

ROLI I INHIBITORËVE TË FLT3 NË LEUÇEMINË MIELOIDE AKUTE (REVIEW)

GLEDJAN CAKA.¹, MYNYR KONI.²

¹Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Bioteknologjisë

²Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Biologjisë

e-mail: gledjan.caka@fshn.edu.al

Përmbledhje

Leuçemia akute mieloide (LAM) është forma më e shpeshtë e shfaqur e leuçemisë akute, me një incidencë që rritet në moshën e madhe. Edhe pse etiologjikisht e panjohur, mund të shfaqet prej ekspozimit ndaj agjentëve gjenotoksikë ose si pasojë e një çrregullimi hematologjik të mëparshëm. Ky çrregullim shndërrohet në qelizë staminale hematopojetike multipotente malinj, që pëson ndryshime gjenomike të njëpasnjëshme, duke u evluar përfundimisht në një sëmundje klinike të dukshme. LAM është një sëmundje tepër komplekse me heterogjenitet të lartë gjenetik, epigenetik dhe fenotipik. LAM vazhdon ende të ketë përmirësime shumë të vogla pavarësisht njohurive tona për të kuptuar ngjarjet molekulare që shfaqin leuçemogenezën dhe progresionin malinj. Pacientët me mutacione në receptorin tirozinë-kinazë FLT3 kanë një prognozë tepër të dobët; mirëpo përdorimi i disa inhibitorëve target të aftë për inhibimin e sinjalit të FLT3 *in vivo* ka ngjallur shpresa te këta pacientë. Inhibitorë të hershëm të përdorur dukeshin premtues në modelet paraklinikë të FLT3 mutant. Fatkeqësisht nuk ishin në gjendje të ruanin një inhibim të zgjatur. Këto rezultate sollën krijimin e inhibitorëve të gjeneratës së dytë, kryesuesi të cilëve është quizartinib. Këta inhibitorë të gjeneratës së dytë shfaqin specificitet të lartë për FLT3 dhe kanë dhënë rezultate të mira në testet klinike.

Fjalëkyçe: leuçemi akute mieloide, FLT3, quizartinib

Abstract

Acute myeloid leukemia is the most common form of acute leukemia, with an increasing incidence with old age. Even though etiologically unknown, it can occur from exposure to genotoxic agents or from an earlier hematologic abnormality. This abnormality changes into a multipotent malignant hematologic stem cell which has successive genetic alterations, finally evolving in a clinical disease. AML is a complex disease with high genetic, epigenetic, phenotypic heterogeneity. AML has small low progression despite our knowledge of the molecular pathways involved in leukemogenesis and the malign progression. Patients with mutations in the FLT3 tyrosine-kinase receptors have a poor prognosis, but the usage of some target inhibitors able to inhibit *in vivo* FLT3 signaling has given hope to these patients. Earlier inhibitors used looked promising in the preclinical models of FLT3 mutants. Unfortunately they were unable to maintain a prolonged inhibition. These results lead to the development of the second generation

inhibitors, which quizartinib is the leader. These second generation inhibitors have high specificity for FLT3 and have good results in clinical tests.

Keyword: acute myeloid leukemia, FLT3, quizartinib.

Hyrje

Leucemia akute mieloid (LAM) është një sëmundje heterogjene e karakterizuar nga shpërhapja klonale e blasteve mieloidë në palcën e kockave dhe në gjakun periferik. LAM përfaqëson një proliferim malinj të qelizave blaste hematopojetike të linjës mieloidë. Këto qeliza prekursorë të padiferencuara mirë nuk kryejnë funksionin e tyre normal dhe pengojnë hematopojezën duke shkaktuar infeksion, gjakderdhje dhe jofunksionim të saktë të shumë organeve. LAM ka një incidencë prej 3.7/100.000 individë dhe një vdekshmëri prej 2.7 – 18/100.000 individë: Deschler *et al.* (2006); moshë mesatare e të diagnostikuarëve është 67 vjeç dhe më shumë se 50% e rasteve të LAM shfaqen mbi moshën 65: Howlader *et al.* (2013). LAM shfaq 2 piqe, një gjatë rinisë së hershme dhe një gjatë moshës madhore së vonë. Prognosa për pacientë të ndryshëm me LAM ndryshon shumë, por përgjithësisht është e dobët, veçanërisht në grupmoshat e mëdha, pacientët me performancë të ulët, pacientët me sindromë mielodisplastike (SMD) dhe pacientët me leukocitozë më të lartë se 20.000 ose nivele të larta të laktat dehidrogenazës në serum.

