the time of AML diagnosis has been associated consistently with

Table 3. Critical outcomes for decision-making

Outcomes
Q1.
• Mortality/survival
• Quality-of-life impairment
• Functional-status impairment
• Severe toxicity
• Morphologic CR (or CR)
• Allogeneic hematopoietic cell transplantation
• Hospitalization (non-intensive care unit)
• Burdens on caregivers
Q2.
• Mortality/survival
• Quality-of-life impairment
• Functional-status impairment
• Recurrence or duration of response
• Morphologic CR (or CR)
• Allogeneic hematopoietic cell transplantation
• Severe toxicity
• Burdens on caregivers
Q3.
• Mortality/survival
• Quality-of-life impairment
• Functional-status impairment
• Recurrence or duration of response
• Severe toxicity
• Hospitalization (non-intensive care unit)
Q4.
• Mortality/survival
• Quality-of-life impairment
• Functional-status impairment
• Recurrence or duration of response
• Morphologic CR (or CR)
• Severe toxicity
• Burdens on caregivers
Q5.
• Mortality/survival
• Quality-of-life impairment
• Functional-status impairment
• Severe toxicity
• Burdens on caregivers
Q6.
• Mortality/survival
• Functional-status impairment
• Burden on caregivers
• Hospice care
• Major bleeding
• Platelet transfusion refractoriness

worse survival in cooperative group trials and in population-based studies.^{26,34-38} Regardless of treatment intensity, the outcomes in older adults with AML are worse than those in younger cohorts, and the differential age-dependent responses persist when analyzed by specific cytogenetic categories, including favorable risk.³⁹ Long-term outcomes in older adults with AML are dismal, with 5-year survival rates of 5% to 8%.^{35,37,38} The biological underpinnings for poor outcomes in older AML patients include a high prevalence of unfavorable cytogenetic abnormalities, such as monosomal and complex karyotypes²⁶; increased expression of multidrug resistance (*MDR1*) genes, which encode an efflux pump that expels chemotherapeutic agents from cells²⁶; reduced sensitivity to anthracyclines²⁴; a higher prevalence of adverse molecular abnormalities^{40,41}; and a higher prevalence (24% to 40%) of secondary AML arising from antecedent myelodysplastic syndromes or myeloproliferative neoplasms or following prior chemotherapy or radiation for a prior cancer.³⁸ These disease characteristics in older adults with AML confer inherent resistance to conventional chemotherapy, which translates into a higher incidence of early death, lower complete remission (CR) rates, higher rates of cytopenias with bleeding and infectious complications, higher rates of refractory disease, and inferior disease-free survival and overall survival (OS).⁴²⁻⁴⁹

Several other factors confound the treatment decision-making process in older adults with AML, including a high prevalence of significant comorbidities,^{26,37,49} heterogeneity in performance status (PS),^{26,37,49} and age-related decline in organ function, all factors that render older adults vulnerable to treatment toxicities and increase the likelihood of their being offered no treatment at all. A higher comorbidity burden is associated with lower remission rates, early mortality, and worse long-term survival.⁵⁰⁻⁵⁵ In registry studies of unselected older AML patients, a higher Hematopoietic Cell Transplant-Comorbidity Index (HCT-CI) predicted an increased likelihood of not receiving chemotherapy.⁴⁹⁻⁵¹

PS interacts with age to influence treatment outcomes. In contrast to the modest effect of age on the risk of mortality for patients with an excellent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS score, those with a reduced PS (ECOG score of >2) display a worse prognosis independent of age.³⁷ The combination of age and PS is highly predictive of 30-day mortality after intensive induction of antileukemic treatment in older patients.²⁶ PS, like comorbidity, independently predicted selection of intensive chemotherapy compared with nonintensive approaches and appeared to be a better predictor of short-term survival and OS than comorbidity for patients assigned to intensive induction.⁴⁹ There is increasing evidence that frailty⁵⁶ and its composite domains, such as independence in instrumental activities of daily living,⁵⁷ cognition,⁵⁸ and gait speed,⁵⁹ are all highly predictive of survival for older patients with blood cancers, such as AML.

Concerns regarding perceived treatment intolerance in older patients with AML are thought to play a large role in the reluctance of some hematologists to endorse antileukemic therapy. Registry studies show that a substantial proportion of older patients with AML, estimated to be as high as 50%, do not receive any antileukemia therapy.⁴² The reasons for undertreatment or nontreatment of older adults with AML may be influenced by perceptions of decreased benefits and increased risks of treatment in older age groups. For those for whom treatment is recommended, less-intensive therapies (such as

low-dose cytarabine or hypomethylating agents) are frequently preferred, a practice that contrasts with the findings from population registries that demonstrate a survival benefit for older AML patients with receipt of antileukemic therapy.^{37,42,50} Considering the large proportion of older AML patients who go untreated despite a demonstrated survival benefit with antileukemic therapy, there is a great unmet need for specific guidelines for selecting treatments for patients based on patient-related prognostic factors, notably older age, comorbidities, and PS.

To further inform the development of these guidelines, a systematic review was done to explore the associations among age, comorbidities, frailty, performance status, functional status and mortality, and quality of life or fatigue for patients with AML 55 years or older receiving antileukemic therapy. We included observational studies in which researchers addressed this question using any type of statistical analysis and in which researchers included at least 50 patients. We considered antileukemic therapy to include both cytotoxic induction and less-intensive regimens and considered hydroxyurea in the category of best supportive care. There were 69 eligible studies. High-quality evidence showed that the risk of death was 1.17 times higher when patients 5 years younger were compared with patients 5 years older than the median age (hazard ratio [HR] [95% confidence interval per 5-year increase in age], 1.17 [1.11-1.23]).^{29,56,60-72} High-quality evidence showed that the risk of death was 1.72 times higher when patients with worse performance status (ECOG score of 2+) were compared with those with better performance status (ECOG score of <2) (HR [95% confidence interval], 1.72 [1.47-2.01]).^{60,64,73-83,123} There was also high-quality evidence showing that the risk of death was 1.59 times higher when patients with more comorbidities (HCT-CI score of 3+) were compared with those with fewer comorbidities (HCT-CI score of <3) (HR [95% confidence interval], 1.59 [1.28-1.98]).^{54,84} Studies in which researchers assessed these associations using other methods for measuring the variables suggested similar increases in the risk of death.

Recommendations

Should older adults with newly diagnosed AML who are candidates for antileukemic therapy be offered antileukemic therapy instead of best supportive care only?

Recommendation 1

For older adults with newly diagnosed AML who are candidates for such therapy, the ASH guideline panel *recommends* offering antileukemic therapy over best supportive care (strong recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

Summary of the evidence. A total of 15 studies were included in the evidence syntheses regarding benefits and harms for identified health outcomes.^{62,64,85-97} Eighteen additional studies were reviewed but excluded from the meta-analyses due to lack of data on the outcomes prioritized by the expert panel.⁹⁸⁻¹¹⁶ Given the challenges in randomizing patients to intensive or less-intensive treatments, most of the included studies were observational.^{62,85,86,93,95,96} Two were randomized

clinical trials (RCTs).^{94,96} One study was an RCT⁶⁴ in which patients were preselected by their physicians as appropriate candidates for either intensive therapy, less-intensive therapy, or best supportive care and then randomized to their preselected conventional-care treatment or to azacitidine. Within this study, patients preselected for less-intensive therapy and then randomized to receive azacitidine or best supportive care were used for RCT data in our analyses. Data from the same study comparing intensive therapy vs best supportive care were considered observational, as patients did not undergo a formal randomization to receive best supportive care vs intensive therapy.

Eleven studies, all classified as observational, addressed the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care.^{62,64,85-93} These studies provided evidence for mortality and serious adverse events. Ten studies addressed the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care.^{62,64,88-90,92,94-97} These studies provided evidence for mortality, hospitalization, and serious adverse events. The EtD framework for this recommendation is available online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/Lfz8s2r0kpE> and <https://guidelines.gradepro.org/profile/Uiwz0FeE2z8>.

Benefits. The panel judged that antileukemic therapy, compared with best supportive care, provides a benefit. For the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care, low-quality evidence suggests that the hazard of death for patients who receive intensive antileukemic therapy may be 0.36 times that of the patients who receive best supportive care, over time (HR, 0.36; 95% confidence interval, 0.26-0.50).^{62,64,85-93}

Low-quality evidence suggests that the risk of death for patients who receive intensive antileukemic therapy may be lower than that of the patients who receive best supportive care at 30 days,^{62,88,89,92,93} at 6 months,^{86,91} and at 1 year^{64,86,87,90-92} (relative risk [RR] [95% confidence interval], 0.28 [0.14-0.58] at 30 days, 0.57 [0.45-0.72] at 6 months, and 0.69 [0.60-0.80] at 1 year).

For the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care, moderate-quality evidence from randomized clinical^{64,94,97} trials and low-quality evidence from observational studies^{62,96} suggests the likelihood of a lower risk of death over time for patients who receive less-intensive antileukemic therapy than in those who receive best supportive care (HR [95% confidence interval], 0.74 [0.60-0.91] for randomized trials and 0.22 [0.16-0.29] from observational studies).

Very low-quality evidence suggests that the risk of death of patients who receive less-intensive antileukemic therapy compared with that of patients who receive best supportive care may be lower at 30 days^{62,88,89,92} (RR, 0.45; 95% confidence interval, 0.25-0.81), and moderate-quality evidence suggests that it is likely lower at 6 months^{94,95} (RR, 0.76; 95% confidence interval, 0.63-0.92) and 1 year^{64,94} (RR, 0.85; 95% confidence interval, 0.77-0.94).

The studies not included in the meta-analyses⁹⁸⁻¹¹⁵ reported outcomes similar to those described herein.

With consideration of the quality of evidence and the thorough meta-analysis, the data presented herein confirm what many practitioners, if not patients, know from experience: that any therapy is better than no therapy if the goal is prolongation of life, even in an older, less “fit” patient cohort.¹¹⁷ These studies and others demonstrate that with careful consideration by providers

regarding patients' tolerance of more- or less-intensive therapy, treatment beyond best supportive care extends survival of older AML patients. In fact, the principal cause of death in this population, even in older subjects, is disease rather than treatment-related mortality¹¹⁸ or noncancer mortality. For the observational studies, the panel acknowledges the likely selection bias that contributed to benefits for those patients receiving antileukemic therapy compared with those receiving best supportive care. The panel also recognizes that the definition of a "candidate" for such therapy includes a thorough understanding and acknowledgment of patient goals.

Harms and burden. For the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care, low-quality evidence suggests that the risk of febrile neutropenia is likely higher with intensive antileukemic therapy than with best supportive care⁶⁴ (RR [95% confidence interval], 1.13 [0.57-2.21]).

For the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care, very low-quality evidence suggests that there may be an increased risk of febrile neutropenia and pneumonia with less-intensive antileukemic therapy.

Low-quality evidence suggests that hospitalization may be 2 days longer, on average, when patients receive less-intensive antileukemic therapy rather than best supportive care.⁹⁰

In addition, patients who receive antileukemic therapy may experience more burden related to how the treatment is administered, particularly the intensive antileukemic therapy.

Contextualizing the ramifications of treatment is a critical part of the physician role in chemotherapy consent. Many patients approach therapy with apprehension, keeping in mind the classical toxicities of treatment like nausea, infection, and bleeding. These analyses demonstrate that for patients receiving either intensive or less-intensive therapy, treatment may be associated with higher rates of febrile neutropenia and hospitalizations. This finding is consistent with data showing that, even for patients with pancytopenia, severe neutropenia accompanies antileukemic therapy when either intensive or less-intensive agents are used. However, the analyses show that the magnitude of additional harm attributable to therapy is small.

Such information should inform conversations with patients. Patients who choose to be treated need to know that hospitalization or complications of therapy at some point, even with less-intensive treatment, is more likely. Though the increase in risk may be small given the inherent complications of untreated disease, careful consideration of patient comorbidities, values, and resources should guide treatment decision-making.

Protocols for the prevention and management of febrile neutropenia largely derive from patients treated intensively but are applicable to patients receiving less-intensive treatment given the validity of similar management of the same underlying disease with the same degree of adverse event, even with different provoking factors. The panel acknowledges that in unblinded studies, patients receiving antileukemic therapy and best supportive care may have also received differential management of complications, including recommendation for hospitalization.

Other EtD criteria and considerations. Three studies addressed patients' values and preferences regarding the outcomes of interest.^{116,119,120} These showed that patients placed a high

value on achieving CR (health state median, 0.70, on a scale from 0 to 1, where 0 is dead and 1 is totally healthy)¹¹⁶ and consider relapse an outcome with a negative value (health state and utility ranged from 0.10 to 0.50 across studies).^{116,119,120} The panel judged that patients are likely to place a high value on the potential benefits of the treatment, as well as on being offered treatment when there is no certainty about the benefits. There were no studies providing evidence regarding cost and cost-effectiveness that were applicable to this context. There were also no studies providing evidence regarding feasibility. One study provided evidence regarding acceptability of antileukemic therapy, suggesting that the value of the health state of receiving therapy is 0.50.¹¹⁶

The importance of patient-reported outcome research is recognized now more than ever, but there remains a paucity of information on how older AML patients view their therapeutic options and goals of treatment. Existing data illustrate that patients recognize the importance of therapeutic milestones such as CR. Furthermore, the analyses underscore the idea that patients highly value the potential for control of their disease, ranking relapse as a concern higher than no CR, indicating a preference for treatment. The studies also demonstrated that patient preferences align with clinician judgment of importance and severity of these health states.

Unfortunately, no data are available regarding the costs of treatment in comparison with best supportive care, but the costs were deemed to be significant and variable in both scenarios. Our conversations with patients should emphasize that treatment is associated with longer survival and with a decrease in transfusion burdens, cancer-related fatigue, and symptomatology. The panel also recognized that both antileukemic treatment and best supportive care are associated with logistical burdens, such as commuting to and from the physician's office or hospital and depending on others for care. Therefore, after careful discussion between provider and patient, should the patient choose antileukemic treatment, the option for treatment, more- or less-intensive, is considered beneficial over the risk of harm from the treatment.

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there is a net benefit of antileukemic therapy over best supportive care in older adults with AML who are candidates for therapy. This recommendation places a high value on the potential benefits of antileukemic therapy over best supportive care with regard to mortality. The quality of the evidence is moderate for the comparison between less-intensive antileukemic therapy and best supportive care and low for the comparison between intensive antileukemic therapy and best supportive care. Because there is no evidence, nor a reason to believe, that less-intensive therapy is more effective than intensive therapy compared with best supportive care, the overall quality of the evidence for this recommendation is moderate.

This recommendation also places a high value on the likelihood that most patients would choose to be offered therapy and that they place a high value on the potential benefits of therapy. The potential harms and burden were considered to be small. This recommendation applies to patients who are candidates for both intensive and less-intensive antileukemic therapy.

This meta-analysis confirms what clinical experience indicates, that intensive and less-intensive chemotherapeutic treatment of AML in older patients has an OS advantage over best supportive care. This

survival advantage is coupled with an increased risk of adverse events, such as febrile neutropenia, pneumonia, and hospital length of stay with treatment, although the magnitude of these harms is small. Furthermore, health outcome research, though severely limited, indicates that patients prefer the opportunity to attain CR or cure and opt to seek treatment despite risks of treatment-related morbidity and mortality.

The decision to pursue treatment in older AML patients should be made only after careful consideration of individual patient values, availability of resources, and clinical context for treatment. However, with physician discretion, the balance of these considerations tips the scale for clinicians to comfortably consider treatment in older AML patients regardless of age and/or vulnerability, with the balance in risk/benefit shifting accordingly at extremes of age and frailty.

These recommendations are formed on the basis of often limited and uncertain evidence. Although the available data showed that patient preference and clinical perspective aligned, there is clear need for further patient-reported-outcome research. Although health care cost was considered an important factor and outcome by the panel, the analyses were void of information regarding any health care cost analysis for both treatment and best supportive care because of a lack of available data. As novel treatment options emerge for older AML patients, it is imperative that rigorous cost analyses accompany new clinical trial development.

Should older adults with newly diagnosed AML considered candidates for antileukemic therapy receive intensive antileukemic therapy vs less-intensive antileukemic therapy?

Recommendation 2

For older adults with newly diagnosed AML considered candidates for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests* intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy (conditional recommendation based on low certainty ⊕⊕○○).

Summary of the evidence. There were 20 studies addressing this question, reported in 21 publications,^{54,62,64,76,80,90,92,101,104,121-132} the majority of which were observational.^{54,62,76,80,90,92,101,104,121-132} One study was an RCT⁶⁴ in which patients in the standard-of-care arm were preselected by their physicians to receive either intensive (induction) therapy, less-intensive therapy, or best supportive care, vs less-intensive therapy with azacitidine. For this study, for outcomes in which the researchers presented data comparing intensive therapy to azacitidine among patients preselected for intensive therapy, we used this as RCT data. For outcomes in which all standard of care was combined, we used data as observational. Studies provided data about mortality, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, serious adverse events, and hospitalization. The EtD framework for this recommendation is available online at <https://guidelines.grade.pro/org/profile/ccZbiHTtIRU>.

Benefits. Very low-quality evidence suggests that patients who receive intensive antileukemic therapy may be at lower risk of death than those who receive less-intensive antileukemic therapy, over time (HR, 0.78; 95% confidence interval, 0.69-0.89).^{62,80,90,101,104,121,124,125,129,132} Very low-quality evidence suggests that the risk of death may

also lower at 1 year (risk ratio, 0.93; 95% confidence interval, 0.85-1.01).^{54,62,76,90,92,104,121,123,127-129,132} Low-quality evidence suggests the likelihood that patients who receive intensive antileukemic therapy are 6.6 times more likely to receive an allo-HSCT than those who receive less-intensive antileukemic therapy (risk ratio, 6.65; 95% confidence interval, 4.13-10.71). Very low-quality evidence suggests that, counterintuitively, those who receive more-intensive antileukemic therapy may be less likely to have pneumonia (RR, 0.25; 95% confidence interval, 0.06-0.98) than those receiving less-intensive therapy, up to 2 years.⁶⁴

The panel was limited by the lack of randomized data addressing this critical question of whether older patients considered fit for chemotherapy actually have outcomes superior to those of similar patients receiving less-intensive therapy. Historically, treatment of older adults with AML involved a subjective determination of whether a patient was considered fit for intensive chemotherapy, and if the patient was considered fit, the recommendation was generally to proceed with intensive chemotherapy.

Although fitness is still a major factor driving initial treatment recommendations, the consideration for intensive chemotherapy over a less-intensive regimen includes a more holistic assessment of the most appropriate induction regimen and is driven by the physician's assessment of disease and patient characteristics and by an analysis of patient goals in the context of anticipated outcomes with each treatment approach. For example, patients with certain adverse molecular characteristics, such as a *TP53* mutation, may not be offered intensive chemotherapy out of a belief by treating physicians that it is not likely to benefit these patients more than less-intensive approaches, such as hypomethylating agents.¹³³ Although those who receive more-intensive antileukemic therapy are more likely to proceed with stem cell transplant than those who receive less-intensive therapy, the difference may be due to factors influencing the decision regarding initial treatment rather than a higher success rate with intensive chemotherapy, although a higher efficacy (eg, remission) enabling transplant is quite possible.

Newly approved therapeutic approaches, including hypomethylating agents combined with venetoclax as well as targeted therapies, may increase the efficacy of less-intensive therapies (but may also increase their intensity) and thus mandate a reexamination of this question.¹³⁴ The seemingly paradoxical lower death rate, cumulative lower adverse events, and lower pneumonia rates with intensive chemotherapy from 1 study may be due to a more common, faster, or more complete return to normal hematopoiesis than was achieved with formerly (but not necessarily currently) available nonintensive therapies.

Harms and burden. Very low-quality evidence suggests that patients who receive intensive antileukemic therapy may be more likely to experience treatment-emergent adverse events, particularly during the induction phase of therapy (RR, 1.34; 95% confidence interval, 1.03-1.75),⁷⁹ and to be hospitalized for longer (mean difference, 6.84 days; 95% confidence interval, 3.44-10.24)⁷⁶ than patients who receive less-intensive antileukemic therapy. Patients who receive intensive antileukemic therapy must receive it in the hospital, which is a burden to the patients and the system compared with less-intensive antileukemic therapy.

Insofar as nonintensive chemotherapy can be administered more often in the outpatient setting, it is expected that intensive

chemotherapy, with its attendant myelosuppression and gastrointestinal toxicity requiring hospitalization, would lead to a longer time in the hospital. Moreover, many patients given nonintensive chemotherapy would not be considered intensive care unit (ICU) candidates based on personal goals of care. However, exposure to intensive chemotherapy tends to be brief compared with the indefinitely repetitive cycles of nonintensive therapy. Such ongoing therapy may be difficult for patients to tolerate psychologically, physically, and financially.

Other EtD criteria and considerations. There were 3 studies addressing patients' values and preferences regarding the outcomes of interest.^{116,119,120} These showed that patients placed a high value on achieving CR (health state median, 0.70, on a scale from 0 to 1, where 0 is dead and 1 is totally healthy)¹¹⁵ and consider relapse an outcome with a negative value (health state and utility ranged from 0.10 to 0.50 across studies).^{116,119,120} There were 3 studies providing evidence regarding costs^{54,135,136} and 1 providing evidence relevant to equity.¹³⁷ Because these 2 factors did not have an important bearing on the recommendation, their results are presented only in the EtD.

The panel appreciates the value that patients place on achievement of remission. However, we also recognize that some of the weight that patients place on these outcomes is due to how they are educated about their disease and what can be achieved with treatment. As our treatment options are increasing, the conversations with and education of patients are changing. We recommend that as new treatments are evaluated, patient-reported outcomes, quality of life, and assessment of patient goals and preferences be studied.

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there may be a net benefit of intensive antileukemic therapy over less-intensive antileukemic therapy in older adults with AML who are candidates for intensive antileukemic therapy. This recommendation places a high value on the potential benefits of intensive over less-intensive antileukemic therapy. Even though there is low to very low-quality evidence of such benefits, there is no higher-quality evidence that less-intensive antileukemic therapy results in better health outcomes. Although values and preferences are likely to vary, it is likely that most patients value the uncertain benefits more than the uncertain harms. Intensive antileukemic therapy is an option likely to be acceptable to stakeholders where it can be implemented. Costs did not have a bearing on this recommendation.

The evidence includes patients with both intermediate and poor prognosis. Because of the way in which studies are reported, we could not separate these subgroups. Even though at the study level there seem to be no differences in outcomes between them, the panel believes that studies that explore this issue at the patient level (randomized controlled trials and observational studies with proper subgroup analyses and systematic reviews with individual patient data) may help inform this question when these recommendations are revised and updated.

Finally, the panel felt strongly that use of potentially more efficacious combination therapies that may be less intensive than traditional, "3 + 7" cytotoxic therapy, particularly those based on the addition of venetoclax, could alter these conclusions. However, supportive randomized data are not currently available, and the addition of

new agents may increase the toxicity of so-called nonintensive therapies. The panel advocated for future research priorities focusing on better determination of "fitness" for intensive chemotherapy, as the panel could not clearly define a patient population "unfit" for intensive chemotherapy, despite models that have been developed to help in this determination.

Should older adults with newly diagnosed AML who achieve remission after at least 1 cycle of intensive antileukemic therapy receive postremission therapy vs no additional therapy?

Recommendation 3

For older adults with AML who achieve remission after at least a single cycle of intensive antileukemic therapy and who are not candidates for allo-HSCT, the ASH guideline panel *suggests* postremission therapy over no additional therapy (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○).

Remarks: In some settings, patients may receive 2 cycles of intensive antileukemic therapy even if they achieve remission after the first one. In those settings, the panel considered the second cycle of intensive therapy to be postremission therapy.

Summary of the evidence. Twelve studies addressing different postremission therapy strategies informed this question.

In 2 studies, researchers compared no postremission therapy to 1 cycle of consolidation therapy (evidence profile 1). One was a RCT in which researchers reported mortality and time to recurrence in 297 participants,¹³⁸ and another was an observational study in which researchers reported time to recurrence in 132 participants.¹³⁹

In 1 observational study, researchers reported the outcomes for 48 patients who received 1 cycle of consolidation plus 1 cycle of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin or 1 cycle of consolidation therapy plus autologous HSCT (auto-HSCT; evidence profile 2).¹⁴⁰

In 4 studies, 3 RCTs with 258 participants^{70,141,142} and 1 observational study with 126 patients,¹⁰⁶ researchers compared mortality and time to recurrence between patients who received 2 cycles of consolidation therapy and patients who received 1 cycle (evidence profile 3).

In 1 RCT, researchers compared the outcomes of 6 cycles of ambulatory postremission therapy vs those of 1 cycle of consolidation therapy in 164 participants (evidence profile 4).⁶⁶

In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with those of 2 cycles of consolidation plus auto-HSCT in 25 participants (evidence profile 5).¹⁴³

In 1 RCT, researchers compared 3 cycles of postremission therapy with gemtuzumab ozogamicin vs no therapy in 232 participants (evidence profile 6).¹⁴⁴

In 2 observational studies, researchers compared auto-HSCT vs no therapy in 503 patients (evidence profile 7).^{145,146}

The EtD framework for this recommendation is available online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/YvrJkjrFzs>.

Benefits. Patients who receive more postremission therapy seem to do better than patients who receive less postremission therapy.

There is moderate-quality evidence that patients who receive 1 cycle of consolidation have lower mortality (RR, 0.96; 95% confidence interval, 0.89-1.03), have a longer survival time by a median of 3 months and a longer time to recurrence by a median of 1 month than patients who do not receive consolidation.¹³⁸

Low-quality evidence suggests that patients who receive 6 months of low-dose outpatient ambulatory postremission therapy may have 0.63 times the risk of dying (95% confidence interval, 0.64-1.07) and moderate-quality evidence of borderline significance suggests that they have 0.66 times the risk of recurrence (95% confidence interval, 0.44-1) than people who receive 1 cycle of intensive inpatient consolidation therapy. There is also moderate-quality evidence that the risk of febrile neutropenia is lower with 6 cycles of low-dose outpatient ambulatory postremission therapy (RR, 0.39; 95% confidence interval, 0.30-0.52).⁶⁶

Low-quality evidence suggests that patients who do not receive postremission therapy may have higher mortality than those who receive 3 cycles of gemtuzumab ozogamicin (RR, 1.05; 95% confidence interval, 0.89-1.24).¹⁴⁴

Very low-quality evidence suggests that patients who do not receive consolidation therapy may have a higher risk of death (RR, 1.75; 95% confidence interval, 0.96-3.20) and a higher risk of recurrence (RR, 2.24) than patients who receive auto-HSCT.^{145,146}

Although the data demonstrate that postremission therapy is of modest benefit for older patients who achieve CR following intensive induction chemotherapy, the best postremission strategy, in terms of both the chemotherapy regimen and treatment duration, remains to be determined. The use of allogeneic hematopoietic cell transplantation as a postremission curative therapy in older patients has increased with the development of reduced-intensity conditioning regimens, but no RCTs have compared this treatment modality to chemotherapy in older adults. This treatment modality, however, is used in a minority of patients, whereas the majority of older patients receive either chemotherapy or no postremission treatment, leaving open the question of relative efficacy. The greater part of research efforts to date related to older adults with AML has been directed at improving the induction strategy and the identification of novel agents and their addition to low-intensity or high-intensity therapy. The panel considers it a priority and an opportunity to design and conduct clinical trials that will identify the best postremission strategy/strategies.

Harms and burden. Very low-quality evidence suggests the possibility of greater harms of more postremission therapy than less postremission therapy. In addition, patients who receive more postremission therapy have the additional burden of such therapies.

The panel recommends that in addition to discussions with patients regarding prolonging survival and treatment-related mortality associated with any postremission modality, decisions about postremission treatment should include the patient's expectations in relation to the intensity of postremission therapy, the patient's social circumstances, the impact on the patient's quality of life, and the availability of family support.

Other EtD criteria and considerations. Three studies addressed patients' values and preferences regarding the outcomes

of interest. These showed that patients placed a high value on being in CR (utility, 0.88, on a scale from 0 to 1, where 0 is dead and 1 is totally healthy)¹²⁰ and consider relapse an outcome with a negative value (health state and utility ranged from 0.10 to 0.50 across studies).^{116,119,120} In 2 of these studies, the researchers also explored how patients accept postremission therapy and reported that the median health state attributed to consolidation therapy ranged from 0.47 to 0.70.^{116,119} There was no research evidence regarding costs and feasibility.

The data support the value patients place on attaining CR and demonstrate the distress associated with the risk of disease relapse. The panel concluded that postremission therapy is a beneficial treatment approach and one that likely is acceptable to patients, their families, and health care providers.

