

INNOVATIONS 2018 EN ONCO-HÉMATOLOGIE

L'immunothérapie par CAR-T (cells *chimeric antigen receptor T cells*), le séquençage de nouvelle génération (NGS pour next-generation sequencing) et le développement de thérapies ciblées constituent autant de domaines thérapeutiques et diagnostiques dominés par d'importants développements en 2018. Plusieurs études ont démontré le bénéfice des CAR-T cells dans les lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute. Le NGS s'impose comme une avancée majeure dans le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de néoplasie myéloïde et comme un outil pronostique important qui supplantera probablement dans le futur beaucoup d'autres facteurs classiques. Finalement, plusieurs thérapies ciblées revues dans cet article devraient révolutionner la prise en charge de la leucémie myéloblastique aigüe.

Violaine Havelange¹, Xavier Poire¹, Jean-Philippe Defour², Stefan N Constantinescu³, Pascale Saussoy², Eric Van Den Neste¹, Sarah Bailly¹

MOTS-CLÉS ► Lymphome B diffus en rechute, Immunothérapie, CAR-T cells, next-generation sequencing, thérapies ciblées, leucémie myéloblastique aigüe

Innovations in onco-hematology in 2018

In 2018, major developments have been achieved in the diagnostic and therapeutic fields of CAR-T cell immunotherapy, next-generation sequencing (NGS), and targeted therapies. Several studies have demonstrated the benefits of CAR-T cells in refractory or relapsing diffuse large B-cell lymphomas. NGS is a major breakthrough in the diagnosis and management of patients with myeloid neoplasia and represents an important prognostic tool that will probably replace many other conventional factors in the future. Finally, several targeted therapies reviewed in this article are about to revolutionize the management of acute myeloblastic leukemia.

KEY WORDS

relapsing diffuse B-cell lymphoma, immunotherapy, CAR-T cells, next-generation sequencing, targeted therapies, acute myeloblastic leukemia

SOMMAIRE

Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute, arrivée des CAR-T cells en Belgique

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Eric Van Den Neste

Le développement du séquençage à haut débit dans les néoplasies myéloïdes : une vraie mutation

Violaine Havelange, Pascale Saussoy, Jean-Philippe Defour, Stefan N. Constantinescu

Le développement de thérapies ciblées dans la leucémie myéloblastique aigüe

Violaine Havelange

AFFILIATIONS

- 1 Service d'Hématologie adulte, cliniques universitaires Saint-Luc
- 2 Laboratoire de biologie hématologique, cliniques universitaires Saint-Luc
- 3 Institut de Duve, Welbio, Université catholique de Louvain et Ludwig Cancer Research Bruxelles

CORRESPONDANCE

Pr. Violaine HAVELANGE, MD, PhD
Service d'Hématologie
Cliniques universitaires Saint-Luc
1200 Bruxelles
Belgique

Conflits d'intérêt : aucun

Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires ou en rechute, arrivée des CAR-T cells en Belgique

What's new in the European lymphoma landscape: Relapsed or refractory diffuse large B-cells lymphoma, CAR-T cells therapy

Sarah Bailly, Xavier Poiré, Eric Van Den Neste

Ces dernières années, l'immunothérapie par CAR-T cells a révolutionné les perspectives de traitements en onco-hématologie. Cette technique innovante consiste à utiliser l'immunité cellulaire par le biais de lymphocytes T modifiés appelés « *chimeric antigen receptor T cells* ». Les CAR-T cells sont des lymphocytes issus du patient, transfectés in vitro par un vecteur viral leur permettant d'exprimer un récepteur chimérique capable de reconnaître les cellules tumorales cibles. Après expansion, ils sont conditionnés et administrés au patient après un traitement lymphodépresseur adapté (figure 1).

Le lymphome B diffus à grande cellule en rechute reste à ce jour un challenge thérapeutique, de mauvais pronostic (1-3).

