

À propos de l'autrice



Karen W.L. Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

La D^{re} Yee est professeure agrégée de médecine à l'Université de Toronto, en Ontario (Canada) et hématologue au sein du Programme de leucémie de la Division d'oncologie médicale et d'hématologie du *University Health Network — Princess Margaret Cancer Centre* à Toronto, en Ontario (Canada). Elle a précédemment occupé le poste de présidente du comité sur le cancer et a été responsable du site de la leucémie au *University Health Network — Princess Margaret Cancer Centre*. Après avoir obtenu son diplôme de médecine à l'Université McGill de Montréal, au Québec (Canada), elle a effectué ses résidences en médecine interne et en hématologie à l'Université de Toronto, en Ontario (Canada), puis a suivi une formation postdoctorale au sein du Département de leucémie du *MD Anderson Cancer Center* de l'Université du Texas, à Houston, au Texas (É.-U.). Elle est membre de l'*American Society of Clinical Oncology* et de l'*American Society of Hematology*. Les intérêts de recherche de la D^{re} Yee portent sur le syndrome myélodysplasique, la leucémie et le développement de nouveaux agents chimiothérapeutiques, et elle est chercheuse principale ou cochercheuse pour plusieurs essais cliniques sur le cancer financés par l'industrie et initiés par des chercheurs au *Princess Margaret Cancer Centre*.

Affiliation de l'autrice: Division d'hématologie et d'oncologie médicale, *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network*, Toronto, Ontario, Canada; Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Un traitement intensif par rapport à un traitement non intensif chez les patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Karen W.L. Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

Introduction

Les traitements récemment approuvés ont élargi les options disponibles pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), mais ont également soulevé des questions concernant le choix du traitement le plus approprié pour chaque individu (**tableaux 1 et 2**)¹⁻¹³. Les essais qui ont mené à l'approbation de ces traitements étaient basés sur des données génétiques limitées (p. ex., la cytogénétique, la présence de mutation

du gène *FLT3* (*FMS-like tyrosine kinase 3*) et de paramètres cliniques (l'âge, les comorbidités, le traitement ou une LMA secondaire). Les données concernant l'efficacité ou l'inefficacité d'un médicament ou d'un schéma thérapeutique dans des sous-groupes spécifiques de LMA sont souvent déterminées après l'autorisation du médicament. Par exemple, le traitement non intensif (TNI) associant le vénétoclax (VEN) et l'azacitidine (AZA), qui est approuvé pour

le traitement des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée non candidats à un traitement intensif (TI) ou de > 75 ans, s'est avéré avoir une efficacité limitée chez les patients présentant une mutation du gène *TP53*^{14,15}. Malgré les indications approuvées par les autorités réglementaires pour un TNI à base de VEN, certains patients âgés ou certains jeunes peuvent être sélectionnés pour un TNI ou pour un TI. De plus, avec la possibilité d'un traitement d'entretien après un TI¹⁶, plusieurs questions importantes ont été soulevées concernant le rôle du TI chez les patients âgés.

Aucune étude prospective publiée n'a comparé le TI à un TNI chez des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée ayant pour un bon état de santé général « *fit* », afin d'éclairer le choix du traitement. Deux analyses rétrospectives de données réelles appariées selon le score de propension ont été réalisées sur les résultats obtenus chez des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée (quel que soit leur profil génétique) ayant reçu une induction par VEN + AZA ou un TI. Elles n'ont révélé aucune différence en termes de survie globale (SG)^{17,18}. Une étude a cependant montré une amélioration des taux de réponse complète (RC) et/ou de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (alloGCSH) en faveur du traitement intensif (60,9 % contre 44,2 %, $p = 0,006$ et 18,1 % contre 8,0 %, $p = 0,012$, respectivement)¹⁷. D'autres études rétrospectives monocentriques comparant VEN + AZA à un traitement intensif ont donné des résultats contradictoires^{19,20}. Aucune de ces études n'a fourni d'informations concernant l'utilisation d'un traitement d'entretien par l'AZA orale. Les études ont suggéré que les résultats contradictoires pourraient dépendre d'anomalies génétiques spécifiques et/ou de facteurs cliniques^{17,19,20}. Actuellement, plusieurs essais de phase 2 comparent le VEN + AZA à un traitement intensif chez des patients adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée (NCT04801797, NCT05904106, NCT05554406, NCT05554393).

Deux cas patients seront examinés ici afin de mettre en évidence les questions relatives au choix du traitement. Le cas 1 : patient ayant bon état de santé général (*fit*) âgé de > 75 ans atteint d'une LMA nouvellement diagnostiquée de risque favorable, tel que défini par l'*European LeukemiaNet* (ELN). Le cas 2 : patient de > 18 ans atteint d'une LMA nouvellement diagnostiquée de risque défavorable - tel que défini par l'ELN - candidat à un traitement intensif et qui

nécessite une greffe allogénique à visée curative à la première réponse complète (RC1).

Cas patient 1

Une femme de 75 ans présentant des antécédents de diabète de type 2, d'hypertension et de dyslipidémie, s'est présentée avec un nombre de globules blancs (GB) à $66,7 \times 10^9/L$, de neutrophiles à $2,27 \times 10^9/L$, de plaquettes à $103 \times 10^9/L$, et avec 27 % de blastes circulants. Le bilan diagnostique a révélé que 84 % des myéloblastes exprimaient les marqueurs CD33, CD45, CD117, CD123 et la myéloperoxydase (MPO). La cytogénétique a révélé un caryotype normal dans les 20 métaphases analysées. Des tests moléculaires rapides ont permis d'identifier une mutation *NPM1* et l'absence de duplication interne en tandem (-ITD) ou de mutations du domaine tyrosine kinase (-TKD) du gène *FLT3*. Les résultats du panel de gènes basé sur le séquençage de nouvelle génération (SNG) ne seront pas disponibles avant deux semaines. Ces informations concordent avec un diagnostic provisoire de LMA avec un gène *NPM1* muté^{21,22}, dans l'attente de résultats génétiques supplémentaires. Son statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) est de 1. La patiente a reçu un traitement cytoréducteur à base d'hydroxyurée et d'allopurinol. Doit-elle recevoir un traitement intensif (TI) ou traitement non intensif (TNI) avec VEN + AZA?