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there may be a benefit of postremission therapy over no additional therapy in older adults with AML who achieve remission after at least a single cycle of intensive antileukemic therapy and who are not candidates for allo-HSCT. The panel acknowledged that the evidence is not sufficient to make a recommendation for a specific number of cycles beyond 1 cycle. It is likely that there is little variability among patients in the value of prolonged survival and remaining in remission for a longer time. Postremission therapy is likely to be accepted by all stakeholders. The panel also recognized that maintenance therapy with a hypomethylating agent may be an alternative to or improvement over traditional consolidation therapy, based on a recent randomized study showing a survival advantage to a maintenance hypomethylating agent following intensive, induction chemotherapy.¹⁴⁷

The panel highlighted the unmet need for well-conducted prospective and standardized research to inform this recommendation. The definition of "postremission" and the therapy regimens vary considerably across settings, which was reflected in the studies used to inform this recommendation. Furthermore, as novel therapies are introduced into the frontline treatment of older patients with AML, consideration must be given to the use of such agents beyond remission induction. Of particular importance will be studies to determine the comparative value of such therapies, both within and between specific patient populations.

Should older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy receive gemtuzumab ozogamicin, low-dose cytarabine, azacitidine, 5-day decitabine, or 10-day decitabine as monotherapy or in combination?

Recommendation 4a

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests* using either of the options when choosing between hypomethylating-agent monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy (conditional recommendation based on moderate certainty in the evidence of effects ⊕⊕⊕○).

Recommendation 4b

For older adults with AML considered appropriate for antileukemic therapy (such as hypomethylating agents [azacitidine and decitabine] or low-dose cytarabine) but not for intensive antileukemic therapy, the ASH guideline panel *suggests* using monotherapy with 1 of these drugs over a combination of 1 of these drugs with other agents (conditional recommendation based on low certainty in the evidence of effects ⊕⊕○○).

Remarks: For patients who choose combination therapy, the agents for which there is evidence of effectiveness are low-dose cytarabine in combination with glasdegib, based on a small, randomized trial, and hypomethylating agents in combination with venetoclax, based on promising phase 2 data and preliminary reports of a significant improvement in OS and CR/CRi with incomplete count recovery (CRi) in a randomized trial.

Summary of the evidence. Twenty studies^{64,96,101,122,125,130,148-168} informed this recommendation question. For Recommendation 4a, 3 RCTs provided evidence for the comparison between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy,^{64,101,130} and 1 RCT¹⁵⁶ and 1 observational study¹⁵⁵ compared the effects of low-dose cytarabine monotherapy with the effects of decitabine monotherapy. In addition, there was 1 observational study comparing the effects of low-dose cytarabine monotherapy and either 1 of the hypomethylating agents.⁹⁶ Within the category of hypomethylating agents, 3 observational studies compared the effects of decitabine monotherapy and azacitidine monotherapy.^{153,159,162} We did not find any randomized data comparing 5-day and 10-day decitabine monotherapy that met inclusion criteria (though 1 study of 71 patients¹⁶⁹ undergoing Bayesian randomization to 5-day or 10-day decitabine monotherapy showed similar overall response rates and OS) and thus were not able to make formal recommendations about these 2 decitabine regimens. Similarly, although there were some data suggesting superiority of azacitidine to decitabine, we did not find a compelling difference between the 2 drugs, and the panel does not recommend 1 drug over the other.

For Recommendation 4b, 6 RCTs compared low-dose cytarabine monotherapy with low-dose cytarabine combination,^{148-150,152,154,161} 3 RCTs compared the effects of azacitidine monotherapy with those of azacitidine combinations^{151,157,158} and 1 RCT compared the effects of decitabine monotherapy with a decitabine combination.¹⁶⁰ In addition, 1 observational study compared the effects of low-dose cytarabine combination and hypomethylating agents.¹²² The EtD frameworks for these recommendations are available online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/iwpSkokb6O4> and <https://guidelines.gradepro.org/profile/53Ky1kep1dl>.

Benefits. The evidence profiles present detailed results regarding how each of the interventions compares to others. Here, we focus on the benefits relevant to the comparisons for which recommendations were made. When azacitidine monotherapy is compared with low-dose cytarabine monotherapy, patients who receive azacitidine monotherapy probably have a lower risk of death over time (HR, 0.81; 95% confidence interval, 0.63-1.04)^{64,103} and a lower risk of death at 2 years (risk ratio, 0.78; 95% confidence interval, 0.64-0.94) (moderate-quality evidence). The

panel judged that these potential benefits particularly when considering death over time, are minimal. When low-dose cytarabine monotherapy is compared with a low-dose cytarabine combination, patients who received low-dose cytarabine may have a lower risk of febrile neutropenia (risk ratio, 0.51; 95% confidence interval, 0.25-1.03) (low-quality evidence).^{150,154,161} The panel considered these benefits small in the context of largely unsuccessful combination partners.

Although the panel considered hypomethylating agents and low-dose cytarabine to be on a par with each other, certain clinical situations exist that might favor the use of 1 of the agents. For patients with adverse disease biology, including complex karyotype, history of myelodysplastic syndromes, and *TP53* mutations, hypomethylating agents are favored, as the clinical efficacy of these agents is considered agnostic to adverse biological subtypes of AML. AML with adverse biology is considered resistant to chemotherapy, thus making low-dose cytarabine less favored. Similarly, patients with a recent exposure to hypomethylating agents as treatment of antecedent hematological conditions are not likely to respond to induction with another hypomethylating agent, and cytarabine can be considered in this situation, though rigorous data supporting this approach are lacking.¹⁷⁰

With regard to combination therapies, low-dose cytarabine-based combination therapies have largely not shown an important benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, and combinations should not be used unless there is evidence through randomized data from large phase 3 trials to support their use. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-C trial, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to low-dose cytarabine vs low-dose cytarabine and venetoclax, show no difference in survival for the combination vs monotherapy (a median of 7.2 months vs 4.1 months, $P = .11$). The combination of low-dose cytarabine and glasdegib was tested in a randomized phase 2 study, with a survival advantage for the combination. However, the relatively small number of patients enrolled in the study makes it difficult to generalize these data. For hypomethylating-based combinations, the compelling data showing high response rates from early-phase trials of venetoclax combined with hypomethylating agents have led to widespread adoption of this regimen. Preliminary reports from the phase 3 VIALE-A study, in which AML patients considered ineligible for intensive chemotherapy were randomized to azacitidine vs azacitidine and venetoclax, report a CR/CRi and an OS advantage to the combination (though no data have been made available at the time of this publication). These guidelines will be updated when data from phase 3 trials are formally reported. Gemtuzumab ozogamicin has been approved as monotherapy in older patients with AML. However, there are no randomized data comparing it to other monotherapy regimens. The efficacy of gemtuzumab ozogamicin is also limited for patients with adverse disease biology.

Harms and burden. There was moderate-quality evidence suggesting the likelihood that no important differences in harms exist between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy. There was high-quality evidence that decitabine monotherapy results in a higher risk of neutropenia than low-dose cytarabine monotherapy (risk ratio, 1.61; 95% confidence interval, 1.16-2.27) and moderate-quality evidence that it likely results in a higher risk of febrile neutropenia (risk ratio, 1.30; 95% confidence interval, 0.96-1.75).

With regard to Recommendation 4a, the panel did not find any harm in choosing 1 regimen over the other and suggests that treatment decisions should be based on disease biology and other factors, as discussed in the previous and next sections. For Recommendation 4b, the majority of data did not favor combination therapies over monotherapy largely due to similar efficacy and the potential for more toxicity.

Other EtD criteria and considerations. For the comparison between azacitidine monotherapy and low-dose cytarabine monotherapy, the panel discussed the implementation and administration of the drugs. There was agreement that there is regional variation, with hypomethylating agents being more difficult to access in some settings but not in others, given that they have to be administered in cancer centers. The panel also discussed that the route of administration of low-dose cytarabine may be preferred by some patients, but there is no convincing evidence that this is the case. Low-dose cytarabine is likely to be less costly; however, this factor did not have an important bearing on the recommendation.

For the comparison between monotherapies and combinations, the panel discussed the costs associated with administering 2 drugs (in the case of combinations) instead of just 1 (in the case of monotherapies) when considering the lack of convincing evidence of important benefits in health outcomes based on randomized data. The panel also discussed the idea that acceptability of combination therapies may vary across physicians and patients and how several factors, including age, disease biology, and medical comorbidities, can play a role in this decision-making. Although the published data from nonrandomized phase 2 studies on venetoclax-based combinations are encouraging, long-term survival data in a randomized setting are not yet available and might have an impact on these recommendations in the future.

Conclusions and research needs for this recommendation. The panel concluded that there is insufficient evidence of important benefits in choosing between hypomethylating agents and low-dose cytarabine. In addition, the conditional recommendation for either of the options acknowledges that issues regarding disease biology, patient values and preferences, acceptability, and feasibility are likely to vary importantly across settings and that the balance of potential desirable and undesirable consequences does not favor either treatment approach.

The panel concluded that there is insufficient evidence that adding a secondary agent to any of the monotherapies results in an important benefit and that toxicity and expense need to be weighed when combination regimens are being considered. However, 2 regimens can be considered for combination therapies. Although low-dose cytarabine combined with glasdegib did demonstrate a moderate survival benefit compared with low-dose cytarabine monotherapy, the unexpectedly low CR rate in the control arm, in addition to the added costs, have to be considered against the potential benefits. Venetoclax combinations also have been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of older adults with AML. The panel did not consider these data in depth as part of the recommendations, because results from ongoing randomized trials, with a deeper consideration of toxicities and benefits, are still pending (azacitidine, clinical trial NCT02993523; cytarabine, clinical trial NCT03069352). The panel highlighted the need for additional randomized data regarding less-intensive approaches to treating older patients with

AML, particularly for combinations that include agents targeting specific genetic abnormalities.

Should older adults with AML who received less-intensive antileukemic therapy and who achieved a response continue therapy indefinitely until progression/toxicity or be given therapy for a finite number of cycles?

Recommendation 5

For older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy, the ASH guideline panel suggests continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects ⊕○○○).

Summary of the evidence. We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel used 2 sources of indirect evidence to inform the judgments regarding desirable and undesirable effects. First, 2 RCTs compared the outcomes for patients who received less-intensive antileukemic therapy with those for patients who received conventional care, including best supportive care.^{64,101} In both studies, patients received at least 6 cycles of azacitidine for 7 consecutive days (each cycle was 28 days). The researchers do not describe how many patients achieved a response after a specific number of cycles (and thus, we could not determine how many cycles beyond response patients received) and report only that, overall, 27.8% of patients achieved a hematologic response (CR or CRI) in 1 study⁶⁴ and 18% did in the other study.¹⁰¹

Second, we conducted a survey among the panel members to systematically collect their experiences. The survey was based on the panelists' best recollection of experiences because it was not feasible to collect information from clinical records given the timelines for the development of these guidelines. The EtD framework for this recommendation is available online at https://guidelines.grade-pro.org/profile/HUZFFv_yyDU.

Benefits. Based on the systematic collection of panel members' experience, there is very low certainty evidence that continuing therapy indefinitely may result in longer survival and sustained responses. The difference was estimated to be ~10% in survival up to 2 years. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

No study has prospectively demonstrated that continuing less-intensive therapy beyond best response ad infinitum provides a survival or quality-of-life advantage over stopping therapy at a defined time point after best response. Continuing less-intensive therapy beyond best response has become a de facto standard of care based, however, on the design of clinical trials in older adults with AML, in which this practice is supported, the noncurative nature of these agents, and the personal experience of providers. Anecdotally, for patients for whom less-intensive therapy was stopped following CR, relapse occurred shortly thereafter, and reinstitution of the same less-intensive therapy was unsuccessful in re-achieving CR. A survey among panel members reinforced these facts, as almost 100% of members reported continuing therapy until progression or toxicity.

Harms and burden. The collection of the panel members' experience suggested similar proportions of patients and caregivers who are perceived to experience an acceptable burden when continuing treatment.

The panel decided that the potential benefit of continuing therapy beyond best response was sufficient to justify the additional toxicities, costs, and patient and provider burden associated with the additional therapy. However, the panel acknowledged that the potential consequences of continuing therapy were not completely dismissible, estimating in a survey of panel members that 30% of patients would have a poor quality of life and 48% of caregivers would have an unacceptable burden whether therapy continued indefinitely or was finite, and urged further prospective study of the value of continuing therapy that would include these endpoints.

Other EtD criteria and considerations. There is no research evidence regarding patient values and preferences and acceptability. The panel perceived that most patients do not place a high value on the burden of treatment and care more about the potential benefits for survival. There is limited research evidence regarding costs, resources, and cost-effectiveness specific to AML in older adults. The panel discussed potential resource needs and how continuing treatment is more likely to result in more costs than stopping treatment. Continuing treatment is probably feasible, as observed in regimens that researchers gave to patients in the clinical trials that have investigated the effects of less-intensive antileukemic therapy vs best supportive care^{1,2} and in the survey completed by panel members, which showed that all of them use this option most of the time.

Indirect data support the value patients place on improved OS, which outweighs even moderate toxicities of therapy. The panel felt that long-term use of nonintensive therapy is generally well tolerated and available in both community and academic settings.

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there is likely to be a net benefit of continuing therapy indefinitely until progression or unacceptable toxicity over stopping therapy in older adults with AML who achieve a response after receiving less-intensive therapy. The conditional recommendation places a high value on the potential benefits of survival when therapy is continued indefinitely and on the acceptability of the intervention to clinicians and researchers, who seem to continue therapy as the default option. It also places a lower value on the moderate costs that are likely to result from continuing therapy indefinitely and considers there to be clinical equipoise in quality of life and functional status between these 2 strategies. Values and preferences of patients are likely to play an important role: patients who are likely to accept burden of treatment are likely to benefit more from continuing over stopping therapy. Patients who are likely to be toxicity-averse or treatment burden-averse with uncertain benefit will likely benefit more from stopping therapy.

The panel highlighted the need for prospective, adequately powered comparative studies addressing this question. Such a study ideally would include randomization to continuing therapy ad infinitum vs stopping therapy at a defined time point beyond best response (eg, 3 cycles beyond best response). This is an important research, health economics, regulatory, and patient

satisfaction question, as it offers the opportunity to minimize unnecessary treatment, akin to studies determining duration of anticoagulation therapy following a thromboembolic event. There was general agreement among panel members that any retrospective study attempting to show an advantage to continuing therapy indefinitely until progression or toxicity vs stopping therapy at a finite time point would likely report findings that are unreliable and not valid, as selection bias and confounding by indication for subjects included in each study arm could not be controlled for adequately.

Should older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life or hospice care) receive RBC transfusions, platelet transfusions, or both, vs no transfusions?

Recommendation 6

For older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy (including those receiving end-of-life care or hospice care), the ASH guideline panel *suggests* that RBC transfusions be available over not having transfusions available (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects). There may be rare instances where platelet transfusions may be of benefit in the event of bleeding, but there are even less data to support this practice and it is anticipated that platelet transfusions will have little or no role in end of life or hospice care (⊕○○○).

Summary of the evidence. We did not find any comparative studies addressing this question in older adults with AML. The panel decided to use indirect evidence, obtained from 2 published systematic reviews of the literature, neither of which was focused on older adults with AML, to inform this question.^{163,164} The first systematic review focused on the effects of RBC transfusions for patients receiving palliative care.¹⁶³ The mean age of patients included in the studies ranged from 64 through 70 years, and it was specified (only in some of the studies) that the patients had terminal malignancies or advanced nonmalignant disease.

The second systematic review focused on the effects of transfusions, both RBC and platelets, in palliative-care patients with cancer.¹⁶⁴ The authors described the outcomes for patients of all ages, with hematological malignancies and solid tumors. The outcomes of interest were measured in different ways across studies and therefore could only be summarized narratively. For most of these outcomes, there are only noncomparative data, given that most of the studies included in both systematic reviews were case series. The EtD framework for this recommendation is available online at <https://guidelines.grade-pro.org/profile/9hbiwr14sb8>.

Benefits. The evidence about benefits was obtained from case series of patients receiving RBC transfusions. Very low-quality evidence suggests that the median or mean survival after transfusion may range from 42 days to 3 months; however, 3 of the 4 studies reported a time of <50 days. There is also very low-quality evidence that transfusions may yield an improvement in well-being scores. One study reported a change from 4.2 to 5.8 and another from 3.9 to 6.0 (measured using a 10-point visual analog scale, with higher scores reflecting improved well-being). The proportion of patients for whom

an improvement in well-being was reported (by the patients themselves or the clinicians) was 65% in 1 study and 51.4% in another. Finally, there is very low-quality evidence that 70% of patients may perceive an improvement in fatigue after transfusion. The panel judged that the magnitude of these benefits was moderate.

In addition to potential improvements in well-being and fatigue, the panel determined that 1 of the most important reasons to allow transfusions for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy is that it may help facilitate timely hospice enrollment for the transfusion dependent, as many hospice programs do not allow transfusions. Moreover, the lack of evidence that such transfusions prolong life for patients at this stage argues that for patients who experience quality-of-life benefits, they are palliative and not disease focused.

Harms and burden. The studies did not measure burden on patients and caregivers or potential downsides of transfusions. The panel felt that the most important considerations were complications that may lead to hospitalization and burden but that the effects of transfusions on these were likely to be small.

The panel specifically pointed out 2 issues that should be considered when transfusion are advised for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy, following an established framework for risk consideration for transfusions. First, to initiate or continue these, patients need to show some benefit in terms of well-being. Second, patients need to understand, especially when they are in hospice, that such transfusions come with a “package” of potential downsides. This includes need to travel to clinics, potential transfusion reactions, and well-meaning but anxiety-provoking potential reassessments of goals of care by transfusion providers. Indeed, days spent in the outpatient clinic has been successfully used as a proxy for poor quality of life for older adults with AML.¹²⁵

Other EtD criteria and considerations. There is no research evidence regarding patients’ values and preferences and acceptability regarding palliative transfusion support. The panel discussed and agreed that in their experience, patients place a high value on receiving transfusions and their potential benefits. There is no research evidence regarding costs, resources, and cost-effectiveness. The panel discussed potential resource needs and implications, including resources for transfusions and potential impact on blood banks, as well as potential savings, if transfusions could be provided in hospice. Transfusions are likely to be feasible in hospice care and possibly even in the home, regardless of potential threats identified by the panel, such as systemic obstacles and the need to be hospitalized in some rural settings. Platelet transfusions have a limited role in the palliative setting and should be administered only in the setting of clinical signs of bleeding, as opposed to “treating a number.”

Evidence suggests that limited availability of transfusions for patients electing hospice care stands as a significant barrier to hospice referral. In a national survey study of hematologists, more than one-half of respondents agreed that they would refer more patients to hospice care if palliative transfusion support were available.¹⁶⁵ Other evidence suggests that patients with leukemias who are transfusion dependent at the end of life ultimately receive lower-quality end-of-life care when they do not elect hospice care.¹⁶⁶ Moreover, patients with myelodysplastic syndromes who are

dependent on transfusions have been shown to be less likely to use hospice care.¹⁶⁷ Because patients often value the palliative benefits of transfusions, and transfusion availability may be a barrier to high-quality end-of-life care for older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy, efforts are warranted to explore the feasibility and benefits of transfusion support for this population when on hospice. This includes explorations of the feasibility of providing transfusions in the home. ASH has released a policy statement about the problem of transfusion support availability for hematology patients, including older adults with AML, receiving hospice care at the end of life, calling for attention to this issue.

Conclusions and research needs for this recommendation.

The panel determined that there is likely to be a net benefit of making RBC and platelet transfusions available to older adults with AML who are no longer receiving antileukemic therapy. The conditional recommendation for these interventions over no transfusion places high value on the potential benefits of RBC and platelet transfusions on health-related quality of life and on how important patients and clinicians perceive these treatments to be, as well as their potential benefits. The potential burden, costs, and feasibility concerns were judged to be less important than the desirable consequences mentioned above.

The panel highlighted the need for comparative studies addressing this question. The optimal study design to inform this recommendation question is a well-designed RCT comparing the options of interest (including a no-transfusion arm) and measuring the outcomes that are important to patients (particularly health-related quality of life but also symptom burden, survival, and the quality of end-of-life care provided). One such study could compare platelet transfusions to use of, for example, tranexamic or aminocaproic acid. Observational studies in which similar groups of older adults with AML received transfusions and others did not could also be helpful.

Absent higher-quality data that answer these important clinical questions about the benefits and burdens of palliative blood product transfusions among patients with AML no longer receiving antileukemic therapy, clinicians will continue to provide care on an “n of 1” basis, doing what they think is best for the patient, in accordance with their personal values and wishes. This status quo usually means that transfusion support is the default, until there is a catastrophic event leading to sudden decline and death, or until patients and family opt to stop transfusions when it becomes too burdensome to come to the clinic to receive them. This is complicated by the fact that the feasibility and safety of home transfusions has not been well-studied in this context. As such, referrals to hospice care, which are often discouraged or delayed for patients continuing to receive palliative transfusion support, will continue to be made late or not at all. This seems unacceptable for older patients with AML, as hospice care is heralded as the gold standard way to provide high-quality care at the end of life in the United States, in the place where most Americans state they would prefer to be at the end of life: their home. Even among patients with leukemias, when they elect hospice care, the end-of-life care quality measures reflect significantly improved care. Absent more definitive evidence about the benefits of palliative transfusion support, older adults with AML will likely continue to suffer lower-quality end-of-life care outcomes compared with patients with solid tumors, as numerous studies have highlighted.

Limitations of these guidelines

The limitations of these guidelines are inherent in the low or very low certainty in the evidence we identified for many of the questions. Much of the management of older adults with AML is based on single-arm trials or observational studies. Far more randomized trials have reported results that do not favor 1 approach compared with another than have clearly demonstrated superior outcomes for a new treatment. As the criteria for data consideration in these recommendations included and prioritized randomized studies over single-arm trials, the panel was limited in supporting certain strategies that have widespread use despite the lack of high-quality data. Consequently, these guidelines could not adequately address the use of certain molecularly targeted agents in up-front therapy for older adults with AML. There are many nuanced or controversial aspects of the management of AML in older adults that were not covered in these guidelines, either due to lack of data to make a formal recommendation, or to the guideline-development process, in which the panel winnowed down an initial list of 30 potential questions to the 6 they felt most important to address. In addition, 1 question may have included a different relative balance of risk and benefit of an intervention, as enumerated in the EtD framework, than another, which may lead to the appearance of a contradictory conclusion despite a similar HR for, for example, survival. The panel considered the totality of data contributing to outcomes, such as quality-of-life impairment, functional status impairment, recurrence/duration of response, remission rates, toxicities, caregiver burden, etc in reaching its recommendations. The panel at times turned to indirect evidence to support recommendations when higher-quality studies were not available. This included surveys of panel members themselves. The panel felt strongly that recommendations still need to be given in these instances to provide guidance to practitioners for management aspects that are challenging, such as transfusion support at the end of life. These limitations should be viewed as a call to action for more rigorous studies in older adults in AML, so future iterations of these guidelines can provide higher levels of evidence for recommendations. Given the paucity of high-quality data to support strong recommendations in many instances, older adults with AML should be considered for enrollment to clinical trials whenever possible.

Finally, the panel was composed of clinicians from the United States and Canada. This was done for practical reasons regarding drug availability and approvals. ASH expects for these guidelines to be adapted for various international settings with different drug availability.

References

1. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014;186(3):E123-E142.
2. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.

Revision or adaptation of the guidelines

Plans for updating these guidelines

After publication of these guidelines, ASH will maintain them through surveillance for new evidence, ongoing review by experts, and regular revisions.

Updating or adapting recommendations locally

Adaptation of these guidelines will be necessary in many circumstances. These adaptations should be based on the associated EtD frameworks.¹⁶⁸

Acknowledgments

The authors acknowledge Tahira Devji, Miah Han, Shaneela Shahid, Jamie Dawdy, Trevor Tiech, Fernando Kenji, Nampo, Sumedha Arya, Ambika Tejpal, Leah Kosyakovsky, and Rigya Arya for supporting the systematic reviews, and Wojtek Wiercioch for supporting the in-person meeting. The authors acknowledge Paula Phurrough for participation on the guideline panel.

This work was supported in part by the Intramural Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. The previous sentence is required to explain C.S.H.'s time commitment as a National Institutes of Health employee.

Authorship

Contribution: R.B.-P., M.A.S., G.G., G.A., S.A., J.K.A., R.B., H.C., P.D., C.S.H., T.W.L., M.L., J.M., L.C.M., S.M., K.O., A.R., and R.S. wrote the first draft of the manuscript and revised the manuscript based on authors' suggestions; guideline panel members (R.B.-P., M.A.S., G.G., G.A., S.A., J.K.A., R.B., H.C., P.D., H.E., C.S.H., T.W.L., M.L., J.M., L.C.M., S.M., K.O., A.R., and R.S.) critically reviewed the manuscript and provided suggestions for improvement; members of the knowledge synthesis team (A.A., L.E.C.-L., Y.C., Q.H., and R.B.-P.) contributed evidence summaries to the guidelines; all authors approved the content; and M.A.S. and G.G. were the coauthors of the panel and led the panel meeting.

Conflict-of-interest disclosure: All authors were members of the guideline panel or members of the systematic review team or both. As such, they completed a disclosure-of-interest form, which was reviewed by ASH and is available as supplemental Files 2 and 3.

ORCID profiles: H.E., 0000-0003-1093-2189; C.S.H., 0000-0002-6189-8067; T.W.L., 0000-0002-0546-7895; M.L., 0000-0002-9816-6302; A.A., 0000-0002-0931-7851; L.E.C.-L., 0000-0001-7737-4914; Q.H., 0000-0002-5160-5144.

Correspondence: Mikkael A. Sekeres, Leukemia Program, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195; e-mail: sekerem@ccf.org.

4. Schünemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: principles for disclosure of interests and management of conflicts in guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548-553.
5. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089.
6. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, et al; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
7. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 2004;4(1):38.
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-Grade evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):383-394.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
10. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD; GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ*. 2003;169(7):677-680.
11. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al; GRADE Working Group. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89-98.
12. Social Security Administration. Actuarial Life Table. 2016. <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>. Accessed 2 October 2019.
13. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER*Explorer. 2019. <https://seer.cancer.gov/explorer/>. Accessed 2 October 2019.
14. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia—Acute Myeloid Leukemia (AML). Vol 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed 2 October 2019.
15. Hogan H, Perez D, Bell W. Who (Really) are the First Baby Boomers? In: Proceedings from the American Statistical Association Joint Statistical Meetings; 3-7 August 2008; Denver, CO:1009-1016.
16. Census Bureau. Projected Age Groups and Sex Composition of the Population: Main Projections Series for the United States, 2017-2060. Washington, DC: Census Bureau; 2018.
17. The World Bank. World Bank staff estimates based on age/sex distributions of United Nations Population Division's World Population Prospects: 2019 revision. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS>. Accessed 2 October 2019.
18. Wang ES. Treating acute myeloid leukemia in older adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:14-20.
19. Hourigan CS, Karp JE. Development of therapeutic agents for older patients with acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(6):669-677.
20. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(5):767-774.
21. Rao AV. Fitness in the elderly: how to make decisions regarding acute myeloid leukemia induction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:339-347.
22. Klepin HD, Estey E, Kadia T. More versus less therapy for older adults with acute myeloid leukemia: new perspectives on an old debate. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:421-432.
23. Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica*. 2018;103(11):1853-1861.
24. Rao AV, Valk PJ, Metzeler KH, et al. Age-specific differences in oncogenic pathway dysregulation and anthracycline sensitivity in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5580-5586.
25. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1312-1320.
26. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485.
27. Juliusson G, Billström R, Gruber A, et al; Swedish Adult Acute Leukemia Registry Group. Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival. *Leukemia*. 2006;20(1):42-47.
28. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med*. 2002;162(14): 1597-1603.
29. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*. 2015;94(7):1127-1138.
30. Rashidi A, Ebadi M, Colditz GA, DiPersio JF. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):651-657.
31. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004;18(4):809-816.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
33. Higgins J, Altman D, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. London, United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2011.

34. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Research Data, Nov 2015 Sub (1973-2013) <Katrina/Rita Population Adjustment>. Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2014 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2016, based on the November 2015 submission. <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2015/>. Accessed 27 November 2019.
35. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
36. de Moor JS, Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):561-570.
37. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-4187.
38. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica*. 2008;93(4):594-600.
39. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009b;27(1):61-69.
40. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089.
41. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-1376.
42. Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood*. 2010;116(13):2224-2228.
43. Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1982;60(2):309-315.
44. Gajewski JL, Ho WG, Nimer SD, et al. Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1637-1645.
45. Heinemann V, Jehn U. Acute myeloid leukemia in the elderly: biological features and search for adequate treatment. *Ann Hematol*. 1991;63(4):179-188.
46. Burnett AK, Mohite U. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia—new agents. *Semin Hematol*. 2006;43(2):96-106.
47. Estey EH. Older adults: should the paradigm shift from standard therapy? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(1):61-66.
48. Dombret H, Raffoux E, Gardin C. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Semin Oncol*. 2008;35(4):430-438.
49. Østgård LS, Nørgaard JM, Sengeløv H, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;29(3):548-555.
50. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(12):1916-1924.
51. Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):275-286.
52. Alibhai SM, Leach M, Minden MD, Brandwein J. Outcomes and quality of care in acute myeloid leukemia over 40 years. *Cancer*. 2009;115(13):2903-2911.
53. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007;136(4):624-627.
54. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, et al; Acute Leukemia French Association (ALFA). Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(12):1806-1813.
55. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, et al. Development and validation of a novel acute myeloid leukemia-composite model to estimate risks of mortality. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1675-1682.
56. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013;121(21):4287-4294.
57. DuMontier C, Liu MA, Murillo A, et al. Function, survival, and care utilization among older adults with hematologic malignancies. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(5):889-897.
58. Hsieh TT, Jung WF, Grande LJ, et al. Prevalence of cognitive impairment and association with survival among older patients with hematologic cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):686-693.
59. Liu MA, DuMontier C, Murillo A, et al. Gait speed, grip strength, and clinical outcomes in older patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2019;134(4):374-382.
60. Baer MR, George SL, Sanford BL, et al; Cancer and Leukemia Group B. Escalation of daunorubicin and addition of etoposide in the ADE regimen in acute myeloid leukemia patients aged 60 years and older: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Leukemia*. 2011;25(5):800-807.
61. Baz R, Rodriguez C, Fu AZ, et al. Impact of remission induction chemotherapy on survival in older adults with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007;110(8):1752-1759.
62. Bories P, Bertoli S, Bérard E, et al. Intensive chemotherapy, azacitidine, or supportive care in older acute myeloid leukemia patients: an analysis from a regional healthcare network. *Am J Hematol*. 2014;89(12):E244-E252.
63. Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, et al; United Kingdom National Cancer Research Institute Haematological Oncology Study Group. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. *Br J Haematol*. 2009;145(3):318-332.

64. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299.
65. Cancer and Leukemia Group B 8461; Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006;108(1):63-73.
66. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007;109(12):5129-5135.
67. Gbadamosi B, Ezekwudo D, Bastola S, Jaiyesimi I. Predictive and prognostic markers in adults with acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(7):e287-e294.
68. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208-214.
69. Kim I, Koh Y, Yoon SS, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Fludarabine, cytarabine, and attenuated-dose idarubicin (m-FLAI) combination therapy for elderly acute myeloid leukemia patients. *Am J Hematol*. 2013;88(1):10-15.
70. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18(11):1798-1803.
71. Tassara M, Döhner K, Brossart P, et al. Valproic acid in combination with all-trans retinoic acid and intensive therapy for acute myeloid leukemia in older patients [published correction appears in *Blood*. 2015;125(19):3037]. *Blood*. 2014;123(26):4027-4036.
72. Wahlin A, Markevärn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;115(1):25-33.
73. Delia M, Carluccio P, Buquicchio C, et al. Azacitidine in the treatment of older patients affected by acute myeloid leukemia: a report by the Rete Ematologica Pugliese (REP). *Leuk Res*. 2015;39(11):1166-1171.
74. Gardin C, Chevret S, Pautas C, et al. 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):321-327.
75. Gupta V, Chun K, Yi QL, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. *Cancer*. 2005;103(10):2082-2090.
76. Oh SB, Park SW, Chung JS, et al; Hematology Association of South-East Korea (HASEK) Study Group. Therapeutic decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia: conventional intensive chemotherapy versus hypomethylating agent therapy. *Ann Hematol*. 2017;96(11):1801-1809.
77. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1157-1164.
78. Shacham-Abulafia A, Itchaki G, Yeshurun M, et al. High-intensity induction chemotherapy is feasible for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Acta Haematol*. 2016;135(1):55-64.
79. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res*. 2013;37(9):998-1003.
80. Takahashi K, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine is as effective as and less toxic than intensive chemotherapy in elderly AML patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(3):163-168.e1-2.
81. Thépot S, Itzykson R, Seegers V, et al; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), Acute Leukemia French Association (ALFA); Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës; Maladies du Sang (GOELAMS). Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia: a report on 149 patients. *Am J Hematol*. 2014;89(4):410-416.
82. van der Helm LH, Veeger NJ, Kooy M, et al. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% bone marrow blasts. *Leuk Res*. 2013;37(8):877-882.
83. Zhang W, Fang F, He Y, Chen Y, Jiang SF. Treatment selection of elderly acute myeloid leukemia patients guided by HCT-CI score [in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017;25(2):387-392.
84. Djunic I, Virijevic M, Novkovic A, et al. Pretreatment risk factors and importance of comorbidity for overall survival, complete remission, and early death in patients with acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2012;17(2):53-58.
85. Cannas G, Fattoum J, Boukhit M, Thomas X. Economic analysis of blood product transfusions according to the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Transfus Clin Biol*. 2015;22(5-6):341-347.
86. McMullin MF, MacKenzie G. Survival from acute myeloid leukaemia in patients over 55 years of age in Northern Ireland: a discrete population. *Hematology*. 2001;6(2):103-110.
87. Rodrigues CA, Chauffaille ML, Pelloso LA, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients: experience of a single center. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(6):703-708.
88. Semochkin SV, Tolstykh TN, Arkhipova NV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemias in adults according to the data of municipal hematology departments in Moscow [in Russian]. *Ter Arkh*. 2015;87(7):26-32.
89. Strasser-Weippl K, Schreder M, Zojer N, et al. Treatment outcome in AML: a single-centre experience in an unselected patient cohort. *Memo*. 2012;5(2):134-140.
90. van der Helm LH, Scheepers ER, Veeger NJ, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol*. 2013;6:29.

91. Yang H, Niu JH, Zhu CY, et al. Analysis of efficacy and prognosis of induction chemotherapy in 76 elderly patients with acute myeloid leukemia (non-APL) [in Chinese]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014;22(4):957-964.
92. Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical characteristics and treatment outcome of acute myeloid leukemia in elderly patients in Korea: a retrospective analysis. *Blood Res*. 2014;49(2):95-99.
93. Zheng ZH, Hu JD, Liu TB, et al. Efficacy of remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia [in Chinese]. *Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi*. 2012;33(2):79-83.
94. Amadori S, Suci S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):972-979.
95. Becker H, Suci S, Rüter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG). *Ann Hematol*. 2015;94(12):2003-2013.
96. Kanakasetty GB, Chethan R, Lakshmaiah KC, et al. Treatment patterns and comparative analysis of non-intensive regimens in elderly acute myeloid leukemia patients-a real-world experience from India. *Ann Hematol*. 2019;98(4):881-888.
97. Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1987-1996.
98. Aström M, Bodin L, Nilsson I, Tidefelt U. Treatment, long-term outcome and prognostic variables in 214 unselected AML patients in Sweden. *Br J Cancer*. 2000;82(8):1387-1392.
99. Bassan R, Buelli M, Viero P, Minotti C, Barbui T. The management of acute myelogenous leukemia in the elderly: ten-year experience in 118 patients. *Hematol Oncol*. 1992;10(5):251-260.
100. Di Febo A, Mele L, Fianchi L, et al. Acute myeloid leukemia in elderly patients aged over 75 years: experience of a single centre [letter]. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(8):1441-1443.
101. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562-569.
102. Harousseau JL, Martinelli G, Jedrzejczak WW, et al; FIGHT-AML-301 Investigators. A randomized phase 3 study of tipifarnib compared with best supportive care, including hydroxyurea, in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients 70 years or older. *Blood*. 2009;114(6):1166-1173.
103. Heiblig M, Le Jeune C, Elhamri M, et al. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly acute myeloid leukemia patients (age 70 years or older): the Lyon-university hospital experience. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):110-117.
104. Kahl C, Krah R, Becker C, et al. Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematology and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):305-315.
105. Kim DS, Kang KW, Yu ES, et al. Selection of elderly acute myeloid leukemia patients for intensive chemotherapy: effectiveness of intensive chemotherapy and subgroup analysis. *Acta Haematol*. 2015;133(3):300-309.
106. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol*. 2014;100(2):141-151.
107. Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):54-61.
108. Latagliata R, Bongarzone V, Carmosino I, et al. Acute myelogenous leukemia in elderly patients not eligible for intensive chemotherapy: the dark side of the moon. *Ann Oncol*. 2006;17(2):281-285.
109. Latagliata R, Sgadari C, Pisani F, et al. Acute nonlymphocytic leukemia in the elderly: results of a retrospective study. *Haematologica*. 1989;74(2):167-171.
110. Liu H, Fu R, Li L, et al. Comparison of reduced-intensity idarubicin and daunorubicin plus cytarabine as induction chemotherapy for elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clin Drug Investig*. 2017;37(2):167-174.
111. Ma E, Bonthapally V, Chawla A, et al. An evaluation of treatment patterns and outcomes in elderly patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of electronic medical records from US community oncology practices. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(11):625-636.e3.
112. Pedersen G, Stentoft J, Pedersen JO, Jensen MK. Treatment of acute myeloid leukemia in the elderly with low-dose cytosine arabinoside [in Danish]. *Ugeskr Laeger*. 1994;156(43):6380-6384.
113. Sajid R, Moiz B, Ali N, et al. Therapeutic outcomes of older patients with acute myeloid leukemia. *Saudi Med J*. 2010;31(5):533-538.
114. Sarmiento Maldonado M, Ocqueteau Tachini M, Pilcante J, Ramirez Villanueva P. Response and survival in acute myeloid leukemia patients not candidates to transplantation treated with azacitidine versus palliative treatment: a retrospective study. *Medwave*. 2015;15(7):e6207.
115. Sebban C, Archimbaud E, Coiffier B, et al. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients. A retrospective study. *Cancer*. 1988;61(2):227-231.
116. Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, et al. Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):66.
117. Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(4):770-775.
118. Michaelis LC, Klepin HD, Walter RB. Advancements in the management of medically less-fit and older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(8):865-882.

119. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health state utilities for acute myeloid leukaemia: a time trade-off study. *Pharmacoeconomics*. 2019; 37(1):85-92.
120. Stein EM, Yang M, Guerin A, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):193.
121. Almeida AM, Prebet T, Itzykson R, et al. Clinical outcomes of 217 patients with acute erythroleukemia according to treatment type and line: a retrospective multinational study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):14.
122. Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer*. 2017;123(16):3050-3060.
123. Chen Y, Yang T, Zheng X, et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4182.
124. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(45):79126-79136.
125. El-Jawahri AR, Abel GA, Steensma DP, et al. Health care utilization and end-of-life care for older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2015; 121(16):2840-2848.
126. Estey EH, Thall PF, Giles FJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood*. 2002; 99(12):4343-4349.
127. Fattoum J, Cannas G, Elhamri M, et al. Effect of age on treatment decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(8):477-483.
128. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer*. 2012;118(4):1014-1022.
129. Scappaticci GB, Marini BL, Nachar VR, et al. Outcomes of previously untreated elderly patients with AML: a propensity score-matched comparison of clofarabine vs. FLAG. *Ann Hematol*. 2018;97(4):573-584.
130. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer*. 2017;17(1):852.
131. Tasaki T, Yamauchi T, Matsuda Y, et al. The response to induction therapy is crucial for the treatment outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia: single-institution experience. *Anticancer Res*. 2014;34(10):5631-5636.
132. Vachhani P, Al Yacoub R, Miller A, et al. Intensive chemotherapy vs. hypomethylating agents in older adults with newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia: A single center experience. *Leuk Res*. 2018;75:29-35.
133. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375(21): 2023-2036.
134. Estey E, Karp JE, Emadi A, Othus M, Gale RP. Recent drug approvals for newly diagnosed acute myeloid leukemia: gifts or a Trojan horse? *Leukemia*. 2020;34(3):671-681.
135. Bosshard R, Ralston S, O'Reilly K, et al. Systematic reviews of economic burden and health-related quality of life (HRQoL) in patients with acute myeloid leukaemia (AML) [abstract]. *HemaSphere*. 2018;2(suppl 1):658. Abstract PS1437.
136. Batty N, Wiles S, Kabalan M, et al. Decitabine is more cost effective than standard conventional induction therapy in elderly acute myeloid leukemia patients [abstract]. *Blood*. 2013;122(21). Abstract 2699.
137. Østgård LSG, Nørgaard M, Medeiros BC, et al. Effects of education and income on treatment and outcome in patients with acute myeloid leukemia in a tax-supported health care system: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3678-3687.
138. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4496-4504.
139. Prébet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4747-4753.
140. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1399-1406.
141. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica*. 2007;92(10):1327-1334.
142. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 2006;20(4):748-750.
143. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol*. 2018;107(4):468-477.
144. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood*. 2010;115(13):2586-2591.

145. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res*. 2017;53:28-34.
146. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e427-e436.
147. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission [abstract]. *Blood*. 2019; 134(suppl 2). Abstract LBA-3.
148. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia*. 2011;25(7):1122-1127.
149. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81.
150. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.
151. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6430-6440.
152. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2923-2932.
153. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-228.
154. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood*. 2014;124(9):1426-1433.
155. Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, et al. Decitabine compared with low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a pilot study of safety, efficacy, and cost-effectiveness. *Adv Hematol*. 2015;2015:167029.
156. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
157. Montalban-Bravo G, Huang X, Naqvi K, et al. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials [published correction appears in *Leukemia*. 2017;31(7):1659]. *Leukemia*. 2017;31(2):318-324.
158. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1242-1248.
159. 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.
160. Roboz GJ, Mandrekar SJ, Desai P, et al. Randomized trial of 10 days of decitabine ± bortezomib in untreated older patients with AML: CALGB 11002 (Alliance). *Blood Adv*. 2018;2(24):3608-3617.
161. Sekeres MA, Lancet JE, Wood BL, et al. Randomized phase IIb study of low-dose cytarabine and lintuzumab versus low-dose cytarabine and placebo in older adults with untreated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2013;98(1):119-128.
162. Smith BD, Beach CL, Mahmoud D, Weber L, Henk HJ. Survival and hospitalization among patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or decitabine in a large managed care population: a real-world, retrospective, claims-based, comparative analysis. [published correction appears in *Exp Hematol Oncol*. 2014;3:19]. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):10.
163. Chin-Yee N, Taylor J, Rourke K, et al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*. 2018;58(1):233-241.
164. Uceda Torres ME, Rodríguez Rodríguez JN, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusion in palliative cancer patients: a review of the literature. *J Palliat Med*. 2014;17(1):88-104.
165. Odejide OO, Cronin AM, Earle CC, Tulskey JA, Abel GA. Why are patients with blood cancers more likely to die without hospice? *Cancer*. 2017;123(17):3377-3384.
166. LeBlanc TW, Egan PC, Olszewski AJ. Transfusion dependence, use of hospice services, and quality of end-of-life care in leukemia. *Blood*. 2018;132(7):717-726.
167. Fletcher SA, Cronin AM, Zeidan AM, et al. Intensity of end-of-life care for patients with myelodysplastic syndromes: Findings from a large national database. *Cancer*. 2016;122(8):1209-1215.
168. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-110.
169. Short NJ, Kantarjian HM, Loghavi S, et al. Treatment with a 5-day versus a 10-day schedule of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(1):e29-e37.
170. Ball B, Komrokji RS, Adès L, et al. Evaluation of induction chemotherapies after hypomethylating agent failure in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018;2(16):2063-2071.



Iniciar sesión ▾

INGRESE A BUSCAR AQ

Todo el contenido ▾



ASUNTOS ▾

ÚLTIMOS ARTÍCULOS ▾

PAUTAS

COLECCIONES ▾

CENTRO DE AUTORES ▾

ACERCA DE ▾



GUÍAS CLÍNICAS | 6 DE AGOSTO DE 2020

Pautas de 2020 de la Sociedad Estadounidense de Hematología para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en adultos mayores

Mikkael A. Sekeres , Gordon Guyatt , Gregorio Abel , Shabbir Alibhai , Jessica K. Altman , Rena Buckstein , Hannah Choe , Diseño Pinkal , Harry Erba , Christopher S. Hourigan , Thomas W. LeBlanc , Marcos Litzow , Janet MacEachern , Laura C. Michaelis , Sudipto Mukherjee , Kristen O'Dwyer , Ashley Rosko , Richard Piedra , Arnav Agarwal , LE Colunga-Lozano , Yaping Chang , QiuKui Hao , Romina Brignardello-Petersen



Sangre Adv (2020) 4 (15): 3528–3549.

<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001920>

[Historial del artículo](#) ↻

Contenido conectado

Se ha publicado un comentario: [En respuesta a las "Directrices de 2020 de la Sociedad Estadounidense de Hematología para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en adultos mayores"](#)

PDF

Ayuda

[Saltar al contenido principal](#)



Pantalla dividida



Compartir ▾



Herramientas ▾



PDF

Abstracto

Fondo:

Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda (LMA) representan una población vulnerable en la que los factores de riesgo clínicos y basados en la enfermedad, los objetivos del paciente, el pronóstico y los riesgos y beneficios del tratamiento percibidos por el médico y el paciente influyen en las recomendaciones de tratamiento.

Objetivo:

Estas pautas basadas en evidencia de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) tienen como objetivo apoyar a los pacientes, médicos y otros profesionales de la salud en sus decisiones sobre el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos mayores.

Métodos:

ASH formó un panel de directrices multidisciplinario que incluyó especialistas en leucemia mieloide, oncología geriátrica, resultados informados por los pacientes y toma de decisiones, fragilidad, epidemiología y metodología, así como pacientes. El Centro de Evaluación, Desarrollo y Clasificación de Recomendaciones (GRADE) de McMaster apoyó el proceso de desarrollo de las directrices, incluida la realización de revisiones sistemáticas de la evidencia (hasta el 24 de mayo de 2019). El panel priorizó las preguntas y los resultados clínicos según su importancia para los pacientes, según su criterio. El panel utilizó el enfoque GRADE, incluidos los marcos de trabajo de Evidencia a Decisión de GRADE, para evaluar la evidencia y hacer recomendaciones, que estuvieron sujetas a comentarios públicos.

Resultados:

El panel acordó seis preguntas críticas en el manejo de adultos mayores con leucemia mieloide aguda, reflejando conversaciones en tiempo real entre médico y paciente: la decisión de buscar tratamiento antileucémico versus el mejor tratamiento de apoyo, la intensidad de la terapia, el papel y la duración de la terapia posterior a la remisión, la combinación versus monoterapia para la inducción y más allá, la duración de la terapia menos intensiva y el papel del apoyo transfusional para pacientes que ya no reciben terapia antileucémica.

[Saltar al contenido principal](#)

Conclusiones:

Se recomienda el tratamiento en lugar de las mejores medidas de apoyo. Se recomienda una terapia más intensiva en lugar de una terapia menos intensiva cuando se considere tolerable. Sin embargo, estas recomendaciones se guían por el principio de que, a lo largo de la evolución de la enfermedad de un paciente, la atención óptima implica conversaciones constantes entre médicos y pacientes, abordando continuamente los objetivos de la atención y el equilibrio relativo entre riesgos y beneficios del tratamiento.

Temas: [Guías clínicas](#) , [neoplasia mieloide](#)

Temas: [agentes antileucémicos](#) , [trastornos de la trompa de Eustaquio](#) , [pautas](#) , [leucemia mielocítica aguda](#) , [adultos mayores](#) , [transfusión](#) , [cuidados paliativos](#)

Resumen de recomendaciones

Estas directrices se basan en revisiones sistemáticas originales de la evidencia realizadas bajo la dirección del Centro GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) de McMaster. El panel siguió las mejores prácticas para el desarrollo de directrices recomendadas por el Instituto de Medicina y la Red Internacional de Directrices (GIN).¹⁻⁴ El panel utilizó el enfoque GRADE⁵⁻¹¹ para evaluar la certeza de la evidencia y formular recomendaciones.

Los siguientes criterios se utilizaron para identificar a los adultos mayores con leucemia mieloide aguda (LMA) incluidos en los ensayos clínicos que forman la base de estas recomendaciones.

Criterios de inclusión

1. LMA de novo, relacionada con el tratamiento y secundaria recién diagnosticada (es decir, no LMA recidivante o refractaria);
2. Pacientes de 55 años o más;
3. Los pacientes debían haber recibido una terapia antileucémica intensiva o menos intensiva dependiendo de la pregunta específica que se abordara;
4. Los pacientes fueron tratados como parte de ensayos controlados aleatorios (que fueron priorizados) y estudios observacionales comparativos; y

[Saltar al contenido principal](#)

5. Los estudios debían incluir 20 o más pacientes.

Criterios de exclusión

- 1. Leucemia promielocítica aguda,
- 2. Neoplasias mieloides asociadas al síndrome de Down, y
- 3. Estudios en los que >75% de los pacientes no cumplieron un criterio de elegibilidad basado en las características de los pacientes o la intervención, o en los que los resultados no se informaron por separado para aquellos que cumplieron los criterios.

Interpretación de recomendaciones fuertes y condicionales

Las recomendaciones se clasifican como "fuertes" o "condicionales" según el método GRADE. Las palabras "el panel de expertos *recomienda* " se utilizan para las recomendaciones fuertes y "el panel de expertos *sugiere* " para las recomendaciones condicionales. [La Tabla 1](#) proporciona la interpretación de GRADE de las recomendaciones fuertes y condicionales por parte de pacientes, médicos, responsables de políticas de atención médica e investigadores.

Tabla 1.
Interpretación de recomendaciones fuertes y condicionales

Implicaciones para	Fuerte recomendación	Recomendación condicional
Pacientes	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción recomendado, y sólo una pequeña proporción no lo querría.	La mayoría de las personas en esta situación querrían el curso de acción sugerido, pero muchas no; las ayudas para la toma de decisiones pueden ser útiles para ayudar a los pacientes a tomar decisiones coherentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.
Médicos clínicos	La mayoría de las personas deben seguir el curso de acción recomendado; no es probable que se necesiten ayudas formales para la	Reconocer que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente y que usted debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias; las

[Saltar al contenido principal](#)

Implicaciones para	Fuerte recomendación	Recomendación condicional
	toma de decisiones para ayudar a los pacientes individuales a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	ayudas para la toma de decisiones pueden ser útiles para ayudar a las personas a tomar decisiones consistentes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.
Responsables de políticas	La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones; la adhesión a esta recomendación de acuerdo con la directriz podría utilizarse como criterio de calidad o indicador de desempeño.	La formulación de políticas requerirá un debate sustancial y la participación de diversas partes interesadas; las medidas de desempeño deben evaluar si la toma de decisiones es apropiada.
Investigadores	La recomendación está respaldada por una investigación creíble u otros juicios convincentes que hacen que sea poco probable que una investigación adicional altere la recomendación; en ocasiones, una recomendación sólida se basa en una certeza baja o muy baja en la evidencia; en tales casos, una investigación adicional puede proporcionar información importante que altere las recomendaciones	Es probable que la recomendación se fortalezca (para futuras actualizaciones o adaptaciones) mediante investigaciones adicionales; una evaluación de las condiciones y los criterios (y los juicios relacionados, la evidencia de investigación y las consideraciones adicionales) que determinaron la recomendación condicional (en lugar de la fuerte) ayudará a identificar posibles lagunas en la investigación.

Recomendaciones

Recomendación 1.

Para los adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que son candidatos para dicha terapia, el panel de directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH) *recomienda* ofrecer terapia antileucémica en lugar del mejor tratamiento de apoyo (recomendación fuerte basada en una certeza moderada en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○).

Recomendación 2.

[Saltar al contenido principal](#)

Para los adultos mayores con LMA recién diagnosticada considerados candidatos para una terapia antileucémica intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* una terapia antileucémica intensiva en lugar de una terapia antileucémica menos intensiva

(recomendación condicional basada en una baja certeza en la evidencia de los efectos $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

Recomendación 3.

En el caso de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que alcanzan la remisión después de al menos un ciclo de terapia antileucémica intensiva y que no son candidatos para un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH; alo-TCMH), el panel de directrices de la ASH *sugiere* una terapia posterior a la remisión en lugar de ninguna terapia adicional (recomendación condicional basada en una baja certeza en la evidencia de los efectos $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$). **Observaciones:** En algunos entornos, los pacientes pueden recibir 2 ciclos de terapia antileucémica intensiva incluso si alcanzan la remisión después del primero. En esos entornos, el panel consideró que el segundo ciclo de terapia intensiva es una terapia posterior a la remisión.

Recomendación 4a.

Para los adultos mayores con leucemia mieloide aguda considerados apropiados para la terapia antileucémica pero no para la terapia antileucémica intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* usar cualquiera de las opciones al elegir entre la monoterapia con agente hipometilante y la monoterapia con citarabina en dosis bajas (recomendación condicional basada en una certeza moderada en la evidencia de los efectos $\oplus\oplus\oplus\bigcirc$).

Recomendación 4b.

En el caso de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que se consideran apropiados para la terapia antileucémica (como los agentes hipometilantes [azacitidina y decitabina] o citarabina en dosis bajas) pero no para la terapia antileucémica intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* utilizar la monoterapia con 1 de estos fármacos en lugar de una combinación de 1 de estos fármacos con otros agentes (recomendación condicional basada en la baja certeza de la evidencia de los efectos $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

Observaciones: En el caso de los pacientes tratados con terapia combinada, los agentes para los que hay evidencia de eficacia son la citarabina en dosis bajas en combinación con glasdegib, según un pequeño ensayo aleatorizado, y los agentes hipometilantes o la citarabina en dosis bajas en combinación con venetoclax, según datos prometedores de ensayos de fase 2. Estas recomendaciones

[Saltar al contenido principal](#)

pueden cambiar (favoreciendo las terapias combinadas sobre la monoterapia) con la próxima publicación de los resultados de los ensayos aleatorizados.

Recomendación 5.

Para los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que logran una respuesta después de recibir una terapia menos intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* continuar la terapia indefinidamente hasta la progresión o una toxicidad inaceptable por sobre la interrupción de la terapia (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia de los efectos ⊕○○○).

Recomendación 6.

En el caso de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica (incluidos los que reciben cuidados paliativos o al final de su vida), el panel de directrices de la ASH *sugiere* que se disponga de transfusiones de glóbulos rojos en lugar de no disponer de ellas (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia de los efectos). Puede haber casos raros en los que las transfusiones de plaquetas puedan ser beneficiosas en caso de sangrado, pero hay incluso menos datos que respalden esta práctica y se prevé que las transfusiones de plaquetas tendrán un papel escaso o nulo en los cuidados paliativos o al final de la vida (⊕○○○).

Introducción

Objetivo(s) de estas directrices y objetivos específicos

El objetivo de estas pautas es proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para el manejo de adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada, desde el momento de su diagnóstico, hasta la terapia posterior a la remisión y las consideraciones para la atención al final de la vida/hospicio. Los objetivos principales de estas pautas son revisar, evaluar críticamente e implementar recomendaciones basadas en evidencia que respondan preguntas críticas sobre el manejo de adultos mayores con leucemia mieloide aguda, reflejando las conversaciones en tiempo real entre médico y paciente y la historia natural de

[Saltar al contenido principal](#)

la enfermedad. Estas pautas no abordan el tratamiento en el entorno de recaída/refractario. A través de una mejor educación de los proveedores y los pacientes con respecto a la evidencia disponible y las recomendaciones basadas en evidencia, estas pautas apuntan a proporcionar apoyo para la toma de decisiones clínicas para la toma de decisiones compartida que dará como resultado decisiones de tratamiento óptimas en adultos mayores con leucemia mieloide aguda que cumplan con los objetivos de atención del paciente.

El público objetivo incluye pacientes, hematólogos, médicos generales, internistas, otros médicos y tomadores de decisiones. Los responsables de la formulación de políticas que pueden estar interesados en estas directrices incluyen aquellos involucrados en el desarrollo de planes locales, nacionales o internacionales con el objetivo de proporcionar un tratamiento óptimo para pacientes mayores con leucemia mieloide aguda, incluidos aquellos que ya no reciben terapia antileucémica. Este documento también puede servir como base para la adaptación por parte de paneles de directrices locales, regionales o nacionales.

Descripción del(los) problema(s) de salud

En Estados Unidos, una persona promedio de 75 años puede esperar vivir otros doce años, con una probabilidad del 96% al 97% de estar viva en un año.¹² Sin embargo, una persona de 75 años que desarrolla LMA tiene una expectativa de vida promedio medida en meses, con solo 1 de cada 5 sobrevivientes 1 año después del diagnóstico y tasas de supervivencia a 3 años de menos del 4%.¹³ Por lo tanto, los avances en el tratamiento deben contextualizarse a esta realidad aleccionadora. El pronóstico para las personas de 65 a 74 años es solo ligeramente mejor, ya que la mayoría aún muere en el año o 2 años posteriores al diagnóstico de LMA, pero hasta 1 de cada 5 sobrevive hasta los 3 años y más.¹³ Por lo tanto, en promedio, ser diagnosticado con LMA a los 65 años o más en Estados Unidos significa morir una década demasiado pronto.

