

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 29.01.2025  
Принята к печати 26.02.2025



EDN: COLCUB

**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

DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-188-198

# Внутренние тандемные дубликации в гене *FLT3* при остром миелоидном лейкозе: механизм образования и клиническое значение

А.Б. Итов<sup>1,2</sup>, Ю.В. Ольшанская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В настоящем обзоре показаны строение гена *FLT3* и принцип работы кодируемого геном белка *FLT3*, детализированы молекулярные механизмы образования внутренних тандемных дубликаций в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD), а также представлены подробная структура и локализация тандемных повторов в гене *FLT3*. Кроме того, описаны современные методы диагностики *FLT3*-ITD: фрагментный анализ, который дает возможность оценить аллельную нагрузку, и высокопроизводительное секвенирование, позволяющее изучить характер дублицированных фрагментов и локализацию тандемных повторов. В статье представлены данные последних работ, посвященных клиническому значению *FLT3*-ITD при остром миелоидном лейкозе с нормальным кариотипом и при сочетании *FLT3*-ITD с рекуррентными цитогенетическими абберациями, а также изложены результаты исследований, показывающие влияние характера дублицированных фрагментов и места вставки *FLT3*-ITD на показатели выживаемости. Описаны основные типы *FLT3*-ингибиторов, механизм их действия и клиническая эффективность. Представлены современные возможности мониторинга *FLT3*-ITD и его практическая значимость для прогнозирования исхода острого миелоидного лейкоза.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, *FLT3*-ITD, структура *FLT3*-ITD, диагностика, мониторинг

Итов А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (1): 188–98.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-188-198

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.01.2025  
Accepted 26.02.2025

## *FLT3* internal tandem duplications in acute myeloid leukemia: mechanism of formation and clinical significance

A.B. Itov<sup>1,2</sup>, Yu.V. Olshanskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow  
<sup>2</sup>The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

This review presents the *FLT3* gene structure and the working principle of the *FLT3* protein coded by the gene, details the molecular mechanisms of *FLT3* internal tandem duplication formation, the detailed structure and localization of tandem duplications in the *FLT3* gene. Modern methods of *FLT3*-ITD diagnosis are described: fragment analysis, which provides an opportunity to estimate the allelic ratio, and next-generation sequencing, which allows for the study of the character of duplicated fragments and the localization of tandem duplications. This work presents the results of recent studies on the clinical significance of *FLT3*-ITD in acute myeloid leukemia with a normal karyotype and in the combination of *FLT3*-ITD with recurrent cytogenetic aberrations, as well as the results of studies showing the influence of the character of duplicated fragments and the location of *FLT3*-ITD insertion on survival rates. The main types of *FLT3*-inhibitors, their mechanism of action and clinical efficacy are described. Modern possibilities of *FLT3*-ITD monitoring and its practical significance for predicting the outcome of acute myeloid leukemia are presented.

**Key words:** acute myeloid leukemia, *FLT3*-ITD, *FLT3*-ITD structure, diagnosis, monitoring

Itov A.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 188–98.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-1-188-198

**В**ажную роль в развитии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) играют внутренние тандемные дубликации (ITD) в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD). *FLT3*-ITD относятся к мутациям первого класса, приводят к конститутивной активации рецептора *FLT3*, что, в свою очередь, активирует нижележащие сигнальные пути, включая PI3K/Akt и MAPK/ERK, и, как следствие, нарушает нормальное регулирование процессов апоптоза и усиливает пролиферацию ранних миелоидных клеток [1, 2]. *FLT3*-ITD встречаются у детей с частотой 15–20%, высоко ассоци-

ированы с нормальным кариотипом и часто являются единственным лейкемическим событием, имеющим прогностическое значение в этой группе ОМЛ. Однако субклонально *FLT3*-ITD может сочетаться и с рекуррентными транслокациями, давая опухолевым клеткам преимущество в пролиферации и выживании и ухудшая исход заболевания [3, 4]. В настоящем обзоре описаны механизмы образования тандемных повторов, методы их детекции и освещены последние исследования, описывающие клиническое значение *FLT3*-ITD для пациентов с ОМЛ.

