



HAL
open science

Comparaison des scores pronostiques (ELN-2022, ELN 2017, Lindsley et al., Papaemmanuil et al., et classification du groupe ALFA) dans l'évaluation des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde

Alexandre Iat

► To cite this version:

Alexandre Iat. Comparaison des scores pronostiques (ELN-2022, ELN 2017, Lindsley et al., Papaemmanuil et al., et classification du groupe ALFA) dans l'évaluation des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04615929

HAL Id: dumas-04615929

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04615929v1>

Submitted on 18 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ HÉMATOLOGIE CLINIQUE, MALADIES DU SANG

COMPARAISON DES SCORES PRONOSTIQUES
(ELN 2022, ELN 2017, LINDSLEY ET AL.,
PAPAEMMANUIL ET AL., ET CLASSIFICATION DU
GROUPE ALFA) DANS L'ÉVALUATION DES
PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGUË
MYÉLOÏDE

Présentée et soutenue publiquement à Nice le
31/05/2024

Par

Alexandre IAT

Né le 27/08/1994 à Courbevoie

Thèse dirigée par le Professeur

Thomas CLUZEAU

Jury :

Monsieur le Pr Lionel ADÈS

Président du jury

Monsieur le Pr Thomas CLUZEAU

Directeur de thèse

Monsieur le Dr Michaël LOSCHI

Assesseur

Madame le Dr Bérengère DADONE-MONTAUDIÉ

Assesseur

Monsieur le Dr Daniel RE

Assesseur



UNIVERSITÉ
CÔTE D'AZUR
FACULTÉ
DE MÉDECINE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ HÉMATOLOGIE CLINIQUE, MALADIES DU SANG
COMPARAISON DES SCORES PRONOSTIQUES
(ELN 2022, ELN 2017, LINDSLEY ET AL.,
PAPAEMMANUIL ET AL., ET CLASSIFICATION DU
GROUPE ALFA) DANS L'ÉVALUATION DES
PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE AIGUË
MYÉLOÏDE

Présentée et soutenue publiquement à Nice le
31/05/2024

Par

Alexandre IAT

Né le 27/08/1994 à Courbevoie

Thèse dirigée par le Professeur

Thomas CLUZEAU

Jury :

Monsieur le Pr Lionel ADÈS

Président du jury

Monsieur le Pr Thomas CLUZEAU

Directeur de thèse

Monsieur le Dr Michaël LOSCHI

Assesseur

Madame le Dr Bérengère DADONE-MONTAUDIÉ

Assesseur

Monsieur le Dr Daniel RE

Assesseur

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Doyen

Pr. Jean DELLAMONICA

Vice-doyennes

Pédagogie

Pr. Véronique ALUNNI

Recherche

Pr. Barbara SEITZ-POLSKI

Relations internationales Pr Fanny BUREL-VANDENBOS

Conservateur de la bibliothèque

Mme

Danièle

AMSELLE Directrice administrative des services

Mme

Isabelle

CALLEA

Doyens Honoraires

M. Patrick RAMPAL

M. Daniel BENCHIMOL

M. Patrick BAQUÉ

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Véronique	ALUNNI	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M	Nicolas	AMORETTI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Rodolphe	ANTY	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	Florence	ASKENAZY-GITTARD	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	Philippe	BAHADORAN	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	Stéphanie	BAILLIF	Ophthalmologie (55.02)
Mme	Sylvie	BANNWARTH	Génétique (47.04)
M.	Patrick	BAQUÉ	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	Emmanuel	BARRANGER	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	Emmanuel	BENIZRI	Chirurgie Générale (53.02)
M.	Michel	BENOIT	Psychiatrie (49.03)
M.	Gilles	BERNARDIN	Réanimation Médicale (48.02)
M.	J-Philippe	BERTHET	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	André	BONGAIN	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	Alexandre	BOZEC	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	Jean	BREAUD	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	Véronique	BREUIL	Rhumatologie (50.01)
M.	Nicolas	BRONSARD	Anatomie Chir Ortho et Traumato (42.01)
M.	Olivier	CAMUZARD	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	Fanny	BUREL-VANDENBOS	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Michel	CARLES	Mal. infect. ; trop. (45.03)
M.	Laurent	CASTILLO	O.R.L. (55.01)
M.	Nicolas	CHEVALIER	Endo.diab.mal. métab (54.04)
M.	Patrick	CHEVALLIER	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	Giulia	CHINETTI	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	Thomas	CLUZEAU	Hématologie (47.01)
M.	Jacques	DARCOURT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	David	DARMON	Médecine Générale (53,03)
M.	Jean	DELLAMONICA	Réanimation médicale (48.02)
M.	Jérôme	DELOTTE	Gynécologie-obstétrique (54.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

M.	Jérôme	DOYEN	Radiothérapie (47.02)
M.	Milou-Daniel	DRICI	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	Matthieu	DURAND	Urologie (52.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Vincent	ESNAULT	Néphrologie (52-03)
Mme	Christelle	ESTRAN-POMARES	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	Guillaume	FAVRE	Physiologie (44.02)
M.	Emile	FERRARI	Cardiologie (51.02)
M.	J-Marc	FERRERO	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Denys	FONTAINE	Neurochirurgie (49.02)
M.	J-Paul	FOURNIER	Thérapeutique (48-04)
M.	Eric	GILSON	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	Valérie	GIORDANENGO	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	Lisa	GIOVANNINI-CHAMI	Pédiatrie (54.01)
M.	Olivier	GUERIN	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	Nicolas	GUEVARA	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	Jean	GUGENHEIM	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	J-Michel	HANNOUN-LEVI	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	Reda	HASSEN KHODJA	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	Xavier	HÉBUTERNE	Nutrition (44.04)
M.	Paul	HOFMAN	Anat. cytol. path. (42.03)
M.	Olivier	HUMBERT	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	Antonio	IANNELLI	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	Carole	ICHAÏ	Anesth. réa. (48.01)
M.	Marius	ILIÉ	Anat. cytol. path. (42.03)
M	Elixène	JEAN-BAPTISTE	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	Georges	LEFTHERIOTIS	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
Mme	Sylvie	LEROY	Pneumologie-Addictologie (51.01)
M.	Jacques	LEVRAUT	Médecine d'urgence (48.05)
M.	Michel	LONJON	Neurochirurgie (49.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Charles	MARQUETTE	Pneumologie (51.01)
M.	J-François	MICHIELS	Anat. cytol. path. (42.03)
Mme	Pamela	MOCERI	Cardiologie (51.02)
M.	Henri	MONTAUDIÉ	Dermatologie (50.03)
M.	Nicolas	MOUNIER	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	J-Christophe	ORBAN	Anesth. réa. (48.01)
M.	Bernard	PADOVANI	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	Philippe	PAQUIS	Neurochirurgie (49.02)
Mme	Véronique	PAQUIS	Génétique (47.04)
M.	Thierry	PASSERON	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	Thierry	PICHE	Gastro-entérologie (52.01)
M.	Christian	PRADIER	Epid., éco. santé (46.01)
Mme	Virginie	RAMPAL	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	Pierre	ROHRLICH	Pédiatrie (54.01)
M.	Eric	ROSENTHAL	Médecine Interne (53.01)
M.	Christian	ROUX	Rhumatologie (50.01)
M.	Raymond	RUIMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	Sabrina	SACCONI	Neurologie (49.01)
Mme	Nirvana	SADAGHIANLOO	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	Stéphane	SCHNEIDER	Nutrition (44.04)
Mme	Barbara	SEITZ-POLSKI	Immunologie (47.03)
M.	Antoine	SICARD	Néphrologie (52.03)
M.	Pascal	STACCINI	Biostat. inf.méd. TC (46.04)
M.	Pierre	THOMAS	Neurologie (49.01)
M.	Albert	TRAN	Hépatogastro-entérologie (52.01)
M.	Geoffroy	VANBIERVLIET	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. Damien	AMBROSETTI	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme Caroline	BERNARDI	Médecine légale et droit de la Santé (46.03)
Mme Julie	BERNARDOR	Pédiatrie (54.01)
Mme Ghislaine	BERNARD-POMIER	Immunologie (47.03)
Mme Tiphanie	BOUCHEZ	Médecine Générale (53.03)
Mme Julie	CONTENTI-LIPRANDI	Médecine d'urgence (48-04)
M. Johan	COURJON	Mal. infect. ; trop. (45.03)
Mme Bérengère	DADONE-MONTAUDIÉ	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M. Alain	DOGLIO	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. Arnaud	FERNANDEZ	Pédopsychiatrie (49-04)
Mme Charlotte	HINAULT	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M. Mathieu	JOZWIAK	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme Brigitte	LAMY	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme Elodie	LONG-MIRA	Cytologie et Histologie (42.02)
M. Michaël	LOSCHI	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. Romain	LOTTE	Bact-vir ; Hyg.hosp. (45.01)
Mme Marie-Noëlle	MAGNIÉ	Physiologie (44.02)
M. Arnaud	MARTEL	Ophtalmologie (55.02)
M. Nihal	MARTIS	Méd int. ; gériatrie (53.01)
M. Damien	MASSALOU	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme Sandra	MUSSO-LASSALLE	Anat. cytol. path. (42.03)
M. Mourad	NAÏMI	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme Céline	OCELLI	Médecine d'urgence (48-04)
M. Charles	SAVOLDELLI	Chir. maxill. & stom (55.03)
M. Fabien	SQUARA	Cardiologie (51.02)
Mme Susanne	THÜMMLER	Pédopsychiatrie (49-04)
M. Antoine	TRAN	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme Auriane GROS Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme Rebecca LANDI Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Mme Emeline MICHEL Médecine interne-Gériatrie (53.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme Christine LEBRUN-FRENAY Neurologie (49.01)
Mme Brigitte MONNIER Médecine Générale (53.03)
Mme Flora TREMELLAT-FALIERE Médecine palliative (46.05)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme Céline CASTA Médecine Générale (53.03)
M. Fabrice GASPERINI Médecine Générale (53.03)
M. Marc-André GUERVILLE Médecine Générale (53.03)
Mme Maud RAQUIN-POUILLON Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre **Professeurs**

