

Gilterytynib w leczeniu pacjentki ze wznową ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych

Gilteritinib in the treatment of a female patient with relapsed acute myeloid leukemia with *FLT3-ITD* mutation following allogeneic cell transplantation

Zuzanna Magdalena Rzetelska^{ID}, Andrzej Szczepaniak^{ID}, Lidia Gil

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu

Artykuł pierwotnie ukazał się w Suplemencie A czasopisma Hematologia — Edukacja.

Rzetelska ZM, Szczepaniak A, Gil L. Gilterytynib w leczeniu pacjentki ze wznową ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Hematologia — Edukacja 2024; 4(supl. A): A9–A14.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Zuzanna Magdalena Rzetelska
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny ul. Szamarzewskiego 84, 60–101 Poznań
e-mail: rzetelskazuzanna@gmail.com

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, nr 1–2, 65–70
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest nowotworem zróżnicowanym pod względem fenotypowym, molekularnym oraz genetycznym. Poprawa wyników leczenia jest możliwa dzięki dołączeniu do standardowej chemioterapii leków celowanych molekularnie. Mutacja genu receptora kinazy tyrozynowej fms-podobnej (*FLT3*, *fms-like tyrosine kinase 3*) występuje u około 30% pacjentów z nowo rozpoznaną AML, z czego mutacja *FLT-ITD* (*ITD*, *internal tandem duplication*) stanowi 25% przypadków. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi obecność mutacji *FLT3* przy prawidłowym kariotypie oraz braku innych towarzyszących mutacji klasyfikuje pacjentów do grupy pośredniego rokowania cytogenetyczno-molekularnego. Mutacja *FLT3* może pojawić się także *de novo* w przypadku wznowy choroby, dlatego rekomenduje się ponawianie diagnostyki molekularnej. Gilterytynib jest obecnie jedynym zarejestrowanym w Europie inhibitorem kinaz tyrozynowych w leczeniu odpornej nawrotowej AML. Stanowi selektywny inhibitor drugiej generacji podawany w formie doustnej. W badaniu rejestracyjnym ADMIRAL leczenie gilterytynibem wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi.

W niniejszej pracy opisano przebieg leczenia pacjentki ze wznową AML z mutacją *FLT3-ITD* po drugim przeszczepieniu allogenicznym szpiku, u której zastosowano gilterytynib.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, mutacja *FLT3-ITD*, gilterytynib, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

ABSTRACT

Acute Myeloid Leukemia (AML) is a phenotypically, molecularly and genetically diverse cancer. Improved treatment outcomes are possible by incorporating targeted molecular drugs into standard chemotherapy. Mutation of the fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) receptor gene occurs in about 30% of newly diagnosed AML patients, with *FLT3-ITD* (internal tandem duplication) mutation accounting for 25% of cases. According to the current guidelines, the presence of *FLT3* mutation with normal karyotype and the absence of other concomitant mutations classifies patients into the intermediate cytogenetic-molecular prognosis group. The *FLT3* mutation can also appear *de novo* in case of disease recurrence, so repeat molecular diagnostics are recommended.

Gilteritinib is currently the only tyrosine kinase inhibitor registered in Europe for the treatment of refractory relapsed AML. It represents a selective second-generation inhibitor administered in oral form. In the ADMIRAL registration trial, the use of gilteritinib was associated with prolonged overall survival and increased complete response rates.

The present study describes the course of treatment of a patient with AML relapse and *FLT3-ITD* mutation, after a second allogeneic bone marrow transplantation, who was treated with gilteritinib.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3-ITD* mutation, gilteritinib, hematopoietic stem cell transplantation

WPROWADZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest nowotworem zróżnicowanym pod względem fenotypowym, molekularnym oraz genetycznym. Charakteryzuje się proliferacją nieprawidłowych komórek, które zaburzają prawidłową hematopoezę. Skutkiem nacieczenia szpiku przez komórki blastyczne są nawracające i zagrażające życiu infekcje, anemia oraz powikłania krwotoczne. Pomimo trwających badań dotyczących wdrażania nowych cząsteczek do leczenia i dających znaczącą poprawę wyników, rokowanie pozostaje niekorzystne.

