

Leczenie chorej na ostrą białaczkę szpikową z obecnością mutacji *FLT3-ITD*

Treatment of a patient with acute myeloid leukemia with *FLT3-ITD* mutation

Katarzyna Jerzmanowska, Agnieszka Pluta

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa (OBS) jest agresywną, nowotworową chorobą szpiku kostnego charakteryzującą się nieefektywną hematopoezą. Chorobę tę cechuje niezwykła różnorodność cytogenetyczno-molekularna, co przekłada się na dobór terapii oraz odsetek odpowiedzi na chemioterapię i przeżycie pacjentów. Jednym z częstszych zaburzeń genetycznych obserwowanych u chorych na OBS jest mutacja w genie kinazy tyrozynowej 3 typu FMS (*FLT3*). W poniższym artykule przedstawiono opis przypadku chorej z OBS z mutacją *FLT3-ITD* poddanej standardowemu leczeniu indukująco-konsolidującemu w połączeniu z midostauryną.

Słowa kluczowe: OBS, *FLT3*, midostauryna

Hematologia 2021; 1, supl. D: D22–D27

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive myeloid malignancy characterised by ineffective haematopoiesis. A hallmark of AML is an unusual cytogenetical and molecular diversity, which define the treatment and has a huge impact on the patient's treatment response and overall survival. Mutations most commonly detected in AML are the one in FMS-like tyrosine kinase 3 gene (*FLT3*). We hereby present a case report of a patient with AML with *FLT3-ITD* mutation treated with standard induction and consolidation chemotherapy combined with midostaurin.

Key words: AML, *FLT3*, midostaurin

Hematologia 2021; 1, supl. D: D22–D27

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (OBS) jest agresywną, nowotworową chorobą szpiku kostnego, cechującą się nieprawidłową proliferacją białaczkowych komórek progenitorowych, prowadzącą do wyparcia prawidłowej hematopoezy. Choroba ta jest jednostką niejednorodną, charakteryzuje się heterogennością prezentowanych zaburzeń klinicznych, morfologicznych i genetycznych [1, 2]. Zachorowalność na OBS wynosi 4 przypadki na

100 000 mieszkańców na rok, niemniej częstość występowania rośnie wraz z wiekiem pacjentów, a mediana wieku w momencie diagnozy to około 67 lat [3]. Rozpoznanie OBS oparte jest na badaniach cytologicznych krwi obwodowej i szpiku kostnego wraz z badaniami immunofenotypowymi i genetycznymi. Przez ponad trzy dekady karyotyp obok wykładników masy guza był jednym z najważniejszych czynników prognostycznych. W ciągu ostatnich kilkunastu lat pogłębienie wiedzy na temat biologii OBS przyczyniło się do poznania

Adres do korespondencji: Agnieszka Pluta, Klinika Hematologii UM w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, tel. +48 42 689 51 94, e-mail: agnieszka.pluta@op.pl

Tabela 1. Stratyfikacja ryzyka nawrotu choroby na podstawie zaburzeń cytogenetyczno-molekularnych według ELN 2017 [6]**Table 1.** The stratification of the relapse risk by genetics abnormalities — according to ELN 2017 [6]

Grupa ryzyka	Zaburzenia cytogenetyczno-molekularne
Korzystne	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutacja NPM1 bez FLT3-ITD lub FLT3-ITD ^{niski} Mutacja bialleliczna CEBPA
Pośrednie	Zmutowane NPM1 i FLT3-ITD ^{wysoki} Prawidłowy NPM1 i brak FLT3-ITD lub FLT3-ITD ^{niski} (bez zmian niekorzystnego ryzyka genetycznego) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Zmiany cytogenetyczne niewymienione w rokowaniu korzystnym i niekorzystnym
Niekorzystne	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); rearanżacje KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) -5 lub del(5q); -7; -17/abn(17p) Kariotyp złożony lub kariotyp monosomalny Prawidłowy NPM1 i FLT3-ITD ^{wysoki} Mutacja RUNX1 Mutacja ASXL1 Mutacja TP53