Honoraires

M.	Marc	ALBERTINI	M.	Pierre	GIBELIN
M.	Jean	AMIEL	M.	J-Yves	GILLET
M.	Daniel	BALAS	M.	Patrick	GRELLIER
M.	Michel	BATT	M.	Dominique	GRIMAUD
M.	Etienne	BÉRARD	M.	Philippe	HOFLIGER
M.	Bruno	BLAIVE	M.	Jacques	JOURDAN
Mme	Florence	BLANC-PEDEUTOUR	M.	J-Philippe	LACOUR
M.	Patrice	BOQUET	M.	J-Claude	LAMBERT
M.	André	BOURGEON	M.	Michel	LAZDUNSKI
M.	Patrick	BOUTTÉ	M.	Yves	LE_FICHOUX
M.	J-Noël	BRUNETON	M.	J-Claude	LEFEBVRE
Mme	Françoise	BUSSIERE	M.	Roger	MARIANI
M.	J-Pierre	CAMOUS	M.	Pierre	MARTY
M.	Bertrand	CANIVET	M.	René	MASSEYEFF
M.	Jill-patrice	CASSUTO	M.	Mathieu	MATTEI
M.	Marcel	CHATEL	M.	Jean	MOUIEL
M.	Alain	COUSSEMENT	M.	Jérôme	MOUROUX
Mme	Dominique	CRENESSE	Mme	Martine	MYQUEL
M.	Guy	DARCOURT	M.	Dominique	PRINGUEY
M.	Fernand	DE_PERETTI	M.	Gérald	QUATREHOMME
M.	Pierre	DELLAMONICA	M.	Marc	RAUCOULES- AIMÉ
M.	Jean	DELMONT	Mme	Dominique	RAYNAUD
M.	François	DEMARD	M.	Philippe	ROBERT
M.	Claude	DESNUELLE	M.	Joseph	SANTINI
M.	Claude	DOLISI	M.	J- Baptiste	SAUTRON
M.	Patrick	FENICHEL	M.	Maurice	SCHNEIDER
M.	Alain	FRANCO	M.	Antoine	THYSS
M.	Pierre	FREYCHET	M.	Jacques	TOUBOL
M.	J-Gabriel	FUZIBET	M.	Dinh Khiem	TRAN
M.	Pierre	GASTAUD	M.	Emmanuel	VAN OBBERGHEN
M.	J-Pierre	GÉRARD			

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

M.C.U. Honoraires

M.	Jacques	ARNOLD	M.	Marcel	GASTAUD
M.	Bernard	BASTERIS	M.	Jean	GIUDICELLI
M.	José	BENOLIEL	M.	Jacques	MAGNÉ
Mlle	Rose-Marie	CHICHMANIAN	Mme	Nadine	MEMRAN
Mme	Michèle	DONZEAU	M.	Raymond	MENGUAL
M.	Roméo	EMILIOZZI	M.	Patrick	PHILIP
M.	Thierry	FOSSE	M.	J-Claude	POIRÉE
M.	Philippe	FRANKEN	Mme	Marie-Claire	ROURE
M.	Rodolphe	GARRAFFO	M.	Jean	TESTA
			M.	Pierre	TOULON

Liste des enseignants au 1er septembre 2023 à l'U. F. R. Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	François	BERTRAND	Médecine Interne
M.	Patrice	BROCKER	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	Daniel	CHEVALLIER	Urologie
Mme	Manuella	FOURNIER-MEHOUAS	Médecine Physique et Réadaptation
M.	Patrick	JAMBOU	Coordination prélèvements d'organes
M.	Mathieu	LEBOEUF	gynécologie- obstétrique
Mme	Geneviève	NADEAU	uro-gynécologie
M.	Guillaume	ODIN	Chirurgie maxilo-faciale
M.	Frédéric	PEYRADE	Onco-Hématologie
M.	Bertrand	PICCARD	Psychiatrie
M.	J-François	QUARANTA	Santé Publique

Remerciements

Aux membres du jury

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury, le Professeur Lionel ADÈS, le Professeur Thomas CLUZEAU, le Docteur Bérengère DADONE-MONTAUDIÉ, le Docteur Daniel RE, le Docteur Michaël LOSCHI. Je vous suis très reconnaissant d'avoir pris le temps d'évaluer cet article et de me faire l'honneur de vous réunir pour juger mon travail de thèse.

A l'ensemble des intervenants de ma formation

Le cursus médical est un long chemin au cours duquel l'apprentissage est permanent à la fois sur le plan des connaissances médicales, scientifiques et humaines. Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui ont participé à ma formation, j'espère être à la hauteur de vos enseignements tout au long de ma carrière.

Pour le service d'hématologie clinique du CHU de NICE

Au Professeur Thomas CLUZEAU, merci pour ton accueil chaleureux à Nice avant même les choix de l'internat. Mon apprentissage au sein du service d'hématologie du CHU de Nice a été très formateur et a confirmé mon intérêt pour l'hématologie. Je souhaite te remercier pour ta présence et ton implication à la fois pour l'apprentissage clinique et scientifique au cours de ma phase socle. Ta vision de l'hématologie avec sa rigueur et la recherche de progrès thérapeutiques continus a été très enrichissante. Enfin je te remercie pour les projets que nous avons construits ces dernières années et qui ont été importants pour mon développement, je t'en suis très reconnaissant.

Au Docteur Michaël LOSCHI, tu as su me transmettre ta passion pour l'hématologie, je te voyais travailler en tant que chef de clinique avec beaucoup d'entrain pour le suivi des patients greffés, la recherche clinique, la surveillance assidue des secteurs d'hospitalisation, ta formation scientifique continue. En tant que chef de clinique, tu m'as beaucoup apporté lors de ma phase socle avec ton œil de clinicien, ta justesse dans l'annonce médicale. J'ai beaucoup appris auprès de toi et je te remercie pour cela.

Au Docteur Sami BENACHOUR, je tiens à te remercier pour ton implication dans ma formation, tu as été très présent pour me faire gagner en autonomie dans les gestes et dans la prescription. Merci pour toute la disponibilité et la gentillesse dont tu as fait preuve au cours de ma phase socle.

Aux Docteur Lionel MANNONE, Docteur Valentine RICHEZ, Professeur Nicolas MOUNIER, Docteur Jean-Michel KARSENTI, je vous remercie pour votre implication dans ma formation

par votre expertise en RCP, les cours que vous m'avez dispensés et nos discussions dans le service d'hématologie.

A mes co-internes Edmond, Rinzine, Mathilde, Caroline, je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble, le travail à l'hôpital est facile quand l'ambiance est bonne et que l'on s'entraide au quotidien.

Merci aux Docteurs Thuy COLLOMP et Rémy COLLOMP qui nous font bénéficier du point de vue de la pharmacie en hématologie et pour leur implication dans la construction d'un lien solide entre médecins et pharmaciens.

Merci à toi Sophie pour ton expertise dans la prise en charge nutritionnelle des patients (et des internes).

Enfin à une époque où l'hôpital public souffre beaucoup du manque de personnel, je tiens à saluer le travail des équipes infirmières et aides-soignantes en hématologie qui m'ont beaucoup aidé à m'intégrer et se sont impliquées tous les jours pour une prise en charge optimale des patients, merci pour tout cela.

Pour le service d'hématologie biologique du CHU de Nice :

Je tiens à remercier les Docteurs Danièle ACQUARONNE, Isabelle SUDAKA, Corinne FERRERO pour avoir pris le temps de m'enseigner les bases de cytologie ; Docteur Patricia BRUGEL, Docteur Léa RYFFEL, Professeur Sophie RAYNAUD pour leur enseignement en cytogénétique et en biologie moléculaire.

Pour le service de maladies infectieuses du CHU de Nice :

Professeur Michel CARLES et Docteurs Johan COURJON, Audrey COURDURIÉ, David CHIRIO, Elisa DEMONCHY, Matthieu BUSCOT, Karine RISSO, Eric CUA, je vous remercie pour votre enseignement en infectiologie. J'ai beaucoup appris à vos côtés dans la démarche diagnostique, le choix des antibiotiques, l'évaluation de l'efficacité et de la durée des traitements.

Je tiens également à remercier mes co-internes au cours de ce stage : Tosca, Zaza, Alex, Jérémie, nous formions une super équipe, j'étais ravi de travailler et de partager du temps avec vous.

Pour le service de réanimation médicale de l'hôpital Pasteur :

Je tiens à remercier chaleureusement le Professeur Jean DELLAMONICA, les Docteurs Denis DOYEN, Alexandre ROBERT, Sophie BUSCHIAZZO et Matthieu BOIFFIER pour m'avoir formé à la médecine-intensive et à la réanimation. Ce stage m'a enseigné la gestion des

défaillances d'organes multiples, la réévaluation rapprochée des patients et la réalisation de gestes de réanimation.

Merci à mes co-internes et notamment à Yves-Zakari, Cassilia et Vincent pour les bons moments passés en réanimation et pour la transmission de votre expérience clinique.

Pour le service d'onco-hématologie-médecine interne du CHPG :

Au Docteur Georges GARNIER, je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, votre bienveillance, pour l'autonomie que vous m'avez donnée dans le service. J'ai beaucoup aimé travailler avec vous et j'ai beaucoup appris de votre rigueur médicale, de votre bienveillance et de votre disponibilité pour vos patients. Ce stage a été très enrichissant en hématologie générale, ce qui m'a été d'une aide précieuse.

Aux Docteurs Maria KOGAY, Sophie MUXEL, Stefan CIUCA merci pour votre disponibilité et votre enseignement en hôpital de jour, en oncologie et en hématologie. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je garde un très bon souvenir de mon passage à Monaco.

A l'équipe infirmière, aide-soignante et secrétaire du service, je tenais à vous dire un grand merci également, vous avez grandement facilité mon intégration dans le service, j'ai passé de très belles journées à travailler avec vous en équipe, merci !

Pour le service d'Hématologie Senior de l'hôpital Saint-Louis

Au Professeur Pierre FENAUX, un grand merci pour votre accueil, pour la transmission de votre vision de l'hématologie à la fois très scientifique et centrée sur le patient avec votre travail auprès des associations. Je suis ravi d'avoir été formé dans votre service et d'avoir appris de votre expertise.

