

Therapie der akuten myeloischen Leukämie bei älteren Patienten

Nach vielen Jahren Stagnation neue Medikamente mit Potenzial

Bis anhin gilt für ältere Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) die intensive Chemotherapie, so möglich, als Therapie der Wahl. Im Folgenden ein Überblick über etablierte und neue vielversprechende Therapieoptionen mit dem Potenzial, die Therapie auch in dieser Patientengruppe zu verbessern und zu verändern, hin zu einer Target-spezifischen Behandlung.

GEORG STÜSSI

SZO 2020; 4: 11-17.



Georg Stüssi

Einführung

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine Krankheit des älteren Menschen (1). Die Diagnose wird im Schnitt mit 67 Jahren gestellt, und die Inzidenz der Erkrankung nimmt im Alter zu (2). Aufgrund des steigenden Alters der Bevölkerung ist in den nächsten Jahren und Jahrzehnten mit einer Zunahme dieser Diagnose zu rechnen.

Die Unterscheidung zwischen älteren und jüngeren Patienten wird in den meisten Studiengruppen zwischen 60 und 65 Jahren angesiedelt (3). Während das Gesamtüberleben (OS) von jüngeren Patienten mit AML in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen ist, konnte diese Entwicklung bei älteren Patienten nicht beobachtet werden. Bei jüngeren Patienten können 40 bis 50% der Patienten längerfristig geheilt werden, bei älteren Patienten liegt die Heilungsrate weiterhin bei maximal 20 bis 30%.

Diagnostik der AML bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollten die gleichen diagnostischen Untersuchungen wie bei jüngeren durchgeführt werden. Die Einteilung der AML erfolgt gemäss

der WHO-Klassifikation von 2016 und die Risikostratifizierung gemäss den Kriterien des Europäischen Leukämienetzwerks (ELN) von 2017 (5, 6). Das bedeutet, dass bei allen Patienten nebst einer Morphologie und der Immunphänotypisierung auch zytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen durchgeführt werden sollten. Die morphologischen und durchflusszytometrischen Untersuchungen dienen in erster Linie dazu, die Diagnose AML von anderen Krankheitsbildern (z. B. der akuten lymphatischen Leukämie) abzugrenzen, während die zytogenetischen und molekularbiologischen Untersuchungen für die genaue Klassifikation gemäss WHO 2016 und für die Risikostratifizierung gemäss ELN 2017 notwendig sind. Die zunehmende Bedeutung des Next-Generation-Sequencing in der Routinediagnostik von hämatologischen Erkrankungen führt zu einer zunehmenden Komplexität der Diagnostik und der Therapieentscheidungen (7, 8). Es ist wichtig zu wissen, dass in den meisten Fällen die Resultate aller Untersuchungen abgewartet werden können, bevor mit der Therapie begonnen wird. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Zeit von der Diagnose bis zum Therapiestart keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat (9, 10).

ABSTRACT

AML Therapy for elderly patients

The current overview article describes the treatment algorithm for elderly patients with newly diagnosed AML. Elderly patients should be treated within clinical protocols and we are currently in Switzerland in the fortunate situation to have open protocols both for fit and unfit elderly patients. Generally, fit elderly patients should receive intensive chemotherapy, while unfit patients should be treated with hypomethylating agents or low dose cytarabine. After a long period of stagnation in the AML treatment, several new and promising drugs have arrived on the market in the last few years. These targeted drugs are very interesting for elderly patients and are tested in different combinations. Especially the combination of venetoclax and azacitidine has the potential for a paradigm shift from intensive chemotherapy to less intensive, more targeted therapies in the next few years.

Keywords: AML, elderly patients, targeted drugs, paradigm shift.

Was ist die beste Therapie für ältere Patienten?

Die Entscheidung, wie ältere Patienten mit AML therapiert werden sollen, ist komplex. Patienten sollten, wenn immer möglich, innerhalb von klinischen Protokollen behandelt werden. Das gilt insbesondere für ältere Patienten, für die häufig keine Daten aus klinischen Studien zur Therapieentscheidung vorliegen. In der Schweiz sind wir in der glücklichen Lage, dass wir zurzeit für fitte und unfitte ältere AML-Patienten klinische Protokolle offen haben, die den Patienten die Möglichkeit offerieren, neue vielversprechende Substanzen zu erhalten.