### Строение гена *FLT3*

Человеческий ген *FLT3* локализован в хромосоме 13 в регионе 13q12.2., имеет длину 97 кБ и состоит из 24 экзонов. Кодированный геном белок имеет доменное строение и включает в себя внеклеточную и внутриклеточную части (рисунк 1). Внеклеточная часть белка начинается с NH<sub>2</sub>-концевого сигнального пептида (SP; экзон 1, 26 пар оснований), за которым следуют 5 иммуноглобулиноподобных доменов (Ig-like domains; экзоны 2–12). Между внеклеточными и внутриклеточными областями белка расположился кодируемый экзон 13 трансмембранный домен. Внутриклеточная часть белка представлена прилегающим к мембране юстамембранным доменом, кодируемым экзон 14, большим функционально значимым тирозинкиназным доменом (TKD1 и TKD2; экзоны 15–23) и СООН-терминальным участком, занимающим 56 пар оснований (экзон 24). В результате сопряженной работы всех структурных компонентов гена синтезируется мембраносвязанная рецепторная тирозинкиназа III, которая включает в себя последовательность из 993 аминокислот. В процессе синтеза белок через специфические сайты связывания подвергается N-гликолизированию, и уже зрелая

гликолизированная форма встраивается в мембрану клетки [5, 6].

### Регуляция активности белка *FLT3*

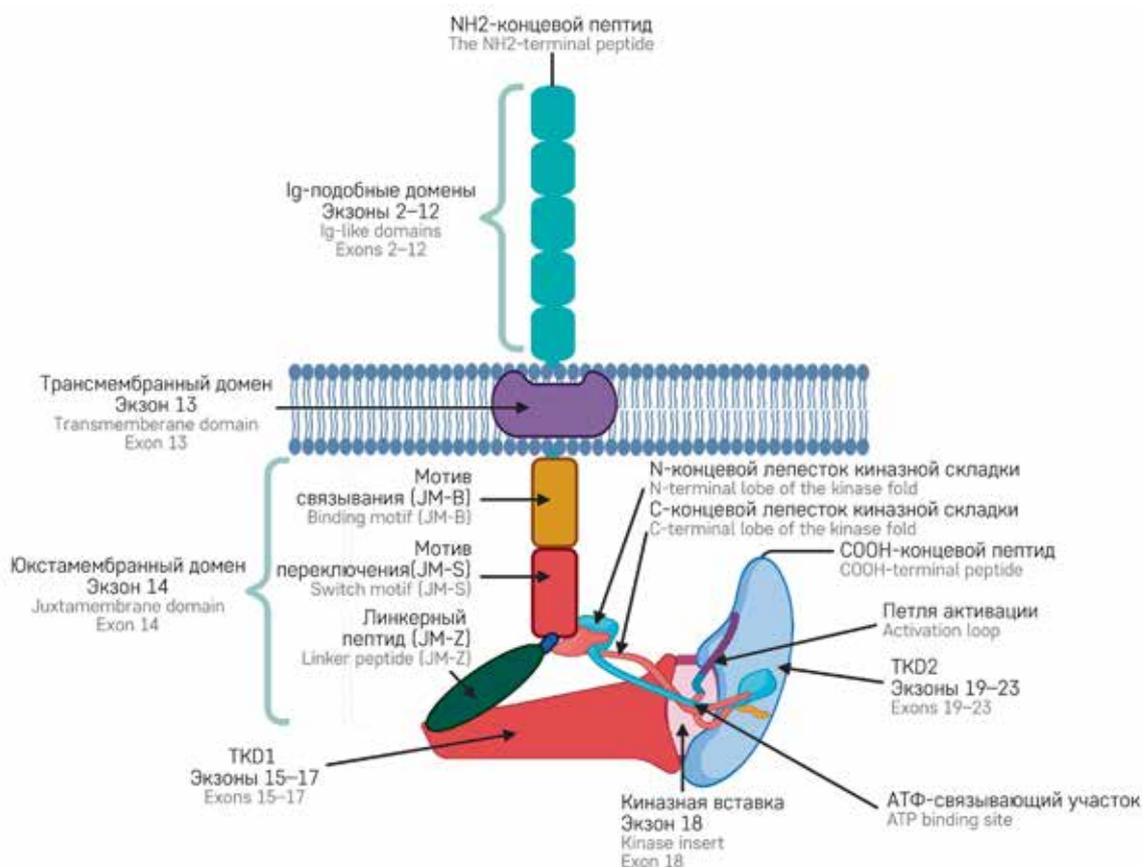
Кристаллическая структура белка *FLT3* показала, что его активность регулируется 3 основными структурными компонентами (рисунк 1): киназной складкой (области TKD1 и TKD2), петлей активации (область TKD2) и юстамембранным доменом. Киназная складка состоит из N-концевого и С-концевого лепестков. Они связаны гибким полипептидным участком, который позволяет им активно вращаться относительно друг друга. Однако в отсутствие лиганда N-концевая складка повернута относительно С-концевой. С-концевая часть прочно соединена с расположенной между Asp829–Phe830–Gly831 и Trp854–Met855–Ala856 петлей активации. В этой области располагается активный центр в виде нефосфорилированного остатка тирозина Y842, который при отсутствии лиганда плотно зажат между N- и С-долями киназной складки, что препятствует взаимодействию этого каталитического участка с молекулами АТФ [7–9].

