

# Skuteczne leczenie celowane z użyciem inhibitorów kinazy FLT3 w odpornej/nawrotowej ostrej białaczce szpikowej z mutacją *FLT3-ITD* oraz *NPM1* i chorobą pozaszpikową

The use of FLT3 kinase inhibitors in the directed treatment of relapsed/refractory *FLT3-ITD* and *NPM1* mutated acute myeloid leukemia with extramedullary disease

Patryk Sobieralski<sup>ID</sup>, Witold Prejzner<sup>ID</sup>, Alicja Sadowska-Klasa<sup>ID</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>ID</sup>, Agnieszka Piekarska<sup>ID</sup>

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

## Adres do korespondencji:

Agnieszka Piekarska, Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, ul. Smoluchowskiego 17, 80-217 Gdańsk, e-mail: agnieszka.piekarska@gumed.edu.pl, tel.+48 693 701 376

Hematologia — Edukacja  
2024, tom 4, supl. A, A1–A5  
Copyright © 2024 Via Medica  
ISSN 2720–2240  
e-ISSN 2720–4944

## STRESZCZENIE

Na przebieg kliniczny ostrej białaczki szpikowej (AML) wpływa podłoże genetyczne choroby. Jedną ze zmian o niekorzystnym rokowaniu jest obecność mutacji w genie kinazy tyrozynowej fms-podobnej 3 (*FLT3*) o charakterze wewnętrznej tandemowej duplikacji (ITD). Przełomem w leczeniu AML z *FLT3-ITD* było zarejestrowanie do terapii inhibitorów kinazy FLT3 pierwszej i drugiej generacji, co poprawiło wyniki leczenia w pierwszej linii, ale również w przypadku białaczki odpornej na leczenie lub wznowy choroby (R/R AML). W pracy autorzy prezentują przypadek kliniczny pacjentki z R/R AML z obecną mutacją *FLT3-ITD* ze współistniejącą mutacją w genie nukleofosminy (*NPM1*) i chorobą pozaszpikową, u której remisję szpikową uzyskano po II cyklu indukcyjnym z sorafenibem i przeszczepieniu alogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. Do wznowy choroby doszło dwa miesiące po zakończeniu terapii podtrzymującej sorafenibem. Pacjentka uzyskała kolejną remisję szpikową po terapii gilteritynibem połączonej z infuzją limfocytów dawcy z regresją pozaszpikowych nacieków białaczkowych. Z powodu toksyczności leczenia dawka gilteritynibu została zredukowana ze 120 mg do 80 mg bez wpływu na skuteczność terapii.

**Słowa kluczowe:** choroba pozaszpikowa, gilteritynib, infuzja limfocytów dawcy, midostauryna, mutacja *FLT3-ITD*, ostra białaczka szpikowa, przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych, sorafenib

## ABSTRACT

The clinical phenotype of acute myeloid leukemia (AML) is driven by its molecular landscape. Internal tandem duplication (ITD) in the fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene is one of the known adverse prognostic factors. The discovery of first and second generation FLT3 kinase inhibitors dramatically improved the outcomes of treatment in both first line and relapsed/refractory (R/R) setting. We present a case of a patient with *FLT3-ITD* and nucleophosmin (*NPM1*)-mutated R/R AML with extramedullary disease, in whom the remission was achieved after second induction chemotherapy with the addition of sorafenib, followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation from a matched unrelated donor. The relapse occurred 2 months after the discontinuation of maintenance therapy with sorafenib. Second remission and regression of extramedullary disease was achieved with the use of combined treatment with gilteritinib and donor lymphocyte infusions. Due to the toxicity, the dose of gilteritinib was reduced from 120 to 80 mg daily, without the impact on the efficacy.