W 2022 roku *European LeukemiaNet* (ELN) opublikowało zaktualizowane zalecenia dotyczące klasyfikacji, diagnostyki, stratyfikacji ryzyka molekularno-genetycznego oraz leczenia AML [1]. Ocena ryzyka u pacjentów to jeden z kluczowych elementów ścieżki terapeutycznej, mający bezpośredni wpływ na prognozowanie przeżycia, a także wybór odpowiedniego leczenia. Porównując z uprzednio obowiązującymi wytycznymi z roku 2017 [2], w zaleceniach ELN z 2022 roku zmiana grupy ryzyka dotyczyła około 15% pacjentów, w tym u 3% pacjentów na bardziej korzystną, a u 12% pacjentów na grupę o bardziej niekorzystnym rokowaniu [3]. Wytyczne ELN wprowadziły kilka znaczących zmian, w tym dotyczących mutacji genu receptora kinazy tyrozynowej *fms*-podobnej (*FLT3*, *fms-like tyrosine kinase 3*). W przypadku wewnętrznej tandemowej duplikacji (*ITD*, *internal tandem duplication*) nie uwzględniono parametru określanego jako *allelic ratio* (AR). Pacjenci z dodatnim wynikiem *FLT3-ITD* są klasyfikowani jako chorzy ryzyka pośredniego, niezależnie od stosunku allelicznego czy współistniejących mutacji genu nukleofosminy 1 (*NPM1*, *nucleophosmin 1*).

Pięcioletni czas przeżycia (OS, *overall survival*) pacjentów z AML wynosi około 30%. Różni się znacząco między poszczególnymi grupami wiekowymi, osiągając 50% u młodszych pacjentów i mniej niż 10% u pacjentów powyżej 60. roku życia. Dzięki zastosowaniu wielu nowych terapii celowanych w ciągu ostatnich 5 lat udało się poprawić te niesatysfakcjonujące wyniki. Najnowsze dane ELN dotyczące różnych grup ryzyka, przy obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, pokazują, że mediana OS dla grupy o ryzyku korzystnym nie została osiągnięta, z kolei w grupie ryzyka pośredniego oraz niekorzystnego wynosiła odpowiednio 16,8 i 9,7 miesiąca [4]. Mimo iż większość pacjentów odpowiada na terapię indukcyjną, wciąż 10–40% nowo zdiagnozowanych pacjentów nie osiąga całkowitej remisji (CR, *complete remission*) i są oni uznawani za pierwotnie opornych. Nawrót, który ostatecznie dotyczy ponad połowy pacjentów, stanowi główną przyczynę niepowodzenia leczenia [5].

Z uwagi na istotną różnorodność genetyczną poszczególnych klonów białaczkowych, poprawa wyników leczenia możliwa jest dzięki dołączeniu do standardowej chemioterapii leków celowanych molekularnie. Mutacja *FLT3* występuje u około 30% pacjentów z nowo rozpoznaną AML.

Mutacja *FLT3-ITD* wykrywana jest w 25% przypadków, natomiast mutacja punktowa domeny kinazy tyrozynowej (*TKD*, *tyrosine kinase domain*) u 5% pacjentów. Określenie statusu mutacji *FLT3* jest istotne klinicznie, zarówno w momencie diagnozy, jak i w przypadku każdego nawrotu, ponieważ w trakcie przebiegu choroby status mutacyjny może ulec zmianie [6].

Gilterytynib jest obecnie jedynym zarejestrowanym w Europie inhibitorem kinaz tyrozynowych w leczeniu opornej nawrotowej AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*). Stanowi doustny selektywny inhibitor drugiej generacji, w porównaniu z midostauryną, która jest inhibitorem nieselektywnym. Obie cząsteczki należą do inhibitorów typu 1, co oznacza, że wykazują aktywność zarówno w przypadku mutacji *FLT3-ITD*, jak i *FLT3-TKD* [7]. W Polsce gilterytynib uzyskał refundację w ramach programu terapeutycznego od września 2022 roku.

W niniejszej pracy opisano strategię terapeutyczną u pacjentki ze wznową AML z mutacją *FLT3-ITD* po drugim przeszczepieniu allogenicznym (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) leczoney w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu.

