

# Midostauryna w połączeniu ze standardową chemioterapią w leczeniu ostrej białaczki szpikowej *FLT3*-dodatniej

## Midostaurin added to standard therapy in *FLT3*-positive acute myeloid leukemia treatment

Andrzej Szczepaniak, Zuzanna Rzetelska

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa (AML) to złożona choroba o dynamicznym przebiegu, związana z szeregiem nabytych, kumulujących się zmian genetycznych. W ostatnich latach dokonano znaczących postępów w zakresie zrozumienia patogenezы oraz możliwości diagnostycznych i terapeutycznych. Aktualne klasyfikacje uwzględniają zaburzenia cytogenetyczno-molekularne, wśród nich obecność między innymi mutacji w obrębie *FLT3* — transbłonowej kinazy tyrozynowej, regulującej proliferację i różnicowanie się komórek krwiotwórczych na wczesnym etapie rozwoju. Mutacja *FLT3* jest wykrywana w około 30% przypadków nowo rozpoznanej AML. Wyróżnia się dwa podtypy mutacji: wewnętrzną tandemową duplikację ITD (internal tandem duplication) lub mutacje punktowe domeny kinazowej TKD (tyrosine kinase domain). Obecność mutacji *FLT3*-ITD high ratio wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Efekty standardowej terapii są niesatysfakcjonujące, dlatego rekomenduje się włączanie tej grupy chorych do badań klinicznych. Do nowych strategii leczenia pacjentów z AML zalicza się inhibitory kinaz tyrozynowych, wśród których wyróżnia się inhibitory I i II generacji. Midostaurynę, niespecyficzny inhibitor kinaz, jako pierwszą zarejestrowano do leczenia skojarzonego pacjentów z nowo rozpoznaną AML *FLT3*-dodatnią w 2017 roku. W pracy przedstawiono doświadczenia Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu w stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej *FLT3* na podstawie opisu dwóch przypadków chorych z nowo rozpoznaną AML.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka szpikowa, mutacja *FLT3*, inhibitory kinaz tyrozynowych, midostauryna

**Hematologia 2021; 1, supl. D: D15–D21**

### Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a complex disease with a dynamic course associated with a series of acquired and cumulative genetic changes. In recent years, significant advances have been made in understanding of its pathogenesis. Moreover, diagnostic and therapeutic options have expanded. The current classifications take into account cytogenetic and molecular disorders, including the presence of, among others, mutations within *FLT3* transmembrane tyrosine kinase, regulating the proliferation and differentiation of hematopoietic cells at an early development stage. *FLT3* mutation is detected in approximately 30% of newly diagnosed AML cases and concerns mutations: ITD (internal tandem duplication) or TKD (tyrosine kinase domain) gene. The high ratio of *FLT3*-ITD

**Adres do korespondencji:** Andrzej Szczepaniak, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, faks +48 61 854 9356, e-mail: ajszczepaniak@gmail.com

*mutation is associated with an unfavorable prognosis. The patients should be included into clinical trials due to insufficient standard therapy effects. The new AML treatment strategies include tyrosine kinase inhibitors, 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> generation. Midostaurin is a non-specific kinase inhibitor registered for the treatment of newly diagnosed AML patients in 2017. The paper presents the experience of the Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation in Poznan in the use of FLT3 tyrosine kinase inhibitors based on a case report of two patients with newly diagnosed AML.*

**Key words:** acute myeloid leukemia, mutation *FLT3*, tyrosine kinase inhibitors, midostaurin

*Hematologia 2021; 1, supl. D: D15–D21*

## Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) to złożona, dynamicznie przebiegająca choroba, charakteryzująca się wieloma nabytymi mutacjami somatycznymi, koegzystencją konkurujących klonów oraz ewolucją choroby w czasie. Zmiany genetyczne obejmują amplifikacje, delecje, rearanżacje genów oraz mutacje punktowe. W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w zakresie zrozumienia patogenezy choroby, możliwości diagnostycznych, jak również terapeutycznych. Zarówno obecna klasyfikacja choroby według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku, jak i stratyfikacja ryzyka według *European LeukemiaNet* (ELN) uwzględnia zaburzenia cytogenetyczno-molekularne, które wpływają na postępowanie terapeutyczne [1, 2].

