



SUPPLEMENTUM

Management diagnostiky a léčby akutní myeloidní leukemie

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

- 4** MUDr. Ladislav Sopko, PhD., MPH
Čo nového v liečbe AML – úvod do problematiky
- 6** MUDr. Ing. Silvia Cingelová, PhD., Mgr. Daniela Klučková, PhD.,
MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA
Úskalia manažmentu *FLT3* pozitívnej AML... zacielené na genetiku
- 15** MUDr. Jan Válka, Ph.D., MUDr. Petr Soukup, MHA
**Dynamika *FLT3* mutací při diagnóze a v relapsu
akutní myeloidní leukemie**
- 20** MUDr. Petr Soukup, MHA, MUDr. Jan Válka, Ph.D.
Stručný souhrn diagnostických principů a terapie AML na ÚHKT
- 25** doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D., MUDr. Veronika Řivnáčová,
MUDr. Ivana Zubatá, Ph.D.
Léčba pacientky s akutní myeloidní leukemií s mutací *FLT3/ITD*
- 28** MUDr. Ivana Tresová, MUDr. Ľudmila Ihnatková, MUDr. Ladislav Sopko, PhD., MPH,
doc. MUDr. Peter Rohoň, PhD., MUDr. Barbora Žiaková, MUDr. Martin Ihnatko,
MUDr. Tomáš Guman, PhD., MBA
Cílená liečba relapsu sekundárnej akútnej myeloblastovej leukémie
- 37** MUDr. Benjamín Víšek
Diferenciační syndrom při léčbě gilteritinibem

Čo nového v liečbe AML – úvod do problematiky

MUDr. Ladislav Sopko, PhD., MPH

Klinika hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je najčastejšou akútnou leukémiou u dospelých a jej výskyt sa zvyšuje s vekom. Aktuálne sa medián veku v čase stanovenia diagnózy v západných krajinách pohybuje medzi 65 a 72 rokmi, v dôsledku čoho je polovica pacientov s novodiagnostikovanou AML staršia ako tento medián (1). Jedná sa o heterogénne ochorenie spôsobené cytogenetickými a genetickými abnormalitami, ktoré sa vyskytujú v myeloidných prekursoroch hromadiacimi sa na mieste svojej produkcie v kostnej dreni, čo sa prejavuje narušenou hematopoézou a s tým spojenými príznakmi.

V roku 2022 došlo k významným zmenám v klasifikácii AML, ktoré reflektujú dôležitosť genetických a molekulárnych charakteristík v určovaní liečby a prognózy. Medzinárodný konsenzuálny klasifikačný systém (ICC) a Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) zaviedli nové klasifikácie, ktoré lepšie zohľadňujú genetické a molekulárne abnormality choroby (2, 3). Medzi

klúčové rozdiely patrí nová kategória myelodysplastického syndrómu (MDS)/AML pri ICC, ktorá umožňuje pacientom s 10 – 19 % blastov zapojiť sa do klinických hodnotení pre MDS alebo AML, zatiaľ čo WHO upravila diagnostické kritériá a význam molekulárnych abnormalít pri klasifikácii ochorenia. Táto „reforma“ klasifikácie AML zvýrazňuje dôležitosť genetických faktorov a posúva paradigmu v diagnostike a liečbe AML.

V ére, keď boli hlavnými piliermi kuratívnych prístupov v liečbe konvenčná chemoterapia, autológna a hlavne alogénna transplantácia krvotvorných buniek, boli pokroky v zlepšovaní výsledkov obmedzené predovšetkým na „mladších“ pacientov, čiže dospelých pacientov mladších ako 60 rokov. S príchodom hypometylačných látok (HMA) sa liečebná stratégia so všeobecne miernymi vedľajšími účinkami stala dostupnou pre starších pacientov, dokonca umožňujú ambulantný manažment. Dlhodobé výsledky po dvoch rokoch však stále ostávali žalostné, pričom

MUDr. Ladislav Sopko, PhD., MPH

Klinika hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, sopko.ladislav@gmail.com

situácia sa významne zmenila v roku 2020 s prídáním inhibítora BCL-2 venetoklaxu do kombinácie s HMA. Po prvýkrát značná časť starších pacientov dosiahla kompletnú remisiu buď s úplným, alebo neúplným zotavením krvného obrazu, a čo je ešte dôležitejšie, priaznivý dlhodobý výsledok (4).

Tento obrovský úspech bol umožnený významnými pokrokmi v sekvenačných tech-

nológiách, ktoré viedli k rýchlemu pokroku v pochopení molekulárnej patogenézy AML s prekladom smerovania do personalizovanej medicíny pre týchto pacientov. Je to ilustrované najmä zavedením cielených liečebných prístupov s inhibítormi FLT3, IDH1/2 a BCL-2 do liečebných schém a protokolov používaných v terapii AML.

LITERATÚRA

1. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(5):487-494.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* [Internet]. 2022;140(11):1200-1228. Available from: <https://ash-pubs.org/blood/article/140/11/1200/485730/International-Consensus-Classification-of-Myeloid>.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(7):617-629.

Úskalia manažmentu *FLT3* pozitívnej AML... zacielené na genetiku

**MUDr. Ing. Silvia Cingelová, PhD.¹, Mgr. Daniela Klučková, PhD.²,
MUDr. Eva Mikušková, PhD., MBA¹**

¹Oddelenie onkohematológie II, Národný onkologický ústav, Bratislava

²Oddelenie lekárskej genetiky, Národný onkologický ústav, Bratislava

Optimálny manažment akútnej myeloidnej leukémie (AML) s mutáciami génu *FLT3* predstavuje výzvu pre klinika. Vyšetrenie *FLT3* statusu pacienta s AML prostredníctvom moderných genetických technológií ako PCR a NGS je kľúčové pre personalizovaný terapeutický prístup v klinickej praxi. V tejto práci predkladáme stručný súhrn súčasných poznatkov o *FLT3* mutovanej AML, s úskaliaми, s ktorými sa môžeme stretnúť pri stanovení presnej diagnózy, zaradení do rizikovej kategórie a sledovaní odpovede na liečbu.

Súčasťou práce je aj schematické znázornenie genetického vyšetrenia *FLT3*-ITD našich pacientov z archívu NOÚ.

Kľúčové slová: akútna myeloidná leukémia, mutácia *FLT3*, genetika.

Pitfalls of management of *FLT3* positive AML... aimed at genetics

Optimal management of acute myeloid leukaemia (AML) with mutations in the *FLT3* gene poses a challenge for the clinician. Analysis of the *FLT3* status of a patient with AML using modern genetic technologies, such as PCR and NGS, is crucial for a personalized therapeutic approach in the clinical practice. The present paper provides a brief summary of the current knowledge on *FLT3*-mutated AML, and also deals with the pitfalls encountered in determining an accurate diagnosis, as well as with allocation to risk category and monitoring of treatment response.

The paper also contains a schematic representation of genetic testing for *FLT3*-ITD of our patients from the National Cancer Institute archive.

Key words: acute myeloid leukaemia, *FLT3* mutation, genetics.

MUDr. Ing. Silvia Cingelová, PhD.

Oddelenie onkohematológie II, Národný onkologický ústav, Bratislava

silvia.cingelova@nou.sk

Úvod

AML je vo svojej podstate heterogénne ochorenie so širokým spektrom chromozómových, molekulovo-genetických, epigenetických a biochemických zmien (1).

V približne 25 – 30 % prípadov pacientov s diagnózou AML sú identifikované mutácie v géne *FLT3* (FMS – like tyrosine kinase 3) (2, 3, 4). Na Slovensku sa pohybuje priemerný záchyt *FLT3* mutácií od 17 – 24,14 % (5, 6).

FLT3 mutácia je typická pre neskoršie obdobie leukemogenézy (7). Mutácie génu *FLT3* sa delia na interné tandemové duplikácie (ITD), ktoré sú prítomné u približne 25 % pacientov, a bodové mutácie v tyrozínkinázovej doméne (TKD), ktoré sa vyskytujú v približne 5 %, nekánónické (zjednodušene – ostatné, zriedkavejšie mutácie) sa vyskytujú v približne 8 % prípadov a ich signifikancia zostáva predmetom klinických štúdií (8). Mutácie *FLT3*-ITD a *FLT3*-TKD sú konštitučne aktivujúce, čo vedie k ligand nezávislej *FLT3* signalizácii a bunkovej proliferácii (3). Znamená to, že dôjde k dimerizácii receptora nezávisle od *FLT3* ligandu (FL). Súvisí to s hyperleukocytózou a nesie vyššie riziko relapsu, horšieho celkového prežívania a prežívania bez udalosti (OS, EFS) (9). *FLT3* mutovaná AML nie je samostatná entita WHO klasifikácie AML, keďže sa nespráva ako rekurentná abnormalita a často sa vyskytuje v kombinácii s mutáciami v ďalších génoch (10).

Vývoj *FLT3* inhibítorov má vplyv na prognostický význam *FLT3* mutácií pri AML (10, 11, 12).

Štruktúra *FLT3*

Gén *FLT3* kóduje tyrozínkinázový receptor typu III, ktorý sa nachádza na chromozóme

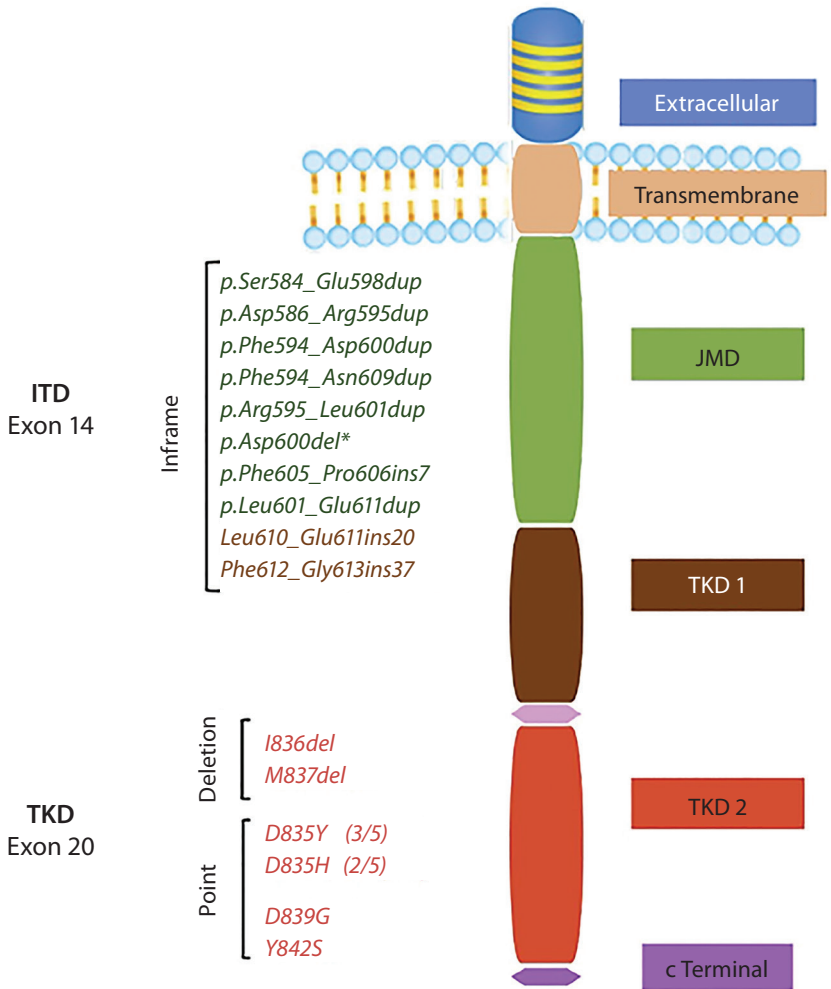
13q12. Tento receptor sa primárne vyskytuje v hematopoetických kmeňových bunkách, včasných myeloidných a lymfoidných progenitorových bunkách. Expresia *FLT3* je redukovaná po ukončení diferenciačného procesu buniek (13). Rodina receptorov tyrozínkináz typu III zahŕňa aj kinázy FMS, KIT a PDGFR, ktoré spolu s *FLT3* receptorom zdieľajú sekvenčné podobnosti (14).

Receptor *FLT3* pozostáva z piatich imunoglobulín-like domén v extracelulárnej oblasti, pričom intracelulárna oblasť je tvorená juxtamembránovou doménou (JM), tyrozínkinázovými doménami 1 a 2 (TKD) a C-terminálnou doménou (15, 16) (Obrázok 1). Po naviazaní *FLT3* ligandu na extracelulárnu doménu *FLT3* receptora dochádza k dimerizácii s ďalším *FLT3* receptorom, čo následne vedie k autofosforylácii na tyrozínových zvyškoch, čím sa spúšťajú signálne dráhy PI3K/AKT, MAPK a JAK2/STAT5, ktoré sú zodpovedné za bunkovú proliferáciu a supresiu apoptózy (17, 18).

Mutácie *FLT3*-ITD a *FLT3*-TKD

Doposiaľ bolo popísaných viac ako tisíc rôznych mutácií *FLT3* receptora (20). Najčastejšie dochádza k inzerčným mutáciám *FLT3*-ITD, ktoré vznikajú *in-frame* duplikáciou kódujúcej sekvencie, čo znamená, že nespôsobujú zmenu čítacieho rámca. Mutácie *FLT3*-ITD môžu mať variabilnú veľkosť od 3 do viac ako 1 000 nukleotidov. Tieto duplikácie vznikajú na rôznych miestach v juxtamembránovej doméne (JMD) receptora, ktorá za normálnych podmienok inhibuje aktiváciu receptora, avšak v prítomnosti mutácie *FLT3*-ITD je tento inhibičný efekt narušený a dochádza ku konštitučnej aktivácii (21).

Obr. 1. Štruktúra FLT3 (19)



Gén FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) kóduje proteín o veľkosti 993 aminokyselín, ktorý pozostáva z funkčných domén: imunoglobulín-like extracelulárnej domény, transmembránovej domény, juxtamembránovej domény (JMD), tyrozínkinázovými doménami 1 a 2 (TKD) a C-terminálnej domény. Mutácie FLT3-ITD sa najčastejšie vyskytujú v JMD (zelená), avšak boli identifikované aj mutácie zasahujúce TKD1 (hnedá). *Mutácia *p.Asp600del* sa rovnako nachádza v JMD, avšak nie je považovaná za ITD, keďže nedochádza k duplikácii nukleotidov. Mutácie FLT3-TKD sú lokalizované v TKD2 a väčšina z nich sú bodové zámény, avšak boli identifikované aj aktivačné mutácie spôsobené deléciou.

FLT3-TKD sú bodové mutácie nachádzajúce sa v aktivačnej slučke v tyrozínkinázovej doméne 2 (TKD2) receptora, ktorá má za úlohu stabilizovať aktívnu kinázovú konformáciu a vplyvom mutácie taktiež dochádza ku konštitučnej kinázovej aktivácii (22, 23, 24).

Najčastejšia bodová mutácia *FLT3*-TKD je D835X, ktorá má mnoho substitučných variantov (D835Y, D835V, D835H, D835E, D835N). Okrem týchto mutácií boli identifikované aj menej časté mutácie *FLT3* (N676K, Y842C, N841I, N841K, K663Q, S451F, Y572C, V592G, R834Q, V592A, V579A, F594L a F590GY591D), pričom všetky majú za následok konštitučnú aktiváciu *FLT3* receptora (20).

FLT3 mutácie sa často vyskytujú v kombinácii s mutáciami v ďalších génoch, najčastejšie sú identifikované s mutáciou v géne *NPM1*, a to až v 50–60 % prípadov. Medzi ďalšie často mutované gény spolu s *FLT3* patria *DNMT3A* (30–40 %), *WT1* (20 %), a v približne 10 % prípadov sú identifikované mutácie v génoch *TET2*, *NRAS*, *RUNX1*, *PTPN11* a *ASXL1* (25, 26).