Au Professeur Lionel ADÈS, je tiens à te remercier pour toutes les connaissances que tu as pu me transmettre au cours de mon inter-CHU. Ton expérience clinique pour les décisions médicales délicates et ta connaissance des thérapies ciblées m'ont beaucoup apporté tout au long du semestre. Aujourd'hui je suis honoré de te compter parmi mon jury de thèse en tant que Président.

Au Docteur Marie SÉBERT, je pense être le dernier interne à te remercier en tant que Docteur, je t'adresse un grand merci pour le temps passé ensemble en salle d'hospitalisation, en bibliographie ainsi que ton encadrement pour nos présentations l'année passée à la SFH. Merci aussi pour nous avoir donné goût à la connaissance des prédispositions génétiques des pathologies myéloïdes.

Docteur Lin-Pierre ZHAO, ta rigueur, ton efficacité, ta curiosité m'ont beaucoup impressionné, tu as été un chef de clinique bienveillant et le temps passé à tes côtés a été très formateur.

Docteur Lauren BARETTE, j'ai beaucoup apprécié travailler, faire de la bibliographie et courir avec toi. J'espère qu'on aura l'occasion de se revoir bientôt pour des randonnées et des trails dans différentes régions de France.

A mes co-internes Ania, Haïfa, Areej, j'étais ravi de faire votre connaissance, on a beaucoup rigolé au cours de ce semestre, l'atmosphère de travail était très bonne. Je garde un très bon souvenir du temps passé à vos côtés et je vous souhaite beaucoup de succès dans la suite de vos parcours.

A ma famille, mes amis :

Votre présence m'a été d'une aide précieuse tout au long de mes études.

Maman, merci de m'avoir donné le goût pour les sciences du vivant depuis le collège, cette passion ne m'a jamais quitté et m'a motivé à faire ces études médicales. Merci aussi pour ton écoute et ta bienveillance qui m'ont toujours beaucoup porté et qui font de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

Papa, je n'ai pas fait Sciences Po, ni HEC, ni l'ENA, mais j'ai toujours pu compter sur ton soutien quels qu'aient été mes choix. Tu m'as transmis le goût du travail et la valeur des choses. J'espère que tu es fier aujourd'hui de voir que je m'épanouis dans mon activité et que je travaille avec de grandes équipes médicales au quotidien.

Snoopy, ma sœur, tu as été présente à toutes les étapes de mon parcours jusque dans les amphis. Je suis vraiment honoré de t'avoir à mes côtés, la distance fait que tu me manques beaucoup, mais comme tu le sais on n'est jamais bien loin l'un de l'autre.

Fanny, ma chérie, merci pour ton soutien indéfectible et pour tout le courage dont tu fais preuve pour traverser tous les inter-CHU sans douter. Tu es ma partenaire rêvée et je suis ravi de t'avoir dans ma vie.

Toinou, Alex, Thérèse, Cam', Belle-Anna, Emilie, Marc, Emilien, Arthur, Adrien, Val', Maya, P-E, Céline, Oriane, je vous dis un grand merci pour tout le temps qu'on a passé ensemble dans les études et en dehors. Vous avoir à mes côtés tout au long des études médicales m'a énormément porté, je suis ravi de vous voir construire vos vies professionnelles, de famille qui sont l'aboutissement de tous vos efforts.

Baptiste, Mathilde, Sophie, Sami, Philippe, Elise, Maxence, Maxime, Clémence, Tosca, Zaza, je vous remercie pour tous les moments passés ensemble, j'ai de la chance de vous avoir rencontrés dans cette belle région du Sud-Est.

TABLE DES MATIERES

I- Introduction	19
II- Matériel et méthodes	20
A- Recueil des données de la cohorte	20
B- Analyses statistiques	21
III- Résultats	22
A- Caractéristiques de la cohorte	22
B- Survie de la cohorte globale selon les stratifications de chaque classification	23
C- Survie de la cohorte en fonction de l'âge et du traitement reçu	25
D- Comparaison de la prédiction pronostique des différentes classifications	28
IV- Discussion	29
V- Références	30
VI- Article	33

Comparaison des scores pronostiques (ELN-2022, ELN-2017, Lindsley et *al.*, Papaemmanuil et *al.* et classification du groupe ALFA) dans l'évaluation des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde.

I- Introduction

La classification pronostique de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un enjeu majeur au diagnostic de la maladie. Elle occupe une place centrale dans la décision thérapeutique qui prend en compte le risque évolutif de la maladie, l'éligibilité à la chimiothérapie intensive et/ou à une thérapie ciblée, les caractéristiques du patient dont l'âge, l'état général, les comorbidités et les choix propres du patient.

Une des questions principales au diagnostic d'une leucémie aiguë myéloïde est l'indication à un projet d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en fonction du risque pronostique. L'allogreffe est recommandée chez les patients atteints de LAM dont le risque lié à la rechute est supérieur à 35-40% (1).

Dans cette dernière décennie, de nouvelles classifications pronostiques ont été développées dans la LAM visant à estimer de façon précise le risque évolutif de chaque patient au diagnostic afin de guider au mieux la stratégie thérapeutique (2). Parmi les classifications, certaines ont été construites à partir de cohortes anciennes pour lesquelles les traitements disponibles au moment des études diffèrent des recommandations actuelles et nécessitent d'être réévaluées.

En effet, de nombreux progrès technologiques ont été fait depuis les années 2000 avec l'acquisition du séquençage à haut débit qui a permis d'approfondir les connaissances sur la biologie de la LAM et d'établir une cartographie moléculaire de la maladie avec des implications à la fois pronostiques et théranostiques (3).

Depuis, les possibilités thérapeutiques dans la LAM se sont élargies avec l'avènement de nouvelles thérapies ciblées ayant fait la preuve de leur efficacité clinique. L'azacitidine-venetoclax est devenu le traitement de référence du sujet âgé ou du sujet jeune non éligible à une chimiothérapie intensive (4). Pour les patients porteurs d'une mutation ou d'un

remaniement de *FLT3*, la midostaurine en association à une chimiothérapie intensive de type "3+7" chez les patients éligibles est le standard de traitement actuel (5), le gilteritinib est administré en monothérapie chez les patients porteurs d'une mutation ou d'un remaniement de *FLT3* à la rechute (6). L'ivosidenib est recommandé chez les patients porteurs d'une mutation de *IDH1* au diagnostic et est administré soit en association avec l'azacitidine soit en monothérapie (7). L'enasidenib a été autorisé aux Etats-Unis mais pas en Europe en association à l'azacitidine ou en monothérapie chez les patients présentant au diagnostic une mutation d'*IDH2* (8). Le gemtuzumab-ozogamycine peut être administré en association à une chimiothérapie intensive chez les patients surexprimant le CD33 (9).

Par ailleurs de nouvelles galéniques ont été développées notamment le CPX-351 associant la cytarabine et la daunorubicine sous forme liposomale, il est indiqué chez les patients atteints de LAM secondaire ou associée à un traitement cytotoxique antérieur et éligibles à une chimiothérapie intensive (10).

Enfin de nombreux progrès ont été réalisés dans l'allogreffe avec notamment la gestion de l'effet greffon contre l'hôte, la prophylaxie des infections ou encore les traitements de maintenance post allogreffe (11–13).

Le pronostic des patients étant étroitement associé aux traitements disponibles, les classifications pronostiques établies doivent être réévaluées à l'ère des thérapies ciblées.

Dans cette étude nous avons sélectionné 5 classifications pronostiques qui ont été validées dans la LAM que sont l'ELN 2017 (14), l'ELN 2022 (15), la classification de Lindsley (16), la classification de Papaemmanuil (17) et la classification du groupe ALFA (18).

Nous avons comparé entre eux ces cinq scores pronostiques validés dans la LAM à partir d'une cohorte de 281 patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM du CHU de Nice entre janvier 2015 et janvier 2022.

II- Matériel et méthodes

A- Recueil des données de la cohorte

Dans cette étude nous avons constitué une cohorte de 281 patients au diagnostic de LAM au CHU de Nice entre janvier 2015 et janvier 2022.

Les patients ont été tenus informés de l'étude et ont signé un consentement au diagnostic. L'autorisation réglementaire a été délivrée par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche sous le numéro de référence AC-2018-3110.

Le diagnostic de leucémie aiguë était retenu selon les critères de l’OMS 2016. Pour chaque patient ont été collectées les données cliniques (âge, genre, performance status, présence ou non d’un syndrome tumoral, diagnostics hématologiques antérieurs), biologiques (NFS, taux de LDH) et les données médullaires (cytologie, cytogénétique, biologie moléculaire).

Ces données ont été appliquées aux différentes classifications pour stratifier le risque évolutif des patients.

Les traitements administrés ont été distingués en « chimiothérapie intensive » qui regroupe les schémas comprenant une anthracycline et la cytarabine (incluant le CPX-351), en association ou non à une thérapie ciblée ; en « chimiothérapie non intensive » qui comprend un agent hypométhylant seul ou associé à une thérapie ciblée ou encore à une thérapie ciblée en monothérapie et enfin en « soins de support seuls » pour les patients ayant reçu uniquement des traitements à visée symptomatique. Par ailleurs, le traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a également été recueilli.

B- Analyses statistiques

Les caractéristiques de la cohorte ont été décrites par des moyennes, des médianes, des proportions. Celles-ci ont été comparées entre elles avec les tests de Kruskal-Wallis et du χ^2 de Pearson.

La durée de suivi des patients a été calculée entre la date de diagnostic de LAM et la date du dernier suivi des patients ou la date de décès.

Les courbes de survie ont été obtenues selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre elles par le test du log-rank. Les intervalles de confiance ont été calculés à un niveau de 95%.

Des modèles de Cox à risque proportionnel ont permis d’évaluer l’association de la stratification pronostique avec la survie globale pour chacune des classifications.