FMS-like tyrosine kinase (*FLT3*) jest transbłonową, aktywowaną poprzez przyłączenie ligandu do receptora kinazą tyrozynową, wykazującą ekspresję na komórkach krwiotwórczych oraz komórkach progenitorowych. Odgrywa istotną rolę na wczesnych etapach rozwoju linii mieloidalnej i limfoidalnej. Przyłączający się zewnątrzkomórkowy ligand stymuluje przetrwanie, proliferację i różnicowanie się komórki, za pomocą szlaków sygnałowych związanych z *PI3K*, *RAS*, *STAT5*. Mutacja *FLT3* jest wykrywana w około 30% przypadków nowo rozpoznanej AML. U około 25% jest to mutacja *ITD* (*internal tandem duplication*), która skutkuje duplikacją od 3 do 100 aminokwasów przytwierdzonych do błony komórkowej, a w 7–10% dotyczy mutacji punktowych domeny kinazowej (*TKD*, *tyrosine kinase domain*) w kodonach D835 i I836 lub delecji w kodonie I836. W wyniku mutacji dochodzi do niezależnej od ligandów aktywacji kinazy, skutkującej proliferacją i przetrwaniem komórek białaczkowych. W przypadku genu *FLT3-ITD* ważne jest również wyliczenie stosunku allelu dzikiego do zmutowanego *FLT3-ITD*, tak zwanego (AR, *allelic ratio*), gdyż udowodniono jego znaczenie rokownicze u chorych z AML. Obecność mutacji *FLT3-ITD*

wiąże się z hiperleukocytozą w momencie rozpoznania, gorszym rokowaniem, wyższym odsetkiem nawrotów choroby oraz krótszym przeżyciem [3]. Wyniki leczenia standardową chemioterapią AML *FLT3* są nieoptymalne. Znajomość mutacji genów kodujących kinazę tyrozynową *FLT3* przyczyniło się do stworzenia odpowiednich inhibitorów. Do pierwszej generacji należą tandutinib, sunitinib, lestaurinib, sorafenib oraz midostauryna, do drugiej generacji quizartinib, crenolanib oraz gilteritinib. Związki te różnią się przede wszystkim selektywnością hamowania kinazy *FLT3* oraz profilem toksyczności. Midostauryna jest niespecyficznym inhibitorem kinaz, pierwotnie stworzonym do leczenia nowotworów litych. W próbach zastosowania midostauryny w monoterapii u pacjentów z oporną, nawrotową postacią AML (R/R AML, *refractory/relapsed*), podobnie jak w przypadku innych inhibitorów, stwierdzono słaby efekt przeciwbiałaczkowy, jednak przewagą tej substancji była jej stosunkowo lepsza tolerancja [4]. Przełomowe okazały się badania RATIFY oraz AMLSG 16-10, w których wykazano skuteczność midostauryny w połączeniu z intensywną chemioterapią w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [5, 6]. Badania te stały się podstawą do zarejestrowania leku w roku 2017 w leczeniu nowo rozpoznanej AML z mutacją *FLT3* oraz powstania aktualnie obowiązujących rekomendacji terapeutycznych [7, 8]. W poniższej pracy przedstawiono doświadczenia Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu w stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej *FLT3* na przykładzie opisów 2 przypadków chorych z nowo rozpoznaną AML.

## Opisy przypadków

### Przypadek 1.

Pacjentkę w wieku 36 lat skierowano do kliniki hematologii w lipcu 2019 roku z podejrzeniem AML. W wywiadzie zgłaszała osłabienie oraz zapalenie gardła leczone nieskutecznie empiryczną antybiotykoterapią. Dotychczas nie cho-