Quels sont les résultats obtenus avec un TI suivi d'un traitement d'entretien à base d'AZA orale par rapport à un TNI de VEN + AZA chez les patients âgés atteints d'une LMA avec mutation *NPM1*?

Environ 30 % des cas de LMA sont porteurs de mutations de *NPM1*²³. Dans la classification du risque génétique de l'ELN 2022, qui a été élaborée principalement à partir de patients plus jeunes recevant un traitement intensif, et dans la nouvelle classification du risque génétique l'ELN 2024 pour le TNI, la présence d'une mutation de *NPM1* est considérée comme favorable en l'absence de cytogénétique défavorable et de mutation de *FLT3*-ITD ou en l'absence de mutations de signalisation^{24,25}. La LMA avec mutation de *NPM1* reste toutefois une maladie très hétérogène dont l'issue dépend non seulement de la présence d'anomalies génétiques concomitantes (p. ex., *FLT3*-ITD, *DNMT3A*, *WT1*), mais aussi de

CPX-351 ^a , [1,2,70,71] (N = 153)		GO ^b + 7+ 3 ^[3,4] (N = 139)		Midostaurine ^v + 7+ 3 ^[6,7] (N = 360)		Quizartinib ⁱ + 7+ 3 ^[8] (N = 268)	
Caractéristiques							
Âge médian, ans (intervalle) Âge > 75 ans		67,8 ^a n.d. mais aucun patient > 75 ans		62,8 (59,3 à 66,8) ^b 0 ^c		56 (23 à 75) ^e n.d. mais aucun patient > 75 ans	
LMA de novo		41 (26,8 %)		139 (100 %)		243 (91 %)	
LMA liée à un traitement (LMA-t)		30 (19,6 %)		0 ^c		0 ^c	
LMA secondaire (LMA-s)		82 (53,6 %)		0 ^c		25 (9 %)	
Groupes de risque cytogénétique							
Favorable		7 (4,9 %)		3 (2 %)		14 (5 %)	
Intermédiaire		64 (44,8 %)		91 (65 %)		197 (74 %)	
Défavorable		72 (50,3 %)		28 (20 %) ^d		19 (7 %)	
Mutations génétiques							
FLT3-ITD/TKD		22/138 (15,9 %)		FLT3-ITD 22/137(16 %)		FLT3-ITD 268 (100 %)	
TP53		24 (15,6 %)		---		---	
Résultats							
RC+RCi							
Tous		73 (47,7 %; RC 37,3 %)		RC + RCp 113 (81 %; RC 73 %)		192 (72 %; RC 54,9 %)	
LMA-t		14/30 (46,7 %; RC 36,7 %)		---		---	
LMA-s		36/82 (43,9 %; RC 32,9 %)		---		---	
Cytogénétique défavorable		31/72 (43,1 %; RC 34,7 %)		14/28 (50 %; RC n.d.)		---	
FLT3-ITD/TKD		15/22 (68,2 %; RC 54,5 %)		FLT3-ITD 21/22 (95,5 %; RC n.d.)		FLT3-ITD 192 (72% ; RC 54,9 %)	
TP53		7/24 (RC 29,1 %)		Non fait		---	

	CPX-351 ^a , [1,2,70,71] (N = 153)	GO [§] + 7 + 3 ^[3,4] (N = 139)	Midostaurine [¶] + 7 + 3 ^[6,7] (N = 360)	Quizartinib [†] + 7 + 3 ^[8] (N = 268)
DDR médiane, mois (IC à 95 %)	6,93	---	---	38,6 (21,9 à NÉ)
Suivi médian, mois	60,9	47,6	59	39,2
SG médiane, mois (IC à 95 %)	9,33 (6,37 à 11,86)	27,5 (21,4 à 45,6)	74,7 (31,5 à NA)	31,9 (21 à NÉ)
Cytogénétique défavorable	6,42 (4,96 à 9,66)	---	---	Non atteinte
FLT3-ITD/TKD	10,25 (5,62 à 14,95)	---	---	FLT3-ITD 31,9 (21 à NÉ)
TP53	4,5 (2,9 à 7,6)	---	---	---
SG, % (IC à 95 %)	18 (12 à 25) à 5 ans	---	43,7 (38,7 à 49,3) à 10 ans	---
Mortalité à 30 jours	5,9 %	3,8 %	---	6 %

Tableau 1. Essais cliniques de phase 3 randomisés avec un traitement intensif d'induction; adapté de Tang et al⁷⁴.

Abbreviations : 7 + 3 : cytarabine + daunorubicine (ou idarubicine); **DDR** : durée de la réponse; **GO** : gemtuzumab ozogamicine; **IC** : intervalle de confiance; **LMA** : leucémie myéloïde aiguë; **NA** : non atteinte; **n.d.** : non disponible; **NÉ** : non évaluable; **RC** : réponse complète; **RCi** : réponse complète avec récupération hématologique incomplète; **RCp** : réponse complète avec récupération plaquettaire incomplète; **SG** : survie globale.

^a approuvé pour le traitement des adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LMA secondaire à un traitement (LMA-t) ou d'une LMA avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM);

[§] approuvé pour le traitement des adultes atteints d'une LMA CD33-positif nouvellement diagnostiquée, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, à l'exception de la leucémie promyélocytaire aiguë (LPA);

[¶] approuvé pour une utilisation avec l'induction standard de cytarabine et daunorubicine et la consolidation par cytarabine dans le traitement des adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3;

[†] en cours d'examen par Santé Canada en vue d'une autorisation réglementaire pour une utilisation avec une induction standard de cytarabine et

d'antracycline et une consolidation de cytarabine, ainsi qu'en monothérapie en entretien après une chimiothérapie de consolidation, pour le traitement des patients adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3-ITD positive.