OPIS PRZYPADKU

Czterdziestopięcioletnia kobieta została przyjęta w 2011 roku do Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Szpitala Uniwersyteckiego w Poznaniu z powodu pancytopenii, bez innych chorób przewlekłych w wywiadzie. Stan ogólny pacjentki oceniono na 2. stopień sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz współchorobowość na 0 według indeksu *Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index* (HCT-CI). W morfologii krwi obwodowej, wykonanej przy przyjęciu, stwierdzono leukocytozę (14,7 G/l), niedokrwistość normocytarną (4,9 mmol/l) oraz małopłytkowość (45 G/l). W badaniu cytometrii przepływowej szpiku wykryto 56% blastów. W klasycznym badaniu kariotypu opisano trisomie 21. chromosomu. W związku z powyższym u pacjentki rozpoznano AML z cechami dojrzwania M2 według klasyfikacji *French-American-British* (FAB), o pośrednim ryzyku cytogenetycznym.

Chorą zakwalifikowano do intensywnej chemioterapii, a następnie allogenicznej transplantacji szpiku. W leczeniu indukującym otrzymała schemat DAC (daunorubicyna w dawce 60 mg/m² w dniach 1–3, cytarabina w dawce 100 mg/m² w dniach 1–7 oraz kładrybina w dawce 5 mg/m² w dniach 1–5), po którym uzyskała częściową remisję (PR, *partial remission*) z redukcją blastów do 8%. Po drugim cyklu reindukującym DAC osiągnięto CR. Jako leczenie konsolidujące remisję otrzymała jeden cykl chemioterapii według schematu HAM (cytarabina w dawce 1,5 g/m², mitoksantron w dawce 10 mg/m²) oraz dwa cykle chemioterapii z użyciem wysokich dawek cytarabiny (3000 mg/m²). Pacjentkę zakwalifikowano do allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego, zgodnego w 10/10 antygenów HLA (*human*

leukocyte antigens). Po kondycjonowaniu mieloablacyjnym busulfan–cyklofosamid w sierpniu 2012 roku przeprowadzono transplantację. W okresie poprzyszczepowym rozpoznano ostrą postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD, *acute graft versus host disease*), postać skórną stopnia I oraz reaktywację zakażenia wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*). Pacjentka pozostawała w kolejnych latach pod opieką Poradni Transplantacyjnej.

Podczas kontroli w sierpniu 2016 roku stwierdzono pogorszenie parametrów morfologicznych: leukocyty 3,5 G/l, neutrofile 1,43 G/l, niedokrwistość 6,6 mmol/l oraz małopłytkowość 88 G/l. W kontrolnym badaniu szpiku wykryto 15% blastów o fenotypie CD13–CD33+CD34+CD117+HLA-DR+CD38+CD31+. W badaniu kariotypu metodą klasyczną opisano ponownie trisomię chromosomu 21. w 5 metafazach (47, XX, +21 [5]/46, XY [15]). Przeprowadzono diagnostykę molekularną, w której wykluczono obecność mutacji *FLT3-ITD* oraz *NPM1*. U pacjentki rozpoznano wznowę AML z cechami dojrzewania według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku. Stan sprawności według ECOG oceniano na 1, a indeks HCT-CI wynosił 0. Jako chemioterapię indukującą zastosowano protokół DA60 (daunorubicyna w dawce 60 mg/m² w dniach 1–3, cytarabina w dawce 100 mg/m² w dniach 1–7), po którym stwierdzono oporność (32% blastów). Następnie zastosowano schemat FLAG-IDA [fludarabina, cytarabina, czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), idarubicyna], po którym pacjentka uzyskiwała CR z ujemną mierzalną chorobą resztkową (MRD, *measurable residual disease*) wynoszącą 0,06%. W okresie neutropenii stwierdzono poantracyklinową niewydolność serca z frakcją wyrzutową 40% oraz powikłania infekcyjne o etiologii bakteryjnej [*E. coli* szczep β-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamases*) ujemny]. W leczeniu konsolidującym zastosowano wysokie dawki cytarabiny — jeden cykl. W ocenie u pacjentki utrzymywała się CR z ujemną MRD, z chimeryzmem całkowitym dawcy. W trakcie kontroli chora zgłosiła dolegliwości bólowe kręgosłupa. Pogłębiono diagnostykę, w wyniku której stwierdzono wielopoziomowe zapalenie krążków międzykręgowych o etiologii *Geotrichum spp.* Pacjentka wymagała wielomiesięcznej terapii przeciwgrzybiczej, co uniemożliwiło kontynuację intensywnego leczenia. Od lipca 2017 do września 2018 otrzymywała podtrzymujące leczenie hipometylujące azacytydyną. Z uwagi na obniżenie chimeryzmu dawcy w kontroli do 88% pacjentkę zakwalifikowano do drugiego allo-HSCT od dawcy haploidentycznego — brata. Przeszczep przeprowadzono w październiku 2018 roku po kondycjonowaniu fludarabiną–cyklofosamidem w połączeniu z napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) oraz cyklofosamidem potransplantacyjnym. W okresie potransplantacyjnym nie obserwowano istotnych powikłań. Pacjentka pozostawała pod ścisłym nadzorem Poradni Transplantacyjnej. W kolejnych ocenach utrzymywała się CR.