**Key words:** acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic cell transplantation, donor lymphocyte infusion, extramedullary disease, *FLT3-ITD* mutation, gilteritinib, midostaurin, sorafenib

## WPROWADZENIE

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) należy do nowotworów hematologicznych wywodzących się ze zmutowanej krwiotwórczej komórki macierzystej ukierunkowanej na linię mieloidalną, której potomstwo ulega niekontrolowanej proliferacji z zahamowaniem dojrzewania na etapie wczesnego prekursora. Szybko namnażające się komórki białaczkowe wypierają prawidłową hematopoezę, prowadząc do cytopenii we krwi obwodowej (niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii), oraz — w niektórych przypadkach — naciekają pozaszpikowe tkanki i narządy wewnętrzne, w tym ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Białaczki są bardzo zróżnicowaną grupą chorób, a ich przebieg kliniczny zależy w dużej mierze od podłoża genetycznego. Jedną z obserwowanych zmian jest zwiększona aktywność kinazy tyrozynowej sprzężonej z receptorem FLT3 (*fms-like tyrosine kinase-3*), która może wynikać z nadekspresji *FLT3*, mutacji aktywujących lub zwiększonego wydzielania liganda FLT3. Do najczęściej występujących typów mutacji wywołujących niezależną od liganda stałą aktywację receptora FLT3 należy wewnętrzna tandemowa duplikacja we fragmencie kodującym domenę okołobłonową (ITD, *internal tandem duplication*) oraz mutacja punktowa w genie kodującym drugą domenę kinazową (TKD, *tyrosine kinase domain*). Mutacja *FLT3-ITD* występuje u około 15–30% pacjentów z AML i ma udowodniony niekorzystny wpływ na rokowanie pacjentów, przede wszystkim z uwagi na duży odsetek nawrotów oraz gorsze przeżycie [1, 2]. Dużym przełomem w terapii AML z mutacją *FLT3* było wprowadzenie do leczenia terapii blokujących kinazę FLT3: midostauryny i sorafenibu. Kolejnym lekiem zarejestrowanym jest inhibitor FLT3 II generacji: gilterytynib, który okazał się przełomem w leczeniu odpornej/nawrotowej AML (R/R AML, *relapsed/refractory AML*).

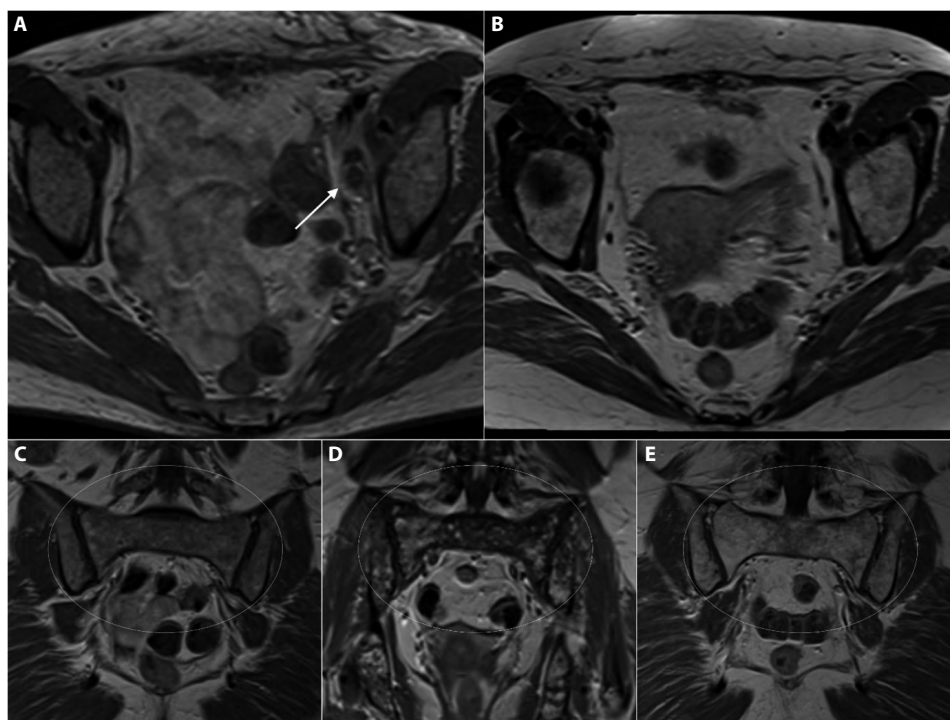
W pracy tej autorzy prezentują przypadek kliniczny pacjentki z R/R AML z obecną mutacją *FLT3-ITD* i chorobą pozaszpikową, u której sekwencyjnie zastosowano dwa cykle intensywnej chemioterapii w połączeniu z inhibitorami FLT3 I generacji oraz przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHCT, *allogeneic hematopoietic cell transplantation*), natomiast po wystąpieniu wznowy po allo-HCT remisję uzyskano za pomocą inhibitora kinazy FLT3 II generacji — gilterytynibu.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 57-letnia została przyjęta do Klinicznego Oddziału Ratunkowego z hiperleukocytozą (WBC 186 G/l, niedokrwistością (Hb 5 g/dl) oraz małopłytkowością (PLT 40 G/l) i aktywnością LDH na poziomie 972 U/l (górną granicą normy: 220 U/l). Zgłaszała narastające od około trzech tygodni osłabienie i ból jamy brzusznej. Po przyjęciu chorej do Kliniki Hematologii i Transplantologii postawiono rozpoznanie AML z prawidłowym kariotypem oraz obecnością mutacji *FLT3-ITD* (AR 0.63, *allelic ratio*) oraz mutacji