Юстамембранный домен разделен на 3 структурных компонента: JM-B, JM-S и JM-Z и выступает в

#### Рисунок 1

Строение гена *FLT3*  
АТФ – аденозинтрифосфат

Figure 1  
Structure of the *FLT3* gene  
ATP – adenosine triphosphate; TKD – tyrosine kinase domain



качестве аутоингибирующего домена. JM-B содержит всего 7 остатков аминокислот Tyr572-Met578, при отсутствии лиганда спрятан в структуре белка, однако имеет прочную связь со всеми регулируемыми активностью FLT3 участками. Благодаря близкому расположению JM-B к N-концевой складке и прочной связи с ней через водородную связь с Glu661, блокируется вращение N-конца складки в сторону C-конца, что способствует стабилизации неактивной формы белка при отсутствии лиганда. JM-S включает в себя 14 аминокислотных остатков и расположен между областями JM-B и JM-Z юкстамембранного домена (Val579-Val592). JM-S имеет жесткое положение в структуре белка, ориентирован в сторону C-концевой петли и контактирует с ним через два остатка тирозина (Y589 и Y591), которые имеют дефосфорилированную форму в неактивном белке. Концевая часть юкстамембранного домена представлена JM-Z, состоящим из 11 аминокислот (Asp593-Trp603). JM-Z близко располагается к N-концевой киназной складке, регулирует правильное ориентирование JM-S относительно области C-концевой киназной складки. Это способствует разобщению двух концевых долей, сохраняя неактивное состояние белка при отсутствии лиганда [7–10].

Высокая экспрессия FLT3 и его лиганда наблюдается на ранних предшественниках гемопоэтических стволовых клеток [11]. N-концевая часть лиганда связывается с третьим внеклеточным иммуноглобулиноподобным доменом мембранного рецептора FLT3 и запускается каскад химических реакций, способствующих димеризации рецептора. Это приводит к консолидации внутриклеточных доменов мембранного рецептора и аутофосфорилированию ключевых аминокислотных остатков юкстамембранного домена (Y589 и Y591). Область переключения изменяет свое положение относительно C-конца киназной складки, вследствие чего меняется положение JM-B, и она не в состоянии войти в собственный сайт аутоингибирования. Это способствует вращению N-концевой части киназной складки в сторону C-конца и обнажению активного центра петли активации с последующим фосфорилированием остатка тирозина.