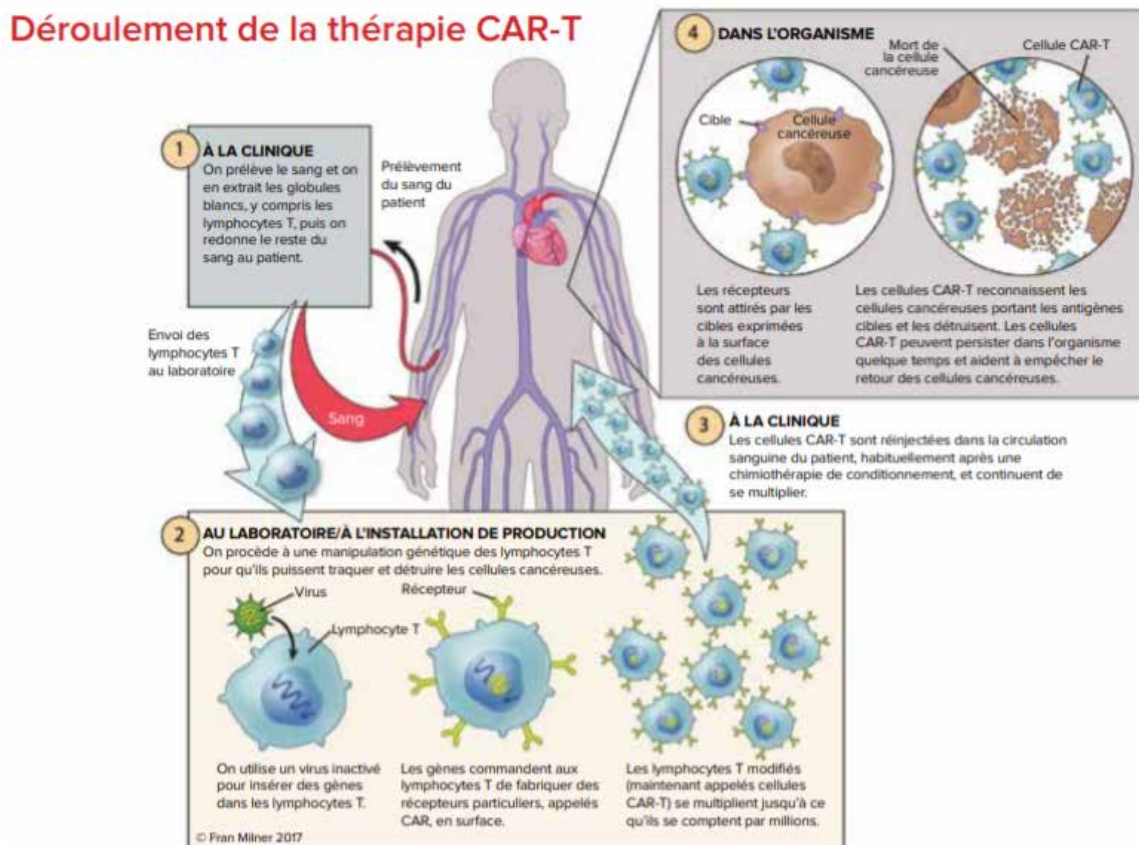
En termes de résultats, le recours à des CARs anti-CD19 a permis d'obtenir des taux de rémissions complètes avoisinant les 90% dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques B en rechute ou réfractaires (5). Près de la moitié des patients souffrant d'un lymphome B diffus

réfractaire obtient une rémission complète en réponse aux CAR-T cells dirigés contre le CD19 (6,7). Dans le domaine spécifique du lymphome, de multiples protocoles d'étude sont en cours, évaluant l'effet des CAR-T cells dans le DLBCL (phases 3), le lymphome folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique, les lymphomes T et la maladie de Hodgkin. Ces traitements sont également à l'étude dans les leucémies myéloïdes aiguës, le myélome ou encore certains cancers solides.

En ce qui concerne le lymphome B diffus à grandes cellules, les deux principales études multicentriques de phase 2 ZUMA-1 et JULIET ont démontré l'efficacité des CAR-T cells ciblant le CD19.

Dans l'étude ZUMA-1 (7) utilisant l'axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), on a observé parmi les 101 patients traités un taux de réponse globale de 82% (54% CR) et une survie globale de 52% à 18 mois. La durée médiane de réponse est de 11 mois.