^a âge admissible pour inscription dans l'étude : 60 à 75 ans;

^b âge admissible pour inscription dans l'étude : 50 à 70 ans;

^c ce groupe de patients n'était pas admissible dans l'étude;

^d cytogénétique n.d. 17 patients (12 %); ^e âge admissible pour inscription dans l'étude : 18 à < 60 ans;

^e âge admissible pour inscription dans l'étude : 18 à 75 ans.

		VEN + AZA [†] [9,10] (N = 286)	VEN + LDAC [§] [11,12] (N = 143)	AZA + ivosidénib [¶] [13] (N = 72)
Caractéristiques				
Âge médian, ans (intervalle)				
Âge > 75 ans				
		76 (59 à 91) 174 (61 %)	76 (36 à 93) 82 (57 %)	76 (58 à 84) 39 (54 %)
LMA de novo				
		214 (75 %)	85 (59 %)	54 (75 %)
LMA liée à un traitement (LMA-t)				
		26 (9 %)	6/58 (10 %)	2 (3 %)
LMA secondaire (LMA-s)				
		46 (16 %)	52/58 (90 %)	16 (22 %)
AHM antérieur				
		0 ^a	28 (20 %)	0 ^a
Groupe de risque cytogénétique				
		0 ^a	1 (1 %)	3 (4 %)
	Favorable	182 (64 %)	90 (63 %)	48 (67 %)
	Intermédiaire	104 (36 %)	47 (33 %)	16 (22 %)
	Défavorable			
Mutations génétiques				
	FLT3-ITD/TKD	29/206 (14 %)	20/112 (18 %)	4/58 (7 %)
	IDH1/2	61/245 (25 %)	21/112 (19 %)	IDH1 72 (100 %)
	TP53	38/163 (23 %)	22/112 (20 %)	5/58 (9 %)
Résultats				
RC+RCi				
	Tous	191 (66,8 %; RC 36,7 %)	69 (48 %; RC 27 %)	39 (54 %; RC 47 %) ^c
	LMA-t	LMA-t/-s 48/72 (66,7 %)	LMA-t/-s 21/58 (36 %; RC 16 %)	---
	LMA-s	55/104 (52,9 %)	13/47 (28 %; RC 17 %)	---
	Cytogénétique défavorable	---	7/28 (25 %; RC 7 %)	---
	AHM antérieur	21/29 (72,4 %)	9/20 (45 %; RC 25 %)	---
	FLT3-ITD/TKD	47/63 (74,6 %) ^b	12/21 (57 %; RC 38 %)	39 (54 %; RC 47 %) pour IDH1
	IDH1/2	21/38 (55,3 %)	4/22 (18 %; RC 5 %)	---
	TP53			

	VEN + AZA ^a [9,10] (N = 286)	VEN + LDAC ^b [11,12] (N = 143)	AZA + ivosidénib ^c [13] (N = 72)
Délai avant la réponse, mois (intervalle)	1,3 (0,6 à 9,9) pour RC + RCi	Avant le début du 2e cycle : 34 % pour RC + RCi	2,1 (1,7 à 7,5)
DDR médiane, mois (IC à 95 %)	18,2 (13,6 à 23,1) pour RC + RCi	11,7 pour RC + RCi	22,1 (13 à NÉ)
Suivi médian, mois	43,2	17,5	12,4
SG médiane, mois (IC à 95 %)	14,7 (12,1 à 18,7)	8,4 (5,9 à 10,1)	24 (11,3 à 34,1)
Cytogénétique défavorable	---	4,4 (3 à 6,4)	---
AHM antérieur	---	5,6 (3,4 à 9,6)	---
IDH1/2	19,9 (12,2 à 27,7)/IDH1 10,2 (2,3 à 25,1)	---	IDH1 24 (11,3 à 34,1)
SG, % (IC à 95 %)	37,5 (31,8 à 43,3) à 2 ans	---	---
Mortalité à 30 jours	21/286 (7 %)	18/143 (13 %)	---

Tableau 2. Essais cliniques de phase 3 randomisés avec un traitement non intensif (TNI) pour les patients non candidats à un traitement intensif (TI) ou âgés > 75 ans; adapté de Tang et al.

Abbréviations : **AHM** : agent hypométhylant; **AZA** : azacitidine; **DDR** : durée de la réponse; **IC** : intervalle de confiance; **LDAC** : cytarabine à faible dose; **NA** : non atteinte; **NÉ** : non évaluable; **RC** : réponse complète; **RCi** : réponse complète avec récupération hématologique incomplète; **SG** : survie globale; **SMD** : syndrome myélodysplasique.

^a administration de vénétoclax en association avec l'AZA approuvée dans le traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée chez les adultes âgés de plus de 75 ans ou présentant des comorbidités qui empêchent le recours à un traitement intensif d'induction;
^b administration de vénétoclax en association avec LDAC approuvée pour le traitement de la LMA nouvellement diagnostiquée chez les adultes âgés de plus de 75 ans ou présentant des comorbidités qui excluent le recours à un traitement intensif d'induction;
^c administration de l'ivosidénib en association avec l'AZA approuvée dans le traitement des patients adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LMA avec mutation IDH1 R132 qui ne sont pas candidats à un traitement intensif d'induction.

^a ce groupe de patients n'était pas admissible à l'étude;

^b RC + RCi pour IDH1 muté 13/23 (56,5 %) et pour IDH2 non muté 34/40 (85 %);

^c réponse à 24 semaines.

paramètres cliniques (p. ex., l'âge et le nombre de globules blancs à la présentation), du type de mutation *NPM1* et du statut de la maladie résiduelle minimale (MRM)^{23,26}.

Deux études rétrospectives ont comparé un traitement intensif par rapport au VEN + un agent hypométhylant (AHM) chez des patients âgés atteints de LMA avec mutation de *NPM1*^{27,28}. Dans l'analyse multivariée, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale (SG); et aucune information n'était disponible concernant l'utilisation d'un traitement d'entretien par l'AZA orale, les lignes de traitement suivantes et le statut de la MRM. Une étude a suggéré que les patients atteints d'une LMA avec une mutation de *NPM1*, présentant une cytogénétique normale et aucune mutation de *FLT3*-ITD, pourraient bénéficier d'un traitement intensif par rapport au VEN + AHM²⁸.

