

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 29.01.2025
Принята к печати 24.02.2025



EDN: RUUCTY

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-66-77

Прогностическое значение внутренних tandemных дупликаций в гене *FLT3* в различных цитогенетических и молекулярно-генетических подгруппах острого миелоидного лейкоза у детей

А.Б. Итов^{1,2}, Ю.В. Ольшанская¹, И.И. Калинина¹, Е.А. Зеркаленкова^{1,2}, М.В. Гаськова¹,
А.Н. Казакова¹, О.И. Солдаткина¹, Д.А. Венёв¹, В.А. Банколе¹, Г.А. Цаур³⁻⁵, М.Э. Дубровина¹,
Е.В. Михайлова¹, А.С. Азатян², К.А. Воронин¹, С.А. Плясунова¹, А.М. Попов¹, М.А. Масчан¹,
А.В. Попа^{1,2}, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Контактная информация:

Итов Альберт Баширович,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории цитогенетики
и молекулярной генетики
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: albert.itov@dgoi.ru

Внутренние tandemные дупликации в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD) часто встречаются при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у взрослых (25–35%), реже у детей (15–17%) и при отсутствии терапии специфическими ингибиторами являются предикторами неблагоприятного прогноза. Однако это неблагоприятное влияние было продемонстрировано в основном при ОМЛ с нормальным кариотипом при отсутствии мутаций в гене *NPM1* или при сочетании мутаций в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с высокой аллельной нагрузкой (> 0,5). Наше исследование показывает высокую генетическую гетерогенность пациентов с *FLT3*-ITD и ее неблагоприятное прогностическое влияние во всех подгруппах ОМЛ. Наличие *FLT3*-ITD ухудшает исход заболевания в группе пациентов с нормальным кариотипом (2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 32%, общая выживаемость (ОВ) – 55%) независимо от соотношения мутированного и интактного аллелей и наличия мутаций в гене *NPM1*. В группе с маркерами благоприятного прогноза наличие *FLT3*-ITD по сравнению с таковыми без *FLT3*-ITD ассоциировано со сниженными показателями 2-летней БСВ – 45% (95% доверительный интервал 26–78) и ОВ – 43% (95% доверительный интервал 22–83), а также с резистентностью к *FLT3*-ингибиторам при проведении противорецидивной терапии. В группах с маркерами промежуточного и неблагоприятного риска наличие *FLT3*-ITD ассоциировано с высокой резистентностью к индукционной терапии (57,9% и 55% соответственно). Однако добавление ингибиторов *FLT3*-киназы к «терапии спасения» и высокий процент проведения в этих группах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой линии в комбинации с *FLT3*-ингибиторами в качестве поддерживающей терапии значительно улучшили показатели 2-летней ОВ (68% против 62%). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, внутренние tandemные дупликации в гене *FLT3*, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, *FLT3*-ингибиторы

Итов А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 66–77.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-66-77

The prognostic value of *FLT3*-ITD in different cytogenetic and molecular genetic subgroups of pediatric acute myeloid leukemia

A.B. Itov^{1,2}, Yu.V. Olshanskaya¹, I.I. Kalinina¹, E.A. Zerkalnikova^{1,2}, M.V. Gaskova¹, A.N. Kazakova¹,
O.I. Soldatkina¹, D.A. Venyov¹, V.A. Bankole¹, G.A. Tsaur³⁻⁵, M.E. Dubrovina¹, E.V. Mikhailova¹, A.S. Azatyan²,
K.A. Voronin¹, S.A. Plyasunova¹, A.M. Popov¹, M.A. Maschan¹, A.V. Popa^{1,2}, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁴Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

⁵Ural State Medical University, Yekaterinburg

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.01.2025

Accepted 24.02.2025

Internal tandem duplications in the *FLT3* gene (*FLT3*-ITD) are common in acute myeloid leukemia (AML) in adults (25–35%) and less common in children (15–17%) and, in the absence of therapy with specific inhibitors, are predictors of a poor prognosis. However, this unfavorable impact has been demonstrated mainly in AML with a normal karyotype in the absence of mutations in the *NPM1* gene, or in the presence of a combination of mutations in the *NPM1* gene and *FLT3*-ITD with a high allele ratio (> 0.5). Our study shows a high genetic heterogeneity in the patients with *FLT3*-ITD and its unfavorable prognostic impact in all the AML subgroups. The presence of *FLT3*-ITD worsens disease outcomes in the group of patients with a normal karyotype (the 2-year event-free survival (EFS) – 32%, overall survival (OS) – 55%), irrespective of the ratio of mutated to wild-type allele and the presence of mutations in the *NPM1* gene. In the group of patients with markers of a favorable prognosis, the presence of *FLT3*-ITD was associated with reduced rates of the 2-year EFS (45%; 95% CI 26–78%) and OS (43%; 95% CI 22–83%), as well as with the resistance to FLT3 inhibitors during relapse therapy. In the groups of patients with intermediate and unfavorable risk markers, the presence of *FLT3*-ITD was associated with a high resistance to induction therapy (57.9% and 55%, respectively). However, the addition of FLT3 kinase inhibitors to salvage therapy and a high rate of first-line hematopoietic stem cell transplantation in combination with FLT3 inhibitors as maintenance therapy in these groups significantly improved the 2-year OS rate (68% vs 62%, respectively). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Key words: acute myeloid leukemia, *FLT3*-ITD, hematopoietic stem cell transplantation, *FLT3*-inhibitors

Itov A.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 66–77.

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-66-77

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся широким спектром кооперирующих соматических мутаций, приводящих к неконтролируемой пролиферации, нарушению дифференцировки и процессов апоптоза клеток миелоидного ростка кроветворения [1, 2]. Внутренние tandemные дупликации в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD) – часто встречающееся генетическое событие при ОМЛ у взрослых (25–35%) [3], несколько реже у детей (15–17%) [4]. *FLT3*-ITD могут быть единственным выявляемым генетическим событием при ОМЛ с нормальным кариотипом (НК), сочетаться с другими мутациями, чаще в гене *NPM1* [5], а также быть дополнительным генетическим событием при различных транслокациях. *FLT3*-ITD принято считать поздним, чаще субклональным, патогенетическим событием, активирующим пролиферацию опухолевых клеток [6].

FLT3-ITD при ОМЛ как у детей, так и у взрослых является предиктором неблагоприятного прогноза (НП) [4, 7]. Прогностическое значение *FLT3*-ITD ранее в основном рассматривалось в контексте ОМЛ с НК, часто с учетом наличия/отсутствия мутаций в гене *NPM1*. Кроме того, при стратификации на группы риска учитывался показатель соотношения мутированного и интактного (wild-type, WT) аллелей, так как было показано, что у пациентов с высоким аллельным соотношением (allelic ratio, AR) (> 0,5) показатели выживаемости были значительно ниже (2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) ~20%) по сравнению с пациентами с более низким AR (2-летняя БСВ ~44%) [8, 9]. Однако по мере накопления данных о биологии ОМЛ с *FLT3*-ITD и с началом широкого применения ингибиторов FLT3-киназы подходы к стратификации на группы риска и терапии таких пациентов существенно изменились [10].

Помимо ОМЛ с НК *FLT3*-ITD часто выявляются при ОМЛ с хромосомными аберрациями, ассоциированными с НП, такими как *t(5;11)(q35;p15)/NUP98::NSD1*, *t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214*. Реже *FLT3*-ITD сочета-

ется с перестройками гена *KMT2A*, *CBF*-лейкозами и другими генетическими аномалиями [11]. Tarlock и соавт. [12] в своих недавних исследованиях провели сравнение показателей выживаемости пациентов с цитогенетическими и молекулярно-генетическими аберрациями благоприятного прогноза (БП), промежуточного прогноза (ПП) и НП с и без *FLT3*-ITD и продемонстрировали, что *FLT3*-ITD оказывает неблагоприятное влияние на общую выживаемость (ОВ) и БСВ только в цитогенетически неблагоприятной подгруппе. В то же время отдельные исследования показали ухудшение показателей выживаемости при сочетании *FLT3*-ITD даже с благоприятными маркерами. Kayser и соавт. [13] продемонстрировали высокую частоту рецидивов у взрослых в группе *CBF*-лейкозов с усиленными пролиферативными свойствами, индуцированными *FLT3*-ITD. Sakaguchi и соавт. [14] показали, что ОМЛ с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с низким AR не был связан с благоприятным исходом, а проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой клинико-гематологической ремиссии (ПР1) пациентам с *FLT3*-ITD, независимо от показателя AR и мутации в *NPM1*, значительно улучшало исход.