FIGURE 1. Déroulement de la thérapie par CAR-T cells (4)



L'étude multicentrique JULIET (6), réalisée avec le tisagenlecleucel (Kymriah®), a permis de démontrer un taux de réponse complète (RC) de 40%, avec 12% de réponse partielle chez 93 patients évaluable, traités pour un DLBL en rechute ou réfractaire. Le taux de survie sans progression à 6 mois est estimé à 65% (79% des patients en RC) avec obtention d'une survie sans progression de 65% 1 an après la réponse initiale.

Les principaux effets secondaires décrits étaient : 22% de syndromes de relargage cytokinique de grade 3-4 (CRS), 12% d'événements neurologiques de grade 3-4, 32% de cytopénies de grade 3-4 persistant plus de 28 jours, 20% d'infections sévères et 15% de neutropénies fébriles. Trois patients sont décédés d'une progression tumorale dans les 30 jours de l'infusion. Il n'y a pas eu de décès attribués au traitement, à un CRS ou à un œdème cérébral (6).

Sur base de ces deux études, l'axicabtagene ciloleucel et le tisagenlecleucel ont été approuvés par la FDA chez l'adulte souffrant d'un lymphome B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire après minimum 2 lignes de traitement systémique. L'Europe a également récemment donné son approbation.

La gestion des effets secondaires tels que le syndrome de relargage cytokinique (CRS) résultant de l'activation des CAR-T cells ou encore la toxicité neurologique sévère observée dans près de 30% des cas reste un challenge majeur. L'utilisation du Tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL6 permet notamment d'atténuer le CRS.

Malgré ces résultats très encourageants, il manque encore du recul quant à la durée de la réponse ou encore l'intérêt d'une consolidation par allogreffe. Certaines limitations aux CAR-T cells sont aujourd'hui bien décrites comme la problématique du délai de production après leucaphérèses, la perte des CAR-T cells ou encore l'apparition de clones mutants dépourvus du CD19. Pour l'avenir, le développement de CAR-T modifiés ou de CAR-T

allogéniques offrent des solutions prometteuses. Le coût reste par ailleurs non négligeable, s'élevant à près de 1 million d'euro par patient.

L'arrivée des essais cliniques ainsi que la création de laboratoires de production en Europe ouvrent des perspectives nouvelles pour nos patients. Les difficultés inhérentes au processus de fabrication des CAR-T cells, la formation des équipes soignantes, la gestion des toxicités et du coût d'un tel procédé seront certainement des défis majeurs dans le futur.

RÉFÉRENCES

1. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-221. doi:10.1038/bmt.2016.213
2. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, *et al.* Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51-57. doi:10.1038/bmt.2015.213
3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, *et al.* Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;2017 Oct 1.
4. Des B, Parmi T. Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) Points saillants Le système immunitaire naturel et l'immunothérapie Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). 2018:1-10.
5. Al. JHP *et.* Long-Term Follow-up of CD19 CAR therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *NEJM.* 2018;378:449-59. doi:10.1056/NEJMoa1709919
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, *et al.* Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;NEJMoa1804980. doi:10.1056/NEJMoa1804980
7. Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. 2017;2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447

Le développement du séquençage à haut débit dans les néoplasies myéloïdes : une vraie mutation

The development of high-throughput sequencing in myeloid neoplasia: a real mutation

Violaine Havelange, Pascale Saussoy, Jean-Philippe Defour, Stefan N. Constantinescu

Au vu de la grande hétérogénéité phénotypique et génétique des néoplasies myéloïdes aiguës et chroniques, l'introduction du séquençage de nouvelle génération (NGS pour *next-generation sequencing*) dans la routine diagnostique des patients a révolutionné la prise en charge de ces pathologies (1). Ces techniques de séquençage à haut débit permettent de séquencer une grande quantité d'ADN en un temps record. On peut soit séquencer tout le génome soit une partie du génome du patient. Actuellement, la plupart des laboratoires séquencent un panel de gènes associés à une pathologie. Il existe

différentes méthodes de séquençage et le nombre de gènes séquencés est variable.