rowała przewlekłe. Pacjentka przy przyjęciu była w dobrym stanie ogólnym (skala ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group*] 1). W badaniach laboratoryjnych potwierdzono hiperleukocytozę (krwinki białe [WBC, *white blood cells*] 176,3 G/l), niedokrwistość (hemoglobina [Hb] 4,4 mmol/l), małopłytkowość (płytki krwi [PLT, *platelets*] 95 G/l). Ponadto w badaniach biochemicznych stwierdzono w surowicy podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej ([LDH, *lactate dehydrogenase*] 1117 U/l), białka C-reaktywnego ([CRP, *C-reactive protein*] 113,7 mg/l) oraz stężenie D-dimerów (27171 ng/ml). W ocenie cytologicznej oraz cytometrycznej (FCM, *flow cytometry*) potwierdzono nacieczenie w 95% przez komórki blastyczne (LAIP, *leukaemia-associated immunophenotypes*): CD13+, CD33+, CD117+, HLA DR(dim), CD38+, CD31+, CD11c+, CD64+, CD4+, CD123+, MPO(-). W badaniu cytogenetycznym stwierdzono kariotyp prawidłowy (46,XX), a metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) wykluczono obecność fuzji genów *PML-RARA* oraz *CBFB-MYH11*. W badaniach molekularnych metodą polimerazy reakcji łańcuchowej (PCR, *polymerase chain reaction*) potwierdzono obecność mutacji *FLT3-ITD* (AR 0,66), *NPM1* oraz wykluczono obecność mutacji *CEBPA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *BCR-ABL*. Ze względu na hiperleukocytozę oraz fenotyp komórek białaczkowych (monoblastyczny) wykonano ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*), w której stwierdzono zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez komórki AML o fenotypie wyjściowym (12%). Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie AML z mutacją *NPM1* według klasyfikacji WHO 2016. Chorą zakwalifikowano do grupy ryzyka pośredniego według ELN 2017 ze względu na obecność mutacji *FLT3-ITD* (*high ratio*) oraz *NPM1* przy prawidłowym kariotypie. W przesiewowym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wykryto powiększenie wątroby (16 cm), płyn w zatoce Douglasa (grubość 24 mm) oraz ślad płynu w obu jamach opłucnowych. Pacjentkę zakwalifikowano do intensywnego leczenia indukującego zgodnie z protokołem DA-60 (daunorubicyna 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3. oraz cytarabina 200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–7. w 24-godz. infuzji) wraz z leczeniem dokanałowym (*i.t.*, *intrathecal*) (cytarabina, deksametazon, metotreksat). Ze względu na brak refundacji leczenia midostauryną w Polsce złożono wnioski o lek do firmy farmaceutycznej. Z powodu złożonych procedur administracyjnych dołączenie midostauryny na etapie chemioterapii indukującej nie

było możliwe. W ocenie po leczeniu indukującym uzyskano remisję całkowitą (CR, *complete response*) z obecną chorobą resztkową (MRD, *minimal residual disease*) 1,8%. W leczeniu konsolidującym zastosowano wysokie dawki cytarabiny ([HD-Ara-C, *high-dose cytosine arabinoside*] 3 g/m<sup>2</sup> w dniach 1., –3. –5.) w połączeniu z midostauryną w dawce 50 mg, co 12 godzin, podawaną doustnie w dniach 8.–21. Kontynuowano trójlekowe leczenie *i.t.* do momentu negatywizacji w badaniu CSF metodą FCM. Zakwalifikowano chorą do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (allo-SCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) i uruchomiono procedurę doboru dawcy zgodnie z protokołem ośrodka transplantacyjnego. W ocenie po pierwszym cyklu konsolidującym stwierdzono utrzymującą się CR z obecną MRD 1,4% w badaniu FCM. Następnie chora otrzymała drugi cykl HD-Ara-C wraz z midostauryną, po którym nadal obserwowano CR z dodatnią MRD 0,15%. W ocenie przed planowanym allo-SCT stwierdzono wznówę wczesnej choroby (79% komórek AML z obecnością mutacji *FLT3-ITD*). Wdrożono chemioterapię ratunkową według schematu FLAG (fludarabina, cytarabina, filgrastym), po którym stwierdzono oporność choroby. Zastosowano kolejne schematy chemioterapii ratunkowych: HD-Ara-C, CLAG-Ida (kladrybina, cytarabina, idarubicyna, filgrastym), również nie osiągając remisji. Uzyskano ratunkowy dostęp do gilteritinibu — inhibitora *FLT3* drugiej generacji. W ocenie, 20 dni po włączeniu leku, stwierdzono remisję całkowitą z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, *complete remission with incomplete hematologic recovery*) z MRD 0,9%. Ze względu na wzrost w kolejnych dniach odsetka komórek blastycznych zdecydowano o przeprowadzeniu procedury ratunkowej allo-SCT od zgodnego dawcy niespokrewnionego. Zastosowano kondycjonowanie sekwencyjne z użyciem melfalanu, treosulfanu i fludarabiny. Pacjentka zmarła w mechanizmie niewydolności wielonarządowej w 23. dobie po allo-SCT, przed rekonstrukcją hematopoezy, w przebiegu wstrząsu septycznego.