FLT3-ITD^{wysoki} i FLT3-ITD^{niski} — stosunek alleli FLT3-ITD/FLT3 normalny $\geq 0,5$ określony jest jako „wysoki”, $< 0,5$ jako „niski”

nowych, genetycznych czynników wpływających na rokowanie u chorych na OBS [4]. Przełożyło się to na powstanie zmodyfikowanych skal prognostycznych, które opierają się na analizach zaburzeń cytogenetyczno-molekularnych [5]. W ramach *European LeukemiaNet* (ELN) w 2010 roku stworzono, a następnie w 2017 roku zaktualizowano cytogenetyczno-molekularne grupy rokownicze chorych na OBS [6]. Pacjenci zostają przydzieleni do trzech grup ryzyka: korzystnego, pośredniego i niekorzystnego, co przekłada się na odsetek odpowiedzi na leczenie indukujące oraz przeżycie chorych (tab. 1) [6]. Jednym z kryteriów przynależności do odpowiedniej grupy rokowniczej są zaburzenia w genie kinazy tyrozynowej 3 typu FMS (*FLT3, fms-like tyrosine kinase 3*) [6].

FLT3 należy do III klasy receptorowych kinaz tyrozynowych razem z kinazą KIT, FMS i PDGFR [7–9]. Receptory te wykazują aktywność kinazy

tyrozynowej, a ich aktywacja jest niezbędna na wczesnych etapach hematopoezy [7–9]. W prawidłowych komórkach hematopoetycznych aktywacja tego receptora inicjuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych regulujących proliferację i różnicowanie komórek. W komórkach nowotworowych w wyniku mutacji w genie *FLT3* dochodzi do stałej aktywacji kinazy tyrozynowej, co promuje niekontrolowane namnażanie komórek [7–9]. U chorych na OBS najczęściej występują dwa typy mutacji genu kodującego receptor FLT3, jest to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, *internal tandem duplication*), która występuje we fragmencie genu kodującym domenę okołobłonową receptora, oraz mutacje punktowe, delecje i insercje w kodonie D835 domeny kinazowej (TKD, *tyrosine kinase domain*). Mutacje *FLT3-ITD* i *FLT3-TKD* obserwuje się odpowiednio u około 20% i 10% chorych na OBS z prawidłowym kariotypem [10–12]. W obrazie klinicznym anomalie genu *FLT3-ITD* wpływają niekorzystnie na rokowanie, ponieważ kojarzone są z wyjściowo dużą masą guza, częstszymi nawrotami, krótszym okresem przeżycia oraz bardziej agresywnym przebiegiem szczególnie u młodych chorych na OBS [13–15]. Zupełnie inaczej prezentują się mutacje *FLT3-TKD*, które najpewniej nie wiążą się z tak niekorzystnymi prognozami, jak *FLT3-ITD* [16, 17].

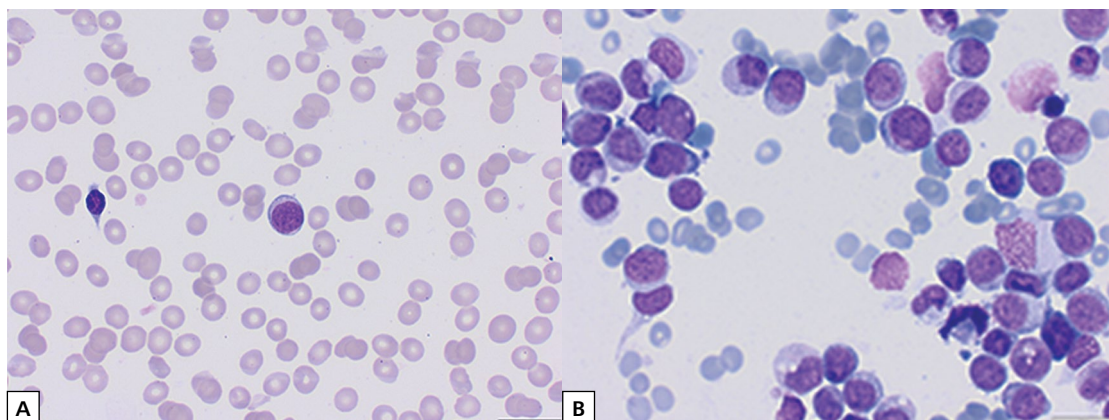
W niniejszym opisie przedstawiono przypadek młodej kobiety z OBS z prawidłowym kariotypem oraz wewnętrzną tandemową duplikacją w genie *FLT3* i mutacją NPM1.