Diagnostika

Na základe prognostického a terapeutického významu je testovanie na prítomnosť *FLT3*-ITD u novodiagnostikovaných pacientov s AML odporúčané od ELN (10). Vzhľadom na klonovú evolúciu pozorovanú pri AML, kde môže dochádzať k vzniku alebo strate *FLT3* mutácií pri relapse alebo progresii ochorenia, je taktiež odporúčané vyšetrenie zopakovať aj pri relapse AML.

V súčasnosti sa v diagnostike využívajú na stanovenie *FLT3* statusu najmä dve metódy, a to metodiky založené na polymerázovej reťazovej reakcii (PCR) a sekvenovaní novej generácie

(NGS). Tieto metódy sa líšia svojou senzitivitou a špecifitou a taktiež rýchlosťou daných vyšetrení.

Standardnou metódou pre detekciu a kvantifikáciu *FLT3*-ITD je PCR s využitím fluorescenčne značeného priméra. Ako templát sa do reakcie používa izolovaná DNA z kostnej drene, prípadne periférnej krvi. Amplifikované fragmenty sú separované pomocou kapilárnej elektroforézy a následne vyhodnotené pomocou softvéru, kde sú veľkosti produktov porovnávané voči štandardu. Fragmentačná analýza tak jednoducho a relatívne rýchlo dokáže odhaliť prítomnosť alebo neprítomnosť *FLT3*-ITD mutácie a taktiež stanovenie alelického pomeru, tzv. *allelic ratio* (AR), ktorý sa počíta ako pomer plochy pod krivkou (AUC) mutovanej alely pre *FLT3*-ITD v porovnaní s *wild-type* (WT) alelou (*FLT3*-ITD/*FLT3*-WT) (11). Výhodou fragmentačnej analýzy je taktiež rýchla detekcia prípadných viacerých mutovaných peakov, čo môže poukazovať na prítomnosť viacerých klonov (27) (Obrázok 2).

V posledných rokoch sa metóda NGS stala rutinnou súčasťou molekulárnej diagnostiky AML. Rutinne využívané NGS platformy pozostávajú z analýzy krátkych sekvencií (< 300 bázo- vých párov), a práve z tohto dôvodu nemusia byť dlhšie *FLT3*-ITD identifikované. ELN 2022 preto odporúča naďalej využívať na identifikáciu *FLT3*-ITD kapilárnu elektroforézu (10).

S využitím nových bioinformatických prístupov je možné prekonať aj problémy s NGS analýzou dlhších *FLT3*-ITD, avšak na zavedenie týchto prístupov do rutínnej laboratórnej praxe si ešte budeme musieť počkať (28, 29).

Pri NGS sú varianty kvantifikované ako VAF (frekvencia variantnej alely), čo sa počíta percen-

tuálnym vyjadrením počtu čítaní mutovanej alely v pomere k celkovému počtu čítaní (*FLT3*-ITD/*FLT3*-WT + *FLT3*-ITD). Napríklad, ak AR z fragmen-
tačnej analýzy vyjde v pomere 0,5 (0,5 *FLT3*-ITD/1,0 *FLT3*-WT), bude to zodpovedať VAF 0,33, resp. 33 % (0,5 *FLT3*-ITD/0,5 *FLT3*-ITD + 1,0 *FLT3*-WT). Výsledky z NGS sú zvyčajne reportované ako hodnota VAF, pričom PCR analýzy ako hodnota AR. V ELN 2017 sa vyskytlo odporúčanie stanovovať AR, keďže vysoké AR *FLT3*-ITD negatívne ovplyvňuje OS a RFS, odporúčaná *cut-off* bola 0,5 (30). Zo stratifikácie rizika podľa ELN 2022 (Tabuľka 1) však boli odstránené delenia na *FLT3*-ITD^{high} ($\geq 0,5$) a *FLT3*-ITD^{low} ($< 0,5$), najmä z dôvodu chýbajúcej metodologickej štandardizácie merania *FLT3*-ITD AR, vplyvu terapie midostaurínom na *FLT3*-ITD bez *NPM1* mutácie a väčšej pozornosti MRD (minimálna/merateľná reziduálna choroba) pri rozhodovaní o liečbe (26, 10).

Retrospektívna analýza registračnej štúdie RATIFY však potvrdila, že pacienti s *FLT3*-ITD^{low} a *NPM1* mutovanou AML, liečení v 1. línii midostaurínom, neprofitujú z alogénnej transplantácie (OS 75 %, HR = 0,78; $p = 0,62$). Štúdia však nebola dizajnovaná s týmto cieľom a mala by byť validovaná prospektívne (26).

Minimálna/merateľná reziduálna choroba (MRD)

Fragmentačná analýza na stanovenie *FLT3*-ITD sa štandardne využíva v čase diagnózy, avšak jej využitie na sledovanie MRD je limitované vzhľadom na senzitivitu detekcie ~ 1 % (31, 32). Súčasná odporúčania neuvádzajú *FLT3*-ITD ako ideálny marker na sledovanie MRD vzhľadom na špecifické duplikácie u jednotlivých pacientov a taktiež pre nestabilitu *FLT3*-ITD mutácií, ktoré sa môžu stratiť alebo objaviť pri relapse alebo progresii ochorenia.

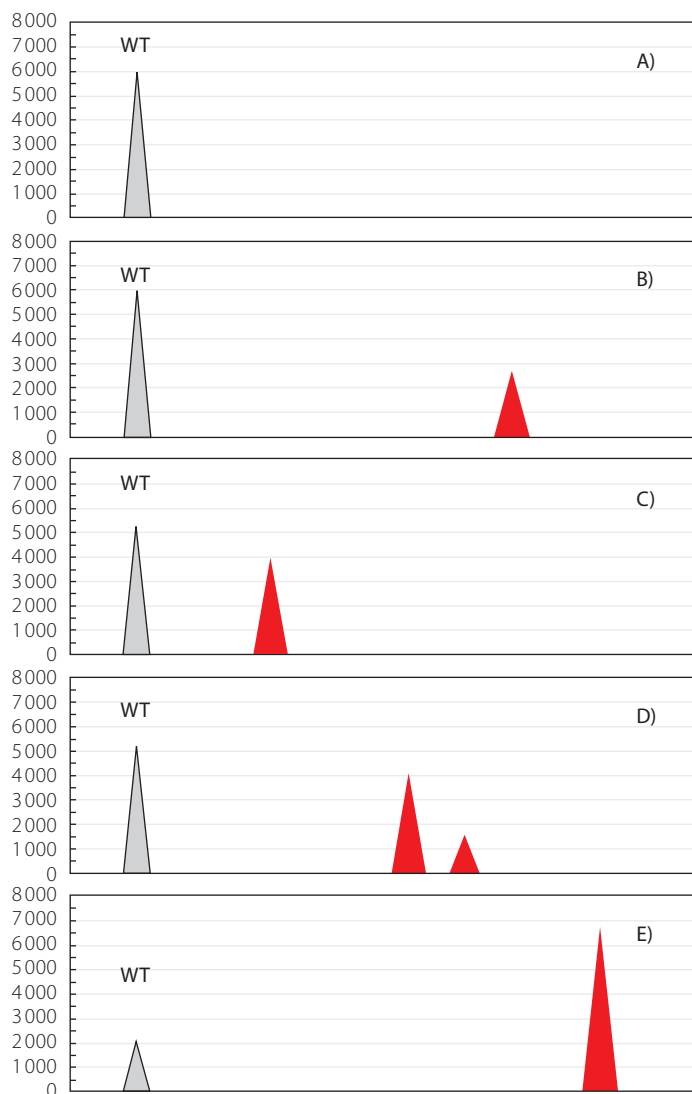
U každého pacienta je možné identifikovať *FLT3*-ITD variabilnej dĺžky či rôznej pozície, čo môže byť pre sledovanie MRD výhodou aj nevýhodou. Jedinečná sekvencia *FLT3*-ITD identifikovaná v čase diagnózy zvyšuje špecifickosť daného markera, avšak napríklad pri kvantitatívnom sledovaní prostredníctvom real-time PCR je nevýhodou potreba mať špecifické priméry pre každého pacienta, aby bola zachovaná požadovaná senzitivita. Táto potreba odpadá pri sledovaní MRD prostredníctvom NGS, kde už boli vyvinuté metódy na precíznu diagnostiku so sľubnými výsledkami (33, 34). Pre zabezpečenie klinickej relevancie vyžadujú testy na sledovanie

Tab. 1. Vývoj ELN odporúčaní pri mutáciách *FLT3* a *NPM1* v rokoch 2017 a 2022

	ELN 2017 (11)	ELN 2022 (10)
Priaznivé riziko	<i>FLT3</i> wt – <i>NPM1</i> mut <i>FLT3</i> -ITD ^{low} – <i>NPM1</i> mut	<i>FLT3</i> wt – <i>NPM1</i> mut [†]
Stredné riziko	<i>FLT3</i> -ITD ^{high} – <i>NPM1</i> mut <i>FLT3</i> -ITD ^{low} – <i>NPM1</i> wt	<i>FLT3</i> -ITD – <i>NPM1</i> mut [†] <i>FLT3</i> -ITD – <i>NPM1</i> wt
Nepriaznivé riziko	<i>FLT3</i> -ITD ^{high} – <i>NPM1</i> wt	

[§]low, nízky alelický pomer ($< 0,5$); high, vysoký alelický pomer ($\geq 0,5$)
[†]Iniciálne zaradenie rizika sa môže meniť počas liečby na základe výsledkov MRD analýz
[‡]AML s *NPM1* mutáciou a cytogenetickou abnormalitou s nepriaznivým rizikom sú kategorizované ako nepriaznivé riziko

Obr. 2. Schematické znázornenie detekcie FLT3-ITD mutácií fragmentačnou analýzou (Zdroj: Archív NOÚ, Autor: D. Klučková)



A) FLT3-ITD negatívny (WT peak zodpovedá veľkosti 325 bp – sivá, mutované alely majú veľkosť väčšiu ako 325 bp – červená); B), C) najvyšší peak zodpovedá WT (veľkosť 325 bp), nižšie peaky reprezentujú FLT3-ITD s rôznou dĺžkou duplikácie; D) Prítomnosť dvoch FLT3-ITD mutácií rôznej veľkosti; E) FLT3-ITD s vysokou alelickou záťažou

MRD, aby boli ľahko a rýchlo uskutočniteľné, robustné, dostatočne senzitívne a presné. Taktiež je dôležitá harmonizácia jednotlivých vyšetrení naprieč laboratóriami.

V súčasnosti je monitorovanie MRD u pacientov s *FLT3*-ITD realizované multiparametrickou prietokovou cytometriou (MFC), prípadne kvantitatívnou analýzou iného markera, ak bol takýto identifikovaný v čase diagnózy, napríklad *NPM1* (35).

Užitočným parametrom je tzv. „clearance *FLT3* mutácie“, vymiznutie *FLT3* mutácie. Z klinických údajov vyplýva, že negativita *FLT3* sa spája s predĺženým prežívaním (36).

Cielená liečba

Prvá generácia *FLT3* inhibítorov má nižšiu špecifickosť pre *FLT3*, čo sa prejavuje *off-target* toxicitou, a antileukemický účinok je sprostredkovaný viacerými cestami. K nim patrí lestaurtinib, sorafenib a midostaurín. Druhá generácia je špecifickejšia a účinnejšia, ako napríklad quizartinib, crenolanib a gilteritinib. *FLT3* inhibítory sa delia tiež na typ I a typ II. Typ I sa viaže na receptor bez ohľadu na jeho konformáciu, čo znamená, že je účinný voči ITD aj TKD mutáciám. Sem patria lestaurtinib, midostaurín, gilteritinib a crenolanib. Typ II sa viaže na hydrofóbnú oblasť ATP viazacej domény len v prípade, že je v neaktívnej konformácii, a preto nie je účinný voči TKD mutáciám. Sem patria sorafenib a quizartinib (9). Pri relapse AML môžu pacienti získať alebo aj stratiť mutáciu

FLT3. Približne 40% pacientov s relabujúcou/refraktérnou AML stratí mutáciu *FLT3* po liečbe midostaurínom, zatiaľ čo 25% novo získava mutáciu *FLT3*. Preto je dôležité opakovať vyšetrenie *FLT3* pri relapse (37).

Mechanizmy rezistencie

Okrem vnútrobunkových mechanizmov ako sekundárne mutácie *FLT3* a upregulácia anti-apoptotických proteínov existujú aj vonkajšie mechanizmy, ako zvýšená expresia alebo zmena metabolismu FL ligandov a zmeny v interakciách s mikroprostredím. Na obídenie mechanizmov rezistencie sa využíva synergický účinok s intenzívnou chemoterapiou, hypometylačné látky (HMA) alebo inhibítory BCL-2 venetoklax, skúša sa bortezomib, ibrutinib alebo everolimus (9).

Záver

Napriek tomu, že mutácie *FLT3* sú najčastejšími u pacientov s AML, a taktiež značnému pokroku v liečbe *FLT3* mutovanej AML, zostáva nám ešte veľa nezodpovedaných otázok. Správne a včasné stanovenie mutačného stavu *FLT3* a monitorovanie sú kľúčové pre úspešný klinický výsledok. K tomuto cieľu prispieva úzka spolupráca hematológov a genetika. Budúce štúdie by mali sústrediť pozornosť na diverzitu *FLT3* mutovanej AML, synergické účinky kombinovaných terapií a postavenie transplantácie a udržiavacej liečby v manažmente jednotlivých subtypov.

LITERATÚRA

1. Short N, Rytting M, Cortes J. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2018;392(10147):593-606. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31041-9. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078459.

2. Carow CE, Levenstein M, Kaufmann SH, et al. Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 (STK-1/Flk2) in human leukemias. Blood. 1996;87(3):1089-1096. PMID: 8562934.

3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192. PMID: 27276561.
4. Daver N, Venugopal S, Ravandi F. FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood cancer journal*. 2021;11(5):104.
5. Mikušková E, Lukačková R, Zrubcová M, et al. FLT3 mutácie u pacienta s AML: incidencia, možnosti diagnostiky a vplyv na manažment liečby. *Onkológia (Bratisl.)*. 2018;13(3):199-204.
6. Mikušková E, Marušáková E, Hikkel I. Akútna myeloblastová leukémia na Slovensku a prítomnosť FLT3 mutácie. *Onkológia (Bratisl.)*. 2021;16(2):137-143.
7. Griffith J, Black J, Faerman C, et al. The structural basis for autoinhibition of FLT3 by the juxtamembrane domain. *Mol Cell*. 2004;13(2):169-178. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00505-7. PMID: 14759363.
8. Shuai-Shuai GE, et al. Mutation Spectrum of FLT3 and Significance of Non-Canonical FLT3 Mutations in Hematological Malignancies. *Blood*. 2022;140.Supplement 1: 1425-1426.
9. Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies. *Front Oncol*. 2020;10:612880. doi: 10.3389/fonc.2020.612880. PMID: 33425766; PMCID: PMC7787101.
10. 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. PMID: 35797463.
11. 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. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965.
12. Reville PK, Sasaki K, et al. Improved outcomes among newly diagnosed patients with FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication mutated acute myeloid leukemia treated with contemporary therapy: Revisiting the European LeukemiaNet adverse risk classification. *Am J Hematol*. 2022;97(3):329-337. doi: 10.1002/ajh.26451. Epub 2022 Jan 8. PMID: 34981570; PMCID: PMC8884919.
13. Small D, Levenstein M, Kim E, et al. STK-1, the human homolog of Flk-2/Flt-3, is selectively expressed in CD34+ human bone marrow cells and is involved in the proliferation of early progenitor/stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(2):459-463.
14. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1532-1542.
15. Tecik M, Adan A. Therapeutic targeting of FLT3 in acute myeloid leukemia: current status and novel approaches. *OncoTargets and Therapy*. 2022;1449-1478.
16. Fedorov K, Maiti A, Konopleva M. Targeting FLT3 Mutation in Acute Myeloid Leukemia: Current Strategies and Future Directions. *Cancers*. 2023;15(8):2312.
17. Leick MB, Levis MJ. The future of targeting FLT3 activation in AML. *Current hematologic malignancy reports*. 2017;12:153-167.
18. Acharya B, Saha D, Armstrong D, et al. FLT3 Inhibitors for acute myeloid leukemia: successes, defeats, and emerging paradigms. *RSC Medicinal Chemistry*. 2022;13(7):798-816.
19. Molina Garay C, Carrillo Sánchez K, Flores Lagunes LL, et al. Profiling FLT3 mutations in Mexican acute myeloid leukemia pediatric patients: impact on overall survival. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:586. doi: 10.3389/fped.2020.00586. eCollection 2020. PMID: 33042924.
20. Kazi JU, Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1433-1466. doi: 10.1152/physrev.00029.2018. PMID: 31066629.
21. Schnittger S, Bacher U, Haeflrich C, et al. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13-15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(10):910-924. doi: 10.1002/gcc.21975. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22674490.
22. 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. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34774343; PMCID: PMC9846716.
23. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97(8):2434-2439. doi: 10.1182/blood.v97.8.2434. PMID: 11290608.
24. Abu-Duhier FM, Goodeve AC, Wilson GA, Care RS, Peake IR, Reilly JT. Identification of novel FLT-3 Asp835 mutations in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;113(4):983-988. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02850.x. PMID: 11442493.
25. Jahn N, Jahn E, Saadati M, et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2022;36(9):2218-2227.
26. Döhner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):371-380. doi: 10.1182/blood.2019002697. PMID: 31826241; PMCID: PMC6993016.