Aunque cada diagnóstico individual de LMA en un adulto mayor es devastador, el impacto acumulativo en toda la población también es considerable. La edad media en el momento del diagnóstico de LMA en los Estados Unidos es de 68 años, y más del 75 % de los casos se desarrollan en personas de 55 años o más.¹⁴ La generación de los "baby boomers", nacida en el período de 1946 a 1965, tiene actualmente entre 55 y 74 años y ayudará a impulsar una expansión de aproximadamente el 50 % en el número de adultos de 65 años o más (más de 73 millones, >20 % de la población de los EE. UU.) que se proyecta que vivirán en los Estados

[Saltar al contenido principal](#)

Unidos en 2030.^{15,16} Ya hay más de 18 000 adultos de 65 años o más con LMA en los Estados Unidos, con costos de atención médica asociados medidos en miles de millones de dólares. Los cambios demográficos esperados durante los próximos 10 años hacen que las recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento óptimo de los adultos mayores con LMA sean urgentes e importantes. Según estimaciones del Banco Mundial, el 17,7 % de la población de los países de ingresos bajos y medios tiene actualmente 65 años o más, y la proporción mundial dentro de este rango de edad ha aumentado un 50% desde 1980, lo que convierte la atención óptima de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda en una preocupación internacional creciente.

El mal pronóstico asociado con la leucemia mieloide aguda en adultos mayores es probablemente multifactorial, incluyendo influencias del paciente, la biología de la enfermedad y el sistema de salud.¹⁸⁻²⁰ Los factores del paciente incluyen una capacidad reducida para tolerar la terapia no sólo debido a comorbilidades médicas diagnosticadas sino también por factores fisiológicos, funcionales y sociales asociados con el envejecimiento pero no determinados exclusivamente por la edad cronológica.^{21,22} También está claro que la biología de la enfermedad de la leucemia mieloide aguda difiere en adultos mayores en comparación con adultos más jóvenes, con factores genéticos desfavorables que contribuyen a la resistencia al tratamiento.²³⁻²⁶ Finalmente, los factores del sistema de atención de salud incluyen la renuencia del médico y del paciente a iniciar la terapia, con más de la mitad de los pacientes con leucemia mieloide aguda de 65 años o más que no reciben ningún tratamiento,²⁷⁻²⁹ y un acceso desigual al trasplante alogénico para aquellos que logran la remisión.³⁰

Las opciones iniciales incluyen no recibir tratamiento, recibir cuidados paliativos o de apoyo únicamente y terapia de baja intensidad, dirigida o citotóxica. Las preferencias del paciente, el apoyo disponible de familiares y amigos y las responsabilidades existentes del cuidador pueden influir en las decisiones sobre las opciones de tratamiento predominantemente hospitalarias. Dada la falta de una terapia invariablemente curativa, se debe considerar la inscripción en un ensayo clínico para todos los pacientes.¹⁹ Una conversación informada entre el paciente y el médico, sopesando cuidadosamente los objetivos del paciente en el contexto de expectativas realistas con respecto a los riesgos y beneficios,³¹ para crear un plan personalizado es posiblemente el aspecto más importante de la atención para los adultos mayores con diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Estas pautas deberían ayudar con esa conversación.

[Saltar al contenido principal](#)

Métodos

El panel de directrices desarrolló y calificó las recomendaciones y evaluó la certeza de la evidencia de apoyo siguiendo el enfoque GRADE.⁵⁻¹¹ El proceso general de desarrollo de las directrices, que incluye la financiación del trabajo, la formación del panel, la gestión de los conflictos de interés, la revisión interna y externa y la aprobación organizacional, se guió por las políticas y los procedimientos de ASH derivados de la Lista de verificación para el desarrollo de directrices de GIN-McMaster (<http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>) y tenía como objetivo cumplir con las recomendaciones de directrices confiables del Instituto de Medicina y el GIN.¹⁻⁴

Organización, composición del panel, planificación y coordinación

El trabajo de este panel fue coordinado por ASH y el Centro GRADE de McMaster (financiado por ASH en virtud de un acuerdo remunerado). La supervisión del proyecto estuvo a cargo del Subcomité de Supervisión de Directrices de ASH, que reportaba al Comité de Calidad de ASH. ASH examinó y designó a los integrantes del panel de directrices. El Centro GRADE de McMaster examinó y contrató a investigadores para realizar revisiones sistemáticas de la evidencia y coordinar el proceso de desarrollo de directrices, incluido el uso del enfoque GRADE. La composición de los paneles y del Centro GRADE de McMaster se describe en el Archivo complementario 1.

El panel estuvo integrado por hematólogos, oncólogos e internistas con experiencia clínica y de investigación sobre el tema de las directrices. Entre ellos, médicos con experiencia en leucemia, epidemiología, medicina paliativa y oncología geriátrica. Uno de los copresidentes era un experto en contenido y el otro, un experto en metodología de desarrollo de directrices.

Además de sintetizar sistemáticamente la evidencia, el Centro GRADE de McMaster apoyó el proceso de desarrollo de las directrices, lo que incluyó la determinación de métodos, la preparación de materiales para las reuniones y la facilitación de debates en grupo. El trabajo del grupo se realizó utilizando herramientas basadas en la Web (www.surveymonkey.com y www.gradeopro.org) y reuniones presenciales y en línea.

[Saltar al contenido principal](#)

Directrices para la financiación y gestión de conflictos de intereses

El desarrollo de estas directrices fue financiado en su totalidad por la ASH, una sociedad de especialidades médicas sin fines de lucro que representa a los hematólogos. La mayoría de los miembros del panel de directrices eran miembros de la ASH. El personal de la ASH apoyó las designaciones del panel y coordinó las reuniones, pero no participó en la elección de las preguntas de las directrices ni en la determinación de las recomendaciones.

Los miembros del panel de directrices recibieron un reembolso por los gastos de viaje para asistir a reuniones presenciales. Los panelistas no recibieron ningún otro pago. A través del Centro GRADE de McMaster, algunos investigadores que contribuyeron a las revisiones sistemáticas de la evidencia recibieron un salario o apoyo económico. Otros investigadores participaron para cumplir con los requisitos de un título o programa académico.

Los conflictos de intereses de todos los participantes se gestionaron mediante la divulgación, la composición del panel y la recusación, que fueron recomendaciones del Instituto de Medicina y el GIN.¹⁻⁴ Los participantes revelaron todos los intereses financieros y no financieros relevantes para el tema de la guía. El personal de ASH y el Subcomité de Supervisión de Guías revisaron las divulgaciones y compusieron el panel de guías para incluir una diversidad de experiencia y perspectivas y evitar que una mayoría del panel tuviera los mismos conflictos o conflictos similares. Se prestó mayor atención a los conflictos financieros directos con empresas con fines de lucro que podrían verse directamente afectadas por las guías. En el momento del nombramiento, la mayoría del panel de guías, incluidos los copresidentes, no tenía tales conflictos. Algunos panelistas revelaron nuevos intereses o relaciones durante el proceso de desarrollo. Después de que se seleccionaron las preguntas clínicas y antes de que el panel se reuniera para formular recomendaciones, algunos panelistas revelaron nuevos intereses. Estas nuevas divulgaciones cambiaron el equilibrio del panel de modo que la mayoría del panel tenía conflictos de intereses financieros directos. Para abordar este problema y mantener una mayoría de panelistas sin conflictos financieros directos, se designaron para el panel a otros tres panelistas con experiencia clínica y metodológica y sin conflictos. Ninguno de los investigadores afiliados a McMaster que contribuyeron a las revisiones sistemáticas o que respaldan el proceso de desarrollo de las directrices tenía conflictos de ese tipo.

[Saltar al contenido principal](#)

La recusación también se utilizó para gestionar los conflictos de intereses. Durante las deliberaciones sobre las recomendaciones, cualquier miembro del panel con un conflicto financiero directo actual en una entidad comercial que comercializara cualquier

producto que pudiera verse afectado por una recomendación específica participó en las discusiones sobre la evidencia y el contexto clínico, pero se le excluyó de emitir juicios o votar sobre factores individuales (por ejemplo, magnitud de las consecuencias deseables) y la dirección y la solidez de la recomendación. El marco de trabajo de la evidencia a la decisión (EtD) para cada recomendación describe qué personas fueron excluidas de emitir juicios sobre cada recomendación.

En 2020, después de que el panel de directrices hubiera acordado las recomendaciones, se descubrió que un miembro del panel tenía un conflicto financiero directo con una empresa afectada (una comida en 2018) que no se había informado previamente. Los miembros del Subcomité de Supervisión de Directrices revisaron las directrices en relación con esta divulgación tardía y acordaron que era poco probable que este conflicto hubiera influido en alguna de las recomendaciones.

El Archivo Suplementario 2 proporciona los formularios completos de declaración de intereses de todos los miembros del panel. En la parte A de los formularios, las personas declararon intereses financieros directos durante los dos años anteriores a su designación; en la parte B, se declararon intereses financieros indirectos; y en la parte C, se declararon intereses no principalmente financieros. La parte D describe los nuevos intereses declarados por las personas después de su designación. La parte E resume las decisiones de ASH sobre qué intereses se consideraron conflictos y cómo se gestionaron, incluso mediante la recusación.

El Archivo Suplementario 3 proporciona los formularios completos de declaración de intereses de los investigadores que contribuyeron a estas pautas.

Formular preguntas clínicas específicas y determinar resultados de interés.

El panel se reunió en febrero de 2018 para una reunión en persona de un día para intercambiar ideas y luego priorizar las preguntas descritas en la Tabla 2 .

Tabla 2.
Preguntas clínicas formuladas y priorizadas

Preguntas determinadas por el panel

1. ¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que son candidatos para recibir terapia antileucémica deberían recibir terapia antileucémica en lugar de solo los mejores cuidados de apoyo?
2. ¿Los adultos mayores con LMA recién diagnosticada que son considerados candidatos para recibir terapia antileucémica deberían recibir una terapia antileucémica intensiva en lugar de una terapia antileucémica menos intensiva?
3. ¿Los adultos mayores con LMA recién diagnosticada que logran la remisión después de al menos un ciclo de terapia antileucémica intensiva deberían recibir terapia posterior a la remisión en lugar de ninguna terapia adicional?
4. ¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda considerados apropiados para terapia antileucémica pero no para terapia antileucémica intensiva deberían recibir gemtuzumab ozogamicina, citarabina en dosis baja, azacitidina, decitabina durante 5 días o decitabina durante 10 días como monoterapia o en combinación?
5. ¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que recibieron una terapia antileucémica menos intensiva y lograron una respuesta deben continuar la terapia indefinidamente hasta la progresión/toxicidad o deben recibir terapia durante un número finito de ciclos?
6. ¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica (incluidos aquellos que reciben cuidados paliativos o cuidados paliativos) deberían recibir transfusiones de glóbulos rojos, transfusiones de plaquetas o ambas, en lugar de no recibir transfusiones?

El panel seleccionó los resultados de interés para cada pregunta a priori, siguiendo el enfoque descrito en detalle en otro lugar.³² En resumen, el panel primero realizó una lluvia de ideas sobre todos los resultados posibles antes de calificar su importancia relativa para la toma de decisiones siguiendo el enfoque GRADE.³² Dada la variación en la definición de respuesta entre los estudios, los miembros del panel acordaron que la respuesta debería incluir ampliamente los componentes de los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional. El panel consideró que los resultados enumerados en la [Tabla 3](#) eran críticos para la toma de decisiones clínicas en todas las preguntas.

Tabla 3.
Resultados críticos para la toma de decisiones

[Saltar al contenido principal](#)

Resultados
Pregunta 1.

▪ Mortalidad/supervivencia
▪ Deterioro de la calidad de vida.
▪ Deterioro del estado funcional
▪ Toxicidad grave
▪ CR morfológico (o CR)
▪ Trasplante alogénico de células hematopoyéticas
▪ Hospitalización (unidad de cuidados no intensivos)
▪ Cargas para los cuidadores
Q2.
▪ Mortalidad/supervivencia
▪ Deterioro de la calidad de vida.
▪ Deterioro del estado funcional
▪ Recurrencia o duración de la respuesta
▪ CR morfológico (o CR)
▪ Trasplante alogénico de células hematopoyéticas
▪ Toxicidad grave
▪ Cargas para los cuidadores
Q3.
▪ Mortalidad/supervivencia

[Saltar al contenido principal](#)

▪ Deterioro de la calidad de vida.
▪ Deterioro del estado funcional
▪ Recurrencia o duración de la respuesta
▪ Toxicidad grave
▪ Hospitalización (unidad de cuidados no intensivos)
Q4.
▪ Mortalidad/supervivencia
▪ Deterioro de la calidad de vida.
▪ Deterioro del estado funcional
▪ Recurrencia o duración de la respuesta
▪ CR morfológico (o CR)
▪ Toxicidad grave
▪ Cargas para los cuidadores
Pregunta 5.
▪ Mortalidad/supervivencia
▪ Deterioro de la calidad de vida.
▪ Deterioro del estado funcional
▪ Toxicidad grave
▪ Cargas para los cuidadores

[Saltar al contenido principal](#)

Pregunta 6.
▪ Mortalidad/supervivencia
▪ Deterioro del estado funcional
▪ Carga sobre los cuidadores
▪ Cuidados paliativos
▪ Sangrado importante
▪ Refractoriedad a la transfusión de plaquetas

Revisión de evidencia y desarrollo de recomendaciones

Para cada pregunta de la guía, los investigadores de McMaster prepararon un marco GRADE EtD, utilizando la herramienta de desarrollo de guías GRADEpro (www.grade.pro).^{5,6,11} La tabla EtD resumió los resultados de las revisiones sistemáticas de la literatura que se actualizaron o realizaron para esta guía. La tabla EtD abordó los efectos de las intervenciones, la utilización de recursos (costo-efectividad), los valores y las preferencias (importancia relativa de los resultados), la equidad, la aceptabilidad y la viabilidad. El panel de la guía revisó los borradores de las tablas EtD antes, durante o después de la reunión del panel de la guía e hizo sugerencias para correcciones e identificó evidencia faltante. Para garantizar que no se omitieran estudios recientes, las búsquedas (presentadas en el Archivo complementario 4) se actualizaron el 24 de mayo de 2019, y se pidió a los miembros del panel que sugirieran cualquier estudio que pudiera haberse considerado omitido y que cumpliera con los criterios de inclusión para las preguntas individuales.

Bajo la dirección del Centro GRADE de McMaster, los investigadores siguieron los métodos generales descritos en el Manual [Saltar al contenido principal](#) Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (handbook.cochrane.org) para realizar nuevas revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones. El riesgo de sesgo se evaluó a nivel de resultados de salud utilizando la herramienta de riesgo de

sesgo de la Colaboración Cochrane para ensayos aleatorizados o estudios no aleatorizados.³³ Además de realizar revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones, los investigadores buscaron evidencia relacionada con los riesgos, valores, preferencias y costos iniciales, equidad, aceptabilidad y factibilidad y resumieron los hallazgos dentro de los marcos EtD^{5,6,11} Posteriormente, se evaluó la certeza en el cuerpo de evidencia (también conocida como calidad de la evidencia o confianza en los efectos estimados) para cada estimación de efecto de los resultados de interés siguiendo el enfoque GRADE con base en los siguientes dominios: riesgo de sesgo, precisión, consistencia y magnitud de las estimaciones de efectos, inmediatez de la evidencia, riesgo de sesgo de publicación, presencia de grandes efectos, relación dosis-respuesta y una evaluación del efecto de confusión residual opuesta. La certeza se categorizó en 4 niveles que van desde muy bajo a alto.⁷⁻⁹

Durante una reunión presencial de dos días, el panel desarrolló recomendaciones clínicas basadas en la evidencia resumida en las tablas EtD. Para cada recomendación, el panel adoptó una perspectiva poblacional y llegó a un consenso sobre lo siguiente: la certeza de la evidencia, el equilibrio entre los beneficios y los daños de las opciones de tratamiento comparadas y las suposiciones sobre los valores y las preferencias asociadas con la decisión. El panel de directrices también tuvo en cuenta explícitamente el alcance del uso de recursos asociado con las opciones de tratamiento alternativas. El panel acordó las recomendaciones (incluida la dirección y la fuerza), las observaciones y las calificaciones por consenso, basándose en el equilibrio de todas las consecuencias deseables e indeseables. Las directrices finales, incluidas las recomendaciones, fueron revisadas y aprobadas por todos los miembros del panel.

Revisión de documentos

Todos los miembros del panel revisaron las recomendaciones preliminares, las modificaron y luego las pusieron a disposición en línea desde el 27 de noviembre de 2019 hasta el 20 de diciembre de 2019 para su revisión externa por parte de las partes interesadas, incluidas organizaciones aliadas, otros profesionales médicos, pacientes y el público. El documento se revisó para abordar los comentarios pertinentes, pero no se realizaron cambios en las recomendaciones. El 10 de marzo de 2020, el Subcomité de Supervisión de las Directrices de la ASH y el Comité de Calidad de la ASH aprobaron que se siguiera el proceso definido de desarrollo de las directrices y, el 13 de marzo de 2020, los funcionarios del Comité Ejecutivo de la ASH aprobaron la presentación de

[Saltar al contenido principal](#)

las directrices para su publicación bajo el sello de la ASH. Las directrices fueron luego sometidas a una revisión por pares por parte de *Blood Advances*.

Cómo utilizar estas pautas

Las pautas de la ASH tienen como objetivo principal ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre alternativas de diagnóstico y tratamiento. Otros propósitos son informar sobre políticas, educación y defensa, y establecer futuras necesidades de investigación. También pueden ser utilizadas por los pacientes. Estas pautas no tienen como objetivo servir ni interpretarse como un estándar de atención. Los médicos deben tomar decisiones sobre la base de la presentación clínica de cada paciente individual, idealmente a través de un proceso compartido que considere los valores y preferencias del paciente con respecto a los resultados previstos de la opción elegida. Las decisiones pueden verse limitadas por las realidades de un entorno clínico específico y los recursos locales, incluidas, entre otras, las políticas institucionales, las limitaciones de tiempo o la disponibilidad de tratamientos. Es posible que estas pautas no incluyan todos los métodos de atención adecuados para los escenarios clínicos descritos. A medida que la ciencia avanza y se dispone de nueva evidencia, las recomendaciones pueden quedar obsoletas. Seguir estas pautas no puede garantizar resultados exitosos. La ASH no garantiza ninguno de los productos descritos en estas pautas.

Las declaraciones sobre los valores y preferencias subyacentes, así como las observaciones calificativas que acompañan a cada recomendación, son parte integrante de la misma y sirven para facilitar una interpretación más precisa. Nunca deben omitirse al citar o traducir recomendaciones de estas directrices. La implementación de las directrices se verá facilitada por las ayudas interactivas para la toma de decisiones relacionadas que se publicarán próximamente. El uso de estas directrices también se ve facilitado por los vínculos a los marcos de EtD y las tablas interactivas de resumen de los resultados en cada sección.

Pronóstico en adultos mayores con leucemia mieloide aguda

[Saltar al contenido principal](#) La decisión de tratar a un paciente con LMA y, de ser así, si utilizar una terapia menos o más intensiva depende en parte de factores específicos del paciente y de la enfermedad, que juntos determinan el pronóstico en la LMA. De todos los factores clínicos específicos del paciente, la edad avanzada (≥ 60 años) en el momento del diagnóstico de LMA se ha asociado consistentemente con

una peor supervivencia en ensayos de grupos cooperativos y en estudios poblacionales.^{26' 34-38} Independientemente de la intensidad del tratamiento, los resultados en adultos mayores con LMA son peores que en cohortes más jóvenes, y las respuestas diferenciales dependientes de la edad persisten cuando se analizan por categorías citogenéticas específicas, incluido el riesgo favorable.³⁹ Los resultados a largo plazo en adultos mayores con LMA son desalentadores, con tasas de supervivencia a 5 años del 5% al 8%.^{35,37,38} Los fundamentos biológicos de los malos resultados en pacientes mayores con LMA incluyen una alta prevalencia de anomalías citogenéticas desfavorables, como cariotipos monosomales y complejos²⁶; expresión aumentada de genes de resistencia a múltiples fármacos (*MDR1*), que codifican una bomba de eflujo que expulsa agentes quimioterapéuticos de las células²⁶; sensibilidad reducida a las antraciclinas²⁴; una prevalencia más alta de anomalías moleculares adversas^{40,41}; y una prevalencia más alta (24% a 40%) de LMA secundaria que surge de síndromes mielodisplásicos antecedentes o neoplasias mieloproliferativas o después de quimioterapia o radiación previa para un cáncer previo.³⁸ Estas características de la enfermedad en adultos mayores con LMA confieren resistencia inherente a la quimioterapia convencional, lo que se traduce en una mayor incidencia de muerte temprana, tasas más bajas de remisión completa (RC), tasas más altas de citopenias con hemorragia y complicaciones infecciosas, tasas más altas de enfermedad refractaria y supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general (SG) inferiores.⁴²⁻⁴⁹

Varios otros factores confunden el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento en adultos mayores con LMA, incluyendo una alta prevalencia de comorbilidades significativas,^{26,37,49} heterogeneidad en el estado funcional (PS),^{26,37,49} y deterioro relacionado con la edad en la función orgánica, todos factores que hacen que los adultos mayores sean vulnerables a las toxicidades del tratamiento y aumentan la probabilidad de que no se les ofrezca ningún tratamiento. Una mayor carga de comorbilidad se asocia con menores tasas de remisión, mortalidad temprana y peor supervivencia a largo plazo.⁵⁰⁻⁵⁵ En estudios de registro de pacientes mayores no seleccionados con LMA, un índice de comorbilidad de trasplante de células hematopoyéticas (HCT-CI) más alto predijo una mayor probabilidad de no recibir quimioterapia.⁴⁹⁻⁵¹

Saltar al contenido principal El PS principal con la edad para influir en los resultados del tratamiento. En contraste con el efecto modesto de la edad en el riesgo de mortalidad para pacientes con una puntuación excelente de PS del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), aquellos con una puntuación reducida de PS (puntuación ECOG de >2) muestran un peor pronóstico independientemente de la edad.³⁷ La

combinación de edad y PS es altamente predictiva de mortalidad a 30 días después de la inducción intensiva del tratamiento antileucémico en pacientes mayores.²⁶ El PS, como la comorbilidad, predijo de forma independiente la selección de quimioterapia intensiva en comparación con enfoques no intensivos y pareció ser un mejor predictor de supervivencia a corto plazo y SG que la comorbilidad para pacientes asignados a inducción intensiva.⁴⁹ Cada vez hay más evidencia de que la fragilidad⁵⁶ y sus dominios compuestos, como la independencia en las actividades instrumentales de la vida diaria,⁵⁷ la cognición,⁵⁸ y la velocidad de la marcha,⁵⁹ son todos altamente predictivos de la supervivencia para pacientes mayores con cánceres de la sangre, como la LMA.

Se cree que las preocupaciones sobre la intolerancia al tratamiento percibida en pacientes mayores con LMA desempeñan un papel importante en la renuencia de algunos hematólogos a respaldar la terapia antileucémica. Los estudios de registro muestran que una proporción sustancial de pacientes mayores con LMA, estimada en hasta un 50%, no recibe ninguna terapia antileucémica.⁴² Las razones para el tratamiento insuficiente o la falta de tratamiento de los adultos mayores con LMA pueden estar influenciadas por las percepciones de menores beneficios y mayores riesgos del tratamiento en grupos de mayor edad. Para aquellos a quienes se les recomienda el tratamiento, con frecuencia se prefieren terapias menos intensivas (como citarabina en dosis bajas o agentes hipometilantes), una práctica que contrasta con los hallazgos de los registros de población que demuestran un beneficio de supervivencia para los pacientes mayores con LMA que reciben terapia antileucémica.^{37,42,50} Teniendo en cuenta la gran proporción de pacientes mayores con LMA que no reciben tratamiento a pesar de un beneficio de supervivencia demostrado con la terapia antileucémica, existe una gran necesidad insatisfecha de directrices específicas para seleccionar tratamientos para pacientes en función de factores pronósticos relacionados con el paciente, en particular la edad avanzada, las comorbilidades y el PS.

Para informar mejor el desarrollo de estas pautas, se realizó una revisión sistemática para explorar las asociaciones entre la edad, las comorbilidades, la fragilidad, el estado funcional, el estado funcional y la mortalidad, y la calidad de vida o la fatiga para pacientes con leucemia mieloide aguda de 55 años o más que reciben terapia antileucémica. Incluimos estudios observacionales en los que los investigadores abordaron esta pregunta utilizando cualquier tipo de análisis estadístico y en los que los investigadores incluyeron al menos 50 pacientes. Consideramos que la terapia antileucémica incluía tanto la inducción citotóxica como los regímenes menos intensivos y consideramos la hidroxiurea en la categoría de mejor atención de apoyo. Hubo 69 estudios elegibles.

[Saltar al contenido principal](#)

La evidencia de alta calidad mostró que el riesgo de muerte fue 1,17 veces mayor cuando se comparó a los pacientes 5 años más jóvenes con los pacientes 5 años mayores que la mediana de edad (cociente de riesgos instantáneos [HR] [intervalo de confianza del 95 % por cada aumento de 5 años en la edad], 1,17 [1,11-1,23]).^{29,56' 60-72} Evidencia de alta calidad mostró que el riesgo de muerte fue 1,72 veces mayor cuando los pacientes con peor estado funcional (puntuación ECOG de 2+) se compararon con aquellos con mejor estado funcional (puntuación ECOG de <2) (HR [intervalo de confianza del 95%], 1,72 [1,47-2,01]).^{60,64' 73-83' 123} También hubo evidencia de alta calidad que mostró que el riesgo de muerte fue 1,59 veces mayor cuando los pacientes con más comorbilidades (puntuación HCT-CI de 3+) se compararon con aquellos con menos comorbilidades (puntuación HCT-CI de <3) (HR [intervalo de confianza del 95%], 1,59 [1,28-1,98]).^{54,84} Estudios en los que los investigadores evaluaron estas asociaciones utilizando otros métodos para medir las variables sugirieron aumentos similares en el riesgo de muerte.

Recomendaciones

¿Se debería ofrecer terapia antileucémica a los adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que son candidatos para recibir terapia antileucémica en lugar de solo los mejores cuidados de apoyo?

Recomendación 1

Para los adultos mayores con LMA recién diagnosticada que son candidatos para dicha terapia, el panel de directrices de la ASH *recomienda* ofrecer terapia antileucémica en lugar del mejor tratamiento de apoyo (recomendación fuerte basada en una certeza moderada en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○).

Resumen de la evidencia.

Se incluyeron un total de 15 estudios en las síntesis de evidencia sobre los beneficios y daños de los resultados de salud identificados.^{62,64' 85-97} Se revisaron dieciocho estudios adicionales, pero se excluyeron de los metanálisis debido a la falta de datos sobre los resultados priorizados por el panel de expertos.⁹⁸⁻¹¹⁶ Dados los desafíos en la aleatorización de los pacientes a

tratamientos intensivos o menos intensivos, la mayoría de los estudios incluidos fueron observacionales.^{62,85,86,93,95,96} Dos fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA).^{94,96} Un estudio fue un ECA⁶⁴ en el que los pacientes fueron preseleccionados por sus médicos como candidatos apropiados para terapia intensiva, terapia menos intensiva o mejor atención de apoyo y luego asignados al azar a su tratamiento de atención convencional preseleccionado o a azacitidina. En este estudio, los pacientes preseleccionados para recibir una terapia menos intensiva y luego asignados aleatoriamente para recibir azacitidina o el mejor tratamiento de apoyo se utilizaron para los datos de RCT en nuestros análisis. Los datos del mismo estudio que comparaba la terapia intensiva con el mejor tratamiento de apoyo se consideraron observacionales, ya que los pacientes no se sometieron a una aleatorización formal para recibir el mejor tratamiento de apoyo en lugar de la terapia intensiva.

Once estudios, todos clasificados como observacionales, abordaron la comparación entre la terapia antileucémica intensiva y el mejor cuidado de apoyo.^{62,64' 85-93} Estos estudios proporcionaron evidencia de mortalidad y eventos adversos graves. Diez estudios abordaron la comparación entre la terapia antileucémica menos intensiva y el mejor cuidado de apoyo.^{62,64' 88-90' 92' 94-97} Estos estudios proporcionaron evidencia de mortalidad, hospitalización y eventos adversos graves. El marco EtD para esta recomendación está disponible en línea en <https://guidelines.grade.pro.org/profile/Lfz8s2r0kpE> y <https://guidelines.grade.pro.org/profile/Uiwz0FeE2z8>.

Beneficios.

El panel consideró que la terapia antileucémica, comparada con la mejor atención de apoyo, proporciona un beneficio. Para la comparación entre la terapia antileucémica intensiva y la mejor atención de apoyo, la evidencia de baja calidad sugiere que el riesgo de muerte para los pacientes que reciben terapia antileucémica intensiva puede ser 0,36 veces mayor que el de los pacientes que reciben la mejor atención de apoyo, a lo largo del tiempo (HR, 0,36; intervalo de confianza del 95%, 0,26-0,50).^{62,64' 85-93}

Saltar al contenido principal La evidencia de baja calidad sugiere que el riesgo de muerte de los pacientes que reciben terapia antileucémica intensiva puede ser menor que el de los pacientes que reciben el mejor cuidado de apoyo a los 30 días,^{62,88,89,92,93} a los 6 meses,^{86,91} y a 1 año^{64,86,87}

⁹⁰⁻⁹² (riesgo relativo [RR] [intervalo de confianza del 95%], 0,28 [0,14-0,58] a los 30 días, 0,57 [0,45-0,72] a los 6 meses y 0,69 [0,60-0,80] a 1 año).