Opis przypadku

W lutym 2020 roku 42-letnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu dalszej diagnostyki pancytopenii. Dotychczas nie była leczona z powodu chorób przewlekłych. W wywiadzie infekcja górnych dróg oddechowych od około 3 tygodni przed hospitalizacją, bez poprawy po zastosowanej doustnej antybiotykoterapii.

Przy przyjęciu chora w stanie ogólnym średnim, stabilnym. Zgłaszała występowanie trudności w przełykaniu. W badaniu przedmiotowym obserwowano powiększenie lewego migdałka gardłowego. W konsultacji laryngologicznej stwierdzono nacieki zapalny — prawdopodobnie na tle infekcyjnym.

W morfologii krwi obwodowej stwierdzono ciężką niedokrwistość makrocytarną, normochromiczną (hemoglobina 7,9 g/dl, MCV 105 fl, MCHC 34,3 g/dl), łagodną leukopenię (krwinki białe 3,12 G/l), umiarkowaną trombocytopenię (płytki krwi 36 G/l). Rozmaz krwi obwodowej ukazał 34% mieloblastów,



Rycina 1. Obraz cytologiczny krwi obwodowej (A) i szpiku kostnego (B) chorej w momencie rozpoznania; barwienie: hematoksylina–eozyna, powiększenie 31,5 ×

Figure 1. A peripheral blood smear (A) and a bone marrow smear (B) of the patient at the moment of diagnosis; hematoxylin and eosin stain, 31.5 × magnification

2% promielocytów, 1% neutrofilii pałeczkowatych, 18% neutrofilii podzielonych, 1% eozynofili, 41% limfocytów oraz 3% monocytów. W badaniu cytomorfologicznym szpiku stwierdzono 58% mieloblastów, nie uwidoczniiono cech dysplazji (ryc. 1A, B). W ocenie immunofenotypowej za pomocą cytofluorometrii przepływowej stwierdzono ekspresję antygenów: CD13 (83,6%), CD31 (99,2%), CD33 (92%), CD117 (81,3%), CD38 (98,9%), HLA-DR (57,1%).

Badania laboratoryjne wykazały prawidłową funkcję nerek (kreatynina 0,64 mg/dl, mocznik 24,5 mg/dl, kwas moczowy 2,9 mg/dl, potas 3,7 mmol/l, sód 138 mmol/l), niewielkie zaburzenia pracy komórek wątrobowych (bilirubina całkowita 0,34 mg/dl, ALT 59 U/l, AST 49 U/l), podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH 681 U/l), hiperferrytynemię (2315 ng/ml) oraz podwyższone wartości białka C-reaktywnego ([CRP, *C-reactive protein*] 286,7 mg/l). Wykluczono infekcje wirusami zapalenia wątroby typu B (antygen HBs niereaktywne), zapalenia wątroby typu C (przeciwciała przeciwko HCV niereaktywne), ludzkim wirusem niedoboru odporności (antygen/przeciwciała HIV niereaktywne), wirusem Epsteina-Barr (przeciwciała anty-EBV IgM niereaktywne, anty-EBV IgG reaktywne) oraz cytomegalowirusem (przeciwciała anty-CMV IgM niereaktywne, anty-CMV IgG reaktywne).

Na podstawie wykonanych badań cytogenetyczno-molekularnych szpiku kostnego stwierdzono prawidłowy kariotyp żeński (46,XX) wraz ze współistnieniem FLT3-ITD i mutacji NPM1 oraz WT1. Odsetek zmutowanego genu *FLT3* do dzikiego wynosił 0,15 (AR, *allelic ratio*). Nie wy-

kryto natomiast BCR-ABL1, podobnie jak AML1-ETO, CBFbeta-MYH11, MLL-PTD. Zgodnie z klasyfikacją ELN z 2017 roku chorą zakwalifikowano do grupy niskiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.