De nombreux laboratoires de biologie hématologique ont implémenté la technique de NGS dans le diagnostic des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de syndrome myéloprolifératif (principalement les myélofibrose primitive MF). Ils utilisent un panel commercial qui permet de séquencer entre 50- 150 gènes d'intérêt impliqués dans différents mécanismes oncogéniques tels que les suppresseurs de tumeur, la machinerie de splicing, les

modificateurs épigénétiques, les cohésines, les facteurs de transcription, les voies de signalisation ou les modificateurs de la chromatine.

Le NGS chez les patients souffrant de **leucémie myéloblastique aigüe** a permis l'identification de mutations récurrentes chez la plupart des patients (2) dont certaines avec un impact pronostic relevant telles que les mutations de RUNX1 qui ont été associées à un pronostic défavorable (3). Le NGS a également permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques telles que IDH1 et IDH2 dont les inhibiteurs sont actuellement développés en clinique (4,5). Enfin, le NGS est un outil précieux pour le suivi de la maladie résiduelle chez les patients en rémission. Le groupe de Peter Valk a récemment démontré que la détection de la maladie résiduelle en NGS chez les patients souffrant de leucémie myéloblastique aigüe en rémission est corrélée au risque de rechute et à la survie (6). La caractérisation moléculaire de la rechute permet d'identifier des évolutions clonales suite à l'acquisition de nouvelles mutations et de proposer aux patients des thérapies ciblées en rattrapage.

Le NGS chez les patients souffrant de **syndrome myélodysplasique** a également permis de détecter des mutations récurrentes chez plus de 90% des patients et de préciser le pronostic de certains patients. La mutation de SF3B1 a été détectée chez 20% des patients avec un syndrome myélodysplasique et est associée à la présence de sidéroblastes en anneau (8).

Le NGS chez les patients souffrant de **syndrome myéloprolifératif** a permis de confirmer la clonalité des syndromes myéloprolifératifs dits triples négatifs (n'ayant aucune des 3 mutations drivers connues, à savoir JAK2V617F, Calreticuline, MPL). Le NGS a surtout été développé dans la prise en charge de la myélofibrose. La présence de plus de deux mutations à haut risque moléculaire (ASXL1, SRSF2, EZH2 ou IDH1/2) a été associée à un très mauvais pronostic et à un risque de transformation en leucémie aigüe potentiellement rapide (9). Ces patients sont des candidats à l'allogreffe de cellules souches périphériques.

Il reste beaucoup de challenges à résoudre face à cette masse de résultats obtenus grâce au NGS.

Il faut tout d'abord pouvoir distinguer une mutation liée à la leucémie d'un polymorphisme ou d'une mutation 'passagère' présents dans la population normale.

Une autre difficulté est de différencier une mutation liée à la leucémie d'une hématopoïèse clonale (CHIP *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential*). Les mutations des gènes DNMT3A, TET2 et ASXL1 sont fréquemment détectées dans la population normale surtout chez les personnes âgées et sont associées à une hématopoïèse clonale. Ces personnes ont un risque plus élevé de développer une néoplasie myéloïde et un risque accru également de pathologie cardiovasculaire possiblement expliqué par une inflammation au niveau vasculaire induite par des monocytes/macrophages clonaux. La persistance de ces mutations chez des patients souffrant de leucémie

myéloblastique aigüe en rémission n'a pas été associée au risque de rechute (6).

Une autre difficulté est de différencier une mutation liée à la leucémie d'une mutation germinale. Un frottis buccal ou une biopsie cutanée permettent d'en faire la distinction sauf en cas de contamination avec des cellules sanguines.