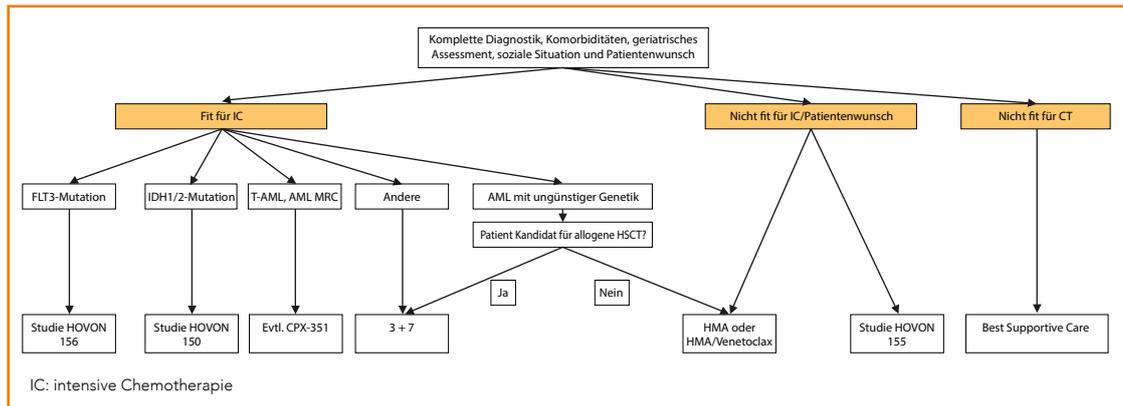


Abbildung: Entscheidungsfluss für ältere Patienten mit neu diagnostizierter AML

Grob wird zwischen intensiver und niedrig intensiver Chemotherapie sowie einer rein supportiven Therapie unterschieden (siehe *Abbildung*). Generell wird für ältere Patienten eine aktive Therapie empfohlen. Wenn immer möglich, sollte eine intensive Chemotherapie (IC) einer niedrig dosierten Chemotherapie vorgezogen werden (3, 5, 11). Das ist bei älteren Patienten jedoch deutlich schwieriger als bei jüngeren Patienten (3). Mit zunehmendem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit für eine längerfristige Remission rasch ab, und gleichzeitig steigt das Risiko für therapieassoziierte Morbidität und Mortalität. Trotzdem führt eine IC auch bei älteren Patienten zu einem längeren OS, zu einer geringeren Frühmortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnose und erstaunlicherweise auch zu einer geringeren Hospitalisationsdauer (2).

Die Intensität der Behandlung orientiert sich an verschiedenen patienten- und krankheitsbezogenen Faktoren. *Patientenbezogene* Faktoren sind Alter, Komorbiditäten, Performancessatus und nicht zuletzt der Patientenwunsch. Ein strukturiertes geriatrisches Assessment ist hilfreich, um zu evaluieren, ob die älteren Patienten fit genug für eine IC sind. Es wird empfohlen, ein solches bei allen älteren Patienten vor der Therapieentscheidung durchzuführen (12, 13).

Krankheitsbezogene Faktoren sind die höhere Inzidenz von ungünstigen und die verminderte Inzidenz von günstigen genetischen Veränderungen sowie eine höhere Anzahl von Patienten mit sekundärer AML oder einer AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML MRC). All diese Faktoren sind mit einer ungünstigeren Prognose verbunden (14). Typische ungünstige Veränderungen sind das Vorliegen eines komplexen oder monosomalen Karyotyps oder einer TP53-Mutation (15, 16). Günstige genetische Veränderungen sind wie beim jüngeren Patienten die Core-Binding-Factor-Leukämien und die isolierte Mutation des NPM1-Gens sowie die biallelische Mutation des CEBPA17-Gens. Diese genetischen Veränderungen sind auch bei älteren Pati-

enten mit einem besseren Therapieansprechen und einem besseren OS assoziiert.

Krankheitsassoziierte Faktoren sind in verschiedenen prognostischen Scores zusammengefasst (siehe *Tabelle 1*) (18–21). Es wird empfohlen, diese bei älteren Patienten vor Therapiebeginn zu berechnen und die Ergebnisse in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Mithilfe dieser Scores kann die Wahrscheinlichkeit für eine Frühmortalität sowie die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen auf eine IC berechnet werden.

