

Inhibidores de FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) de primera generación sorafenib y midostaurina en leucemia mieloide aguda

First generation FLT3 inhibitors sorafenib
and midostaurin in acute myeloid leukemia

Fernández I I

Fundaleu, Buenos Aires, Argentina

ifernandez@fundaleu.org.ar

Fecha recepción: 03/07/2017

Fecha aprobación: 11/08/2017



NUEVAS
DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 212-218
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Inhibidores de FLT3,
Sorafenib,
Midostaurina
Leucemia mieloide aguda.

Keywords: FLT3 inhibitors,
Sorafenib,
Midostaurin,
Acute myeloid leukemia.

Resumen

El gen del receptor denominado FLT3 es uno de los genes más comúnmente mutados en la leucemia mieloide aguda (LMA), en una frecuencia de alrededor del 30% de los pacientes (pts).

La mutación más frecuente que confiere mal pronóstico es la duplicación en tándem dentro del dominio yuxtamembrana de dicho receptor (FLT3-ITD). Con menor frecuencia se detectan mutaciones puntuales del dominio de tirosina kinasa (FLT3-TKD).

El sorafenib y la midostaurina son inhibidores de

multikinasa (ITK) no específicos para las mutaciones del FLT3, han sido evaluados como monoterapia con respuestas transitorias en pts recaídos o refractarios (r/r) debido posiblemente a la falta de potencia y especificidad.

Resultados recientes de ensayos clínicos muestran los posibles beneficios de los inhibidores de FLT3 (IFLT3) en pts con LMA de reciente diagnóstico en combinación con quimioterapia estándar de inducción, consolidación, mantenimiento y post trasplante.

Abstract

FLT3 is one of the most commonly mutated genes in AML, in about 30% of patients (pts). The most frequent mutation that confers poor prognosis is tandem duplication within the juxtamembrane domain of that receptor (FLT3-ITD). Less frequently, point mutations of the tyrosine kinase (TK) domain are detected. Sorafenib and midostaurin are inhibitors of multikinases, not specific for FLT3

mutations and have been evaluated as monotherapy with transient responses in relapsed or refractory (r/r), possibly due to lack of potency and specificity. The results of recent clinical trials show the potential benefit of the ITKs in pts with newly diagnosed AML in combination with standard chemotherapy for induction, consolidation, maintenance and post-transplantation.

Introducción

La LMA se produce por la adquisición de anomalías genéticas somáticas (alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales y mutaciones en genes específicos) en las células progenitoras hematológicas, bloqueando la diferenciación y apoptosis celular confiriéndoles ventajas proliferativas y de supervivencia⁽¹⁾.

Las mutaciones somáticas recurrentes en genes como FLT3, NPM1, CEPBA, IDH1, IDH2, DNMT3A, RUNX1, ASXL1 y TP53 han ayudado a redefinir pronósticos en todas las categorías de riesgo citogenético, en especial en LMA con cariotipo normal, a fin de decidir estrategias de tratamiento personalizadas⁽²⁾.

Gen FLT3

El gen FLT3 (FMS like tirosinekinase 3), está localizado en el cromosoma 13 (13q12), codifica para una proteína receptora de membrana con función tirosina kinasa clase III, la cual tras interactuar con su ligando, la citokina FL, dispara una cascada de señales para la supervivencia, renovación y proliferación de las células madres hematopoyéticas. Su expresión fue descrita en las células progenitoras de la médula ósea. La estructura proteica se relaciona con la de otros receptores de membrana: PDGFRA, PDGFRB, c-KIT, VEGFR. Como receptor de membrana celular, presenta una región extracelular de interacción con el ligando, que en este caso muestra 5 dominios de interacción, una región intramembrana de anclaje, un dominio yuxtamembrana y un dominio intracelular con función tirosina kinasa. La unión al FL produce dimerización del receptor, activándose subsecuentemente la fosforilación de múltiples proteínas citoplasmáticas en residuos de tirosina, lo que conlleva a la activación de las rutas de señalización PI3K/protein kinase B (AKT) y MAPK (mito-

gen-activated protein kinase), entre otras.