Studime të reja kanë treguar që ky çrregullim vjen si pasojë e një serie të shpeshtë ndryshimesh gjenetike të qelizave staminale hematopojetike që grumbullohen me kalimin e moshës. Sipas Kelly *et al.* (2002) ngjarjet që sjellin si pasojë LAM ndjekin një përjasje të modelit “two-hit”: së pari që blastet e LAM kërkojnë një çrregullim dhe hiperaktivizim të transduktimit të sinjalit që nxit proliferimin ose mbijetesën e qelizave, dhe së dyti, lezionet që nevojiten për të penguar sinjalin që nxit diferencimin normal. Pavarësisht këtij modeli, studime të fundit kanë treguar që procesi është më i ndërlikuar se aq dhe nevojiten një sërë sinjalesh anormal për të shfaqur këtë sëmundje: Ley *et al.* (2013). Mutacioni më i shpeshtë shfaqet në gjenin FMS tirozinë kinazë 3 (FLT3) dhe nxit rritjen qelizore dhe proliferimin. Mutacionet në FLT3 ndodhin në 1/3 e të gjithë pacientëve me LAM dhe janë paralajmërues të një prognoze të dobët.

FLT3 është përshkruar për herë të parë në 1991 dhe shprehej në nivele shumë të larta në qelizat staminale hematopojetike duke luajtur një rol të rëndësishëm në mbijetesën dhe proliferimin e qelizës. FLT3 është një proteinë që kodohet nga një gjen që kromozomin 13q12 dhe është pjesë e klasës III të receptorëve tirozinë-kinazë (RTK). Kjo proteinë ka një ngjashmëri të madhe strukturore me receptor WT KIT, FMS dhe PDGFR: Carow *et al.* (1995). Lidhja e FLT3 me një ligand çon në dimerizimin e saj duke nxitur sinjalin për autofosforilim si dhe aktivizimin e një kaskade sinjalesh. Këto sinjale përfshijnë RAS/MEK, PI3K/AKT/mTOR dhe STAT5, të cilët luajnë një rol të rëndësishëm në ciklin

qelizor, inhibimin e apoptozës dhe aktivizimin e diferencimit qelizor: Hay *et al*, (2004); Bar-Natan *et al*, (2012). FLT3 mutant shprehet në nivele shumë të larta, ka humbur lidhjen e tij me CD34, s'lidhet më me ligandin, kryen autofosforilim të vazhueshëm dhe bën aktivizim të sinjalit downstream: Kiyoi *et al*, (1998).

Grupi më i shpeshtë i mutacioneve janë dyfishimet e brendëshme tandem (ITD) që veprojnë në juxta membranën (JM) e receptorit. Mutacionet ITD janë me gjatësi të ndryshme dhe shfaqen në rreth 23% të pacientëve *de novo* me LAM: Kayser *et al*, (2009). Gjatësia e mutacioneve ITD ka një rëndësi prognostike, pasi ekziston një lidhje midis madhësisë së ITD-ve dhe rritjes së vdekshmërisë: Stirewalt *et al*. (2006). Përdorimi i FLT3-ITD si një biomarker varet nga vendi i lidhjes së tij, si dhe veprimatria alelike e FLT3-ITD: Kelly, (2002). Studimet kanë treguar që jo-JM ITD kanë pasoja më të rënda se JM ITD, si dhe një nivel mutacioni shumë herë më të lartë nga FLT3 wild type (WT): Gale (2008); Pratcorona (2013).

Për këtë arsye, në 2010, Rrjeti European i Leuçemisë (European LeuçemiaNet ELN) krijoi një skemë klasifikimi për të standardizuar rrezikun në pacientë të ndryshëm. Pacientët ndahen në 4 grupe risku: të favorshëm, të mesëm 1, të mesëm 2 dhe të pafavorshëm.