Para la comparación entre una terapia antileucémica menos intensiva y el mejor cuidado de apoyo, evidencia de calidad moderada de ensayos clínicos aleatorizados^{64,94,97} y evidencia de baja calidad de estudios observacionales^{62,96} [sugiere la probabilidad de un menor riesgo de muerte a lo largo del tiempo para los pacientes que reciben una terapia antileucémica menos intensiva que en aquellos que reciben el mejor cuidado de apoyo](#) (HR [intervalo de confianza del 95%], 0,74 [0,60-0,91] para ensayos aleatorizados y 0,22 [0,16-0,29] de estudios observacionales).

Evidencia de muy baja calidad sugiere que el riesgo de muerte de los pacientes que reciben terapia antileucémica menos intensiva en comparación con el de los pacientes que reciben el mejor cuidado de apoyo puede ser menor a los 30 días ^{62,88,89,92} (RR, 0,45; intervalo de confianza del 95%, 0,25-0,81), y evidencia de calidad moderada sugiere que es probablemente menor a los 6 meses ^{94,95} (RR, 0,76; intervalo de confianza del 95%, 0,63-0,92) y 1 año ^{64,94} (RR, 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,77-0,94).

Los estudios no incluidos en los metanálisis ⁹⁸⁻¹¹⁵ informaron resultados similares a los descritos aquí.

Teniendo en cuenta la calidad de la evidencia y el metanálisis exhaustivo, los datos presentados aquí confirman lo que muchos profesionales, si no pacientes, saben por experiencia: que cualquier terapia es mejor que ninguna terapia si el objetivo es prolongar la vida, incluso en una cohorte de pacientes mayores y menos "aptos". ¹¹⁷ Estos estudios y otros demuestran que, si los proveedores consideran cuidadosamente la tolerancia de los pacientes a una terapia más o menos intensiva, el tratamiento más allá de los mejores cuidados de apoyo extiende la supervivencia de los pacientes mayores con LMA. De hecho, la principal causa de muerte en esta población, incluso en sujetos mayores, es la enfermedad, más que la mortalidad relacionada con el tratamiento ¹¹⁸ o la mortalidad no relacionada con el cáncer. En el caso de los estudios observacionales, el panel reconoce el probable sesgo de selección que contribuyó a los beneficios para los pacientes que recibieron terapia antileucémica en comparación con los que recibieron los mejores cuidados de apoyo. El panel también reconoce que la definición de un "candidato" para dicha terapia incluye una comprensión y un reconocimiento exhaustivos de los objetivos del paciente.

[Saltar al contenido principal](#)

Daños y cargas.

En la comparación entre la terapia antileucémica intensiva y el mejor tratamiento de apoyo, la evidencia de baja calidad sugiere que el riesgo de neutropenia febril es probablemente mayor con la terapia antileucémica intensiva que con el mejor tratamiento de apoyo⁶⁴ (RR [intervalo de confianza del 95%], 1,13 [0,57-2,21]).

En la comparación entre una terapia antileucémica menos intensiva y el mejor tratamiento de apoyo, evidencia de muy baja calidad sugiere que puede haber un mayor riesgo de neutropenia febril y neumonía con una terapia antileucémica menos intensiva.

La evidencia de baja calidad sugiere que la hospitalización puede ser de dos días más, en promedio, cuando los pacientes reciben una terapia antileucémica menos intensiva en lugar del mejor cuidado de apoyo.⁹⁰

Además, los pacientes que reciben terapia antileucémica pueden experimentar una mayor carga relacionada con la forma en que se administra el tratamiento, en particular la terapia antileucémica intensiva.

Contextualizar las ramificaciones del tratamiento es una parte fundamental del papel del médico en el consentimiento para la quimioterapia. Muchos pacientes abordan la terapia con aprensión, teniendo en cuenta las toxicidades clásicas del tratamiento, como náuseas, infecciones y hemorragias. Estos análisis demuestran que, en el caso de los pacientes que reciben terapia intensiva o menos intensiva, el tratamiento puede estar asociado con tasas más altas de neutropenia febril y hospitalizaciones. Este hallazgo es coherente con los datos que muestran que, incluso en el caso de los pacientes con pancitopenia, la neutropenia grave acompaña a la terapia antileucémica cuando se utilizan agentes intensivos o menos intensivos. Sin embargo, los análisis muestran que la magnitud del daño adicional atribuible a la terapia es pequeña.

Esta información debería orientar las conversaciones con los pacientes. Los pacientes que optan por recibir tratamiento deben saber que es más probable que en algún momento tengan que ser hospitalizados o que se presenten complicaciones de la terapia, **Saltar al contenido principal** tratamiento menos intensivo. Aunque el aumento del riesgo puede ser pequeño dadas las complicaciones inherentes a la enfermedad no tratada, la toma de decisiones sobre el tratamiento debe guiarse por una consideración cuidadosa de las comorbilidades, los valores y los recursos del paciente.

Los protocolos para la prevención y el tratamiento de la neutropenia febril se basan en gran medida en pacientes tratados de forma intensiva, pero son aplicables a pacientes que reciben un tratamiento menos intensivo, dada la validez de un tratamiento similar de la misma enfermedad subyacente con el mismo grado de evento adverso, incluso con diferentes factores desencadenantes. El panel reconoce que en estudios no ciegos, los pacientes que recibieron terapia antileucémica y los mejores cuidados de apoyo también pueden haber recibido un tratamiento diferencial de las complicaciones, incluida la recomendación de hospitalización.

Otros criterios y consideraciones de EtD.

Tres estudios abordaron los valores y preferencias de los pacientes con respecto a los resultados de interés.^{116,119,120} Estos mostraron que los pacientes otorgaban un alto valor a lograr la RC (mediana del estado de salud, 0,70, en una escala de 0 a 1, donde 0 es muerte y 1 es totalmente saludable)¹¹⁶ y consideraban la recaída como un resultado con un valor negativo (el estado de salud y la utilidad variaron de 0,10 a 0,50 en los estudios).^{116,119,120} El panel juzgó que es probable que los pacientes otorguen un alto valor a los beneficios potenciales del tratamiento, así como a que se les ofrezca tratamiento cuando no hay certeza sobre los beneficios. No hubo estudios que proporcionaran evidencia sobre el costo y la relación costo-efectividad que fueran aplicables a este contexto. Tampoco hubo estudios que proporcionaran evidencia sobre la viabilidad. Un estudio proporcionó evidencia sobre la aceptabilidad de la terapia antileucémica, lo que sugiere que el valor del estado de salud de recibir la terapia es de 0,50.¹¹⁶

Ahora más que nunca se reconoce la importancia de la investigación de los resultados informados por los pacientes, pero sigue habiendo escasez de información sobre cómo los pacientes mayores con leucemia mieloide aguda ven sus opciones terapéuticas y los objetivos del tratamiento. Los datos existentes ilustran que los pacientes reconocen la importancia de los hitos terapéuticos como la RC. Además, los análisis subrayan la idea de que los pacientes valoran mucho el potencial de control de su enfermedad, clasificando la recaída como una preocupación más importante que la falta de RC, lo que indica una preferencia por el tratamiento. Los estudios también demostraron que las preferencias de los pacientes se alinean con el juicio del médico sobre la importancia y la gravedad de estos estados de salud.

[Saltar al contenido principal](#)

Lamentablemente, no hay datos disponibles sobre los costos del tratamiento en comparación con los mejores cuidados paliativos, pero se consideró que los costos eran significativos y variables en ambos escenarios. Nuestras conversaciones con los pacientes

deben enfatizar que el tratamiento se asocia con una mayor supervivencia y con una disminución de la carga de transfusión, la fatiga relacionada con el cáncer y la sintomatología. El panel también reconoció que tanto el tratamiento antileucémico como los mejores cuidados paliativos se asocian con cargas logísticas, como el traslado de ida y vuelta al consultorio del médico o al hospital y la dependencia de otros para la atención. Por lo tanto, después de una discusión cuidadosa entre el proveedor y el paciente, si el paciente elige el tratamiento antileucémico, la opción de tratamiento, más o menos intensiva, se considera beneficiosa sobre el riesgo de daño del tratamiento.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación.

El panel determinó que existe un beneficio neto de la terapia antileucémica sobre la mejor atención de apoyo en adultos mayores con leucemia mieloide aguda que son candidatos para la terapia. Esta recomendación otorga un alto valor a los posibles beneficios de la terapia antileucémica sobre la mejor atención de apoyo con respecto a la mortalidad. La calidad de la evidencia es moderada para la comparación entre la terapia antileucémica menos intensiva y la mejor atención de apoyo y baja para la comparación entre la terapia antileucémica intensiva y la mejor atención de apoyo. Debido a que no hay evidencia, ni una razón para creer, que la terapia menos intensiva sea más efectiva que la terapia intensiva en comparación con la mejor atención de apoyo, la calidad general de la evidencia para esta recomendación es moderada.

Esta recomendación también otorga gran importancia a la probabilidad de que la mayoría de los pacientes opten por que se les ofrezca la terapia y a que valoren mucho los posibles beneficios de la terapia. Se consideró que los posibles daños y la carga eran pequeños. Esta recomendación se aplica a los pacientes que son candidatos tanto para la terapia antileucémica intensiva como para la menos intensiva.

Este metanálisis confirma lo que indica la experiencia clínica: el tratamiento quimioterapéutico intensivo y menos intensivo de la leucemia mieloide aguda en pacientes mayores tiene una ventaja en la supervivencia general sobre el mejor tratamiento de apoyo.

[Saltar al contenido principal](#)

Esta ventaja en la supervivencia se acompaña de un mayor riesgo de eventos adversos, como neutropenia febril, neumonía y duración de la hospitalización con el tratamiento, aunque la magnitud de estos daños es pequeña. Además, la investigación sobre

los resultados de salud, aunque muy limitada, indica que los pacientes prefieren la oportunidad de alcanzar la RC o la curación y optan por buscar tratamiento a pesar de los riesgos de morbilidad y mortalidad relacionados con el tratamiento.

La decisión de iniciar un tratamiento en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda debe tomarse solo después de una cuidadosa consideración de los valores individuales del paciente, la disponibilidad de recursos y el contexto clínico para el tratamiento. Sin embargo, con el criterio del médico, el equilibrio de estas consideraciones inclina la balanza para que los médicos consideren cómodamente el tratamiento en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda independientemente de la edad o vulnerabilidad, y el equilibrio entre riesgo y beneficio cambia en consecuencia en los extremos de edad y fragilidad.

Estas recomendaciones se basan en evidencia a menudo limitada e incierta. Aunque los datos disponibles mostraron que la preferencia del paciente y la perspectiva clínica coincidían, existe una clara necesidad de realizar más investigaciones sobre los resultados informados por los pacientes. Aunque el panel consideró que el costo de la atención médica era un factor y un resultado importantes, los análisis carecían de información sobre cualquier análisis de costos de atención médica tanto para el tratamiento como para los mejores cuidados de apoyo debido a la falta de datos disponibles. A medida que surgen nuevas opciones de tratamiento para pacientes mayores con LMA, es imperativo que los análisis de costos rigurosos acompañen el desarrollo de nuevos ensayos clínicos.

¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada considerados candidatos para terapia antileucémica deberían recibir una terapia antileucémica intensiva en lugar de una terapia antileucémica menos intensiva?

Recomendación 2

Para los adultos mayores con LMA recién diagnosticada considerados candidatos para una terapia antileucémica intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* una terapia antileucémica intensiva en lugar de una terapia antileucémica menos intensiva (recomendación condicional basada en baja certeza ⊕⊕○○).

[Saltar al contenido](#)

Resumen de la evidencia.

Hubo 20 estudios que abordaron esta pregunta, informados en 21 publicaciones, ^{54,62,64,76,80,90,92,101'104'121-132} la mayoría de los cuales fueron observacionales. ^{54,62,64,76,80,90,92,101'104'121-132} Un estudio fue un RCT ⁶⁴ en el que los pacientes en el brazo de atención estándar fueron preseleccionados por sus médicos para recibir terapia intensiva (inducción), terapia menos intensiva o mejor atención de apoyo, vs. terapia menos intensiva con azacitidina. Para este estudio, para los resultados en los que los investigadores presentaron datos que comparaban la terapia intensiva con la azacitidina entre pacientes preseleccionados para la terapia intensiva, usamos esto como datos de RCT. Para los resultados en los que se combinaron todos los estándares de atención, usamos datos como observacionales. Los estudios proporcionaron datos sobre mortalidad, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, eventos adversos graves y hospitalización. El marco de EtD para esta recomendación está disponible en línea en <https://guidelines.grade.pro.org/profile/ccZbiHTtIRU>.

Beneficios.

Evidencia de muy baja calidad sugiere que los pacientes que reciben terapia antileucémica intensiva pueden tener menor riesgo de muerte que aquellos que reciben terapia antileucémica menos intensiva, a lo largo del tiempo (HR, 0,78; intervalo de confianza del 95%, 0,69-0,89). ^{62,80,90,101,104,121,124,125,129,132} Evidencia de muy baja calidad sugiere que el riesgo de muerte también puede disminuir a 1 año (riesgo relativo, 0,93; intervalo de confianza del 95%, 0,85-1,01). ^{54,62,76,90,92,104,121'123'127-129'132} Evidencia de baja calidad sugiere la probabilidad de que los pacientes que reciben terapia antileucémica intensiva tengan 6,6 veces más probabilidades de recibir un TPH alogénico que aquellos que reciben terapia antileucémica menos intensiva (riesgo relativo, 6,65; intervalo de confianza del 95%, 4,13-10,71). Evidencia de muy baja calidad sugiere que, contrariamente a la intuición, aquellos que reciben terapia antileucémica más intensiva pueden tener menos probabilidades de tener neumonía (RR, 0,25; intervalo de confianza del 95%, 0,06-0,98) que aquellos que reciben terapia menos intensiva, hasta 2 años. ⁶⁴

El panel se vio limitado por la falta de datos aleatorios que abordaran esta cuestión crítica de si los pacientes mayores considerados **Salto al contenido principal** quimioterapia realmente tienen resultados superiores a los de pacientes similares que reciben una terapia menos intensiva. Históricamente, el tratamiento de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda implicaba una determinación

subjetiva de si un paciente era considerado apto para la quimioterapia intensiva y, si se consideraba que el paciente era apto, la recomendación generalmente era proceder con la quimioterapia intensiva.

Aunque la aptitud física sigue siendo un factor importante que impulsa las recomendaciones iniciales de tratamiento, la consideración de la quimioterapia intensiva en lugar de un régimen menos intensivo incluye una evaluación más holística del régimen de inducción más apropiado y está impulsada por la evaluación del médico de la enfermedad y las características del paciente y por un análisis de los objetivos del paciente en el contexto de los resultados previstos con cada enfoque de tratamiento. Por ejemplo, a los pacientes con ciertas características moleculares adversas, como una mutación *TP53*, es posible que no se les ofrezca quimioterapia intensiva porque los médicos que los tratan creen que no es probable que los beneficie más que los enfoques menos intensivos, como los agentes hipometilantes.¹³³ Aunque quienes reciben una terapia antileucémica más intensiva tienen más probabilidades de proceder con el trasplante de células madre que quienes reciben una terapia menos intensiva, la diferencia puede deberse a factores que influyen en la decisión sobre el tratamiento inicial en lugar de una mayor tasa de éxito con la quimioterapia intensiva, aunque es muy posible que una mayor eficacia (p. ej., remisión) que permita el trasplante.

Los enfoques terapéuticos recientemente aprobados, incluidos los agentes hipometilantes combinados con venetoclax, así como las terapias dirigidas, pueden aumentar la eficacia de las terapias menos intensivas (pero también pueden aumentar su intensidad) y, por lo tanto, obligar a reexaminar esta cuestión.¹³⁴ La aparentemente paradójica tasa de mortalidad más baja, los eventos adversos acumulados más bajos y las tasas de neumonía más bajas con quimioterapia intensiva de un estudio pueden deberse a un retorno más común, más rápido o más completo a la hematopoyesis normal que el que se logró con terapias no intensivas disponibles anteriormente (pero no necesariamente en la actualidad).

Daños y cargas.

Evidencias de muy baja calidad sugieren que los pacientes que reciben terapia antileucémica intensiva pueden tener más probabilidades de experimentar eventos adversos emergentes del tratamiento, particularmente durante la fase de inducción de la terapia (RR, 1,34; intervalo de confianza del 95%, 1,03-1,75),⁷⁹ y de estar hospitalizados por más tiempo (diferencia media, 6,84 días; intervalo de confianza del 95%, 3,44-10,24)⁷⁶ que los pacientes que reciben terapia antileucémica menos intensiva. Los pacientes

[Saltar al contenido principal](#)

que reciben terapia antileucémica intensiva deben recibirla en el hospital, lo que es una carga para los pacientes y el sistema en comparación con la terapia antileucémica menos intensiva.

En la medida en que la quimioterapia no intensiva se pueda administrar con mayor frecuencia en el ámbito ambulatorio, se espera que la quimioterapia intensiva, con su mielosupresión y toxicidad gastrointestinal concomitantes que requieren hospitalización, conduzca a un período más prolongado en el hospital. Además, muchos pacientes que reciben quimioterapia no intensiva no serían considerados candidatos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en función de los objetivos personales de atención. Sin embargo, la exposición a la quimioterapia intensiva tiende a ser breve en comparación con los ciclos indefinidamente repetitivos de la terapia no intensiva. Tal terapia continua puede ser difícil de tolerar para los pacientes psicológica, física y económicamente.

Otros criterios y consideraciones de EtD.

Hubo 3 estudios que abordaron los valores y preferencias de los pacientes con respecto a los resultados de interés.^{116,119,120} Estos mostraron que los pacientes le dieron un alto valor a lograr la RC (mediana del estado de salud, 0,70, en una escala de 0 a 1, donde 0 es muerto y 1 es totalmente sano)¹¹⁵ y consideran la recaída un resultado con un valor negativo (el estado de salud y la utilidad variaron de 0,10 a 0,50 en los estudios).^{116,119,120} Hubo 3 estudios que proporcionaron evidencia con respecto a los costos^{54,135,136} y 1 que proporcionó evidencia relevante para la equidad.¹³⁷ Debido a que estos 2 factores no tuvieron una influencia importante en la recomendación, sus resultados se presentan solo en el EtD.

El panel aprecia el valor que los pacientes le dan al logro de la remisión. Sin embargo, también reconocemos que parte del peso que los pacientes le dan a estos resultados se debe a cómo se les informa sobre su enfermedad y lo que se puede lograr con el tratamiento. A medida que aumentan nuestras opciones de tratamiento, las conversaciones con los pacientes y la educación que se les da están cambiando. Recomendamos que, a medida que se evalúen nuevos tratamientos, se estudien los resultados informados por los pacientes, la calidad de vida y la evaluación de los objetivos y preferencias de los pacientes.

[Saltar al contenido principal](#)

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación.

El panel determinó que puede haber un beneficio neto de la terapia antileucémica intensiva sobre la terapia antileucémica menos intensiva en adultos mayores con LMA que son candidatos a terapia antileucémica intensiva. Esta recomendación otorga un alto valor a los posibles beneficios de la terapia antileucémica intensiva sobre la menos intensiva. Si bien hay evidencia de baja a muy baja calidad de tales beneficios, no hay evidencia de mayor calidad de que la terapia antileucémica menos intensiva resulte en mejores resultados de salud. Si bien es probable que los valores y las preferencias varíen, es probable que la mayoría de los pacientes valoren los beneficios inciertos más que los daños inciertos. La terapia antileucémica intensiva es una opción que probablemente sea aceptable para las partes interesadas donde se pueda implementar. Los costos no influyeron en esta recomendación.

La evidencia incluye pacientes con pronóstico intermedio y malo. Debido a la forma en que se informan los estudios, no pudimos separar estos subgrupos. Aunque a nivel de estudio no parece haber diferencias en los resultados entre ellos, el panel cree que los estudios que exploran esta cuestión a nivel de paciente (ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales con análisis de subgrupos adecuados y revisiones sistemáticas con datos de pacientes individuales) pueden ayudar a informar esta cuestión cuando se revisen y actualicen estas recomendaciones.

Por último, el grupo de expertos consideró firmemente que el uso de terapias combinadas potencialmente más eficaces que pueden ser menos intensivas que la terapia citotóxica tradicional "3 + 7", en particular las basadas en la adición de venetoclax, podría alterar estas conclusiones. Sin embargo, actualmente no se dispone de datos aleatorizados que respalden esta afirmación, y la adición de nuevos agentes puede aumentar la toxicidad de las denominadas terapias no intensivas. El grupo de expertos abogó por que las futuras prioridades de investigación se centren en una mejor determinación de la "aptitud" para la quimioterapia intensiva, ya que el grupo de expertos no pudo definir claramente una población de pacientes "no apta" para la quimioterapia intensiva, a pesar de los modelos que se han desarrollado para ayudar en esta determinación.

[Saltar al contenido principal](#) *¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que logran la remisión después de al menos un ciclo de terapia antileucémica intensiva deben recibir terapia posterior a la remisión en lugar de ninguna terapia adicional?*

Recomendación 3

En el caso de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que alcanzan la remisión después de al menos un ciclo de terapia antileucémica intensiva y que no son candidatos para un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, el panel de directrices de la ASH *sugiere* una terapia posterior a la remisión en lugar de ninguna terapia adicional (recomendación condicional basada en una baja certeza en la evidencia de los efectos $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$). **Observaciones:** En algunos entornos, los pacientes pueden recibir 2 ciclos de terapia antileucémica intensiva incluso si alcanzan la remisión después del primero. En esos entornos, el panel consideró que el segundo ciclo de terapia intensiva es una terapia posterior a la remisión.

Resumen de la evidencia.

Doce estudios que abordaron diferentes estrategias de terapia posterior a la remisión brindaron información para responder a esta pregunta.

En dos estudios, los investigadores compararon la ausencia de terapia de posremisión con un ciclo de terapia de consolidación (perfil de evidencia 1). Uno fue un ensayo clínico aleatorizado en el que los investigadores informaron la mortalidad y el tiempo hasta la recurrencia en 297 participantes,¹³⁸ y otro fue un estudio observacional en el que los investigadores informaron el tiempo hasta la recurrencia en 132 participantes.¹³⁹

En un estudio observacional, los investigadores informaron los resultados de 48 pacientes que recibieron 1 ciclo de consolidación más 1 ciclo de terapia de posremisión con gemtuzumab ozogamicina o 1 ciclo de terapia de consolidación más TPH autólogo (auto-TPH; perfil de evidencia 2).¹⁴⁰

En 4 estudios, 3 ECA con 258 participantes^{70,141,142} y 1 estudio observacional con 126 pacientes,¹⁰⁶ investigadores compararon la mortalidad y el tiempo hasta la recurrencia entre pacientes que recibieron 2 ciclos de terapia de consolidación y pacientes que recibieron 1 ciclo (perfil de evidencia 3).

[Saltar al contenido principal](#)

En un ensayo clínico aleatorizado, los investigadores compararon los resultados de 6 ciclos de terapia ambulatoria de posremisión frente a los de 1 ciclo de terapia de consolidación en 164 participantes (perfil de evidencia 4). ⁶⁶

En un ensayo clínico aleatorizado, los investigadores compararon 3 ciclos de terapia de posremisión con 2 ciclos de consolidación más auto-TCMH en 25 participantes (perfil de evidencia 5). ¹⁴³

En un ensayo clínico aleatorizado, los investigadores compararon tres ciclos de terapia de posremisión con gemtuzumab ozogamicina frente a ninguna terapia en 232 participantes (perfil de evidencia 6). ¹⁴⁴

En dos estudios observacionales, los investigadores compararon el auto-TCMH con ninguna terapia en 503 pacientes (perfil de evidencia 7). ^{145,146}

El marco EtD para esta recomendación está disponible en línea en <https://guidelines.gradeapro.org/profile/YvrJkjrZFzs>.

Beneficios.

Los pacientes que reciben más terapia post-remisión parecen tener mejores resultados que los pacientes que reciben menos terapia post-remisión.

Hay evidencia de calidad moderada de que los pacientes que reciben 1 ciclo de consolidación tienen menor mortalidad (RR, 0,96; intervalo de confianza del 95%, 0,89-1,03), tienen un tiempo de supervivencia más largo en una mediana de 3 meses y un tiempo más largo hasta la recurrencia en una mediana de 1 mes que los pacientes que no reciben consolidación. ¹³⁸

Evidencias de baja calidad sugieren que los pacientes que reciben 6 meses de terapia ambulatoria de posremisión de dosis baja pueden tener 0,63 veces más riesgo de morir (intervalo de confianza del 95%, 0,64-1,07) y evidencias de calidad moderada de significación marginal sugieren que tienen 0,66 veces más riesgo de recurrencia (intervalo de confianza del 95%, 0,44-1) que las personas que reciben 1 ciclo de terapia intensiva de consolidación para pacientes hospitalizados. También hay evidencia de calidad

[Saltar al contenido principal](#)

moderada de que el riesgo de neutropenia febril es menor con 6 ciclos de terapia ambulatoria de posremisión de dosis baja (RR, 0,39; intervalo de confianza del 95%, 0,30-0,52).⁶⁶

La evidencia de baja calidad sugiere que los pacientes que no reciben terapia posremisión pueden tener mayor mortalidad que aquellos que reciben 3 ciclos de gemtuzumab ozogamicina (RR, 1,05; intervalo de confianza del 95%, 0,89-1,24).¹⁴⁴

Evidencia de muy baja calidad sugiere que los pacientes que no reciben terapia de consolidación pueden tener un mayor riesgo de muerte (RR, 1,75; intervalo de confianza del 95%, 0,96-3,20) y un mayor riesgo de recurrencia (RR, 2,24) que los pacientes que reciben auto-TCMH.^{145,146}

Aunque los datos demuestran que la terapia de posremisión tiene un beneficio modesto para los pacientes mayores que logran una RC después de una quimioterapia de inducción intensiva, aún queda por determinar cuál es la mejor estrategia de posremisión, en términos tanto del régimen de quimioterapia como de la duración del tratamiento. El uso del trasplante alogénico de células hematopoyéticas como terapia curativa de posremisión en pacientes mayores ha aumentado con el desarrollo de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, pero ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado esta modalidad de tratamiento con la quimioterapia en adultos mayores. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento se utiliza en una minoría de pacientes, mientras que la mayoría de los pacientes mayores reciben quimioterapia o ningún tratamiento de posremisión, lo que deja abierta la cuestión de la eficacia relativa. La mayor parte de los esfuerzos de investigación hasta la fecha relacionados con adultos mayores con LMA se han dirigido a mejorar la estrategia de inducción y a la identificación de nuevos agentes y su adición a la terapia de baja o alta intensidad. El panel considera que es una prioridad y una oportunidad diseñar y realizar ensayos clínicos que identifiquen la mejor estrategia o estrategias de posremisión.

Daños y cargas.

[Saltar al contenido principal](#)

Evidencias de muy baja calidad sugieren la posibilidad de mayores daños con más terapia posterior a la remisión que con menos terapia posterior a la remisión. Además, los pacientes que reciben más terapia posterior a la remisión tienen la carga adicional de dichas terapias.

El panel recomienda que además de las discusiones con los pacientes sobre la prolongación de la supervivencia y la mortalidad relacionada con el tratamiento asociada con cualquier modalidad posterior a la remisión, las decisiones sobre el tratamiento posterior a la remisión deben incluir las expectativas del paciente en relación con la intensidad de la terapia posterior a la remisión, las circunstancias sociales del paciente, el impacto en la calidad de vida del paciente y la disponibilidad de apoyo familiar.

Otros criterios y consideraciones de EtD.

Tres estudios abordaron los valores y preferencias de los pacientes con respecto a los resultados de interés. Estos mostraron que los pacientes otorgaban un alto valor a estar en RC (utilidad, 0,88, en una escala de 0 a 1, donde 0 es muerto y 1 es totalmente sano)¹²⁰ y consideran la recaída un resultado con un valor negativo (el estado de salud y la utilidad variaron de 0,10 a 0,50 en los estudios).^{116,119,120} En 2 de estos estudios, los investigadores también exploraron cómo los pacientes aceptan la terapia posterior a la remisión e informaron que el estado de salud medio atribuido a la terapia de consolidación varió de 0,47 a 0,70.^{116,119} No hubo evidencia de investigación sobre los costos y la viabilidad.