27. Engen C, Hellesøy M, Grob T, et al. FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukaemia - molecular characteristics, distribution and numerical variation. *Mol Oncol.* 2021;15(9):2300-2317. doi: 10.1002/1878-0261.12961. Epub 2021 May 2. PMID: 33817952; PMCID: PMC8410560.
28. Au Ch, Wa A, Ho DN, et al. Clinical evaluation of panel testing by next-generation sequencing (NGS) for gene mutations in myeloid neoplasms. *Diagnostic pathology.* 2016;11:1-12.
29. Kim JJ, Lee KS, Lee TG, et al. A comparative study of next-generation sequencing and fragment analysis for the detection and allelic ratio determination of FLT3 internal tandem duplication. *Diagnostic Pathology.* 2022;17(1):14.
30. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. 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. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25270908.
31. Helbig G, Kocłęga A, Wieczorkiewicz-Kabut A, et al. Pre-transplant FLT3/ITD status predicts outcome in FLT3-mutated acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1845-1853. doi: 10.1007/s00277-020-04026-1. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333156; PMCID: PMC7340651.
32. 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. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28052408; PMCID: PMC5352512.
33. Levis MJ, Perl AE, Altman JK, et al. A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with FLT3-ITD mutations. *Blood Adv.* 2018 Apr 24;2(8):825-831. doi: 10.1182/bloodadvances.2018015925. PMID: 29643105; PMCID: PMC5916006.
34. Grob T, Sanders MA, Vonk CM, et al. Prognostic value of FLT3-internal tandem duplication residual disease in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(4):756.
35. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021;138(26):2753-2767. doi: 10.1182/blood.2021013626. PMID: 34724563; PMCID: PMC8718623.
36. 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 medicine.* 2021;10(3):797-805.
37. Schmalbrock LK, Dolnik A, Cocciardi S, et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood.* 2021;137(22):3093-3104. doi: 10.1182/blood.2020007626.

Dynamika *FLT3* mutací při diagnóze a v relapsu akutní myeloidní leukemie

MUDr. Jan Válka, Ph.D., MUDr. Petr Soukup, MHA

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Mutace kinázy *FLT3* se vyskytují asi u 20–25 % nemocných s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukemií. Zejména mutace *FLT3*-ITD pak zhoršuje prognózu onemocnění ve smyslu nižší šance dosažení kompletní remise a vyšší pravděpodobnosti relapsu choroby. Akutní myeloidní leukemii s mutací *FLT3* je možno léčebně ovlivnit přidáním *FLT3* inhibitoru ke standardní medikaci nebo v monoterapii. V rámci dynamiky mutací v nádorovém klonu dochází až u 20 % pacientů v průběhu choroby ke změně mutačního stavu *FLT3*, což z praktického hlediska může ovlivnit indikaci nasazení *FLT3* inhibitoru u relabovaných nemocných nebo jako udržovací terapii u nemocných s *FLT3* mutací při diagnóze.

Klíčová slova: *FLT3* mutace, *FLT3* inhibitor, akutní myeloidní leukemie.

Dynamics of *FLT3* mutations at diagnosis and in relapsed acute myeloid leukemia

FLT3 kinase mutations occur in around 20–25 % of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. The *FLT3*-ITD mutation especially worsens disease prognosis, decreasing the chance of achieving complete remission and increasing the probability of disease relapse. Treatment of acute myeloid leukemia with *FLT3* mutation may be enhanced by the addition of *FLT3* inhibitors to standard medication or using it in monotherapy. Given the dynamics of mutations within the malignant clone, the mutational status of *FLT3* may alter in up to 20% of patients, which in practice may affect the indication of starting *FLT3* inhibitors in relapsed patients or using them as maintenance therapy in *FLT3*-positive patients at diagnosis.

Key words: *FLT3* mutations, *FLT3* inhibitors, acute myeloid leukemia.

Úvod

Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligním onemocněním nízké diferencované či zce-

la nediferencované hematopoetické kmenové buňky, které je charakterizováno evolucí svého nádorového klonu a genetickou heterogenitou.

MUDr. Jan Válka, Ph.D.

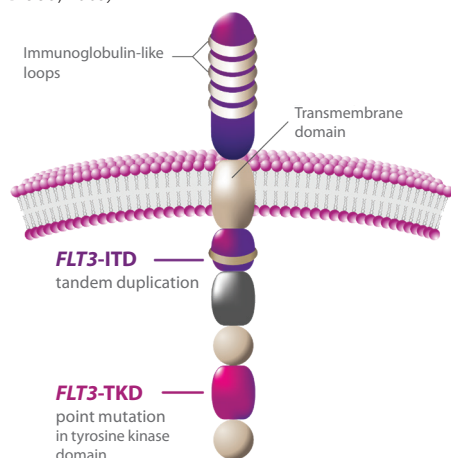
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

jan.valka@uhkt.cz

Klonální evoluci rozumíme získání, změnu zastoupení, případně vymizení některých molekulárně-genetických aberací (mutací či chromozomálních změn), které ve svém výsledku většinou vedou ke ztrátě odpovědi na dosavadní léčbu nebo k relapsu onemocnění. AML je onemocněním s výraznou genetickou heterogenitou, přičemž rozlišujeme dvě skupiny mutací – mutace spojené s předchozí myelodysplazií a delší evolucí nádorového klonu (typicky například mutace sestřihových faktorů, mutace genu *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1* a jiné) a mutace spojené s rychlou evolucí nádorového klonu do AML, obvykle bez předchozí myelodysplazie, jako jsou mutace či fúze core-bindingových faktorů, mutace genu *NPM1* či mutace v genu *FLT3*.

FLT3 neboli FMS-like tyrosinkinase, type 3 je transmembránová receptorová kináza, která je exprimována téměř výhradně na hematopoetických buňkách. Navázání ligandu (FLT3 ligand – FL) vede k dimerizaci receptoru a aktivaci vnitřní tyrozinkinázové aktivity, která se uplatňuje v mnoha signálních drahách (1). Mutace FLT3 kinázy vedou k její konstitutivní aktivaci nezávislé na ligandu, což ve výsledku podporuje proliferaci a blokuje diferenciaci hematopoetických buněk (2). Mutace genu *FLT3* se vyskytují asi u třetiny případů AML. Rozlišujeme dvě třídy mutací *FLT3*. Častější jsou mutace *FLT3*-ITD, interní tandemová duplikace postihující transmembránovou doménu kinázy a vyskytující se u 20 % nemocných s AML, méně časté jsou mutace typu *FLT3*-TKD, bodové mutace postihující tyrozinkinázovou doménu FLT3, které detekujeme asi u 5 % nemocných s AML. Schéma FLT3 kinázy s místy mutací ukazuje obrázek 1. Zejména mutace *FLT3*-ITD mají negativní prognostický vliv na četnost dosažení

Obr. 1. Schéma receptorové kinázy FLT3 s vyznačenými místy a typy mutací (Upraveno podle Litzow, Blood, 2005)



kompletních remisí, frekvenci relapsů a celkové přežití nemocných s AML. Nejnovější prognostická klasifikace European LeukemiaNet (ELN) řadí nemocné s touto mutací do středního prognostického rizika, a to bez ohledu na procentuální zastoupení mutované alely v nádorové buňce. Pro diagnostiku *FLT3* mutací byly historicky využívány zejména metody PCR včetně fragmentační analýzy, nyní se do popředí dostávají metody sekvenace nové generace (NGS) a ještě aktuálnější analytické metody kombinující jak PCR, tak NGS, které mohou dosahovat velmi vysoké detekční citlivosti na úrovni monitorace minimální měřitelné nemoci (MRD).

V posledních letech bylo pro léčbu pacientů schváleno několik terapeutických molekul, které selektivně inhibují patologicky aktivovanou mutovanou FLT3 kinázu. V České republice běžně používáme dva z těchto FLT3-inhibitorů; midostaurin v terapii první linie (indukční a kon-

solidační) a gilteritinib v terapii druhé linie, tedy u pacientů s relapsem AML po předchozí terapii nebo po transplantaci krvetvorby. Úhrada obou těchto molekul v indikaci udržovací terapie po ukončení konsolidační léčby, případně po transplantaci, v České republice není dosud stanovena. Koncem minulého roku byl v EU schválen další FLT3 inhibitor – quizartinib. Posledním z běžných FLT3 inhibitorů je sorafenib, který je však, zejména pro obavu z nadměrné toxicity, používán pouze v individuálních případech a pouze v některých z našich hematologických center. Použití FLT3 inhibitorů, a volba nejvhodnější molekuly, v udržovací terapii AML po ukončení konsolidační léčby je v USA i v EU schváleno a široce diskutováno.

Dynamika FLT3 mutací

Spolu s úvahami o použití FLT3 inhibitorů v indikaci relabované či refrakterní AML, případně jako udržovací terapie po ukončení konsolidační terapie (ať už s, nebo bez transplantace krvetvorby), se dostává do popředí zájmu monitorace dynamiky FLT3 mutací v nádorovém klonu. Tedy, zda u nemocných, u nichž jsme FLT3 mutaci zjistili při diagnóze, tato mutace přetrvává i v relapsu nemoci, a naopak, zda existuje skupina nemocných při diagnóze FLT3 negativních, u nichž mutaci detekujeme v relapsu choroby. Mimo tento FLT3 mutační „switch“ se stává důležitá také monitorace FLT3 mutace před, či časně po transplantaci a možnost využít tak FLT3 mutaci jako marker MRD. V následujících odstavcích se budeme věnovat FLT3 mutačnímu switchi a shrneme výsledky některých studií, které se analýzou dynamiky FLT3 mutací zabývaly.

Studie MD Anderson Cancer Center z roku 2020 zkoumala mutační profil nemocných relabovaných po terapii FLT3 inhibitory (FLT3i). Podle mechanismu účinku, rozdělovala FLT3 inhibitory na typ I (navázání FLT3i na FLT3 v aktivní konfirmaci – midostaurin, gilteritinib, crenolanib) a typ II (navázání na FLT3 v neaktivní konfirmaci – quizartinib, sorafenib). U celkem 67 relabovaných nemocných s FLT3 mutací (ITD nebo TKD) při diagnóze jich 18 (26%) mutaci v relapsu ztratilo. Naopak u 18 nemocných (26%) byla zjištěna při diagnóze nedetekovaná FLT3 mutace, zejména se jednalo o klasické bodové mutace FLT3-D835 (14 pacientů), třikrát byla detekována vzácná bodová mutace a jednou nová FLT3-ITD mutace. Není bez zajímavosti, že všechny nové FLT3-D835 mutace vznikly při terapii FLT3i typu II (sorafenib nebo quizartinib) (3).

Daver ve své souhrnné práci, zabývající se FLT3 mutacemi u AML, uvádí k dynamice FLT3 pozorování řady autorů, že v relapsu AML jsou často detekovány FLT3-ITD mutace, které nebyly zjištěny při diagnóze, a tyto mohou dále ovlivňovat prognózu relapsu. Toto může být způsobeno velmi nízkým zastoupením mutace při diagnóze (pod hranicí cut-off pro naše vyšetřovací metody) a progresí klonu nesoucího takovou mutaci v relapsu choroby. U většiny pacientů je také zjištěno vyšší zastoupení mutované alely (variantní alelická frekvence – VAF) v relapsu ve srovnání s diagnózou. Opět způsobeno výše popsaným mechanismem (4). Jednou z Daverem citovaných prací je starší článek McCormicka, který uvádí vyšší zastoupení FLT3-ITD mutované alely v prvním (18 z 50 pacientů) nebo ve druhém relapsu (6 ze 14 pacientů) ve srovnání s diagnózou. Průměr VAF FLT3-ITD v relapsu byl v této práci 38% proti 30%

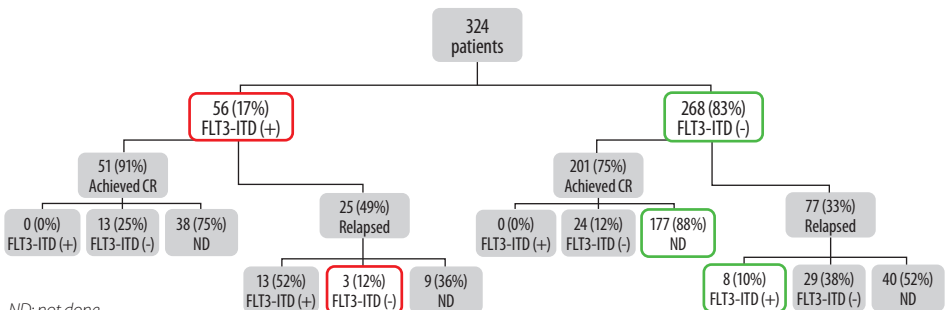
v době diagnózy (5). U 20 % pacientů byl detekován switch *FLT3* mutace v prvním nebo druhém relapsu, přičemž mnohem častěji došlo k detekci nové *FLT3*-ITD mutace proti nové *FLT3*-TKD mutaci (8 % vs. 2 %) a naopak nemocní s *FLT3*-TKD mutací tuto mutaci ztrácejí častěji než nemocní s *FLT3*-ITD (7 % vs. 4%). To koresponduje s všeobecně uznávaným poznatkem, že buňky nesoucí mutaci *FLT3*-TKD jsou více chemosenzitivní než buňky s *FLT3*-ITD mutací (4, 5).

Další z autorů z MD Anderson, Aziz Nazha, ve své starší práci (2012) v kohortě 324 pacientů detekoval *FLT3*-ITD mutaci u 56 (17 %) nemocných, pro srovnání na ÚHKT v letech 2013–2023 bylo zjištěno 21 % pacientů s *FLT3*-ITD. Nicméně v popisované práci z těchto 56 nemocných 25 zrelabovalo a v relapsu byla u 13 (52 %) pacientů opětovně zjištěna *FLT3*-ITD mutace, 3 (12 %) pacienti byli *FLT3*-ITD negativní, zbylých 9 (36 %) pacientů bohužel nebylo pro přítomnost *FLT3*-ITD mutace vyšetřeno. Pouze extrapolací bychom mohli dopočítat, že celkově bylo z 25 relabovaných pacientů cca 20 (80 %) *FLT3*-ITD pozitivních a cca 5 (20 %) *FLT3*-ITD negativních. Naopak přinej-

menším u 8 ze 77 relabovaných původně *FLT3*-ITD negativních nemocných byla mutace *FLT3*-ITD nově detekována (viz schéma na obrázku 2) (6).