w eksonie 12 genu nukleofosminy (*NPM1, nucleophosmin*). Z powodu wyjściowo prezentowanych jakościowych zaburzeń świadomości przeprowadzono diagnostykę obrazową. W badaniu rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) stwierdzono cechy zajęcia OUN potwierdzone badaniem immunofenotypowym płynu mózgowo-rdzeniowego. Ponadto obecny był przerost dziąseł oraz nacieki drobnoguzkowe skóry. W wycinku biopsji skóry histopatologicznie potwierdzono obecność komórek blastycznych z linii szpikowej.

Po wstępnym leczeniu cytoredukcją rozpoczęto chemioterapię indukcyjną według schematu DA7 (daunorubicyna, arabinozyd cytozyny) oraz podaż dokanałową arabinozydu cytozyny z metotreksatem. Od doby 8 cyklu indukcyjnego dołączono midostaurynę (w programie wczesnego dostępu). Uzyskano dobrą odpowiedź z regresją choroby pozaszpikowej w skórze i dziąsłach oraz regresją pogrubienia opon mózgowo-rdzeniowych w kontrolnym MRI z negatywizacją choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego. Z uwagi na brak zgodnego dawcy rodzinnego, rozpoczęto poszukiwanie zgodnego dawcy niespokrewnionego (MUD, *matched unrelated donor*). Pacjentka była wypisana do domu z całkowitą remisją (CR, *complete remission*) w szpiku i postępującą regeneracją hematopoezy. Niestety, przy planowym przyjęciu chorej w celu kontynuacji leczenia, po trzech tygodniach od poprzedniej hospitalizacji, stwierdzono progresję choroby z zajęciem szpiku i ponownym pojawieniem się zmian naciekowych w skórze oraz dodatkowo w MRI wykazano obecność wielogniskowych nacieków białaczkowych w miednicy, pachwinie lewej i kanale odbytu (ryc. 1A). Niezwłocznie wdrożono leczenie II cyklem indukcyjnym według schematu FLAG-Ida (fludarabina, arabinozyd cytozyny, G-CSF, idarubicyna) z sekwencyjnie dołączonym sorafenibem (finansowanym z programu ratunkowego dostępu do technologii lekowych). W wyniku leczenia uzyskano CR hematologiczną z dodatnią MRD na poziomie 0.3% oraz regresją choroby pozaszpikowej w miednicy. W MRI stwierdzono również podejrzenie wzmocnienia sygnału L2, L4, L5, Th11, Th12 oraz złamanie kompresyjne L5 i L2 w przebiegu osłabienia struktur kostnych (ryc. 1C). Z uwagi na szybką identyfikację MUD niezwłocznie przystąpiono do procedury alloHCT z zastosowaniem kondycjonowania mieloablacyjnego według schematu FluBu4 (fludarabina, busulfan) z wenetoklaksem oraz frakcjonowaną radioterapią miejscową w dawce 9 Gy (na guz pachwiny) oraz 6 Gy (na obszar miednicy). We wczesnym okresie po alloHCT występowały powikłania infekcyjne oraz w dobie +17 ostra choroba przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) z zajęciem skóry w stopniu II (MAGIC I) z dobrą reakcją na sterydoterapię. Leczenie immunosupresyjne było redukowane w trybie przyspieszonym i od doby +82 włączono leczenie podtrzymujące sorafenibem, które kontynuowano przez 18 miesięcy. Leczenie powikłane było toksycznością wątrobową i chorobą autoimmunologiczną tarczycy