Les critères d’Akaike corrigés ont été utilisés pour comparer entre eux l’ensemble des classifications pronostiques pour leur concordance entre la stratification de risque et la survie associée. Le score d’Akaike corrigé attribue un score à chaque classification pour sa prédiction pronostique. Plus le score attribué est bas et meilleur est le modèle pronostique.

Les tests statistiques étaient considérés comme significatifs lorsque la valeur p était < 0.05 pour des tests bilatéraux.

III- Résultats

A- Caractéristiques de la cohorte

La cohorte comprend au total 281 patients dont la moyenne d'âge au diagnostic est de 68 ans (18-93 ans). Il existe une prédominance masculine avec un ratio homme/femme de 56%/44%. Le performance status était de 0 à 1 chez 78,8% des patients. 71,5% des patients présentaient une LAM de novo, 22,4% des patients présentaient une LAM secondaire (consécutive à un diagnostic de syndrome myélodysplasique ou de syndrome myéloprolifératif) et 6,0% des patients présentaient une LAM associée à un traitement cytotoxique antérieur.

Concernant l'intensité du traitement reçu, 53,4% des patients ont été traités par « chimiothérapie intensive », 40,6% par « chimiothérapie non intensive », 6,1% des patients ont reçu des « soins de support seuls ».

Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée chez 18,9% de la cohorte globale.

Les données de biologie moléculaire ont été recueillies pour une grande majorité de patients (90,1%), les mutations les plus fréquemment retrouvées sont *NPM1* (22,7%), *DNMT3A* (17,4%) *TP53* (13.1%), *TET2* (12.4%), and *FLT3-ITD* (12.4%) (Figure 1).

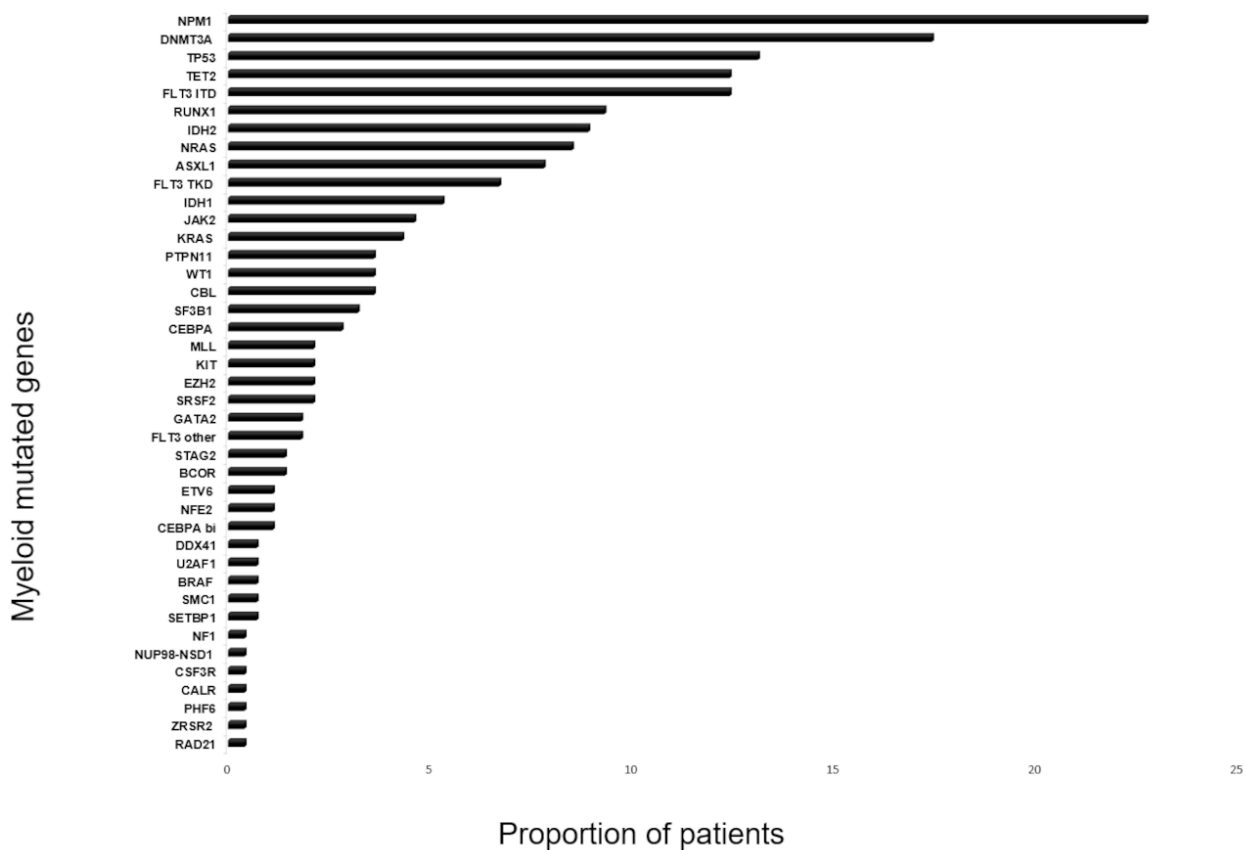


Figure 1. Fréquence de mutations de gènes myéloïdes dans la cohorte globale.

B- Survie de la cohorte globale selon les stratifications de chaque classification

La survie médiane dans la cohorte globale était de 40,3 mois, la médiane de survie n'a pas été atteinte chez les patients traités par chimiothérapie intensive, elle était de 20,21 mois chez les patients traités par chimiothérapie non intensive et de 0,95 mois chez les patients en soins de support seuls.

Les survies globales selon la stratification ont été évaluées dans les différentes classifications (Figure 2).

Les classifications ELN 2017, ELN 2022, du groupe ALFA, de Papaemmanuil, de Lindsley ont pu être calculées pour respectivement 99%, 99%, 89%, 90% et 89% des patients.

La stratification de risque de la cohorte globale selon l'ELN 2017 a montré une survie médiane non atteinte dans le groupe de pronostic favorable, une survie médiane de 40,3 mois dans le groupe de pronostic intermédiaire et de 13,2 mois dans le groupe de pronostic défavorable.

La comparaison de la survie globale selon la stratification de risque était significative dans chacune des classifications pronostiques avec $p < 0,0001$ pour l'ELN 2017, $p < 0,0001$ dans l'ELN 2022, $p < 0,0001$ dans la classification de Papaemmanuil, $p < 0,0001$, classification du groupe ALFA $p < 0,0001$, classification de Lindsley $p=0,001$.

C-Survie de la cohorte en fonction de l'âge et du traitement reçu

Pour les patients traités par chimiothérapie intensive, la survie médiane était non atteinte. La comparaison de la survie globale selon la stratification de risque des patients traités par chimiothérapie intensive était significative dans chaque classification (Figure 3).

Pour les patients âgés de 60 ans et plus, la médiane de survie était de 38,7 mois. La comparaison de la survie globale selon la stratification de risque était significative dans les cinq classifications.

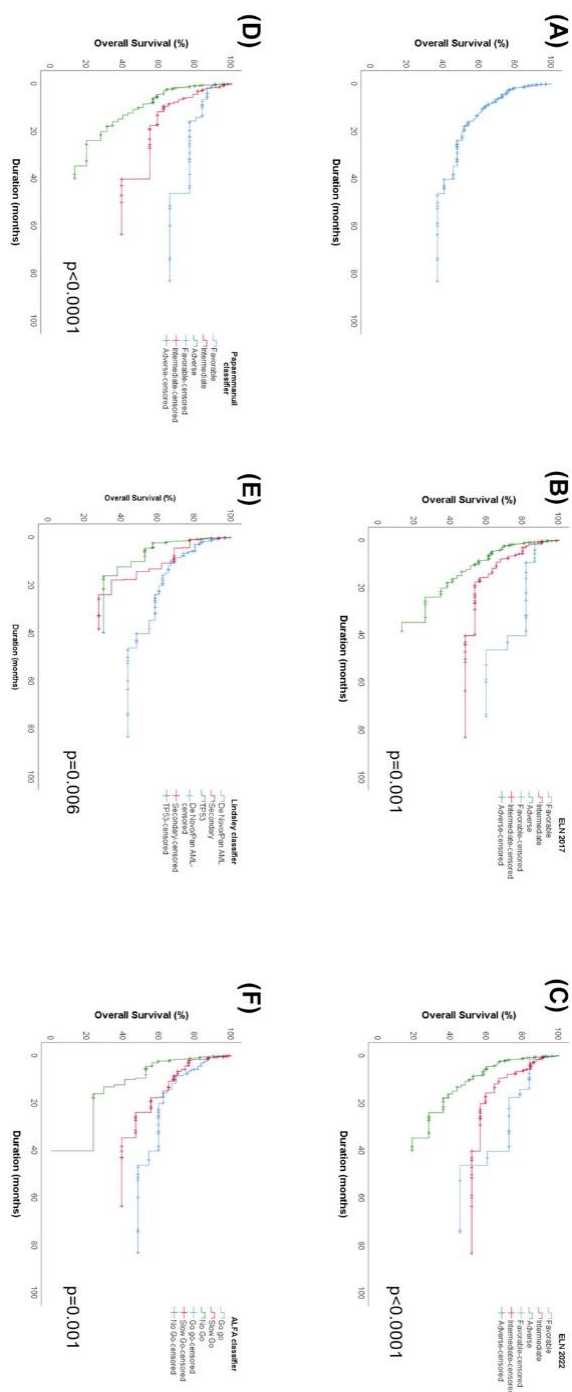


Figure 4. Survie globale des patients de 60 ans et plus selon la stratification de risque de chaque classification. (A) Survie globale des patients traités par chimiothérapie intensive, (B) Survie globale selon l'ELN 2017, (C) Survie globale selon l'ELN 2022, (D) Survie globale selon la classification de Papaemmanuil, (E) Survie globale selon la classification de Lindsley, (F) Survie globale selon la classification du groupe ALFA

D-Comparaison de la prédiction pronostique des différentes classifications

Le pouvoir de prédiction pronostique de chacune des classifications a été comparé par le critère d'information d'Akaike corrigé pour lequel plus le score est bas, meilleur est le modèle. Les scores du critère d'information d'Akaike ont été calculés dans la cohorte globale et en sous-groupes selon l'âge et le type de traitement reçu.