Тирозинкиназная активность рецептора способствует активации нижележащих сигнальных путей (фосфолипаза C, PI3K/AKT и MAPK/ERK) и вместе с другими факторами роста индуцирует пролиферацию и дифференцировку предшественников миелоидных и лимфоидных клеток. В зрелых клетках костного мозга экспрессия FLT3 исчезает, небольшая активность сохраняется лишь на поверхности моноцитов и дендритных клеток [9–11].

### Механизм образования FLT3-ITD

Первую теорию возникновения tandemных повторов еще до открытия гена FLT3 предложили

W. Chia и соавт. [12], которые изучали аномально длинные фрагменты гена алкогольдегидрогеназы у дрозифил. Было показано, что в основе дупликаций лежат двухцепочечный разрыв во время репликации ДНК и микрогомология расщепленной последовательности, из-за которой может быть смещение цепей ДНК при лигировании и как результат смещение репарации. В 1998 г. H. Kiyoi и соавт. [13] в процессе изучения структуры FLT3-ITD в когорте из 50 пациентов с ОМЛ предложили новую теорию, согласно которой FLT3-ITD возникает вследствие образования шпилькоподобной структуры из-за палиндромной последовательности в отстающей цепи во время репликации ДНК, что вызывает проскальзывание репликации и дублирование последовательности.

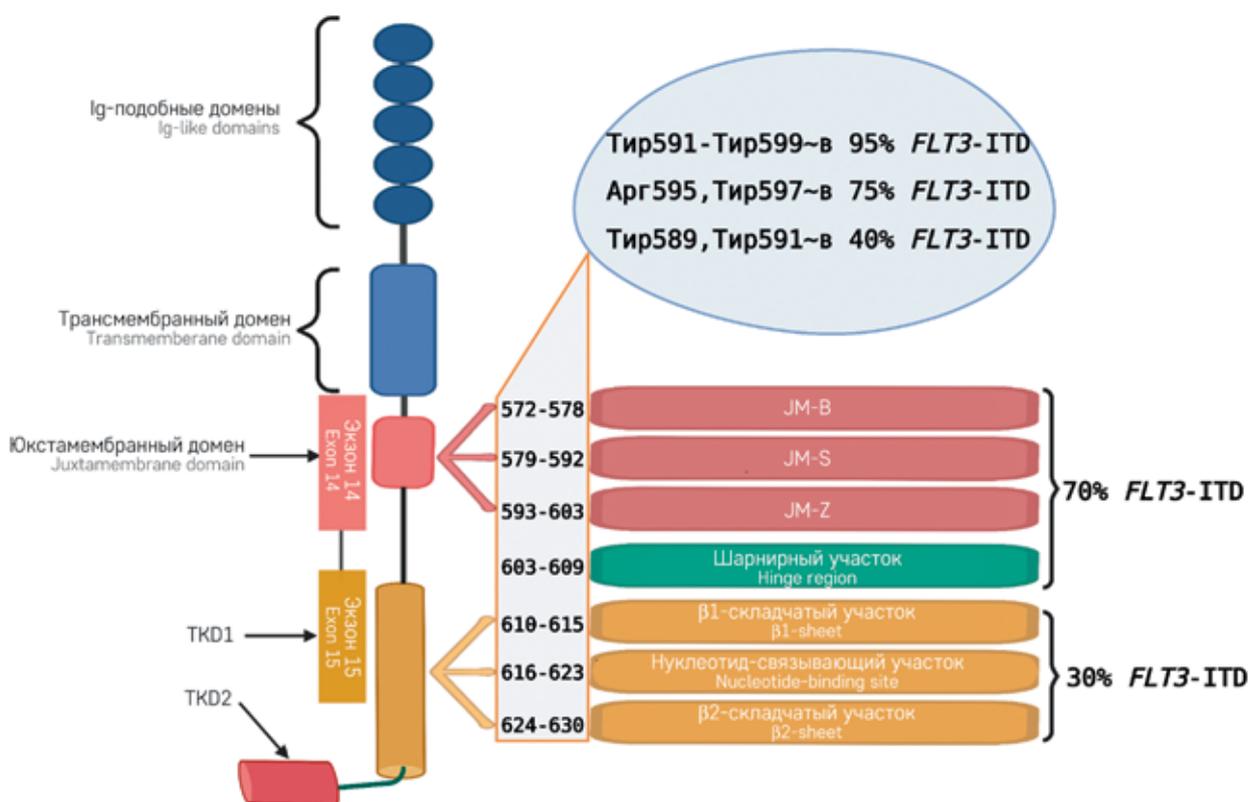
### Структура и локализация FLT3-ITD, механизм нарушения аутоингибирования

