

Gilterytynib w leczeniu drugiej linii chorego na oporną ostrą białaczkę szpikową z towarzyszącymi mutacjami *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD*

Gilteritinib in the treatment of a patient with refractory acute myeloid leukemia with associated *FLT3-ITD* and *FLT3-TKD* mutations

Paweł Jerzy Szwedyk

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. L. Rydygiera, Kraków, Polska

Adres do korespondencji:

Paweł Jerzy Szwedyk
Oddział Hematologii i Chorób
Wewnętrznych, Szpital
Specjalistyczny im. L. Rydygiera,
os. Złotej Jesieni 1, 31–826 Kraków
e-mail: pszwedyk@poczta.onet.pl

Hematologia — Edukacja
2024, tom 4, supl. A, A6–A8
Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy opisano przypadek 72-letniego chorego na ostrą białaczkę szpikową z podwójną mutacją genu *FLT3* (ITD oraz TKD) leczonego gilterytynibem po uprzednim niepowodzeniu standardowej chemioterapii skojarzonej z midostauryną. Po rozpoczęciu leczenia gilterytynibem uzyskano satysfakcjonującą kontrolę choroby przez okres 12 miesięcy, co w świetle bardzo złego rokowania jest wyjątkowo dobrym wynikiem leczenia i obiecującą opcją terapeutyczną.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, mutacja *FLT3*, gilterytynib

ABSTRACT

This study describes the case of a 72-year-old patient with acute myeloid leukemia with a double mutation of the *FLT3* gene (ITD and TKD) treated with gilteritinib after previous failure of standard chemotherapy combined with midostaurin. After starting treatment with gilteritinib, satisfactory disease control was achieved for 12 months, which, in light of the very poor prognosis, is an exceptionally good treatment result and a promising therapeutic option.

Key words: acute myeloid leukemia, *FLT3* mutation, ITD, TKD, gilteritinib

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest heterogenną grupą nowotworów mieloidalnych charakteryzującą się niepewnym rokowaniem, w zależności od obecności w komórkach nowotworowych zmian cytogenetycznych i molekularnych. Do jednej z najcięższych odmian tej grupy schorzeń należy AML z obecną mutacją genu *FLT3*.

FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3) posiada aktywność kinazy tyrozynowej (KT) i jest niezbędny we wczesnych etapach hematopoezy. Przyłączenie liganda *FLT3* do receptora *FLT3* indukuje jego aktywność. W komórkach białaczkowych obserwowana jest stała aktywacja receptora w wyniku autokrynnego lub parakrynnego wydzielania liganda *FLT3*, mutacji aktywujących lub nadekspresji *FLT3* [1].

Najczęściej występujące typy mutacji genu kodującego receptor *FLT3* to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, *internal tandem duplication*), która występuje we fragmencie genu kodującym domenę okołobłonową receptora, oraz mutacje punktowe występujące w drugiej domenie kinazowej (TKD, *tyrosine kinase domain*). Defekt receptora jest przyczyną stałego przekazywania sygnału z receptora do białek efektorowych i prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych. Mutacje genu kodującego receptor *FLT3* i powodujące jego aktywację odgrywają istotną rolę w procesie leukemogenezy.

Mutacje wewnętrznej duplikacji tandemowej w genie *FLT3* występują u około 25–35% dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową i wiążą się z niekorzystnym

rokowaniem ze względu na wysoki odsetek oporności i nawrotów [2–4].

Obecność mutacji punktowej *FLT3* TKD jest rokowniczo niejednoznaczna [5]. Podwójny rodzaj mutacji jest rzadki, nie ma wystarczających danych opisujących rokowanie w takich przypadkach.

Zastosowanie inhibitorów zmutowanego genu *FLT3* w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową z obecnością powyższej mutacji jest nowym standardem leczenia tej grupy chorych na AML [3, 6].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent 72-letni z podejrzeniem choroby rozrostowej układu krwiotwórczego został skierowany do Oddziału Hematologii w październiku 2022 roku w celu diagnostyki i leczenia.