Intensive Chemotherapie

Die initiale Chemotherapie bei älteren Patienten unterscheidet sich nur geringfügig von derjenigen bei jüngeren Patienten. Der erste Zyklus besteht aus 3 Tagen Anthrazyklinen und 7 Tagen Cytarabin (3 + 7). Cytarabin 100 bis 200 mg/m²/Tag wird als kontinuierliche Infusion über 7 Tage hinweg verabreicht. Daunorubicin und Idarubicin sind die Anthrazykline, die in der AML-Behandlung am häufigsten verwendet werden, und bei älteren Patienten ist es meist Daunorubicin mit einer Standarddosis von 60 mg/m² für 3 Tage. Eine Studie konnte zeigen, dass die Erhöhung von Daunorubicin von 45 auf 90 mg/m² insgesamt kein verbessertes Überleben zeigte, wobei eine Untergruppe von jüngeren alten Patienten (60–65 Jahre) von der höheren Dosis profitierte (22). Eine weitere Studie, die Daunorubicin 60 mg/m² mit 90 mg/m² für 3 Tage verglich, konnte keinen Vorteil für die höhere Dosis zeigen, das bei gleichzeitig vermehrter Toxizität. Mit dieser Therapie kommt es bei circa 40 bis 60% aller Patienten (CM1) zu einer kompletten Remission, deutlich seltener als bei jüngeren Patienten. In verschiedenen Studien wurde versucht, weitere Medikamente zur Standardchemotherapie hinzuzufügen, häufig jedoch mit enttäuschenden Resultaten (23–25).

Postremissionstherapie

Eine komplette Remission nach der Induktionstherapie ist nicht ausreichend, die meisten Patienten wür-

Tabelle 1:

Prognostische Scores für ältere Patienten

	Prognostische Faktoren	Kategorien	Antwort	Frühsterblichkeit (%)
Wheatley (18)	Alter		1-Jahres-OS (%)	
	Karyotyp	Good	60	N.B.
	AML-Typ	Standard	48	N.B.
	Performancestatus	Poor	30	N.B.
	Leukozytenzahl			
Krug (19)	Alter	Quartilen	CR (%)	TRM (%)
	AML-Typ	1 st	30	35
	Hämoglobin	2 nd	45	25
	Thrombozyten	3 rd	60	15
	Fibrinogen	4 th	75	11
	LDH			
	Fieber			
	Karyotyp			
MDACC (20)	Alter		1-Jahres-OS (%)	
	Karyotyp	Good	> 50	10
	AML-Typ (AHD-Dauer)	Intermediate	30	30
	Performancestatus	Poor	< 10	> 50
	Behandlung ausserhalb einer Laminar-Flow-Einheit			
	Kreatinin			
HCT-CI (21)	Verschiedene Komorbiditäten	Good	45 W	3
		Intermediate	31 W	11
		Poor	19 W	29

W = Wochen; 1-Jahres-OS = 1-Jahres-Gesamtüberleben; HCT-CI = hematopoietic stem cell comorbidity index; AHD = antecedent hematological disease; N.B. = nicht beschrieben; CR = komplette Remission; TRM = behandlungsassoziierte Mortalität

den nach kurzer Zeit wieder rezidivieren. Die Postremissionstherapie besteht deshalb auch bei älteren Patienten aus weiteren Zyklen Chemotherapie (häufig 1 bis 2 Zyklen intermediär dosiertes Cytarabin) oder aber aus einer Stammzelltransplantation. Bei ungünstiger Risikokonstellationen ist eine allogene Stammzelltransplantation indiziert. Diese wurde traditionellerweise als zu toxisch für ältere Patienten betrachtet, seit der Einführung einer reduzierten intensivierten Stammzelltransplantation konnte die Toxizität der Behandlung jedoch verringert werden, sodass heutzutage auch ältere Patienten davon profitieren können (26).

CPX-351

CPX-351 ist eine Weiterentwicklung der klassischen 3+7-Chemotherapie. Es handelt sich um eine liposomale Verabreichungsform von Cytarabin und Daunorubicin mit einem fixen Verhältnis von 5:1. Die initiale Phase-II-Studie zeigte einen Trend für ein besseres Ansprechen auf die Therapie. In einer Subgruppe von Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahren mit sekundärer AML und AML MRC konnte ein verbessertes OS gezeigt werden. Basierend darauf wurde in dieser Patientengruppe eine Phase-III-Studie durchgeführt, die das verbesserte OS und eine geringere therapieassoziierte Toxizität bestätigen konnte (27). Das Medikament wird sowohl in

der Induktion als auch in der Konsolidation verwendet.

