

## SZANOWNI PAŃSTWO,

mutacje *FLT3* (*FLT3<sup>mut</sup>*) są najczęstszymi aberracjami genetycznymi występującymi w ostrej białaczce szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) [1]. Prognostyczne znaczenie mutacji *FLT3-TKD* nie zostało jednoznacznie potwierdzone, natomiast obecność mutacji *FLT3-ITD* wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, wysokim ryzykiem nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciem (OS, *overall survival*) [2]. Od czasu odkrycia mutacji *FLT3* i ich implikacji prognostycznych oceniono wiele cząsteczek ukierunkowanych na *FLT3*. Na podstawie danych z badania RATIFY midostauryna w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą i konsolidującą została zatwierdzona do leczenia nowo rozpoznanej AML *FLT3<sup>mut</sup>* [3]. Ostatnio, w oparciu o wyniki badania QuANTUM-First, quizartynib, inhibitor *FLT3* drugiej generacji, również został zarejestrowany w skojarzeniu ze standardową indukacją i konsolidacją w pierwszej linii leczenia AML *FLT3-ITD* [4]. Jednak nawet pomimo wprowadzenia nowoczesnych terapii celowanych w pierwszej linii odsetek nawrotów w AML *FLT3<sup>mut</sup>* jest nadal wysoki.

Przed erą terapii celowanych wyniki leczenia odpornej/nawrotowej (R/R, *relapsed/refractory*) AML *FLT3<sup>mut</sup>* były dalece niesatysfakcjonujące. Dane *real-life* wskazują, że mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) w tej grupie chorych wynosi 2,8 miesiąca, a mediana OS — 7,5 miesiąca [5]. U chorych młodszych i w dobrym stanie ogólnym uzyskanie remisji i szybka kwalifikacja do allogenicznej transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych (alloHSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest optymalną strategią leczenia. Jednakże standardowe opcje tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zarówno intensywnej, jak i nieintensywnej, stwarzały nikłą szansę na uzyskanie trwałych remisji.

Gilterytynib jest selektywnym inhibitorem kinaz *FLT3/AXL*, który wykazuje aktywność w AML z mutacją *FLT3-ITD* i/lub *FLT3-TKD* (D835). Wyniki randomizowanego badania ADMIRAL wskazują, że u chorych z R/R AML *FLT3<sup>mut</sup>* gilterytynib w monoterapii jest skuteczniejszy niż klasyczne formy chemioterapii (intensywnej i nieintensywnej) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*), całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od zdarzeń [6]. Wieloośrodkowa analiza chorych leczonych w badaniach ADMIRAL i CHRYSALIS wykazała, że gilterytynib jest klinicznie aktywnym lekiem po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii z wykorzystaniem inhibitora *FLT3*, w tym u pacjentów leczonych zatwierdzonym schematem 7 + 3 + midostauryna. W tej podgrupie leczenie gilterytynibem pozwalało na uzyskanie CR u 58% chorych, a mediana OS wynosiła 7,8 miesiąca. W analizie wielowariantowej wykazano, że wykonanie alloHSCT, uzyskanie klirensu mutacji *FLT3* i osiągnięcie CR z ujemną chorobą resztkową ocenianą za pomocą cytometrii przepływową były niezależnymi czynnikami związanymi z dłuższym odległym przeżyciem [7].

Leczenie gilterytynibem jest dobrze tolerowane, jednak należy starannie monitorować pacjenta pod kątem potencjalnych zdarzeń niepożądanych, a w przypadku ich wystąpienia zastosować odpowiednie leczenie.

Na podstawie badania ADMIRAL gilterytynib został zarejestrowany w USA i Europie do leczenia chorych z R/R AML. W Polsce leczenie gilterytynibem jest możliwe od 1 września 2022 roku w ramach programu lekowego B.114.

Niniejszy zeszyt jest zbiorem ciekawych opisów przypadków pacjentów z nawrotową lub oporną na chemioterapię AML *FLT3<sup>mut</sup>* leczonych gilterytynibem. Na podstawie opisanych przypadków przedstawione zostały zasady kwalifikacji do leczenia, monitorowanie jego bezpieczeństwa oraz skuteczność w wybranych sytuacjach klinicznych. Mam nadzieję, że opisane zagadnienia oraz wiedza i doświadczenia Autorów będą przydatne w Państwa codziennej praktyce klinicznej.

Agnieszka Wierzbowska

## PIŚMIENICTWO

1. Ley TJ, Miller C, Ding Li, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368(22): 2059–2074, doi: [10.1056/NEJMoa1301689](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301689), indexed in Pubmed: [23634996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23634996/).
2. 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(12): 1345–1377, doi: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867), indexed in Pubmed: [35797463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797463/).
3. Stone RM, Mandrekas 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, doi: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359), indexed in Pubmed: [28644114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644114/).
4. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. QuANTUM-First Study Group. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10388): 1571–1583, doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)00464-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00464-6), indexed in Pubmed: [37116523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37116523/).
5. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Real-world outcomes of patients with refractory or relapsed -ITD acute myeloid leukemia: a Toulouse-Bordeaux DATAML registry study. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8): 2044, doi: [10.3390/cancers12082044](https://doi.org/10.3390/cancers12082044), indexed in Pubmed: [32722211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722211/).
6. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory -mutated AML. *N Engl J Med.* 2019; 381(18): 1728–1740, doi: [10.1056/NEJMoa1902688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688), indexed in Pubmed: [31665578](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665578/).
7. Perl AE, Hosono N, Montesinos P, et al. Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib. *Blood Cancer J.* 2022; 12(5): 84, doi: [10.1038/s41408-022-00677-7](https://doi.org/10.1038/s41408-022-00677-7), indexed in Pubmed: [35637252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35637252/).