

# Midostauryna w leczeniu chorej na ostrą białaczkę szpikową z mutacją *FLT3*-TKD i współistniejącą mutacją *NPM1*

## Midostaurin in the treatment of patient with acute myeloid leukemia with *FLT3*-TKD mutation and *NPM1* mutation

Aleksander Salomon-Perzyński, Urszula Walczak, Kinga Kos-Zakrzewska,  
 Ewa Lech-Marańda, Bożena Katarzyna Budziszewska

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Salomon-Perzyński A. Midostaurin in the treatment of patient with acute myeloid leukaemia with *FLT3*-TKD mutation and *NPM1* mutation. *Hematol. Clin. Pract.* 2022; 13, DOI: 10.5603/HCP:2022.0006.  
 Należy cytować wersję pierwotną

### Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest nowotworem złośliwym o różnorodnym przebiegu klinicznym, wynikającym między innymi z heterogennej i złożonej podłoża molekularnego choroby. W przypadku niektórych zmian genetycznych, w szczególności mutacji w genie kinazy tyrozynowej fsm-podobnej 3 (*FLT3*), rokowanie pacjentów z nowo rozpoznaną AML zależy od współwystępowania innych zaburzeń genetycznych. Dokładne zrozumienie interakcji między zaburzeniami genetycznymi jest kluczowe dla poprawy stratyfikacji ryzyka u pacjentów z nowo rozpoznaną AML i personalizacji terapii. Dołączenie midostauryny, inhibitora kinazy tyrozynowej *FLT3*, do standardowej chemioterapii poprawiło wyniki leczenia w grupie niekorzystnie rokujących pacjentów z AML. W niniejszej pracy przedstawiono przebieg leczenia pacjentki z nowo rozpoznaną AML z mutacją w domenie kinazy tyrozynowej *FLT3* (*FLT3*-TKD) bez współistniejącej mutacji w genie *NPM1*, u której zastosowano standardową chemioterapię indukującą i konsolidującą remisję w skojarzeniu z midostauryną, z następną terapią podtrzymującą inhibitorem *FLT3* i haploidentyczną allotransplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka szpikowa; mutacja *FLT3*-TKD; midostauryna; haploidentyczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

*Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2: 89–93*

### Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is aggressive cancer with a diverse clinical course which mainly results from the heterogeneous and complex molecular landscape of the disease. For some genetic alterations, in particular mutations in the FSM-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene, the prognosis of patients with newly diagnosed AML depends on the coexistence of other genetic disorders. A thorough understanding of the interactions between mutations is key to improving risk stratification in newly diagnosed AML and personalizing therapy. The addition of midostaurin, an *FLT3* tyrosine

**Adres do korespondencji:** Aleksander Salomon-Perzyński, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, faks 22 34 96 335, e-mail: salomon.perzynski@gmail.com

*kinase inhibitor, to standard chemotherapy improved outcomes in the unfavourable prognostic group of AML patients. Here, we describe a therapeutic strategy in a patient with newly diagnosed AML with FLT3-tyrosine kinase domain (TKD) mutation and wild-type NPM1 who has received a standard remission induction and consolidation chemotherapy in combination with midostaurin, followed by maintenance therapy with an FLT3 inhibitor and haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.*

**Key words:** acute myeloid leukemia, FLT3-TKD mutation, midostaurin, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