В российском мультицентровом исследовании ОМЛ-MRD-2018 (2018–2024) при стратификации на группы риска наличие *FLT3*-ITD учитывалось только у пациентов с НК. Дополнительное стратифицирующее значение для них имели AR и мутационный статус гена *NPM1*. Пациентов с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR < 0,5 относили к группе промежуточного риска, а пациентов с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR > 0,5 и пациентов с *FLT3*-ITD без мутаций в гене *NPM1*, независимо от AR, – к группе высокого риска, для которой проведение аллогенной ТГСК в ПР1 являлось обязательным. В случае сочетания основной стратифицирующей цитогенетической перестройки с *FLT3*-ITD группа риска определялась в соответствии с основным цитогенетическим маркером. При сочетании *FLT3*-ITD с цитогенетическим маркером неопределенного

риска пациент всегда относился к группе высокого риска.

В последние несколько лет появление новых, более валидных данных о влиянии *FLT3*-ITD и результатов применения специфических ингибиторов привело к изменениям стратификации и терапии ОМЛ с *FLT3*-ITD у взрослых пациентов. У пациентов детского возраста с ОМЛ данные по клиническому значению *FLT3*-ITD по-прежнему недостаточны, в связи с чем мы проанализировали прогностическое значение *FLT3*-ITD у детей, получавших терапию в рамках протокола ОМЛ-MRD-2018 в зависимости от цитогенетической подгруппы ОМЛ, AR, дополнительных генетических изменений, а также влияние применения ингибиторов *FLT3* на исход терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты и диагностические критерии

В исследование вошли 525 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, которые были включены в протокол ОМЛ-MRD-2018 в период с 04.2018 по 01.2024. Диагноз устанавливали на основании результатов морфологического, цитохимического, иммунологического исследований.

Детали протокола лечения описаны в ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03846362. *FLT3*-ITD были обнаружены в 64 (12,2%) случаях. Пациенты с *FLT3*-ITD и без стратифицирующих транслокаций были включены в группу высокого риска, им проводилась аллогенная ТГСК в ПР1. Пациенты с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3*-ITD с низким AR (< 0,5) были включены в группу промежуточного риска и ТГСК у этой когорты проводилась только при выявлении минимальной остаточной болезни выше 0,1% методом проточной цитометрии после 1-го блока постремиссионной терапии высокими дозами цитарабина и митоксантроном (HAM). Пациенты с *FLT3*-ITD и наличием стратифицирующей цитогенетической перестройки (как правило, с образованием химерного гена) включались в группы риска в соответствии с цитогенетическим маркером.

Цитогенетические исследования

Пациентам проводилось кариотипирование клеток костного мозга по стандартным алгоритмам [15]. Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) проводили с использованием коммерческих ДНК-зондов. Результаты исследований описывали в соответ-

ствии с Международной системой цитогенетической номенклатуры человека (2020) [16].

Молекулярно-генетические исследования

Выделение ДНК из образцов костного мозга проводили с помощью коммерческого набора innuPREP DNA/RNA Mini Kit (AnalytikJena, Германия) согласно протоколу производителя. Для определения *FLT3*-ITD выполнялось исследование анализа длины фрагментов. Фрагментный анализ включал этап полимеразной цепной реакции с использованием комплементарных к экзонам 14 и 15 гена *FLT3* праймеров (таблица 1). Один из праймеров имел флуоресцентную метку.

Капиллярный электрофорез проводился на автоматическом секвенаторе ABI 3500XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с использованием размерного стандарта GeneScan LIZ 500 (Thermo Fisher Scientific). Полученные данные анализировали с использованием программы GeneMapper (Thermo Fisher Scientific). AR *FLT3*-ITD определялось отношением площади пика мутантного продукта к площади пика продукта дикого типа.

Для изучения мутационного ландшафта проводили высокопроизводительное секвенирование с использованием кастомизированных панелей генов QIASeg HMNP (Qiagen, Germany). Панель QIASeg HMNP включала 105 генов (кодирующие участки и прилежащие интронные области сплайсинга) и покрывала всю кодирующую последовательность гена *FLT3*. Секвенирование методом парно-концевого чтения (2 × 150) осуществили на приборе MiSeq (Illumina, США). Средняя глубина прочтения составила 1000×.

Статистический анализ

Сравнение исследуемых групп проводилось с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни (для количественных данных) и точного критерия Фишера (для категориальных данных). Для определения значимости различий в медианах групп использовался тест Крускала-Уоллиса. Для оценки качественных величин считали частоту (%). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Майера [17]. Для статистического сравнения кривых выживаемости применяли непараметрический log-rank-критерий [18]. Об рас-

Таблица 1
Последовательность праймеров для определения *FLT3*-ITD

<i>FLT3</i> -ITD	Последовательность праймеров Primer sequences
<i>FLT3</i> /14-15ex/F	TGGTGTTCCTCCTCTTCATTGT
<i>FLT3</i> /14-15ex/R	HEX-GTTGCGTTTCATCACTTTCCAA

тывали от даты постановки диагноза до смерти или даты последнего контакта. БСВ – от даты постановки диагноза до даты наступления первого события. За событие принимались рефрактерность к проводимой терапии, смерть в период индукционной терапии, смерть в ремиссии, рецидив. Первичной рефрактерностью считалось наличие более 5% бластов после проведения АМЕ, а датой события – дата постановки диагноза. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (v.23.0, IBM Inc.), GraphPad Prism 10 и R-statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-гематологические показатели пациентов с острым миелоидным лейкозом с *FLT3*-ITD

FLT3-ITD были выявлены в 64 (12,2%) из 525 случаев. Для пациентов с *FLT3*-ITD были характерны старший возраст (две трети были старше 10 лет), преобладание мальчиков (1,9:1), наличие инициального гиперлейкоцитоза, высокий процент бластных клеток в периферической крови и костном мозге и морфологический субвариант М4 по FAB-классификации. Подробные клинико-гематологические данные представлены в таблице 2 и рисунке 1.

Цитогенетические и молекулярно-генетические подгруппы пациентов с *FLT3*-ITD

FLT3-ITD были высоко ассоциированы с ОМЛ с НК (19 (22,1%) из 86), *t*(6;9)(p23;q34)/*DEK::NUP214* (4 (67%) из 6), трисомией 8 (7 (60%) из 12), *t*(5;11)(q35;p15.4)/*NUP98::NSD1* (14 (70%) из 20), классическими мутациями в экзоне 11 гена *NPM1* (13 (39,4%) из 33). При *CBF*-ОМЛ и *KMT2A*-позитивных ОМЛ *FLT3*-ITD встречалась редко (рисунок 2).

С *FLT3*-ITD также были ассоциированы патогенные варианты в гене *WT1* (26,5% против 7,4% у *FLT3*-WT; $p < 0,0001$). Гетерозиготные мутации в этом гене локализовались в ДНК-связывающем домене (экзоны 7 и/или 9) и были представлены преимущественно инсерциями. Кроме того, у пациентов с *FLT3*-ITD обнаруживались патогенные варианты в генах сигнальных путей (*PTPN11* – 7,9%, *NRAS* – 4,6%) и генах, ответственных за метилирование ДНК (*DNMT3A* – 4,6%), транскрипцию генов (*RUNX1* – 4,6%).