**Rycina 1.** Rezonans magnetyczny obrazujący zaawansowanie choroby pozaszpikowej: **A.** Obrazy w płaszczyźnie poprzecznej T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastującego (2021) — ulegająca wzmocnieniu zmiana tkankowa w przyleganiu do naczyń biodrowych zewnętrznych lewych (strzałka). Zmiany naciekowe były także obecne w lewej pachwinie. **B.** Aktualne badanie (2024), obrazy w płaszczyźnie poprzecznej T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastującego — całkowita rezolucja zmian naciekowych wzdłuż naczyń biodrowych. **C.–E.** Obrazy w płaszczyźnie czołowej T1-zależne po dożylnym podaniu środka kontrastującego ukazują dynamikę zmian kostnych: **C.** Badanie wyjściowe (2021) bez ewidentnych zmian. **D.** Liczne zmiany ogniskowe w kościach obręczy miedniczej (2023). **E.** Niemalże całkowita rezolucja zmian w badaniu aktualnym (2024)

prowadzącą do niedoczynności wymagającej substytucji L-tyroksyny. W kontrolnych badaniach od +4 miesiąca po alloHCT utrzymywał się 100% chimeryzm dawcy (CC, *complete chimerism*) oraz MRD < 0.1% z negatywnym wynikiem *NPM1*. W kontrolnym MRI stwierdzano dalszą regresję zmian naciekowych w miednicy i kośćcu.

Po niecałych 2 latach od alloHCT oraz 2 miesiącach od odstawienia sorafenibu doszło do wznowy choroby zasadniczej. Stwierdzono infiltrację szpiku na poziomie 32%, potwierdzono obecność mutacji *FLT3-ITD* (AR 0,6), mutacji *NPM1* oraz utratę chimeryzmu dawcy na poziomie 43%. Stwierdzono prawidłowy kariotyp (46,XX), nie stwierdzono mutacji w obrębie genów *CEBPA* i *ASXL1*, nie wykazano obecności genów fuzyjnych. W badaniu FISH (*fluorescent in-situ hybridization*) wykluczono rearanżację regionów genów *MECOM*, *EGR1*, *RPS14*, *KMT2A/E*, *EZH2*, *TP53*. W badaniu nie stwierdzono zajęcia skóry ani OUN, natomiast w wykonanym MRI wykazano progresję wcześniej występujących zmian w miednicy (ryc. 1D). Diagnostykę uzupełniono o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography*), w której nie wykazano aktywności metabolicznej obserwowanych zmian.

Pacjentka została zakwalifikowana do leczenia w ramach programu lekowego B.114 (leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową). W dniu 21 marca 2023 roku rozpoczęła leczenie gilteryтынibem w dawce 120 mg na dobę. W ewa-

luacji wykonanej po 2 tygodniach leczenia stwierdzono hipoplastyczny szpik z MRD 0.017%. Następnie podano pierwszą infuzję limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*) w dawce  $5 \times 10^6$  CD3/kg. Po 5 tygodniach od rozpoczęcia leczenia gilteryтынibem pacjentka wymagała pilnej hospitalizacji z powodu toksyczności hematologicznej wymagającej przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i płytkowych, toksyczności mięśniowej ze wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (CK, *creatinine kinase*) do poziomu 989 U/l (górną granicą normy do 168 U/l) i podwojoną aktywnością transaminaz. Wstrzymano podaż gilteryтынibu do czasu regresji miotoksyczności do stopnia 2 oraz ustąpienia toksyczności mięśniowej. Przez cały czas ściśle monitorowano stan remisji w szpiku i potwierdzono MRD < 0.1% w badaniu immunofenotypowym z negatywną mutacją *NPM1* oraz CC. Po 6 tygodniach powrócono do terapii gilteryтынibem bez nasilenia toksyczności. W związku z obserwowaną utratą pełnego chimeryzmu dawcy do 94% w 5 miesiącu leczenia, podano II DLI w dawce  $1.5 \times 10^7$  CD3/kg, przygotowując wcześniej pacjentkę 5-dniową terapią 5-azacytydyną i uzyskując powrót CC. W kontrolnym badaniu MRI wykazano częściową regresję zmian w miednicy i kości krzyżowej w porównaniu z badaniem z marca 2023. Ze względu na dobrą tolerancję (nie obserwowano cech GvHD), w celu pogłębienia remisji choroby pozaszpikowej w 8 miesiącu leczenia zdecydowano