Los datos respaldan el valor que los pacientes otorgan a la consecución de la RC y demuestran la angustia asociada con el riesgo de recaída de la enfermedad. El panel concluyó que la terapia de posremisión es un enfoque terapéutico beneficioso y que probablemente sea aceptable para los pacientes, sus familias y los proveedores de atención médica.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación.

El panel determinó que puede haber un beneficio de la terapia posterior a la remisión en comparación con la ausencia de terapia adicional en adultos mayores con LMA que alcanzan la remisión después de al menos un solo ciclo de terapia antileucémica intensiva y que no son candidatos para el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. El panel reconoció que la evidencia no es suficiente para hacer una recomendación para un número específico de ciclos más allá de 1 ciclo. Es probable que haya poca variabilidad entre los pacientes en cuanto al valor de la supervivencia prolongada y la permanencia en remisión durante un tiempo más prolongado. Es probable que la terapia posterior a la remisión sea aceptada por todas las partes interesadas. El panel también reconoció que la terapia de mantenimiento con un agente hipometilante puede ser una alternativa o una mejora con

[Saltar al contenido principal](#)

respecto a la terapia de consolidación tradicional, según un estudio aleatorizado reciente que muestra una ventaja de supervivencia con un agente hipometilante de mantenimiento después de una quimioterapia de inducción intensiva.¹⁴⁷

El panel destacó la necesidad insatisfecha de una investigación prospectiva y estandarizada bien realizada para fundamentar esta recomendación. La definición de “posremisión” y los regímenes de terapia varían considerablemente según los entornos, lo que se reflejó en los estudios utilizados para fundamentar esta recomendación. Además, a medida que se introducen terapias novedosas en el tratamiento de primera línea de los pacientes mayores con LMA, se debe considerar el uso de dichos agentes más allá de la inducción de la remisión. De particular importancia serán los estudios para determinar el valor comparativo de dichas terapias, tanto dentro como entre poblaciones específicas de pacientes.

¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda considerados apropiados para la terapia antileucémica pero no para la terapia antileucémica intensiva deben recibir gemtuzumab ozogamicina, citarabina en dosis baja, azacitidina, decitabina durante 5 días o decitabina durante 10 días como monoterapia o en combinación?

Recomendación 4a

Para los adultos mayores con leucemia mieloide aguda considerados apropiados para la terapia antileucémica pero no para la terapia antileucémica intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* usar cualquiera de las opciones al elegir entre la monoterapia con agente hipometilante y la monoterapia con citarabina en dosis bajas (recomendación condicional basada en una certeza moderada en la evidencia de los efectos ⊕⊕⊕○).

Recomendación 4b

Para adultos mayores con LMA considerados apropiados para terapia antileucémica (como agentes hipometilantes [azacitidina y decitabina] o citarabina en dosis bajas) pero no para terapia antileucémica intensiva, el panel de pautas de ASH *sugiere* usar monoterapia con 1 de estos medicamentos en lugar de una combinación de 1 de estos medicamentos con otros agentes (recomendación condicional basada en baja certeza en la evidencia de efectos ⊕⊕○○). **Observaciones:** Para pacientes que

[Saltar al cont](#)

eligen terapia combinada, los agentes para los cuales hay evidencia de efectividad son citarabina en dosis bajas en combinación con glasdegib, según un ensayo aleatorizado pequeño, y agentes hipometilantes en combinación con venetoclax, según datos prometedores de fase 2 e informes preliminares de una mejora significativa en SG y CR/CR con recuperación de recuento incompleta (CRi) en un ensayo aleatorizado.

Resumen de la evidencia.

Veinte estudios^{64,96,101,122,125}, ¹³⁰, ¹⁴⁸⁻¹⁶⁸ informaron esta pregunta de recomendación. Para la Recomendación 4a, 3 ECA proporcionaron evidencia para la comparación entre la monoterapia con azacitidina y la monoterapia con citarabina en dosis bajas, ^{64,101,130} y 1 ECA¹⁵⁶ y 1 estudio observacional¹⁵⁵ compararon los efectos de la monoterapia con citarabina en dosis bajas con los efectos de la monoterapia con decitabina. Además, hubo 1 estudio observacional que comparó los efectos de la monoterapia con citarabina en dosis bajas y uno de los agentes hipometilantes.⁹⁶ Dentro de la categoría de agentes hipometilantes, 3 estudios observacionales compararon los efectos de la monoterapia con decitabina y la monoterapia con azacitidina.^{153,159,162} No encontramos ningún dato aleatorizado que comparara la monoterapia con decitabina de 5 y 10 días que cumpliera los criterios de inclusión (aunque un estudio de 71 pacientes¹⁶⁹ sometidos a aleatorización bayesiana a monoterapia con decitabina de 5 o 10 días mostró tasas de respuesta general y SG similares) y, por lo tanto, no pudimos hacer recomendaciones formales sobre estos 2 regímenes de decitabina. De manera similar, aunque hubo algunos datos que sugirieron la superioridad de la azacitidina sobre la decitabina, no encontramos una diferencia convincente entre los 2 fármacos, y el panel no recomienda un fármaco sobre el otro.

Para la Recomendación 4b, 6 ECA compararon la monoterapia con citarabina en dosis bajas con la combinación con citarabina en dosis bajas,¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ ^{152,154,161} 3 ECA compararon los efectos de la monoterapia con azacitidina con los de las combinaciones con azacitidina^{151,157,158} y 1 ECA comparó los efectos de la monoterapia con decitabina con una combinación con decitabina.¹⁶⁰

Además, 1 estudio observacional comparó los efectos de la combinación con citarabina en dosis bajas y agentes hipometilantes.¹²²

[Saltar al contenido principal](#)

Los marcos EtD para estas recomendaciones están disponibles en línea en <https://guidelines.gradeapro.org/profile/iwpSkokb6O4> y <https://guidelines.gradeapro.org/profile/53Ky1kep1dl>.

Beneficios.

Los perfiles de evidencia presentan resultados detallados sobre cómo cada una de las intervenciones se compara con otras. Aquí, nos centramos en los beneficios relevantes para las comparaciones para las cuales se hicieron recomendaciones. Cuando se compara la monoterapia con azacitidina con la monoterapia con citarabina en dosis bajas, los pacientes que reciben monoterapia con azacitidina probablemente tienen un menor riesgo de muerte a lo largo del tiempo (HR, 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,63-1,04) ^{64,103} y un menor riesgo de muerte a los 2 años (riesgo relativo, 0,78; intervalo de confianza del 95%, 0,64-0,94) (evidencia de calidad moderada). El panel consideró que estos beneficios potenciales, en particular cuando se considera la muerte a lo largo del tiempo, son mínimos. Cuando se compara la monoterapia con citarabina en dosis bajas con una combinación de citarabina en dosis bajas, los pacientes que recibieron citarabina en dosis bajas pueden tener un menor riesgo de neutropenia febril (riesgo relativo, 0,51; intervalo de confianza del 95%, 0,25-1,03) (evidencia de baja calidad). ^{150,154,161} El panel consideró que estos beneficios eran pequeños en el contexto de combinaciones en gran medida infructuosas.

Aunque el panel consideró que los agentes hipometilantes y la citarabina en dosis bajas están a la par entre sí, existen ciertas situaciones clínicas que podrían favorecer el uso de uno de los agentes. Para los pacientes con biología de la enfermedad adversa, incluido un cariotipo complejo, antecedentes de síndromes mielodisplásicos y mutaciones *de TP53*, se favorecen los agentes hipometilantes, ya que la eficacia clínica de estos agentes se considera agnóstica a los subtipos biológicos adversos de LMA. La LMA con biología adversa se considera resistente a la quimioterapia, lo que hace que la citarabina en dosis bajas sea menos favorecida. De manera similar, los pacientes con una exposición reciente a agentes hipometilantes como tratamiento de afecciones hematológicas previas no es probable que respondan a la inducción con otro agente hipometilante, y la citarabina se puede considerar en esta situación, aunque faltan datos rigurosos que respalden este enfoque. ¹⁷⁰

En lo que respecta a las terapias combinadas, las terapias combinadas basadas en citarabina en dosis bajas no han demostrado en gran medida un beneficio importante en comparación con la monoterapia con citarabina en dosis bajas, y las combinaciones no deben utilizarse a menos que exista evidencia a través de datos aleatorizados de grandes ensayos de fase 3 que respalden su uso. Los informes preliminares del ensayo de fase 3 VIALE-C, en el que los pacientes con LMA considerados no elegibles para quimioterapia intensiva fueron asignados aleatoriamente a citarabina en dosis bajas frente a citarabina en dosis bajas y venetoclax,

[Saltar al contenido principal](#)

no muestran diferencias en la supervivencia para la combinación frente a la monoterapia (una mediana de 7,2 meses frente a 4,1 meses, $P = 0,11$). La combinación de citarabina en dosis bajas y glasdegib se probó en un estudio aleatorizado de fase 2, con una ventaja de supervivencia para la combinación. Sin embargo, el número relativamente pequeño de pacientes inscritos en el estudio dificulta la generalización de estos datos. En el caso de las combinaciones basadas en agentes hipometilantes, los datos convincentes que muestran altas tasas de respuesta en los ensayos de fase temprana de venetoclax combinado con agentes hipometilantes han llevado a una adopción generalizada de este régimen. Los informes preliminares del estudio de fase 3 VIALE-A, en el que los pacientes con LMA considerados no aptos para quimioterapia intensiva fueron asignados aleatoriamente a azacitidina frente a azacitidina y venetoclax, informan una CR/CRi y una ventaja de SG para la combinación (aunque no se han publicado datos al momento de esta publicación). Estas pautas se actualizarán cuando se informen formalmente los datos de los ensayos de fase 3. Gemtuzumab ozogamicina ha sido aprobada como monoterapia en pacientes mayores con LMA. Sin embargo, no hay datos aleatorizados que la comparen con otros regímenes de monoterapia. La eficacia de gemtuzumab ozogamicina también es limitada para pacientes con biología adversa de la enfermedad.

Daños y cargas.

Hubo evidencia de calidad moderada que sugiere la probabilidad de que no existan diferencias importantes en los daños entre la monoterapia con azacitidina y la monoterapia con citarabina en dosis bajas. Hubo evidencia de alta calidad de que la monoterapia con decitabina produce un mayor riesgo de neutropenia que la monoterapia con citarabina en dosis bajas (riesgo relativo, 1,61; intervalo de confianza del 95%, 1,16-2,27) y evidencia de calidad moderada de que probablemente produce un mayor riesgo de neutropenia febril (riesgo relativo, 1,30; intervalo de confianza del 95%, 0,96-1,75).

En relación con la recomendación 4a, el grupo de expertos no encontró ningún daño en la elección de un régimen en lugar del otro y sugiere que las decisiones de tratamiento se deben basar en la biología de la enfermedad y otros factores, como se analiza en las secciones anteriores y siguientes. En cuanto a la recomendación 4b, la mayoría de los datos no favorecieron las terapias combinadas en lugar de la monoterapia, en gran medida debido a la eficacia similar y al potencial de mayor toxicidad.

[Saltar al contenido principal](#)

Otros criterios y consideraciones de EtD.

Para la comparación entre la monoterapia con azacitidina y la monoterapia con citarabina en dosis bajas, el panel discutió la implementación y administración de los fármacos. Hubo acuerdo en que existe variación regional, siendo más difícil acceder a los agentes hipometilantes en algunos entornos pero no en otros, dado que deben administrarse en centros oncológicos. El panel también discutió que la vía de administración de citarabina en dosis bajas puede ser la preferida por algunos pacientes, pero no hay evidencia convincente de que este sea el caso. Es probable que la citarabina en dosis bajas sea menos costosa; sin embargo, este factor no tuvo una influencia importante en la recomendación.

Para la comparación entre monoterapias y combinaciones, el panel discutió los costos asociados con la administración de 2 medicamentos (en el caso de combinaciones) en lugar de solo 1 (en el caso de monoterapias) al considerar la falta de evidencia convincente de beneficios importantes en los resultados de salud basados en datos aleatorizados. El panel también discutió la idea de que la aceptabilidad de las terapias combinadas puede variar entre médicos y pacientes y cómo varios factores, incluida la edad, la biología de la enfermedad y las comorbilidades médicas, pueden desempeñar un papel en esta toma de decisiones. Aunque los datos publicados de estudios de fase 2 no aleatorizados sobre combinaciones basadas en venetoclax son alentadores, los datos de supervivencia a largo plazo en un entorno aleatorizado aún no están disponibles y podrían tener un impacto en estas recomendaciones en el futuro.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación.

El grupo de expertos concluyó que no hay pruebas suficientes de que haya beneficios importantes en la elección entre agentes hipometilantes y citarabina en dosis bajas. Además, la recomendación condicional para cualquiera de las opciones reconoce que es probable que las cuestiones relacionadas con la biología de la enfermedad, los valores y preferencias de los pacientes, la aceptabilidad y la viabilidad varíen de manera importante en distintos entornos y que el equilibrio de posibles consecuencias deseables e indeseables no favorece a ninguno de los dos enfoques de tratamiento.

[Saltar al contenido principal](#)

El panel concluyó que no hay evidencia suficiente de que agregar un agente secundario a cualquiera de las monoterapias resulte en un beneficio importante y que la toxicidad y el costo deben ser sopesados cuando se consideran regímenes combinados. Sin embargo, se pueden considerar 2 regímenes para terapias combinadas. Aunque la citarabina en dosis bajas combinada con

glasdegib demostró un beneficio moderado en la supervivencia en comparación con la monoterapia con citarabina en dosis bajas, la tasa de RC inesperadamente baja en el grupo de control, además de los costos adicionales, deben considerarse frente a los beneficios potenciales. Las combinaciones de venetoclax también han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. para el tratamiento de adultos mayores con LMA. El panel no consideró estos datos en profundidad como parte de las recomendaciones, porque los resultados de los ensayos aleatorizados en curso, con una consideración más profunda de las toxicidades y los beneficios, aún están pendientes (azacitidina, ensayo clínico NCT02993523; citarabina, ensayo clínico NCT03069352). El panel destacó la necesidad de contar con datos aleatorios adicionales sobre enfoques menos intensivos para el tratamiento de pacientes mayores con LMA, en particular para combinaciones que incluyen agentes dirigidos a anomalías genéticas específicas.

¿Deben los adultos mayores con LMA que recibieron una terapia antileucémica menos intensiva y lograron una respuesta continuar la terapia indefinidamente hasta la progresión/toxicidad o recibir terapia durante un número finito de ciclos?

Recomendación 5

Para los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que logran una respuesta después de recibir una terapia menos intensiva, el panel de directrices de la ASH *sugiere* continuar la terapia indefinidamente hasta la progresión o una toxicidad inaceptable por sobre la interrupción de la terapia (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia de los efectos ⊕○○○).

Resumen de la evidencia.

No encontramos estudios comparativos que abordaran esta cuestión en adultos mayores con leucemia mieloide aguda. El panel utilizó dos fuentes de evidencia indirecta para fundamentar los juicios sobre los efectos deseables e indeseables. En primer lugar, dos ECA compararon los resultados de los pacientes que recibieron una terapia antileucémica menos intensiva con los de los pacientes que recibieron atención convencional, incluida la mejor atención de apoyo.^{64,101} En ambos estudios, los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de azacitidina durante 7 días consecutivos (cada ciclo fue de 28 días). Los investigadores no describen

[Saltar al contenido principal](#)

cuántos pacientes lograron una respuesta después de un número específico de ciclos (y, por lo tanto, no pudimos determinar cuántos ciclos más allá de la respuesta recibieron los pacientes) e informan solo que, en general, el 27,8% de los pacientes lograron una respuesta hematológica (CR o CRi) en un estudio ⁶⁴ y el 18% lo hicieron en el otro estudio. ¹⁰¹

En segundo lugar, realizamos una encuesta entre los miembros del panel para recopilar sistemáticamente sus experiencias. La encuesta se basó en los mejores recuerdos de las experiencias de los panelistas porque no fue posible recopilar información de los registros clínicos debido a los plazos para el desarrollo de estas directrices. El marco EtD para esta recomendación está disponible en línea en https://guidelines.gradeapro.org/profile/HUZFFv_yyDU.

Beneficios.

Según la recopilación sistemática de la experiencia de los miembros del panel, hay evidencia de muy baja certeza de que continuar la terapia indefinidamente pueda resultar en una supervivencia más prolongada y respuestas sostenidas. Se estimó que la diferencia era de aproximadamente el 10 % en la supervivencia hasta los 2 años. El panel consideró que la magnitud de estos beneficios era moderada.

Ningún estudio ha demostrado prospectivamente que continuar con una terapia menos intensiva más allá de la mejor respuesta ad infinitum proporcione una ventaja en términos de supervivencia o calidad de vida en comparación con la interrupción de la terapia en un momento determinado después de la mejor respuesta. Sin embargo, continuar con una terapia menos intensiva más allá de la mejor respuesta se ha convertido en un estándar de facto de atención, basado en el diseño de ensayos clínicos en adultos mayores con LMA, en los que se apoya esta práctica, la naturaleza no curativa de estos agentes y la experiencia personal de los proveedores. De manera anecdótica, en el caso de los pacientes en los que se interrumpió la terapia menos intensiva después de la RC, se produjo una recaída poco después y la reinstitución de la misma terapia menos intensiva no tuvo éxito en lograr la RC. Una encuesta entre los miembros del panel reforzó estos hechos, ya que casi el 100% de los miembros informaron que continuaron la terapia hasta la progresión o la toxicidad.

Daños y cargas.

La recopilación de experiencias de los miembros del panel sugirió proporciones similares de pacientes y cuidadores que se percibe que experimentan una carga aceptable al continuar el tratamiento.

El panel decidió que el beneficio potencial de continuar la terapia más allá de la mejor respuesta era suficiente para justificar las toxicidades adicionales, los costos y la carga para el paciente y el proveedor asociados con la terapia adicional. Sin embargo, el panel reconoció que las posibles consecuencias de continuar la terapia no eran completamente descartables, estimando en una encuesta a los miembros del panel que el 30% de los pacientes tendrían una mala calidad de vida y el 48% de los cuidadores tendrían una carga inaceptable si la terapia continuaba indefinidamente o era finita, e instó a realizar más estudios prospectivos sobre el valor de continuar la terapia que incluirían estos criterios de valoración.

Otros criterios y consideraciones de EtD.

No hay evidencia de investigación sobre los valores y preferencias de los pacientes y su aceptabilidad. El panel percibió que la mayoría de los pacientes no le dan un gran valor a la carga del tratamiento y se preocupan más por los posibles beneficios para la supervivencia. Hay evidencia de investigación limitada sobre los costos, los recursos y la relación costo-efectividad específicos de la leucemia mieloide aguda en adultos mayores. El panel discutió las posibles necesidades de recursos y cómo es más probable que continuar el tratamiento resulte en más costos que suspenderlo. Continuar el tratamiento es probablemente factible, como se observó en los regímenes que los investigadores dieron a los pacientes en los ensayos clínicos que han investigado los efectos de la terapia antileucémica menos intensiva frente a la mejor atención de apoyo^{1,2} y en la encuesta completada por los miembros del panel, que mostró que todos ellos usan esta opción la mayor parte del tiempo.

Los datos indirectos respaldan el valor que los pacientes otorgan a una mejor supervivencia general, que supera incluso las toxicidades moderadas de la terapia. El panel consideró que el uso a largo plazo de terapia no intensiva generalmente es bien tolerado y está disponible tanto en entornos comunitarios como académicos.

[Saltar al contenido principal](#)

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación.

El panel determinó que es probable que haya un beneficio neto de continuar la terapia indefinidamente hasta la progresión o toxicidad inaceptable sobre la interrupción de la terapia en adultos mayores con LMA que logran una respuesta después de recibir una terapia menos intensiva. La recomendación condicional otorga un alto valor a los posibles beneficios de supervivencia cuando la terapia se continúa indefinidamente y a la aceptabilidad de la intervención para los médicos e investigadores, quienes parecen continuar la terapia como la opción predeterminada. También otorga un valor menor a los costos moderados que probablemente resulten de continuar la terapia indefinidamente y considera que existe un equilibrio clínico en la calidad de vida y el estado funcional entre estas 2 estrategias. Es probable que los valores y las preferencias de los pacientes desempeñen un papel importante: los pacientes que probablemente acepten la carga del tratamiento probablemente se beneficiarán más de continuar la terapia que de suspenderla. Los pacientes que probablemente sean reacios a la toxicidad o a la carga del tratamiento con un beneficio incierto probablemente se beneficiarán más de suspender la terapia.

El panel destacó la necesidad de estudios comparativos prospectivos y con potencia adecuada que aborden esta cuestión. Tal estudio idealmente incluiría la aleatorización para continuar la terapia ad infinitum vs. suspender la terapia en un punto de tiempo definido más allá de la mejor respuesta (p. ej., 3 ciclos más allá de la mejor respuesta). Esta es una pregunta importante de investigación, economía de la salud, reglamentación y satisfacción del paciente, ya que ofrece la oportunidad de minimizar el tratamiento innecesario, similar a los estudios que determinan la duración de la terapia anticoagulante después de un evento tromboembólico. Hubo un acuerdo general entre los miembros del panel de que cualquier estudio retrospectivo que intente demostrar una ventaja de continuar la terapia indefinidamente hasta la progresión o toxicidad vs. suspender la terapia en un punto de tiempo finito probablemente informaría hallazgos que no son confiables y no válidos, ya que el sesgo de selección y la confusión por indicación para los sujetos incluidos en cada brazo del estudio no se pudieron controlar adecuadamente.

¿Los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica (incluidos aquellos que reciben cuidados paliativos o cuidados paliativos) deberían recibir transfusiones de glóbulos rojos, transfusiones de plaquetas o ambas, en lugar de no recibir transfusiones?

[Saltar al contenido principal](#)

Recomendación 6

En el caso de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica (incluidos los que reciben cuidados paliativos o al final de su vida), el panel de directrices de la ASH *sugiere* que se disponga de transfusiones de glóbulos rojos en lugar de no disponer de ellas (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia de los efectos). Puede haber casos raros en los que las transfusiones de plaquetas puedan ser beneficiosas en caso de sangrado, pero hay incluso menos datos que respalden esta práctica y se prevé que las transfusiones de plaquetas tendrán un papel escaso o nulo en los cuidados paliativos o al final de la vida (⊕○○○).

Resumen de la evidencia.

No encontramos estudios comparativos que abordaran esta cuestión en adultos mayores con LMA. El panel decidió utilizar evidencia indirecta, obtenida de dos revisiones sistemáticas publicadas de la literatura, ninguna de las cuales se centró en adultos mayores con LMA, para informar esta cuestión.^{163,164} La primera revisión sistemática se centró en los efectos de las transfusiones de glóbulos rojos para pacientes que reciben cuidados paliativos.¹⁶³ La edad media de los pacientes incluidos en los estudios oscilaba entre 64 y 70 años, y se especificó (solo en algunos de los estudios) que los pacientes tenían neoplasias malignas terminales o enfermedad no maligna avanzada.

La segunda revisión sistemática se centró en los efectos de las transfusiones, tanto de glóbulos rojos como de plaquetas, en pacientes con cáncer que reciben cuidados paliativos.¹⁶⁴ Los autores describieron los resultados para pacientes de todas las edades, con neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Los resultados de interés se midieron de diferentes maneras en los estudios y, por lo tanto, solo se pudieron resumir de manera narrativa. Para la mayoría de estos resultados, solo hay datos no comparativos, dado que la mayoría de los estudios incluidos en ambas revisiones sistemáticas fueron series de casos. El marco EtD para esta recomendación está disponible en línea en <https://guidelines.grade-pro.org/profile/9hbiwr14sb8>.

[Saltar al contenido principal](#)

La evidencia sobre los beneficios se obtuvo de series de casos de pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos. La evidencia de muy baja calidad sugiere que la mediana o media de supervivencia después de la transfusión puede variar de 42 días a

3 meses; sin embargo, 3 de los 4 estudios informaron un tiempo de <50 días. También hay evidencia de muy baja calidad de que las transfusiones pueden producir una mejora en las puntuaciones de bienestar. Un estudio informó un cambio de 4,2 a 5,8 y otro de 3,9 a 6,0 (medido utilizando una escala analógica visual de 10 puntos, con puntuaciones más altas reflejando un mejor bienestar). La proporción de pacientes para los que se informó una mejora en el bienestar (por los propios pacientes o los médicos) fue del 65% en un estudio y del 51,4% en otro. Finalmente, hay evidencia de muy baja calidad de que el 70% de los pacientes pueden percibir una mejora en la fatiga después de la transfusión. El panel juzgó que la magnitud de estos beneficios fue moderada.

Además de las posibles mejoras en el bienestar y la fatiga, el panel determinó que una de las razones más importantes para permitir las transfusiones a los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica es que puede ayudar a facilitar la inscripción oportuna en un centro de cuidados paliativos para los dependientes de transfusiones, ya que muchos programas de cuidados paliativos no permiten las transfusiones. Además, la falta de evidencia de que dichas transfusiones prolonguen la vida de los pacientes en esta etapa indica que, para los pacientes que experimentan beneficios en la calidad de vida, son paliativas y no están centradas en la enfermedad.

Daños y cargas.

Los estudios no midieron la carga que suponen para los pacientes y los cuidadores ni las posibles desventajas de las transfusiones. El grupo consideró que las consideraciones más importantes eran las complicaciones que pueden dar lugar a la hospitalización y la carga, pero que los efectos de las transfusiones sobre estas complicaciones probablemente serían pequeños.

El panel señaló específicamente dos cuestiones que se deben tener en cuenta cuando se recomiendan transfusiones a adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica, siguiendo un marco establecido para la consideración de riesgos de las transfusiones. En primer lugar, para iniciar o continuar con estas, los pacientes deben demostrar algún beneficio en términos de bienestar. En segundo lugar, los pacientes deben comprender, especialmente cuando están en cuidados paliativos, que dichas transfusiones vienen con un "paquete" de posibles desventajas. Esto incluye la necesidad de viajar a las clínicas, posibles reacciones a las transfusiones y posibles reevaluaciones bien intencionadas pero que provocan ansiedad de los

[Saltar al contenido principal](#)

objetivos de la atención por parte de los proveedores de transfusiones. De hecho, los días pasados en la clínica ambulatoria se han utilizado con éxito como un indicador de mala calidad de vida para adultos mayores con leucemia mieloide aguda.¹²⁵

Otros criterios y consideraciones de EtD.

No hay evidencia de investigación sobre los valores y preferencias de los pacientes y la aceptabilidad de la transfusión paliativa. El panel discutió y estuvo de acuerdo en que, en su experiencia, los pacientes dan un gran valor a recibir transfusiones y sus posibles beneficios. No hay evidencia de investigación sobre costos, recursos y relación costo-efectividad. El panel discutió las posibles necesidades de recursos y las implicaciones, incluidos los recursos para transfusiones y el posible impacto en los bancos de sangre, así como los posibles ahorros, si las transfusiones pudieran proporcionarse en cuidados paliativos. Es probable que las transfusiones sean factibles en los cuidados paliativos y posiblemente incluso en el hogar, independientemente de las posibles amenazas identificadas por el panel, como los obstáculos sistémicos y la necesidad de ser hospitalizado en algunos entornos rurales. Las transfusiones de plaquetas tienen un papel limitado en el entorno paliativo y deben administrarse solo en el contexto de signos clínicos de sangrado, en lugar de "tratar un número".

La evidencia sugiere que la disponibilidad limitada de transfusiones para los pacientes que eligen cuidados paliativos es una barrera importante para la derivación a cuidados paliativos. En un estudio de encuesta nacional de hematólogos, más de la mitad de los encuestados estuvieron de acuerdo en que derivarían más pacientes a cuidados paliativos si estuviera disponible el apoyo transfusional paliativo.¹⁶⁵ Otra evidencia sugiere que los pacientes con leucemias que dependen de transfusiones al final de la vida en última instancia reciben cuidados paliativos de menor calidad cuando no eligen cuidados paliativos.¹⁶⁶ Además, se ha demostrado que los pacientes con síndromes mielodisplásicos que dependen de transfusiones tienen menos probabilidades de utilizar cuidados paliativos.¹⁶⁷ Debido a que los pacientes a menudo valoran los beneficios paliativos de las transfusiones, y la disponibilidad de transfusiones puede ser una barrera para la atención de alta calidad al final de la vida para los adultos mayores con LMA que ya no reciben terapia antileucémica, se justifican los esfuerzos para explorar la viabilidad y los beneficios del apoyo transfusional para esta población cuando reciben cuidados paliativos. Esto incluye la exploración de la viabilidad de proporcionar transfusiones en el hogar. ASH ha publicado una declaración de política sobre el problema de la disponibilidad de apoyo

[Saltar al contenido principal](#)

transfusional para pacientes hematológicos, incluidos los adultos mayores con leucemia mieloide aguda, que reciben cuidados paliativos al final de su vida, en la que se pide que se preste atención a esta cuestión.

Conclusiones y necesidades de investigación para esta recomendación.