### Przypadek 2.

Pacjent w wieku 59 lat, chorujący na nadciśnienie tętnicze i hipercholesterolemię, został przyjęty do kliniki hematologii w marcu 2020 roku z powodu niedokrwistości i małopłytkowości, w stanie ogólnym dobrym (ECOG = 1). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukopenię z neutropenią (WBC 3,8 G/l), niedokrwistość (Hb 5,7 mmol/l) oraz prawidłową liczbę PLT (161 G/l). Ponadto w badaniach biochemicznych wykazano



przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych (OB 99 mm/h) i podwyższone stężenia CRP (20 mg/l) oraz D-dimerów (1532 ng/ml). W rozmazie krwi obwodowej dominowały blasty (52%). W ocenie cytologicznej oraz FCM potwierdzono nacieczenie szpiku przez komórki białaczkowe odpowiednio w 82% i 70% (LAIP: CD13+, CD33+, CD117+, HLA DR+, CD38+, CD31+, CD36+, CD11c+, CD64+, CD18+, CD123+, CD15-, CD34-, MPO-, TdT-). W badaniu cytogenetycznym stwierdzono kariotyp prawidłowy (46, XY), a metodą FISH wykluczono obecność fuzji genów *PML-RARA* oraz *CBFB-MYH11*. W badaniach molekularnych metodą PCR potwierdzono obecność mutacji *FLT3-ITD* (AR 0,68) oraz wykluczono obecność mutacji *FLT3-TKD D835*, *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *BCR-ABL*. Ponadto w badaniu metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next-generation sequencing*) wykazano obecność mutacji *RUNX1*, *TET2*, *DNMT3A*. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ustalono rozpoznanie AML z mutacją *RUNX1* (jednostka prowizoryczna wg WHO 2016), morfologicznie bez cech dojrzenia. Pacjenta zakwalifikowano do grupy niekorzystnego rokowania według ELN 2017. W badaniu echokardiograficznym wykonanym przed rozpoczęciem leczenia opisano asymetryczny przerost przegrody międzykomorowej, zaburzenia relaksacji lewej komory z prawidłową kurczliwością. Pacjenta zakwalifikowano do intensywnego leczenia indukującego zgodnie z protokołem DA-90 (daunorubicyna 90 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3. oraz cytarabina 100 mg/m<sup>2</sup> w 24-godz. infuzji w dniach 1.–7.). Ze względu na brak refundacji leczenia midostauryną w Polsce złożono wnioski o lek do firmy farmaceutycznej. Z powodu złożonych procedur administracyjnych dołączenie midostauryny na etapie chemioterapii indukującej nie było możliwe. Wczesna ocena hematologiczna w 14. dobie wykazała aplastyczny szpik, bez zwiększonego odsetka blastów w FCM. W okresie neutropenii występowała gorączka, która ustąpiła po empirycznej antybiotykoterapii. W ocenie po leczeniu indukującym stwierdzono CR z obecną MRD 0,3%. W związku z wysokim ryzykiem cytogenetyczno-molekularnym chorego zakwalifikowano do allo-SCT oraz uruchomiono procedurę doboru dawcy niespokrewnionego zgodnie z protokołem ośrodka transplantacyjnego. Następnie pacjent otrzymał leczenie poremisyjne: 2 cykle HD-Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3.–5. w połączeniu z midostauryną w dawce 50 mg, co 12 godzin, podawaną doustnie w dniach 8.–21. W ocenie po drugim cyklu konsolidującym uzyskano negatywną MRD w badaniu FCM (0,004%),