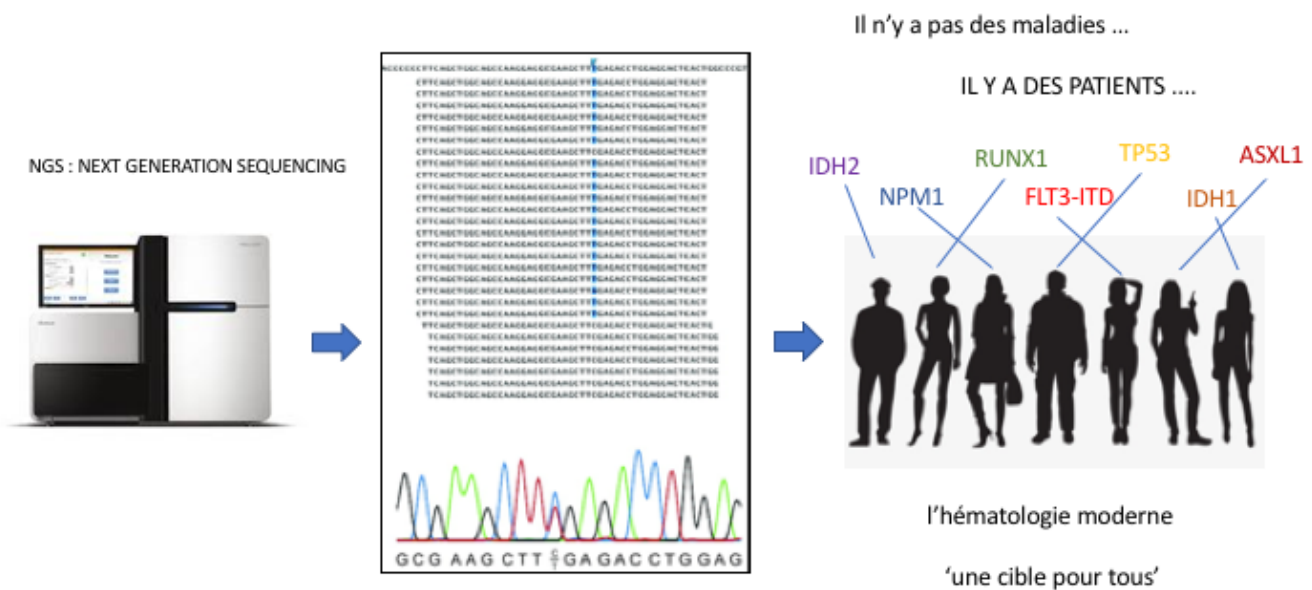
De nombreux challenges techniques persistent encore avec le NGS. Des erreurs de séquençage sont potentiellement dues à la préparation de l'échantillon, au séquençage lui-même ou à l'analyse bioinformatique des résultats.

En conclusion, le NGS est une avancée majeure dans le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de néoplasie myéloïde. Le NGS est un outil pronostic important qui supplantera probablement dans le futur beaucoup d'autres facteurs. Le NGS permet le suivi mutationnel de chaque patient sous traitement, avec la distinction des différents sous-clones lors des rechutes. Le NGS a permis et va permettre de développer des thérapies ciblées. Certaines mutations ont conduit au développement de nouveaux inhibiteurs, comme ceux de JAK2 qui sont utilisés dans les syndromes myéloprolifératifs (10).

Chaque patient a une maladie unique aux caractéristiques moléculaires propres et devra pouvoir bénéficier d'un traitement personnalisé. Nos cellules souches hématopoïétiques acquièrent 14 mutations par an. Chez un patient de 70 ans, on détectera par NGS jusqu'à 980 mutations dans le génome. L'acquisition des mutations « driver » pour une leucémie myéloblastique aigüe, un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif, va conduire à l'apparition de proliférations clonales et finalement au développement de la maladie. Les cellules couchées cancéreuses pourraient répondre d'une manière différente à des approches thérapeutiques en fonction des 980 mutations passagères, d'où l'axiome : il n'y a pas des maladies, il y a des patients (Figure 2).

L'interprétation des résultats de NGS reste délicate et à intégrer dans le contexte clinique. Une approche interdisciplinaire, impliquant les cliniciens et les biologistes moléculaires, lors de la prise en charge de nos patients est primordiale. La recherche a une place prépondérante dans les développements à venir du NGS (séquençage exonique et génomique dans un futur immédiat) et leur application thérapeutique.

FIGURE 2.



Le Séquençage à haut débit permet actuellement d' identifier des mutations récurrentes dans les cellules leucémiques des patients au diagnostic. Chaque patient a un profil mutationnel différent. Certains patients peuvent déjà bénéficier de thérapies ciblées. Le développement de nouvelles thérapies ciblées dans le futur permettra d'améliorer la survie de nos patients traités pour une néoplasie myéloïde.