o podaniu III dawki DLI  $2.6 \times 10^7$  CD3/kg po przygotowaniu 5-azacytydyną. W okresie 2 miesięcy obserwacji po DLI nie doszło do rozwoju GvHD. W kontrolnym badaniu MRI wykazano dalszą regresję zmian w miednicy oraz niejasny obraz szpiku kostnego. W wykonanym w celu weryfikacji badaniu immunofenotypowym szpiku potwierdzono utrzymywanie się CR z MRD 0.001% oraz CC. W ostatnim badaniu MRI z kwietnia 2024 roku stwierdzono całkowitą regresję zmian w miednicy (ryc. 1B, 1E).

Okresowo obserwuje się działania niepożądane pod postacią toksyczności hematologicznej i wzrostu aktywności CK wymagające dostosowania dawki leku. U pacjentki nie zaobserwowano innych działań niepożądanych związanych ze stosowaną terapią. Pacjentka kontynuuje leczenie gilterytynibem.

## DYSKUSJA

Klasyfikacja European Leukemia Network z 2022 roku wyróżnia AML z obecnością mutacji w obrębie genu *NPM1* jako oddzielną jednostkę chorobową [1]. U około 15–30% pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML stwierdza się występowanie mutacji w genie *FLT3*. Ze względu na udowodniony niekorzystny wpływ na całkowite przeżycie oraz przeżycie wolne od wznowy, w przypadku współistnienia mutacji *FLT3-ITD* oraz niestwierdzenia innych zdarzeń cytogenetyczno-molekularnych pacjenci ci klasyfikowani są jako grupa ryzyka pośredniego [2, 3].

Odkrycie mutacji w obrębie genu *FLT3* stworzyło możliwość rozwoju terapii ukierunkowanej molekularnie. Inhibitory pierwszej generacji — sunitynib, sorafenib i midostauryna — są inhibitorami niespecyficznymi, wykazującymi również aktywność wobec KIT, PDGFR, VEGFR, RAS/RAF oraz kinazy JAK2. Inhibitory drugiej generacji — quizartynib, crenolanib oraz gilterytynib — są bardziej specyficzne, co pozwala na ograniczenie działań niepożądanych wywołanych inhibicją innych szlaków metabolicznych [4]. Dodatkowo inhibitory FLT3 dzielą się na dwie klasy [5]. Inhibitory klasy pierwszej — sunitynib, midostauryna, crenolanib i gilterytynib — wykazują aktywność wobec receptora w konformacji aktywowanej, natomiast klasy drugiej — sorafenib i quizartynib — jedynie w konformacji nieaktywowanej. Ze względu na to, że mechanizm patogenności poszczególnych mutacji *FLT3* jest odmienny — w mutacji *FLT3-ITD* dochodzi do łatwiejszej aktywacji receptora, w mutacji *FLT3-TKD* dochodzi do ciągłej aktywacji receptora — inhibitory klasy drugiej są znacznie mniej skuteczne w przypadku mutacji *FLT3-TKD* [6].

Standardem leczenia pacjentów z AML z mutacją *NPM1* oraz *FLT3-ITD*, kwalifikujących się do intensywnej terapii, jest połączenie klasycznej chemioterapii z inhibitorem FLT3. Na podstawie przeprowadzonych badań udowodniono korzyści płynące z takiego postępowania. Pacjenci leczeni midostauryną w połączeniu z klasyczną chemioterapią osiągają istotnie wyższe prawdopodobieństwo przeżycia

niż pacjenci nieotrzymujący inhibitora FLT3 (mediana przeżycia 74,7 vs 25,6 miesiąca,  $p = 0,009$ ) [7, 8]. Niemniej, jak również miało to miejsce w opisanym przypadku, u części pacjentów nie udaje się uzyskać odpowiedzi na leczenie lub dochodzi do szybkiej progresji choroby.