*Hematologia — Edukacja 2022; 2, 2: 89–93*

## Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest nowotworem złośliwym o dynamicznym przebiegu, charakteryzującym się niekontrolowaną proliferacją komórek blastycznych wywodzących się z prekursorowej komórki mieloidalnej, która uległa transformacji nowotworowej. Zajęcie szpiku kostnego przez komórki blastyczne prowadzi do niewydolności hematopoezy, co przejawia się niedokrwistością, neutropenią i małopłytkowością; ze względu na inwazyjny potencjał komórek białaczkowych w przebiegu choroby może dochodzić również do zajęcia tkanek i narządów wewnętrznych, w tym w szczególności ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Wyniki standardowego intensywnego leczenia AML w grupie młodszych pacjentów pozostają niezadowolające, z 5-letnim przeżyciem wolnym od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*) i 5-letnim przeżyciem całkowitym (OS, *overall survival*) osiąganym przez 53,4% i 54%, 25,8% i 30,6% oraz 11,9% i 12,2% pacjentów, odpowiednio, w grupie korzystnego, pośredniego i niekorzystnego rokowania zdefiniowanego na podstawie kryteriów cytogenetyczno-molekularnych zrewidowanych w 2017 roku przez Europejską Sieć Białaczek (ELN, *European Leukemia NET*) [1, 2]. Ze względu na heterogenność genetyczną AML możliwości poprawy wyników leczenia upatruje się w personalizacji terapii, polegającej na uzupełnieniu standardowej intensywnej chemioterapii o nowe leki ukierunkowane na zaburzenia molekularne obecne u indywidualnego pacjenta z nowo rozpoznaną AML. Mutacje w genie *FLT3* (*fms-like tyrosine kinase 3*, kinaza tyrozynowa fsm-podobna 3), występujące pod postacią wewnątrzrandemowej duplikacji (ITD, *internal tandem duplication*), czy też mutacji punktowej w domenie kinazy tyrozynowej (TKD, *tyrosine kinase domain*), skutkujące wzmożoną aktywnością kinazy FLT3, stwierdzane są — odpowiednio — w 25% i 7–10% przypadków,

co czyni je najczęstszym pojedynczym zaburzeniem genetycznym u pacjentów z nowo rozpoznaną AML [3, 4]. Wprowadzenie midostauryny, nieselektywnego inhibitora kinaz tyrozynowych, hamującego, w szczególności, aktywność kinazy FLT3, zasadniczo odmieniło dotychczasowe postępowanie u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z obecnością mutacji *FLT3*-ITD lub TKD i stanowiło krok milowy w procesie personalizacji leczenia AML.

W niniejszej pracy opisano strategię postępowania u pacjentki z nowo rozpoznaną AML z *FLT3*-TKD/*NPM1*wt, leczonej początkowo w Klinice Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

## Opis przypadku

Sześćdziesięcioletnia pacjentka została przyjęta w czerwcu 2019 roku do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego, gdzie trafiła z powodu zasłabnięcia bez utraty przytomności w przebiegu stanów gorączkowych powyżej 40°C. Przy przyjęciu pacjentka pozostawała w stanie ogólnym średnim, w stopniu sprawności 2 według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*). W badaniu fizykalnym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono cechy uogólnionej skazy krwotocznej śluzówkowo-skórnej, naciek zapalny w okolicy prawej pachwiny, objawy zapalenia płuc. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono agranulocytozę (neutrofile 0,04 G/l), głęboką małopłytkowość (płytki krwi 37 G/l) i niedokrwistość (hemoglobina 6,0 g/dl). W rozmazie ręcznym krwi obwodowej opisano 89% blastów. Wśród istotnych odchyień w badaniach biochemicznych stwierdzono: wysokie stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) (250 mg/l), podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (1360 IU/l), nieznaczne odchylenia w koagulogramie [czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) 18 s; czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *ac-*

*tivated partial thromboplastin time*) 42 s; międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, *international normalized ratio*) 1,7]. W mielogramie opisano 87% blastów. Immunofenotyp badanych blastów wskazywał na AML M1/M2 według klasyfikacji FAB (*French – American – British*). W badaniu cytogenetycznym opisano prawidłowy kariotyp żeński. W badaniach molekularnych stwierdzono obecność mutacji *FLT3*-TKD (D835/I836). Badania w kierunku: mutacji genu nukleofozminy (*NPM1*mut), mutacji *FLT3*-ITD oraz rearanzacji genu *CBF* (*core binding factor*), to jest t(8;21)(q22;q22.1) lub inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22) były negatywne.

Prowadzono intensywne leczenie wspomagające, uzyskując znaczącą poprawę stanu ogólnego. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia intensywnego dla pacjentów powyżej 60. roku życia według protokołu DA60 (daunorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3., cytarabina 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–7.) w skojarzeniu z midostauryną. Przebieg leczenia indukującego remisję powikłany był bakterią o etiologii *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecium* oraz zaślabnięciem bez utraty przytomności. Poszerzono diagnostykę o badanie tomografii komputerowej głowy, w którym opisano hiperdensyjne pasmo zlokalizowane u podstawy prawego płata czołowego. Wykonano diagnostyczną punkcję łądźwiową. W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) stwierdzono prawidłową cytozę oraz podwyższone stężenie białka. W badaniu cytologicznym opisano: 66% limfocytów, 30% monocytów, 2% komórek atypowych. W badaniu immunofenotypowym stwierdzono 30% komórek AML. Rozpoznano pierwotne zajęcie OUN w przebiegu AML. Prowadzono chemioterapię dokanałową (cytarabina, metotreksat i deksametazon), uzyskując eradykację komórek AML z PMR.