jak również nie stwierdzano mutacji *FLT3-ITD* w badaniu PCR. Jednakże w ocenie bezpośrednio przed procedurą allo-SCT zaobserwowano wzrost MRD do 0,7% oraz ponowne pojawienie się mutacji *FLT3-ITD*. Po kondycjonowaniu według schematu FluBu2 (fludarabina, busulfan) we wrześniu 2020 roku przeprowadzono przeszczepienie komórek macierzystych od zgodnego dawcy niespokrewnionego. W profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*) zastosowano globulinę antytymocytarną (ATG), cyklosporynę oraz metotreksat. W ocenie po regeneracji stwierdzono CR z obecną MRD oraz mieszanym chimeryzmem dawcy 93%. Ograniczono leczenie immunosupresyjne oraz wdrożono aktywny monitoring MRD. Nie obserwowano objawów GvHD.

## Dyskusja

Pierwsze dowody na niekorzystne rokowanie związane z mutacją *FLT3-ITD* pochodzą z retrospektywnych badań, w których porównywano obecność mutacji w momencie diagnozy, a także w ewentualnym nawrocie. Znacząco wyższa częstość mutacji obecnej u pacjentów opornych wskazywała na przetrwały subklon jako przyczynę nawrotu [9]. Trzy czwarte pacjentów z mutacją *FLT3-ITD* przy rozpoznaniu wykazuje jej obecność także w nawrocie, ze wzrastającym stosunkiem AR. W przypadku mutacji *FLT3-ITD* częstość nawrotów oraz krótszy OS zależą głównie od wartości AR. Na rokowanie wpływa również koegzystencja innych mutacji, między innymi obecność mutacji *NPM1*, stwierdzana u około 30% pacjentów. Wykrycie mutacji *NPM1* przy jednoczesnym braku zmutowanego *FLT3-ITD* lub z mutacją *FLT3-ITD* o niskim AR (< 0,5) wiąże się z korzystnym rokowaniem. Obecność mutacji *FLT3-ITD* o wysokim AR (≥ 0,5) wraz z mutacją *NPM1* wskazuje na rokowanie pośrednie, natomiast przy jednoczesnym dzikim typie mutacji *NPM1* skutkuje rokowaniem niekorzystnym [1, 10]. Również współistnienie innych mutacji wysokiego ryzyka (np. *TP53*, *KMT2A*) istotnie wpływa na pogorszenie rokowania. Znaczenie prognostyczne mutacji *TKD* jest gorzej udokumentowane.

Zgodnie z obowiązującym standardem znajomość statusu mutacji *FLT3* powinna być znana u każdego pacjenta z AML w ciągu 48–72 godzin [1]. Mimo że rutynowane testowanie obecności mutacji *FLT3* jest zalecane już od 2010 roku przez ELN, to diagnostyka w tym kierunku znacząco się różni między ośrodkami [11]. Wyzwaniem dla diagnostów jest technika oznaczeń oraz brak odpo-