W kwietniu 2023 roku w badaniach laboratoryjnych zaobserwowano leukopenię (1,3 G/l), niedokrwistość normocytarną (4,8 mmol/l) oraz małopłytkowość (81 G/l). W badaniu szpiku wykryto 34% komórek o fenotypie AML. W badaniach molekularnych stwierdzono mutację *FLT3-ITD* oraz mutację *IDH2*. Wykluczono mutację *NPM1*, *FLT3-TKD D835* oraz genu kodującego czynnik transkrypcyjny *CEBPA*. U pacjentki rozpoznano wznowę ostrej białaczki szpikowej [typ nieokreślony (NOS, *not otherwise specified*) według klasyfikacji WHO z 2022 roku], o pośrednim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym według klasyfikacji ELN z 2022 roku. Z uwagi na obecność mutacji *FLT3-ITD* pacjentka spełniała wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego z zastosowaniem gilteryty nibu, dostępnego od września 2022 roku. Z powodu spadku chimeryzmu DNA dawcy do 95% pacjentka otrzymała również infuzje limfocytów dawcy. Od 7. doby leczenia gilteryty nibem odnotowano ustąpienie neutropenii III stopnia według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oraz uniezależnienie od przetoczeń preparatów krwiopochodnych — koncentratu krwinek czerwonych i koncentratu krwinek płytkowych. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano działań niepożądanych, takich jak zespół różnicowania oraz wydłużenie odstępu QT. W pierwszych siedmiu dobach obserwowano przejściowy wzrost fosfokinazy kreatynowej w stopniu I, o przebiegu bezobjawowym. Dodatkowo stwierdzono wzrost aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz amylazy trzustkowej w stopniu I, niewymagający modyfikacji leczenia.

W ocenie po 4 tygodniach leczenia uzyskano poprawę parametrów morfologicznych — leukocyty 2,32 G/l, Hb 5,2 mmol/l, PLT 111 G/l — która utrzymywała się niezależnie od przetoczeń. W cytometrii przepływowej szpiku stwierdzono 4% blastów. W ocenie po 12 tygodniach leczenia utrzymywała się niezależność od przetoczeń preparatów krwiopochodnych, jednak w cytometrii szpiku wykryto 6% komórek AML o fenotypie wyjściowym. Zdecydowano o zwiększeniu dawkowania gilteryty nibu z początkowych 120 mg do 200 mg na dobę, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W kolejnej kontroli w 16. tygodniu leczenia w szpiku wykryto 2,2% blastów, stwierdzając CR.

W październiku 2023 roku pacjentka została interwencyjnie przyjęta do szpitala z powodu zapalenia płuc. Poszerzona diagnostyka wykazała w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej nasilone obustronne zmiany zapalne płuc, dodatnie oznaczenie galaktomannanu w surowicy (indeks dodatni: 3,308) oraz w popłuczynach z drzewa oskrzelowego (indeks powyżej 9). Wykluczono badaniami molekularnymi infekcję o etiologii EBV (*Epstein–Barr virus*), CMV, *Pneumocystis jiroveci* oraz w panelu multiplex 21 patogenów odpowiadających za infekcję dolnych dróg oddechowych. W pobranych posiewach z moczu, krwi obwodowej oraz krwi z cewnika centralnego nie zidentyfikowano drobnoustroju chorobotwórczego. W posiewie popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych zidentyfikowano