RÉFÉRENCES

- Bacher U, Shumilov E, Flach J *et al.* Challenges in the introduction of next-generation sequencing (NGS) for diagnostics of myeloid malignancies into clinical routine use. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 12;8(11):113.
- Ley TJ, Miller C, Ding L, *et al.* Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *Cancer Genome Atlas Research Network . N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2059-74.
- 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 Jan 26;129(4):424-447.
- Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, *et al.* Molecular remission and response patterns in patients with mutant-*IDH2* acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood.* 2018 Dec 3. pii: blood-2018-08-869008
- DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, *et al.* Durable Remissions with Ivosidenib in *IDH1*-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2386-2398.
- Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinaï A, Zeilemaker A, *et al.* Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13).
- 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 May 19;127(20):2391-405.
- Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, *et al.* Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Somatic *SF3B1* mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med.* 2011 Oct 13;365(15):1384-95.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi AM. Myelofibrosis Treatment Algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018 Jul 31;8(8):72.
- Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, Marty C, Plo I, Constantinescu SN. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. *F1000Res.* 2018 Jan 17;7:82.

Le développement de thérapies ciblées dans la leucémie myéloblastique aigüe

The development of targeted therapies in acute myeloblastic leukemia

Violaine Havelange

Le développement des techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS pour *next-generation sequencing*) dans la prise en charge des patients souffrant de leucémie myéloblastique aigüe (LMA) a permis de découvrir de nouvelles mutations impliquées dans la leucémogénèse mais a également permis d'initier des essais thérapeutiques avec de nouveaux traitements ciblés pour certains patients. Nous discuterons des inhibiteurs des mutations FLT3 et IDH1,2.

Le gène *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* code pour un récepteur tyrosine kinase transmembranaire qui est exprimé normalement dans la cellule souche hématopoïétique ou dans les cellules progénitrices (1). Un ligand FLT3 se fixe sur le récepteur et active celui-ci; ce qui promeut la survie, la prolifération cellulaire et la différenciation de la cellule via l'activation de voies de signalisation. Des mutations du gène FLT3 sont détectées chez 30% des patients avec une LMA. Ces mutations entraînent une activation constitutive du récepteur et une prolifération et survie anormale de la cellule leucémique. La duplication interne en tandem (FLT3-ITD) est la plus fréquente des mutations de ce gène et confère aux patients un pronostic péjoratif soit un risque de rechute majoré et une survie raccourcie (2). L'implication pronostique de la mutation du domaine tyrosine kinase (FLT3-TKD) n'est pas élucidée.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de FLT3 de 1^{ère} génération (tels que lestaurtinib, sunitinib, sorafenib, et midostaurine) sont des inhibiteurs de multiples kinases. Ils ont été utilisés en monothérapie chez des patients en rechute et ont montré une activité anti-leucémique de courte durée et beaucoup de toxicité en combinaison avec la chimiothérapie standard. La midostaurine a récemment été administrée en 1^{ère} ligne de traitement, en association avec la chimiothérapie standard chez des patients avec une LMA et une mutation de FLT3 (3). L'étude RATIFY a cependant mis en évidence une amélioration significative de la survie et une diminution significative du risque de rechute chez les patients ayant reçu de la midostaurine. L'adjonction de midostaurine semble bénéfique quel que soit le type de mutation de FLT3 et peut-être même chez les patients sans mutation de FLT3. La midostaurine est actuellement remboursée en Belgique depuis le 1^{er} octobre 2018.