wiedniej standaryzacji. Dotychczasowe stosowanie oznaczeń AR głównie w badaniach klinicznych, rzadziej w codziennej praktyce, może stanowić wyzwanie zarówno w samym oznaczeniu, jak i interpretacji otrzymanych wyników, w odniesieniu do niewystarczająco zwalidowanych wartości referencyjnych. Niezbędne wydaje się opracowanie międzynarodowych standardów testowania [12]. Obecność mutacji *FLT3* może ewoluować w przebiegu choroby, dlatego sugeruje się konieczność powtarzania badań genetycznych na różnych etapach leczenia, a zwłaszcza w momencie wznowy choroby. Do dziś dokładna wartość punktu odcięcia AR, powyżej którego wzrasta niekorzystne rokowanie oraz ryzyko nawrotu, jest niejednoznaczna. Wartość, powyżej której zaobserwowano krótszy OS, znacząco różni się w zależności od badań (AR 0,51 i 0,78) [13, 14]. W przypadku niskich i pośrednich wartości AR znaczenie prognostyczne jest niepotwierdzone [14]. Mutacja genu *FLT3* nieobecna przy diagnozie może się ujawnić przy nawrocie i pogarszać rokowanie (częściej dotyczy to mutacji *FLT3-ITD* niż *FLT3-TKD*, odpowiednio 8% vs. 2%). Według aktualnie obowiązujących standardów mutacja *FLT3* nie może zostać wykorzystana do monitorowania MRD z uwagi na brak wystarczającej standaryzacji oznaczeń [1]. Jednakże zaprezentowana na 62. Zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH, *American Society of Hematology*) analiza monitorowania statusu mutacji *FLT3-IDT* za pomocą NGS u chorych leczonych w badaniu AMLSG 16-10 wydaje się obiecującym narzędziem diagnostycznym, choć wciąż niedostępnym w rutynowej praktyce [15].

Leczenie nowo rozpoznanej AML z obecnością mutacji *FLT3* stanowi jedno z większych wyzwań w codziennej praktyce hematologów. Wyniki leczenia pierwszymi inhibitorami *FLT3* w monoterapii były rozczarowujące, gdyż ich działanie powodowało wyłącznie przejściowy spadek odsetka blastów. Efekty łączenia ze standardową chemioterapią pozostają przedmiotem badań klinicznych. W badaniu SORAML z użyciem sorafenibu w połączeniu ze standardową chemioterapią u pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą osiągnięto wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), jednak bez istotnego wpływu na OS [16]. Połączenie sunitinibu z konwencjonalną chemioterapią podczas indukcji i konsolidacji pozwoliło uzyskać CR u pacjentów z obecną mutacją *FLT3-ITD* oraz *FLT3-TKD* odpowiednio w 50% i 38% przypadków [17]. Dopiero wprowadzenie do leczenia nowo rozpoznanej AML midostauryny wraz ze standardową chemioterapią (w grupie 360

pacjentów do 60. rz.), w porównaniu z grupą leczoną chemioterapią z placebo, po raz pierwszy od wielu lat spowodowało istotne statystycznie wydłużenie EFS (mediana 8,2 vs. 3 miesiąca, współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,78;  $p = 0,002$ ) oraz OS (mediana OS 74,7 vs. 25,6 miesięcy; HR 0,78;  $p = 0,009$ ). Stosunek 4-letniego przeżycia w badanych grupach wynosił 51,4% do 44,3% na korzyść grupy przyjmującej badany lek. Odsetek CR był wyższy u pacjentów przyjmujących midostaurynę, nie wykazano jednak istotności statystycznej. W analizie *post-hoc* wśród wszystkich raportowanych CR w ciągu 30 dni od zakończenia interwencji stosunek ten wynosił 68% w porównaniu z 59% ( $p = 0,04$ ) [18]. Ograniczony dostęp midostauryny w Polsce, ze względu na brak refundacji leku, skutkuje opóźnieniem jego włączenia oraz niewystarczającym doświadczeniem ośrodków hematologicznych w jego stosowaniu. Może się to przekładać na efekty prowadzonego leczenia oraz głębokość uzyskiwanych odpowiedzi. W obu zaprezentowanych przypadkach midostaurynę podano w połączeniu z wysokimi dawkami cytarabiny, gdyż na etapie leczenia indukującego lek ten był niedostępny. Jednak pomimo tego zastosowanie leczenia skojarzonego pozwoliło na uzyskanie remisji (przypadek 1.) oraz negatywizację MRD (przypadek 2.).