W rutynowo wykonanych badaniach w ramach podstawowej opieki zdrowotnej stwierdzono podwyższony poziom PSA, bez subiektywnych objawów przerostu gruczołu krokowego. Chory został skierowany do wykonania biopsji stercza, przed którą oznaczono morfologię krwi. Stwierdzono niedokrwistość makrocytarną z małopłytkowością, wysoką leukocytozą. Ostatecznie pacjent został zdyskwalifikowany z biopsji i wydano mu skierowanie w celu pogłębienia diagnostyki w kierunku zaburzeń hematologicznych.

Pacjent był obciążony internistycznie nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą typu II. Nie miał objawów ciężkiej choroby rozrostowej szpiku ani wyraźnych odchyłań w badaniu fizykalnym. W wykonanych badaniach obrazowych — ultrasonografii (USG) jamy brzusznej i rentgenografii (RTG) klatki piersiowej nie stwierdzono patologii.

Chory został przyjęty do Oddziału Hematologii w dniu 30 października 2022 roku z podejrzeniem ostrej białaczki szpikowej. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych po przyjęciu do szpitala przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Badania immunofenotypowe szpiku kostnego pozwoliły na ustalenie rozpoznania ostrej białaczki szpikowej AML M5 według klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB). Zidentyfikowano 90% zajęcia szpiku przez monoblasty z typowym fenotypem. W badaniu cytogenetycznym metodą prążkową stwierdzono prawidłowy kariotyp męski. Nie wykryto typowych zmian cytogenetycznych charakteryzujących AML. Metodami fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) oraz molekularnymi wykonano komplet badań dotyczących identyfikacji AML z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi FISH: t(9;22), t(8;21), inv(16), t(9;11), t(6;9), inv(3), mutacji TP53 i del(17p), del(5q), del(7q). Metody molekularne obejmowały badania genów *NPM1* i *CEBPA*, wyniki były negatywne. W placówce nie jest dostępna metoda sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Ewentualnych pozostałych zmian genowych rekomendowanych do oznaczenia według klasyfikacji European LeukemiaNet (ELN) 2022 nie badano. W badaniu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain*

Tabela 1. Wyniki morfologii krwi w chwili rozpoznania

Morfologia krwi	Wynik badania
Leukocyty	86,08 × 10 ³ /μl
Eryocyty	2,55 × 10 ⁶ /μl
MCV	91 fl
Hemoglobina	7,5 g/dl
Płytki krwi	46 × 10 ³ /μl

MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erycyty

Tabela 2. Wyniki rozmazu krwi obwodowej

Rozmaz krwi obwodowej	Wynik badania
Blasty	30,0%
Promielocyty	1,5%
Mielocyty	1,0%
Metamielocyty	4,0%
Neutrofile pałeczkowate	3,0%
Neutrofile segmentowane	28,5%
Limfocyty	13,0%
Monocyty	18,5%
Eozynofile	0,5%
Erytoblasty	1,5/100 WBC

WBC (*white blood cell*) — eryocyty

reaction) wykryto zmiany zmutowanego genu *FLT3* pod postacią mutacji *FLT3-TKD* i *FLT3-ITD*.

Nie stwierdzono istotnych odchyłań w pozostałych badaniach laboratoryjnych stanowiących o wydolności narządowej, czynności nerek i wątroby były prawidłowe.

Z cech charakterystycznych dla chorób rozrostowych obecny był wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) sięgający 850 IU/l. Badanie echa serca nie wykazało istotnych patologii, frakcja wyrzutowa wynosiła 65%. Wskaźnik współzachorowalności po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT-CI, *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*) wykazał 1 punkt. Stopień sprawności pacjenta według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynosił 1. Innych dodatkowych badań nie wykonywano. Rozpoznanie AML bliżej nieokreślonej (NOS, *not otherwise specified*) ostatecznie postawiono 4 listopada 2022 roku. W trakcie konsylium zakwalifikowano pacjenta do grupy chorych leczonych intensywnie.