Aspergillus fumigatus [3×10^3 jednostek tworzących kolonie (CFU, colony-forming unit)/ml], w preparacie stwierdzono blastosporę i pseudostrzępkę grzyba. Pomimo intensyfikacji leczenia przeciwgrzybiczego z użyciem liposomalnej formy amfoterycyny B i szerokoospektralnej antybiotykoterapii, obserwowano stopniowe nasilenie wykładników niewydolności oddechowej. Pacjentkę przeniesiono na Oddział Intensywnej Terapii, gdzie zmarła w obrazie niewydolności wielonarządowej.

DYSKUSJA

Leczenie gilteryty nibem w przypadku R/R AML jest obecnie standardem postępowania u pacjentów ze zmutowanym statusem *FLT3-ITD* lub *FLT3-TKD*. Badaniem rejestracyjnym tego protokołu leczenia było randomizowane badanie III fazy ADMIRAL, w którym porównywano skuteczność gilteryty nibu w stosunku do innych, standardowych chemioterapii ratunkowych (SC, salvage chemotherapy) [8]. Do dopuszczonych protokołów SC zaliczono schemat MEC (mitoksantron, etopozyd, cytarabina), FLAG-IDA, niskie dawki cytarabiny lub azacytydyny. Pierwotnymi punktami końcowymi był OS oraz odsetek CR. Mediana liczby cykli leczenia gilteryty nibem wynosiła 5 (od 1 do 33). Mediana OS była dłuższa w ramieniu z gilteryty nibem i wynosiła 9,3 miesiąca w porównaniu do 5,6 miesiąca w ramieniu SC. Leczenie gilteryty nibem wiązało się z redukcją ryzyka zgonu o 36% w porównaniu z SC [ryzyko względne (HR, hazard ratio) 0,64, 95% przedział ufności (CI, confidence interval) 0,49–0,83]. Pacjenci w ramieniu z gilteryty nibem uzyskali CR w 34%, w porównaniu z 15,3% pacjentów w grupie SC. W podgrupie pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* odsetek CR w ramieniu z gilteryty nibem wyniósł 20,5%, w stosunku do 9,7% w ramieniu SC. Mediana czasu odpowiedzi wynosiła u pacjentów leczonych gilteryty nibem 11 miesięcy [8]. W grupie z gilteryty nibem u 79,8% pacjentów stwierdzono zależność od przetoczeń preparatów krwiopochodnych w momencie randomizacji. W ocenie, po co najmniej 29 dniach leczenia do ostatniej podanej dawki, niezależność od przetoczeń uzyskało 34,5% pacjentów [8].

Opisana pacjentka otrzymała łącznie 5 cykli leczenia gilteryty nibem, a OS wyniósł 5,5 miesiąca. Niezależność od przetoczeń uzyskano od 7. doby pierwszego cyklu i utrzymano przez cały okres stosowania gilteryty nibu.

W badaniu ADMIRAL działania niepożądane wymagające wstrzymania leczenia dotyczyły 11% pacjentów [8]. Najczęściej związane były z podwyższonym stężeniem aminotransferazy asparaginianowej (1,6%), aminotransferazy alaninowej (1,2%) oraz zapaleniem płuc (1,2%). Wśród śmiertelnych powikłań w ramieniu z gilteryty nibem jako zdarzenia związane z lekiem odnotowano zapalenie płuc (1,2%), perforację jelita grubego (0,8%) oraz wstrząs septyczny (0,8%). U pacjentów w ramieniu SC stwierdzano wstrząs septyczny (1,8%) oraz niewydolność oddechową (1,8%) [8].