Il apparaît que l'ELN 2022 est la meilleure classification pour l'évaluation pronostique de la cohorte globale ainsi que pour les patients traités par chimiothérapie intensive. Il apparaît également que cette classification est performante quel que soit l'âge du patient.

Cohorte entière				
ELN 2022	Classification de Papaemmanuil	Classification du groupe ALFA	ELN 2017	Classification de Lindsley
2609	2669	2732	3025	18854
Age ≥ 60 ans				
ELN 2022	Classification de Papaemmanuil	ELN 2017	Classification du groupe ALFA	Classification de Lindsley
1692	1731	1808	2132	2376
Age < 60 ans				
Lindsley classifieur	ELN 2022	ALFA classifieur	ELN 2017	Classification de Papaemmanuil
892	896	927	967	1010
Chimiothérapie intensive				
ELN 2022	ELN 2017	ALFA classifieur	Classification de Papaemmanuil	Classification de Lindsley
1549	1577	1608	1634	2189
Chimiothérapie non intensive				
Classification de Papaemmanuil	Classification de Lindsley	ELN 2017	Classification du groupe ALFA	ELN 2022
1167	1234	1996	4168	5620

Table 1. Score de chaque classification selon le Critère d'Akaike corrigé calculé à partir des modèles de survie dans la cohorte entière et selon l'âge et le type de traitement reçu

IV- Discussion

Cette étude réalisée à partir d'une cohorte niçoise 281 patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM met en évidence l'efficacité de stratification des cinq scores présentés pour leur prédiction pronostique.

Les classifications ont été développées à partir de cohortes hétérogènes pour des populations différentes et nécessitent d'être réévaluées à l'ère thérapeutique actuelle. Dans cette étude nous avons appliqué les scores pronostiques à toute la cohorte sans distinction d'âge ou d'intensité de traitement.

Dans cette étude les classifications sont comparées entre elles à l'ère thérapeutique actuelle où de nouvelles thérapies ciblées et de nouvelles galéniques ont changé la prise en charge des patients atteints de LAM. La taille de la cohorte est importante avec 281 patients au diagnostic de LAM entre 2015 et 2022 et l'ensemble de la cohorte a été analysé selon les différentes classifications et non pas seulement les patients correspondant au profil de la cohorte de développement des classifications pronostiques.

Cependant cette étude présente certaines limites, notamment liées à son caractère rétrospectif et monocentrique, ces résultats nécessitent d'être confirmés par une approche multicentrique. Ensuite, les classifications ELN 2017, ELN 2022, classification du groupe ALFA, classification de Papaemmanuil et la classification de Lindsley n'ont pu être appliqués qu'à respectivement 99%, 99%, 89%, 90%, and 89% de la cohorte globale en raison de données manquantes notamment de biologie moléculaire.

Par ailleurs, la classification diagnostique utilisée dans cette étude est l'OMS 2016. Depuis 2022 de nouvelles classifications diagnostiques ont été publiées, d'une part l'OMS 2022 et d'autre part l'ICC 2022 qui modifient les critères diagnostiques de la LAM. Ces changements ont eu un impact thérapeutique en considérant comme atteints de LAM des patients antérieurement diagnostiqués pour un syndrome myélodysplasique selon l'OMS 2016 et traités selon les scores de risque du syndrome myélodysplasique. Ces nouvelles classifications devront être considérées dans les études pronostiques ultérieures.

La classification du groupe ALFA a été développée à partir d'une cohorte de patients âgés de 60 ans et plus et traités par chimiothérapie intensive. Les caractéristiques de notre cohorte était différente avec notamment une grande proportion de sujets âgés non éligibles à un traitement intensif qui ont été traités par une thérapie ciblée et/ou par chimiothérapie non intensive.

La classification de Lindsley distingue des profils de patients selon les anomalies moléculaires de la LAM. L'application de cette classification à la cohorte de cette étude est pronostique et confirme le rôle central des mutations myéloïdes dans le pronostic des patients diagnostiqués pour une LAM.

Une moins bonne prédiction pronostique a été observée lors de l'application des classifications pronostiques aux patients de moins de 60 ans. Ce résultat peut être expliqué par un taux plus fort d'allogreffe dans cette catégorie de patients qui améliore le pronostic des patients atteints de LAM à haut risque de rechute.

La comparaison de ces classifications entre elles met en évidence que l'ELN 2022 est la meilleure classification pour la stratification pronostique de la cohorte globale. La comparaison en sous-groupe montre qu'elle est la classification la plus efficace chez les patients traités par chimiothérapie intensive et qu'elle est pertinente quelle que soit la classe d'âge.

Ces données sont concordantes avec une étude américaine portant sur 513 patients nouvellement diagnostiqués pour une LAM et comparant l'ELN 2017 et l'ELN 2022. Dans cette étude le reclassement des patients selon l'ELN 2022 améliore la stratification pronostique des patients de pronostic intermédiaire et défavorable lors d'un traitement par chimiothérapie intensive (19).

Ces résultats confirment l'intérêt de l'utilisation de l'ELN 2022 comme classification pronostique de référence à l'ère thérapeutique actuelle pour les patients au diagnostic de LAM.

V- Références

1. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 7 janv 2016;127(1):62-70.
2. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet*. mars 2017;49(3):332-40.
3. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, Amler S, Sauerland MC, Görlich D, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 4 août 2016;128(5):686-98.
4. 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*. 13 août 2020;383(7):617-29.

5. 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.* 3 août 2017;377(5):454-64.
6. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther.* avr 2023;29(4):265.e1-265.e10.
7. 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.* 21 avr 2022;386(16):1519-31.
8. de Botton S, Montesinos P, Schuh AC, Papayannidis C, Vyas P, Wei AH, et al. Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood.* 12 janv 2023;141(2):156-67.
9. Castaigne S, Pautas C, Terré 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 Lond Engl.* 21 avr 2012;379(9825):1508-16.
10. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2018;36(26):2684-92.
11. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2020;38(26):2993-3002.
12. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 21 déc 2017;377(25):2433-44.
13. Nagler A, Ngoya M, Galimard JE, Labopin M, Bornhäuser M, Stelljes M, et al. Longitudinal Outcome over Two Decades of Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: An ALWP/EBMT Analysis. *Clin Cancer Res.* 3 oct 2022;28(19):4258-66.

14. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.
15. Döhner 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*. 22 sept 2022;140(12):1345-77.
16. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 26 févr 2015;125(9):1367-76.
17. Tazi Y, Arango-Ossa JE, Zhou Y, Bernard E, Thomas I, Gilkes A, et al. Unified classification and risk-stratification in Acute Myeloid Leukemia. *Nat Commun*. 8 août 2022;13(1):4622.
18. Itzykson R, Fournier E, Berthon C, Röllig C, Braun T, Marceau-Renaut A, et al. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long-term survival with intensive chemotherapy. *Blood*. 19 août 2021;138(7):507-19.
19. 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*. 9 mai 2023;7(9):1899-909.

VI- Article

Comparison of clinical outcomes of several risk stratification tools in newly diagnosed AML patients: A real- world evidence in our current therapeutic era

Alexandre Iat, Michael Loschi, Sami Benachour, Anne Calleja, Edmond Chiche, Isabelle Sudaka, Danièle Aquaronne, Corinne Ferrero, Laurène Fenwarth, Alice Marceau, Elise Fournier, Berengere Dadone-Montaudie, Thomas Cluzeau

ABSTRACT

Background of the study: AML classification tools have been developed to stratify the risk at AML diagnosis. There is a need to evaluate these tools in the current therapeutic era.

Cohort characteristics: In this retrospective study, we compared five classifiers: ELN 2017, ELN 2022, ALFA classifier, Papaemmanuil et al. classifier, and Lindsley et al. classifier, in a real-life cohort of 281 patients newly diagnosed for AML in Nice University Hospital. In our cohort median age was 68 years old, sex ratio was M/F 56%/44%, performance status was lower than 2 in 73.1% of patients, AML subtype was "De novo" in 71.5%, "secondary" in 22.4%, and "therapy-related" in 6.0% of patients. Intensive chemotherapy was used in 53.0% of patients, and non-intensive chemotherapy in 40.6% of patients. Molecular analysis was available in a large majority of patients and the main mutations found were NPM1 (22.7%), DNMT3A (17.4%), TP53 (13.1%), TET2 (12.4%), and FLT3-ITD (12.4%).

Results: In our findings, the comparison of overall survival between the three prognostic groups in the global cohort was statistically significant in all classifiers: ELN 2017 $p < 0.0001$, ELN 2022 $p < 0.0001$, ALFA classifier $p < 0.0001$, Papaemmanuil classifier $p < 0.0001$, Lindsley classifier $p = 0.001$. ELN 2017, ELN 2022, ALFA classifier, Papaemmanuil classifier, and Lindsley classifier were calculated respectively in 99%, 99%, 89%, 90%, and 89% of patients.

Conclusions: Using Akaike's information criteria (AIC) to compare all five classifiers, ELN 2022 is the best classifier into younger and older patients and for prognosis.

Keywords: AML; ELN; WHO; classifier; prognosis.

1. INTRODUCTION

The prognostic risk stratification for newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients is very challenging and is not systematically correlated to same prognosis under all treatments.^{1,2} During the last decades, several AML classifiers have been developed and validated among large cohorts of patients,³ including cytogenetics and molecular characteristics, which have a major role in all AML classifiers.⁴ The cohorts of AML patients used to develop these stratification tools were not systematically recent, they did not include systematically elderly patients, and the standard of care in AML evolved since their evaluations. Indeed, in recent years, some treatments have emerged as new standard of care for AML, which include the combination of azacytidine + venetoclax for patients ineligible for intensive chemotherapy.⁵ Some targeted therapies have been validated either in an association with the backbone of 3 + 7 or alone such as midostaurine for *FLT3* mutated AML patients,² ivosidenib for *IDH1* mutated AML patients, enasidenib for *IDH2* AML⁶ mutated patients, and gemtuzumab ozogamycin for CD33-positive AML patients.⁷ New galenic have been designed like the liposomal form of cytarabine + daunorubicine for therapy-related and secondary AML.⁸ During the last decades, we also observed a huge improvement for the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT).⁹ All these AML classifiers need to be evaluated in our current therapeutic era. The cohort of this study was composed of 281 newly AML diagnosed patients based on WHO 2016¹⁰ criteria, and the response to the treatments was assessed following ELN 2017 recommendations.¹¹ We aim in this study to compare five AML classifiers in a recent real-life AML cohort.