Des inhibiteurs de FLT3 de seconde génération (tels que gilteritinib, crenolanib et quizartinib) avec davantage de spécificité semblent avoir une meilleure activité anti-leucémique. Le gilteritinib en monothérapie a été utilisé dans une étude de phase 1/2 chez 252 patients adultes réfractaires ou en rechute et a permis d'obtenir une

rémission complète ou partielle chez 40% des patients (4). Le quizartinib en monothérapie a également été testé chez 333 patients en rechute ou réfractaires et a permis d'obtenir une rémission chez 74-77% d'entre eux (5). Le quizartinib a montré un effet cytotoxique mais également de différenciation chez certains patients. Les effets secondaires de ces inhibiteurs de FLT3 étaient généralement supportables. Une toxicité digestive, hépatique et cardiaque a surtout été mise en évidence. Les difficultés principales sont la survenue de résistances dues à une persistance de FLT3 non muté, à une concentration inadéquate de l'inhibiteur dans le plasma ou à l'acquisition de mutations dans le domaine tyrosine kinase ou de mutations dans d'autres gènes impliqués dans d'autres voies de signalisation (6,7).

Le gène *IDH (isocitrate déshydrogénase)* code pour une enzyme impliquée dans divers processus cellulaires dont l'adaptation à l'hypoxie, la déméthylation des histones et les modifications de l'ADN. IDH2 est une enzyme localisée dans la mitochondrie et participe au cycle de Krebs. Une mutation d'IDH2 est détectée chez 12% des patients et une mutation d'IDH1 chez 6-10% des patients souffrant de LMA (8). Ces mutations sont responsables de la synthèse anormale de 2-hydroxyglutarate qui résulte en une hyperméthylation de l'ADN et des histones et en un blocage de la différenciation cellulaire.

L'énasidenib est un inhibiteur oral sélectif d'IDH2 muté. Une étude de phase I/II chez des patients avec une LMA en rechute ou réfractaire a mis en évidence un taux de réponse de 40% avec une durée médiane de réponse de 5.8 mois (9). Ces réponses étaient associées à une différenciation et maturation cellulaire. La survie médiane chez les patients en rémission était de 19.7 mois. Des effets secondaires de type hyperbilirubinémie ou syndrome de différenciation ont été observés. L'énasidenib semble bien toléré et induit des réponses hématologiques et moléculaires chez les patients en rechute (10). Des résistances suite à l'apparition de nouvelles mutations dans le gène IDH2 ont malheureusement récemment été démontrées chez deux patients en rechute après une rémission sous énasidenib (11).

L'ivosidenib est un inhibiteur oral d'IDH1 muté. Une étude de phase I a montré chez les patients avec une LMA en rechute ou réfractaires (n=179), un taux de réponse chez 40% d'entre eux avec une durée médiane de réponse de 8.2 mois. Une rémission moléculaire a été obtenue chez 21% des patients en rémission complète. Trois patients ont présenté une toxicité sévère à savoir un allongement

de l'intervalle QT, un syndrome de différenciation ou une toxicité hématologique (12).

Les études faites avec les inhibiteurs des mutations de FLT3 ou d'IDH montrent des résultats très prometteurs pour la prise en charge des patients souffrant de LMA. Ces 2 types d'inhibiteurs entraînent une différenciation du clone leucémique mais des réponses moléculaires (disparition du clone muté) chez peu de patients en monothérapie. Les études cliniques actuelles tentent de combiner ces thérapies ciblées avec un traitement anti-leucémique prouvé pour non seulement améliorer le taux de réponse mais également prolonger la réponse chez les patients porteurs de la mutation ciblée.

RÉFÉRENCES

1. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019 Jan 16.
2. 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 Jan 26;129(4):424-447.
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, *et al*. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464.
4. Perl AE, Altman JK, Cortes J, Smith C, Litzow M, Baer MR, *et al*. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:1061–75.
5. Cortes J, Perl AE, Döhner H, Kantarjian H, Martinelli G, Kocavsovcics T, *et al*. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:889–903.
6. Smith CC, Wang Q, Chin CS, *et al*. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012 Apr 15;485(7397):260-3.
7. Zhang H, Savage S, Schultz AR, *et al*. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*. 2019 Jan 16;10(1):244
8. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, *et al*. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies. *Leukemia*. 2017;31(2):272-281.
9. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, *et al*. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722-731.
10. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, *et al*. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-*IDH2* acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2018 Dec 3. pii: blood-2018-08-869008
11. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, *et al*. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature*. 2018 Jul;559(7712):125-129
12. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, *et al*. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2386-2398.