Zajímavý přínos k tématu *FLT3* dynamiky přináší metaanalýza brazilských autorů prezentovaná jako ústní sdělení na ASH v roce 2020. Autoři shromáždili celkem 11 prací, z nichž 6 zkoumalo jak *FLT3*-ITD, tak *FLT3*-TKD mutace, zbylých pět pouze *FLT3*-ITD. V pracích zabývajících se stavem *FLT3*-ITD i TKD bylo analyzováno celkem 272 pacientů s relabovanou AML, z nichž při diagnóze bylo 74 (27 %) *FLT3*-ITD pozitivních a 15 (5 %) *FLT3*-TKD pozitivních. V relapsu bylo pak *FLT3*-ITD pozitivních 81 (29 %) nemocných a 11 (4 %) *FLT3*-TKD pozitivních (procenta jsou uváděna ze všech 272 analyzovaných). Změna v mutačním statusu nastala u 47 (17 % pacientů), mutaci *FLT3*-ITD získalo 30 (7 %) a ztratilo 14 (5 %) pacientů, 60 (22 %) nemocných zůstalo pozitivních i v relapsu. *FLT3*-TKD mutaci ztratilo 6 (2 %) nemocných a mutaci nově získali 4 (1 %) nemocní, 6 (2 %) nemocných mělo *FLT3*-TKD mutaci při diagnóze i v relapsu. Schematicky znázorňuje výsledky obrázek 3. Ve všech pracích

Obr. 2. Schéma analýzy dle Nazha et al. z roku 2012 mapující *FLT3* mutační status v době diagnózy, při dosažení remise choroby a v relapsu. Změna mutačního stavu z pozitivitu na negativitu – červeně a z negativitu na pozitivitu – zeleně (6)

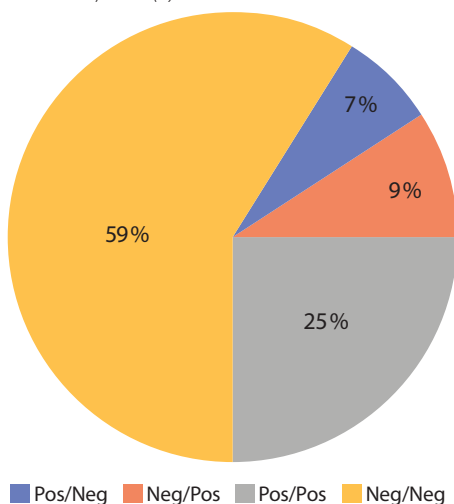


analyzujících *FLT3*-ITD mutaci byla zjištěna 30% pozitivita *FLT3*-ITD při relapsu; změna mutačního stavu nastala u 12% nemocných s *FLT3*-ITD. Změna mutačního stavu byla zaznamenána také u 31 z 392 (8%) nemocných vyšetřovaných pro *FLT3*-TKD mutaci. Vlastní data autorů pak odhalila přítomnost *FLT3* mutace alespoň jednou v průběhu nemoci (diagnóza nebo relaps/refraktérta) u 41% vyšetřovaných pacientů, změna mutačního stavu proběhla u šestiny pacientů (7).

Závěr

Mutace kinázy *FLT3*, zejména mutace *FLT3*-ITD, jsou důležitým prognostickým faktorem přispívajícím zásadní měrou k rozhodování o podobě terapie a osudu nemocných s akutní myeloidní leukemií. V dnešní době, motivované snahou o maximální individualizaci terapie konkrétního pacienta, poskytují tyto mutace ideální cíl pro terapeutické působení. Stále se rozrůstající skupina v běžné praxi užívaných *FLT3* inhibitorů umožňuje do jisté míry zvrátit nepříznivý efekt těchto mutací a zlepšit celkové výsledky terapie našich nemocných. Vzhledem k dynamické podstatě klonálního vývoje u AML se jeví jako velmi

Obr. 3. *FLT3* status při diagnóze a při relapsu/refraktérte dle metaanalýzy prezentované na ASH, Silva et al.; 2020 (7)



potřebné získat informaci o mutačním stavu *FLT3* nejen při diagnóze, ale také po ukončení konsolidační terapie, případně po transplantaci krvetvorby a také při každém novém relapsu choroby. Nově detekovaná *FLT3* mutace se může stát nečekaným terapeutickým cílem s možností navození další remise onemocnění.

LITERATURA

1. Kazi JU, Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/*FLT3*: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1433-1466.
2. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. 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;100:4372-4380.
3. Alotaibi AS, Yilmaz M, Kanagal-Shamanna R, et al. Patterns of Resistance Differ in Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Type I versus Type II *FLT3* inhibitors. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(2):125-134.
4. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, et al. Targeting *FLT3* mutations in AML: review of current knowledge and evidence.

Leukemia. 2019;33(2):299-312.

5. McCormick SR, McCormick MJ, Grutkoski PS, et al. *FLT3* mutations at diagnosis and relapse in acute myeloid leukemia: cytogenetic and pathologic correlations, including cuplike blast morphology. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(8): 1143-1151.
6. Nazha A, Cortes J, Faderl S, et al. Activating internal tandem duplication mutations of the fms-like tyrosine kinase-3 (*FLT3*-ITD) at complete response and relapse in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2012;97(8):1242-1245.
7. Silva LT, Campos CC, Salvino MA. Difference in *FLT3* Mutational Status between Diagnosis and Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Meta-Analysis. *Blood.* 2020; 136(Supplement 1):28-29.

Stručný souhrn diagnostických principů a terapie AML na ÚHKT

MUDr. Petr Soukup, MHA, MUDr. Jan Válka, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

V tomto sdělení věnovaném akutní myeloidní leukemii (AML) je velice stručně popsán diagnostický postup a zejména terapeutické přístupy používané na Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha (ÚHKT). A to jak intenzivní, tak neintenzivní, včetně současné role moderních preparátů zařazených do léčebných schémat.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, indukční a konsolidační léčba AML, intenzivní terapie AML, neintenzivní terapie AML, moderní preparáty v léčbě AML.

Brief summary of diagnostic principles and therapy of AML at ÚHKT

This article focuses on acute myeloid leukemia (AML). It briefly describes diagnostic procedures and then discusses in more detail treatment approaches applied at the Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague (ÚHKT). These include both intensive and non-intensive treatment options, including modern preparations that have become an integral part of treatment schemes.

Key words: acute myeloid leukemia, induction and consolidation treatment of AML, intensive AML treatment, non-intensive AML treatment, modern modalities of AML treatment.

Úvod do problematiky

Akutní myeloidní leukemie (AML) je nádorové onemocnění krvetvorby, jedná se o nejčastější typ leukemie dospělých, která se vyskytuje přibližně s frekvencí kolem 4 případů na 100 000 obyvatel (1), u starších nemocných se pak incidence zvyšuje až k 12/100 000 (2). V dětském věku, kdy je mnohem častějším typem akutní

lymfoblastická leukemie (ALL), se v případě AML jedná o relativně vzácné onemocnění s výskytem 1 případ/100 000 dětí (3).

Příčinou vzniku AML je série získaných genetických změn, která vede k nádorové transformaci kmenové krvetvorné buňky s postupným vznikem maligního klonu buněk nezávislých na regulačních mechanismech organismu, které

MUDr. Petr Soukup, MHA

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

petr.soukup@uhkt.cz

vedou ke ztrátě schopnosti diferenciaci a výrazně proliferativní aktivitě. V důsledku tohoto faktu dochází k hromadění nezralých nádorových buněk a utlačení zdravé krvetvorby (4).

Celkové příznaky jsou nespecifické a jsou důsledkem nedostatku jednotlivých podskupin krvinek (anémie, trombopenie, neutropenie). Další skupina příznaků bývá spojena s nádorovou infiltrací různých orgánů, a to včetně CNS, kůže nebo dásní. V přibližně 5 % případů je projevem myeloidní sarkom jakožto solidní ložisko blastických elementů v různé lokalizaci (kosti, GIT, měkké tkáně...), často se myeloidní sarkom objevuje při relapsu AML (5).

Diagnostika

Ke stanovení diagnózy AML je nutný multidisciplinární přístup zahrnující mikroskopické vyšetření nátěru periferní krve, morfologické vyšetření aspirátu kostní dřeně (při nemožnosti aspirace nutno provést trepanobiopsický odběr z lopaty kosti kyčelní), vyšetření kostní dřeně metodou průtokové cytometrie, dále cytogenetické vyšetření a vyšetření molekulárně genetické metodami PCR a NGS. Po stanovení diagnózy AML je třeba provést klasifikaci konkrétního případu do příslušné diagnostické kategorie dle klasifikace WHO (nyní 5. edice z roku 2022) (6) a prognostické kategorie dle ELN klasifikace z roku 2022 (7).

Terapie

S rozšiřujícím se množstvím nových preparátů zařazovaných do standardních terapeutických protokolů je v současnosti maximalizována snaha o individualizaci terapie s použitím právě těchto moderních preparátů s cíleným efektem na nádorové buňky, a to v kombinaci s klasickými schématy léčby i samostatně. Při návrhu léčby každého

pacienta se řídíme přesným diagnostickým zařazením a prognózou konkrétní AML. Zohledněn je stav výkonnosti nemocného a jeho přání.

Terapie intenzivní je terapie s primárně kurativním cílem, vhodná pro mladší „fit“ pacienty, často spojená s provedením alogenní transplantace kostní dřeně. Oproti tomu terapie nein-tenzivní je určena starším nemocným s cílem prodloužení přežití a zajištění co nejlepší kvality života. Její součástí je celá škála přístupů od „semiintenzivních“ po podpůrnou léčbu a péči.

Cílem intenzivní terapie je navození co nejhlubší remise onemocnění.

Indukční léčba

Používaný režim na ÚHKT je režim známý pod názvem **3 + 7** (idarubicin 12 mg/m² D1–3 nebo daunorubicin 60 mg/m² D1–3 + cytarabin 200 mg/m² D1–7 v kontinuální infuzi).

U AML s nízkým rizikem (*NPM1* mutace, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFβ::Myh11*) – režim **3 + 7 + GO** (gemtuzumab ozogamicin – Mylotarg) 3 mg/m² D1, 4, 7 (8).

U AML s přítomnou mutací v genu *FLT3*-ITD nebo *FLT3*-TKD režim **3 + 7 + midostaurin** (Rydapt) 25 mg tbl 2–0–2 D8–21 (9).

Režim používaný jako II. indukce či záchranná terapie **FLA-Ida**; fludarabin 25 mg/m² D1–5 + idarubicin 10 mg/m² D1, 3, 5 + cytarabin 2 g/m² D1–5.

U AML s mimodřeňovým postižením (myeloidní sarkom) režim **HAM**; mitoxantron 10 mg/m² D1–3 + cytarabin 3 g/m² D1–4 vždy po 12 hodinách.

Indukce **CPX–351 Vyxeos liposomal** 44 mg/100 mg (antracyklin/cytarabin)/m² v D1, 3, 5 je indikována u sekundární AML vzniklé po předchozí chemoterapii nebo AML s dysplastickými rysy (10).

Algoritmus léčby nově diagnostikované AML u dospělých pacientů vhodných k intenzivní chemoterapii, není-li k dispozici žádné klinické hodnocení, uvádí schéma 1 (11).

Konsolidační léčba

Intenzita a struktura konsolidační terapie je dána prognostickým rizikem a podtypem AML u konkrétního nemocného. Cílem tohoto typu léčby je dlouhodobé udržení remise a minimalizace rizika relapsu choroby.

Pacienti s nízkým rizikem dle ELN jsou na ÚHKT léčeni třemi cykly vysokodávkovaného cytosinarabinosidu (**protokol HIDAC**) 3 g/m² D1, 2, 3 vždy à 12 hod. Obnovu periferního krevního obrazu lze podpořit aplikací pegylované formy granulocyty stimulujícího faktoru (G-CSF) v den 8. V případě *FLT3*-ITD(TKD) pozitivitu lze přidat midostaurin v den 8–21 daného cyklu.

Pacienti se středním rizikem dle ELN jsou v případě dobrého klinického stavu a přítomnosti dárce indikováni k provedení alogenní transplantace krvetvorby (**alo SCT**), v případě neprovedení alo SCT, nebo do doby zorganizování transplantace, k podání 1 až 3 cyklů střednědávkového

cytosinarabinosidu (protokol **IDAC**) 1,5 g/m² D1, 2, 3 vždy à 12 hod. K tomuto protokolu je opět možné přidat midostaurin v den 8–21 cyklu.

Pacienti s vysokým rizikem dle ELN jsou indikováni k provedení alo SCT, v případě „unfit“ stavu či absence vhodného dárce ke třem konsolidacím **IDAC**.

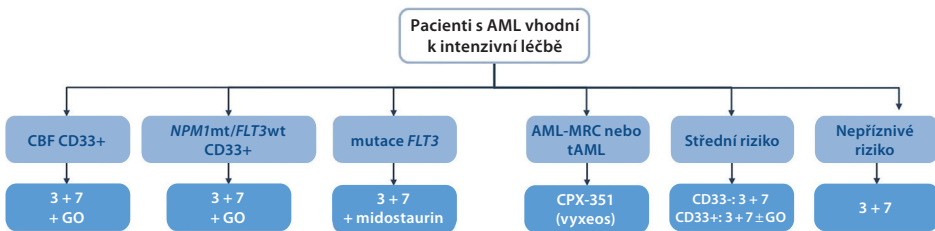
Neintenzivní terapie

Ve zkratce jsou pacienti starší 65 let a „unfit“ pacienti nad 60 let (dle komorbidit, ECOG skóre, sociální situace, volby pacienta) indikováni k terapii **azacitidin + venetoklax** (12), či samotný **azacitidin**. Pacienti s více komorbiditami jsou léčeni čistě paliativně pomocí nízkodávkovaného cytosinarabinosidu (**LD-ARA-C**) či **hydroxyureou**. V případě nemožnosti podání této léčby je nabízena nejlepší možná podpůrná terapie (**best supportive care – BSC**). Vždy je vhodná spolupráce s podpůrným či paliativním týmem.

Relaps AML

Relaps AML je velice závažným klinickým problémem, ke kterému je třeba přistupovat individuálně dle stavu základního onemocnění (relaps

Schéma 1. Terapeutické schéma pro indukční terapii AML dle německých doporučení z roku 2019



CBF – core binding factor; GO – gemtuzumab ozogamicin; NPM1 – nukleofosmin 1, FLT3 – fms-like tyrosine kinase 3; AML-MRC – akutní myeloidní leukémie s dysplastickými rysy, tAML – AML po předchozí protinádorové terapii

molekulární či hematologický), doby do relapsu od dosažení remise, klinického stavu a přítomnosti komorbidit v době relapsu a s přihlédnutím k přání pacienta. Dle toho pak volit intenzitu léčby.

U nemocných s kurativním cílem terapie je možná léčba záchrannými protokoly s vysokými dávkami cytosinarabinosidu jako **FLA-Ida** či **HAM** s následným provedením alogene SCT nebo podání dárcevských lymfocytů (**DLI**) u relapsu po transplantaci buněk krvetvorby.

U nemocných s přítomností mutace genu *FLT3* lze použít moderní FLT3inhibitor **gilteritinib (Xospata)** (13) s potenciálem dosažení druhé kompletní remise bez použití kombinované intenzivní chemoterapie.