2. METHODS

2.1 Study population and procedures

We identified adult patients newly diagnosed with AML from January 2015 to January 2022 in the Nice University Hospital database. We defined AML using WHO 2016 classification. All clinical (age, gender, Performance Status, tumor syndrom, history of previous cancer or hematologic malignancy, treatment received), biological (cell blood count, LDH), cytologic (bone marrow aspiration with percentage of blasts), cytogenetic (karyotype), and molecular parameters (panels of myeloid genes) were collected. Treatment choices were stratified in three categories: intensive chemotherapy, non-intensive chemotherapy, and best supportive care. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was also collected. Intensive chemotherapy was based on "3 + 7" regimens (including CPX-351) alone or in combination with targeted therapies (such as *IDH1*/*IDH2* inhibitors, *FLT3* inhibitors, or gemtuzumab

ozogamycin). Non-intensive chemotherapy including HMA alone or in combination, and targeted therapies alone. The risk stratification tools including Papaemmanuil classifier¹² (<https://www.aml-risk-model.com/calculator>), Lindsley classifier,¹³ ALFA classifier,¹⁴ ELN 2017,¹¹ and ELN 2022¹⁵ were calculated as previously reported. Written informed consent was provided by all patients before diagnosis. The approval was registered at « Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche » under reference number AC-2018-3110.

2.2 Data sharing

The data that supports the findings of this study are available on request from the corresponding author.

2.3 Statistical analysis

Baseline characteristics were summarized for all AML patients using means, medians, and proportions and compared using analysis of Kruskal-Wallis test and Pearson's X² tests as appropriate. Responses were evaluated using ELN 2017 criteria. Overall survival (OS) was calculated from the date of AML diagnosis to the date of death or last follow-up. Survival curves were estimated according to the Kaplan–Meier method and were compared with the log-rank test. Confidence intervals were computed with 95% coverage. Multivariate Cox proportional hazards models were fitted to evaluate the effect of all classifiers on OS. All classifiers were compared using Akaike's information criteria (AIC) (used to assess the relative goodness fit of the various Cox models, where the lower AIC, the better the fit) and the C-statistic (a measure indicating overall adequacy of prediction models with censored survival data). Statistical tests were considered significant when the two-tailed p-value was <0.05. All statistical analyses were performed using SPSS v.26 software (IBM SPSS Statistics).

3. RESULTS

3.1 Study Cohort

Two hundred and eighty-one patients were included from January 2015 to January 2022 at Nice University Hospital. AML cohort was defined following WHO 2016 criteria (Table [1](#). Global cohort classification following WHO 2016 criteria). At baseline, median age was 68 years old (range, 18–93). Sex ratio M/F was 56%/44%. Seventy percent of patients had a performance status (PS) at 0–1, 11.7% had PS 2, and 7.1% had PS 3–4. Diagnosis of AML was de novo in 200 (71.5%) patients, secondary in 63 (22.4%) patients, and therapy-related in 17 (6.0%) patients. One hundred fifty (53.4%) patients received an intensive chemotherapy, 114 (40.6%) patients received a non-intensive chemotherapy, and 17 (6.1%) patients received best

supportive care (Table 2. Characteristics of patients in the global cohort). Fifty-three patients (18.9%) received an HSCT. Molecular analysis was available in a large majority of patients, and the main mutations found were *NPM1* (22.7%), *DNMT3A* (17.4%), *TP53* (13.1%), *TET2* (12.4%), and *FLT3-ITD* (12.4%) (Figure 1).

TABLE 1. Global cohort classification following WHO 2016 criteria.

AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1	7/281
AML with inv (16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11	9/281
APL with PML-RARA	0/281
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A	2/281
AML with t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214	2/281
AML with inv (3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM	5/281
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1	0/281
Provisional entity: AML with BCR-ABL1	4/281
AML with mutated <i>NPM1</i>	64/281
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>	3/281
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>	26/281
AML with myelodysplasia-related changes	89/281
Therapy-related myeloid neoplasms	14/281
AML, NOS	56/281
Myeloid sarcoma	0/281
Myeloid proliferations related to Down syndrome	0/281

TABLE 2. Characteristics of patients in the global cohort.

Variable	Value
Median age (range)	68 yo (18–93)
Male/Female	159/122
Performance status	0–1 : 78.8% 2 : 11.7% 3–4 : 7.1%
AML subtype	De novo: 201 (71.5%) Secondary: 63 (22.4%) Post chemotherapy: 17 (6.0%)
Therapeutical strategies	Intensive chemotherapy: 150 (53.4%) Non intensive chemotherapy: 114 (40.6%) Best supportive care: 17 (6.1%)

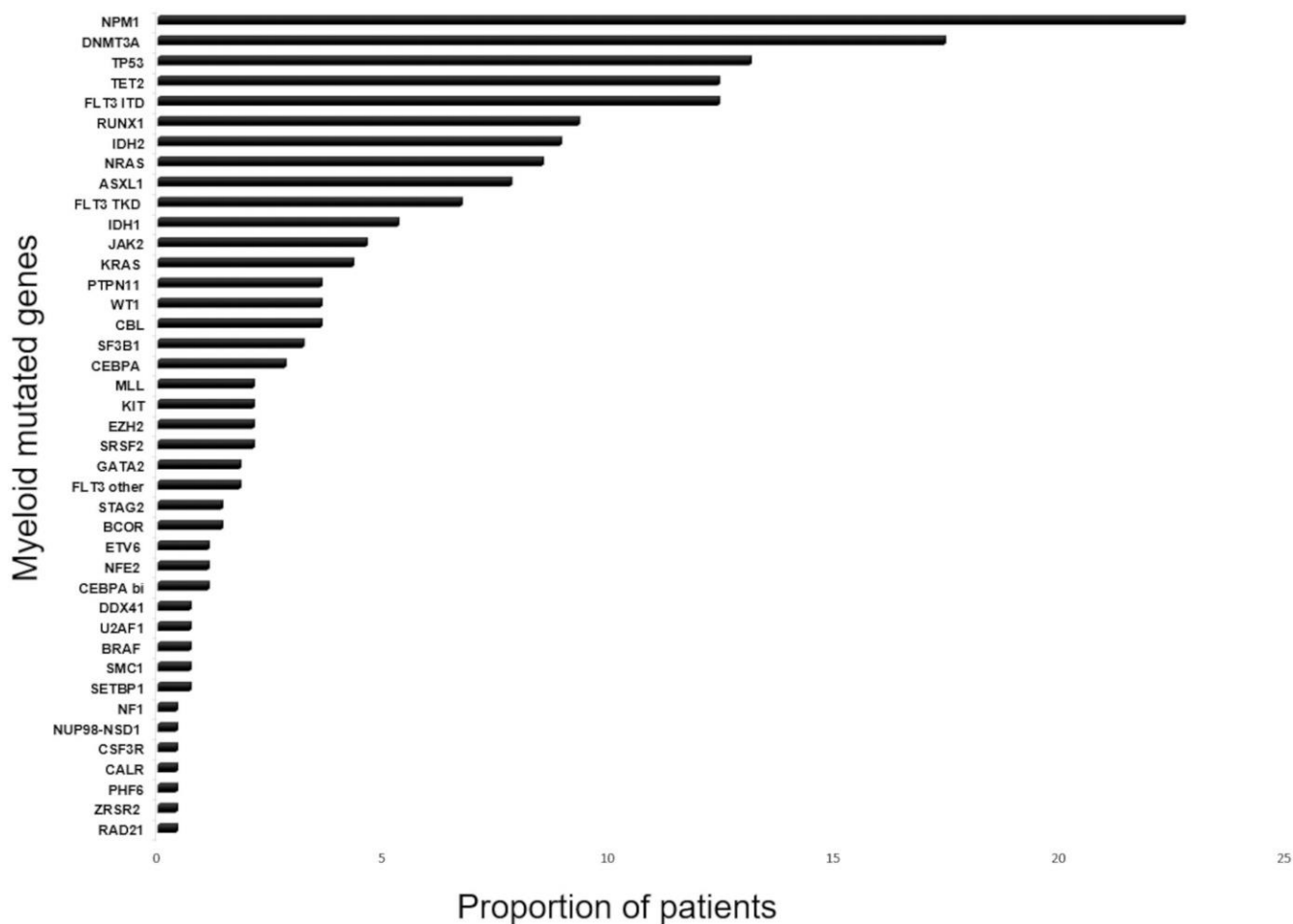


FIGURE 1

Proportion of mutations identified in the entire cohort.

3.2 Overall survival

Median OS was 40.31 months in the entire cohort. Median OS has not been reached in patients treated by intensive chemotherapy; in patients treated by non-intensive chemotherapy, the median OS was 20.21 months and 0.95 months in patients treated by best supportive care. The stratification of the entire cohort with each classifier has been evaluated, and the median OS is represented on Figure 2.