W terapii przyczynowej podano jeden cykl indukcyjny według schematu DA (3+7 — daunorubicyna + arabinozyd cytozyny). Dawkowanie cytostatyków było ustalone według rekomendacji Polish Adult Leukemia Group (PALG; Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych): daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni, arabinozyd cytozyny 100 mg/m² przez 7 dni. Standardowo, od 8 doby cyklu dołączono midostaurynę — inhibitor receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3. Lek stosowano doustnie przez dwa tygodnie w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Aktualnie jest możliwe stosowanie go w leczeniu indukującym i konsolidującym chorych z obecnością mutacji *FLT3* (niezależnie od podtypu mutacji).

Po terapii indukującej uzyskano nadir leukocytozy 2 tys./mm³. Leczenie cytotatykami przebiegło bez istotnych powikłań. Pacjent wymagał przetaczania koncentratów krwinek czerwonych (KCCz) i płytkowych (KKP). W okresie neutropenii stosowano standardową profilaktykę przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą: lewofloxacynę (0,5 g/dobę) oraz posaconazol (2 × 10 ml/dobę). W wyniku leczenia uzyskano poprawę stanu ogólnego oraz parametrów morfotycznych krwi, bez pełnej regeneracji. Chory został wypisany do domu pod koniec listopada 2022 roku.

W dniu 14 grudnia 2022 roku pacjenta przyjęto ponownie do Oddziału w stanie dość dobrym, jednakże w morfologii krwi obwodowej stwierdzono cechy progresji białaczki (tab. 3).

Liczba monoblastów o typowym fenotypie we krwi obwodowej sięgała 90%. Zauważalna była wyraźna przerwa białczkowa, bez form pośrednich układu monocytu i granulocyta. Z uwagi na obraz kliniczny i laboratoryjny odpowiadający oporności na terapię indukcyjną z midostauryną nie wykonywano badania szpiku kostnego.

Biorąc pod uwagę wiek pacjenta, obciążenia internistyczne, brak reakcji na standardowe cytotatyki i midostaurynę, zdecydowano o włączeniu leczenia inhibitorem FLT3 II generacji — gilteryty nibem w podstawowej dawce 120 mg/dobę.

Terapię rozpoczęto 22 grudnia 2022 roku. Tolerancja leczenia była dobra. Pacjent początkowo wymagał przetaczania KCCz i KKP z uwagi na pojawiające się ciężkie epizody objawowej niedokrwistości i małopłytkowości. Nie obserwowano żadnych powikłań kardiologicznych i narządowych, w elektrokardiogramie (EKG) pacjenta odstęp QT nie przekraczał 400 milisekund.

W styczniu 2023 roku uzyskano normalizację leukocytozy, a także uniezależnienie od przetoczeń preparatów krwi. Obserwowano również spadek liczby blastów we krwi obwodowej poniżej 5%. Wykonano biopsję szpiku z oceną cytometryczną, w której stwierdzono redukcję blastów poniżej 5%. Na podstawie wykonanych badań zdiagnozowano odpowiedź całkowitą (CR, *complete response*) z niepełną regeneracją hematopoezy.

W marcu 2023 roku utrzymywała się względna stabilizacja choroby, jednakże zaobserwowano podwyższony poziom leukocytów: 20 tys./μl, niedokrwistość i małopłytkowość w stopniu G2, oraz ponownie obecność blastów we krwi obwodowej (tab. 4).

Terapię gilteryty nibem kontynuowano w zwiększonej dawce dobowej — 200 mg. Nadal nie obserwowano powikłań narządowych ani wydłużenia odstępu QTc.

W szóstym miesiącu terapii wykonano ponownie badanie szpiku kostnego, w którym stwierdzono około 5% blastów. Kontynuowano terapię w dotychczasowej dawce.

W kolejnych miesiącach leczenia, od maja do grudnia 2023 roku, obserwowano nieznacznie podwyższoną leukocytozę (do 20 tys./μl) oraz niedokrwistość wymagającą przetoczenia KCCz. Liczba płytek krwi utrzymywała się powyżej 60 tys./μl.