U opisanej pacjentki obserwowano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych oraz trzustkowych, natomiast modyfikacja dawkowania oraz wstrzymanie leczenia nie były konieczne. Pacjentka zmarła w obrazie niewydolności oddechowej jako konsekwencji ciężkiego zapalenia płuc o etiologii grzybiczej (inwazyjnej aspergilozy). Należy podkreślić, że chora przed włączeniem gilteryty nibu otrzymała wiele linii intensywnej chemioterapii wraz z dwiema allogenicznymi transplantacjami szpiku, przeżyła również wcześniejszą infekcję grzybiczą o etiologii *Geotrichum spp.*

Częstość występowania inwazyjnej choroby grzybiczej (IFD, invasive fungal disease) u pacjentów z AML znacząco zwiększyła się w ostatnich dekadach, co związane jest udoskonaleniem technik diagnostycznych. Z drugiej strony zmniejszyła się śmiertelność powodowana IFD, na co niewątpliwie miało wpływ wprowadzenie nowych, bardziej efektywnych leków, zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu IFD [9]. W badaniu SEIFEM częstość występowania inwazyjnej aspergilozy w grupie pacjentów z R/R AML oceniono na 5,1%. Aż 43% przypadków stwierdzono w trakcie stosowania profilaktyki przeciwgrzybiczej poza konazolom [10]. Ta sama grupa badaczy — w przypadku nowo zdiagnozowanych chorych na AML — stwierdziła IFD w 24,3% przypadków, z czego 6,1% było udowodnionych mikrobiologicznie, a 15,5% było prawdopodobnych. W analizie francuskiej częstość występowania IFD oceniono na 4,4% [11]. W większości przypadków, powyżej 75%, wyizolowanym patogenem był *Aspergillus spp.*

Śmiertelność z powodu IFD zmniejszyła się w ostatnich latach, jednak nadal stanowi kluczowy problem kliniczny u pacjentów z AML. W licznych badaniach populacyjnych, w oparciu o które trudno przeprowadzić analizę porównawczą z uwagi na zróżnicowany okres zbierania danych oraz niejednolite grupy pacjentów z AML, śmiertelność szacuje się pomiędzy 27 a 65%. U chorych na AML standardowo rekomendowaną profilaktyką IFD jest pozakonazol. Jednak w przypadku inhibitorów *FLT3*, takich jak gilteryty nib i midostauryna, metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4, zaleca się unikanie silnych inhibitorów CYP3A4, między innymi azoli.

Obecnie (czerwiec 2024 roku) nie ma jednoznacznych rekomendacji, opartych o badania randomizowane, dotyczących strategii postępowania w profilaktyce IFD przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów *FLT3*. Początkowe badania farmakokinetyczne pokazały znaczący wzrost stężenia gilteryty nibu i midostauryny we krwi pacjentów, u których jednocześnie stosowano profilaktykę przeciwgrzybiczą [12]. Jednak coraz więcej danych wskazuje na to, że jednoczesne stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej nie wpływa na częstość odnotowywanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem inhibitorami *FLT3* [13, 14]. Pod względem częstości, u pacjentów otrzymujących midostaurynę w leczeniu indukującym oraz konsolidującym, IFD stwierdzono odpowiednio w 20,2% i 4,2%. Nie obserwowano różnic w zależności od przyjętej strategii postępowania w profilaktyce. Śmiertelność związana z IFD wynosiła natomiast 8,3% [15].

Oznaczenie statusu mutacji *FLT3* stanowi podstawę diagnostyki AML, a wynik tego oznaczenia powinien być dostępny w ciągu 3 do 5 dni [1]. Metaanaliza 11 badań porównujących status mutacji *FLT3* w momencie diagnozy oraz w przypadku R/R AML wykazała, że wśród włączonych pacjentów 59% badanych pozostawało *FLT3*-ujemnych przez cały okres leczenia, natomiast 9% chorych zmieniało status mutacji *FLT3* z ujemnej na dodatnią w przebiegu choroby. U 25% chorych mutacja *FLT3* była wykrywalna przez cały okres leczenia, a u 7% pacjentów uzyskano negatywną [16]. Przyczynami tego zjawiska mogą być: występowanie klonu białaczkowego w odsetku poniżej czułości metod diagnostycznych, mutacje nabyte *de novo* w przebiegu choroby bądź utrata klonu w wyniku selekcji po zastosowanej chemioterapii. Kluczowe wydaje się wprowadzenie bardziej czułych metod diagnostycznych wykrywających niewielki klon białaczkowy już w momencie diagnozy. Analiza ta pokazała, że 41% pacjentów było *FLT3*-dodatnich na którymś z etapów leczenia. Przy dostępności leczenia celowanego każdorazowa ocena statusu mutacji *FLT3* w przypadku nawrotu jest obligatoryjna.