Tabela 1. Klasifikimi sipas rrezikut në pacientët me leuçemi

Grupi i rreziku	Nënndarja
I favorshëm	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	NPM1 me mutacion pa FLT3-ITD (kariotip normal) CEBPA me mutacion bialelik(kariotip normal)
I mesëm 1	NPM1 me mutacion dhe FLT3-ITD (normal kariotip)
	Wild-type NPM1 dhe FLT3-ITD (kariotip normal)
	Wild-type NPM1 pa FLT3-ITD (kariotip normal)
I mesëm 2	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-KMT2A
	Anomalitë citogjenetike të paklasifikuara si të favorshme/pafavorshme
I pafavorshëm	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); GATA2-MECO (EVII)
	t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
	t(v;11)(v;q23); KMT2A
	-5 ose del(5q); -7; abn(17p); kariotip kompleks

Duke marrë parasysh prevalencën dhe prirjen për rezultate të dobëta në pacientë me LAM që kanë mutacione të FLT3, janë ndërmarrë kërkime për krijimin e inhibitorëve target të FLT3 RTK. Një sërë përbërësish janë ndërfutur në testet klinike dhe një pjesë e tyre kanë patur sukses.

Inhibitorët FLT3 të brezit të parë

Inhibitorët e tirozinë kinazave (TKI) u krijuan për të frenuar sinjalin onkogjenik të RTK-së në një sërë sëmundjesh. Shumë nga këta inhibitorë funksionojnë duke inhibuar ATP-në në vendin e lidhjes së RTK-së, duke ndaluar në këtë mënyrë autofosforilimin dhe aktivizimin e substrateve downstream. Inhibitorët e parë FLT3 përfshijnë sunitinib (SU11248), midostaurin (PKC412), lestautinib (CEP-701), sorafenib (BAY43-9006) dhe tandutinib (MLN518). Këta inhibitorë nuk janë specifike për FLT3, por veprojnë në një spektër të gjerë duke inhibuar një sërë RTK-ësh, përfshirë (KIT, PDGFR, VEGFR dhe JAK2): Kayser dhe Lewis, (2012). Përdorimi i tyre si agjentë veprues i vetëm kishte aktivitet të kufizuar anti-leuçemik dhe shfaqte kryesisht ulje të përkohshme të blasteve të gjakut dhe palcës kurrizore, si dhe veprim të lartë toksik: Sundhindra, (2014).

Sunitinib është aprovuar për përdorim kundër tumoreve malinjë të ngurtë si karcinomat renale metastatike ose tumoreve stromale gastrointestinale: Demetri *et al.* (2006). Në testet e para klinike ky bar shfaqti efekte të përkohshme antileuçemike (një ulje të numrit të blasteve periferike), por kjo ishte për një kohë të shkurtër dhe ishte shumë toksike: Fiedler *et al.* (2005).

Sorafenib, një tjetër inhibitor i fuqishëm i TKI, është aprovuar për veprimin e tij kundër karcinomave renale dhe atyre hepatoqelizore: Escudier *et al.* (2007); Llovet *et al.* (2008). Në ndryshim nga sunitinib, sorafenib është më pak toksik dhe ka rezultate më sinjifikante në uljen e numrit të blasteve periferike dhe në palcën e kockave., sidomos nëpacientët që kanë FLT3-ITD: Metzelder *et al.* (2012). Sorafenib është përdorur intensivisht si një inhibitor i FLT3 për pacientë që nuk e kanë të mundur të jenë pjesë e testeve klinike.

Midostaurin, njësoj si inhibitorët e tjerë të hershëm të FLT3, shfaqte një ulje të përkohshme të mieloblasteve periferikë dhe të palcës. Në pacientë të diagnostikuar me AML midostaurin ka shfaqur veti inhibuese të mira në bashkëpunim me kimioterapi duke dhënë rezultate të mira trajtimi për pacientët me wild type WT (74%) dhe FLT3 mutantë (92%): Stone *et al.* (2012). Studime paraklinike të Novartis kanë patur një efekt mjaft të madh në fazën III RATIFY (CALGB 10603) me një raport rreziku = 0.77 dhe P = 0.007: Novartis (2016) dhe është në pritje për miratim nga FDA për përdorim dhe trajtim për pacientët.