Niedrig intensive Chemotherapie

Drei Gruppen von Patienten sind Kandidaten für eine niedrig intensive Chemotherapie:

- Patienten, die für eine IC nicht genügend fit sind
- Patienten, die eine IC ablehnen
- Patienten ≥ 60 Jahre in gutem Allgemeinzustand mit ungünstigem genetischen Profil der AML, sofern sie für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen.

Für viele Jahre galt niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) für ältere unfitte Patienten als Standard (28). In den letzten Jahren wurde LDAC mehrheitlich durch hypomethylierende Agenzien (HMA) ersetzt. In einer randomisierten Phase-III-Studie zeigte Azacitidin ein verbessertes OS im Vergleich zu einer vom behandelnden Arzt gewählten Standardtherapie, wobei sich der Unterschied nicht im primären Endpunkt, sondern erst in einer geplanten sekundären Analyse zeigte (29). Auch eine Studie mit Decitabin konnte erst in einer nicht geplanten Sekundäranalyse einen signifikanten, aber relativ geringen Überlebensvorteil nachweisen (30). Insgesamt ist die Therapie mit HMA sicherlich eine Verbesserung, die Unterschiede sind aber nicht beeindruckend. Aus diesem

Tabelle 2:

Resultate neuer Medikamente in der Erstlinienbehandlung von AML-Patienten

Therapie (median)	Krankheit	Alter	n	ORR (%)	CR (%)	CRi (%)	Frühsterblichkeit*	Gesamtüberleben
IC/Midostaurin (34)	AML, FLT3 mutiert	18–60	360	N.B.	59	N.A.	4,5	51,4%@ 4 Jahre
CPX-351 (27)	t-AML, AML MRC	60–75	153	47	37	10	5,9	9,6 Monate
Glasdegib/LDAC (43)	> 75 Jahre oder nicht fit für IC	63–92	88	27	17	10	N.B.	8,8 Monate
Venetoclax/Azacitidine (37)	> 75 Jahre oder nicht fit für IC	49–91	431	N.B.	66,4		7,0	14,7 Monate
Venetoclax/LDAC (39)	> 75 Jahre oder nicht fit für IC	36–93	211	N.B.	27	21	13	7,2 Monate
Ivosidenib (42)	AML, IDH1 mutiert	64–87	34	18	10	6	N.B.	12,6 Monate
Enasidenib (44)	AML, IDH2 mutiert	58–87	39	30,8	18	3	8	11,4 Monate

N.B. = nicht beschrieben; CR = komplette Remission, CRi=Komplette Remission mit inkompletter hämatologischer Regeneration, IC = intensive Chemotherapie, LDAC = low-dose AraC, AML MRC = AML with myelodysplasia-related changes
 * innerhalb von 30 Tagen

Grunde ist es sinnvoll, Kombinationstherapien mit neueren AML-Medikamenten zu versuchen.

Target-spezifische Therapien

In den letzten Jahren sind eine Reihe von neuen Target-spezifischen Medikamenten auf den Markt gekommen oder werden zurzeit in klinischen Studien untersucht (31). Nach vielen Jahren der Stagnation in der Behandlung der AML bedeutet das einen wichtigen Schritt in Richtung einer gezielten Behandlung. Wurde die Entwicklung von neuen AML-Medikamenten 2012 noch als «boulevard of broken dreams» bezeichnet (32), stimmen die neuen Target-spezifischen Medikamente hoffnungsvoll und haben das Potenzial, die Behandlung der AML einen grossen Schritt weiterzubringen. Noch sind jedoch noch nicht alle Substanzen auch bei älteren Patienten und/oder als Erstlinientherapie untersucht worden.