Existen dos tipos principales de mutaciones: FLT3-ITD y FLT3-TKD. Las mutaciones FLT3-ITD presentan duplicaciones en tándem (ITD o internal tandem duplication) dentro del dominio yuxtamembrana (JM o juxtamembrane domain), son las más frecuentes (25-30 % de casos) especialmente en pts con cariotipo normal, con la t(15;17)(q22;q12) [PML-RARA] o con la t(6;9)(p23;q34)[DEK-NUP214].

Por otra parte, la mutación de FLT3-ITD puede coexistir con otras mutaciones como PNM1.

Las mutaciones FLT3-TKD (mutaciones puntuales y deleciones) se producen con menor frecuencia (5-10%), afectan el dominio tirosina kinasa a nivel de los codones 835 u 836 y raramente coexisten con la mutación del FLT3-ITD. La mutación FLT3-ITD produce un cambio conformacional del receptor FLT3 el cual es responsable de su autofosforilación de manera constitutiva sin requerir de la estimulación de su FL. Esta señalización constitutiva del FLT3 conduce la activación consecuente del STAT5, P-13 kinase/AKT y RAS/MAPK⁽³⁾.

La presencia de la mutación FLT3-ITD se presenta más frecuentemente en pts jóvenes (mediana de edad 58-60 años) con recuento de glóbulos blancos y porcentaje de blastos elevados, riesgo alto de recaída y disminución de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de la supervivencia (SG). Si bien la tasa de remisiones completas (RC) en pts mutados con FLT3-ITD es similar a la de los pts sin esta mutación, la respuesta al tratamiento de primera línea es de corta duración y resultan ser refractarios a las terapias de rescate con un impacto pronóstico negativo⁽⁴⁾.

La detección de esta mutación es importante para la categorización de los pacientes según riesgo pronóstico, lo que conlleva a definir estrategias terapéuticas personalizadas.

Las guías recientemente publicadas del College of American Pathologists y de la American Society of Hematology recomienda realizar el test del FLT3 a todos los pts con diagnóstico o sospecha diagnóstica de LMA⁽⁵⁾.

Estudios recientes demostraron que la alta tasa de recaídas y la pobre sobrevida de pts con FLT3-ITD está asociada a la carga alélica del FLT3-ITD. Los pts FLT3-ITD mutados, con una carga alélica baja (*allelic ratio* <0.5), tienen respuestas al tratamiento similares a los pts que no presentan mutación en FLT3, mientras que aquellos ptes con carga alélica alta para esta mutación (*allelic ratio* >0.5) se consideran de riesgo alto confiéndoles un pronóstico adverso⁽²⁾.

Inhibidores de FLT3 de primera generación

Dado el impacto pronóstico y la alta tasa de mutaciones del FLT3 en LMA, la inhibición de esta tirosina kinasa ha sido reconocida como un potencial blanco terapéutico en LMA. Estas moléculas compiten por el ATP en el sitio de unión activo del dominio de la kinasa inhibiendo la habilidad de la proteína a ser fosforilada y disminuyendo la actividad de dicha proteína.

El sorafenib es un inhibidor de primera generación no específico para FLT3 porque inhibe también a otros blancos potenciales como RAF, PDGFR β , VEGFR, c-KIT, RET, tiene actividad contra FLT3-ITD pero no contra las mutaciones de FLT3-TKD. Fue aprobado para el carcinoma (ca) de células renales y el ca hepatocelular pero no para la LMA⁽⁶⁾. Los datos preclínicos de la actividad del sorafenib han sido publicados en los últimos años en pacientes con LMA.