LITERATURA

1. Cancer Stat Facts: Leukemia – Acute Myeloid Leukemia (AML). [cited 30.4.2024]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
2. Stubbins RJ, Stamenkovic M, Roy C, et al. Incidence and socioeconomic factors in older adults with acute myeloid leukaemia: Real-world outcomes from a population-based cohort. *Eur J Haematol*. 2022;108(5):437-445.
3. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, et al. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*. 2013;60(7):728-733.
4. Wachter F, Pikman Y. Pathophysiology of Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol*. 2024;147(2):229-246.
5. Magdy M, Abdel Karim N, Eldessouki I, et al. Myeloid Sarcoma. *Oncol Res Treat*. 2019;42(4):224-229.
6. Puaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
7. 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.
8. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-119.

Nové metody terapie AML v přípravě na ÚHKT

Kombinace **azacitidin +/- venetoklax** s dalšími cílenými molekulami (**gilteritinib, IDH inhibitory**) (14, 15). Dále zařazení selektivních FLT3 inhibitorů vyšší generace do prvoliniové terapie namísto midostaurinu (např. **quizartinib** (16), **popřípadě gilteritinib při příznivém výsledku klinických studií** (17)). Rozvíjející se imunoterapeutické metody s použitím geneticky modifikovaných T-lymfocytů (**CAR-T buňky** (18)), které jsou zacílené proti myeloidním blastům, nebo využití buněk přirozené imunity (natural killers – **NK buňky** (19)) zařazených do různých fáze léčebných schémat.

9. 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.
10. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692.
11. Röllig, et al. Německá doporučení pro terapii AML; 2019.
12. Garciaz S, Hospital MA, Alary AS, et al. Azacitidine Plus Venetoclax for the Treatment of Relapsed and Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):2025.
13. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740.
14. Short NJ, Daver N, Dinardo CD, et al. Azacitidine, Venetoclax, and Gilteritinib in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol*. 2024;42(13):1499-1508.
15. Lachowiec CA, Loghavi S, Zeng Z, et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax ± Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov*. 2023;4(4):276-293.
16. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. QuANTUM-First Study Group. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed

sed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10388):1571-1583.

17. Pratz KW, Cherry M, Altman JK, et al. Gilteritinib in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy and as Maintenance Therapy: A Phase IB Study in Patients With Newly Diagnosed AM. *Journal of Clinical On-*

cology. 2023;41(26):4236-4246.

18. Jin X, Xie D, Sun R, Lu W, et al. CAR-T cells dual-target CD123 and NKG2DLs to eradicate AML cells and selectively target immunosuppressive cells. *Oncoimmunology*. 2023;12(1):2248826.

19. Rahmani S, Yazdanpanah N, Rezaei N. Natural killer cells and acute myeloid leukemia: promises and challenges. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(12):2849-2867. doi: 10.1007/s00262-022-03217-1. Epub 2022 May 31.

Léčba pacientky s akutní myeloidní leukemií s mutací FLT3/ITD

**doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D., MUDr. Veronika Řivnáčová,
MUDr. Ivana Zubatá, Ph.D.**

Hematologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

Pacienti s relapsem akutní myeloidní leukemie (AML) s mutací FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) mají velmi špatnou prognózu. Nadějí je pro ně gilteritinib, vysoce selektivní perorální inhibitor FLT3, který uvede část z nich znovu do remise a prodlouží celkové přežití této skupiny pacientů oproti standardní chemoterapii. Níže prezentujeme kazuistiku pacientky léčené gilteritinibem v molekulárním relapsu akutní myeloidní leukemie s mutací FLT3/ITD.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, relaps, léčba, FLT3, gilteritinib.

Treatment of a female patient with acute myeloid leukaemia with FLT3/ITD mutation

Patients with a relapse of acute myeloid leukaemia (AML) with FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) mutation have a very poor prognosis. A drug that offers hope is gilteritinib, a highly selective oral FLT3 inhibitor, which will get a proportion of the patients back into remission and prolong the overall survival in this group of patients compared to standard chemotherapy. We present a case report of a female patient treated with gilteritinib for molecular relapse of acute myeloid leukaemia with FLT3/ITD mutation.

Key words: acute myeloid leukemia, relapse, treatment, FLT3, gilteritinib.

Úvod

Přítomnost FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) mutace u akutní myeloidní leukemie (AML) je nezávislým negativním prognostickým znakem (1, 2). Cílená léčba midostaurinem v kombinaci

s chemoterapií sice zlepšila prognózu pacientů s tímto typem leukemie, vysoké procento z nich ale relabuje a potřebuje další linii léčby (3). Studie ADMIRAL testovala novou molekulu gilteritinib, vysoce selektivní perorální inhibitor

doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D.

Hematologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

jan.novak@fnkv.cz

FLT3 (4), oproti standardní salvage chemoterapii. Studie prokázala vyšší procento dosažených remisí a delší průměrné přežití v experimentálním rameni (5). Gilteritinib (Xospata) je v ČR nyní dostupný a hrazený v indikaci prvního relapsu FLT3 pozitivní AML.

Popis případu

V lednu 2020 jsme převzali z regionální nemocnice tehdy 58letou ženu pro podezření na akutní hemoblastózu. Příjmu na hematologii předcházela cca 3týdenní anamnéza námahové dušnosti a neproduktivního kašle. Pacientka byla vyšetřena praktickým lékařem a s leukocytózou 30 tis/μl a nezralými elementy v manuálním diferenciálním obraze odeslána ke specializovanému vyšetření. Vedle anémie (Hb 97 g/l) a trombopenie ($44 \times 10^9/l$) upoutala v periferním krevním obraze leukocytóza 37 tis/μl s převahou buněk blastického charakteru (57 %). Myeloblasty tvořily dominantní populaci také v kostní dřeni. Cytogenetické a molekulárně biologické vyšetření prokázala nebalancovanou translokaci t(4;9) a mutaci FLT3/ITD.

Po pěti dnech cytoredukce hydroxyureou jsme přistoupili ke klasické indukční terapii 3 + 7 (daunorubicin 60 mg/m² D1–D3 a cytosinarabinosid 100 mg/m² D1–D7), kterou jsme vzhledem k přítomnosti mutace FLT3/ITD ode dne 8 doplnili o midostaurin (50 mg 2× D p.o. D8–D21). Indukční léčba byla provázena očekávatelnými, především infekčními, komplikacemi – febrilní neutropenií, katérovou sepsí, influenzou A, tracheobronchitidou atd., které pacientka ustála a v den 32 byla odměněna zprávou o morfologické remisi v kostní dřeni.

První konsolidace HiDAC (cytosinarabinosid 3 g/m² D1, 3, 5) s midostaurinem proběhla zcela bez komplikací. Kontrolní vyšetření kostní dřeně potvrdilo morfologickou kompletní remisi a další prohloubení remise na molekulární úrovni (pokles o další dva řády).

Druhá konsolidace přinesla zásadní komplikace. Nejprve bilaterální pneumonii (pravděpodobná invazivní aspergilóza), a poté ischemickou cévní mozkovou příhodu s pseudobulbárním syndromem a dysartrií. Přestože byla druhá konsolidace pro výše zmíněné komplikace předčasně ukončena (midostaurin v D15), dosáhli jsme jí molekulární remise.

Pacientka byla vzhledem k přítomnosti FLT/ITD mutace indikována k alogenní transplantaci kostní dřeně v rámci konsolidace remise. S vědomím proběhlých komplikací a aktuálního performance pacientky bylo rozhodnuto, že allotransplant není aktuálně pro pacientku bezpečnou variantou a provedení transplantace bude znovu zváženo až při případném relapsu onemocnění.

Relaps, byť prozatím jen na molekulární úrovni, nastal prakticky přesně rok po podání poslední konsolidace. Indikovali jsme gilteritinib (120 mg 1× D p.o.) jako bridging k alogenní transplantaci. Léčbu pacientka dobře tolerovala a brzy se dostala opět do molekulární negativity. Podobný pokrok se bohužel neudál na úrovni performance a komorbidit. Spíše naopak. Performance jsme sice nadále hodnotili jako ECOG 1, v seznamu komorbidit ale přibyla renální insuficience, diabetes mellitus 2. typu, hypertenzní nemoc, hepatopatie atd. Po důkladném zvážení všech pro a proti jsme se s pacientkou shodli na zrušení indikace allotransplantu a na pokračování léčby

gilteritinibem. Pacientka léčbu skvěle toleruje a kontrolní vyšetření periferní krve i kostní dřeně potvrzují trvalý molekulární remisi onemocnění. K dnešnímu dni léčba trvá 32 měsíců.

Diskuze

Gilteritinib, vysoce selektivní perorální inhibitor FLT3 (ITD i TKD), byl testován v randomizovaném klinickém hodnocení fáze 3 – studie „ADMIRAL“. Pacienti s FLT3 pozitivním relapsem akutní myeloidní leukemie byli v poměru 2:1 randomizováni do experimentálního ramene s gilteritinibem (1x denně 120 mg p.o.) nebo do ramene standardní salvage chemoterapie (MEC, FLAG-IDA, LD Ara-C nebo azacitidin). Pacienti v experimentálním rameni si vedli o poznání lépe jak v pravděpodobnosti dosažení kompletní remise (21,1 % versus 10,5 %), tak

z pohledu celkového přežití (9,3 měsíce versus 5,6 měsíce). Léčba gilteritinibem byla ve srovnání s chemoterapií lépe tolerována, měřeno počtem nežádoucích účinků stupně 3 a výše. Nejčastějšími nežádoucími účinky gilteritinibu byly cytopenie a jejich komplikace – febrilní neutropenie (45,9 % pacientů), anémie (40,7 %) a trombopenie (22,8 %) (5).

Data z klinické praxe našeho pracoviště jsou podobná registrační studii jak z pohledu účinnosti, tak bezpečnostního profilu. Podobně vyznívá i výše podaná kazuistika. Za celou dobu léčby (32 měsíců) jsme nezaznamenali závažnou nežádoucí příhodu a pacientka celou léčbu absolvuje v ambulantním režimu.

Závěrem lze říci, že léčba gilteritinibem je bezpečnou a účinnou léčbou pro pacienty s relapsem FLT3 pozitivní akutní myeloidní leukemie.

LITERATURA

1. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):41.
2. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood.* 2001;98(6):1752-1759.
3. 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.
4. Molica M, Perrone S, Rossi M. Gilteritinib: The Story of a Proceeding Success into Hard-to-Treat FLT3-Mutated AML Patients. *J Clin Med.* 2023;12(11):3647.
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728-1740.

Cielená liečba relapsu sekundárnej akútnej myeloblastovej leukémie

**MUDr. Ivana Tresová¹, MUDr. Ľudmila Ihnatková¹,
MUDr. Ladislav Sopko, PhD., MPH², doc. MUDr. Peter Rohoň, PhD.³,
MUDr. Barbora Žiaková², MUDr. Martin Ihnatko⁴,
MUDr. Tomáš Guman, PhD., MBA¹**

¹Klinika hematológie a onkohematológie UPJŠ LF a UNLP Košice

²Klinika hematológie a transfúziológie LF UK a UNB Bratislava

³Ústav lekárskej genetiky a genomiky FNB a LF MU Brno

⁴I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je charakterizovaná malígnou klonálnou expanziou myeloidných progenitorových buniek v kostnej dreni (KD).

Prezentujeme prípad 48-ročnej pacientky s chronickou myelomonocytovou leukémiou s včasnou transformáciou do sekundárnej AML. Po indukčnej liečbe 3 + 7 a I. konsolidácii pacientka podstúpila 1. príbuzenskú alogénnu transplantáciu so včasným relapsom ochorenia. Podaná kombinácia azacitidínu a venetoklaxu bola bez efektu. Geneticky v KD detegovaná de novo pozitívita *FLT3 ITD* mutácie vo vysokej náloži, indikovaná liečba gilteritinibom. Po 7 mesiacoch liečby došlo k vzostupu počtu blastov v periférnej krvi, pacientka bola pri florídne prebiehajúcej R/R AML indikovaná na 2. záchrannú alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek.

U pacientov s primárne R/R AML je snaha v rámci nových cielených terapeutických možností kontrolovať progresiu ochorenia a znižovať mortalitu súvisiacu s liečbou, čo svojim mechanizmom účinku s následnou klinickou odpoveďou umožňuje *FLT3* inhibítor druhej generácie gilteritinib.

Kľúčové slová: akútna myeloblastová leukémia, *FLT3* mutácia, gilteritinib.

MUDr. Ivana Tresová

Klinika hematológie a onkohematológie UPJŠ LF a UNLP Košice

ivana.tresova@unlp.sk

Targeted treatment of relapsed secondary acute myeloblastic leukemia

Acute myeloblastic leukemia (AML) is characterized by the malignant clonal expansion of myeloid progenitor cells in the bone marrow.

We present the case of a 48 years old female patient with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) with early transformation into secondary acute myeloid leukemia (AML). After 3+7 induction treatment and the first consolidation therapy, the patient underwent the first allogeneic transplantation (donor: brother), but experienced early relapse of the disease. Subsequently, a combination of azacitidine and venetoclax was administered without effect. Genetically detected *de novo* positivity of *FLT3 ITD* mutation in high load in bone marrow aspirate, led to treatment with gilteritinib. After 7 months of treatment, there was an increase in the number of blasts in the peripheral blood, prompting the indication for a second salvage allogeneic hematopoietic stem cell transplantation due to ongoing R/R AML. In patients with primary R/R AML, the focus on new targeted therapeutic options aims to control disease progression and reduce treatment-related mortality. This objective is facilitated by the second-generation *FLT3* inhibitor, gilteritinib, owing to its mechanism of action and subsequent clinical response.

Key words: acute myeloblastic leukemia, *FLT3* mutation, gilteritinib.

Úvod

Akútna myeloblastová leukémia (AML) je malígne ochorenie kostnej drene (KD) charakterizované klonálnou expanziou a nekontrolovanou proliferáciou malígnych myeloidných progenitorových buniek s viacerými molekulárnymi a genetickými abnormalitami, ktoré vedú k rôznemu klinickému priebehu a prognóze ochorenia (1, 2, 3).

AML predstavuje 80 % prípadov akútnej leukémie u dospelých, medián veku v čase diagnózy je 67 rokov, pričom výskyt ochorenia stúpa s vekom. Päťročná miera celkového prežitia je 15 %, prežívanie sa však môže značne líšiť v rozmedzí od 35 – 40 % u dospelých vo veku do 60 rokov a 5 – 15 % u starších pacientov (1, 4, 5, 6).

Väčšinu prípadov AML predstavuje *de novo* AML, sekundárna AML (s-AML) predstavuje 25

až 30 % všetkých prípadov AML. *De novo* ako aj sekundárna AML sa patofyziologicky považuje za výsledok rôznych somatických mutácií, ktoré ovplyvňujú gény rôznych funkčných kategórií. Jednou z týchto dôležitých mutácií, pri ktorej je snaha o terapeutický zásah, je aj mutácia génu pre tyrozínkinázu 3 (*FLT3*) s významnou úlohou v prežívaní a proliferácii myeloidných progenitorových buniek. *FLT3* mutáciu možno pozorovať približne u jednej tretiny pacientov s AML (7, 8, 9, 10).

U pacientov s primárne refraktérnou a recidivujúcou AML (R/R AML) musia nové terapeutické možnosti kontrolovať progresiu ochorenia a znižovať mortalitu súvisiacu s liečbou. *FLT3* inhibítor druhej generácie gilteritinib predstavuje terapeutickú možnosť ako premostujúca liečba k alogénnej transplantácii a následne po

transplantácii ako udržiavacia liečba so stabilným bezpečnostným profilom, toleranciou a s nízkou mierou relapsov (11, 12, 13).

Kazuistika

Opisujeme prípad 48-ročnej pacientky bez interného predchorobia, ktorá bola na naše pracovisko odoslaná v októbri 2022 pre neregredujúcu gingivitídu s hypertrofiou gingív, krčnú lymfadenopatiu (LAP) so subfebrilitami a hmotnostným úbytkom 7 kg za posledný mesiac.