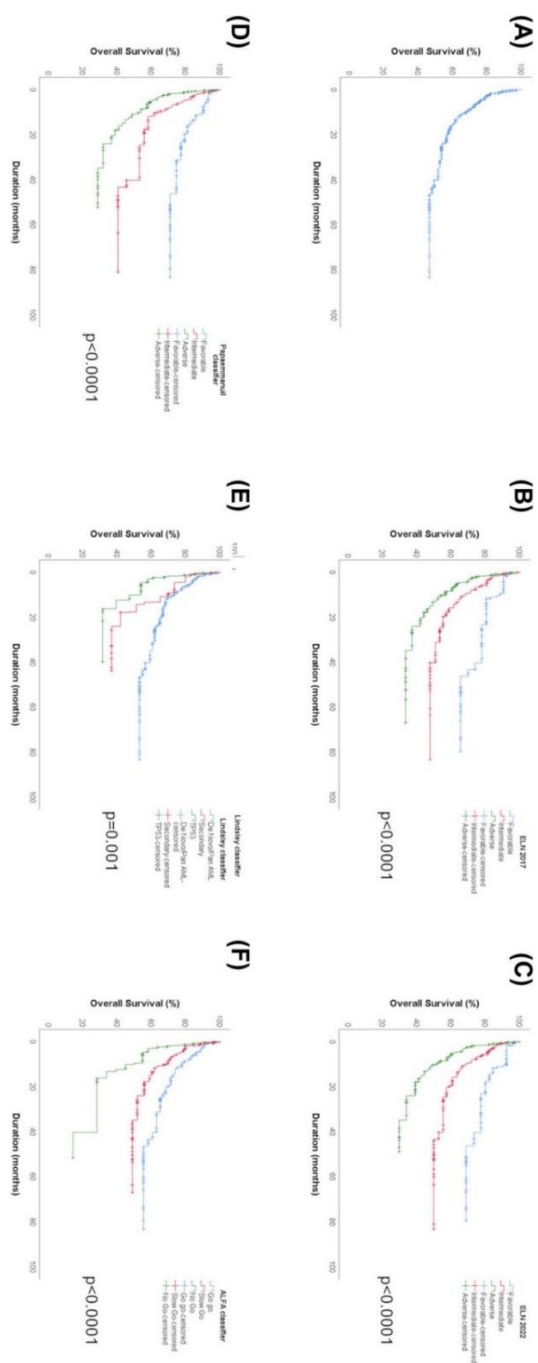


FIGURE 2

Overall survival of the entire cohort stratified into risk groups for each classifier. (A) OS of the global cohort, (B) OS depending to ELN 2017, (C) OS depending to ELN 2022, (D) OS depending to Papaemmanuil classifier, (E) OS depending to Lindsley classifier. (F) OS depending to ALFA classifier.

3.3 Survival probabilities depending to the prognostic tools

In ELN 2017 classifier, the median OS of favorable group is not reached, 40.3 months in the intermediate group and 13.2 months in the adverse group. In ELN 2022 classifier, the median OS of favorable group is not reached, 43.2 months for the intermediate group and 10.2 months in the adverse group (Table 3). The comparison of overall survival between the three prognostic groups was statistically significant in all classifiers: ELN 2017 $p < 0.0001$, ELN 2022 $p < 0.0001$, ALFA classifier $p < 0.0001$, Papaemmanuil classifier $p < 0.0001$, Lindsley classifier $p = 0.001$ (Figure 2). ELN 2017, ELN 2022, ALFA classifier, Papaemmanuil classifier, and Lindsley classifier were calculated respectively in 99%, 99%, 89%, 90%, and 89% of patients.

TABLE 3. Median OS in global cohort.

Classifiers	Favorable	Intermediate	Adverse	p-value
ELN 2017 median OS	Not reached	40.3 months	13.2 months	<0.0001
ELN 2022 median OS	Not reached	43.2 months	10.2 months	<0.0001
Papaemmanuil Classifier median OS	Not reached	40.3 months	10.8 months	<0.0001

Classifier	Go-go	Slow-go	No-go	p-value
ALFA classifier median OS	Not reached	34.7 months	9.5 months	<0.0001

Classifier	De novo/Pan AML	Secondary AML	TP53 mutated	p-value
Lindsley classifier	Not reached	17.6 months	10.1 months	=0.001

3.4 Survival probabilities depending on the age and/or treatment choices

For the patients who received an intensive chemotherapy, median OS was not reached. The overall survival for patients receiving an intensive chemotherapy stratified into each classifier is presented in Table 4.

TABLE 4. Median OS in intensive chemotherapy cohort.

Classifiers	Favorable	Intermediate	Adverse	p-value
ELN 2017 median OS	Not reached	Not reached	14.9 months	=0.003
ELN 2022 median OS	Not reached	Not reached	10.8 months	<0.0001
Papaemmanuil Classifier median OS	Not reached	40.3 months	14.9 months	<0.0001

Classifier	Go-go	Slow-go	No-go	p-value
ALFA classifier median OS	Not reached	Not reached	9.5 months	=0.01

Classifier	De novo/Pan AML	Secondary AML	TP53 mutated	p-value
Lindsley classifier	Not reached	Not reached	4.6 months	=0.014

For each classifier, OS comparison between subgroups was statistically significant, showing a great power of discrimination for patients treated by intensive chemotherapy in all classifiers (Figure 3).

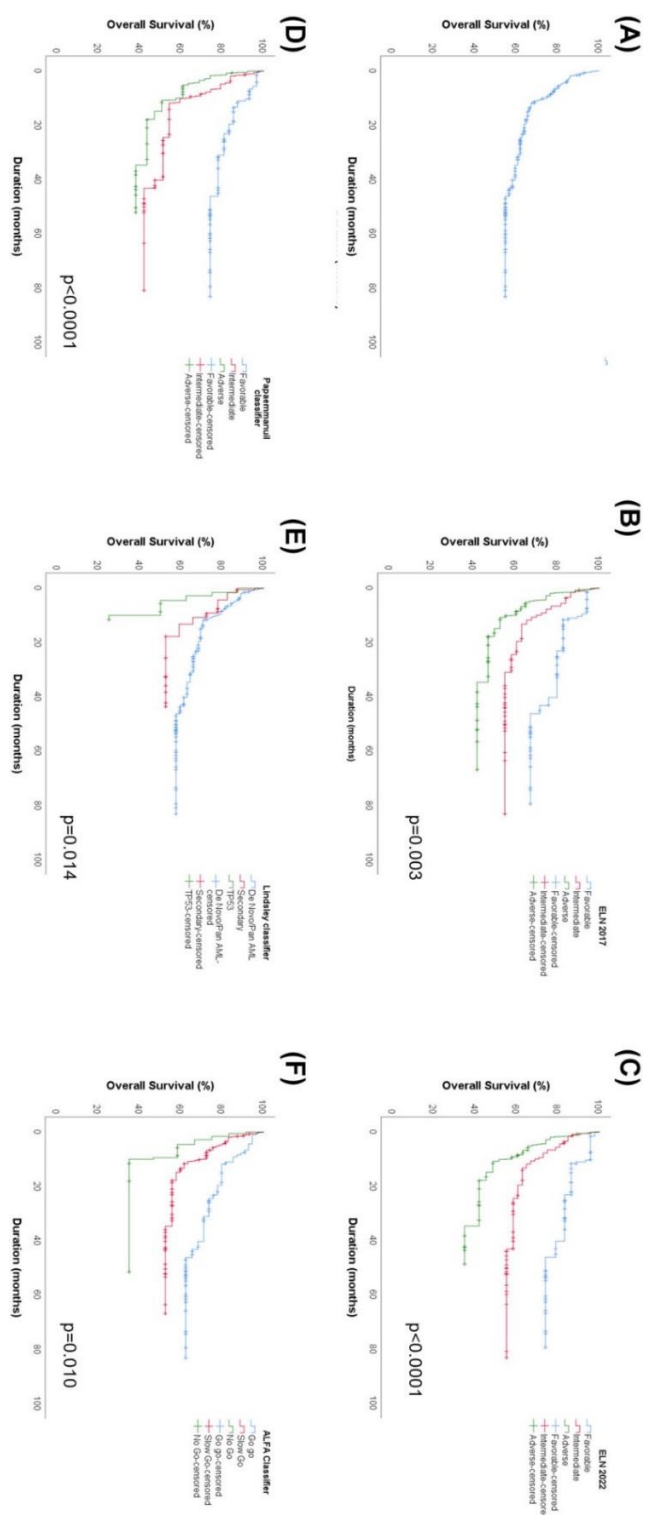


FIGURE 3

Overall survival of AML patients treated by intensive chemotherapy stratified into each group by each classifier. (A) OS of the global cohort, (B) OS depending to ELN 2017, (C) OS depending to ELN 2022, (D) OS depending to Papaemmanuil classifier, (E) OS depending to Lindsley classifier, (F) OS depending to ALFA classifier.

For the patients receiving a non-intensive chemotherapy, median OS was 20.2 months. The results on OS of the stratification of patients into the five classifiers are represented in Table 5.

TABLE 5. Median OS in non-intensive chemotherapy cohort.

Classifiers	Favorable	Intermediate	Adverse	p-value
ELN 2017 median OS	Not reached	17.6 months	20.2 months	=0.629
ELN 2022 median OS	17.6 months	20.2 months	13.2 months	=0.242
Papaemmanuil Classifier median OS	Not reached	40.3 months	8.5 months	=0.032

Classifier	Go-go	Slow-go	No-go	p-value
ALFA classifier median OS	Not reached	24.0 months	13.2 months	=0.144

Classifier	De novo/Pan AML	Secondary AML	TP53 mutated	p-value
Lindsley classifier	40.3 months	14.3 months	Not reached	=0.209

The comparison between the stratification group survival curves in each classifier is not statistically significant, except for the Papaemmanuil classifier. (Figure S1).

For the patients ≥ 60 years old, median OS was 38.7 months. The median OS in this category of patients stratified into each classifier is shown in Table 6 (Median OS in 60-year-old or older cohort). The comparison between the stratification group survival curves in each classifier is statistically significant (Figure 4).

TABLE 6. Median OS in 60 years old or older cohort.