Tabela 3. Kontrolne wyniki morfologii krwi

Morfologia krwi	Wynik badania
Leukocyty	91,05 × 10 ³ /μl
Erytrocyty	2,86 × 10 ⁶ /μl
MCV	93 fl
Hemoglobina	7,6 g/dl
Płytki krwi	35 × 10 ³ /μl

MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erytrocytu

Tabela 4. Kontrolne wyniki morfologii krwi

Morfologia krwi	Wynik badania
Leukocyty	20,08 × 10 ³ /μl
Erytrocyty	3,05 × 10 ⁶ /μl
MCV	92 fl
Hemoglobina	9,4 g/dl
Płytki krwi	78 × 10 ³ /μl
Blasty	7%

MCV (*mean corpuscular volume*) — średnia objętość erytrocytu

Aktualnie pacjent nadal jest w trakcie terapii gilteryty nibem (stan na grudzień 2023 roku). Leczenie prowadzone jest ambulatoryjnie. Okresowo chory wymaga przetaczania KCCz, poza tym jest w dobrym stanie ogólnym, bez poczucia choroby i bez powikłań leczenia. Stosowane leczenie w pełni kontroluje parametry morfologii krwi, nie obserwowano dalszego wzrostu leukocytozy ani spadku liczby płytek krwi. Nie występowały również powikłania infekcyjne. Jakość życia pacjenta jest bardzo dobra, w tym również w aspekcie utrzymania jego dobrostanu psychicznego. Hospitalizacje pacjenta związane są jedynie z podawaniem koncentratu krwinek czerwonych oraz kontynuacją programu terapii NFZ.

DYSKUSJA

W powyższym przypadku mamy do czynienia z wyjątkowym przebiegiem ostrej białaczki szpikowej z mutacją *FLT3*, nie tylko ze względu na ciekawe rozpoznanie podwójnej mutacji genu *FLT3-ITD* i *FLT3-TKD*, ale również ze względu na późniejszy przebieg choroby.

Zaobserwowano pierwotną oporność na chemioterapię DA wraz z midostauryną, przy jednoczesnym dobrym stanie chorego. W trakcie leczenia podjęto dyskusję pod kątem intensywnego leczenia reindukującego, ostatecznie jednak chory został z niego zdyskwalifikowany z uwagi na ryzyko zgonu w trakcie kolejnych kroków terapeutycznych, jakimi byłyby m.in. rozważania przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych. Pacjent był w stanie bardzo dobrym, jednak wiek powyżej 70 lat uznano za zbyt obciążający dla powyższej procedury, z niskimi szansami powodzenia. Zdecydowano się na wybór leku doustnego, którego zastosowanie wiąże się z niższym ryzykiem powikłań [7]. Był to pierwszy przypadek leczenia gilteryty nibem w omawianym Oddziale.

W Unii Europejskiej preparat został zatwierdzony w październiku 2019 roku jako pojedynczy lek dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie AML, którzy są nosicielami mutacji *FLT3*. Wyniki badania III fazy ADMIRAL wykazały, że u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie zmutowanym *FLT3* AML gilterytynib istotnie wydłuża całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) w porównaniu z chemioterapią ratunkową (mediana OS: 9,3 miesiąca do 5,6 miesiąca, HR = 0,64 [95% CI: 0,49–0,83], $p = 0,0004$), współczynnik przeżycia rocznego podwoił się, (37% do 17%), wskaźnik całkowitej remisji z całkowitą lub częściową poprawą hematologiczną wzrósł jednokrotnie (34,0% do 15,3%).

Pod względem bezpieczeństwa najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. w grupie leczonej produktem gilterytynib była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i małopłytkowość (22,8%).

Obecnie brak jest innych opcji terapeutycznych dla chorych z mutacją *FLT3*. Ponadto wyniki badania III fazy QuANTUM-R, nie wykazały znaczącej przewagi quizartynibu (inhibitor *FLT3* drugiej generacji, niedostępny w Polsce) nad samą chemioterapią w leczeniu opornej i nawrotowej AML z mutacją *FLT3* [4].