Przed podjęciem decyzji o intensywnej chemioterapii włączono szerokowidmową antybiotykoterapię ceftazydymem, wankomycyną oraz metronidazolem, uzyskując poprawę stanu ogólnego chorej.

Pacjentka została zakwalifikowana do intensywnej chemioterapii w ramach badania Polskiej Grupy Leczenia Białaczek Dorosłych (PALG), AML1/2016 i otrzymała leczenie indukujące według schematu DAC (daunorubicyna: 60 mg/m², *i.v.*, dni 1–3; cytarabina: 200 mg/m², *i.v.*, dni 1–7; kładrybina: 5 mg/m², *i.v.*, dni 1–5). Okres aplazji polekowej z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC, *absolute neutrophil count*) poniżej 500 g/l trwał 14 dni. Aplazja była powikłana stanami gorączkowymi z bakterią *Enterobacter cloacae* ESBL (+) leczoną meropenemem. Ponadto w trakcie aplazji polekowej pojawiły się dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej z nasiloną biegunką. Wyniki badań bakteriologicznych kału, toksyny A i B *Clostridioides difficile* oraz grzybów były negatywne. Na podstawie obrazu klinicznego oraz tomografii komputerowej jamy brzusznej rozpoznano neutropeniczne zapalenie jelit. Po wdrożeniu szerokowidmowej antybiotykoterapii, granulocytarnego czynnika wzrostu oraz leczenia przeciwbólowego i rozkurczowego uzyskano stopniową poprawę stanu ogólnego chorej. Podczas pobytu pacjentka wymagała przetoczenia 12 jednostek koncentratu

krwinek czerwonych i 8 opakowań koncentratu krwinek płytkowych. Hospitalizacja w trakcie leczenia indukującego trwała 33 dni. Ocena szpiku po zakończeniu leczenia indukującego wykazała całkowitą remisję z ujemną chorobą resztkową ocenianą metodą immunofenotypową.

Podczas kolejnego pobytu podano pierwszy cykl konsolidujący remisję według schematu HDARA-C + midostauryna (cytarabina: 2000 mg/m², *i.v.*, dni 1, 3, 5; midostauryna: 2 × 50 mg co 12 godz., *p.o.*, dni: 8–21). Okres aplazji polekowej z ANC poniżej 500 g/l trwał 16 dni i powikłany był stanami gorączkowymi do 40°C z bakteriami *Enterobacter cloacae* ESBL (+). Po zastosowaniu antybiotykoterapii z meropenemem uzyskano regresję wykładników stanu zapalnego z poprawą stanu ogólnego chorej. Ponadto pojawiły się bóle głowy podczas stosowania preparatu midostauryny. Kontrolowano ciśnienie tętnicze, które przez cały okres terapii było prawidłowe. Dolegliwości ustąpiły po zakończeniu terapii. Podczas pobytu pacjentka wymagała przetoczenia trzech jednostek koncentratu krwinek czerwonych i czterech opakowań koncentratu krwinek płytkowych.

Drugi cykl konsolidujący według schematu HDARA-C + midostauryna przebiegł bez powikłań infekcyjnych. Okres aplazji polekowej z ANC poniżej 500 g/l trwał 20 dni. Po włączeniu midostauryny ponownie obserwowano pojawienie się uporczywych bólów głowy. Poprawa następowała po przyjęciu paracetamolu. Podczas hospitalizacji chora wymagała przetoczenia dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz trzech opakowań koncentratu krwinek płytkowych.