Ocenę hematologiczną przeprowadzono po pełnej regeneracji morfologii krwi obwodowej. Uzyskano całkowitą remisję (CR, *complete remission*). Pacjentka otrzymała następnie 4 cykle konsolidujące remisję oparte na dużych dawkach cytarabiny w skojarzeniu z midostauryną. Jednocześnie kontynuowano leczenie dokanałowe. Nie obserwowano istotnych powikłań leczenia. Od listopada 2019 roku stosowano midostaurynę w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego remisję do czasu przeprowadzenia przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Pomimo posiadania dawcy niespokrewnionego w pełni zgodnego w układzie HLA (*human leukocyte antigens*) pacjentka wybra-

ła opcję allo-HSCT od dawcy haploidentycznego i poddała się tej procedurze poza Instytutem Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych po kondycjonowaniu fludarabina-busulfan wykonano w sierpniu 2020 roku. Nie obserwowano istotnych powikłań we wczesnym okresie potransplantacyjnym. W ocenie hematologicznej przeprowadzonej w 28. dobie po transplantacji stwierdzono obecność mierzalnej choroby resztkowej (MRD, *measurable residual disease*) przy chimeryzmie dawcy powyżej 95%. Pacjentkę zakwalifikowano do dalszej obserwacji w ramach poradni transplantacyjnej.

## Dyskusja

W świetle danych genomicznych znaczenie prognostyczne mutacji *FLT3*-TKD u pacjentów z nowo rozpoznaną AML należy rozpatrywać w kontekście współwystępowania innych zaburzeń genetycznych, między innymi *NPM1*mut, rearanzacji genu *CBF* lub biallelicznej mutacji genu *CEBPA*, których obecność definiuje podgrupy charakteryzujące się korzystnym rokowaniem [5–7]. Wyniki niedawno opublikowanego badania, obejmującego łącznie 1282 przypadki AML, w tym 21 (8%) z mutacją *FLT3*-TKD współlistniejącą z *NPM1*mut oraz 18 (7%) z mutacją *FLT3*-TKD bez mutacji *NPM1* (*NPM1*wt, *wild type*), pokazały, że pacjenci, u których stwierdza się mutację *FLT3*-TKD współlistniejącą z *NPM1*mut (*FLT3*-TKD/*NPM1*mut), uzyskują znacząco dłuższą medianę OS w porównaniu z pacjentami obciążonymi wyłącznie mutacją *FLT3*-TKD (*FLT3*-TKD/*NPM1*wt) (mediana OS nieosiągnięta vs. 13,8 mies.) [5]. Co ważne dla interpretacji tych wyników, grupy *FLT3*-TKD/*NPM1*mut i *FLT3*-TKD/*NPM1*wt, choć stosunkowo nieliczne, były dobrze zrównoważone pod względem cytogenetycznych czynników rokowniczych zdefiniowanych w kryteriach stratyfikacji ryzyka opracowanych przez ELN [2], jak również pod względem zastosowanego leczenia indukującego remisję i terapii poremisyjnej [5]. Konstelacja mutacji *FLT3*-TKD/*NPM1*mut definiowała grupę o najlepszym rokowaniu z istotnie dłuższym RFS (mediana nieosiągnięta vs. 18,3 mies.) i trendem w kierunku dłuższego OS w porównaniu z grupą z izolowaną *NPM1*mut. Grupa ta nie odnosiła korzyści z allo-HSCT w ramach konsolidacji remisji [5].

pozytywne i negatywne znaczenie prognostyczne konstelacji mutacji, odpowiednio, *FLT3*-TKD/*NPM1*mut i *FLT3*-TKD/*NPM1*wt, potwierdzają wstępne wyniki analizy genomowej ponad 7000 przypadków AML, przeprowadzanej w ramach

partnerstwa publiczno-prywatnego the Harmony Alliance, zaprezentowane podczas konferencji Europejskiego Towarzystwa Hematologii (EHA, *European Hematology Association*) w 2020 roku, jednak jak dotąd nieopublikowane [8]. Łącznie dane te wskazują, że korzystny efekt prognostyczny *NPM1*mut jest, paradoksalnie, znacząco wzmacniany przez współistnienie mutacji *FLT3*-TKD, w przeciwieństwie do mutacji *FLT3*-ITD, która efekt ten antagonizuje [4].