Le traitement intensif (TI) suivi d'un entretien à l'AZA orale

Les données du registre suédois ont montré que 66,4 %, 44,5 % et 22,9 % des patients âgés respectivement de 70 à 74 ans, de 75 à 79 ans et de 80 à 84 ans peuvent être envisagés comme candidats à un traitement intensif²⁹. Des décès précoces chez les personnes âgées (c'est-à-dire > 60 ans) traitées par un TI variaient de 6 % à 12 % dans les essais randomisés (**tableau 1**)^{1,2,30}, tandis que les données rétrospectives des registres européens ont documenté une mortalité à 30 jours de 13 %³¹.

Une SG médiane d'environ 42 mois et une SG à 2 ans d'environ 56 % peuvent être obtenues chez les patients âgés atteints de LMA avec mutation de *NPM1* qui ont reçu un traitement intensif³²⁻³⁴. Jusqu'à 80 % des patients atteints d'une LMA avec un *NPM1* muté peuvent atteindre une MRM négative après 2 cycles de TI, ce qui est associé à une amélioration de la SG et à un risque moindre de rechute²⁶. La chimiothérapie d'induction est généralement suivie de 2 à 4 cycles de traitement de consolidation, selon le schéma thérapeutique^{16,24,35,36}. Il a été démontré que le traitement d'entretien par l'AZA orale, chez les patients âgés atteints de LMA présentant un risque cytogénétique intermédiaire ou faible en RC1 après le TI, améliore la survie (à partir de la randomisation) par rapport au placebo (soit 24,7 mois contre 14,9 mois, respectivement; $p < 0,001$), avec des taux de SG estimés à 3 ans et 5 ans de 37,4 % et 26,5 % contre 27,9 % et 20,1 %,

respectivement^{16,36}. Le traitement par l'AZA orale a également entraîné une conversion plus élevée de statut MRM positif au départ (mesuré par cytométrie en flux multiparamétrique [CFM]) vers un statut MRM négatif pendant le traitement par rapport au placebo (37 % contre 19 %; rapport de cotes : 2,50 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,35 à 4,61)³⁷. Une analyse rétrospective portant sur 99,4 % des participants, pour lesquels des données sur les mutations étaient disponibles au moment du diagnostic de LMA, a révélé que les patients atteints d'une LMA avec un *NPM1* muté en RC1, avec ou sans négativité de la MRM par CFM, qui ont reçu un traitement d'entretien par AZA orale, avaient une SG médiane de 48,6 mois et 46,1 mois, respectivement (contre 31,4 mois et 10 mois, respectivement dans le groupe placebo)³⁸.

*Y a-t-il un avantage à administrer le gemtuzumab ozogamicine (GO) avec le TI chez les patients atteints de LMA avec une mutation de *NPM1*?*

Le GO est approuvé en association avec la cytarabine et la daunorubicine (7 +3) dans le traitement des patients atteints d'une LMA CD33+ nouvellement diagnostiquée et présentant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire (**tableau 1**). L'administration de GO avec le TI chez les patients atteints d'une LMA *NPM1* mutée nouvellement diagnostiquée est associée à une augmentation de la négativité de la MRM et à une diminution du risque de rechute. Cela ne s'est malheureusement pas traduit par une amélioration de la survie sans événement (SSE) ou de la SG, peut-être en raison de l'augmentation des taux de mortalité précoce chez les participants âgés de plus de 70 ans ayant reçu le GO^{33,39,40}.

Traitement non intensif (TNI) avec VEN + AZA

Les traitements moins intensifs à base de VEN (c.-à-d. VEN + AZA ou VEN + LDAC) sont associés à des taux de mortalité précoce de 7 à 13 % (**tableau 2**)⁹⁻¹². Le traitement par VEN + AZA chez les patients non candidats à un TI atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée a mené à une SG médiane de 14,7 mois et à une SG estimée à 2 ans de 37,5 %^{9,10}. Les patients atteints de LMA *NPM1* mutée sans mutations de signalisation (c.-à-d. sans mutations *FLT3*-ITD, *KRAS*, *NRAS* et *TP53*) ont présenté une SG médiane de 39 mois⁴¹.

Jusqu'à 42 % des patients peuvent atteindre une MRM négative par CFM au cours du traitement par VEN + AZA. Dans cette étude, seuls 21 % des patients ont cependant atteint une MRM négative après 4 cycles de traitement⁴². L'obtention d'une MRM négative après 4 à 6 cycles de TNI à base de VEN a été associée à une amélioration de la SG chez les patients *NPM1*^{26,43}. Bien que l'obtention d'une RC avec MRM négative après un TI soit associée à une amélioration de la SG et de la survie sans récurrence (SSR), le rôle de la MRM chez les patients recevant un TNI nécessite une évaluation plus approfondie^{42,44,45}. Le TNI à base de VEN est un traitement à long terme qui se poursuit jusqu'à l'apparition de signes de progression de la maladie, d'une toxicité inacceptable ou à la demande du patient^{9,11}. La plupart des patients nécessitent des ajustements de la dose de VEN afin de traiter les cytopénies sans nuire à la survie⁴⁶. Parmi les 68 % de patients traités par VEN + AZA qui ont obtenu une RC ou une RC avec récupération hématologique incomplète (RCi), le nombre médian de cycles de traitement était de 13 (intervalle : 1 à 46), avec 76 % des patients qui ont reçu 6 cycles ou plus. Le nombre de cycles reçus par les patients atteints de LMA avec une mutation *NPM1* n'a pas été précisé. Un petit nombre de patients en RC ont arrêté le TNI à base de VEN, avec une survie médiane sans traitement allant de 16 à 46 mois^{26,47,48}.

La qualité de vie (QdV) est-elle affectée chez les patients qui reçoivent un TI suivi d'un traitement d'entretien par l'AZA orale ou par VEN + AZA?