Lestautinib është studiuar gjerësisht për trajtimin e saj për pacientët me AML dhe madje ka arritur në fazën III për teste klinike në 2011: Levis *et al.* (2011). Pavarësisht se ky inhibitor mund të përdorej pa rrezik dhe në bashkëpunim me

kimioterapi konvencionale, nuk u vu re asnjë dallim në përmirësim të gjendjes së pacientëve ose në mbijetesën e tyre: Levis *et al.* (2011).

Eksperimentet e ndryshëm me këta inhibitorë të hershëm dhe jospecificë kanë dhënë njohuri të shumta për biologjinë e FLT3. Këto eksperimente tregojnë që sasia e ilaçeve në plazma mund të korrelojë me inhibimin e vazhduar të FLT3 dhe shërben si matës për të përcaktuar nivelin e përgjigjes së pacientëve: Ravandi *et al.* (2013). Edhe pse FLT3 është një mediator kyç për rritjen dhe mbijetesën e qelizave, është vërtetuar që janë dhe një sërë sinjalesh transduktive që marrin pjesë në avancimin e leucemisë dhe që zbuten nga terapia target me TKI. Ky jospecificitet merr pjesë dhe në toksicitetin sinjifikant të këtyre inhibitorëve dhe kufizon përdorimin e tyre klinik.

Për këtë arsye janë futur në përdorim inhibitorët e gjeneratës së dytë, përfshirë quizartinib (AC220), crenolanib (CP-868596), PLX3397, dhe inhibitorët STAT.

Quizartinib dhe inhibitorët e gjeneratës tjetër FLT3

Inhibitorët e gjeneratës së dytë janë krijuar për të shënjestruar në mënyrë specifike FLT3 kinazat në mënyrë që të ulet efekti toksik nga burime të tjera. Përveç selektivitetit të lartë, quizartinib ka dhe biodisponibilitet të mirë dhe gjysëm jetë për më shumë se 24 orë duke mundësuar kështu inhibim të vazhdueshëm të FLT3 Cortes *et al.* 2013). Nga testet klinike të kryera është vënë re që përdorimi i këtij inhibitori ka patur rezultate të mira në mospërsëritjen e sëmundjes Kouchkovsky *et al.* 2016). Në testet klinike të kryera u vu re që përdorimi i quizartinib rezultoi shumë efikas për inhibimin e FLT3 pasi në më shumë se 1/3 e pacientëve leucemia nuk u gjend më në palcën e kockave Mark Levis, 2013). Pavarësisht kësaj, përgjigja e FLT3 TKI është e kufizuar nga rezistenca e shpejtë që krijon sëmundja ndaj ilaçit.

Crenolanib është një inhibitor FLT3 i gjeneratës së dytë me efekt të fuqishëm kundër mutantëve FLT3-ITD DHE FLT3-TKD. Në ndryshim nga FLT3 TKI-të e tjerë ndaj të cilëve krijohen forma mutante rezistente, crenolanib ka një inhibim të madh “pan-kinazë” të mutacioneve sekondare të TKD-ve. Përdorimi përqëndrimi shumë më të ulëta nga testet klinike, nuk u vu re asnjë mutacion TKD për të krijuar rezistencë ndaj crenolanib: Smith *et al.* (2014). Së fundmi crenolanib po studiohet dhe po përdoret për teste klinike të shumta në pacientëAML, me ose pa FLT3 të mutuara. Crenolanib ka treguar efikasitet të lartë kundër linjave qelizore tumorale dhe blasteve primare që kanë pësuar mutacione në D835 dhe rezistencë ndaj quizartinib: Galanis *et al.* (2012); Zimmerman *et al.* (2013).

Përbërësi i ri LPX3397 ka dalë në qarkullim si një inhibitor specific dhe i fuqishëm i mutantëve FLT3-ITD në pacientë AML. Në shumë linja qelizore që shfaqin ITD ose WT FLT3, ky komponent aka inhibuar në mënyrë mjaft

selektive lloje të ndryshme FLT3-ITD në përqëndrime 10-fish më të ulëta (24-30nM vs 240nM): Burton *et al.*(2011). Ky komponent ishte shumë efikas edhe kundër mostrave primare të pacientëve AML që përmbanin mutacione FLT3-ITD dhe inhibonte rritjen qelizore në varësi të dozimit: Burton *et al.*(2011).