Trzeci cykl konsolidujący według schematu HDARA-C + midostauryna podano bez odstępstw. Okres aplazji polekowej z ANC poniżej 500 g/l trwał 20 dni. W tym okresie obserwowano stany gorączkowe do 40°C i silne dolegliwości bólowe gardła, wartości CRP wzrosły do 324 mg/l. W wykonanym posiewie z wymazu z gardła stwierdzono *Pseudomonas aeruginosa*, szczep oporny na karbapenemy, wytwarzający karbapenemazy (MBL, metallo-β-lactamases). Po wdrożeniu szerokowidmowej antybiotykoterapii z kolistyną i linezolidem uzyskano normalizację temperatury oraz ustąpienie dolegliwości bólowych gardła i spadek wykładników stanu zapalnego. Dodatkowo przyjmowaniu midostauryny towarzyszyły bóle głowy. Pacjentka wymagała przetoczenia dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz pięciu opakowań koncentratu krwinek płytkowych.

Pacjentka pozostaje pod obserwacją poradni hematologicznej w Łodzi. Została zakwalifikowana

do allogenicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego i oczekuje na przeszczepienie. Jako postępowanie pomostowe do transplantacji otrzymała leczenie podtrzymujące midostauryną w dawce 50 mg 2 razy dziennie w cyklach 28-dniowych. W trakcie tego leczenia chora również zgłaszała bóle głowy, które ustępowały po podaniu paracetamolu. Początkowo objawowi temu towarzyszył łagodny wzrost ciśnienia tętniczego, który ustąpił samoistnie po kilku pierwszych dniach stosowania midostauryny.

Podczas ostatniej wizyty w poradni hematologicznej w grudniu 2020 roku była w całkowitej remisji i kontynuowała leczenie podtrzymujące.

Dyskusja

W przedstawianym opisie przypadku opisano leczenie chorej na OBS z grupy niskiego rokowania cytogenetyczno-molekularnego według ELN 2017. U pacjentki zastosowano intensywną chemioterapię połączoną z inhibitorem kinazy tyrozynowej — midostauryną.

Mutacje *FLT3* należą do najczęstszych zmian genetycznych identyfikowanych w OBS i pojawiają się u 20–30% chorych z nowo rozpoznaną chorobą [15, 18]. W zależności od ilości transkryptu zmutowanego do dzikiego (AR) zmienia się rokowanie chorych [19]. Niemniej niezależnie od wartości AR każdy chory z obecnością mutacji *FLT3-ITD* lub *FLT3-TKD* kwalifikuje się do leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej i odnosi korzyści z takiego postępowania [20].

Rozpoznanie OBS z prawidłowym kariotypem z obecnością mutacji *FLT3* z AR poniżej 0,5 z jednoczesną mutacją w genie *NPM1* kwalifikuje chorych do grupy niskiego ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według ELN 2017 i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [6, 21].

W takiej sytuacji klinicznej zgodnie z wytycznymi ELN czy NCCN należy zastosować standardowe leczenie indukujące daunorubicyną i arabinozydem cytozyny w połączeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej, midostauryną, a po uzyskaniu remisji choroby w leczeniu konsolidującym wysokie dawki arabinozydu cytozyny również w połączeniu z midostauryną [6]. Po osiągnięciu remisji pacjent powinien być kwalifikowany do allogenicznej transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych [6, 20]. W oczekiwaniu na leczenie transplantacyjne należy rozważyć leczenie podtrzymujące midostauryną jako postępowanie pomostowe w celu utrzymania chorego w najlepszej odpowiedzi do czasu przeszczepienia [6, 21].