Obecność komórek białaczkowych w narządach pozaszpikowych jest wyrazem ewolucji klonu białaczkowego oraz nabycia zdolności do ekspansji i rozwoju w mikrośrodowisku innym niż szpik kostny. Częstość występowania choroby pozaszpikowej szacuje się na 0,2–15% przypadków AML, z częstością wzrastającą w przypadku wznowy choroby po alloHCT [9]. W około 15% tych przypadków stwierdza się obecność mutacji *FLT3*, głównie *FLT3-ITD* [10]. Diagnostyka choroby pozaszpikowej ukierunkowana jest poprzez objawy zgłaszane przez pacjenta lub odchylenia w badaniu fizykalnym. W opisywanym przypadku, poza zmianami skórnymi potwierdzonymi w badaniu histopatologicznym, zmianami w OUN potwierdzonymi badaniem immunofenotypowym, występowały również zmiany w obrębie miednicy uwidocznione w badaniach obrazowych TK i MRI, ale nie w PET-CT. Przeprowadzone badanie prospektywne PETAML potwierdziło swoistość rzędu 97% badania PET-CT w wykrywaniu ognisk choroby pozaszpikowej przebiegu AML. Jednak, ze względu na fakt, że w niektórych potwierdzonych histopatologicznie przypadkach choroby pozaszpikowej badanie PET-CT nie wykazało aktywności metabolicznej, autorzy zwracają uwagę na ograniczoną czułość tego badania, szacowaną na 77% [11].

W przypadku niepowodzenia terapii pierwszej linii, u pacjentów nadal kwalifikujących się do intensywnego leczenia wskazane jest podanie kolejnego cyklu indukującego remisję, tym razem w połączeniu z innym inhibitorem pierwszej generacji (np. sorafenibem) lub inhibitorem drugiej generacji (gilterytynibem lub quizartynibem) [12]. Zasadność przeprowadzenia alloHCT u pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* oraz występowaniem innych czynników wysokiego ryzyka, tak jak nieuzyskanie remisji po pierwszym cyklu indukującym lub obecność choroby pozaszpikowej, nie budzi wątpliwości. W opisywanym przypadku specjalnie dobrane kondycjonowanie — połączenie chemioterapii z inhibitorem Bcl-2 i radioterapią — dało szansę na wzmocnienie efektu przeszczep przeciwko białaczce (GvL, *graft versus leukemia*) i ukierunkowaniu go na ogniska pozaszpikowe choroby.

Skuteczność terapii podtrzymującej inhibitorami kinazy FLT3 po alloHCT udowodniono na podstawie przeprowadzonych badań. W badaniu SORMAIN potwierdzono skuteczność sorafenibu jako leczenia podtrzymującego u pacjentów z mutacją *FLT3-ITD*, zwłaszcza jeżeli alloHCT było wykonane przy niewykrywalnej MRD [13]. Badanie RADIUS wskazuje na użyteczność midostauryny w leczeniu podtrzymującym po alloHCT w niektórych podgrupach pacjentów [14]. W przypadku R/R *FLT3-ITD* AML podsumowane w badaniu QuANTUM-R stosowanie quizartynibu po alloHCT wiązało się z istotnie większym prawdopodobieństwem przeżycia [15]. Również w badaniu ADMIRAL oceniającym skuteczność gilterytynibu u pacjentów z R/R



*FLT3-ITD* AML analiza podgrupy, u której stosowano gilterytynib po alloHCT, wykazała znacznie wyższy odsetek całkowitego przeżycia i niższe ryzyko wznowy [16]. Ponadto opisywane są sukcesy w użyciu gilterytynibu jako leczenia pomostowego do i następnie podtrzymującego po alloHCT u pacjentów z AML z *FLT3-ITD* i chorobą pozaszpikową [17].