Результаты терапии острого миелоидного лейкоза с *FLT3*-ITD

В целом для пациентов с *FLT3*-ITD по сравнению с пациентами с *FLT3*-WT была характерна рефрактерность к индукционной химиотерапии (42,2% против 11,8%; $p < 0,001$) при одинаковой индукционной летальности (14% и 7,6%; $p = 0,0912$). Соответственно, вероятность достижения ПР1 у пациентов с *FLT3*-ITD составила 43,8% против 80,1% у пациентов с *FLT3*-WT ($p < 0,00001$) (таблица 3). Показатели БСВ и ОВ у пациентов с *FLT3*-ITD (22% и 58% соответственно) были ниже, чем у пациентов с *FLT3*-WT (48% и 75% соответственно) (рисунок 3). При этом в группе пациентов с *FLT3*-ITD процент проведения аллогенной ТГСК был выше ввиду включения большинства пациентов в группу высокого риска, но треть ТГСК проводилась вне ремиссии (активное заболевание, АЗ) (таблица 3).

Результаты терапии пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT без цитогенетических aberrаций (нормальный кариотип)

У 109 пациентов по результатам цитогенетического анализа не было обнаружено aberrаций, у 26 (24%) из них выявлены *FLT3*-ITD. В группе

Таблица 2

Клинико-гематологические данные пациентов протокола ОМЛ-MRD-2018 с *FLT3*-ITD и без *FLT3*-ITD (*FLT3*-WT)

Table 2

The clinical and hematological data of the patients treated according to the AML-MRD-2018 protocol with *FLT3*-ITD and without *FLT3*-ITD (*FLT3*-WT)

Характеристика Characteristics	<i>FLT3</i> -WT	<i>FLT3</i> -ITD	<i>p</i>
Общее число пациентов Total number of patients	461	64	
Соотношение по полу: мальчики/девочки Sex ratio: boys/girls	243/218; 1:1	43/22; 1,9:1	0,0607
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, median (range), years	8,21 (0,02–18)	12,4 (0,26–14,8)	< 0,0001
0–10 лет, <i>n</i> (%) 0–10 years, <i>n</i> (%)	283 (61,4)	25 (39)	0,0010
11–18 лет, <i>n</i> (%) 11–18 лет, <i>n</i> (%)	178 (38,6)	39 (61)	
Лейкоциты, медиана (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$ WBCs, median (range), $\times 10^9/\text{L}$	21,6 (0,6–889)	91,14 (1–561)	< 0,0001
Бласты в крови, медиана (диапазон), % Blasts in the blood, median (range), %	39 (0–89)	74,5 (0–96)	< 0,0001
Бласты в костном мозге, медиана (диапазон), % Blasts in the bone marrow, median (range), %	59,1 (0–98)	80 (9–99)	< 0,0001
Миеломоноцитарный лейкоз (М4), <i>n</i> (%) Myelomonocytic leukemia (M4), <i>n</i> (%)	70 (17)	19 (30)	0,0397

пациентов с НК и *FLT3*-ITD по сравнению с *FLT3*-WT наблюдались видимые различия в частоте индукционной летальности (15,4% и 3,6% соответственно; $p = 0,0543$), достижении клинико-гематологической ремиссии после индукционной терапии (57,7% и 77,1% соответственно; $p = 0,0769$) и «терапии спасения» (3,8% и 12% соответственно; $p = 0,0498$). Процент проведения аллогенной ТГСК в ПР1 в 2 группах не отличался (38,5% и 32,5% соответственно), но в группе с *FLT3*-ITD была тенденция к повышенному риску рецидива после трансплантации (11,6% и 2,4% соответственно; $p = 0,1102$). У

пациентов с НК с *FLT3*-ITD по сравнению с группой с *FLT3*-WT показатели БСВ (32% и 48% соответственно; $p = 0,048$) и ОВ (55% и 86% соответственно; $p = 0,007$) были более низкими (рисунк 4). Результаты терапии пациентов с мутациями в *NPM1* и *FLT3*-ITD с $AR < 0,5$ и с $AR > 0,5$ не различались между собой и с группой с мутациями в *NPM1* с *FLT3*-WT, однако ОВ и БСВ (23% и 38% соответственно) были ниже (таблица 4) у группы с мутациями в *NPM1* и *FLT3*-ITD с $AR < 0,5$ за счет смерти до точки оценки ремиссии ($n = 2$) и от рецидива ($n = 2$).

Рисунок 1

Результаты морфологического анализа пациентов с ОМЛ с *FLT3*-ITD (А) и *FLT3*-WT (Б) в соответствии с FAB-классификацией

Figure 1

The results of morphological analysis of the patients with *FLT3*-ITD (A) and *FLT3*-WT (Б) acute myeloid leukemia (AML) according to the FAB classification

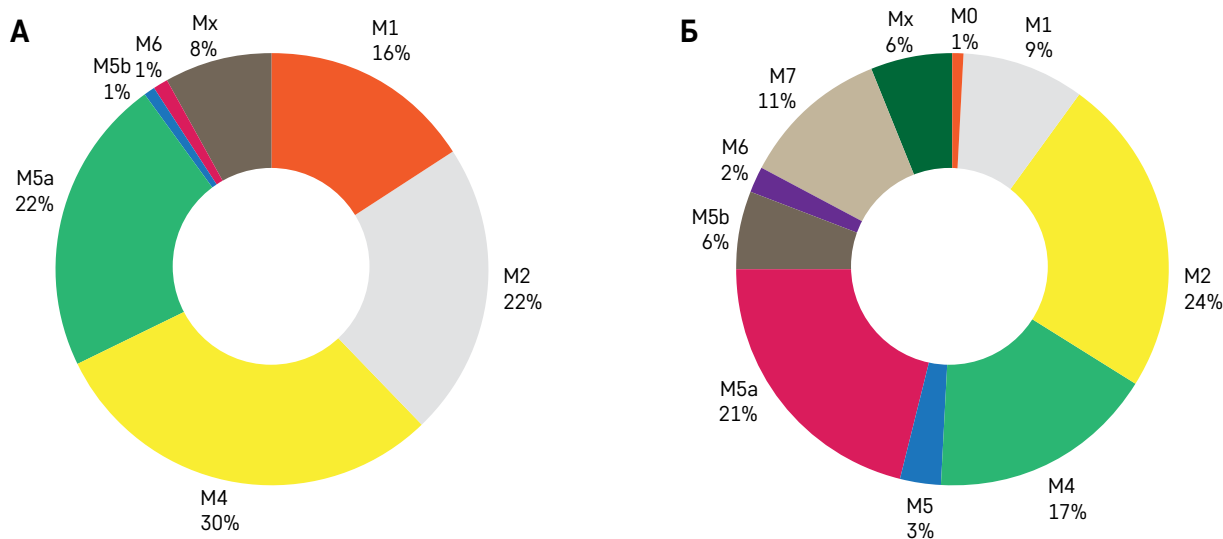


Рисунок 2

Цитогенетический и молекулярно-генетический профиль пациентов с ОМЛ с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT

Генетические подгруппы, ассоциированные с *FLT3*-ITD, окрашены в зеленый цвет, генетические подгруппы, ассоциированные с *FLT3*-WT, – в синий цвет

Figure 2

The cytogenetic and molecular genetic profile of the patients with *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT AML

Genetic subgroups associated with *FLT3*-ITD are colored green, genetic subgroups associated with *FLT3*-WT are colored blue. NK – normal karyotype