Le TI est administré pendant une période de traitement limitée et est associée à des toxicités à court terme^{49,50}. La QdV s'améliore pendant le traitement (c.-à-d. de la chimiothérapie d'induction à la chimiothérapie de consolidation), quel que soit l'âge^{49,50}. La chimiothérapie d'entretien à base d'AZA orale est facile à administrer, pratique tant pour les patients que pour les soignants, réduit le nombre de visites à la clinique ou à l'hôpital et élimine les réactions au site d'injection sans diminuer la QdV liée à la santé des patients atteints de LMA en RC (par rapport au placebo)^{16,51}.

En revanche, le traitement par VEN + AZA est de longue durée. Il alourdit la charge des soignants et nécessite des soins multidisciplinaires, des visites régulières à l'hôpital ou à la clinique pour les injections d'AZA, ainsi que plusieurs ajustements de la dose et/ou du cycle de VEN pour permettre la récupération hématologique¹⁰. Les évaluations

de la QdV étaient similaires entre le groupe VEN + AZA et le placebo + AZA ($p = 0,65$). Une tendance à un allongement du délai avant détérioration du score de santé globale a été observée dans le groupe VEN + AZA par rapport au groupe placebo + AZA¹⁰. Bien entendu, aucune évaluation de la QdV comparant VEN + AZA à un placebo seul n'a été réalisée.

Mise à jour du cas patient 1

La patiente du cas 1 a reçu une chimiothérapie intensive 7 + 3 (soit 100 mg/m²/j de cytarabine + 60 mg/m²/j de daunorubicine)^{35,52}, sans ajout de GO. Son séjour à l'hôpital a été compliqué par une proctocolite, une bactériémie dans le contexte d'une thrombose associée à un cathéter intraveineux dans la veine basilique gauche et le développement d'anticorps antiplaquettaires. Elle a obtenu une RC avec une MRM négative par CFM et par analyse moléculaire, avec des transcrits *NPM1* indétectables après un cycle de chimiothérapie d'induction. Au cours de cette période, les résultats du SNG fait au moment du diagnostic furent disponibles et ont révélé la présence de variants pathogéniques de type A *NPM1* c.860_863dupTCTG p.(Trp288fs) et *TET2* c.4082delG p.(Gly1361fs). Les seuls facteurs défavorables associés à la LMA *NPM1* mutée étaient donc son âge avancé et son taux élevé de globules blancs au moment du diagnostic. Elle a suivi des traitements de consolidation en ambulatoire, et à la fin du traitement, la moelle osseuse (MO) présentait une rémission morphologique continue avec une MRM *NPM1* négative par CFM. La patiente a commencé un traitement d'entretien par AZA orale avec des évaluations en série de la MO afin de surveiller le statut de la MRM.

Quel est le rôle des évaluations en série de la MRM?

Malgré l'obtention d'une MRM *NPM1* négative après le traitement intensif, les patients présentent toujours un risque de rechute allant de 22 % à 40 % à 3 ans^{26,53}. Le bénéfice du traitement d'entretien par AZA orale a été observé indépendamment du statut MRM à l'inclusion, avec une amélioration de la SG chez les patients atteignant une MRM négative^{36,37}. La patiente a subi des analyses de MO tous les trois mois afin d'évaluer le statut de la MRM *NPM1*⁵⁴ car la présence d'une rechute moléculaire résultera en une rechute hématologique en l'absence

d'intervention thérapeutique^{53,55}. Elle reçoit un traitement d'entretien à base d'AZA orale depuis 17 mois et présente toujours une MRM *NPM1* négative.

Quelle est la durée du traitement d'entretien par AZA orale?

Il subsiste un manque de données, notamment sur l'utilisation de la MRM, pour aider à prendre des décisions concernant l'arrêt du traitement d'entretien par AZA orale. Dans l'essai Quazar AML-001, un traitement d'entretien par AZA orale a été administré jusqu'à ce que les patients n'en tirent plus aucun bénéfice^{16,36}. Après 55,5 mois de suivi, seuls 11 % des patients recevaient encore un traitement d'entretien par AZA orale. Au total, 23 % des patients avaient reçu > 36 cycles de traitement (~ 3 ans) et 14 % avaient reçu > 60 cycles.

Cas patient 2

Un homme de 58 ans ayant des antécédents de lymphome diffus à grandes cellules B traité s'est présenté au service des urgences locales avec une température de 38,6 °C, une toux et une rhinorrhée. Une TDM thoracique a révélé une pneumonie du lobe inférieur gauche. Les hémocultures étaient négatives pour la croissance bactérienne. Les analyses sanguines ont démontré des taux de globules blancs : neutrophiles à $0,8 \times 10^9/L$; plaquettes à $0,2 \times 10^9/L$; et de rares blastes circulants à $47 \times 10^9/L$. L'aspiration et la biopsie de la moelle osseuse ont identifié ~ 22 % de blastes exprimant les antigènes CD13, CD33, CD34, CD117 et HLA-DR. Les analyses cytogénétiques ont révélé : 44,XY,der(1)r(1;?)(p36.3q32;?),add(5)(p15),add(5)(q13),add(9(q34),-17,-18[8]/46,XY[2]. Les tests moléculaires rapides n'ont détecté aucune mutation de *NPM1* ou de *FLT3*. Les résultats du panel de gènes basé sur le SNG ne seront pas disponibles avant deux semaines. Ces informations concordent avec un diagnostic provisoire de LMA secondaire à un traitement cytotoxique pour une myélodysplasie^{21,22}, dans l'attente de résultats génétiques supplémentaires. Le patient a reçu des agents antimicrobiens pour traiter la pneumonie. Il ne présentait aucune autre comorbidité et son statut de performance ECOG était de 1.

Quel est le pronostic de ce patient?

Le patient est atteint d'une LMA secondaire à un traitement, avec un caryotype monosomique complexe impliquant une monosomie 17. Une mutation *TP53* est présente chez 20 et 40 % des patients atteints d'une LMA secondaire, chez 70 % des patients présentant un caryotype complexe et chez jusqu'à 67 % des patients présentant une monosomie 17 et/ou une délétion (17p)^{14,15,56,57}. Il avait donc de fortes chances d'être porteur d'une mutation *TP53*²².