Obecnie w Polsce nie jest dostępne w sposób standardowy leczenie inhibitorami kinazy FLT3 u chorych na OBS. Jest ono możliwe dopiero od momentu leczenia konsolidującego, z uwagi na procedury, które trzeba przeprowadzić, aby lek był dostępny dla danego chorego. Ze względu na obecność wspomnianej mutacji u pacjentki zastosowano leczenie indukujące daunorubicyną z arabinozydem cytozyny w skojarzeniu z kladrybiną (DAC), uzyskując całkowitą remisję. W badaniu PALG [14, 22], oceniającym skuteczność leczenia indukującego DA vs. DAC vs. DAF (DA + fludarabina) wykazano, że skojarzenie kladrybiny ze standardowym leczeniem indukującym DA przekłada się na porównywalny odsetek odpowiedzi w grupie chorych z mutacją *FLT3-ITD* oraz bez niej [2, 14, 22]. Podobnie Pluta i wsp. w badaniu oceniającym intensyfikację leczenia indukującego z zastosowaniem indukcji DAC opartym na wczesnej ocenie blastozy w szpiku kostnym nie wykazali negatywnego wpływu mutacji *FLT3-ITD* na odsetek odpowiedzi i całkowite przeżycie [2]. Natomiast Boisel i wsp. wykazali, że niekorzystny efekt ekspresji FLT3-ITD może być przełamany wysokimi dawkami arabinozydu cytarabiny zastosowanymi w leczeniu indukującym [23]. Leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej wydaje się najlepszą opcją dla chorych z zaburzeniami w genie *FLT3*, niemniej, jeśli lek nie jest dostępny, to można dobrać leczenie, które przełamuje niekorzystny efekt mutacji *FLT3*.

W badaniu rejestracyjnym midostauryny Stone i wsp. wykazali, że lek ten jest dobrze tolerowany przez chorych, a działania niepożądane zgłaszane podczas terapii są typowe dla tych obserwowanych podczas intensywnej chemioterapii OBS [20, 24]. Badanie prowadzono w sposób randomizowany z randomizacją 1 : 1 do grupy standardowego leczenia indukująco-konsolidującego w połączeniu z midostauryną (n = 360) lub do grupy przyjmującej placebo (n = 357) [20]. Występowanie ciężkich działań niepożądanych było podobne w obydwu kohortach [20]. Zgłaszane powikłania podzielono na hematologiczne i niehematologiczne. W grupie przyjmującej midostaurynę do najczęściej opisywanych hematologicznych działań niepożądanych należały trombocytopenia (97%), neutropenia (95%), anemia (93%), leukopenia (26%) i limfopenia (19%). Czas trwania aplazji linii czerwokrwinkowej był istotnie dłuższy w grupie leczonej midostauryną (p = 0,03), pozostałe zaburzenia hematopoezy były porównywalne w obydwu grupach [20].

Spośród powikłań niehematologicznych w grupie leczonej midostauryną najczęściej występowały gorączka neutropeniczna (82%), infekcje (52%),

biegunka (16%), hipokaliemia (14%), wysypka bądź złuszczone zapalenie skóry (14%), dolegliwości bólowe (13%), przemijająca toksyczność wątrobowa (13%), osłabienie (9%), nudności (6%), hiponatremia (9%), hiperbilirubinemia (7%), zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (6%), hipofosfatemia (5%) i hipokalcemia (7%) [20]. Toksyczność niehematologiczna w obu grupach nie różniła się istotnie.

W opisywanym przypadku obserwowano uporczywe bóle głowy, silnie związane z każdorazowym podaniem midostauryny. Wykazywały one wrażliwość na acetaminofen. Bóle głowy w badaniu rejestracyjnym występowały u 11,5% pacjentów przyjmujących midostaurynę i u takiego samego odsetka z grupy przyjmującej placebo [25]. Nie są one częstym powikłaniem opisywanym w piśmiennictwie [20, 25]. Biorąc pod uwagę korzyści płynące z terapii midostauryną, leczenie było kontynuowane zarówno w ośrodku autorów, jak i u chorych leczonych w ramach badania RATIFY [20].

Podsumowanie

Zastosowanie midostauryny u chorych na OBS w leczeniu indukująco-konsolidującym przyczynia się do optymalizacji odpowiedzi hematologicznej. Celem kontynuacji stosowania midostauryny w terapii podtrzymującej jest utrzymanie optymalnej odpowiedzi do czasu transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Piśmiennictwo

1. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005; 106(12): 3740–3746, doi: [10.1182/blood-2005-05-2164](https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2164), indexed in Pubmed: [16051734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16051734/).
2. Pluta A, Robak T, Brzozowski K, et al. Early induction intensification with cladribine, cytarabine, and mitoxantrone (CLAM) in AML patients treated with the DAC induction regimen: a prospective, non-randomized, phase II study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(3): 588–603, doi: [10.1080/10428194.2019.1678151](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1678151), indexed in Pubmed: [31661339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661339/).
3. Cancer stat facts: leukemia — acute myeloid leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> (March 23, 2021).
4. Wierzbowska A. Postępy w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dorosłych. *Acta Haematol Pol*. 2008; 39(4): 639–650.
5. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115(3): 453–474, doi: [10.1182/blood-2009-07-235358](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-235358), indexed in Pubmed: [19880497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19880497/).
6. 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.
7. Rosnet O, Mattei MG, Marchetto S, et al. Isolation and chromosomal localization of a novel FMS-like tyrosine kinase gene. *Genomics*. 1991; 9(2): 380–385, doi: [10.1016/0888-7543\(91\)90270-o](https://doi.org/10.1016/0888-7543(91)90270-o), indexed in Pubmed: 2004790.
 8. Rosnet O, Schiff C, Pébusque MJ, et al. Human FLT3/FLK2 gene: cDNA cloning and expression in hematopoietic cells. *Blood*. 1993; 82(4): 1110–1119, indexed in Pubmed: 8394751.
 9. Lemmon MA, Schlessinger J, Schlessinger J, et al. Nuclear signaling by receptor tyrosine kinases: the first robin of spring. *Cell*. 2006; 127(1): 45–48, doi: [10.1016/j.cell.2006.09.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.013), indexed in Pubmed: 17018275.
 10. Kiyoi H, Naoe T. Biology, clinical relevance, and molecularly targeted therapy in acute leukemia with FLT3 mutation. *Int J Hematol*. 2006; 83(4): 301–308, doi: [10.1532/IJH97.06071](https://doi.org/10.1532/IJH97.06071), indexed in Pubmed: 16757428.
 11. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014; 28(8): 1586–1595, doi: [10.1038/leu.2014.55](https://doi.org/10.1038/leu.2014.55), indexed in Pubmed: 24487413.
 12. Ley TJ, Miller C, Ding Li, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 368(22): 2059–2074, doi: [10.1056/NEJMoa1301689](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301689), indexed in Pubmed: 23634996.
 13. Zmorzyński S, Koczkodaj D, Michalak M, et al. Badanie wewnątrzrandemowej duplikacji genu FLT3 u chorych z ostrą białaczką szpikową. *Acta Haematol Pol*. 2012; 43(2): 229–233, doi: [10.1016/s0001-5814\(12\)33011-9](https://doi.org/10.1016/s0001-5814(12)33011-9).
 14. Libura M, Giebel S, Piatkowska-Jakubas B, et al. Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients. *Blood*. 2016; 127(3): 360–362, doi: [10.1182/blood-2015-08-662130](https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-662130), indexed in Pubmed: 26567156.
 15. Wang ES. Beyond midostaurin: Which are the most promising FLT3 inhibitors in AML? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019; 32(4): 101103, doi: [10.1016/j.beha.2019.101103](https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.101103), indexed in Pubmed: 31779982.
 16. Mead AJ, Linch DC, Hills RK, et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 110(4): 1262–1270, doi: [10.1182/blood-2006-04-015826](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-015826), indexed in Pubmed: 17456725.
 17. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, et al. FLT3 D835/1836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. *Blood*. 2008; 111(3): 1552–1559, doi: [10.1182/blood-2007-08-107946](https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-107946), indexed in Pubmed: 17940205.
 18. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick 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.
 19. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res*. 2001; 61(19): 7233–7239, indexed in Pubmed: 11585760.
 20. 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.
 21. <https://www.nccn.org/> (March 23, 2021).
 22. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20): 2441–2448, doi: [10.1200/JCO.2011.37.1286](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.1286), indexed in Pubmed: 22508825.
 23. Boissel N, Cayuela JM, Preudhomme C, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem repeat in patients with de novo acute myeloid leukemia treated with reinforced courses of chemotherapy. *Leukemia*. 2002; 16(9): 1699–1704, doi: [10.1038/sj.leu.2402622](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402622), indexed in Pubmed: 12200684.
 24. 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.
 25. Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00651261> (March 23, 2021).