Classifiers	Favorable	Intermediate	Adverse	p-value
ELN 2017 median OS	Not reached	40.3 months	12.4 months	=0.001
ELN 2022 median OS	46.3 months	Not reached	10.8 months	<0.0001
Papaemmanuil Classifier median OS	Not reached	40.3 months	10.1 months	<0.0001

Classifier	Go-go	Slow-go	No-go	p-value
ALFA classifier median OS	46.3 months	24.0 months	9.5 months	=0.001

Classifier	De novo/Pan AML	Secondary AML	TP53 mutated	p-value
Lindsley classifier	40.3 months	14.3 months	10.1 months	=0.006

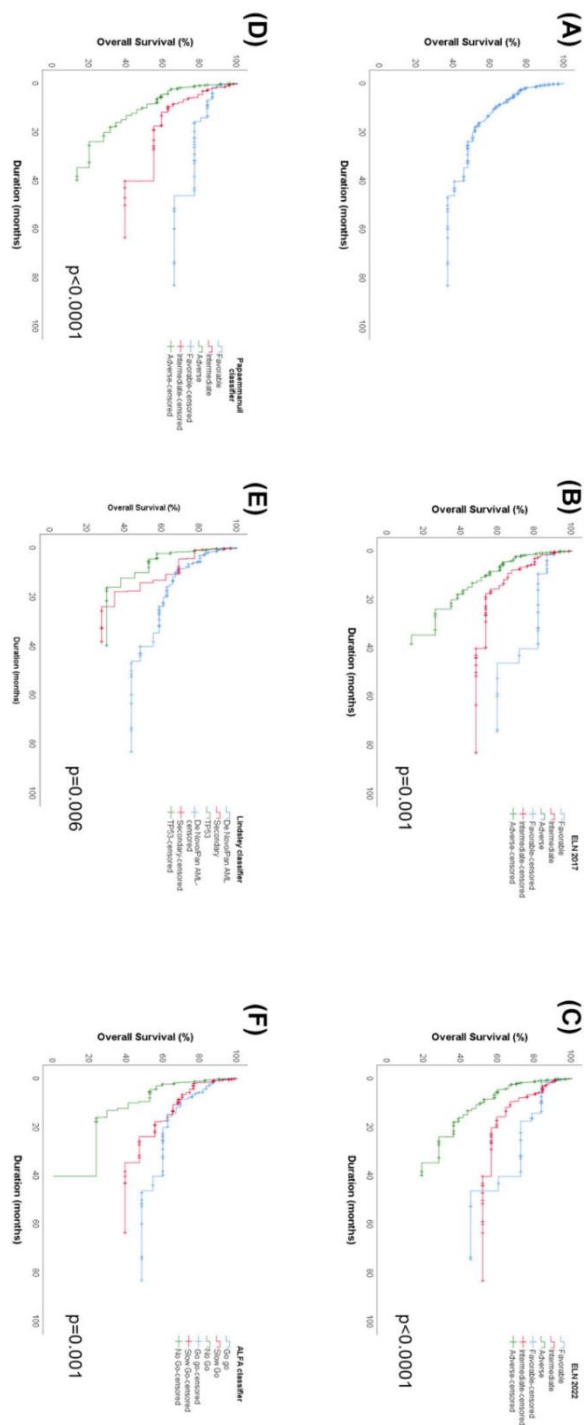


FIGURE 4

Overall survival of AML patients aged ≥ 60 years stratified into each group by each classifier. (A) OS of the global cohort, (B) OS depending to ELN 2017, (C) OS depending to ELN 2022, (D) OS depending to Papaemmanuil classifier, (E) OS depending to Lindsley classifier, (F) OS depending to ALFA classifier.

3.5 Comparison between survival prediction power of the prognostic tools

The AICCs were used to compare the univariable Cox models containing prognostics scoring systems as covariates (lower is better). The AICCs for the OS models were 2609 (ELN 2022), 2669 (Papaemmanuil classifier), 2732 (ALFA classifier), 3025 (ELN 2017), and 18,854 (Lindsley classifier) (Table 7) in the entire cohort and in aged more or less than 60 years old and based on type of treatment (intensive and non-intensive chemotherapy). To assess if the relative prognostic discrimination for the five prognostic tools was influenced by type of treatment (intensive vs. non-intensive chemotherapy) or age (< 60 vs. ≥60 years old), we calculated the AIC scores for the five prognostic tools in each of these four subgroups (Table 7). The ELN 2022 appeared to have the best relative prognostic discrimination (lowest AIC) in patients who have received either intensive and non-intensive chemotherapy and in patients aged less and more than 60 years old.

TABLE 7. Calculated AICc scores (from OS models) for the different prognostic tools (lower is better) in the entire cohort and in aged more or less than 60 years old and based on type of treatment (intensive and non-intensive chemotherapy).

Entire cohort				
ELN 2022	Papaemmanuil Classifier	ALFA classifier	ELN 2017	Lindsley classifier
2609	2669	2732	3025	18854
Aged ≥ 60 years old				
ELN 2022	Papaemmanuil classifier	ELN 2017	ALFA classifier	Lindsley classifier
1692	1731	1808	2132	2376
Aged < 60 years old				
Lindsley classifier	ELN 2022	ALFA classifier	ELN 2017	Papaemmanuil Classifier
892	896	927	967	1010
Intensive chemotherapy				
ELN 2022	ELN 2017	ALFA classifier	Papaemmanuil Classifier	Lindsley classifier
1549	1577	1608	1634	2189
Non-intensive chemotherapy				
Papaemmanuil Classifier	Lindsley classifier	ELN 2017	ALFA classifier	ELN 2022
1167	1234	1996	4168	5620

4. DISCUSSION

Our study evaluates the real-life application of classifiers into AML disease. The cohort included 281 patients newly diagnosed AML from the Nice University Hospital. Five classifiers were calculated for the entire cohort of patients and not only for the patients in which the classifications have been developed (intensive/non-intensive chemotherapy and ageless and more than 60 years old). We divided each classifier into different subgroups of patients to identify the discrimination power between them. The aim was to choose the most appropriate classifier in patients newly diagnosed AML in our current therapeutical strategies era.

We showed here that ELN 2022 is the best classifier into younger and older patients and for the patients receiving an intensive chemotherapy. ELN 2022 is the best classifier of the entire cohort. We also identified that each classifier had a high power of discrimination between the subgroups for prognosis.

The strengths of our study are the large number of patients newly diagnosed AML and treated following the standard of care from 2015 to 2022. The entire cohort was analyzed into each classifier and not only in the population allowing to design the classifiers. Nevertheless, our study carries some limits. It is a monocentric and a retrospective study, and because some molecular data were missing, we have not been able to stratify the whole cohort into each classifier.

After the end of inclusion, two new AML classifications were published: WHO 2022¹⁶ and ICC 2022.¹⁷ Despite these new classifications, WHO 2016 classification has been chosen in this study to allow a consensus on AML diagnosis between the three classifications WHO 2016, WHO 2022 and ICC 2022. Moreover, the new classifications WHO 2022, and ICC 2022 consider AML diagnosis for patients who were not diagnosed for AML at the time of the study but for a MDS and were treated depending on the MDS risk stratification following IPSS or IPSS-R scores.

New classifications would change the AML population, and this may have an impact on the stratification risk.

The ALFA classifier has been developed for elderly patients receiving an intensive chemotherapy.¹⁴ The characteristics of our population were different. A large proportion of patients were not receiving intensive chemotherapy and were treated by targeted therapy or a non-intensive chemotherapy. The Lindsley classifier focused on the molecular abnormalities in AML¹³ and was also prognostic in our cohort. This result confirmed the important role of

mutations in myeloid genes in the chemoresistance. The Lindsley classifier is powerful for patients treated by non-intensive chemotherapy but less for patients receiving intensive chemotherapy.

Our analysis of the prognostic discrimination of each classifier in patients less than 60 years old showed less power of discrimination. It could be explained by the impact of aHSCT, which is often performed in this subgroup, decreasing the negative prognostic impact of poor cytogenetic and molecular categories on the outcome. Moreover, characteristic of aHSCT were improved recently^{9,18} with more donor available (Haplo-identical) and improvement conditioning,¹⁹ antiviral prophylaxis,²⁰ GVHD treatments²¹ and maintenance treatment post-aHSCT.^{22, 23}

These results showed that evaluation of mutational landscape in AML disease is necessary to define the prognosis of AML disease and choose the most appropriate treatment. Among the classifiers developed in AML, ELN 2022 was the best classifier for the evaluation of AML disease prognosis independently of the age of patients and of the chemotherapy regimen received. This result should be confirmed in a larger, multicentric cohort of AML patients.

5. CONCLUSION

Among all AML prognostic classifiers evaluated in our study, ELN 2022 was the most accurate to evaluate prognosis of AML independently of the age and the intensity of chemotherapy received. With the big improvement of therapeutical strategies in AML, our study identified that classifiers need to be validated in recent cohorts of patients receiving all new approved treatments and can't be extrapolated to all patients outside of the characteristics of the initial population having been allowed to build the classifier.

REFERENCES

1. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127:62-70.
2. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl Med*. 2017;377:454-464.
3. Gerstung M, Papaemmanuil E, Martincorena I, et al. Precision oncology for acute myeloid leukemia using a knowledge bank approach. *Nat Genet*. 2017;49:332-340.

4. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg- Thurley M, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:686-698.
5. DiNardo CD, Jonas BA, Thirman MJ, et al. Azacitidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-629.
6. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 2021;137:1792-1803.
7. Castaigne S, Pautas C, Terré C, 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;379:1508-1516.
8. Lancet JE, Uy G, Newell LF, 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:e481-e491.
9. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1651-1664.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
11. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2016;129:424-447.
12. Tazi Y, Arango- Ossa JE, Zhou Y, et al. Unified classification and risk- stratification in acute myeloid leukemia. *Nat Commun*. 2022;13:4622.
13. Coleman Lindsley R, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125:1367-1376.
14. Itzykson R, Fournier E, Berthon C, et al. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long- term survival with intensive chemotherapy. *Blood*. 2021;138:507-519.
15. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults:2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-1377.

16. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/ dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719.
17. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200-1228
18. Powles RL, Clink HM, Bandini G, et al. The place of bone- marrow transplantation in acute myelogenous Leukaemia. *Lancet*. 1980;315:1047-1050.
19. Nagler A, Ngoya M, Galimard JE, et al. Longitudinal outcome over two decades of unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an ALWP/ EBMT analysis. *Clin Cancer Res*. 2022;28:4258-4266.
20. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic- cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-2444.
21. Zeiser R, Poverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021;385:228-238.
22. Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3- internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38:2993-3002.
23. Guillaume T, Malard F, Magro L, et al. Prospective phase II study of prophylactic low- dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high- risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:1815-1826.