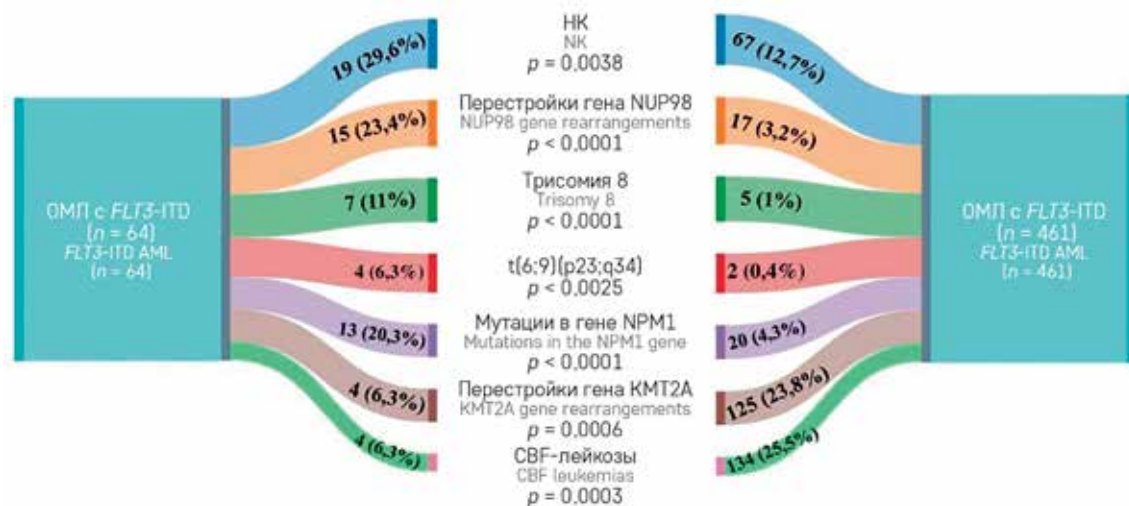


Таблица 3
Результаты терапии пациентов *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT

Table 3
The results of therapy of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT patients

Параметр Parameter	<i>FLT3</i> -ITD (n = 64)	<i>FLT3</i> -WT (n = 461)	p
Стратификация в группу стандартного риска, n (%) Stratification into the standard-risk group, n (%)	2 (3,2)	55 (11,9)	0,0314
Стратификация в группу промежуточного риска, n (%) Stratification into the intermediate-risk group, n (%)	11 (17,2)	222 (48,2)	< 0,00001
Стратификация в группу высокого риска, n (%) Stratification into the high-risk group, n (%)	51 (79,7)	184 (39,9)	< 0,00001
ПР1 после индукции, n (%) The first clinical and hematologic remission (CR1) after induction therapy, n (%)	28 (43,8)	373 (80,1)	< 0,00001
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	9 (14)	35 (7,6)	0,0912
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	27 (42,2)	53 (11,5)	< 0,00001
Клинико-гематологическая ремиссия после «терапии спасения», n (%) Clinical and hematologic remission after salvage therapy, n (%)	13 (20,3)	25 (5,4)	0,8117
ТГСК по протоколу, n (%) Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) according to the protocol, n (%)	37 (57,8)	173 (37,5)	0,0026
ТГСК в АЗ, n (%) HSCT in active disease, n (%)	11 (17,2)	23 (4,9)	0,0243
ТГСК по причине рецидива, n (%) HSCT due to relapse, n (%)	6 (9,3)	79 (17,2)	0,0369

Рисунок 3

Сравнение показателей выживаемости пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года. ДИ – доверительный интервал

Figure 3

The comparison of survival rates of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT patients

А – event-free survival (EFS); Б – overall survival (OS). The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years. CI – confidence interval

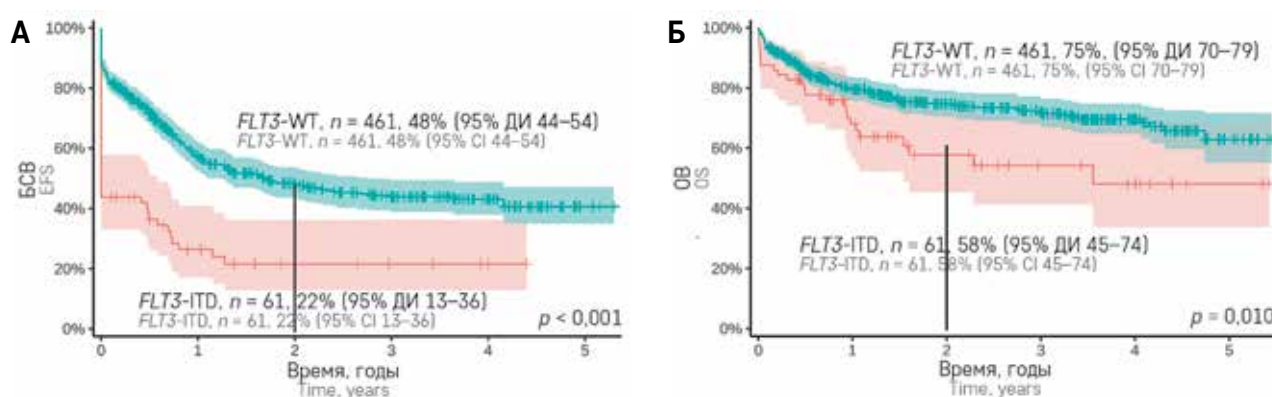


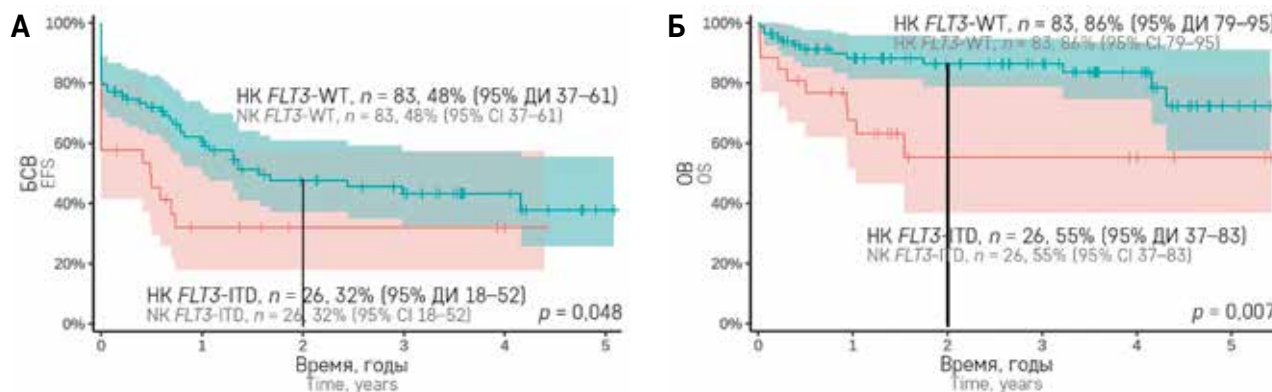
Рисунок 4

Сравнение показателей выживаемости пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT без цитогенетических аберраций (НК)
А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 4

The comparison of survival rates of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT patients without cytogenetic aberrations (NK)

А – EFS; Б – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years



Результаты терапии пациентов с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT в различных цитогенетических группах острого миелоидного лейкоза

Пациенты с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT были разделены на 3 цитогенетические группы (таблица 5):

- пациенты с генетическими вариантами, традиционно определяющими относительно БП, были включены в группы *FLT3*-ITD^{БП} и *FLT3*-WT^{БП};
- пациенты с генетическими вариантами, определяющими НП, были включены в группы *FLT3*-ITD^{НП} и *FLT3*-WT^{НП};
- пациенты с генетическими вариантами, не классифицированные в первые два варианта, были включены в группы ПП: *FLT3*-ITD^{ПП} и *FLT3*-WT^{ПП}.