El panel determinó que es probable que haya un beneficio neto al poner a disposición de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda que ya no reciben terapia antileucémica las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas. La recomendación condicional de estas intervenciones en lugar de no realizar ninguna transfusión otorga gran importancia a los posibles beneficios de las transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas en la calidad de vida relacionada con la salud y a la importancia que los pacientes y los médicos perciben de estos tratamientos, así como a sus posibles beneficios. Se consideró que la posible carga, los costos y las preocupaciones sobre la viabilidad eran menos importantes que las consecuencias deseables mencionadas anteriormente.

El panel destacó la necesidad de realizar estudios comparativos que aborden esta cuestión. El diseño óptimo de un estudio para fundamentar esta recomendación es un ensayo clínico controlado bien diseñado que compare las opciones de interés (incluido un grupo sin transfusión) y mida los resultados que son importantes para los pacientes (en particular, la calidad de vida relacionada con la salud, pero también la carga de síntomas, la supervivencia y la calidad de la atención al final de la vida brindada). Un estudio de este tipo podría comparar las transfusiones de plaquetas con el uso, por ejemplo, de ácido tranexámico o aminocaproico. También podrían ser útiles los estudios observacionales en los que grupos similares de adultos mayores con leucemia mieloide aguda recibieran transfusiones y otros no.

A falta de datos de mayor calidad que respondan a estas importantes preguntas clínicas sobre los beneficios y las cargas de las transfusiones paliativas de productos sanguíneos entre los pacientes con LMA que ya no reciben terapia antileucémica, los médicos seguirán brindando atención sobre la base de un "n de 1", haciendo lo que creen que es mejor para el paciente, de acuerdo con sus valores y deseos personales. Este statu quo generalmente significa que el apoyo transfusional es la opción predeterminada, hasta que se produce un evento catastrófico que conduce a un deterioro repentino y la muerte, o hasta que los pacientes y la familia optan por detener las transfusiones cuando se vuelve demasiado oneroso venir a la clínica para recibirlas. Esto se complica por el hecho de que la viabilidad y seguridad de las transfusiones domiciliarias no se ha estudiado bien en este contexto. Por lo tanto, las

[Saltar al contenido principal](#)

derivaciones a cuidados paliativos, que a menudo se desalientan o se retrasan para los pacientes que continúan recibiendo apoyo transfusional paliativo, seguirán realizándose tarde o no se realizarán en absoluto. Esto parece inaceptable para los pacientes mayores con leucemia mieloide aguda, ya que los cuidados paliativos se consideran la mejor manera de brindar atención de alta calidad al final de la vida en los Estados Unidos, en el lugar donde la mayoría de los estadounidenses afirman que preferirían estar al final de la vida: su hogar. Incluso entre los pacientes con leucemia, cuando eligen los cuidados paliativos, las medidas de calidad de la atención al final de la vida reflejan una atención significativamente mejorada. A falta de evidencia más definitiva sobre los beneficios del apoyo transfusional paliativo, los adultos mayores con leucemia mieloide aguda probablemente seguirán sufriendo resultados de atención al final de la vida de menor calidad en comparación con los pacientes con tumores sólidos, como han destacado numerosos estudios.

Limitaciones de estas directrices

Las limitaciones de estas directrices son inherentes a la baja o muy baja certeza de la evidencia que identificamos para muchas de las preguntas. Gran parte del tratamiento de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda se basa en ensayos de un solo brazo o estudios observacionales. Muchos más ensayos aleatorizados han informado resultados que no favorecen un enfoque en comparación con otro que los que han demostrado claramente resultados superiores para un nuevo tratamiento. Como los criterios para la consideración de los datos en estas recomendaciones incluyeron y priorizaron los estudios aleatorizados sobre los ensayos de un solo brazo, el panel estuvo limitado en el apoyo a ciertas estrategias que tienen un uso generalizado a pesar de la falta de datos de alta calidad. En consecuencia, estas directrices no pudieron abordar adecuadamente el uso de ciertos agentes molecularmente dirigidos en la terapia inicial para adultos mayores con leucemia mieloide aguda. Hay muchos aspectos matizados o controvertidos del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos mayores que no se abordaron en estas directrices, ya sea por falta de datos para hacer una recomendación formal o por el proceso de desarrollo de la directriz, en el que el panel redujo una lista inicial de 30 preguntas potenciales a las 6 que consideró más importantes abordar. Además, una pregunta puede haber

[Saltar al contenido principal](#)

incluido un balance relativo de riesgo y beneficio de una intervención diferente, como se enumera en el marco EtD, que otra, lo que puede llevar a la apariencia de una conclusión contradictoria a pesar de un HR similar para, por ejemplo, la supervivencia. El panel consideró la totalidad de los datos que contribuyen a los resultados, como el deterioro de la calidad de vida, el deterioro del estado

funcional, la recurrencia/duración de la respuesta, las tasas de remisión, las toxicidades, la carga del cuidador, etc. para llegar a sus recomendaciones. El panel a veces recurrió a evidencia indirecta para respaldar las recomendaciones cuando no estaban disponibles estudios de mayor calidad. Esto incluyó encuestas a los propios miembros del panel. El panel consideró firmemente que aún es necesario dar recomendaciones en estos casos para brindar orientación a los profesionales para aspectos de manejo que son desafiantes, como el apoyo transfusional al final de la vida. Estas limitaciones deben verse como un llamado a la acción para estudios más rigurosos en adultos mayores con leucemia mieloide aguda, por lo que las futuras iteraciones de estas pautas pueden proporcionar niveles más altos de evidencia para las recomendaciones. Dada la escasez de datos de alta calidad que respalden recomendaciones sólidas en muchos casos, se debería considerar la inscripción de adultos mayores con LMA en ensayos clínicos siempre que sea posible.

Por último, el panel estuvo compuesto por médicos de Estados Unidos y Canadá. Esto se hizo por razones prácticas relacionadas con la disponibilidad y aprobación de medicamentos. La ASH espera que estas pautas se adapten a diversos entornos internacionales con diferente disponibilidad de medicamentos.

Revisión o adaptación de las directrices

Planes para actualizar estas directrices

Después de la publicación de estas directrices, ASH las mantendrá mediante la vigilancia de nueva evidencia, la revisión continua por parte de expertos y las revisiones periódicas.

Actualización o adaptación de recomendaciones a nivel local

En muchas circunstancias será necesario adaptar estas directrices, que deberán basarse en los marcos de EtD asociados. ¹⁶⁸

[Saltar al contenido principal](#)

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a Tahira Devji, Miah Han, Shaneela Shahid, Jamie Dawdy, Trevor Tiech, Fernando Kenji, Nampo, Sumedha Arya, Ambika Tejpal, Leah Kosyakovsky y Rigya Arya por su apoyo en las revisiones sistemáticas, y a Wojtek Wiercioch por su apoyo en la reunión presencial. Los autores agradecen a Paula Phurrough por su participación en el panel de elaboración de las directrices.

Este trabajo fue financiado en parte por el Programa de Investigación Intramural del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, Institutos Nacionales de Salud. La oración anterior es necesaria para explicar el compromiso de tiempo de CSH como empleado de los Institutos Nacionales de Salud.

Paternidad literaria

Contribución: RB-P., MAS, GG, GA, SA, JKA, RB, HC, PD, CSH, TWL, ML, JM, LCM, SM, KO, AR y RS escribieron el primer borrador del manuscrito y lo revisaron según las sugerencias de los autores; los miembros del panel de directrices (RB-P., MAS, GG, GA, SA, JKA, RB, HC, PD, HE, CSH, TWL, ML, JM, LCM, SM, KO, AR y RS) revisaron críticamente el manuscrito y brindaron sugerencias para mejorarlo; los miembros del equipo de síntesis de conocimientos (AA, LEC-L., YC, QH y RB-P.) contribuyeron con resúmenes de evidencia para las directrices; todos los autores aprobaron el contenido; y MAS y GG fueron los copresidentes del panel y dirigieron la reunión del panel.

Declaración de conflicto de intereses: todos los autores eran miembros del panel de directrices o del equipo de revisión sistemática, o ambos. Como tal, completaron un formulario de declaración de intereses, que fue revisado por ASH y está disponible como archivos complementarios 2 y 3.

Correspondencia: Mikkael A. Sekeres, Programa de Leucemia, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Ave, Cleveland, OH 44195; correo electrónico: sekerem@ccf.org.

[Saltar al contenido principal](#)

Referencias

1. Schünemann El señor Judas,Wiercioch Yo,Etxeandia I, y otros .Directrices 2.0: desarrollo sistemático de una lista de verificación integral para una empresa de directrices exitosa.*CMAJ*.2014;186(3):E123-E142.

[Google Académico](#)

2. Comité de Normas para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica Confiabiles del Instituto de Medicina (EE. UU.);Graham R,Manchero METRO,Miller Wolman D,Campo verde S,Steinberg mi, editores.*Guías de práctica clínica en las que podemos confiar*.Washington, D.C.:Prensa de las Academias Nacionales;2011.

[Google Académico](#)

3. Qasim A,Forland F,Macbeth F,Agarraderas para ollas GRAMO,Phillips S,van der Wees PAG;Junta Directiva de la Red Internacional de Directrices.Red Internacional de Guías: hacia estándares internacionales para guías de práctica clínica.*Ana Interna Médica*.2012;156(7):525-531.

[Google Académico](#)

4. Schünemann El señor Judas,Al-Ansary LA,Forland F, y otros ;Junta Directiva de la Red Internacional de Directrices.Red Internacional de Directrices: principios para la divulgación de intereses y la gestión de conflictos en las directrices.*Ana Interna Médica*.2015;163(7):548-553.

[Google Académico](#)

5. Alonso Coello PAG,Hombre buey ANUNCIO,Moberg Yo, y otros ;Grupo de trabajo GRADE.Marcos GRADE de evidencia a la toma de decisiones (EtD): un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones sanitarias bien informadas. 2: Guías de práctica clínica.*Revista británica de medicina*.2016;353:i2089.

[Google Académico](#)

6. Alonso Coello PAG,Schünemann El señor Judas,Moberg Yo, y otros ;Grupo de trabajo GRADE.Marcos GRADE de evidencia a la toma de decisiones (EtD): un enfoque sistemático y transparente para tomar decisiones sanitarias bien informadas. 1: Introducción.*Revista británica de medicina*.2016;353:i2016.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Académico](#)

7. Atkins D, Eclesiastés METRO, Flottorp S, y otros ; Grupo de trabajo GRADE. Sistemas de calificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones I: evaluación crítica de los enfoques existentes El Grupo de Trabajo GRADE. *Servicio de Salud BMC Res.* 2004;4(1):38.

[Google Académico](#)

8. Guayabito GRAMO, Hombre buey ANUNCIO, AKL EA, y otros . Directrices GRADE: 1. Introducción: perfiles de evidencia GRADE y tablas de resumen de hallazgos. *J. Clin. Epidemiología.* 2011;64(4):383-394.

[Google Académico](#)

9. Guayabito G.H., Hombre buey ANUNCIO, Visita EG, y otros ; Grupo de trabajo GRADE. GRADE: un consenso emergente sobre la calificación de la calidad de la evidencia y la solidez de las recomendaciones. *Revista británica de medicina.* 2008;336(7650):924-926.

[Google Académico](#)

10. Schünemann El señor Judas, Mejor D, Visita GRAMO, Hombre buey ANUNCIO; Grupo de trabajo GRADE. Letras, números, símbolos y palabras: cómo comunicar grados de evidencia y recomendaciones. *CMAJ.* 2003;169(7):677-680.

[Google Académico](#)

11. Schünemann El señor Judas, Mustafá R, Brozek Yo, y otros ; Grupo de trabajo GRADE. Directrices GRADE: 16. Marcos GRADE de evidencia para la toma de decisiones para pruebas en la práctica clínica y la salud pública. *J. Clin. Epidemiología.* 2016;76:89-98.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

12. Administración del Seguro Social. Tabla de vida actuarial. 2016. <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html> . Consultado el 2 de octubre de 2019.

13. Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer.VIDENTE*Explorador.2019. <https://seer.cancer.gov/explorer/> .Consultado el 2 de octubre de 2019.
14. Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer.Datos sobre las estadísticas del cáncer: leucemia: leucemia mieloide aguda (LMA).Vol. 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> . Consultado el 2 de octubre de 2019..
15. Hogan yo,Pérez D,Campana Yo.¿Quiénes son (realmente) los primeros baby boomers? En: Actas de las reuniones estadísticas conjuntas de la Asociación Estadounidense de Estadística; 3-7 de agosto de 2008; Denver, CO:1009-1016.
16. Oficina del Censo.Proyecciones de grupos de edad y composición por sexo de la población: principales series de proyecciones para Estados Unidos, 2017-2060.Washington, D.C.:Oficina del Censo; 2018.
17. El Banco Mundial.Estimaciones del personal del Banco Mundial basadas en las distribuciones por edad y sexo de las Perspectivas de población mundial de la División de Población de las Naciones Unidas: revisión de 2019. <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS> .Consultado el 2 de octubre de 2019.
18. Wang ES.Tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos mayores.*Programa de educación sobre hematología de la Sociedad Americana de Hematol*.2014;2014:14-20.

[Google Académico](#)

19. Hourigan CS,Carpa Yo.Desarrollo de agentes terapéuticos para pacientes mayores con leucemia mieloide aguda.*Opinión actual sobre las drogas*.2010;11(6):669-677.

[Google Académico](#)

20. Encapuchones de Oss GRAMO,Löwenberg B.Cómo trato al paciente mayor con leucemia mieloide aguda.*Sangre*.2015;125(5):767-774.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Académico](#)

21. Rao AV. Aptitud física en los ancianos: cómo tomar decisiones respecto a la inducción de leucemia mieloide aguda. *Programa de educación sobre hematología de la Sociedad Americana de Hematol.* 2016;2016:339-347.

[Google Académico](#)

22. Klepin Alta definición, Estey mi, Kadia yo. Más o menos terapia para adultos mayores con leucemia mieloide aguda: nuevas perspectivas sobre un viejo debate. *Libro educativo de Am Soc Clin Oncol.* 2019;39:421-432.

[Google Académico](#)

23. Prasek VV, Rothenberg-Thurley METRO, Sauerland MC, y otros. Genética de la leucemia mieloide aguda en ancianos: espectro de mutaciones e impacto clínico en pacientes de 75 años o más tratados intensivamente. *Hematológica.* 2018;103(11):1853-1861.

[Google Académico](#)

24. Rao AV, Valquiria PJ, Metzeler KH, y otros. Diferencias específicas de la edad en la desregulación de la vía oncogénica y la sensibilidad a las antraciclinas en pacientes con leucemia mieloide aguda. *J. Clin. Oncología.* 2009;27(33):5580-5586.

[Google Académico](#)

25. Grimwade D, Caminante yo, Harrison GRAMO, y otros. Grupo de trabajo sobre leucemia en adultos del Consejo de investigación médica. El valor predictivo de la clasificación citogenética jerárquica en adultos mayores con leucemia mieloide aguda (LMA): análisis de 1065 pacientes incluidos en el ensayo AML11 del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. *Sangre.* 2001;98(5):1312-1320.

[Google Académico](#)

26. árbol de apellidos ES, Gundacker yo, Cabeza DR, y otros. Edad y leucemia mieloide aguda. *Sangre.* 2006;107(9):3481-3485.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Académico](#)

27. Julioson GRAMO,Billström R,Gruber A, y otros ;Grupo de Registro Sueco de Leucemia Aguda en Adultos.La actitud hacia la inducción de la remisión en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda influye en la supervivencia.*Leucemia*.2006;20(1):42-47.

[Google Académico](#)

28. Menzín Yo,Idioma K,Conde C.C.,Núcleo D,Mallick R.Resultados y costos de la leucemia mieloide aguda en ancianos.*Arquitecto pasante médico*.2002;162(14):1597-1603.

[Google Académico](#)

29. Medeiros ANTES DE CRISTO,Satram Hoang S,Hurst D,Hoang Cumplimiento,Mamá F,Reyes do.Análisis de big data sobre patrones de tratamiento y resultados en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda en Estados Unidos.*Ana Hematol*.2015;94(7):1127-1138.

[Google Académico](#)

30. Rashidi A,Ebadi METRO,Colditz Georgia,De Persio JF.Resultados del trasplante alogénico de células madre en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda: una revisión sistemática y un metanálisis.*Trasplante de médula ósea Biol*.2016;22(4):651-657.

[Google Académico](#)

31. Sekeres MAMÁ,Piedra RM,Zahrieh D, y otros .Toma de decisiones y calidad de vida en adultos mayores con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico avanzado.*Leucemia*.2004;18(4):809-816.

[Google Académico](#)

32. Guayabito G.H.,Hombre buey ANUNCIO,Kunz R, y otros .Pautas de GRADE: 2. Formulación de la pregunta y decisión sobre resultados importantes.*J. Clin. Epidemiología*.2011;64(4):395-400.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Académico](#)

33. Higgins Yo,Altman D,Estrellas Yo.Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. En:Higgins Yo,Verde S, editores.*Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones*.Londres, Reino Unido:La Colaboración Cochrane;2011.

[Google Académico](#)

34. Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer.Base de datos SEER*Stat: Incidencia - Datos de investigación de la reglamentación SEER 9, subsección de noviembre de 2015 (1973-2013) <Ajuste de población por Katrina/Rita>.Vinculado a los atributos del condado: total de condados de EE. UU., 1969-2014, Instituto Nacional del Cáncer, DCCPS, Programa de investigación de vigilancia, División de sistemas de vigilancia, publicado en abril de 2016, con base en la presentación de noviembre de 2015. <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2015/> . Consultado el 27 de noviembre de 2019.
35. Dorés Director General,Devesa Espartano,Curtis RE,Línea EM,Mortón LM.Incidencia de leucemia aguda y supervivencia de pacientes en niños y adultos en los Estados Unidos, 2001-2007.*Sangre*.2012;119(1):34-43.

[Google Académico](#)

36. de moro JS,Mariotto De,Parar do, y otros .Sobrevivientes de cáncer en Estados Unidos: prevalencia a lo largo de la trayectoria de supervivencia e implicaciones para la atención.*Biomarcadores epidemiológicos del cáncer Prev*.2013;22(4):561-570.

[Google Académico](#)

37. Julioson GRAMO,Antunović PAG,Derolf A, y otros .Edad y leucemia mieloide aguda: datos reales sobre la decisión de tratar y los resultados del Registro Sueco de Leucemia Aguda.*Sangre*.2009;113(18):4179-4187.

[Google Académico](#)

38. Pulgar DG,Góndos A,Brennero yo.Mejoras en la supervivencia de adultos diagnosticados con leucemia mieloblástica aguda a principios del siglo XXI.*Hematológica*.2008;93(4):594-600.

[Google Académico](#)

39. Buchner yo,Berdel NOSOTROS,Haferlach do, y otros .Perfil de riesgo relacionado con la edad y respuesta a la dosis de quimioterapia en la leucemia mieloide aguda: un estudio del Grupo Cooperativo Alemán de Leucemia Mieloide Aguda.*J. Clin. Oncología*.2009b;27(1):61-69.

[Google Académico](#)

40. Patel Japón,Venir METRO,Figueroa A MÍ, y otros .Relevancia pronóstica del perfil genético integrado en la leucemia mieloide aguda.*N.º de Engl. J. Med.*.2012;366(12):1079-1089.

[Google Académico](#)

41. Lindsley RC,Mar BLANCO,Mazzola mi, y otros .La ontogenia de la leucemia mieloide aguda se define por mutaciones somáticas distintas.*Sangre*.2015;125(9):1367-1376.

[Google Académico](#)

42. Medeiros ANTES DE CRISTO,Oto METRO,Colmillo METRO,Roulston D,árbol de apellidos ES.Impacto pronóstico del cariotipo monosomal en la leucemia mieloide aguda en adultos jóvenes y ancianos: la experiencia del Southwest Oncology Group (SWOG).*Sangre*.2010;116(13):2224-2228.

[Google Académico](#)

43. Estey Eh,Keating M.J.,McCredie KB,Cuerpo Médico de cabecera,Libre EJ.Causas del fracaso de la inducción de la remisión inicial en la leucemia mieloide aguda.*Sangre*.1982;60(2):309-315.

[Google Académico](#)

44. Gaejowski JL,Hola GT,Nimer DAKOTA DEL SUR, y otros .Eficacia de la quimioterapia intensiva para la leucemia mieloide aguda asociada a un síndrome preleucémico.*J. Clin. Oncología*.1989;7(11):1637-1645.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Académico](#)

45. Heineman V, Juan tú. Leucemia mieloide aguda en ancianos: características biológicas y búsqueda de un tratamiento adecuado. *Ana Hematol*. 1991;63(4):179-188.

[Google Académico](#)

46. Burnett Alaska, Mohíta tú. Tratamiento de pacientes mayores con leucemia mieloide aguda: nuevos agentes. *Hematol de semen*. 2006;43(2):96-106.

[Google Académico](#)

47. Estey Eh. Adultos mayores: ¿debería cambiar el paradigma de la terapia estándar? *Mejor práctica clínica Res Haematol*. 2008;21(1):61-66.

[Google Académico](#)

48. Dombrete yo, Raffoux mi, Jardín do. Leucemia mieloide aguda en ancianos. *Seminario Oncológico*. 2008;35(4):430-438.

[Google Académico](#)

49. Guardia del este LS, Nørgaard JM, Sengelov yo, y otros. Comorbilidad y estado funcional en pacientes con leucemia mieloide aguda: un estudio de cohorte poblacional a nivel nacional. *Leucemia*. 2015;29(3):548-555.

[Google Académico](#)

50. Orán B, Weisdorf DJ. Supervivencia de pacientes mayores con leucemia mieloide aguda: un estudio de base poblacional. *Hematológica*. 2012;97(12):1916-1924.

[Google Académico](#)

51. Meyers Yo, Yo Y, Kaye Y, Davis Kuala Lumpur. Pacientes con leucemia mieloide aguda primaria que reciben pago por servicio de Medicina: un análisis de los patrones de tratamiento, la supervivencia y la utilización y los costos de los recursos de atención médica. *Política de salud de Appl Health Econ*. 2013;11(3):275-286.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

52. Alibhai Sm,Filtrar METRO,Mente Maryland,Vino de marca Yo.Resultados y calidad de la atención en la leucemia mieloide aguda a lo largo de 40 años.*Cáncer*.2009;115(13):2903-2911.

[Google Académico](#)

53. Giles F.J.,Borthakur GRAMO,Ravandi F, y otros .El índice de comorbilidad del trasplante de células hematopoyéticas predice la muerte temprana y la supervivencia en pacientes mayores de 60 años que reciben terapia de inducción para leucemia mieloide aguda.*Br J. Haematol*.2007;136(4):624-627.

[Google Académico](#)

54. Malfusón Empresa conjunta,Étienne A,Turlure PAG, y otros ;Asociación Francesa de Leucemia Aguda (ALFA).Factores de riesgo y criterios de decisión para la quimioterapia intensiva en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda.*Hematológica*.2008;93(12):1806-1813.

[Google Académico](#)

55. Lo siento MI,Almacenista SER,Fati EN, y otros .Desarrollo y validación de un nuevo modelo compuesto de leucemia mieloide aguda para estimar los riesgos de mortalidad.*Revista de Oncología de la Universidad de Alabama (JAMA)*.2017;3(12):1675-1682.

[Google Académico](#)

56. Klepin Alta definición,Geiger SOY,Demasiado Y, y otros .La evaluación geriátrica predice la supervivencia de los adultos mayores que reciben quimioterapia de inducción para la leucemia mieloide aguda.*Sangre*.2013;121(21):4287-4294.

[Google Académico](#)

57. DuMontier do,Liu MAMÁ,Murillo A, y otros .Función, supervivencia y utilización de cuidados entre adultos mayores con neoplasias hematológicas.*Sociedad Geriatrica J Am*.2019;67(5):889-897.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Académico](#)

58. Hshieh T.T.,Jung WF,Grande L.J., y otros .Prevalencia del deterioro cognitivo y asociación con la supervivencia entre pacientes mayores con cánceres hematológicos.*Revista de Oncología de la Universidad de Alabama (JAMA)*.2018;4(5):686-693.

[Google Académico](#)

59. Liu MAMÁ,DuMontier do,Murillo A, y otros .Velocidad de marcha, fuerza de agarre y resultados clínicos en pacientes mayores con neoplasias hematológicas.*Sangre*.2019;134(4):374-382.

[Google Académico](#)

60. Baer SEÑOR,Jorge SL,Sanford licenciado en Derecho, y otros ;Grupo B de Cáncer y Leucemia.Aumento de la dosis de daunorrubicina y adición de etopósido al régimen de ADE en pacientes con leucemia mieloide aguda de 60 años o más: estudio 9720 del grupo de cáncer y leucemia B.*Leucemia*.2011;25(5):800-807.

[Google Académico](#)

61. Baz R,Rodríguez do,Fu Arizona, y otros .Impacto de la quimioterapia de inducción de la remisión en la supervivencia de adultos mayores con leucemia mieloide aguda.*Cáncer*.2007;110(8):1752-1759.

[Google Académico](#)

62. Bories PAG,Bertoli S,Bérard mi, y otros .Quimioterapia intensiva, azacitidina o cuidados paliativos en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda: un análisis desde una red sanitaria regional.*Soy J Hematol*.2014;89(12):E244-E252.

[Google Académico](#)

63. Burnett Alaska,Milligan D,Piedra dorada A, y otros ;Grupo de estudio de oncología hematológica del Instituto Nacional de Investigación del Cáncer del Reino Unido.El impacto de la escalada de dosis y la modulación de la resistencia en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico de alto riesgo: resultados del ensayo LRF AML14.*Br J Haematol*.2009;145(3):318-332.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

64. Dombrete yo, Seymour JF, Butrimo A, y otros .Estudio internacional de fase 3 de azacitidina frente a regímenes de atención convencionales en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada con >30 % de blastos. *Sangre*.2015;126(3):291-299.

[Google Académico](#)

65. Grupo de cáncer y leucemia B 8461; Faragón Espartano, Arquero KJ, Mrózek K, y otros .La citogenética previa al tratamiento se suma a otros factores pronósticos que predicen la remisión completa y el resultado a largo plazo en pacientes de 60 años o más con leucemia mieloide aguda: resultados del Grupo de Cáncer y Leucemia B 8461. *Sangre*.2006;108(1):63-73.

[Google Académico](#)

66. Jardín do, Turlure PAG, Maricón yo, y otros .Tratamiento post-remisión de pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda en primera remisión completa después de quimioterapia de inducción intensiva: resultados del ensayo multicéntrico aleatorizado de la Asociación Francesa de Leucemia Aguda (ALFA) 9803. *Sangre*.2007;109(12):5129-5135.

[Google Académico](#)

67. Gbadamosi B, Ezequiel D, Bastola S, Jaiyesimi I. Marcadores predictivos y pronósticos en adultos con leucemia mieloide aguda: la experiencia de una sola institución. *Clínica Linfoma Mieloma Leuk*.2018;18(7):e287-e294.

[Google Académico](#)

68. Hulegårdh mi, Nilsson do, Lázarovic V, y otros .Caracterización y características pronósticas de la leucemia mieloide aguda secundaria en un entorno poblacional: un informe del Registro Sueco de Leucemia Aguda. *Soy J Hematol*.2015;90(3):208-214.

[Google Académico](#)

69. Kim I, Ko Y, Yoon Espartano, y otros ; Grupo de trabajo sobre leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico de la Sociedad Coreana de Hematología. Terapia combinada con fludarabina, citarabina e idarrubicina en dosis atenuadas (m-FLAI) para pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda. *Soy J Hematol*.2013;88(1):10-15.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

70. Esquivar De radiofrecuencia,Alegría S,Hartman F, y otros ;Grupo de estudio sobre la leucemia mieloide aguda (AML) en Ulm.Estudio de fase III del ácido retinoico all-trans en pacientes de 61 años o más con leucemia mieloide aguda no tratados previamente.*Leucemia*.2004;18(11):1798-1803.

[Google Académico](#)

71. Tassara METRO,Döhner K,Brossart PAG, y otros .Ácido valproico en combinación con ácido retinoico all-trans y terapia intensiva para la leucemia mieloide aguda en pacientes mayores [corrección publicada aparece en *Blood*. 2015;125(19):3037].*Sangre*.2014;123(26):4027-4036.

[Google Académico](#)

72. Wahlin A,Marcadores B,Golovlev I,Nilsson METRO.Importancia pronóstica de la estratificación del grupo de riesgo en pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda.*Br J. Haematol*.2001;115(1):25-33.

[Google Académico](#)

73. Delia METRO,Carluccio PAG,Buquicchio do, y otros .Azacitidina en el tratamiento de pacientes mayores afectados por leucemia mieloide aguda: un informe de la Rete Ematologica Pugliese (REP).*Res. Leucocitaria*.2015;39(11):1166-1171.

[Google Académico](#)

74. Jardín do,Chevret S,Pautas do, y otros .Resultados superiores a largo plazo con idarrubicina en comparación con daunorrubicina en dosis altas en pacientes con leucemia mieloide aguda de 50 años o más.*J. Clin. Oncología*.2013;31(3):321-327.