Les patients atteints de LMA présentant un caryotype complexe avec ou sans mutation *TP53* sont considérés comme présentant un risque défavorable selon l'ELN 2022, avec une SG médiane de 7 à 10 mois^{24,58,59}. Selon la classification des risques génétiques de l'ELN 2024 pour un TNI, un caryotype complexe est considéré comme présentant un risque favorable ou intermédiaire selon l'absence ou la présence de mutations de signalisation, avec une SG médiane > 24 mois (risque favorable) et de 12 et 13 mois (risque intermédiaire)^{25,41}. Les mutations *TP53* sont considérées comme un facteur de risque défavorable, avec une SG médiane de 5 à 8 mois^{25,41}. Les données du monde réel confirment les résultats médiocres des patients atteints de LMA avec *TP53* muté, avec une SG médiane de 7,3 mois, quel que soit le type de traitement administré (c.-à-d. un TI, un TNI à base de VEN, ou d'AHM en monothérapie)⁶⁰. Le seul traitement à visée potentiellement curative pour les patients atteints de LMA avec mutation *TP53* est une greffe allogénique en rémission complète 1 (RC1)⁶¹⁻⁶⁶. Seuls 16 % des patients sont cependant en mesure de bénéficier d'une allogreffe⁶¹⁻⁶⁴.

Une analyse multivariée a démontré une amélioration de la SG chez les patients qui ont subi une greffe en RC1 et qui ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), des mutations simple impact « *single hit* » *TP53* et des caryotypes non complexes⁶²⁻⁶⁴. On ignore encore si l'intensité du traitement utilisé (TI vs TNI) pour obtenir une RC avant une allogreffe a une incidence sur les résultats des patients atteints d'une LMA avec mutation *TP53*^{64,67-69}. On ignore également si la présence d'une MRM avant la greffe est prédictive d'une SG plus courte et d'un risque accru de rechute dans ce groupe de patients⁶⁷.

Le patient devrait-il recevoir un TI ou un TNI avec VEN + AZA pour obtenir une RC suivi d'une allogreffe?

Dans cette situation clinique, le TI donne des taux de RC de 28 % à 42 %⁵⁷. Le CPX-351 (daunorubicine et cytarabine liposomale pour injection) est approuvé pour le traitement des adultes nouvellement diagnostiqués avec une LMA secondaire à un traitement (LMA-t) ou une LMA avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM) (**tableau 1**). Le traitement par CPX-351 des patients atteints de LMA avec une cytogénétique défavorable est associé à des taux de RC composite (soit RCc = RC + RCi) de 43,1 % (RC : 34,7 %) ^{1,2,70,71}. Chez les patients atteints d'une LMA avec mutation *TP53*, le CPX-351 permet d'obtenir un taux de RCc de 29 % avec une durée médiane de rémission de 8,1 mois et une SG médiane de 4,5 mois ^{1,2,70,71}. Les patients atteints d'une LMA à risque défavorable selon l'ELN 2022 ont moins de chances d'atteindre une MRM négative que ceux atteints d'une LMA à risque favorable ou intermédiaire⁷².

Le traitement par VEN + AZA donne des taux de RCc de 70 %, une durée médiane de rémission de 18,4 mois et une SG médiane de 23,4 mois chez les patients atteints de LMA avec des anomalies cytogénétiques de risque défavorable sans mutation *TP53*⁷³. En revanche, le taux de CRc n'était que de 41 %, la durée médiane de rémission de 6,5 mois et la survie médiane de 5,2 mois chez les patients présentant un caryotype défavorable et un gène *TP53* muté⁷³. L'utilisation du VEN + AHM, plutôt qu'un TI peut réduire les toxicités liées au traitement et retarder les orientations vers une greffe allogénique, tout en augmentant la proportion de patients qui bénéficient d'une greffe⁶⁷.

Mise à jour du cas patient 2

Le patient a reçu un traitement par VEN + AZA et a obtenu une RC morphologique après un cycle de traitement. L'échantillon de moelle osseuse envoyé pour l'évaluation de la MRM par CFM était insuffisant. Au cours de cette période, le SNG de la MO au moment du diagnostic a révélé un *TP53* c.659A>G p.(Tyr220Cys) avec une fréquence allélique de 22 %. Une nouvelle évaluation de la MO après le cycle 2 de VEN + AZA a montré une RC continue avec une positivité de la MRM par CFM de 0,17 %. Le patient a reçu deux autres cycles de VEN + AZA avant de recevoir

une greffe allogénique provenant d'un donneur non apparenté compatible. La MO avant la greffe présentait une RC continue, avec une analyse de flux de routine montrant moins de 1 % de myéloblastes CD34 positifs. Il est actuellement à quatre mois après la greffe allogénique, sans signe de réactions du GVH.

Conclusion

Le traitement des patients atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée devient de plus en plus nuancé. Le choix du régime thérapeutique dépendra des facteurs liés au patient (notamment l'âge, la présence de comorbidités et la fragilité) et de la biologie de la maladie, tels que les anomalies cytogénétiques, les mutations génétiques et les comutations, ainsi que de la persistance des cellules leucémiques après le traitement (c.-à-d. la MRM). Cela souligne également la nécessité d'obtenir rapidement les résultats des tests génétiques afin de procéder à une stratification précoce des risques, permettant d'orienter les décisions thérapeutiques et le suivi ultérieur de la maladie. Les études randomisées de phase II en cours comparant le traitement intensif au VEN + AZA devraient fournir des informations supplémentaires sur le traitement approprié pour les patients adultes atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée.

Utilisation hors indication

Cet article traite de l'utilisation du vénétoclax et de l'azacitidine chez les patients candidats à un traitement intensif atteints d'une LMA nouvellement diagnostiquée.