Результаты терапии пациентов, включенных в цитогенетическую подгруппу *FLT3*-ITD^{БП}

Для пациентов подгруппы *FLT3*-ITD^{БП} были характерны более высокий процент бластных клеток в периферической крови (медиана 82,0% по сравнению с 54,5% у подгруппы *FLT3*-WT^{БП};

$p < 0,0001$) и более низкие показатели достижения ПР1 после стандартной индукционной терапии (таблица 6). У пациентов подгруппы *FLT3*-ITD^{БП} показатели БСВ и ОВ (45% и 43% соответственно) были ниже, чем в группе *FLT3*-WT^{БП} (63% и 85% соответственно) за счет частой смерти в индукции и высокого процента рецидивов после ТГСК (рисунок 5). Очевидно, что различия обусловлены главным образом за счет группы с мутациями в гене *NPM1*.

Результаты терапии пациентов, включенных в цитогенетическую подгруппу *FLT3*-ITD^{НП}

Пациенты подгруппы *FLT3*-ITD^{НП} отличались более низкими показателями достижения ПР1 после индукционной терапии и высокой вероятностью первичной рефрактерности (таблица 7), что транслировалось в снижение показателя БСВ, который для *FLT3*-ITD^{НП} оказался существенно ниже, чем в подгруппе *FLT3*-WT^{НП} (12% и 37% соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 6). У пациентов с *FLT3*-ITD был выше

Таблица 4

Показатели выживаемости пациентов с НК с учетом статуса гена *NPM1* и AR *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT

Table 4

The survival rates of the patients with a NK according to the *NPM1* gene status and *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT allele ratio (AR)

Группы Groups	Число пациентов Number of patients	БСВ, % (95% ДИ) EFS, % (95% CI)	ОВ, % (95% ДИ) OS, % (95% CI)
Мутации в <i>NPM1</i> с <i>FLT3</i> -WT Mutations in the <i>NPM1</i> gene with <i>FLT3</i> -WT	17	60 (39–92)	88 (74–100)
НК с мутацией в <i>NPM1</i> и <i>FLT3</i> -ITD с AR < 0,5 NK with a mutation in the <i>NPM1</i> gene and <i>FLT3</i> -ITD with AR < 0.5	8	23 (4,8–100)	38 (13–100)
НК с мутацией в <i>NPM1</i> и <i>FLT3</i> -ITD с AR > 0,5 NK with a mutation in the <i>NPM1</i> gene and <i>FLT3</i> -ITD with AR > 0.5	5	60 (29–100)	53 (21–100)
НК без мутаций в <i>NPM1</i> и <i>FLT3</i> -ITD NK without mutations in the <i>NPM1</i> gene and <i>FLT3</i> -ITD	66	45 (33–60)	86 (77–96)

Таблица 5

Характеристика ОМЛ с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT в зависимости от цитогенетического или молекулярного маркера

Table 5

The characterization of *FLT3*-ITD and *FLT3*-WT AML according to the cytogenetic or molecular marker

Группа риска Risk group	Цитогенетический и/или молекулярный вариант Cytogenetic and/or molecular variant	<i>FLT3</i> -ITD (n = 64), n (%)	<i>FLT3</i> -WT (n = 461), n (%)
БП FP	t(8:21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1	2 (3,1)	81 (17, 6)
	inv16/t(16;16)(p13;q22)/CBFB::MYH11	2 (3,1)	55 (12)
	Мутации в гене <i>NPM1</i> Mutations in the <i>NPM1</i> gene	13 (20,3)	19 (4,1)
	Биаллельные мутации в гене <i>CEBPA</i> Biallelic mutations in the <i>CEBPA</i> gene	1 (1,5)	26 (5,6)
ПП IP	Трисомия 8 Trisomy 8	8 (12,5)	4 (0,8)
	Мутации в гене <i>WT1</i> Mutations in the <i>WT1</i> gene	9 (14)	8 (1,7)
	Другое Other	2 (3,1)	112 (24,3)
НП PP	t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214	4 (6,25)	2 (0,4)
	Перестройки гена <i>NUP98</i> <i>NUP98</i> gene rearrangements	15 (23,4)	17 (3,7)
	Перестройки гена <i>KMT2A</i> , кроме t(1;11)(q21;q23) и t(9;11) с морфологией М5 <i>KMT2A</i> gene rearrangements, except for t(1;11)(q21;q23) and t(9;11) with M5 morphology	4 (6,25)	77 (16,7)
	Моносомия 7 Monosomy 7	2 (3,1)	6 (1,3)
	Другое Other	2 (3,1)	52 (11,3)

Note. FP – favorable prognosis; IP – intermediate prognosis; PP – poor prognosis.

процент проведения аллогенной ТГСК и примерно треть из них проводилась в АЗ.

Результаты терапии пациентов, включенных в цитогенетическую подгруппу *FLT3-ITD^{HP}*

Группа *FLT3-ITD^{HP}* отличалась низкими показателями достижения ПР1 после индукционной терапии и высоким числом первично-рефрактерных пациентов (таблица 8), в связи с чем БСВ оказалась существенно ниже, чем в подгруппе *FLT3-WT^{HP}* (12% и

40% соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 7). Процент проведения аллогенных ТГСК в сравниваемых группах не отличался, но пациенты группы *FLT3-ITD^{HP}* чаще трансплантировались вне ремиссии.

Влияние *FLT3*-ингибиторов на исход острого миелоидного лейкоза с *FLT3-ITD*

Ингибиторы *FLT3*-киназ назначались пациентам с молекулярными маркерами ПП и НП в связи с высокой вероятностью первичной рефрактерности.

Таблица 6

Результаты терапии и ТГСК в подгруппах *FLT3-ITD^{BP}* и *FLT3-WT^{BP}*

Table 6

The results of therapy and HSCT in the patients in the *FLT3-ITD^{BP}* and *FLT3-WT^{BP}* subgroups of AML

Параметр Parameter	<i>FLT3-ITD^{BP}</i> (n = 18), n (%) <i>FLT3-ITD^{BP}</i> (n = 18), n (%)	<i>FLT3-WT^{BP}</i> (n = 181), n (%) <i>FLT3-WT^{BP}</i> (n = 181), n (%)	p
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction therapy, n (%)	13 (72,2)	164 (90,6)	0,0337
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	4 (22,2)	10 (5,5)	0,0266
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	1 (5,5)	7 (3,8)	0,4739
ТГСК, n (%) HSCT, n (%)	6 (33,3)	56 (30,9)	0,4093
Рецидив после ТГСК, n (%) Relapse after HSCT, n (%)	3 (16,7)	7 (3,9)	0,0479

Рисунок 5

Сравнение показателей выживаемости в подгруппах *FLT3-ITD^{BP}* и *FLT3-WT^{BP}*

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 5

The comparison of the survival rates in the *FLT3-ITD^{BP}* and *FLT3-WT^{BP}* subgroups of AML

A – EFS; B – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years

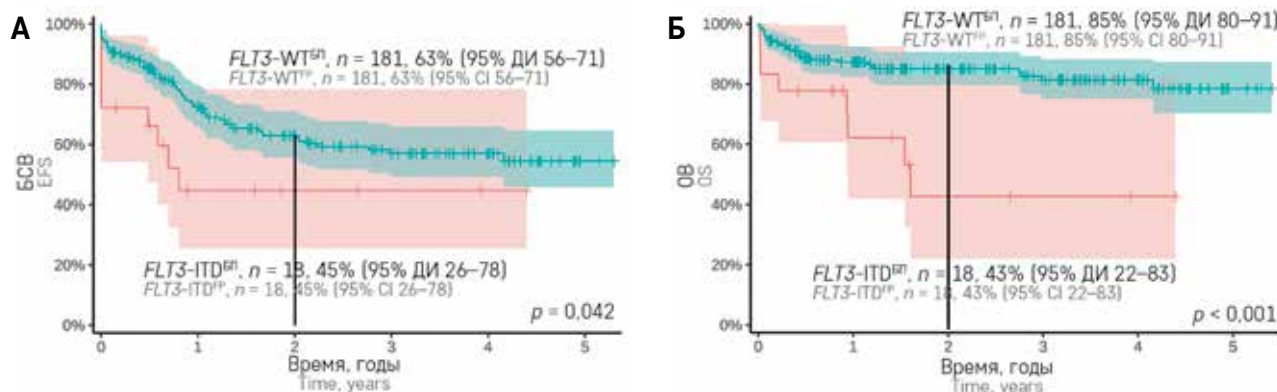


Таблица 7

Результаты терапии и ТГСК у пациентов в подгруппах *FLT3-ITD^{NP}* и *FLT3-WT^{NP}*