Desde el año 2008, varios estudios de fase I usaron sorafenib como monodroga en pts con LMA r/r con FLT3-ITD con buena tolerancia y reducción del número de blastos en sangre periférica y médula ósea, algunos pts lograron RC transitorias. Los efectos adversos más frecuentes fueron mielosupresión, hepatotoxicidad, *rash* en piel y síndrome (sme) mano-pie⁽⁷⁾. Un estudio de fase II de 13 pts r/r con LMA FLT3-ITD tratados con sorafenib como monodroga a dosis de 200 a 400 mg, dos veces al día, demostraron una RC y RCi (con recuperación plaquetaria incompleta) en más del 90% de los casos. El sorafenib fue bien tolerado, los efectos adversos grado 3 ó 4 fueron: aumento de bilirrubina (en 4/13), aumento de enzimas hepáticas (5/13), diarrea (4/13), rash (2/13),

pancreatitis (1/13), colitis (1/13), pericarditis (1/13), sme mano pie (2/13) y aumento de creatinina (1/13), pero la mayoría de los pts recayeron dentro de los 72 días de la remisión, posiblemente por subclones resistentes⁽⁸⁾.

Con la idea de mejorar los resultados logrados como monodroga, el sorafenib se asoció a quimioterapia (Qt) estándar de inducción en pts con LMA recaídos con resultados de un estudio de fase I y II que demostraron que la combinación es segura logrando altas tasas de RC, con periodos de SLE, pero con recaídas tempranas⁽⁹⁾.

Ravandi y col. también reportaron una alta tasa de respuestas en un estudio de fase II en pts menores de 60 años con LMA FLT3 de reciente diagnóstico quienes recibieron sorafenib más Qt de inducción con citarabina e idarubicina con 79% de RC (49 pts) y 8% (5 pts) de RCi, pero el 65% de los pts que respondieron recayeron⁽¹⁰⁾.

Serve y col. publicaron los resultados de 201 pts de 60 años o mayores con diagnóstico nuevo de LMA randomizados a recibir sorafenib o placebo asociados a Qt estándar, no se observó mejoría en la SLE ni en la SG en los pts FLT3-ITD que recibieron sorafenib y se asoció a una alta incidencia de efectos adversos y a una mortalidad temprana. La posible explicación es que los pts jóvenes tolerarían mejor el sorafenib debido a que los pts ancianos tienen una alta proporción de LMA secundarias, con sobreexpresión de multirresistencia y mayores cambios epigenéticos, por lo que sugieren su utilización como mantenimiento o con esquemas diferentes de Qt⁽¹¹⁾. Uy y col (Alliance for Clinical Trials in Oncology) reportaron el primer estudio prospectivo de fase II combinando sorafenib más Qt de primera línea de inducción y consolidación seguido de mantenimiento en pacientes mayores de 60 años. Del total de los 54 pts, 71% lograron RC o RCi, la mortalidad fue del 9%, no ocurrieron muertes durante la consolidación y el mantenimiento, no fueron registradas muertes relacionadas al tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, la SG al año fue de 62%, la mediana de SLE y SG fue de 12,5 y 15,0 meses, respectivamente, los efectos indeseables más comunes fueron grado 1 diarrea, fatiga, transaminitis y sme mano-pie de grado 2.

Los resultados de este estudio sugieren que el agregado de sorafenib a la Qt para LMA con FLT3-ITD mejoró significativamente la SG de pts adultos entre