Autrice correspondante

Karen Yee, M.Sc., M.D., FRCPC

Courriel : karen.yee@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

K.W. L.Y. : Soutien à la recherche/Chercheuse principale : F. Hoffmann-La Roche, Geron, Gilead Sciences, Karyopharm, OncoVerity, Shattuck Labs, Treadwell Therapeutics; **Consultation :** Servier; **Honoraires :** AbbVie, Bristol Myers Squibb, TaiHo; **Comité consultatif :** Bristol Myers Squibb

Références

1. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-92.
2. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e481-e91.
3. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-16.
4. Lambert J, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-9.
5. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96.
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-64.
7. Stone RM, Yin J, Mandrekar SJ, Benner A, Saadati M, Galinsky IA, et al. 10 Year Follow-up of CALGB 10603/ Ratify: Midostaurin Versus Placebo Plus Intensive Chemotherapy in Newly Diagnosed *FLT3* Mutant Acute Myeloid Leukemia Patients Aged 18-60 Years. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):218.
8. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Patkowska E, Vrhovac R, Zak P, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with *FLT3*-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1571-83.
9. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.
10. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Dohner H, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2024;99(4):615-24.
11. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-45.
12. Wei AH, Panayiotidis P, Montesinos P, Laribi K, Ivanov V, Kim I, et al. 6-month follow-up of VIALE-C demonstrates improved and durable efficacy in patients with untreated AML ineligible for intensive chemotherapy (141/150). *Blood Cancer J*. 2021;11(10):163.
13. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-31.
14. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. *TP53* alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119(9):2114-21.
15. Fleming S, Tsai XC, Morris R, Hou HA, Wei AH. *TP53* status and impact on AML prognosis within the ELN 2022 risk classification. *Blood*. 2023;142(23):2029-33.
16. Wei AH, Dohner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-37.
17. Zeidan AM, Pollyea DA, Borate U, Vasconcelos A, Potluri R, Rotter D, et al. Venetoclax plus azacitidine compared with intensive chemotherapy as induction for patients with acute myeloid leukemia: retrospective analysis of an electronic medical record database in the United States. *Ann Hematol*. 2023;102(4):749-54.
18. Matthews AH, Perl AE, Luger SM, Loren AW, Gill SI, Porter DL, et al. Real-world effectiveness of CPX-351 vs venetoclax and azacitidine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(13):3997-4005.
19. Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2021;5(24):5565-73.
20. Diebold K, Mudd T, Jarodiya J, Parks K, Hardee M, Bachiasvili K, et al. Superior survival with intensive chemotherapy, compared to hypomethylating agent + venetoclax, in patients with intermediate/adverse risk acute myeloid leukemia unable to proceed to transplant. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):2900-1.
21. Khoury JD, Solary E, Abal O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
22. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
23. Falini B, Brunetti L, Sportoletti P, Martelli MP. *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood*. 2020;136(15):1707-21.
24. Dohner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-77.

25. Dohner H, DiNardo CD, Appelbaum FR, Craddock C, Dombret H, Ebert BL, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. *Blood*. 2024;144(21):2169-73.
26. Othman J, Potter N, Ivey A, Tazi Y, Papaemmanuil E, Jovanovic J, et al. Molecular, clinical, and therapeutic determinants of outcome in NPM1-mutated AML. *Blood*. 2024;144(7):714-28.
27. Zale A, Ambinder AJ, Kaduluri VPS. A retrospective analysis of intensive chemotherapy vs. venetoclax/hypomethylating agents for patients aged 60-75 with favorable-risk, NPM1-mutated AML. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):450-1.
28. Bewersdorf JP, Shimony S, Shallis RM, Liu Y, Berton G, Schaefer EJ, et al. Intensive induction chemotherapy vs hypomethylating agents in combination with venetoclax in NPM1-mutant AML. *Blood Adv*. 2024;8(18):4845-55.
29. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S54-9.
30. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-48.
31. Recher C, Rollig C, Berard E, Bertoli S, Dumas PY, Tavitian S, et al. Long-term survival after intensive chemotherapy or hypomethylating agents in AML patients aged 70 years and older: a large patient data set study from European registries. *Leukemia*. 2022;36(4):913-22.
32. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019;133(8):840-51.
33. Dohner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Kuhn MWM, Schroeder T, et al. Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated acute myeloid leukaemia (AMLSG 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(7):e495-e509.
34. Borate U, Welkie RL, Huang Y, Swords RT, Traer E, Stein EM, et al. Demographics, characteristics, survival and outcomes in older, untreated, acute myeloid leukemia patients with NPM1 mutations or KMT2A rearrangements from the Beat AML Master Clinical Trial. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):1564.
35. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-85.
36. Wei AH, Dohner H, Sayar H, Ravandi F, Montesinos P, Dombret H, et al. Long-term survival with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in first remission after chemotherapy: Updated results from the randomized, placebo-controlled, phase 3 QUAZAR AML-001 trial. *Am J Hematol*. 2023;98(4):E84-E7.
37. Roboz GJ, Ravandi F, Wei AH, Dombret H, Thol F, Voso MT, et al. Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. *Blood*. 2022;139(14):2145-55.
38. Dohner H, Wei AH, Roboz GJ, Montesinos P, Thol FR, Ravandi F, et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. *Blood*. 2022;140(15):1674-85.
39. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik VI, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: Early Results From the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(6):623-32.
40. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Kronke J, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: results from the AMLSG 09-09 trial. *Blood*. 2020;136(26):3041-50.
41. Dohner H, Pratz KW, DiNardo CD, Wei AH, Jonas BA, Pullarkat VA, et al. Genetic risk stratification and outcomes among treatment-naïve patients with AML treated with venetoclax and azacitidine. *Blood*. 2024;144(21):2211-22.
42. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Recher C, Schuh AC, Thirman MJ, et al. Measurable Residual Disease Response and Prognosis in Treatment-Naïve Acute Myeloid Leukemia With Venetoclax and Azacitidine. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):855-65.
43. Heiblig M, Requena GA, Tauveron-Jalenques U, Tavernier E, Cornillon J, Carre M, et al. Measurable residual disease (MRD) determinants, kinetics and its impact on survival in patients treated with azacitidine and venetoclax for acute myeloid leukemia in frontline setting : a multicentric study from French Auraml Group. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):846-7.
44. Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, van der Velden VH, Brooimans RA, Pabst T, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3889-97.
45. Freeman SD, Virgo P, Couzens S, Grimwade D, Russell N, Hills RK, et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4123-31.
46. Pratz KW, DiNardo CD, Selleslag D, Li J, Yamamoto K, Konopleva M, et al. Postremission cytopenia management in patients with acute myeloid leukemia treated with venetoclax and azacitidine in VIALE-A. *Am J Hematol*. 2022;97(11):E416-E9.
47. Chua CC, Hammond D, Kent A, Tiong IS, Konopleva MY, Pollyea DA, et al. Treatment-free remission after ceasing venetoclax-based therapy in patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(13):3879-83.