Table 7

The results of therapy and HSCT in the patients in the *FLT3-ITD^{NP}* and *FLT3-WT^{NP}* subgroups of AML

Параметр Parameter	<i>FLT3-ITD^{NP}</i> (n = 19), n (%) <i>FLT3-ITD^{NP}</i> (n = 19), n (%)	<i>FLT3-WT^{NP}</i> (n = 124), n (%) <i>FLT3-WT^{NP}</i> (n = 124), n (%)	p
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction therapy, n (%)	7 (36,8)	92 (74,2)	0,0023
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	1 (5,3)	10 (0,8)	1,0000
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	11 (57,9)	22 (17,7)	0,0005
Клинико-гематологическая ремиссия после «терапии спасения», n (%) Clinical and hematologic remission after salvage therapy, n (%)	4 (21)	9 (7,2)	1,0000
ТГСК по протоколу, n (%) HSCT according to the protocol, n (%)	13 (68,4)	39 (31,5)	0,0013
ТГСК по протоколу в АЗ, n (%) HSCT according to the protocol in active disease, n (%)	5 (26,3)	11 (8,9)	0,0542

Рисунок 6

Сравнение показателей выживаемости в подгруппах $FLT3$ -ITD^{np} и $FLT3$ -WT^{np}

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 6

The comparison of the survival rates in the $FLT3$ -ITD^{IP} and $FLT3$ -WT^{IP} subgroups of AML

А – EFS; Б – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years

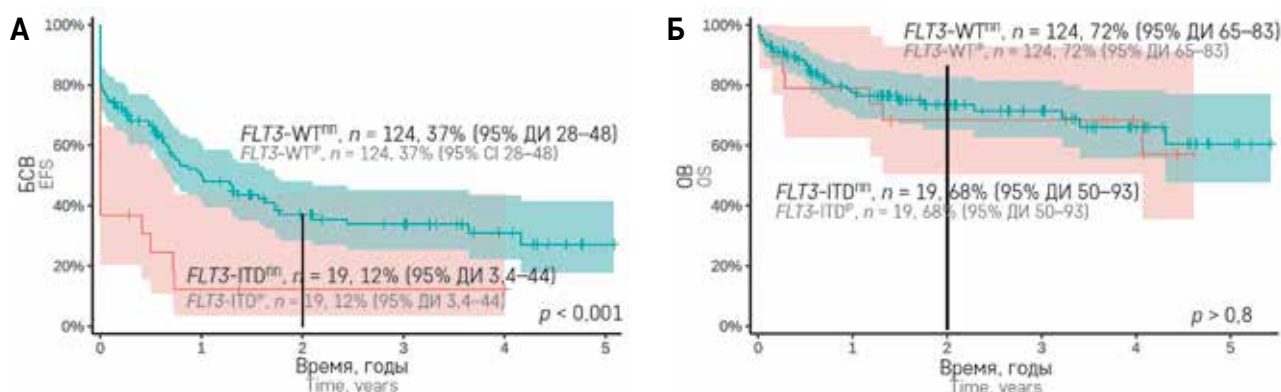


Таблица 8

Результаты терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов в подгруппах $FLT3$ -ITD^{np} и $FLT3$ -WT^{np}

Table 8

The results of therapy and hematopoietic stem cell transplantation in the patients in the $FLT3$ -ITD^{PP} and $FLT3$ -WT^{PP} subgroups of AML

Параметр Parameter	$FLT3$ -ITD ^{np} ($n = 27$), n (%) $FLT3$ -ITD ^{pp} ($n = 27$), n (%)	$FLT3$ -WT ^{np} ($n = 154$), n (%) $FLT3$ -WT ^{pp} ($n = 154$), n (%)	p
ПР1 после индукции, n (%) CR1 after induction therapy, n (%)	8 (29,6)	116 (75,3)	< 0,00001
Смерть в индукции, n (%) Death in induction, n (%)	4 (14,8)	15 (9,7)	0,4929
Первичная рефрактерность, n (%) Primary refractory disease, n (%)	15 (55,5)	24 (15,6)	< 0,00001
Клинико-гематологическая ремиссия после «терапии спасения», n (%) Clinical and hematologic remission after salvage therapy, n (%)	8 (29,6)	13 (8,5)	0,7486
Рецидив до ТГСК, n (%) Relapse prior to HSCT, n (%)	1 (3,7)	22 (14,2)	0,0723
ТГСК по протоколу, n (%) HSCT according to the protocol, n (%)	21 (77,7)	102 (66,2)	0,2714
ТГСК по протоколу в АЗ, n (%) HSCT according to the protocol in active disease, n (%)	6 (22,2)	9 (5,8)	0,022

Рисунок 7

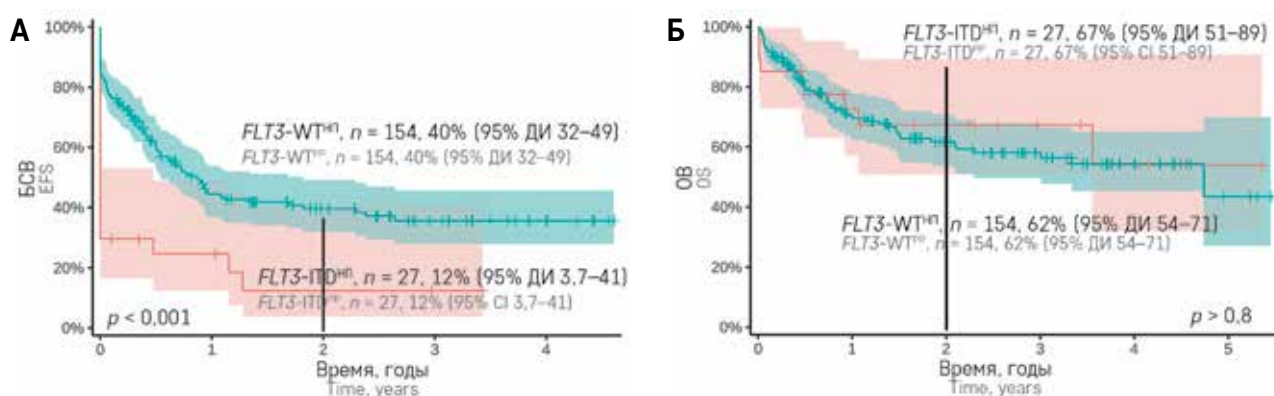
Сравнение показателей выживаемости в подгруппах $FLT3$ -ITD^{np} и $FLT3$ -WT^{np}

А – БСВ; Б – ОВ. Прямая вертикальная линия обозначает медиану наблюдения. Медиана наблюдения 2 года

Figure 7

The comparison of the survival rates in the $FLT3$ -ITD^{PP} and $FLT3$ -WT^{PP} subgroups of AML

А – EFS; Б – OS. The straight vertical line indicates the median follow-up time. The median follow-up time is 2 years



Добавление поддерживающей таргетной терапии после аллогенной ТГСК пациентам, трансплантированным в ПР1 или АЗ, снижало риск развития рецидива (таблица 9). Пациенты из группы *FLT3*-ITD^{BP} получали *FLT3*-ингибиторы только в случае рецидива ($n = 4$), однако все погибли от прогрессии основного заболевания: один до аллогенной ТГСК, остальные от второго рецидива после аллогенной ТГСК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