60 a 70 años comparado con controles históricos⁽¹²⁾. Rolling y col reportaron un estudio fase II randomizado placebo controlado (SORAML) adonde se evaluó el agregado de sorafenib a Qt convencional de inducción, consolidación y mantenimiento en 267 pts independiente del estado mutacional del FLT3 en pts de 60 años o menores con diagnóstico reciente de LMA; los pts fueron randomizados a recibir 2 ciclos de Qt 7+3 de inducción, seguidos de 3 ciclos de altas dosis de citarabina como consolidación en combinación con sorafenib (400 mg dos veces al día) o placebo. Los pts asignados al grupo de sorafenib recibieron 12 meses de mantenimiento con sorafenib luego de la última consolidación. Después de 3 años, la SLE fue lograda en el 40% de pts en el grupo de sorafenib vs 20% en placebo (*hazard ratio* -HR- no ajustado de 0.64); la toxicidad fue significativamente mayor en el grupo de sorafenib con grado 3-5 de diarrea (11), *rash* (7), fiebre (54) y sangrado (7). Solamente el 17% de los pts enrolados eran FLT3-ITD. El agregado de sorafenib mostró una mejoría en la SLE comparada con placebo (mediana de 21 vs 9 ms). Similarmente a 3 años la SLE fue significativamente mejor con sorafenib (40% vs 22%, $p=0.013$) y la sobrevida libre de recaída (SLR) fue de 56% para sorafenib vs 38% para el grupo placebo, sin embargo no mostraron mejoría en la SG. A 60 días la mortalidad fue del 6% en ambos grupos. Una posible explicación de dichos resultados significativos, incluso en pts con FLT3 no mutado, es que el sorafenib inhibe otras kinasas como RAF, PDGF y c- KIT. La falta de ventaja en la SG puede ser debida a que una alta proporción de los pts en el grupo placebo que fueron sometidos a trasplante alogénico (TALO), 79 (59%) de 133 vs 68 (51%) de 133, aunque en el análisis censoreado para pts trasplantados no demostró beneficio al agregado del sorafenib⁽¹³⁾.

La asociación de sorafenib más hipometilantes están siendo investigada.

En un estudio de fase II, Ravandi y colaboradores combinó sorafenib con azacitidina en 43 pts con LMA FLT3 mutado, la mitad de los pts habían recaído luego de un esquema de Qt, el resto eran refractarios a inducción o nunca habían recibido tratamiento, 7 habían realizado TALO, las respuestas globales fueron del 46% incluyendo 6 (16%) de RC y 10 (27%) RCi, la mediana de SG fue de 6,2 ms, los respondedores tenían mayores SG comparado con

los no respondedores⁽¹⁴⁾.

Muppidi y col. usaron sorafenib y decitabina en 6 pts con LMA r/r con respuestas globales de 83% (5) con una mediana de SG de 155 ds. Cuatro de los 5 pts lograron RCi⁽¹⁵⁾.

En un paralelismo interesante con el uso de ITKs después del TALO en pacientes con LMC o leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ se está utilizando el sorafenib como profilaxis de recaída o para eliminar la enfermedad mínima residual (EMR).

La incorporación de sorafenib en el mantenimiento postrasplante se debe a la observación de que habría un sinergismo entre el sorafenib y la células aloreactivas del donante⁽¹⁶⁾, además la aplasia inducida por la quimioterapia produciría un aumento del FL del FLT3, lo que permitiría la acción inhibitoria de los inhibidores de FLT3⁽¹⁷⁾.

Sorafenib como mantenimiento post trasplante ha sido evaluado en número pequeño de estudios.

Chen y col. publicaron los resultados del primer estudio de fase I de sorafenib como mantenimiento post TALO en 22 pacientes con LMA FLT3 ITD en RC 1 ó RC 2, ellos demostraron que el sorafenib es seguro utilizándolo post trasplante, la dosis máxima tolerada fue de 400 mg dos veces por día; a un año la SLE fue de 85% y la SG de 95% después del trasplante comparado con controles históricos⁽¹⁸⁾.

En un análisis retrospectivo Antár y col reportaron 6 pts que recibieron sorafenib como mantenimiento post TALO o como tratamiento de la recaída, todos los pacientes están vivos y en remisión completa molecular por PCR después de una mediana de seguimiento de 16 ms (rango, 10-29 ms) desde la primera inducción y 12 meses (rango, 4-20 ms) después de iniciado el sorafenib, interesantemente la enfermedad injerto contra huesped (EICH) en piel ocurrió por un periodo muy corto después de iniciada la terapia en 5 de los 6 pts⁽¹⁹⁾.