V krvnom obraze bola prítomná leukocytóza, anémia stredne ťažkého stupňa a trombocytopénia ľahkého stupňa (Leu $143 \times 10^9/l$, Hgb 92 g/l, Plt $90 \times 10^9/l$). V laboratórnom obraze mierne elevované markery zápalu (CRP 22 mg/l). USG vyšetrenie dokumentovalo submandibulárnu, krčnú, axilárnu a inguinálnu LAP bez hepatosplenomegálie.

V náteri periférnej krvi sme detegovali morfológicky 1,5 % blastov. Vyšetrenie KD potvrdilo diagnózu CMML 1/2 myeloproliferatívny variant, CPSS 2 (int-2), bola indikovaná cytoredukcia hydroxyureou a substitúcia transfúziami erytrocytov. Vzhľadom na vek pacientky, výkonnostný stav a negatívne predchorobie bola indikovaná na alogénnu transplantáciu. Vyšetrili sme HLA kompatibilitu súrodencov, pacientka má zhodného príbuzenského darcu (brat, zhoda 10/10).

V rámci predtransplantačných vyšetrení pri extrakcii 5 zubov bola realizovaná histologizácia gingív, výsledok potvrdil sekundárnu AML – blastickú transformáciu klinicky známej CMML s extramedulárnou prezentáciou.

Pri kontrolnom hematologickom vyšetrení v polovici novembra 2022 bol v náteri periférnej krvi morfológicky už vzostup blastov na 13 %, rebiopsia KD rovnako potvrdila transformáciu

CMML do s-AML, nepriaznivá prognostická skupina, genetické vyšetrenie dokumentovalo mutácie *DNMT3A*, *PTPN11* a *NPM1*. Pacientka bola indikovaná na podanie indukčnej chemoterapie v zložení daunorubicín a cytarabín (3 + 7), 7. deň chemoterapie pre infekčné komplikácie v zmysle pneumónie kombinovanej etiológie nepodaný. Po absolvovaní indukčnej chemoterapie kontrolné vyšetrenie KD dokumentovalo dosiahnutie kompletnej remisie (imunofenotypovo cca 1,8 % CD34+ myeloblastov).

V januári bola pacientke 2023 podaná 1. konsolidácia vysokými dávkami cytarabínu (3 g/m^2), po ktorej pretrvávala kompletná remisia a začiatkom marca 2023 pacientka po podaní nemyeloablatívneho prípravného režimu podľa rozpisu (fludarabín, melfalan a thymoglobulín) absolvovala 1. alogénnu príbuzenskú transplantáciu (ABO kompat. 0 pozit./0 pozit., s celkovou výťažnosťou $5,6 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ buniek). Potransplantačný priebeh bol bez komplikácií, bez známk GvHD. Začiatkom júna 2023 v 90. deň po transplantácii pri normálnych parametroch krvného obrazu (Hgb 112 g/l, Plt $288 \times 10^9/l$, Leu $4,47 \times 10^9/l$, APN $2,79 \times 10^9/l$) bola kontrolovaná KD, kde bolo imunofenotypovo detegovaných 3,5 % myeloidných prekursorov so signifikantnými atypiami – najskôr leukemické progenitory, genetické vyšetrenie potvrdilo pozitivitu *NPM1* a pokles chimérizmu donora (na 96,7 %). Konštatován bol včasný relaps AML, podali sme 1. cyklus v kombinácii azacitidín (AZA) a venetoklas (VEN), v krvnom obraze bola už mierna leukocytóza (Leu $13,62 \times 10^9/l$) so 75,6 % blastov. Pacientka bola referovaná indikačnej komisii, v prípade dosiahnutia liečebnej odpovede bola pacientka vzhľadom na optimál-

ny výkonnostný stav indikovaná na 2. alogénnu nepríbuzenskú transplantáciu krvotvorných buniek, iniciovalo sa vyhľadávanie nepríbuzenských darcov v medzinárodných registroch.

Začiatkom augusta 2023 po 2. cykle AZA + VEN v krvnom obraze pretrvávala cytopénia (Hgb 67 g/l, PLT $41 \times 10^9/l$, Leu $2,47 \times 10^9/l$, APN $0,14 \times 10^9/l$), morfológicky 56,6 % blastov – stav hodnotený ako R/R AML, bolo doplnené genetické vyšetrenie z periférnej krvi, cielene *FLT3* mutácia, ktorá doposiaľ u pacientky nebola nikdy pozitívna, ale bola by jedinou mutáciou, ktorú by sme vedeli liečebne ovplyvniť. Bol nahlásený pozitívny výsledok *FLT3 ITD* mutovaný 0,93 (high allelic ratio), indikovali sme liečbu gilteritinibom ako premostujúcu terapiu v úvodnej dávke 120 mg denne, bez rozvoja diferenciačného syndrómu, bez predĺženia QTc intervalu a významnej transfúznej závislosti.

Po 4 týždňoch liečby pretrvávali blasty v periférnej krvi, preto bola navýšená dávka gilteritinibu na 200 mg denne, pri tejto dávke došlo k poklesu počtu blastov v periférnej krvi, naplánovaná bola punkcia KD za účelom zhodnotenia liečebnej odpovede. V polovici októbra 2023 však bola pacientka hospitalizovaná v septicom stave v teréne neutropénie, prerušili sme liečbu gilteritinibom, pacientka vyžadovala katecholamínovú podporu, kombinovanú antibiotickú liečbu (meropenem, amikacín, linezolid), doplnené HRCT pľúc dokumentovalo možnú mykotickú etiológiu pneumónie, preto bol do liečby doplnený levofloxacín a kaspofungín, neskôr pre neefektivitu bola zmenená ATB kombinácia podľa citlivosti na ceftazidím a avibaktám, tigecyklín, kolimycín a lipozomálny amfotericín B. Po zvládnutí septického stavu bol

gilteritinib vrátený do liečby späť v pôvodnej dávke 120 mg denne.

Druhá alogénnu nepríbuzenskú transplantáciu krvotvorných buniek bola plánovaná na koniec marca 2024. Od začiatku marca 2024 sme pri počte myeloblastov 33,7 % navýšili dávku lieku na 160 mg denne. Následne bola pacientka indikovaná na záchrannú alogénnu transplantáciu pri floridnej R/R AML, ktorú podstúpila po absolvovaní prípravného režimu (melfalan, fludarabín, treosulfan a thymoglobulín) koncom marca 2024. Vzhľadom na zlyhanie vybraného nepríbuzenského darcu je darcom krvotvorných kmeňových buniek opäť brat pacientky.

V 27. deň po 2. príbuzenskej alogénnej transplantácii bola pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti, od 100. dňa je plánovaná udržiavacia liečba gilteritinibom.

V grafoch 1, 2 a 3 sú zaznamenané parametre krvného obrazu pri liečbe gilteritinibom: navýšenie dávky na 200 mg denne (žltá šípka), zastavená liečba pre septický stav (červená šípka), gilteritinib opäť v dávke 120 mg denne (zelená šípka) a v navýšenej dávke na 160 mg denne (modrá šípka).

Diskusia

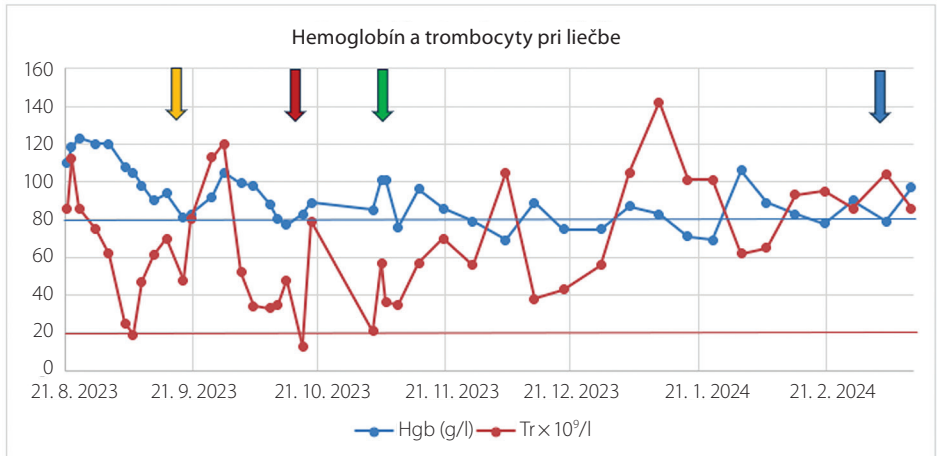
Výskumy na poli genetických zmien pri diagnóze AML ukázali opakovanú prítomnosť niekoľkých mutovaných génov, čo vedie k vývoju nových genómových klasifikácií, hľadaniu nových prediktívnych biomarkerov a potenciálnych terapeutických cieľov (9, 10).

Mutácia génu pre tyrozínkinázu 3 (*FLT3*) sa vyskytuje približne v 30 % všetkých prípadov AML. Existujú dve formy mutácií *FLT3*: *FLT3-ITD* (interná tandemová duplikácia) sa vyskytuje

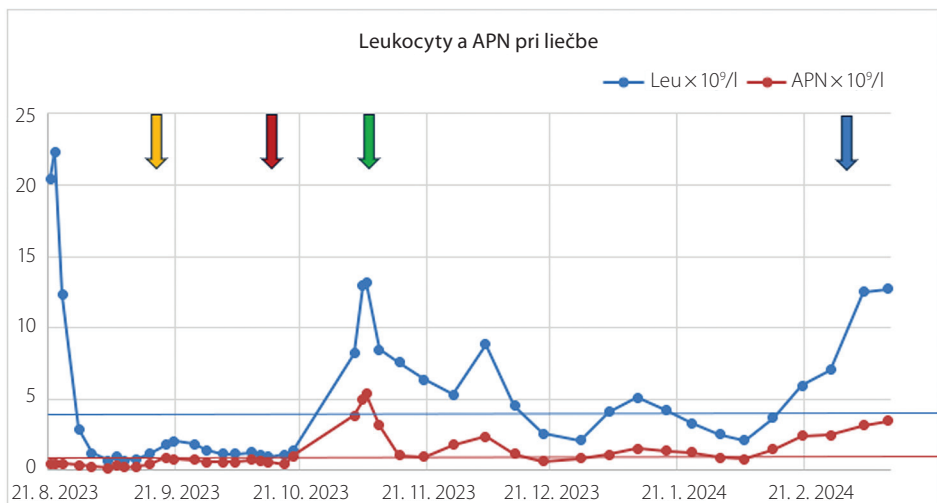
v přibližně 25 % všech případů AML a je spojena s vysoko proliferativním onemocněním, kratším trváním remisí a zvýšenou mírou relapsu och-

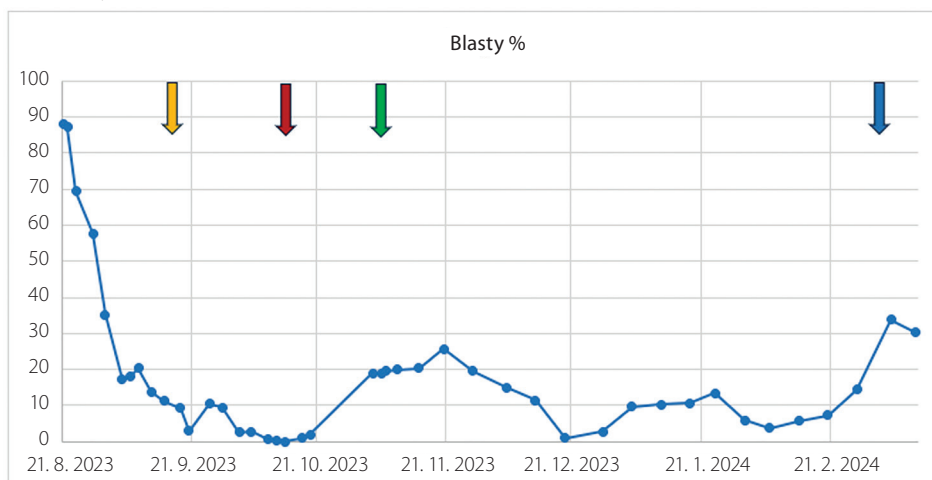
renia, zatímco úloha *FLT3-TKD* (tyrozínkinázová doména) s výskytem 7 – 10 % případů AML je neistá (14, 15, 16, 17).

Graf 1. Vývoj hemoglobinu a trombocytů při léčbě gilteritinibem



Graf 2. Vývoj leukocytů a neutrofilů při léčbě gilteritinibem



Graf 3. Vývoj počtu blastov pri liečbe gilteritinibom (%)

Výskyt tejto mutácie je možný tak na začiatku, ako aj pri relapse či progresii ochorenia, preto je nutné pri genetickom vyšetrení na túto možnosť opakovane myslieť, keďže pacienti s R/R AML majú obmedzené možnosti liečby. Gilteritinib, *FLT3* aj *AXL* inhibítor druhej generácie, predstavuje v rámci cieľenej terapie významnú liečebnú alternatívu (10).

Kľúčová multicentrická, randomizovaná štúdia ADMIRAL fázy III hodnotila účinnosť a bezpečnosť gilteritinibu oproti záchrannej chemoterapii u 371 pacientov s *FLT3*+ AML, ktorí boli refraktérni (aspoň na jeden cyklus indukčnej chemoterapie) alebo po 1. línii liečby zrelabovali potom, čo iníciaľne dosiahli kompozitnú kompletnú remisiu (CRc) zahŕňajúcu CR (kompletná remisia), CRi (kompletná remisia s neúplnou regeneráciou krvného obrazu), CRp (kompletná remisia s neúplným obnovením trombocytov). Pacienti boli randomizovaní na skupinu, ktorá užívala gilteritinib v dávke 120 mg perorálne raz

denne (n = 247), a na skupinu pacientov liečených záchrannou chemoterapiou (nízke dávky cytarabínu; azacitidín; mitoxantrón, etopozid a stredné dávky cytarabínu; fludarabín, cytarabín a G-CSF s idarubicínom; n = 124). Primárne cieľové ukazovatele boli celkové prežívanie (OS) a miera kompozitnej kompletnej remisie (CRc) s CR, CRi a CRp. Medián OS bol významne dlhší u pacientov liečených gilteritinibom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali chemoterapiu: 9,3 mesiaca vs. 5,6 mesiaca. Miera CR s CRi alebo CRp bola 34,0% v skupine s gilteritinibom a 15,3% v skupine s chemoterapiou. Medián EFS bol 2,8 mesiaca pre gilteritinib a 0,7 mesiaca pre chemoterapiu a miera CR 21,1% a 10,5%, v uvedenom poradí. Je pozoruhodné, že miera transplantácií bola významne vyššia u pacientov liečených gilteritinibom v porovnaní s pacientmi liečenými chemoterapiou: 25,5% oproti 15,3% (2, 15, 18, 19).

Perl a kol. publikovali 2-ročnú aktualizáciu štúdie ADMIRAL s cieľom vyhodnotiť dlhodobý

výsledok liečby gilteritinibom. Po mediáne sledovania 37,1 mesiaca bol medián OS 9,3 mesiaca pre gilteritinib a 5,6 mesiaca pre kontrolnú skupinu. Okrem toho, 2-ročná odhadovaná miera prežitia bola 20,6 % pre gilteritinib a 14,2 % pre kontrolnú skupinu. 26 zo 49 pacientov liečených gilteritinibom stále prežíva aj po ≥ 2 rokoch bez známk relapsu; 18 z týchto pacientov podstúpilo transplantáciu a 16 znovu začalo užívať gilteritinib ako post-transplantačnú udržiavaciu terapiu. Tieto údaje potvrdzujú vyššiu účinnosť gilteritinibu v porovnaní so štandardnou liečbou, pokiaľ ide o trvalú remisiu ochorenia a celkové prežívanie (19).