Skojarzenie intensywnej chemioterapii z midostauryną stanowi obecnie postępowanie z wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z obecnością mutacji *FLT3*-TKD lub *FLT3*-ITD kwalifikujących się do intensywnego leczenia [9, 10]. Protokół badania III fazy RATIFY, na podstawie którego ustalono nowy standard postępowania, zakładał skojarzenie klasycznej chemioterapii indukującej (DA60) i konsolidującej (4 cykle wysokodawkowanej cytarabiny) remisję z midostauryną lub placebo, a następnie 12-miesięczne leczenie podtrzymujące midostauryną lub placebo w monoterapii [11]. Przeprowadzenie allo-HSCT było dopuszczalne w pierwszej CR (CR1) lub na późniejszych etapach leczenia. Leczenie midostauryną wiązało się z redukcją ryzyka zgonu o 22% w porównaniu z leczeniem placebo [ryzyko względne (HR, *hazard ratio*); 0,78;  $p = 0,009$ ]. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 59 miesięcy, mediana OS w grupie leczonej klasyczną chemioterapią w skojarzeniu z midostauryną wyniosła 74,7 miesiąca i była istotnie dłuższa w porównaniu z grupą leczoną klasyczną chemioterapią w skojarzeniu z placebo (mediana OS 25,6 mies.). Korzyści kliniczne z dołączenia midostauryny do chemioterapii obserwowano zarówno w grupie pacjentów z mutacją *FLT3*-ITD (niezależnie od stopnia obciążenia allelem zmutowanym), jak i w grupie pacjentów z mutacją *FLT3*-TKD [11].

Wyniki niedawno opublikowanej analizy *post hoc* badania III fazy RATIFY, obejmującej wyłącznie przypadki AML z mutacją *FLT3*-TKD ( $n = 163$ ), pokazały, że dołączenie midostauryny do intensywnej chemioterapii wiąże się z istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) z 5-letnim EFS wynoszącym 45,2% w porównaniu z 30,1% w grupie leczonej intensywną chemioterapią w skojarzeniu z placebo [6]. Jednak istotne wydłużenie EFS w grupie pacjentów leczonych midostauryną nie przełożyło się na znamienne poprawę OS [6]. Tłumaczyć to można możliwościami prowadzenia skutecznego leczenia ratunkowego w nawrocie AML z obecnością mutacji *FLT3*-TKD. Warto jednak zwrócić uwagę,

że badanie RATIFY nie miało odpowiedniej mocy statystycznej do przeprowadzenia analizy podgrup, dlatego przedstawione dane należy interpretować z ostrożnością. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, współistnienie mutacji *FLT3*-TKD i *NPM1*mut lub rearanżacji *CBF* definiowało grupy o najlepszym rokowaniu [6]. Odsetki pacjentów osiągających 5-letnie OS i EFS w grupie *FLT3*-TKD/*NPM1*wt wynosiły, odpowiednio, 45,7% i 24,6% i były znamienne niższe w porównaniu z grupą *FLT3*-TKD/*NPM1*mut (odpowiednio 69,8% i 48,4%) [6].

Jak wskazują wyniki przedstawionych badań, decyzje terapeutyczne, a w szczególności kwalifikacja do allo-HSCT w CR1, powinny uwzględniać konstelację zmian genetycznych, a nie obecność poszczególnych mutacji z osobna. W przypadku współistnienia mutacji *FLT3*-TKD z *NPM1*mut lub jedną z rearanżacji *CBF* dopuszczalne wydaje się odstępianie od allo-HSCT, o ile nie występują niezależne wskazania do jego przeprowadzenia, między innymi obecność MRD. W omawianym przypadku pacjentkę zakwalifikowano do allo-HSCT ze względu na zarówno występowanie izolowanej mutacji *FLT3*-TKD (*FLT3*-TKD/*NPM1*wt), jak i zajęcie OUN w przebiegu AML. Pierwotne zajęcie OUN, stwierdzone w 0,6–5% przypadków nowo rozpoznanej AML, stanowi czynnik niekorzystnego rokowania [12]. W świetle wyników niedawno opublikowanej analizy retrospektywnej odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w grupie pacjentów z pierwotnym zajęciem OUN wynosi 11% w porównaniu z 30% w grupie pacjentów, u których nie stwierdza się zajęcia OUN w momencie rozpoznania AML [13].