48. Garciaz S, Dumas PY, Bertoli S, Sallman DA, Decroocq J, Belhabri A, et al. Outcomes of acute myeloid leukemia patients who responded to venetoclax and azacitidine and stopped treatment. *Am J Hematol*. 2024;99(10):1870-6.
49. Alibhai SM, Breunis H, Tmilshina N, Brignardello-Petersen R, Tomlinson G, Mohamedali H, et al. Quality of life and physical function in adults treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia improve over time independent of age. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(4):262-71.
50. Tmilshina N, Breunis H, Tomlinson GA, Brandwein JM, Buckstein R, Durbano S, et al. Long-term recovery of quality of life and physical function over three years in adult survivors of acute myeloid leukemia after intensive chemotherapy. *Leukemia*. 2019;33(1):15-25.
51. Roboz GJ, Dohner H, Pocock C, Dombret H, Ravandi F, Jang JH, et al. Oral azacitidine preserves favorable level of fatigue and health-related quality of life for patients with acute myeloid leukemia in remission: results from the phase 3, placebo-controlled QUAZAR AML-001 trial. *Haematologica*. 2021;106(12):3240-4.
52. Dillman RO, Davis RB, Green MR, Weiss RB, Gottlieb AJ, Caplan S, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1991;78(10):2520-6.
53. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-33.
54. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-67.
55. Bataller A, Onate G, Diaz-Beya M, Guijarro F, Garrido A, Vives S, et al. Acute myeloid leukemia with NPM1 mutation and favorable European LeukemiaNet category: outcome after preemptive intervention based on measurable residual disease. *Br J Haematol*. 2020;191(1):52-61.
56. Fenaux P, Jonveaux P, Quiquandon I, Lai JL, Pignon JM, Loucheux-Lefebvre MH, et al. P53 gene mutations in acute myeloid leukemia with 17p monosomy. *Blood*. 1991;78(7):1652-7.
57. Shahzad M, Amin MK, Daver NG, Shah MV, Hiwase D, Arber DA, et al. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? *Blood Cancer J*. 2024;14(1):202.
58. Lachowiec CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2023;7(9):1899-909.
59. Sargas C, Ayala R, Larrayoz MJ, Chillon MC, Rodriguez-Arboli E, Bilbao C, et al. Comparison of the 2022 and 2017 European LeukemiaNet risk classifications in a real-life cohort of the PETHEMA group. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):77.
60. Daver NG, Iqbal S, Huang J, Renard C, Lin J, Pan Y, et al. Clinical characteristics and overall survival among acute myeloid leukemia patients with TP53 gene mutation or chromosome 17p deletion. *Am J Hematol*. 2023;98(8):1176-84.
61. Short NJ, Montalban-Bravo G, Hwang H, Ning J, Franquiz MJ, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(22):5681-9.
62. Badar T, Atallah E, Shallis RM, Goldberg AD, Patel A, Abaza Y, et al. Outcomes of TP53-mutated AML with evolving frontline therapies: Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival. *Am J Hematol*. 2022;97(7):E232-E5.
63. Badar T, Shahzad M, Atallah E, Litzow MR, Kharfan-Dabaja MA. Transplant or no transplant for TP53 mutated AML. *Oncotarget*. 2024;15:674-6.
64. Badar T, Atallah E, Shallis R, Saliba AN, Patel A, Bewersdorf JP, et al. Survival of TP53-mutated acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation after first induction or salvage therapy: results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases (COMMAND). *Leukemia*. 2023;37(4):799-806.
65. Eissa Y, Remberger, Jamani K, Chen M, Vasudevan Nampoothiri R, Che A, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in TP53-mutated myeloid malignancies: a multicenter Canadian study. *EBMT annual meeting 2025* 2025:A025.
66. Nawas MT, Kosuri S. Utility or futility? A contemporary approach to allogeneic hematopoietic cell transplantation for TP53-mutated MDS/AML. *Blood Adv*. 2024;8(3):553-61.
67. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, Kavelaars FG, Rijken M, Gradowska PL, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022;139(15):2347-54.
68. Loke J, Labopin M, Craddock C, Cornelissen JJ, Labussiere-Wallet H, Wagner-Drouet EM, et al. Additional cytogenetic features determine outcome in patients allografted for TP53 mutant acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2022;128(15):2922-31.
69. Chan O, Hunter A, Talati C, Sallman DA, Asghari H, Song J, et al. Impact of TP53 gene mutation clearance and conditioning intensity on outcome in MDS or AML patients prior to allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):149.
70. Lindsley RC, Gibson CJ, Murdock HM, Stone RM, Cortes JE, Uy GL, et al. Genetic characteristics and outcomes by mutation status in a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2019;134:15.
71. Shimony SO, Murdock H, Keating J, Reilly CR, Tsai HK, Gibson CJ, et al. AML-MR mutations drive the benefit of CPX-351 over 7+3 in the pivotal phase 3 AML trial. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):60-1.
72. Jen WY, Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, Wang SA, Wang W, et al. Impact of measurable residual disease clearance kinetics in patients with AML undergoing intensive chemotherapy. *Blood Adv*. 2025;9(4):783-92.
73. Pollyea DA, Pratz KW, Wei AH, Pullarkat V, Jonas BA, Recher C, et al. Outcomes in Patients with Poor-Risk Cytogenetics with or without TP53 Mutations Treated with Venetoclax and Azacitidine. *Clin Cancer Res*. 2022;28(24):5272-9.