Inhibitorët STAT. Fosforilimi tirozinik i STAT3 rritet në 50% të pacientëve AML dhe jep një prognozë shumë të dobët. Aktivizimi i sinjalizimit të STAT3 stimulohet dhe nga ligandi i receptorit FLT3: Zhou ,*et al.* (2009).dhe mund të luajë një rol kyç në krijimin e rezistencës të FLT3 TKI. Kohët e fundit janë krijuar disa molekula të vogla për inhibimin e STAT3 dhe po përdoren për trajtimin e AML. Trajtimi i disa linjave qelizore të leuçemisë me këta përbërës ka sjellë inhibim shumë të lartë të rritjes qelizore, përfshirë qeliza AML FLT3-ITD pozitive: Hayakawa *et al.*(2013).

Përfundime

AML është një sëmundje klinike heterogjene. Mutacionet FLT3 vazhdojnë të jenë një shënjestër molekulare e rëndësishme për krijimin dhe zhvillimin e agjentëve të ndryshëm terapeutikë për trajtimin e AML dhe formave të ndryshme të leuçemisë. Përdorimi i inhibitorëve si monoterapi ka shfaqur përgjigje të pjesshme në pacientë të ndryshëm.Studimet dhe testet paraklinike kanë treguar një veprim sinergjistik të vrasjes së qelizare leuçemike kur FLT3 TKI-të bashkëprojnë me kimioterapi konvencionale. Ky sinergjizëm u vu re kur dy lloje inhibitorësh të ndryshëm përdoren njëkohësisht ose FLT3 TKI pasohej nga kimioterapia. Përdorimi i inhibitorëve të gjeneratës së parë ka treguar mekanizmat e veprimit të sëmundjes, rezistencën që ajo krijon dhe toksicitetin e këtyre ilaçeve. Ndërsa sot përdorimi i inhibitorëve të gjeneratës së dytë ka shfaqur përdorim të sigurt, efekt më të madh dhe specificitet të lartë. Roli i tyre në këto mutacione është ende një fushë veprimi që kërkon mjaft punë dhe kërkim. Në të ardhmen këta inhibitorë FLT3 mund të përdoren paralel me kimioterapinë konvencionale për të trajtuar dhe luftuar këtë sëmundje. Rezultatet e para të quizartinib kanë qenë të kënaqëshme dhe do vazhdojë puna që këta inhibitorë të shërbëjnë në një të ardhme si antileuçemikë standardë duke parandaluar përsëritjen e sëmundjes dhe duke ulur toksicitetin e këtyre ilaçeve.

Literatura

Deschler B., Lübbert M. (2006): Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology., Cancer.; 107(9):2099-107

Howlader, N., Noone, A., Krapcho, M., Garshell, J., Neyman, N., Altekruse, S. (2013): SEER Stat Fact Sheets: Acute Myeloid Leuçemia

http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/

Kelly, L. and Gilliland, D. (2002): Genetics of myeloid leukemias. Annu Rev Genomics Hum Genet 3:179–198