FLT3-Inhibitoren

FLT3-Inhibitoren werden schon seit längerer Zeit für die Behandlung von Patienten mit AML verwendet. Erste Versuche wurden mit Sorafenib gemacht, einem Multikinase-Inhibitor der ersten Generation, welcher nicht sehr spezifisch für das FLT3-Target ist. Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Phase-II-Studie untersuchte bei jüngeren AML-Patienten den Effekt von Sorafenib zusätzlich zur Standardchemotherapie (33). Die Studie konnte ein verbessertes rezidivfreies und ereignisfreies Überleben zeigen, allerdings bei vermehrter Toxizität. Das OS war nicht unterschiedlich. Interessant ist an dieser Studie, dass die Patienten nicht nach FLT3 selektioniert wurden, sodass nur 17% die FLT3-Mutation aufwiesen. Der Effekt von Sorafenib scheint zumindest teilweise nicht durch eine direkte Inhibition von FLT3 zu erklären zu sein.

Eine randomisierte, plazebokontrollierte Phase-III-Studie mit FLT3-mutierten jüngeren Patienten untersuchte Midostaurin in Kombination mit einer Standardchemotherapie (34). Die Patienten erhielten Mi-

do-staurin in der Induktion und Konsolidation in Kombination mit der IC. Bei Patienten, die keine allogene Stammzelltransplantation erhielten, wurde zusätzlich für ein Jahr eine Erhaltungstherapie damit durchgeführt. Das führte zu einer Verbesserung des OS von 25 auf 74 Monate, und nach 4 Jahren lag das OS bei 51,4 vs. 44,3%. Die Toxizität war in beiden Gruppen ähnlich. Diese Studie führte dazu, dass Midostaurin bei jüngeren Patienten mit FLT3-Mutation zum Standard wurde. In der Schweiz ist zurzeit eine internationale Phase-II-Studie in Vorbereitung, die die Substanz bei älteren unfitten Patienten in Kombination mit Decitabin untersucht (HOVON 155).

Gilteritinib ist ein neuer selektiver FLT3-Inhibitor, der bei Patienten mit rezidivierender und refraktärer AML getestet wurde (35). In dieser randomisierten Phase-III-Studie gab es keine obere Altersbegrenzung, es wurden Patienten bis 85 Jahre eingeschlossen. Eine Monotherapie mit Gilteritinib wurde mit einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes verglichen, dabei hatten Patienten mit Gilteritinib ein besseres OS. Zurzeit läuft in der Schweiz eine internationale Phase-III-Studie, die Midostaurin mit Gilteritinib zusätzlich zu einer intensiven Chemotherapie bei fitten Patienten mit neu diagnostizierter, FLT3-mutierter AML untersucht (HOVON 156).

Venetoclax

Venetoclax ist ein BCL-2-Inhibitor, der in den letzten Jahren rasch Einzug in die Behandlung der AML gefunden hat. Er wurde in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin und HMA untersucht (36–39). Beide Kombinationstherapien waren in den Phase-I/II-Studien sehr vielversprechend (Ansprechraten von circa 50 bis 70%). In der Phase-III-Studie der Kombination LDAC/Venetoclax wurde der primäre Endpunkt (OS) nicht erreicht (39). Im Gegensatz dazu zeigte die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin eine signifikante Verbesserung des OS. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Studie mit einer älteren Population durchgeführt wurde (mittleres Alter

74 Jahre), und in dieser Patientengruppe wurden in keiner vorgängigen Studie solche Ansprechraten und 2-Jahres-Überleben erreicht. Aus diesem Grunde wird die Studie als Practice Changing und die Kombination Venetoclax/Azacitidin als ein neuer Standard in der Behandlung von älteren unfitten Patienten mit AML erachtet. Das Tumorsyndrom, welches bei der CLL sehr häufig auftritt, wurde bei AML nur sehr selten beobachtet (37).

Isocitrat-Dehydrogenase-Inhibitoren

Isocitrat-Dehydrogenase 1 und 2 (IDH1/2) sind bei etwa 10 bis 20% aller Patienten mit AML mutiert. Diese Mutationen führen zu einer fehlerhaften Aktivierung des Isocitratzyklus und zu einer Anhäufung von pathologischen Metaboliten. Ivosidenib ist ein Inhibitor von IDH1 und Enasidenib einer von IDH2. Phase-I/II-Studien konnten für beide Medikamente sehr interessante Ansprechraten bei rezidierten und refraktären AML-Patienten zeigen, und derzeit werden die Medikamente in der Erstlinientherapie in grossen internationalen Studien getestet (HOVON 150) (40–42).