Brunner y col reportaron retrospectivamente la eficacia del sorafenib como mantenimiento vs no mantenimiento; 126 pts recibieron sorafenib con una mediana de tiempo de inicio de 68 ds post TALO; a 2 años los pts con sorafenib (26) comparado con el grupo control (54) tuvieron mejor SG (81% vs 62%, $p=0.029$), SLR (82% vs 53%, $p=0.0081$) y disminución de la tasa de recaída (8.2% vs 37.7%, $p=0.0077$). En el análisis del multivarianza el sorafenib mejoró significativamente la SG (HR) 0.26, $p=0.021$] y (HR) 0.25, $p=0.016$ ⁽²⁰⁾.

Recientemente Battipaglia y col. publicaron la utilización de sorafenib post trasplante en 27 pts con LMA FLT3, la mediana de tiempo de iniciado el sorafenib fue de 70 ds (29-337 ds), 3 pts habían recibido el sorafenib con la inducción y la consolidación, reducción de la dosis fue requerida en 4 pacientes y suspendido también en 4 pacientes por toxicidad. Con una mediana de seguimiento de 18 ms (4-48 ms) a 1 año la SLE y la SG fue de 92%⁽²¹⁾.

Midostaurina es otro inhibidor de primera generación de multikinasa, activo contra las dos mutaciones FLT3-ITD, TDK y además contra VEGFR-2-PKC, c-KIT, PDGFRb. Fue aprobada el 28 de abril de 2017 por la FDA (aún en revisión por la EMA) para pts con LMA de reciente diagnóstico FLT3-ITD y TDK asociada a Qt de inducción (citarabina y daunorrubicina) y consolidación (altas dosis de citarabina) por mejorar la SG y la SLE.

Fue evaluada primeramente como monodroga con actividad limitada en un estudio de FII en 20 pacientes con diagnóstico de LMA o MDS FLT3 + r/r no elegibles para Qt; produjo una reducción de más del 50% de blastos en sangre periférica (SP) en el 75 % de los pts (14 pts), los efectos indeseables más comunes fueron náuseas, vómitos y eventos pulmonares fatales en 3 pts⁽²²⁾.

Fisher y col. en un estudio de FII que incluyeron 59 pts, 35 pts con FLT3 mutado y 60 pts no mutado, mostraron una respuesta global en el 71% (25) y 56% (32) para mutados y no mutados respectivamente⁽²³⁾. Stone y col demostraron en un estudio de fase IB que la midostaurina fue bien tolerada cuando se agregó a Qt 7/3 a dosis de 50 mg 2 veces por día del día 8 al 21⁽²⁴⁾.

Stone y col., para determinar si la asociación de midostaurina más Qt estándar en pts menores de 60 años con diagnóstico reciente de LMA FLT3 mutado puede prolongar la SG, publicaron en el NEJM de junio de 2017 los resultados finales de un estudio clínico de FIII (RATIFY *trial*), los pts fueron randomizados a recibir Qt estándar (inducción con citarabina y daunorrubicina y consolidación con altas dosis de citarabina) más midostaurina (50 mg 2 veces al día por 14 ds del día 8 al 22 en cada ciclo) o placebo; los pts que estaban en RC post consolidación recibieron mantenimiento con midostaurina o placebo.

Un total de 717 pts fueron randomizados, 360 fueron asignados al grupo de midostaurina y 357 al grupo placebo, 214 pts tenían el subtipo de FLT3-ITD

con carga alélicas alta (>0.7) y 314 pts tenían carga alélica baja (0.05-0.7), 162 pts tenían la mutación FLT3-TKD. Los grupos de tratamiento fueron bien balanceados respecto a edad, raza, subtipo de FLT3, riesgo citogenético y recuento celular, pero no con respecto al sexo (51,7% en el grupo de midostaurina vs 59.4% en el grupo placebo eran mujeres, p=0.04). En datos no censoreados la mediana de SG fue de 74,7 ms con midostaurina vs 25,6 ms con Qt sola (HR, 0.77; 95% CI, 0.63-0.95; p=.016). A 5 años la tasa de SG fue de 50.09% para midostaurina y 43.9% para el grupo placebo. La mediana de SLE con midostaurina fue 8.2 ms vs 3.0 ms con placebo (HR, 0.78; 95% CI, 0.66-0.93; p=.004). La SLE con midostaurina fue 27.5% vs 19.3% con placebo.