- Ley, T., Miller, C., Ding, L., Raphael, B., Mungall, A., Robertson, A. (2013): Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 368: 2059–2074
- Carow, C., Kim, E., Hawkins, A., Webb, H., Griffin, C., Jabs, E. (1995): Localization of the human stem cell tyrosine kinase-1 gene (FLT3) to 13Q12--Q13. *Cytogen Cell Gen* 70: 255–257
- Hay, N. and Sonenberg, N. (2004): Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 18: 1926–1945
- Bar-Natan, M., Nelson, E., Xiang, M. and Frank, D. (2012): STAT signaling in the pathogenesis and treatment of myeloid malignancies. *JAKSTAT* 1:55–64
- Kiyoi, H., Towatari, M., Yokota, S., Hamaguchi, M., Ohno, R., Saito, H. (1998): Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 12: 1333–1337
- Kayser, S., Schlenk, R., Londono, M., Breitenbuecher, F., Wittke, K., Du, J. (2009): Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 114: 2386–2392
- Kelly, L.M.; Liu, Q.; Kutok, J.L.; Williams, I.R.; Boulton, C.L.; Gilliland, D.G. (2002): FLT3 internal tandem duplication mutations associated with human acute myeloid leukemias induce myeloproliferative disease in a murine bone marrow transplant model. *Blood*, 99, 310–318
- Gale, R.E.; Green, C.; Allen, C.; Mead, A.J.; Burnett, A.K.; Hills, R.K.; Linch, D.C.; (2008): Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. The impact on FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size and interaction with NPM1 mutation in a large cohort of young adult patient with acute myeloid leukemia. *Blood*, 111, 2776-2784
- Pratcorona, M.; Brunet, S.; Nomdedeu, J.; Ribera, J.M.; Tormo, M.; Duarte, R.; Escoda, L.; Guàrdia, R.; Queipo de Llano, M.P.; Salamero, O.; (2013): Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden LFT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutations: Relevance to post-remission therapy. *Blood* **2013**, 121, 2734–2738
- Kayser, S. and Levis, M. (2013): FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leucemia: clinical implications and limitations. *Leuk Lymphoma*
- Sudhindra, A.; Smith, C.C. (2014): FLT3 inhibitors in AML: Are we there yet? *Curr.Hematol.Malig. Rep.* 2014, 9; 174–185
- Demetri, G., Van Oosterom, A., Garrett, C., Blackstein, M., Shah, M., Verweij, J. (2006): Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1329–1338
- Fiedler, W., Serve, H., Dohner, H., Schwittay, M., Ottmann, O., O'Farrell, A. (2005): A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute

myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood* 105: 986–993

Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W., Szczylik, C., Oudard, S., Siebels, M. (2007): Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356: 125–134

Llovet, J., Ricci, S., Mazzaferro, V., Hilgard, P., Gane, E., Blanc, J. (2008): Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359: 378–390

Metzelder, S., Schroeder, T., Finck, A., Scholl, S., Fey, M., Gotze, K. (2012): High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 26: 2353–2359

Novartis (2016): Novartis drug PKC412 (midostaurin) receives Breakthrough Therapy designation from the FDA for newly-diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML), Feb 19, 2016

Levis, M., Ravandi, F., Wang, E., Baer, M., Perl, A., Coutre, S. (2011): Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood* 117: 3294–3301

Ravandi, F., Alattar, M., Grunwald, M., Rudek, M., Rajkhowa, T., Richie, M. (2013): Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 121: 4655–4662

I De Kouchkovskyl and M Abdul-Hay, Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update, *Blood Cancer Journal* (2016) 6, e441; doi:10.1038/bcj.2016.50; published online 1 July 2016

Cortes, J., Kantarjian, H., Foran, J., Ghirdaladze, D., Zodelava, M., Borthakur, G. (2013): Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol* 31: 3681–3687

Mark Levis, (2013): Quizartinib in Acute Myeloid Leukemia, *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013 ; 11(9): 586–588

Smith CC, Lasater EA, Lin KC, Wang Q, McCreery MQ, Stewart WK, (2014): Crenolanib is a selective type I pan-FLT3 inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 5319–5324

Galanis, A., Rajkhowa, T., Muralidhara, C., Ramachandran, A. and Levis, M. (2012): Crenolanib: a next generation FLT3 inhibitor. *Cancer Res* 72: abstract 3660

Zimmerman, E., Turner, D., Buaboonnam, J., Hu, S., Orwick, S., Roberts, M. (2013): Crenolanib is active against models of drug-resistant FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia. *Blood*, in press

Burton, E., Wong, B., Zhang, J., West, B., Bollag, G., Habets, G. (2011): The novel inhibitor PLX3397 effectively inhibits FLT3-mutant AML. *Blood* 118: 3632

Zhou J, Bi C, Janakakumara JV, Liu S C, Chng WJ, Tay K G (2009): Enhanced activation of STAT pathways and overexpression of surviving confer resistance to FLT3 inhibitors and could be therapeutic targets in AML. *Blood* 2009; 113: 4052–4062

Hayakawa F, Sugimoto K, Harada Y, Hashimoto N, Ohi N, Kurahashi S, (2013): A novel STAT inhibitor, OPB-31121, has a significant antitumor effect on leukemia with STAT-addictive oncokinasases. *Blood Cancer J* 2013; 3: e166