Rola leczenia podtrzymującego inhibitorami *FLT3* po allo-HSCT w grupie pacjentów z AML z obecnością mutacji *FLT3*-TKD jest niejasna. W przeciwieństwie do pacjentów z AML z mutacją *FLT3*-ITD [14] nie ma obecnie danych, które uzasadniałyby stosowanie leczenia podtrzymującego inhibitorem *FLT3* u pacjentów z AML z mutacją *FLT3*-TKD.

## Podsumowanie

Midostauryna w skojarzeniu z klasyczną chemioterapią stanowi obecnie leczenie z wyboru u pacjentów z nowo rozpoznaną AML z mutacją *FLT3*-TKD. Decyzja co do kwalifikacji do allo-HSCT w CR1 powinna być podejmowana na podstawie współwystępowania innych zmian genetycznych (takich jak obecność *NPM1*mut, rearanżacji *CBF*, czy też biallelicznej mutacji genu *CEBPA*),



jak również na podstawie statusu MRD. Rola leczenia podtrzymującego po allo-HSCT w grupie pacjentów z AML z mutacją *FLT3*-TKD pozostaje nieokreślona.

### Piśmiennictwo

1. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(12): 3161–3172, doi: [10.1038/s41375-020-0806-0](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0806-0), indexed in Pubmed: [32231256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231256/).
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; 129(4): 424–447, doi: [10.1182/blood-2016-08-733196](https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196), indexed in Pubmed: [27895058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895058/).
3. Lewandowski K. Znaczenie prognostyczne zaburzeń molekularnych u chorych na ostrą białaczkę szpikową z prawidłowym kariotypem. *Hematologia*. 2012; 3(3): 231–242.
4. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019; 33(2): 299–312, doi: [10.1038/s41375-018-0357-9](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9), indexed in Pubmed: [30651634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651634/).
5. Boddu P, Kantarjian H, Borthakur G, et al. Co-occurrence of -TKD and mutations defines a highly favorable prognostic AML group. *Blood Adv*. 2017; 1(19): 1546–1550, doi: [10.1182/bloodadvances.2017009019](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009019), indexed in Pubmed: [29296796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296796/).
6. Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subanalysis from the RATIFY trial. *Blood Adv*. 2020; 4(19): 4945–4954, doi: [10.1182/bloodadvances.2020002904](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002904), indexed in Pubmed: [33049054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049054/).
7. Bacher U, Haferlach C, Kern W, et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters-an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 111(5): 2527–2537, doi: [10.1182/blood-2007-05-091215](https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-091215), indexed in Pubmed: [17965322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965322/).
8. Bullinger L. Novel insights into genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia based on a pan-European public-private partnership, the Harmony Alliance. EHA Library. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha2>.
9. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019; 17: 721–749.
10. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(6): 697–712, doi: [10.1016/j.annonc.2020.02.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018), indexed in Pubmed: [32171751](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171751/).
11. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1614359](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614359), indexed in Pubmed: [28644114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644114/).
12. Patkowska E, Szczepaniak A, Barańska M, et al. Primary and Secondary Central Nervous System Involvement in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Leukemia*. 2019; 07(02), doi: [10.35248/2329-6917.19.7.257](https://doi.org/10.35248/2329-6917.19.7.257).
13. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res*. 2017; 9: 97–102, doi: [10.2147/CMAR.S125259](https://doi.org/10.2147/CMAR.S125259), indexed in Pubmed: [28435324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28435324/).
14. Bazarbachi A, Baron F, Gesine B, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1507–1516, doi: [10.3324/haematol.2019.243410](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.243410), indexed in Pubmed: [32241850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241850/).