Štúdia ADMIRAL potvrdila tiež účinnosť gilteritinibu u predliečených pacientov iným TKI ako midostaurín a sofanerib: miera CR bola podobná u pacientov predliečených alebo neliečených TKI (48 % oproti 55 %). Okrem toho u pacientov predliečených TKI bol medián OS vyšší v skupine s gilteritinibom v porovnaní s kontrolnou skupinou (6,5 vs. 4,7 mesiaca). V práci Tzoganioho a kol. sledované údaje o bezpečnosti gilteritinibu u 522 pacientov s *FLT3+* R/R AML, ktorí dostali aspoň jednu dávku gilteritinibu, ukázali, že výskyt závažných nežiaducich udalostí v súvislosti s liečbou bol 60,2 % v skupine s gilteritinibom a 52,3 % v skupine s chemoterapiou. Najčastejšími nežiaducimi udalosťami pri liečbe gilteritinibom bolo zvýšenie krvnej kreatínfosfokinázy, alanínaminotransferázy, aspartátaminotransferázy a alkalického fosfatázy, hnačka, únava a nevoľnosť (2, 19).

Ukázalo sa, že gilteritinib je schopný indukovať dve odlišné odozvy KD pri *FLT3+* AML: odpoveď bez alebo s diferenciálnym syndrómom. Liečba gilteritinibom podporuje diferenciáciu leukemických blastov a tento stav môže spô-

sobiť diferenciálny syndróm so systémovým zápalovým stavom s vysokou hladinou feritínu a LDH v sére. Z klinickej praxe dokumentovanej viacerými kazuistikami je známe, že podávanie monoterapie gilteritinibom u pacientov s R/R AML umožnilo zlepšiť klinický stav u všetkých pacientov, nezávisle od veku a sprievodných ochorení; v niektorých prípadoch sa dosiahla nezávislosť od transfúznej liečby. Vzhľadom na dobrú toleranciu a nízku toxicitu predstavuje gilteritinib optimálnu voľbu aj v skupine starších pacientov s komorbiditami, ktorí nie sú vhodní na alogénnu transplantáciu. Existujú tiež práce, ktoré uvádzajú, že gilteritinib by mohol byť účinný aj pri extramedulárnej AML (2).

Gilteritinib je dobre tolerovaný a účinný liek aj pre pacientov s *FLT3+* AML, ktorí sú spôsobilí na alogénnu transplantáciu ako premostovacia terapia, udržiavacia terapia po transplantácii alebo premostenie k druhej transplantácii, ako ukazuje aj kazuistika našej pacientky. Prebiehajú aj klinické štúdie hodnotiace použitie gilteritinibu v liečbe novodiagnostikovanej *FLT3+* AML v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou a azacitidínom (štúdia LACEWING, fáza III), ktoré potvrdzujú bezpečnosť a účinnosť kombinácie gilteritinibu s azacitidínom u pacientov, ktorí nie sú vhodní na indukčnú liečbu, čo otvára nový dôležitý liečebný prístup pre týchto pacientov. V rámci *FLT3+* R/R AML prebiehajú štúdie kombinácií gilteritinibu s atezolizumabom a venetoklaxom a/alebo hypometylačnou látkou (azacitidín) (2, 19).

Záver

Cielená terapia, ktorej súčasťou je aj *FLT3* inhibítor 2. generácie gilteritinib, sa pravdepodobne vyhne mechanizmom mnohopočetnej liekovej

rezistencie a toxicity liečby. Ambíciou týchto nových molekúl je navodiť pretrvávajúcu remisiu ochorenia, čo v prípade de novo AML, ale najmä v prípade s-AML predstavuje výzvu v dôsledku komplikovaného, rýchlo sa rozvíjajúceho a často rezistentného klonálneho ochorenia (20, 21, 22).

Na základe dostupnej odbornej literatúry, opisovaných kazuistik a klinických štúdií môžeme konštatovať, že gilteritinib v monoterapii je novou účinnou a dobre tolerovanou liečebnou alternatívou so zvládnuteľnými nežiaducimi

účinkami u pacientov s *FLT3*+ AML. Vďaka svojej účinnosti a nízkej toxicite je tento liek vhodný aj pre starších pacientov s komorbiditami (1, 2).

Vďaka perorálnej forme sa gilteritinib môže používať aj ambulantne, čím sa znižujú riziká nozokomiálnych infekcií a náklady spojené s hospitalizáciou. Okrem toho môže byť vhodnou terapeutickou možnosťou na premostenie k transplantácii a následne ako udržiavacia terapia alebo aj ako premostenie k iným experimentálnym záchranným stratégiám (2).

LITERATÚRA

- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70–87. doi:10.1016/j.blre.2019.04.005.
- Bocchia M, Carella AM, Mulè A, et al. Therapeutic Management of Patients with FLT3 + Acute Myeloid Leukemia: Case Reports and Focus on Gilteritinib Monotherapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:393–407. doi:10.2147/PGPM.S346688.
- Borthakur G, Lin E, Jain N, et al. Survival is poorer in patients with secondary core-binding factor acute myelogenous leukemia compared with de novo core-binding factor leukemia. *Cancer.* 2009;115(14):3217–3221. doi:10.1002/cncr.24367.
- Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e14–e24. doi:10.1016/S2352-3026(17)30232-6.
- Tzoganis K, Roshol 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.
- Goel H, Rahul E, Gupta I, et al. Molecular and genomic landscapes in secondary & therapy related acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res.* 2021;11(5):472–497.
- Löwenberg B, Rowe JM. Introduction to the review series on advances in acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2016;127(1):1. doi:10.1182/blood-2015-10-662684.
- Higgins A, Shah MV. Genetic and Genomic Landscape of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia. *Genes (Basel).* 2020;11(7):749. doi:10.3390/genes11070749.
- 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.
- Levis M, Perl AE. Gilteritinib: potent targeting of FLT3 mutations in AML. *Blood Adv.* 2020;4(6):1178–1191. doi:10.1182/bloodadvances.2019000174.
- Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3641–3649. doi:10.1200/JCO.2014.60.0890.
- Leone G, Mele L, Pulsoni A, et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica.* 1999;84(10):937–945.
- Heuser M, Ofra Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukemia 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.
- Chew S, Mackey MC, Jabbour E. Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720930614. doi:10.1177/2040620720930614.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi:10.3322/caac.21387.
- Nguyen B, Williams AB, Young DJ, et al. FLT3 activating mutations display differential sensitivity to multiple tyrosine kinase inhibitors. *Oncotarget.* 2017;8(7):10931–10944. doi:10.18632/oncotarget.14539.
- Zhao J, Song Y, Liu D. Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia. *Biomark Res.* 2019;7:19. doi:10.1186/s40364-019-0170-2.
- Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.*

2011;117(7):2137-2145. doi:10.1182/blood-2010-08-301713.

19. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, et al. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther.* 2023;29(4):265.e1-265.e10. doi:10.1016/j.jtct.2022.12.006.

20. Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best*

Pract Res Clin Haematol. 2007;20(1):29-37. doi:10.1016/j.beha.2006.10.006.

21. Cheung E, Perissinotti AJ, Bixby DL, et al. The leukemia strikes back: a review of pathogenesis and treatment of secondary AML. *Ann Hematol.* 2019;98(3):541-559. doi:10.1007/s00277-019-03606-0.

22. Oliari C, Schiller G. How to address second and therapy-related acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188(1):116-128. doi:10.1111/bjh.16354.

Diferenciační syndrom při léčbě gilteritinibem

MUDr. Benjamín Víšek

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Článek rozebírá problematiku specifické komplikace protinádorové léčby u pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) – diferenciačního syndromu (DS). Pozornost je zaměřena na patofyziologii, rizikové faktory a prevenci vzniku DS ve vztahu k moderním lékům, zejména gilteritinibu. Důraz je dále věnován laboratorním a klinickým projevům DS a jeho managementu v klinické praxi.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, diferenciační syndrom, gilteritinib.

Differentiation syndrome during treatment with gilteritinib

The article deals with the issue of a specific complication of anticancer treatment in patients with acute myeloid leukaemia (AML) – the differentiation syndrome (DS). Attention is paid to the pathophysiology, risk factors, and prevention of DS in association with modern drugs, particularly gilteritinib. Emphasis is also placed on laboratory and clinical manifestations of DS and its management in the clinical practice.

Key words: acute myeloid leukaemia, differentiation syndrome, gilteritinib.

Úvod

V éře nových molekul dochází na poli léčby pacientů s akutní myeloidní leukemií (AML) ke znatelným posunům kurability a celkového přežití. Navzdory efektu moderní terapie je nutné brát v úvahu i vedlejší účinky, jejichž management je nedílnou součástí komplexní léčby AML. Nejinak tomu je v případě léčebných režimů

obsahujících FLT3 (FMS-like tyrosin kinase) inhibitory (1). Jednou ze závažných komplikací, na niž je nutné při aplikaci léků této skupiny pomýšlet, je diferenciační syndrom (DS). S DS se přitom setkáme i při aplikaci dalších protinádorových látek – IDH1/2 inhibitorů, menin-inhibitorů, kombinaci all-trans retinové kyseliny/oxidu arzenitého (ATRA/ATO) v rámci léčby akutní promyelocytární

MUDr. Benjamín Víšek

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

benjamin.visek@fnhk.cz

leukemie (APL), sporadicky také při léčbě hypomethylačními či dalšími látkami (2–4). Přestože incidence DS je obecně nízká (do 3% v rámci aplikace FLT3 inhibitoru gilteritinibu), jedná se o klinický syndrom představující potenciálně fatální komplikaci léčby AML (5).

Patogeneze a rizikové faktory

DS je charakterizován vystupňovanou systémovou reakcí organismu na léčbu, jež je mediována prudkým vyplavením vazoaktivních zánětlivých mediátorů a progresivní proliferací a diferenciací buněk myeloidní řady. Významnou roli zde pravděpodobně hraje chemokinový receptor CXCR4. Ten je při diferenciaci blastických buněk u pacientů s AML výrazně up-regulován a po navázání příslušného ligandu (CXCL12) dochází k masivnímu uvolnění cytotoxických granulí a následnému poškození endotelu. V případě AML s FLT3 mutací lze dále usuzovat na podíl proteinu CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha), neboť přímá blokáda FLT3 aktivity inhibitorem vede cestou defosforylace CEBPA k masivní diferenciaci nádorových blastů (6–8). Přesný mechanismus vzniku DS však dosud není znám.

Mezi obecné rizikové faktory vzniku DS patří hyperleukocytóza, resp. vysoká proliferační aktivita v úvodu léčby, elevace LDH a obezita (9, 10). Absence rizikových faktorů však nevylučuje výskyt DS.

Projevy diferenciačního syndromu

Diagnóza DS se opírá zejména o klinické projevy, jejich dynamiku a reakci na léčbu. K typické manifestaci rozvinutého DS patří dyspnoe (často progredující do hypoxického respirač-

ního selhání), horečka (neinfekčního původu), oběhové selhání, akutní renální insuficience s oligo/anurií, otoky, přírůstek hmotnosti, rozvoj pleuroperikardiálních výpotků (1, 2). V případě FLT3 inhibitorů je v souvislosti s DS popisována kožní manifestace charakteru neutrofilní dermatózy (Sweetův syndrom) (11, 12). Začátek vzniku příznaků (v případě gilteritinibu v širokém rozmezí 1–82 dní od zahájení léčby) stejně jako jejich vývoj v čase jsou vysoce variabilní a spolu s širokou diferenciální diagnostikou (pneumonie, sepse, septický šok, plicní embolie, exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci, přetížení tekutinami atd.) mohou činit diagnostické obtíže (5, 13). Doplnující informaci přinášejí laboratorní vyšetření, kdy pro DS svědčí leukocytóza (neinfekční etiologie), elevace známek zánětu, hyperlaktatemie, minerálový rozvrat a event. další známky orgánového poškození. Nezbytnou součástí vyšetřovacího programu je zobrazovací vyšetření plic (rtg, CT), kdy pátráme po bilaterálních plicních infiltrátech. Mortalita DS u pacientů s AML závisí na mnoha faktorech (věk, komorbidita, rychlost nástupu obtíží a jejich tíže), při včasném rozpoznání a odpovídajícím managementu nepřesahuje 10% (1).

Prevence, léčba

K preventivním opatřením vzniku DS u pacientů s AML patří v první řadě zvážení rizik a benefitů plánované léčby, a to nejen ve vztahu k možnému rozvoji DS, ale také vzhledem k celkovému stavu a komorbiditám. V případě úvodní hyperleukocytózy je doporučována cytoredukční terapie a dostatečná hydratace. U rizikových pacientů je vhodné monitorování vitálních funkcí a pravidelná kontrola vnitřního prostředí, vývoje

krevního obrazu a monitoring vzniku koagulopatie (2). Na rozdíl od managementu pacientů s APL není rutinně doporučováno podávání kortikoidů v rámci prevence DS.

Léčba manifestního DS je komplexní. Již v případě klinické suspekce na rozvíjející se DS je indikováno vysazení vyvolávajícího léku a okamžité zahájení kroků nutných k udržení životních funkcí, optimálně na jednotce intenzivní péče (2). Je nezbytný hemodynamický monitoring stejně jako opakované kontroly a korekce stavu vnitřního prostředí, sledujeme vývoj v krevním obrazu. Základním kamenem léčby DS je kortikoterapie – v úvodu dexamethason 10 mg à 12 hodin (nebo jiný kortikoid v ekvivalentní dávce), při nelepšení stavu je vhodná eskalace dávky (14, 15). Paralelně je nezbytná podpůrná terapie (oxygenoterapie, event. umělá plicní ventilace, hydratace, podpora diurézy, další orgánová podpora dle potřeby)

a vyloučení jiných příčin zhoršení stavu. V případě progredující leukocytózy je indikována farmakologická cytoredukce, event. leukaferéza. V přístupu pokračujeme do kompletního odeznění symptomů, kdy lze zvážit znovunasazení protinádorové léčby (2).

Závěr

Diferenční syndrom je obávanou komplikací protinádorové léčby pacientů s AML a možnost jeho rozvoje je vždy nutno mít na zřeteli. Důležitou roli hraje prevence vzniku DS a pečlivé monitorování klinického stavu a laboratorních parametrů v průběhu léčby. Rozpoznání manifestního DS je z důvodu nespecifické klinické manifestace i variabilní dynamiky projevů často obtížné. Pro úspěšné zvládnutí DS je zásadní rychlý a komplexní přístup s cílem zajištění vitálních funkcí a poskytnutí nezbytné podpůrné terapie do odeznění symptomů.

LITERATURA

1. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. Erratum in: *N Engl J Med*. 2022;386(19):1868. PMID: 31665578.
2. Fathi AT, Stein EM, DiNardo CD, et al. Differentiation syndrome with lower-intensity treatments for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021;96(6):735-746. doi: 10.1002/ajh.26142. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33625753.
3. Norsworthy KJ, Mulkey F, Scott EC, et al. Differentiation Syndrome with Ivosidenib and Enasidenib Treatment in Patients with Relapsed or Refractory IDH-Mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration Systematic Analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(16):4280-4288. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0834. Epub 2020 May 11. PMID: 32393603; PMCID: PMC7442588.
4. Blum W, Blum KA, Kefauver C, et al. Decitabine-Induced Differentiation Syndrome in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Case Report. *Blood*. 2004;104(11): 4528.
5. Pulte ED, Norsworthy KJ, Wang Y, et al. FDA Approval Summary: Gilteritinib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *Clin Cancer Res*. 2021;27(13):3515-3521. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4271. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33632926; PMCID: PMC8506653.
6. Radomska HS, Bassères DS, Zheng R, et al. Block of C/EBP alpha function by phosphorylation in acute myeloid leukemia with FLT3 activating mutations. *J Exp Med*. 2006;203(2):371-381. doi: 10.1084/jem.20052242. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446383; PMCID: PMC2118199.
7. Sexauer A, Perl A, Yang X, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML. *Blood*. 2012;120(20):4205-4214. doi: 10.1182/blood-2012-01-402545. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23012328; PMCID: PMC3501718.
8. Yamada M, Kubo H, Kobayashi S, et al. The increase in surface CXCR4 expression on lung extravascular neutrophils and its effects on neutrophils during endotoxin-induced lung injury. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(4):305-314. doi: 10.1038/cmi.2011.8. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21460863; PMCID: PMC4002449.
9. Yoon JH, Kim HJ, Min GJ, et al. Progressive hyperleukocytosis is a relevant predictive marker for differentiation syndrome,

early death, and subsequent relapse in acute promyelocytic leukemia. Sci. Rep. 2019;9:11935.