W analizie profilu molekularnego osób włączonych do badania ADMIRAL wykazano, że pacjenci uzyskiwali korzyść z leczenia gilterytytibem niezależnie od AR *FLT3-ITD*, długości duplikacji *FLT3-ITD* czy liczby mutacji w obrębie *FLT3-ITD* [17]. Znaczenie prognostyczne AR *FLT3-ITD* w przypadku pacjentów R/R AML wciąż pozostaje tematem dyskusji. Aktualnie nie ma jednoznacznie określonych punktów odcięcia niskiego i wysokiego AR *FLT3-ITD*, a parametr ten — według aktualnie obowiązujących wytycznych — nie jest brany pod uwagę w kontekście oceny ryzyka cytogenetyczno-molekularnego [1].

W badaniu ADMIRAL punkt odcięcia AR *FLT3-ITD* został ustalony na podstawie mediany AR jako wysoki (powyżej 0,77) oraz niski (poniżej 0,77) [17]. W obydwu kohortach badania OS pacjentów z wysokim AR *FLT3-ITD* był krótszy w porównaniu z grupą pacjentów z niskim AR *FLT3-ITD*. Najczęściej występującymi towarzyszącymi mutacjami w badaniu ADMIRAL były mutacja *NPM1*, stwierdzona u 46,6% pacjentów, oraz *DNMT3A* wykryta u 31% pacjentów. We wszystkich podgrupach, biorąc pod uwagę towarzyszące mutacje, pacjenci w ramieniu z gilterytytibem wykazywali dłuższy OS niż pacjenci w ramieniu z SC. Największą korzyść uzyskiwali pacjenci ze współwystępującymi jednocześnie mutacjami *DNMT3A* i *NPM1*.

U przedstawionej w niniejszym artykule chorej wraz z wykryciem zmutowanego *FLT3-ITD* stwierdzono również mutację *IDH2*. U 15,5% uczestników badania ADMIRAL stwierdzono współwystępowanie mutacji *IDH1/IDH2*. Odsetek odpowiedzi w tej grupie w ramieniu z gilterytytibem wynosił 28,2%, a w ramieniu SC 16,7%. W przypadku pacjentów ocenianych pierwotnie jako kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii OS wyniósł 15,4 miesiąca w ramieniu z gilterytytibem, w porównaniu do 6,9 miesiąca w ramieniu SC [HR 0,308, 95% CI (0,095–0,999)], co wskazywało na utrzymującą się korzyść z leczenia gilterytytibem.

W badaniu ADMIRAL, podobnie jak w innych opracowaniach, odnotowano zmiany statusu mutacji *FLT3* w przebiegu leczenia. Wśród 32 pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* w momencie wznowy mutacja była nadal wykrywalna u 26 z nich, natomiast u 6 uzyskano negatywną. U 15% pacjentów, u których stwierdzono progresję w trakcie leczenia gilterytytibem, wykryto nową mutację *FLT3-ITD* [17].

PODSUMOWANIE

Oznaczenie statusu mutacji *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD* jest obligatoryjne w przypadku stwierdzonego nawrotu AML, ponieważ status ten jest zmienny w przebiegu choroby. Aktualnie gilterytytib jest jedynym w Europie zarejestrowanym lekiem celowanym w przypadku choroby odpornej i nawrotowej. Stosowanie gilterytytibu wiąże się z wydłużeniem OS, zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi oraz poprawą jakości życia związaną z uniezależnieniem od przetoczeń. Pomimo poprawy wyników leczenia związanych z wprowadzeniem terapii celowanych, powikłania infekcyjne — niezależnie od osiągnięcia remisji — stanowią istotny problem kliniczny zwiększający śmiertelność pacjentów z AML.