W trakcie badań dotyczących leczenia opornej/nawrotowej AML z mutacją *FLT3* jest aktualnie kilkanaście różnych inhibitorów kinaz, w tym niektórych z bardzo szerokim spektrum blokowania nieselektywnego (m.in. *FLT3*) [8] Są to np. sorafenib, pexidartinib, semaxinib, crenolanib, FLX925, tandutinib, linifanib, lestaurtinib, ENMD-2076, sunitinib, ponatinib, pacritinib. Na obecnym etapie tylko gilterytynib jest możliwy do zastosowania w 2. linii terapii AML z mutacją *FLT3*.

PODSUMOWANIE

Za pomocą doustnego inhibitora zmutowanego genu *FLT3* uzyskano kontrolę nieuleczalnej choroby z niekorzystną podwójną mutacją. Brak jest danych i doniesień na temat wyników terapii u chorych z podwójną mutacją. Po niepowodzeniu standardowego leczenia 1. linii chemioterapią

indukującą, skojarzoną z inhibitorem mutacji *FLT3* I generacji, włączono leczenie gilterytynibem, uzyskując dobry efekt terapeutyczny (pomimo braku pełnej remisji hematologicznej), brak powikłań, wydłużenie czasu przeżycia chorego z tego typu ostrą białaczką szpikową, oraz wyjątkowy komfort polegający na zażywaniu doustnego leku [9].

Brak poczucia choroby i niski stopień powikłań dodatkowo wzmocniły satysfakcję z podjętej decyzji o zastosowaniu leczenia gilterytynibem.

Piśmiennictwo

1. Nasiłowska-Adamska B, Malinowska I. Znaczenie mutacji genu *FLT3* u chorych na ostre białaczki – praca pogładowa. *Postępy N Med.* 2007(7–8): 333–337.
2. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 366(12): 1079–1089, doi: [10.1056/NEJMoa1112304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112304), indexed in Pubmed: [22417203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417203/).
3. Rücker FG, Du L, Luck TJ, et al. Molecular landscape and prognostic impact of *FLT3*-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia.* 2022; 36(1): 90–99, doi: [10.1038/s41375-021-01323-0](https://doi.org/10.1038/s41375-021-01323-0), indexed in Pubmed: [34316017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34316017/).
4. Wagner K, Damm F, Thol F, et al. *FLT3*-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in patients with relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica.* 2011; 96(5): 681–686, doi: [10.3324/haematol.2010.034074](https://doi.org/10.3324/haematol.2010.034074), indexed in Pubmed: [21242187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242187/).
5. Li S, Li Na, Chen Y, et al. *FLT3*-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1086846, doi: [10.3389/fonc.2023.1086846](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1086846), indexed in Pubmed: [36874106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36874106/).
6. Patkowska E, Sawczuk-Chabin J, Solarska I, et al. Trudności w leczeniu chorego na ostrą białaczkę szpikową z mutacją *FLT3*-ITD i wysokim stosunkiem allelicznym — oporność na standardową chemioterapię indukującą w połączeniu z midostauryną. *Hematologia.* 2021; 11(4): 253–258, doi: [10.5603/hem.2020.0045](https://doi.org/10.5603/hem.2020.0045).
7. Altman JK, Perl AE, Hill JE, et al. The impact of *FLT3* mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with *FLT3* mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2021; 10(3): 797–805, doi: [10.1002/cam4.3652](https://doi.org/10.1002/cam4.3652), indexed in Pubmed: [33340276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33340276/).
8. Cortes J, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory *FLT3*-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2019; 20(7): 984–997, doi: [10.1016/s1470-2045\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30150-0).
9. Tzogani K, Røshol H, Olsen HH, et al. The European Medicines Agency Review of gilteritinib (Xospata) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia with an *FLT3* mutation. *Oncologist.* 2020; 25(7): e1070–e1076, doi: [10.1634/theoncologist.2019-0976](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0976), indexed in Pubmed: [32154636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154636/).