Pomimo zastosowanego optymalnego leczenia, u opisywanej pacjentki doszło do wznowy choroby po zakończeniu leczenia podtrzymującego sorafenibem. W powyższym przypadku procedura alloHCT została przeprowadzona w stadium CR w szpiku po dwóch cyklach indukcyjnych, z dodatnią MRD i nadal obecną chorobą pozaszpikową. Wyniki transplantacji komórek krwiotwórczych u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z mutacją *FLT3*, przeprowadzonej w CR z dodatnią MRD lub morfologicznymi wykładnikami aktywnej choroby, są znacznie gorsze, zwłaszcza w zakresie ryzyka wznowy [18]. Stosując inhibitory kinazy *FLT3* w przypadku wznowy choroby u pacjentów po alloHCT, lekarze mają możliwość rozszerzenia armamentarium terapeutycznego o DLI. Zastosowanie gilterytynibu — stymulującego dojrzewanie komórek białaczkowych i hamującego ich proliferację — połączone z infuzją limfocytów po przygotowaniu za pomocą 5-azacytydyny zwiększającej ekspresję antygenów zgodności tkankowej na komórkach białaczkowych, daje szansę na znaczne wzmocnienie efektu GvL z jednoczesnym stosunkowo niskim ryzykiem powikłań. Ponadto istnieją doniesienia o skutecznym leczeniu choroby pozaszpikowej przy użyciu gilterytynibu u pacjentów po alloHCT [19, 20].

Codzienna praktyka kliniczna pokazuje, że stosowanie leków często ograniczone jest przez działania niepożądane. Z kolei w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego konieczna jest ciągła i pełna inhibicja kinazy *FLT3*, co przy modyfikacji dawkowania może być nieadekwatne [21]. W przypadku opisywanej pacjentki wzrost CK i toksyczność hematologiczna wywołały konieczność redukcji dawki leku. Z tego powodu pacjentka wymaga ścisłego monitorowania, zarówno choroby pozaszpikowej, MRD w szpiku, jak i chimeryzmu dawcy. W sytuacji utraty odpowiedzi zasadne będzie podanie kolejnych dawek DLI.

## PODSUMOWANIE

Przedstawiony przypadek kliniczny odzwierciedla heterogenność fenotypu AML. Pacjenci z wyjściowo stwierdzoną chorobą pozaszpikową, zwłaszcza z zajęciem OUN, stanowią wyjątkowo wymagającą grupę chorych. Zwiększająca się dostępność do inhibitorów *FLT3* w pierwszej linii leczenia, w przypadku oporności lub nawrotu choroby oraz w terapii podtrzymującej, daje szansę na istotną poprawę przeżycia u pacjentów z AML z mutacją *FLT3*.