W przypadku wznowy oraz pierwotnie odpornej choroby nie ma wyznaczonego jednego standardu postępowania, a leczenie tej grupy pacjentów pozostaje ogromnym wyzwaniem. Rekrutacja w badaniach klinicznych powinna być priorytetowa. Skuteczność midostauryny w grupie pacjentów z R/R AML nie została potwierdzona [4]. Zastosowanie lestaurtinibu u chorych opornych nie wykazało poprawy w stosunku do uzyskiwanych odpowiedzi czy dłuższego OS [12]. W fazie I próby klinicznej przeprowadzonej u pacjentów z R/R AML z zastosowaniem sunitinibu wykazano jedynie krótkotrwałą odpowiedź częściową [19]. W badaniu QuANTUM-R przeżycie pacjentów w grupie leczonej quizartinibem było podobne do przeżycia pacjentów otrzymujących chemioterapię ratunkową, natomiast toksyczność leczenia okazała się nieakceptowalna [20]. Nadzieje rozbudziły wyniki badania ADMIRAL, w którym zastosowanie gilteritinibu w porównaniu z placebo skutkowało wydłużeniem OS (odpowiednio 9,3 vs. 5,6 miesiąca) oraz wyższym odsetkiem uzyskiwanych CR i CRi (odpowiednio 35% vs. 15,3%) [21]. Również odsetek pacjentów zakwalifikowanych do allo-SCT był wyższy w grupie leczonej gilteritinibem. Badanie to stało się podstawą do rejestracji w 2019 roku gilteritinibu w monoterapii w leczeniu R/R

AML z mutacją *FLT3* [21]. Istnieją także dowody potwierdzające skuteczność leczenia inhibitorami kinazy *FLT3* drugiej generacji u pacjentów leczonych uprzednio midostauryną lub sorafenibem [22]. Zasadność zastosowania gilteritinibu w leczeniu chemoopornego nawrotu AML *FLT3* dowodzi zaprezentowany przypadek pierwszej chorej leczonej uprzednio midostauryną. Niestety gilteritinib pozostaje wciąż niedostępny dla polskich pacjentów ze względu na brak refundacji. Badania kliniczne z użyciem gilteritinibu w indukcji, terapii konsolidującej oraz podtrzymaniu po allo-SCT są w toku.

Prawdopodobieństwo uzyskania ponownej CR u pacjentów R/R AML *FLT3-ITD* po leczeniu konwencjonalnym jest niskie, a odpowiedzi są krótkotrwałe [23]. Dlatego kluczowe jest kwalifikowanie chorych do zabiegu allo-SCT, jako jedynej metody pozwalającej na trwałe wydłużenie przeżycia. Jednakże odsetek wznów po allo-SCT pozostaje wysoki. Obecna MRD przed procedurą transplantacji jest wymieniana jako jedna z przyczyn jej niepowodzenia. W świetle nowych badań istotne wydaje się rozważenie leczenia podtrzymującego po allo-SCT, a decyzja ta powinna być podjęta na przykład na podstawie statusu MRD przed allo-SCT. W badaniu II fazy RADIUS dodanie midostauryny w podtrzymaniu u pacjentów po allo-SCT zmniejszało ryzyko nawrotu w ciągu 18 miesięcy od przeszczepienia o 46%, jednakże bezpieczeństwo takiego leczenia nie zostało jeszcze potwierdzone [24]. Natomiast w badaniu II i III fazy z użyciem sorafenibu po allo-SCT w podtrzymaniu udowodniono zmniejszenie ryzyka nawrotu i zgonu w porównaniu z grupą kontrolną [25, 26]. Na podstawie powyższych wyników badań w drugim zaprezentowanym przypadku zasadnym wydaje się wdrożenie leczenia podtrzymującego inhibitorem kinazy *FLT3* w celu obniżenia ryzyka wznowy. Jednakże terapia ta wciąż nie jest zarejestrowana ani refundowana w tym wskazaniu.

Podsumowując, leczenie celowane midostauryną w połączeniu z chemioterapią AML z mutacją *FLT3* stało się aktualnie obowiązującym standardem, jednakże poważnym problemem pozostaje częstość nawrotów choroby. Dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań dotyczących zastosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych oraz prób leczenia skojarzonego.