En ambos en el análisis primario y en el análisis en el cual los datos de los pts que sufrieron trasplante fueron censoreados, el beneficio de midostaurina fue consistente a través de todos los subtipos de FLT3. La tasa de efectos adversos severos fue similar en los 2 grupos. La conclusión fue que el agregado de midostaurina a la Qt estándar prolongó significativamente la SG y la SLE entre los pts con FLT3 mutados incluso en pts con la mutación TKD⁽²⁵⁾.

Resultados de estudios de fase I / II combinados con azacitidina fueron publicados demostrando tolerabilidad y eficacia en 17 pts con LMA con una mediana de edad de 73 años estableciendo una dosis de 75 mg vo dos veces por día con dosis limitada de toxicidad no observada⁽²⁶⁾.

Strait y col., en un estudio de fase I/II, reportaron una dosis máxima tolerada de 50 mg dos veces por día, la respuesta global fue de 26% con una mediana de duración de 20 semanas, aunque no fue observada dosis máxima tolerada en este estudio. Neutropenia, trombocitopenia y anemia desarrollaron en el 96, 94 y 61% de los pts, así como infecciones y disminución de la FEVI en 56 y 11% de los pts respectivamente⁽²⁷⁾.

Como con sorafenib y con los resultados de RATIFY se deberá evaluar su uso en el TALO.

Conclusiones

A pesar de que el tratamiento de la LMA no ha cambiado en las últimas cuatro décadas, se han logrado progresos significativos en el entendimiento de la biología y sus implicancias genéticas, lo que permitió el descubrimiento de terapias dirigidas o blancos terapéuticos dirigidos a dichas alteraciones.

Los IFLT3 para pacientes con LMA FLT3 mutado continúa siendo un área extremadamente activa de investigación en el desarrollo de moléculas más específicas.

El uso de IFLT3 de primera generación como sorafenib y midostaurina no tendría utilidad como monodroga por sus respuestas transitorias y la rápida adquisición de resistencia, por lo que se deben aguardar los resultados de los inhibidores de segunda generación más específicos de FLT3.

La combinación de sorafenib con Qt convencional mostraron beneficios en SLE, pero no en SG como se publicó recientemente, aunque por su efecto no limitado solamente a los casos con la mutación del FLT3 podría ser potencialmente utilizado en pts jóvenes con FLT3 mutado o FLT3 no mutado, si fuera aprobado para su uso, no así en pts mayores por la toxicidad asociada a la Qt.

Sorafenib asociado a hipometilantes tendría un uso potencial en pts ancianos.

Los resultados más destacados fueron reportados con sorafenib en pts con EMR negativa como mantenimiento post trasplante.

La midostaurina fue aprobada recientemente por la FDA porque mostró beneficios significativos en SLE y SG cuando se asocia a Qt estándar de inducción y consolidación en pts jóvenes con presencia de la mutación FLT3-ITD y FLT3-ITK, por lo que es hoy una indicación para estos pacientes.

Los resultados de ensayos clínicos que se están llevando a cabo se aguardan para demostrar la utilidad de IFLT3 de primera generación para pts mayores asociados a hipometilantes como azacitidina y decitabina y el rol del uso de estos inhibidores pre y post TALO para tratamiento o prevención de la recaída.