[Google Académico](#)

75. Gupta V,Chun K,Y QL, y otros .La biología de la enfermedad, más que la edad, es el determinante más importante de la supervivencia de los pacientes ≥ 60 años con leucemia mieloide aguda tratados con terapia intensiva uniforme..*Cáncer*.2005;103(10):2082-2090.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

76. Oh SB,Parque SUDOESTE,Chung JS, y otros ;Grupo de estudio de la Asociación de Hematología del Sudeste de Corea (HASEK).Toma de decisiones terapéuticas en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda: quimioterapia intensiva convencional versus terapia con agentes hipometilantes.*Ana Hematol.*2017;96(11):1801-1809.

[Google Académico](#)

77. Ostronoff F,Oto METRO,Lazenby METRO, y otros .Importancia pronóstica de las mutaciones de NPM1 en ausencia de duplicación interna en tándem de FLT3 en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda: un informe de SWOG y el Instituto Nacional de Investigación del Cáncer/Consejo de Investigación Médica del Reino Unido.*J. Clin. Oncología.*2015;33(10):1157-1164.

[Google Académico](#)

78. Shacham-Abulafia A,Itchaki GRAMO,Yeshurún METRO, y otros .La quimioterapia de inducción de alta intensidad es factible para pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda.*Acta hematoxilina.*2016;135(1):55-64.

[Google Académico](#)

79. Sherman AE,Motyckova GRAMO,Fega CR, y otros .Evaluación geriátrica en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda: un estudio retrospectivo del tratamiento asociado y los resultados.*Res. Leucocitaria.*2013;37(9):998-1003.

[Google Académico](#)

80. Takahashi K,Kantarjian yo,García-Manero GRAMO, y otros .La clofarabina más citarabina en dosis bajas es tan eficaz y menos tóxica que la quimioterapia intensiva en pacientes ancianos con LMA.*Clínica Linfoma Mieloma Leuk.*2016;16(3):163-168.e1-2.

[Google Académico](#)

81. Tetera S,Itzykson R,Buscadores V, y otros ;Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), Asociación Francesa de Leucemia Aguda (ALFA); Grupo Oeste-Est des Leucémies Aiguës; Enfermedades del Sang (GOELAMS).Azacitidina en la leucemia mieloide aguda no tratada: informe de 149 pacientes.*Soy J Hematol.*2014;89(4):410-416.

[Google Académico](#)

82. van der Helm LH, Veeger Nueva Jersey, Kooy METRO, y otros .La azacitidina produce resultados comparables en pacientes con LMA recién diagnosticada con más o menos del 30 % de blastos en la médula ósea. *Res. Leucocitaria*.2013;37(8):877-882.

[Google Académico](#)

83. Zhang Yo, Colmillo F, Él Y, Chen Y, Jiang SF. Selección del tratamiento de pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda guiada por la puntuación HCT-CI [en chino]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*.2017;25(2):387-392.

[Google Académico](#)

84. Djunic I, Virijević METRO, Novković A, y otros .Factores de riesgo previos al tratamiento e importancia de la comorbilidad para la supervivencia general, la remisión completa y la muerte temprana en pacientes con leucemia mieloide aguda. *Hematología*.2012;17(2):53-58.

[Google Académico](#)

85. Cannas GRAMO, Fatum Yo, Bujit METRO, Tomás incógnita. Análisis económico de las transfusiones de hemoderivados en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *Transfusión Clínica Biol*.2015;22(5-6):341-347.

[Google Académico](#)

86. McMullin Mínimo, MacKenzie GRAMO. Supervivencia de la leucemia mieloide aguda en pacientes mayores de 55 años en Irlanda del Norte: una población discreta. *Hematología*.2001;6(2):103-110.

[Google Académico](#)

87. Rodrigues California, Chauffaille MI, Pelloso LA, y otros .Leucemia mieloide aguda en pacientes ancianos: experiencia de un solo centro. *Braz J Med Biol Res*.2003;36(6):703-708.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

88. Semiochkin ES,Tolstykh Tennessee,Arjipova Nevada, y otros .Características clínicas y epidemiológicas de las leucemias mieloides agudas en adultos según los datos de los departamentos de hematología municipales de Moscú [en ruso].*Ter Arkh.*2015;87(7):26-32.

[Google Académico](#)

89. Strasser-Weippl K,Schreder METRO,Zojer norte, y otros .Resultados del tratamiento en la leucemia mieloide aguda: una experiencia de un solo centro en una cohorte de pacientes no seleccionados.*Memorándum.*2012;5(2):134-140.

[Google Académico](#)

90. van der Helm LH,Tramposos ES,Veeger Nueva Jersey, y otros .La azacitidina podría ser beneficiosa en un subgrupo de pacientes mayores con LMA en comparación con la quimioterapia intensiva: estudio retrospectivo de un solo centro de 227 pacientes consecutivos.*J. Hematol. Oncología.*2013;6:29.

[Google Académico](#)

91. Yang yo,Niu JH,Zhu Cien, y otros .Análisis de la eficacia y el pronóstico de la quimioterapia de inducción en 76 pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda (no-APL) [en chino].*Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.*2014;22(4):957-964.

[Google Académico](#)

92. Y Héroe,Sotavento Mínimo,Kim CS, y otros ;Rama Gyeonggi/Incheon, Sociedad Coreana de Hematología.Características clínicas y resultados del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes ancianos en Corea: un análisis retrospectivo.*Res de sangre.*2014;49(2):95-99.

[Google Académico](#)

93. Zheng Zh,Hu Juez de distrito,Liu tuberculosis, y otros .Eficacia de la quimioterapia de inducción de la remisión y análisis pronóstico en pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda [en chino].*Chung Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chi.*2012;33(2):79-83.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

94. Amadori S, Sucio S, Selleslag D, y otros. Gemtuzumab ozogamicina versus el mejor tratamiento de apoyo en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente no aptos para quimioterapia intensiva: resultados del ensayo aleatorizado de fase III EORTC-GIMEMA AML-19. *J. Clin. Oncología*. 2016;34(9):972-979.

[Google Académico](#)

95. Becker yo, Sucio S, Ruta Bhután, y otros. Decitabina frente al mejor tratamiento de apoyo en pacientes mayores con anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEBt): resultados de un análisis de subgrupos del estudio de fase III aleatorizado 06011 del Grupo Cooperativo de Leucemia de la EORTC y el Grupo de Estudio Alemán de SMD (GMDSSG). *Ana Hematol*. 2015;94(12):2003-2013.

[Google Académico](#)

96. Canacasetty ES, Chetán R, Lakshmaiah Kansas, y otros. Patrones de tratamiento y análisis comparativo de regímenes no intensivos en pacientes ancianos con leucemia mieloide aguda: una experiencia real en la India. *Ana Hematol*. 2019;98(4):881-888.

[Google Académico](#)

97. Lübbert METRO, Sucio S, Baila yo, y otros. Decitabina en dosis bajas frente al mejor tratamiento de apoyo en pacientes de edad avanzada con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo intermedio o alto no aptos para quimioterapia intensiva: resultados finales del estudio de fase III aleatorizado del Grupo de Leucemia de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Grupo de Estudio Alemán sobre SMD. *J. Clin. Oncología*. 2011;29(15):1987-1996.

[Google Académico](#)

98. Astro METRO, Bodino yo, Nilsson I, Felt de marea tú. Tratamiento, resultados a largo plazo y variables pronósticas en 214 pacientes con leucemia mieloide aguda no seleccionados en Suecia. *Br J Cáncer*. 2000;82(8):1387-1392.

[Saltar al contenido principal](#)

99. Bassan R, Buelli METRO, Viero PAG, Minotti do, Barbui yo. El tratamiento de la leucemia mieloide aguda en ancianos: experiencia de diez años en 118 pacientes. *Hematol Oncol*. 1992;10(5):251-260.

[Google Académico](#)

100. De Febo A, Melé yo, Fianchi yo, y otros .Leucemia mieloide aguda en pacientes mayores de 75 años: experiencia de un único centro [carta]. *Linfoma de Leuk*. 2003;44(8):1441-1443.

[Google Académico](#)

101. Fenaux PAG, Muftí G.J., Hellström-Lindberg mi, y otros .La azacitidina prolonga la supervivencia general en comparación con los regímenes de atención convencionales en pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda con recuento bajo de blastos en la médula ósea. *J. Clin. Oncología*. 2010;28(4):562-569.

[Google Académico](#)

102. Harousseau JL, Martinelli GRAMO, Jedrzejczak Mundial, y otros ; Investigadores de FIGHT-AML-301. Estudio aleatorizado de fase 3 de tipifarnib comparado con el mejor tratamiento de apoyo, incluida la hidroxiurea, en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en pacientes de 70 años o más. *Sangre*. 2009;114(6):1166-1173.

[Google Scholar](#)

103. Heiblig M, Le Jeune C, Elhamri M, et al. Treatment patterns and comparative effectiveness in elderly acute myeloid leukemia patients (age 70 years or older): the Lyon-university hospital experience. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(1):110-117.

[Google Scholar](#)

104. Kahl C, Krah R, Becker C, et al. Long-term follow-up of the AML97 study for patients aged 60 years and above with acute myeloid leukaemia: a study of the East German Haematology and Oncology Study Group (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):305-315.

[Google Scholar](#)

[Saltar al contenido principal](#)

105. Kim DS, Kang KW, Yu ES, et al. Selection of elderly acute myeloid leukemia patients for intensive chemotherapy: effectiveness of intensive chemotherapy and subgroup analysis. *Acta Haematol*. 2015;133(3):300-309.

[Google Scholar](#)

106. Kim SJ, Cheong JW, Kim DY, et al; Korean Society of Hematology AML/MDS Working Party. Role of induction and consolidation chemotherapy in elderly acute myeloid leukemia patients. *Int J Hematol*. 2014;100(2):141-151.

[Google Scholar](#)

107. Lao Z, Yiu R, Wong GC, Ho A. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia with azacitidine results in fewer hospitalization days and infective complications but similar survival compared with intensive chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):54-61.

[Google Scholar](#)

108. Latagliata R, Bongarzoni V, Carmosino I, et al. Acute myelogenous leukemia in elderly patients not eligible for intensive chemotherapy: the dark side of the moon. *Ann Oncol*. 2006;17(2):281-285.

[Google Scholar](#)

109. Latagliata R, Sgadari C, Pisani F, et al. Acute nonlymphocytic leukemia in the elderly: results of a retrospective study. *Haematologica*. 1989;74(2):167-171.

[Google Scholar](#)

110. Liu H, Fu R, Li L, et al. Comparison of reduced-intensity idarubicin and daunorubicin plus cytarabine as induction chemotherapy for elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clin Drug Investig*. 2017;37(2):167-174.

[Google Scholar](#)

111. Ma E, Bonthapally V, Chawla A, et al. An evaluation of treatment patterns and outcomes in elderly patients newly diagnosed with acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of electronic medical records from US community oncology practices. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(11):625-636.e3.

[Google Scholar](#)

[Saltar al contenido principal](#)

112. Pedersen G, Stentoft J, Pedersen JO, Jensen MK. Treatment of acute myeloid leukemia in the elderly with low-dose cytosine arabinoside [in Danish]. *Ugeskr Laeger*. 1994;156(43):6380-6384.

[Google Scholar](#)

113. Sajid R, Moiz B, Ali N, et al. Therapeutic outcomes of older patients with acute myeloid leukemia. *Saudi Med J*. 2010;31(5):533-538.

[Google Scholar](#)

114. Sarmiento Maldonado M, Ocqueteau Tachini M, Pilcante J, Ramírez Villanueva P. Response and survival in acute myeloid leukemia patients not candidates to transplantation treated with azacitidine versus palliative treatment: a retrospective study. *Medwave*. 2015;15(7):e6207.

[Google Scholar](#)

115. Sebban C, Archimbaud E, Coiffier B, et al. Treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients. A retrospective study. *Cancer*. 1988;61(2):227-231.

[Google Scholar](#)

116. Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, et al. Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):66.

[Google Scholar](#)

117. Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(4):770-775.

118. Michaelis LC, Klepin HD, Walter RB. Advancements in the management of medically less-fit and older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(8):865-882.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Scholar](#)

119. Joshi N, Hensen M, Patel S, Xu W, Lasch K, Stolk E. Health state utilities for acute myeloid leukaemia: a time trade-off study. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(1):85-92.

[Google Scholar](#)

120. Stein EM, Yang M, Guerin A, et al. Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):193.

[Google Scholar](#)

121. Almeida AM, Prebet T, Itzykson R, et al. Clinical outcomes of 217 patients with acute erythroleukemia according to treatment type and line: a retrospective multinational study. *Int J Mol Sci*. 2017;18(4):14.

[Google Scholar](#)

122. Boddu PC, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. *Cancer*. 2017;123(16):3050-3060.

[Google Scholar](#)

123. Chen Y, Yang T, Zheng X, et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4182.

[Google Scholar](#)

124. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Azacitidine or intensive chemotherapy for older patients with secondary or therapy-related acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2017;8(45):79126-79136.

[Google Scholar](#)

125. El Jai AR, Abel GA, Steensma DP, et al. Health care utilization and end-of-life care for older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2015;121(16):2840-2848.

[Google Scholar](#)

126. Estey EH, Thall PF, Giles FJ, et al. Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside. *Blood*. 2002;99(12):4343-4349.

[Google Scholar](#)

127. Fattoum J, Cannas G, Elhamri M, et al. Effect of age on treatment decision-making in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(8):477-483.

[Google Scholar](#)

128. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia: report of 82 patients enrolled in an Italian Compassionate Program. *Cancer*. 2012;118(4):1014-1022.

[Google Scholar](#)

129. Scappaticci GB, Marini BL, Nachar VR, et al. Outcomes of previously untreated elderly patients with AML: a propensity score-matched comparison of clofarabine vs. FLAG. *Ann Hematol*. 2018;97(4):573-584.

[Google Scholar](#)

130. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. *BMC Cancer*. 2017;17(1):852.

[Google Scholar](#)

131. Tasaki T, Yamauchi T, Matsuda Y, et al. The response to induction therapy is crucial for the treatment outcomes of elderly patients with acute myeloid leukemia: single-institution experience. *Anticancer Res*. 2014;34(10):5631-5636.

[Google Scholar](#)

[Saltar al contenido principal](#)

132. Vachhani P, Al Yacoub R, Miller A, et al. Intensive chemotherapy vs. hypomethylating agents in older adults with newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia: A single center experience. *Leuk Res*. 2018;75:29-35.

[Google Scholar](#)

133. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2016;375(21):2023-2036.

[Google Scholar](#)

134. Estey E, Karp JE, Emadi A, Othus M, Gale RP. Recent drug approvals for newly diagnosed acute myeloid leukemia: gifts or a Trojan horse? *Leukemia*. 2020;34(3):671-681.

[Google Scholar](#)

135. Bosshard R, Ralston S, O'Reilly K, et al. Systematic reviews of economic burden and healthrelated quality of life (HRQoL) in patients with acute myeloid leukaemia (AML) [abstract]. *HemaSphere*. 2018;2(suppl 1):658. Abstract PS1437.

[Google Scholar](#)

136. Batty N, Wiles S, Kabalan M, et al. Decitabine is more cost effective than standard conventional induction therapy in elderly acute myeloid leukemia patients [abstract]. *Blood*. 2013;122(21). Abstract 2699.

[Google Scholar](#)

137. Østgård LSG, Nørgaard M, Medeiros BC, et al. Effects of education and income on treatment and outcome in patients with acute myeloid leukemia in a tax-supported health care system: a national population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3678-3687.

[Google Scholar](#)

138. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, et al; German AML Cooperative Group. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4496-4504.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Scholar](#)

139. Prébet T, Boissel N, Reutenauer S, et al; Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF AML) intergroup. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4747-4753.

[Google Scholar](#)

140. Capelli D, Chiarucci M, Poloni A, et al. Mobilization-driven postconsolidation therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: feasibility and efficacy of autologous stem cell transplantation versus low-dose gemtuzumab ozogamicin. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1399-1406.

[Google Scholar](#)

141. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica*. 2007;92(10):1327-1334.

[Google Scholar](#)

142. Schlenk RF, Fröhling S, Hartmann F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. *Leukemia*. 2006;20(4):748-750.

[Google Scholar](#)

143. Miyamoto T, Nagafuji K, Fujisaki T, et al; Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation (JSCT). Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission. *Int J Hematol*. 2018;107(4):468-477.

[Google Scholar](#)

[Saltar al contenido principal](#)

144. Löwenberg B, Beck J, Graux C, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. *Blood*.

2010;115(13):2586-2591.

[Google Scholar](#)

145. Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years. *Leuk Res*. 2017;53:28-34.

[Google Scholar](#)

146. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, et al; HOVON and SAKK Leukemia Groups. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. *Lancet Haematol*. 2015;2(10):e427-e436.

[Google Scholar](#)

147. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. The QUAZAR AML-001 Maintenance Trial: Results of a phase III international, randomized, double-blind, placebo-controlled study of CC-486 (oral formulation of azacitidine) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in first remission [abstract]. *Blood*. 2019;134(suppl 2). Abstract LBA-3.

[Google Scholar](#)

148. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. *Leukemia*. 2011;25(7):1122-1127.

[Google Scholar](#)

149. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia*. 2013;27(1):75-81.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Scholar](#)

150. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.

[Google Scholar](#)

151. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, et al. Outcome of azacitidine therapy in acute myeloid leukemia is not improved by concurrent vorinostat therapy but is predicted by a diagnostic molecular signature. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6430-6440.

[Google Scholar](#)

152. Dennis M, Russell N, Hills RK, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;125(19):2923-2932.

[Google Scholar](#)

153. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216-228.

[Google Scholar](#)

154. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. *Blood*. 2014;124(9):1426-1433.

[Google Scholar](#)

155. Jacob LA, Aparna S, Lakshmaiah KC, et al. Decitabine compared with low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a pilot study of safety, efficacy, and cost-effectiveness. *Adv Hematol*. 2015;2015:167029.

[Saltar al contenido principal](#)

[Google Scholar](#)

156. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.

[Google Scholar](#)

157. Montalban-Bravo G, Huang X, Naqvi K, et al. A clinical trial for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes not eligible for standard clinical trials [published correction appears in *Leukemia*. 2017;31(7):1659]. *Leukemia*. 2017;31(2):318-324.

[Google Scholar](#)

158. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1242-1248.

[Google Scholar](#)

159. 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.

[Google Scholar](#)

160. Roboz GJ, Mandrekar SJ, Diseño PAG, y otros .Ensayo aleatorizado de 10 días de decitabina ± bortezomib en pacientes mayores no tratados con leucemia mieloide aguda: CALGB 11002 (Alliance). *Sangre Adv*. 2018;2(24):3608-3617.

[Google Académico](#)

161. Sekeres MAMÁ, Lanceta Yo, Madera licenciado en Derecho, y otros .Estudio aleatorizado de fase IIb de citarabina en dosis bajas y lintuzumab frente a citarabina en dosis bajas y placebo en adultos mayores con leucemia mieloide aguda no tratada. *Hematológica*. 2013;98(1):119-128.

[Google Académico](#)

[Saltar al contenido principal](#)

162. Herrero BD, Playa CL, Mahmud D, Weber yo, Henk El señor Judas. Supervivencia y hospitalización entre pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con azacitidina o decitabina en una gran población de atención administrada: un análisis comparativo, retrospectivo, basado en reclamaciones y del mundo real. [La corrección publicada aparece en *Exp Hematol Oncol*. 2014;3:19]. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3(1):10.

[Google Académico](#)

163. Chin-Yee norte, Taylor Yo, Rourke K, y otros . Transfusión de glóbulos rojos en cuidados paliativos en adultos: una revisión sistemática. *Transfusión*. 2018;58(1):233-241.

[Google Académico](#)

164. Uceda Torres A MÍ, Rodríguez Rodríguez Enero, Sánchez Ramos JL, Alvarado Gómez F. Transfusión en pacientes oncológicos paliativos: una revisión de la literatura. *J. Palliat Med*. 2014;17(1):88-104.

[Google Académico](#)

165. Odejide OOO, Cronin SOY, Conde C.C., Turski Y, Abel Georgia. ¿Por qué los pacientes con cáncer de la sangre tienen más probabilidades de morir sin cuidados paliativos? *Cáncer*. 2017;123(17):3377-3384.

[Google Académico](#)

166. Le Blanc DOS, Egan ordenador personal, Olszewski AJ. Dependencia de transfusiones, uso de servicios de cuidados paliativos y calidad de los cuidados al final de la vida en la leucemia. *Sangre*. 2018;132(7):717-726.

[Google Académico](#)

167. Fletcher Sudamérica, Cronin SOY, Zeidan SOY, y otros . Intensidad de los cuidados al final de la vida para pacientes con síndromes mielodisplásicos: hallazgos de una gran base de datos nacional. *Cáncer*. 2016;122(8):1209-1215.

[Saltar al contenido principal](#)
[Google Académico](#)

168. Schünemann El señor Judas,Wiercioch Yo,Brozek Yo, y otros .Marcos GRADE de evidencia a decisión (EtD) para la adopción, adaptación y desarrollo de novo de recomendaciones confiables: GRADE-ADOLOPMENT.*J. Clin. Epidemiología*.2017;81:101-110.

[Google Académico](#)

169. Corto Nueva Jersey,Kantarjian Su Majestad,Loghavi S, y otros .Tratamiento con un esquema de 5 días versus 10 días de decitabina en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda de diagnóstico reciente: un ensayo aleatorizado de fase 2.*Lanceta Haematol*.2019;6(1):e29-e37.

[Google Académico](#)

170. Pelota B,Comerciante R.R.,Adiós yo, y otros .Evaluación de quimioterapias de inducción tras el fracaso de agentes hipometilantes en síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda.*Sangre Adv*.2018;2(16):2063-2071.

[Google Académico](#)

Notas del autor

La versión de texto completo de este artículo contiene un suplemento de datos.

Datos suplementarios

[Archivo complementario 1](#) - archivo pdf

[Archivo complementario 2](#) - archivo pdf

[Archivo complementario 3](#) - archivo pdf

[Archivo complementario 4](#) - archivo pdf

[Saltar al contenido principal](#)

Volumen 4, número 15

11 de agosto de 2020

[< Artículo anterior](#)[Siguiendo artículo >](#)

Anuncio destinado a profesionales de la salud.

Artículos de interés potencial

Actualización de las pautas de la Sociedad Estadounidense de Hematología para el tratamiento de adultos mayores con leucemia mieloide aguda

Richard M. Stone , Avances en la sangre , 2023

Prácticas de tratamiento en adultos mayores con leucemia mieloide aguda (LMA)

Lee , Sangre , 2017

Carga de leucemia mieloide aguda (LMA) entre pacientes mayores recién diagnosticados

Sacos , Sangre , 2016

¿Podría la leucemia mieloide aguda haberse presentado aún peor? "Causa poco común de trombosis multivazo simultánea" [↗](#)

Kutluhan Eren Hazir , Archivos Brasileiros de Cardiologia (ABC) , 2023

[Saltar al contenido principal](#)

Metaanálisis del polimorfismo del gen MspI del citocromo P4501A1 y la leucemia aguda infantil [↗](#)

ZHANG Yao Dong , Ciencias Biomédicas y Ambientales , 2011

El valor de una evaluación geriátrica integral [↗](#)

Scanlan, Brian C. , Revistas de gestión de cuidados: Revista de gestión de casos; Revista de atención médica domiciliaria a largo plazo , 2005

Desarrollado por **TREND MD**



Ver métricas

Citado por

- Web de la ciencia (114)
- Google Académico

 Alertas Por Correo Electrónico

- Alerta de actividad del artículo
- Alerta de publicación continua
- Alerta de nuevo contenido de la revista

[Saltar al contenido principal](#)

[Saltar al contenido principal](#)



[Número actual](#)

[Últimos artículos](#)

[Colecciones](#)

[Conversaciones comunitarias](#)

[Charlas sobre el avance de la sangre](#)

[Todos los números](#)

[Sala de prensa](#)

[Derechos de autor](#)

[Permisos](#)

[Someterse a Blood Advances](#)

[Alertas](#)

[Contáctenos](#)

[Solicitar reimpresiones](#)

[Saltar al contenido principal](#)
[La publicidad en sangre avanza](#)

[Autores](#)

Sociedad Americana de Hematología / Calle L NW 2021, Suite 900 / Washington, DC 20036 / Teléfono +1 202-776-0544 / FAX +1 202-776-0545

Publicaciones de ASH

Sangre
Avances en la sangre
Neoplasia de la sangre
Vasos sanguíneos,
trombosis y hemostasia

Programa de educación de
ASH en hematología
Noticias clínicas de ASH
Savia de ceniza
El hematólogo

Sociedad Americana de Hematología

Página de inicio de ASH
Investigación
Educación
Defensa
Reuniones
Publicaciones
Tienda ASH



GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

INFORME DE BUSQUEDA DE INFORMACION

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN ADULTOS MAYORES DE 55 AÑOS

Fecha: 01 de agosto del 2024

Hora: 10:00am

Lugar: Servicio de Hematología

Integrantes:

Dr. Alex Juarez Cusirimay

Dr. Gustavo Bueno Aguilar

Dra. Shannen Baptista Ojeda

Desarrollo:

Se llevó a cabo una discusión exhaustiva sobre la necesidad de adoptar una guía de práctica clínica actualizada sobre la leucemia mieloide aguda en pacientes adultos mayores de 55 años, por ser la neoplasia hematológica de mayor incidencia en el Cusco.

Se analizó la importancia de tener un manejo estandarizado para la atención de dicha patología

Los integrantes de la comisión se encargaron de realizar la búsqueda de diferentes guías de práctica clínica con población similar a la cusqueña. Se revisaron las siguientes guías prácticas clínicas:

- Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario Leucemia Mieloide Aguda
<https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/GPC%20-%20Archivos%202020/GPC%20LMA%20version%20resumida%20final.pdf>
- Guías de práctica clínica de leucemia mieloide aguda -INEN
https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/03072014_GU%C3%8DA_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_LEUCEMIA_MIELOIDE_AGUDA.pdf
- American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/15/3528/461693/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>

Acuerdos:

Tras un análisis exhaustivo, el equipo del servicio de Hematología por unanimidad decidió adoptar la siguiente guía: "American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults" que traducido al español sería: "Directrices de la sociedad americana de hematología para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en adultos mayores, 2020"

Se consideró esta guía por estar acorde a nuestra población cusqueña y estar actualizada al manejo a nivel mundial.

ALEX JUAREZ CUSIRIMAY
Hematólogo
Especialista en Transplante de Progenitores Hematológicos
CMP. 78145 RNE 42369
CLINICA GUSTAVO BUENO AGUILAR
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

César Gustavo Bueno Aguilar
HEMATOLOGÍA CLÍNICA
CMP. 50783 RNE. 14764



EVALUACIÓN AGREE II DE GPC
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults"

DOMINIOS	EV. 1	EV.2	EV. 3	PUNTAJE FINAL	%
Dominio 1. Alcance y Objetivo					
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	5	17	84%
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía específicamente descrito(s).	5	6	6	17	
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	6	7	6	19	
Puntaje	17	19	17	53	
Dominio 2. Participación de los Implicados					
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	5	6	6	17	74%
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.)	6	5	5	16	
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	6	5	18	
Puntaje	18	17	16	51	
Dominio 3. Rigor en la elaboración					
7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	6	6	7	19	88%
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	6	6	6	18	
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.	5	5	6	16	
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	7	7	7	21	
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	6	5	6	17	
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	6	6	6	18	
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	7	5	6	18	
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	7	6	20	
Puntaje	50	47	50	147	
Dominio 4. Claridad de la presentación					
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	5	6	7	18	77%
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	6	5	6	17	
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	6	6	6	18	
Puntaje	17	17	19	53	
Dominio 5. Aplicabilidad					
18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.	6	7	7	20	88%
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	5	6	6	17	
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.	6	6	6	18	
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.	7	6	6	19	
Puntaje	24	25	25	74	
Dominio 6. Independencia editorial					
22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	6	5	7	18	86%
23. Se han registrado y abordado los conflictos de interés de los miembros del grupo elaborador de la guía.	7	5	6	18	
Puntaje	13	10	13	36	

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

83%

1. Puntúe la calidad global de la guía, entre 1 (la calidad más baja posible) a 7 (la calidad más alta posible).

6

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso? (marque con una "x")

Si

x

Si, con modificaciones

No

EVALUADORES:

EV1. Gustavo Bueno Aguilar

EV2. Alex Juárez Cusirimay

EV3. Shannen Baptista Ojeda

Cesar Gustavo Bueno Aguilar
HEMATOLOGÍA CLÍNICA
 CMP: 50783 - RNE: 34784

ALEX JUAREZ CUSIRIMAY
 Hematólogo
 Especialista en Transplante de Progenitores Hematopoyéticos
 CMP: 78145 - RNE 42369
 Clínica Barcelona HOSPITAL REGIONAL CUSCO