10. Jeddi R, Ghédia H, Mnif S, et al. High body mass index is an independent predictor of differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia research. 2010;34(4):545-547.

11. Fathi AT, Le L, Hasserjian RP, et al. FLT3 inhibitor-induced neutrophilic dermatosis. Blood. 2013;122(2):239-242. doi: 10.1182/blood-2013-01-478172. Epub 2013 May 17. PMID: 23687091.

12. Yasin H, Laytem T, Sutamtewagul G, et al. A Rare Case of Midostaurin-Associated Sweet's Syndrome. Case Rep. Hematol. 2022 Apr 22;2022:1099005. doi: 10.1155/2022/1099005. PMID: 35495179; PMCID: PMC9054466.

13. Dugan J, Jain N, Irons C, et al. Differentiation syndrome after gilteritinib: A tricky mimicker of sepsis. Chest. 2021;160:A877.

14. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30803991; PMCID: PMC6509567.

15. Montesinos P, Sanz, MA. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: Experience of the pethema group and review of the literature. Mediterr. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011059. doi: 10.4084/MJHID.2011.059. Epub 2011 Dec 4. PMID: 22220256; PMCID: PMC3248336.

» TIRÁŽ

Management diagnostiky a léčby akutní myeloidní leukemie

Vychází jako supplementum B časopisu Onkologie.

Onkologie. 2024;18(Suppl. B)

Vydavatelství a nakladatelství:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Renata Babincová, babincova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP SOLEN, Aneta Děřešová

Foto na titulní straně: www.istockphoto.com, upraveno

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2023

Vydal: Solen, s. r. o., IČ 25553933

ISBN 978-80-7471-492-4

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Všechny články v této publikaci prošly recenzním řízením.

Supplementum vzniklo za podpory společnosti Astellas a je určeno pouze pro odborníky ve zdravotnictví.

Informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na www.solen.cz.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

QTcF > 500 ms. Rozhodnutí o znovuzahájení léčby gilteritinibem po nálezu prodlouženého QT intervalu má být založeno na pečlivém zvážení přínosů a rizik. Je-li podávání přípravku Xospata znova zahájeno na snížené dávce, je třeba provést EKG vyšetření po 15 dnech podávání a před zahájením tří následujících měření léčby. V rámci klinických studií mělo 12 pacientů hodnotu QTcF > 500 ms. Tři pacienti přešli na znova zahájení léčby bez opakovaného výskytu prodloužení QT. **Pankreatitida:** Byly hlášeny případy pankreatitidy. Pacienti, u kterých se rozvinou známky a příznaky nasvědčující pro pankreatitidu, mají být vyšetřeni a sledováni. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit a lze ji znova zahájit na nižší dávce po odeznění známek a příznaků pankreatitidy. Těžké poškození ledvin: U pacientů s těžkým poškozením ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin lze zvýšit expozici gilteritinibu. Během podávání Xospaty je třeba tyto pacienty pečlivě monitorovat z hlediska toxicity. **Interakce:** Současné podávání induktorů CYP3A/P gp může vést ke snížení expozice gilteritinibu a následně k riziku nedostatečné účinnosti. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání gilteritinibu se silnými induktory CYP3A4/P gp. Při předepisování gilteritinibu spolu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo proteinů rezistence karcinomu prsu (BCRP) (jako je mimo jiné vorkonazol, itrakonazol, posakonazol a klarithromycin), je zapotřebí obezřetnosti, neboť mohou zvyšovat expozici gilteritinibu. Mají být zváženy alternativní léčivé přípravky, které neinhibují silně aktivitu CYP3A, P-gp a/nebo BCRP. V situacích, kdy neexistují uspokojivé terapeutické alternativy, mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na toxicitu během podávání gilteritinibu. Gilteritinib může snižovat účinky léčivých přípravků, které se vážou na receptor 5HT_{2A} nebo na nespecifické receptory sigma. Proto je třeba se vyvarovat současnému podávání gilteritinibu s těmito přípravky, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta. **Embryofetální toxicita a antikoncepce:** Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod. Ženám ve fertilním věku se má doporučit provedení těhotenského testu během sedmi dnů před zahájením léčby přípravkem Xospata a používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Xospata a po dobu alespoň 6 měsíců po ukončení léčby. Ženy užívající hormonální antikoncepci musí doplnit bariérovou metodu antikoncepce. Mužům s partnerkami ve fertilním věku se má doporučit používání účinné antikoncepce během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po poslední dávce přípravku Xospata. **Významné interakce:** Je třeba se vyhnout současnému podávání přípravku Xospata spolu se silnými induktory CYP3A/P-gp, neboť mohou snižovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Silné inhibitory CYP3A, P-gp a/nebo BCRP mohou zvyšovat plazmatické koncentrace gilteritinibu. Při současném podání gilteritinibu a substrátů P-gp, BCRP a OCT1 (např. metformin) je nutná opatrnost, neboť gilteritinib je *in vitro* inhibitorem P-gp, BCRP a OCT1. Vyvarujte se současného podávání gilteritinibu s léčivými přípravky, které se vážou na receptor 5HT_{2A} nebo nespecifický receptor sigma s přípravkem Xospata, pokud se jejich podání nepovažuje za nezbytné pro péči o pacienta. **Těhotenství, kojení:** Gilteritinib může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotným ženám. Podávání přípravku Xospata se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje. Kojení má být během léčby přípravkem Xospata a po dobu nejméně dvou měsíců po poslední dávce přerušeno. **Nežádoucí účinky: Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Xospata byla hodnocena u 319 pacientů s relabující nebo refrakterní AML, kterým byla podána alespoň jedna dávka 120 mg gilteritinibu. Nejčastější nežádoucí účinky gilteritinibu byly zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) (82,1 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST) (80,6 %), zvýšená alkalická fosfatáza v krvi (68,7 %), zvýšená kreatinofosfokináza v krvi (53,9 %), průjem (35,1 %), únava (30,4 %), nauzea (29,8 %), zácpa (28,2 %), kašel (28,2 %), periferní otok (24,1 %), dyspnoe (24,1 %), závrat (20,4 %), hypotenze (17,2 %), bolest v končetině (14,7 %), astenie (13,8 %), artralgie (12,5 %) a myalgie (12,5 %). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly akutní poškození ledvin (6,6 %), průjem (4,7 %), zvýšená ALT (4,1 %), dyspnoe (3,4 %), zvýšená AST (3,1 %) a hypotenze (2,8 %). Další klinicky významné závažné nežádoucí účinky zahrnovaly diferenciální syndrom (2,2 %), prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu (0,9 %) a posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (0,6 %). **Přehled nežádoucích účinků:** Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti - Všechny stupně %; Stupně ≥ 3 %; Kategorie frekvence^{***}: **Poruchy imunitního systému:** Anafylaktická reakce - 1,3[†], 1,3^{††}. Časté^{***}. **Poruchy nervového systému:** Závrat - 20,4[†], 0,3^{††}. Velmi časté^{***}. Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom - 0,6[†], 0,6^{††}. Méně časté^{***}. **Srdce^{***} poruchy:** Prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu - 8,8[†], 2,5^{††}. Časté^{***}. Perikardiální výpotek - 4,1[†], 0,9^{††}. Časté^{***}. Perikarditida - 1,6[†], 0^{††}. Časté^{***}. Srdce selhání - 1,3[†], 1,3^{††}. Časté^{***}. **Čevní poruchy:** Hypotenze - 17,2[†], 7,2^{††}. Velmi časté^{***}. **Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:** Kašel - 28,2[†], 0,3^{††}. Velmi časté^{***}. Dyspnoe - 24,1[†], 4,4^{††}. Velmi časté^{***}. Diferenciální syndrom - 3,4[†], 2,2^{††}. Časté^{***}. **Gastrointestinální poruchy:** Průjem - 35,1[†], 4,1^{††}. Velmi časté^{***}. Nauzea - 29,8[†], 1,9^{††}. Velmi časté^{***}. Zácpa - 28,2[†], 0,6^{††}. Velmi časté^{***}. **Poruchy jater a žlučových cest:** Zvýšená alaninaminotransferáza* - 82,1[†], 12,9^{††}. Velmi časté^{***}. Zvýšená aspartátaminotransferáza* - 80,6[†], 10,3^{††}. Velmi časté^{***}. **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** Zvýšená kreatinofosfokináza v krvi* - 53,9[†], 6,3^{††}. Velmi časté^{***}. Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi* - 68,7[†], 1,6^{††}. Velmi časté^{***}. Bolest v končetině - 14,7[†], 0,6^{††}. Velmi časté^{***}. Artralgie - 12,5[†], 1,3^{††}. Velmi časté^{***}. Myalgie - 12,5[†], 0,3^{††}. Velmi časté^{***}. Muskuloskeletální bolest - 4,1[†], 0,3^{††}. Časté^{***}. **Poruchy ledvin a močových cest:** Akutní poškození ledvin - 6,6[†], 2,2^{††}. Časté^{***}. **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:** Únava - 30,4[†], 3,1^{††}. Velmi časté^{***}. Periferní otok - 24,1[†], 0,3^{††}. Velmi časté^{***}. Astenie - 13,8[†], 2,5^{††}. Velmi časté^{***}. Malátnost - 4,4[†], 0^{††}. Časté^{***}. *Frekvence je stanovena na základě středních laboratorních hodnot. **Popis vybraných nežádoucích účinků:** **Diferenciální syndrom:** Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 11 (3 %) vyskytl diferenciální syndrom. Diferenciální syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenciálního syndromu u pacientů léčených přípravkem Xospata zahrnovaly horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plicní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, výrazku a renální dysfunkci. Některé případy měly současně akutní febrilní neutrofilií dermatózu. Diferenciální syndrom se objevil již jeden den a až 82 dnů po zahájení léčby přípravkem Xospata a byl pozorován se současnou leukocytózou nebo bez ní. Z 11 pacientů, u kterých se vyskytl diferenciální syndrom, se 9 (82 %) zotavilo po léčbě nebo po přerušení podávání dávek přípravku Xospata. Doporučení v případě podezření na diferenciální syndrom viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití. **PRES:** Ze 319 pacientů léčených přípravkem Xospata v klinických studiích se u 0,6 % vyskytl posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom (PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zkrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí nebo bez ní. Po ukončení léčby příznaky odezněly. **QT prodloužení:** Ze 317 pacientů léčených v klinických studiích gilteritinibem v dávce 120 mg s hodnotou QTc měřenou po výchozím stavu měli 4 pacienti (1 %) QTcF > 500 ms. Dále, u všech dávek, mělo 12 pacientů (2,3 %) s relabující/refrakterní AML maximální interval QTcF interval měřený po výchozím stavu > 500 ms. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/19/1399/001. **Datum poslední revize textu:** 10/2023. **Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o léčivém přípravku.**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz.

XOSPATA

CÍLENÁ LÉČBA

pro pacienty R/R FLT3m+ AML²

INDIKACE:

Monoterapie v léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3.¹



AML – akutní myeloidní leukemie
FLT3m+ – FLT3 pozitivní mutace

XOSPATATM
gilteritinib 40mg tablets

Reference: 1. Souhm údajů o přípravku; datum poslední revize textu: 10/2023. 2. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. N Engl J Med 2019;381:1728–1740.

ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod Nežádoucí účinky.

Xospata (gilteritinibum). **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje gilteritinibum 40 mg (ve formě gilteritinibi fumaras). **Indikace:** Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3. **Dávkování a způsob podání:** Před podáním musí být u pacientů potvrzena mutace FMS-podobné tyrozinkinázy 3 (FLT3) (interní tandemová duplikace [ITD] nebo tyrozinkinázová doména [TKD]) pomocí validovaného testu. Počáteční dávka je 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně. Léčba má pokračovat, dokud má pacient klinický prospěch z přípravku Xospata nebo dokud se neobjeví nepříjemná toxicita. Nedojde-li k odpovědi na léčbu (pacient nedosáhne kompozitní kompletní remise (CRc)) po 4 týdnech léčby, může být dávka zvýšena na 200 mg (pět 40mg tablet) jednou denně. **Úpravy dávkování:** Léčbu gilteritinibem ukončete, objeví-li se příznaky posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu. Léčbu gilteritinibem přerušete v následujících případech: přetrvávající závažné známky a/nebo příznaky diferenciálního syndromu déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů; QTcF interval > 500 ms; objeví-li se příznaky pankreatitidy či jiná toxicita stupně 3a nebo vyšší, která se považuje za související s léčbou; u plánované transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) jeden týden před podáním přípravného režimu před HSCT. U pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s mírným, středně těžkým nebo těžkým renálním poškozením u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Xospata se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Xospata u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Polykají se vcelku, zapíjejí se vodou a nemají se lámat ani dít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Diferenční syndrom:** Gilteritinib byl spojen s diferenčními syndromem. Diferenční syndrom je spojen s rychlou proliferací a diferenciací myeloidních buněk a může být život ohrožující nebo vést k úmrtí, pokud není léčen. Příznaky a klinické nálezy u diferenčního syndromu zahrnují horečku, dyspnoe, pleurální výpotek, perikardiální výpotek, plícní edém, hypotenzi, rychlý přírůstek hmotnosti, periferní otok, výrazku a renální dysfunkci. Existuje-li podezření na diferenční syndrom, je nutné zahájit terapii kortikosteroidy spolu s hemodynamickým monitorováním, dokud příznaky neodezní. Pokud závažné známky a/nebo příznaky přetrvávají déle než 48 hodin po zahájení podávání kortikosteroidů, má se podávání přípravku Xospata přerušit, dokud se známky a příznaky nezmírní. Po odeznění příznaků lze kortikosteroidy postupným snižováním dávky vysadit a mají být podávány minimálně 3 dny. Předčasné ukončení léčby kortikosteroidy může vést k návratu příznaků diferenčního syndromu. **Posteriorní reverzibilní encefalopatický syndrom:** U pacientů léčených přípravkem Xospata byl hlášen výskyt posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (posterior reversible encephalopathy syndrom, PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může manifestovat rychle se rozvíjejícími příznaky zahrnujícími záchvat, bolest hlavy, zmatenost, zrakové a neurologické poruchy spojenými s hypertenzí a změněným duševním stavem nebo bez nich. Existuje-li podezření na PRES, je třeba jej potvrdit zobrazením mozku, pokud možno magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se rozvine PRES, se doporučuje léčbu přípravkem Xospata ukončit. **Prodloužený QT interval:** Gilteritinib byl spojen s prodlouženou repolarizací srdečních komor (QT interval). Prodloužení QT lze pozorovat po dobu prvních tří měsíců léčby gilteritinibem. Proto se má provést vyšetření EKG před zahájením léčby gilteritinibem, 8. a 15. den léčby a před zahájením léčby v dalších třech následujících měsících. U pacientů s relevantní anamnézou kardiologických onemocnění je nutná zvýšená opatrnost. Hypokalemie nebo hypomagnezémie mohou zvýšit riziko prodloužení QT intervalu. Proto je nutné před léčbou a během léčby přípravkem Xospata korigovat hypokalemii či hypomagnezémii. Léčba přípravkem Xospata se má přerušit u pacientů, kteří mají