Los resultados de los ensayos clínicos que están en marcha y ensayos futuros podrán responder cuál sería el rol de los IFLT3:

- 1) inhibidores específicos vs no específicos en pts con nuevo diagnóstico de LMA
- 2) IFLT3 en pts con LMA con FLT3 no mutado
- 3) IFLT3 en el pre y post TALO

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que ha recibido honorarios de parte de Novartis, Raffo y Varifarma en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Renneville A, Roumier C, Biggio V et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia*. 2008;22(5):915-931.
2. Downer H, Estey E, Grimwade D et al. European Leukemia Net. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ENL recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(26):424-447.
3. Pacells BW, Ikeda AK, Simms-Waldrup T et al. FMS-like tyrosine kinase 3 in normal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Stem Cells*. 2006 24:1174-1184.
4. Meshinchi MP, Appelbaum FR. Structural and functional alterations of FLT3 in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15:4263-9.
5. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology [published online February 22, 2017]. *Arch Pathol Lab Med*.
6. Zhang W, Konopleva M, Ruvolo VR et al. Sorafenib induce apoptosis of AML cells via Bim-mediated activation of the intrinsic apoptotic pathway. *Leukemia*. 2008;808-818.
7. Metzelder SK, Schroder T, Finck A et al. High activity of sorafenib in FLT3-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia*. 2012;26:2353-2359.
8. Man CH, Fung TK, Ho C et al. Sorafenib treatment of FLT3(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent non responsiveness associated with the emergence of a D 835 mutation. *Blood*. 2012;119:5133-5143.
9. Ravandi F, Cortés J, Jones D et al. Phase I/II Study of Combination Therapy With Sorafenib, Idarubicin, and Cytarabine in Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1856-1862.
10. Ravandi F, Arana YC, Cortés JE, Levis M, Fader S et al. Final report of Phase II study of sorafenib, cytarabine and idarubicin for initial

- therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2014;28:1543-1545.
11. Serve H, Krug U, Wagner R et al. Sorafenib in Combination with Intensive Chemotherapy in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Randomized, Placebo-Control Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3110-3118.
 12. Uy GL, Mandrekar S, Laumann K et al. Addition of sorafenib to chemotherapy improves the overall survival of older adults with FLT3-ITD mutated acute myeloid Leukemia (AML) (Alliance C11001). *Blood.* 2015;126.
 13. Rollig C, Serve H, Huttmann A et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SORAML): a multicenter phase 2, randomized controlled trial. *Lancet Oncology.* 2015;16:1691-1699.
 14. Ravandi F, Alatar LM, Grunwald MR et al. Phase II study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood.* 2013;121:4655-4662.
 15. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA et al. Decitabine and sorafenib therapy in FLT-3 ITD-mutant acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:573:579.
 16. Metzelder SK, Michel C, Burchert A et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia.* 2012;26:2353-2359.
 17. Dato T, Yang X, Knapper S et al. FLT3 ligand impedes the efficacy of FLT3 inhibitors in vitro and in vivo. *Blood.* 2011;117:3285-3293.
 18. Chen YB, Li S, Lane AA et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:2042-2048.
 19. Antár A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R et al. Sorafenib maintenance appear safe and improves clinical outcomes in FLT3-ITD acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:298-302).
 20. Brunner A, Li S, Fathi A et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol.* 2016 Nov;175(3):496-504.
 21. Battipaglia G, Ruggeri A, Massoud R et al. Efficacy and feasibility as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Fms-like tyrosine kinase3-mutated acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2017:1-8.
 22. Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V et al: Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood.* 2005;105:54-60.
 23. Fisher T, Stone RM, Deangelo DJ et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol.* 2010;28:4339-4345.
 24. Stone RM, Fischer T, Paquete R et al. Phase 1B study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2012;26:2061-2068.
 25. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BS et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with an FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017 Jun;23:1-10.
 26. Cooper BW, Kindwall-Keller TL, Craig MD et al. A Phase I Study of Midostaurin and Azacitidine in Relapsed and Elderly AML. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(7):428-432.
 27. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F et al. Phase I/II Trial of the Combination of Midostaurin (PKC412) and 5-Azacytidine for Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Am J Hematol.* 2015 90(4):276-281.