Informacje dodatkowe

Wkład autorski: ZR, AS — zebranie i analiza danych, przygotowanie manuskryptu, ostateczna akceptacja wersji do publikacji; LG — krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, ostateczna akceptacja wersji do publikacji.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

- Döhner H, Wei A, Appelbaum F, 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.
- 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, doi: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196), indexed in Pubmed: 27895058.
- Kewan T, Bahaj W, Durmaz A, et al. Validation of the Molecular International Prognostic Scoring System in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2023; 141(14): 1768–1772, doi: [10.1182/blood.2022018896](https://doi.org/10.1182/blood.2022018896), indexed in Pubmed: 36720101.
- Lachowiec CA, Long N, Saultz J, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2023; 7(9): 1899–1909, doi: [10.1182/bloodadvances.2022009010](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009010), indexed in Pubmed: 36441905.
- Li K, Du Y, Cai Y, et al. Single-cell analysis reveals the chemotherapy-induced cellular reprogramming and novel therapeutic targets in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023; 37(2): 308–325, doi: [10.1038/s41375-022-01789-6](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01789-6), indexed in Pubmed: 36543880.
- Silva L, Campos C, Salvino M. Difference in FLT3 mutational status between diagnosis and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 28–29, doi: [10.1182/blood-2020-140842](https://doi.org/10.1182/blood-2020-140842).
- Wierzbowska A, Czemerska M. Rola midostauryny w leczeniu ostrej białaczki szpikowej z towarzyszącą mutacją FLT3. *Hematologia*. 2020; 10(4): 163–173, doi: [10.5603/hem.2019.0032](https://doi.org/10.5603/hem.2019.0032).

8. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-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/).
9. Dragonetti G, Criscuolo M, Fianchi L, et al. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Are we making progress in reducing mortality? *Med Mycol*. 2017; 55(1): 82–86, doi: [10.1093/mmy/myw114](https://doi.org/10.1093/mmy/myw114), indexed in Pubmed: [27915304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915304/).
10. Del Principe MI, Dragonetti G, Conti A, et al. behalf of the SEIFEM group, Sorveglianza Epidemiologica Infezioni nelle Emopatie (SEIFEM) group. Invasive aspergillosis in relapsed/refractory acute myeloid leukaemia patients: Results from SEIFEM 2016-B survey. *Mycoses*. 2022; 65(2): 171–177, doi: [10.1111/myc.13384](https://doi.org/10.1111/myc.13384), indexed in Pubmed: [34695256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34695256/).
11. Nicolle MC, Bénét T, Thiebaut A, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica*. 2011; 96(11): 1685–1691, doi: [10.3324/haematol.2011.044636](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.044636), indexed in Pubmed: [21791468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791468/).
12. Aleissa MM, Alshehri BS, Gonzalez-Bocco IH, et al. Triazole antifungal use for prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases for patients receiving gilteritinib. *Leuk Res*. 2021; 108: 106610, doi: [10.1016/j.leukres.2021.106610](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106610), indexed in Pubmed: [34048999](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048999/).
13. Menna P, Marchesi F, Cattaneo C, et al. Posaconazole and midostaurin in patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: Pharmacokinetic interactions and clinical facts in a real life study. *Clin Transl Sci*. 2023; 16(10): 1876–1885, doi: [10.1111/cts.13595](https://doi.org/10.1111/cts.13595), indexed in Pubmed: [37515369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515369/).
14. Menna P, Salvatorelli E, Principe MD, et al. Choosing antifungals for the midostaurin-treated patient: does CYP3A4 outweigh recommendations? A brief insight from real life. *Chemotherapy*. 2021; 66(1-2): 47–52, doi: [10.1159/000513989](https://doi.org/10.1159/000513989), indexed in Pubmed: [33677444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677444/).
15. Cattaneo C, Marchesi F, Terrenato I, et al. High incidence of invasive fungal diseases in patients with FLT3-mutated AML treated with midostaurin: results of a multicenter observational SEIFEM study. *J Fungi (Basel)*. 2022; 8(6): 583, doi: [10.3390/jof8060583](https://doi.org/10.3390/jof8060583), indexed in Pubmed: [35736066](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35736066/).
16. Silva L, Campos C, Salvino M. Difference in FLT3 mutational status between diagnosis and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 28–29, doi: [10.1182/blood-2020-140842](https://doi.org/10.1182/blood-2020-140842).
17. Smith CC, Levis MJ, Perl AE, et al. Molecular profile of FLT3-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib. *Blood Adv*. 2022; 6(7): 2144–2155, doi: [10.1182/bloodadvances.2021006489](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006489), indexed in Pubmed: [35130342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130342/).