FLT3-ITD являются одними из наиболее частых событий при ОМЛ [3, 4]. Они встречаются в основном у пациентов с НК (около 40% у детей) [19] и почти в половине случаев сочетаются с инсерциями в гене *NPM1* [20]. Однако *FLT3*-ITD является ведущим сопутствующим молекулярно-генетическим событием и при ряде рекуррентных цитогенетических аномалий, таких как $t(5;11)(q35;p15)/NUP98::NSD1$ (~80%) [21], $t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP21$ (70%) [22] и трисомия 8 (30%) [23]. С перестройками гена *KMT2A*, *CBF*-лейкозами и другими соматическими и структурными генетическими аномалиями *FLT3*-ITD сочетаются редко [11]. В нашем исследовании общая частота встречаемости *FLT3*-ITD при ОМЛ у детей составила 12,2%, что соответствует ранее опубликованным данным [4, 9], а их цитогенетический и молекулярный профиль оказался весьма гетерогенным. Треть пациентов с *FLT3*-ITD имели НК и половина из них были с мутациями в *NPM1*. Частота встречаемости *FLT3*-ITD среди пациентов с транслокацией *NUP98::NSD1* (70%) и *DEK::NUP214* (67%) соответствовала ранее опубликованным результатам, а вот в группе с трисомией 8 в качестве единственного цитогенетического маркера процент *FLT3*-ITD-положительных оказался выше, чем в других исследуемых группах и составил 60%.

FLT3-ITD является фактором НП [4]. Результаты многофакторного анализа Herlin и соавт. [19] показывают, что пациенты с НК с *FLT3*-ITD в отличие от пациентов с *FLT3*-WT имеют низкие показатели БСВ (40% и 53% соответственно; $p = 0,007$) и ОВ (56% и 73% соответственно; $p = 0,047$). Также показано, что дополнительное прогностическое значение для

этой группы имеют AR *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT и наличие мутаций в гене *NPM1*. Пациенты с патогенными вариантами в гене *NPM1* в сочетании с *FLT3*-ITD с AR < 0,5 имели лучшие показатели БСВ по сравнению с группой с *FLT3*-ITD с AR > 0,5 (85% и 69% соответственно; $p = 0,025$). При отсутствии мутаций в гене *NPM1* пациенты с *FLT3*-ITD имели плохой прогноз независимо от AR. Основываясь на этих данных и результатах более ранних исследований [9], во многих протоколах лечения ОМЛ, в том числе в протоколе ОМЛ-MRD-2018, при стратификации на группы риска пациентов с НК, стали учитывать наличие *FLT3*-ITD и AR *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT при сочетании с мутациями в *NPM1*. Анализируя результаты терапии наших пациентов с НК, мы видим, что *FLT3*-ITD ухудшает БСВ и ОВ. Среди них у небольшого числа пациентов наблюдалось сочетание *FLT3*-ITD и мутаций в *NPM1* и, несмотря на малую выборку, показатели ОВ этой группы ниже в сравнении с группой с *NPM1* без *FLT3*-ITD вне зависимости от AR *FLT3*-ITD. Интересно, что БСВ пациентов с мутацией в *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR > 0,5 выше, чем у пациентов с AR < 0,5. Это, вероятнее всего, связано со стратификацией последних в промежуточную группу риска, т. е. с проведением более «щадящей» противоопухолевой терапии. Ранее похожие результаты были получены Sakaguchi и соавт. [14], которые показали, что ОВ пациентов с *NPM1* и *FLT3*-ITD с AR < 0,5 составляет всего 41,3%. Они выявили, что главным благоприятным фактором для пациентов с *FLT3*-ITD вне зависимости от статуса *NPM1* и AR, являлось проведение ТГСК в ПР1.

Ввиду широкой встречаемости *FLT3*-ITD не только при ОМЛ с НК, но и при ряде неслучайных цитогенетических аберраций в последние годы появился повышенный интерес к изучению влияния *FLT3*-ITD в различных группах ОМЛ. Так, Tarlock и соавт. [12] сравнили показатели выживаемости пациентов с цитогенетическими и молекулярно-генетическими маркерами БП, ПП и НП с *FLT3*-ITD и *FLT3*-WT и показали, что наличие *FLT3*-ITD оказывает неблагоприятное влияние на ОВ (39,7% и 49,1% соответственно; $p = 0,093$) и БСВ (22,2% и 28,7% соответственно;

Таблица 9
Влияние таргетных препаратов в период ТГСК на исход терапии

Table 9
The effect of targeted drugs during HSCT on the outcome of therapy

Группа пациентов Patient group	Исход Outcome	ТГСК с поддерживающей таргетной терапией, n (%) HSCT with maintenance targeted therapy, n (%)	ТГСК без поддерживающей таргетной терапии, n (%) HSCT without maintenance targeted therapy, n (%)	p
<i>FLT3</i> -ITD ^{NP} <i>FLT3</i> -ITD ^{BP}	Ремиссия Remission	8 (100)	2 (40)	0,0455
	Рецидив Relapse	0	3 (60)	
<i>FLT3</i> -ITD ^{NP} <i>FLT3</i> -ITD ^{BP}	Ремиссия Remission	8 (100)	7 (53,8)	0,0456
	Рецидив Relapse	0	6 (46,2)	

$p = 0,065$) только в цитогенетически неблагоприятной группе. Однако Kayser и соавт. [13] показали, что 4-летняя безрецидивная выживаемость CBF-лейкозов с *FLT3*-ITD за исключением пациентов с трисомией 22 составила всего 38%. В работе Liu и соавт. [23], которые изучали результаты терапии пациентов с трисомией 8, выявили, что неблагоприятными факторами для этой группы были отсутствие аллогенной ТГСК в ПР1 (относительный риск (ОР) 9,24; $p = 0,001$) и наличие субклональной *FLT3*-ITD (ОР 3,39; $p = 0,014$). Bhatnagar и соавт. [24] показали, что у пациентов с мутациями в *WT1* в сочетании с *FLT3*-ITD ниже показатели ОБ (медиана 0,7 года и 1,5 года соответственно; $p < 0,001$) и БСВ (медиана 0,2 года и 0,8 года соответственно; $p < 0,001$) по сравнению с группой с мутациями в *WT1* и *FLT3*-WT. Наши результаты показывают, что прогностически неблагоприятное влияние *FLT3*-ITD оказывает во всех цитогенетических группах ОМЛ, причем при сочетании *FLT3*-ITD с благоприятными маркерами в отличие от других групп наблюдается высокая частота индукционных смертей, а отсюда и низкие показатели ОБ. Это позволяет предположить, что пациентам, имеющим маркеры БП, но несущие субклональные *FLT3*-ITD, требуется более интенсивная химиотерапия. У пациентов с маркерами ПП и НП выявлены очень низкие показатели БСВ, что связано в первую очередь с развитием первичной рефрактерности. Таким пациентам обычно назначают *FLT3*-ингибиторы, снижающие пролиферативную активность опухолевых клеток. Одними из первых, кто показал эффективность применения таргетных препаратов против *FLT3*, стали Stone и соавт. [25], которые продемонстрировали высокую частоту достижения ПР1 и высокие показатели ОБ в группе, которым к стандартной химиотерапии добавляли *FLT3*-ингибиторы по сравнению с группой лечившихся только химиотерапией (разница 4-летней ОБ 7,2%). В нашем исследовании первично-рефрактерные пациенты хорошо отвечали на «терапию спасения», в том числе благодаря активному добавлению к терапии ингибиторов *FLT3*-киназы. Однако, несмотря на улучшение ответа на терапию, существенное число больных на момент проведения аллогенной ТГСК находились вне ремиссии. Это являлось показанием к использованию *FLT3*-ингибиторов в посттрансплантационный период в качестве поддерживающей терапии. Ранее эффективность такого терапевтического подхода была показана Maziarg и соавт. [26]. Согласно их наблюдениям, назначение таргетной терапии после аллогенной ТГСК значительно улучшило БСВ (ОР 2,51; $p = 0,01$) и ОБ (ОР 2,64; $p = 0,02$). И, действительно, среди наших пациентов с маркерами ПП и НП был высок процент проведения ТГСК в первой линии в комбинации с *FLT3*-ингибиторами в качестве поддер-

живающей терапии и это значительно снизило число рецидивов и улучшило исход заболевания, приблизив их показатели ОБ к показателям пациентов с *FLT3*-WT.