Hedgehog-Inhibitor

Glasdegib ist ein Hedgehog-Inhibitor, der bei älteren AML-Patienten in Kombination mit LDAC untersucht wurde. Eine randomisierte Phase-II-Studie zeigte ein verbessertes OS (8,8 Monate) bei insgesamt jedoch nur mässigen Ansprechraten (43). Derzeit laufen verschiedene Studien, die Glasdegib in anderen Kombinationen, beispielsweise mit HMA oder mit CPX-351, testen.

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersicht beschreibt die Behandlung von älteren Patienten mit neu diagnostizierter AML. Generell wird empfohlen, dass auch ältere Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden sollten, und wir sind in der Schweiz zurzeit in der glücklichen Lage, dass für fitte und unfitte ältere Patienten mehrere klinische Protokolle zur Verfügung stehen. Fitte ältere Patienten sollten mit einer IC behandelt werden, unfitte sollten HMA oder LDAC erhalten. Nach vielen Jahren der Stagnation wurden in den letzten Jahren verschiedene neue Medikamente auf den Markt gebracht, die ein grosses Potenzial haben, die Therapie von älteren AML-Patienten zu verbessern. Die neueren Medikamente, insbesondere die Kombination aus Venetoclax und Azacitidin, können in den nächsten Jahren einen Paradigmenwechsel von intensiver Chemotherapie zu mehr Target-spezifischen Therapien bewirken. ■

Prof. Dr. med. Georg Stüssi
Clinica di Ematologia, IOSI
Laboratorio di Ematologia, EOLAB
Via Ospedale
6500 Bellinzona
E-Mail: georg.stuessi@eoc.ch

Interessenkonflikte: keine.

Referenzen:

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1136-1152.
2. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS, Hagberg O, Höglund M; Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood.* 2012;119(17):3890-3899.
3. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(5):767-774.
4. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):487-494.
5. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-447.
6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-2221.
8. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol.* 2017;35(9):934-946.
9. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood.* 2020;136(7):823-830.
10. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood.* 2009;113(1):28-36.
11. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv.* 2020;4(15):3528-3549.
12. Loh KP, Klepin HD. Geriatric assessment in acute myeloid leukemia: current and future landscape. *Blood Adv.* 2018;2(18):2418.
13. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood.* 2013;121(21):4287-4294.
14. Prassek W, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica.* 2018;103(11):1853-1861.
15. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, 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):2114-2121.
16. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006;107(9):3481-3485.
17. Becker H, Marcucci G, Mahary K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. 2010;28(4):596-604.
18. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol.* 2009;145(5):598-605.
19. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet.* 2010;376(9757):2000-2008.
20. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer.* 2006;106(5):1090-1098.
21. Sorror ML, Giral S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood.* 2007;110(13):4606-4613.
22. Löwenberg B, Ossenkoppele G-J, Putten W van, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235-1248.
23. Ossenkoppele GJ, Breems DA, Stuessi G, et al. Lenalidomide added to standard intensive treatment for older patients with AML and high-risk MDS. *Leukemia.* 2020;34(7):1751-1759.
24. Ossenkoppele GJ, Stuessi G, Maertens J, et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in acute myeloid leukemia at older age: a randomized phase 2 trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Blood.* 2012;120(24):4706-4711

25. Müller-Tidow C, Tschanter P, Röhlig C, et al. Azacitidine in combination with intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: The AML-AZA trial of the Study Alliance Leukemia. *Leukemia*. 2016;30(3):555-561.
26. Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4167-4175.
27. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, 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):2684-2692.
28. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-1124.
29. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291-299.
30. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2670-2677.
31. Estey E, Karp JE, Emadi A, Othus M, Gale RP. Recent drug approvals for newly diagnosed acute myeloid leukemia: gifts or a Trojan horse? *Leukemia*. 2020;34(3):671-681.
32. Sekeres MA, Steensma DP. Boulevard of Broken Dreams: Drug Approval for Older Adults With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4061-4063.
33. Röhlig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1691-1699.
34. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464.
35. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *New Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740.
36. Wei AH, Jr SAS, Hou J-Z, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1277-1284.
37. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New Engl J Med*. 2020;383(7):617-629.
38. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17.
39. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020;135(24):2137-2145.
40. DiNardo CD, Stein EM, Botton S de, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398.
41. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731.
42. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(7):463-471.
43. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-389.
44. Pollyea DA, Tallman MS, Botton S de, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2575-2584.