## Piśmiennictwo

1. 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/).
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2> (March 1, 2021).
3. Parcels BW, Ikeda AK, Simms-Waldrup T, et al. FMS-like tyrosine kinase 3 in normal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Stem Cells*. 2006; 24(5): 1174–1184, doi: [10.1634/stemcells.2005-0519](https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0519), indexed in Pubmed: [16410383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16410383/).
4. Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol*. 2010; 28(28): 4339–4345, doi: [10.1200/JCO.2010.28.9678](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.9678), indexed in Pubmed: [20733134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733134/).
5. 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/).
6. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. German-Austrian AML Study Group. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with -ITD. *Blood*. 2019; 133(8): 840–851, doi: [10.1182/blood-2018-08-869453](https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453), indexed in Pubmed: [30563875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30563875/).
7. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia (Version 2.2021). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) (March 02, 2021).
8. 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/).
9. Shih LY, Huang CF, Wu JH, et al. Internal tandem duplication of FLT3 in relapsed acute myeloid leukemia: a comparative analysis of bone marrow samples from 108 adult patients at diagnosis and relapse. *Blood*. 2002; 100(7): 2387–2392, doi: [10.1182/blood-2002-01-0195](https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0195), indexed in Pubmed: [12239146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12239146/).
10. Schetelig J, Rollig C, Kayser S, et al. Validation of the ELN 2017 Classification for AML with intermediate risk cytogenetics with or without NPM1-mutations and high or low ratio FLT3-ITDs. *Blood*. 2017(130): 2694.
11. Lin TL, Williams T, He J, et al. Rates of complete diagnostic testing for patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2015; 4(4): 519–522, doi: [10.1002/cam4.406](https://doi.org/10.1002/cam4.406), indexed in Pubmed: [25620650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25620650/).
12. 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/).
13. 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/).
14. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. German-Austrian AML Study Group. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014; 124(23): 3441–3449, doi: [10.1182/blood-2014-05-578070](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578070), indexed in Pubmed: [25270908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270908/).
15. Herzig JK, Rucker F, Schmalbrock L, et al. Next-generation sequencing (NGS)-based measurable residual disease (MRD) moni-

- toring in acute myeloid leukemia with FLT3 internal tandem duplication (FLT3-ITD+ AML) treated with additional midostaurin. *Blood*. 2020; 136(Supplement 1): 21–22, doi: [10.1182/blood-2020-137568](https://doi.org/10.1182/blood-2020-137568).
16. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Study Alliance Leukaemia. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(16): 1691–1699, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00362-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00362-9), indexed in Pubmed: 26549589.
  17. Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, et al. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol*. 2015; 169(5): 694–700, doi: [10.1111/bjh.13353](https://doi.org/10.1111/bjh.13353), indexed in Pubmed: 25818407.
  18. 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.
  19. Fiedler W, Serve H, Döhner H, et al. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood*. 2005; 105(3): 986–993, doi: [10.1182/blood-2004-05-1846](https://doi.org/10.1182/blood-2004-05-1846), indexed in Pubmed: 15459012.
  20. Cortes JE, 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. *Lancet Oncol*. 2019; 20(7): 984–997, doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30150-0), indexed in Pubmed: 31175001.
  21. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019; 381(18): 1728–1740, doi: [10.1056/NEJMoa1902688](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688), indexed in Pubmed: 31665578.
  22. Perl AE, Altman J, Hosono N, et al. Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib. *Blood*. 2020; 136(Suppl 1): 22–23, doi: [10.1182/blood-2020-136395](https://doi.org/10.1182/blood-2020-136395).
  23. Schlenk RF, Frech P, Weber D, et al. the German-Austrian AMLSG. Impact of pretreatment characteristics and salvage strategy on outcome in patients with relapsed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2017; 31(5): 1217–1220, doi: [10.1038/leu.2017.22](https://doi.org/10.1038/leu.2017.22), indexed in Pubmed: 28096533.
  24. Maziarz RT, Patnaik M, Scott B, et al. Radius: a phase 2 randomized trial investigating standard of care ± midostaurin after allogeneic stem cell transplant in FLT3-ITD-mutated AML. *Blood*. 2018; 132(Suppl 1): 662–662, doi: [10.1182/blood-2018-99-113582](https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-113582).
  25. Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with 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.
  26. Xuan Li, Wang Yu, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(9): 1201–1212, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30455-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30455-1), indexed in Pubmed: 32791048.