### Informacje dodatkowe

**Konflikt interesów:** Nie zgłoszono.

**Finansowanie:** Nie zgłoszono.

## PIŚMIENNICTWO

- 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/).
- Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, et al. AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating *FLT3* mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002; 100(13): 4372–4380, doi: [10.1182/blood-2002-05-1440](https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1440), indexed in Pubmed: [12393388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393388/).
- Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of *FLT3*-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002; 99(12): 4326–4335, doi: [10.1182/blood.v99.12.4326](https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4326), indexed in Pubmed: [12036858](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12036858/).
- Zhao JC, Agarwal S, Ahmad H, et al. A review of *FLT3* inhibitors in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2022; 52: 100905, doi: [10.1016/j.blre.2021.100905](https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100905), indexed in Pubmed: [34774343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774343/).
- Sun J, Ning S, Feng Ru, et al. Acute myeloid leukemia with cup-like blasts and *FLT3-ITD* and *NPM1* mutations mimics features of acute promyelocytic leukemia: a case of durable remission after sorafenib and low-dose cytarabine. *Anticancer Drugs*. 2022; 33(1): e813–e817, doi: [10.1097/CAD.0000000000001228](https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001228), indexed in Pubmed: [34459465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459465/).
- Wodicka LM, Ciceri P, Davis MI, et al. Activation state-dependent binding of small molecule kinase inhibitors: structural insights from biochemistry. *Chem Biol*. 2010; 17(11): 1241–1249, doi: [10.1016/j.chembiol.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2010.09.010), indexed in Pubmed: [21095574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095574/).
- 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/).
- Döhner H, Weber D, Krzykalla J, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and *FLT3* internal tandem duplications. *Blood Adv*. 2022; 6(18): 5345–5355, doi: [10.1182/bloodadvances.2022007223](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223), indexed in Pubmed: [35486475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35486475/).
- Loscocco GG, Vannucchi AM. Myeloid sarcoma: more and less than a distinct entity. *Ann Hematol*. 2023; 102(8): 1973–1984, doi: [10.1007/s00277-023-05288-1](https://doi.org/10.1007/s00277-023-05288-1), indexed in Pubmed: [37286874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37286874/).
- Ansari-Lari MA, Yang CF, Tinawi-Aljundi R, et al. *FLT3* mutations in myeloid sarcoma. *Br J Haematol*. 2004; 126(6): 785–791, doi: [10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x), indexed in Pubmed: [15352981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15352981/).
- Stölzel F, Lürer T, Löck S, et al. The prevalence of extramedullary acute myeloid leukemia detected by FDG-PET/CT: final results from the prospective PETAML trial. *Haematologica*. 2020; 105(6): 1552–1558, doi: [10.3324/haematol.2019.223032](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223032), indexed in Pubmed: [31467130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467130/).
- Daver N, Venugopal S, Ravandi F. *FLT3* mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2021; 11(5): 104, doi: [10.1038/s41408-021-00495-3](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00495-3), indexed in Pubmed: [34045454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34045454/).
- Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with *FLT3*-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020; 38(26): 2993–3002, doi: [10.1200/JCO.19.03345](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03345), indexed in Pubmed: [32673171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673171/).
- Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with *FLT3*-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(5): 1180–1189, doi: [10.1038/s41409-020-01153-1](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01153-1), indexed in Pubmed: [33288862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33288862/).
- Ganguly S, Cortes JE, Krämer A, et al. Clinical outcomes in patients with *FLT3-ITD*-mutated relapsed/refractory acute myelogenous leukemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation after quizartinib or salvage chemotherapy in the QuANTUM-R trial. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(2): 153–162, doi: [10.1016/j.bbmt.2020.09.036](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.036), indexed in Pubmed: [33017662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017662/).
- Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Follow-up of patients with R/R *FLT3*-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022; 139(23): 3366–3375, doi: [10.1182/blood.2021011583](https://doi.org/10.1182/blood.2021011583), indexed in Pubmed: [35081255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35081255/).
- Saburi M, Sakata M, Maruyama R, et al. Gilteritinib as bridging and posttransplant maintenance for relapsed acute myeloid leukemia with

- FLT3-ITD mutation accompanied by extramedullary disease in elderly. *Case Rep Hematol.* 2023; 2023: 7164742, doi: [10.1155/2023/7164742](https://doi.org/10.1155/2023/7164742), indexed in Pubmed: [37662831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662831/).
18. Gaballa S, Saliba R, Oran B, et al. Relapse risk and survival in patients with FLT3 mutated acute myeloid leukemia undergoing stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2017; 92(4): 331–337, doi: [10.1002/ajh.24632](https://doi.org/10.1002/ajh.24632), indexed in Pubmed: [28052408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052408/).
  19. Kumode T, Rai S, Tanaka H, et al. Targeted therapy for medullary and extramedullary relapse of FLT3-ITD acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res Rep.* 2020; 14: 100219, doi: [10.1016/j.lrr.2020.100219](https://doi.org/10.1016/j.lrr.2020.100219), indexed in Pubmed: [32817816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817816/).
  20. Kida M, Kuroda Y, Kido M, et al. Successful treatment with gilteritinib for isolated extramedullary relapse of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2020; 112(2): 243–248, doi: [10.1007/s12185-020-02855-4](https://doi.org/10.1007/s12185-020-02855-4), indexed in Pubmed: [32170661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170661/).
  21. Pratz KW, Cortes J, Roboz GJ, et al. A pharmacodynamic study of the FLT3 inhibitor KW-2449 yields insight into the basis for clinical response. *Blood.* 2009; 113(17): 3938–3946, doi: [10.1182/blood-2008-09-177030](https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-177030), indexed in Pubmed: [19029442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029442/).