Среди пациентов с маркерами БП, для которых нехарактерно развитие первичной рефрактерности и не показана ТГСК в первой линии, таргетные препараты назначались только при рецидиве и в период ТГСК во второй ремиссии. Однако у этих пациентов наблюдался крайне плохой ответ на терапию *FLT3*-ингибиторами. Вероятно, это можно объяснить тем, что в рецидиве опухолевые клетки претерпевают существенную клональную эволюцию с появлением патогенных вариантов, способствующих устойчивости к ингибиторам *FLT3*. Варианты RAS/MAPK-пути и *FLT3*-TKD считаются наиболее частыми событиями, которые могут приводить к такой резистентности [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлена цитогенетическая и молекулярно-генетическая гетерогенность детей с ОМЛ с *FLT3*-ITD. *FLT3*-ITD чаще сочетаются с $t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214$, трисомией 8, $t(5;11)(q35;p15.4)/NUP98::NSD1$, классическими мутациями в экзоне 11 гена *NPM1* и патогенными вариантами в *WT1*. *FLT3*-ITD ухудшают прогноз заболевания во всех цитогенетических группах ОМЛ у детей. В группе с НК *FLT3*-ITD являлись предиктором НП вне зависимости от AR *FLT3*-ITD/*FLT3*-WT и статуса гена *NPM1*. Добавление ингибиторов с *FLT3*-ITD к стандартной химиотерапии и NUCR в комбинации с *FLT3*-ингибиторами в качестве поддерживающей терапии снижает частоту неблагоприятных событий и улучшает показатели выживаемости.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Itov A.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0098-919X>
 Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
 Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
 Zerkalenskova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
 Gaskova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3277-9018>
 Kazakova A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1085-4646>
 Soldatkina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-0228>
 Dubrovina M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
 Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
 Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
 Bankole V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-6583>
 Tsaur G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>
 Azatyan A.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1239-4068>
 Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
 Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
 Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
 Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
 Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература / References

- Ley T.J., Miller C., Ding L., Raphael B.J., Mungall A.J., Robertson A., et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368 (22): 2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689. Erratum in: *N Engl J Med* 2013; 369 (1): 98.
- Hou H.A., Tien H.F. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. *J Biomed Sci* 2020; 27 (1): 81. DOI: 10.1186/s12929-020-00674-7
- Stirewalt D.L., Kopecky K.J., Meshinchi S., Appelbaum F.R., Slovak M.L., Willman C.L., et al. *FLT3*, *RAS*, and *TP53* mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97 (11): 3589–95. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3589. Erratum in: *Blood* 2001; 98 (4): 924.
- Czogala M., Czogala W., Pawliska-Wasikowska K., Książek T., Bukowska-Strakova K., Sikorska-Fic B., et al. Characteristics and Outcome of *FLT3*-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia-Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (18): 4557. DOI: 10.3390/cancers15184557
- Sharma N., Liesveld J.L. *NPM1* Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (4): 1177. DOI: 10.3390/cancers15041177
- Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R., Vyas P., Weissman I.L., Quake S.R., Majeti R. Clonal evolution of preleukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 2012; 4 (149): 149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315
- Meshinchi S., Appelbaum F.R. Structural and functional alterations of *FLT3* in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (13): 4263–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1123
- Zwaan C.M., Meshinchi S., Radich J.P., Veerman A.J., Huismans D.R., Munske L., et al. *FLT3* internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003; 102 (7): 2387–94. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3627
- Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L., Zwaan M., Zimmerman M., Reinhardt D., et al. Clinical implications of *FLT3* mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108 (12): 3654–61. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009233
- Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., 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): 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
- Fröhling S., Schlenk R.F., Breitnick J., Benner A., Kreitmeier S., Tobis K., et al; AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating *FLT3* mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002; 100 (13): 4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440
- Tarlock K., Gerbing R.B., Ries R.E., Smith J.L., Leonti A., Huang B.J., et al. Prognostic impact of cooccurring mutations in *FLT3*-ITD pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2024; 8 (9): 2094–103. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011980
- Kayser S., Kramer M., Martínez-Cuadrón D., Grenet J., Metzler K.H., Sustkova Z., et al. Characteristics and outcome of patients with core-binding factor acute myeloid leukemia and *FLT3*-ITD: results from an international collaborative study. *Haematologica* 2022; 107 (4): 836–43. DOI: 10.3324/haematol.2021.278645
- Sakaguchi M., Yamaguchi H., Najima Y., Usuki K., Ueki T., Oh I., et al. Prognostic impact of low allelic ratio *FLT3*-ITD and *NPM1* mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2018; 2 (20): 2744–54. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020305
- Den Nijs J.I., Gonggrijp H.S., Augustinus E., Leeksa C.H. Hot bands: A simple G-banding method for leukemic metaphases. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15: 373–4.
- ISCN 2020: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2020). ISCN 2020, 2020.
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
- Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163–70.
- Herlin M.K., Yones S.A., Kjeldsen E., Holmfeldt L., Hasle H. What Is Abnormal in Normal Karyotype Acute Myeloid Leukemia in Children? Analysis of the Mutational Landscape and Prognosis of the TARGET-AML Cohort. *Genes (Basel)* 2021; 12 (6): 792. DOI: 10.3390/genes12060792
- Sharma N., Liesveld J.L. *NPM1* Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (4): 1177. DOI: 10.3390/cancers15041177
- Matsukawa T., Yin M., Nigam N., et al. NUP98::Nsd1 and *FLT3*-ITD collaborate to generate acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2023; 37: 1545–8. DOI: 10.1038/s41375-023-01913-0
- Potluri S., Kellaway S.G., Coleman D.J.L., Keane P., Imperato M.R., Assi S.A., et al. Gene regulation in t(6;9) *DEK::NUP214* Acute Myeloid Leukemia resembles that of *FLT3*-ITD/*NPM1* Acute Myeloid Leukemia but with an altered *HOX/MEIS* axis. *Leukemia* 2024; 38 (2): 403–7. DOI: 10.1038/s41375-023-02118-1
- Liu J., Han W., Cai X., Wang Z., Cao L., Hua H., et al. Molecular genetic and clinical characterization of acute myeloid leukemia with trisomy 8 as the sole chromosome abnormality. *Hematology* 2022; 27 (1): 565–74. DOI: 10.1080/16078454.2022.2071799
- Bhatnagar B., Kohlschmidt J., Orwick S.J., Buelow D.R., Fobare S., Oakes C.C., et al. Framework of clonal mutations concurrent with *WT1* mutations in adults with acute myeloid leukemia: Alliance for Clinical Trials in Oncology study. *Blood Adv* 2023; 7 (16): 4671–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010482
- Stone R.M., Mandrekas S.J., Sanford B.L., Laumann K., Geyer S., Bloomfield C.D., et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a *FLT3* mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359
- Maziarz R.T.T., Patnaik M.M., Scott B.L., Mohan R.S., Deol A., Rowley S.D., et al. Radius: A phase 2 randomized trial investigating standard of care ± midostaurin after allogeneic stem cell transplant in *FLT3*-ITD-Mutated AML. *Blood* 2018; 132 (S1): 662. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113582 29954750
- Alotaibi A.S., Yilmaz M., Kanağal-Shamanna R., Loghavi S., Kadia T.M., DiNardo C.D., 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): 125–34. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0143