FLT3-ITD по длине очень вариабельны, могут достигать 400 пар оснований и более, имеют прямую ориентацию (5'–3'), локализуются в экзонах 14–15 и всегда кратны трем, либо за счет точной дупликации нативной последовательности, либо за счет дополнительных внеклеточных нуклеотидов со стороны N-конца [14–16]. Большинство FLT3-ITD имеют локализацию в юкстамембранном домене (около 70%), в частности в JM-Z, рядом с шарнирным участком (рисунки 2). Это способствует внеклеточным конформационным изменениям, которые ведут к димеризации рецептора без участия лиганда и аутофосфорилированию остатков тирозина в JM-S, из-за чего JM-S сдвигается к C-концу киназной складки, смещая JM-B, нивелируя аутоингибирующий эффект последнего. Это усиливает активацию нижележащих сигнальных путей и способствует снижению активности регуляторов транскрипции [8, 17, 18]. Около 30% вставок локализуются в TKD1 (beta-sheet TKD1). В этом случае конститутивная активация рецептора связана, по всей видимости, со вторичными изменениями в аутоингибирующем домене [19].

Структура FLT3-ITD, как и локализация в последовательности гена FLT3, хорошо изучена в когорте взрослых пациентов (рисунки 2). Показано, что самым часто дублируемым участком является последовательность аминокислот Y591–Y599 (YVDFREY EY) [20, 21]. Часто дублируются непосредственно выступающие в качестве сайта связывания со STAT5 аминокислотные остатки Y589 и Y591 (около 40% дупликаций). Анализ частоты встречаемости в дупликациях отдельных аминокислот показал, что чаще всего дублируются R595 (77%), Y597 (74%), F594 (73%), E596 (73%) [20]. Путем мутагенеза *in vitro* S. Vempati и соавт. [20] создали FLT3-ITD с наиболее часто дублируемыми аминокислотными остатками (R595/E596/Y597) и показали их важную роль

**Рисунок 2**  
Локализация и структура *FLT3*-ITD в последовательности гена *FLT3*

Figure 2  
Localization and structure of *FLT3*-ITD in the *FLT3* gene sequence



в лиганд-независимой активации рецептора. В этом же эксперименте была исследована активность рецептора с дупликациями за пределами Y591–Y599. Активирующий потенциал таких tandemных повторов оказался ниже, чем при дупликациях в областях JM-S и JM-Z.

Крайне мало исследований, описывающих локализацию и структуру *FLT3*-ITD в педиатрической когорте. S. Meshinchi и соавт. из Мюнхенского университета [22] было показано, что у детей, как и у взрослых, большинство дупликаций расположены в экзоне 14 и лишь у 5 пациентов дупликации начались в интроне 14 и доходили до экзона 15. Чаще всего дублировались аминокислотные остатки Y591–Y597, а активаторы STAT5 (Y589, Y591) встречались в 31% tandemных повторов. Самой дублируемой аминокислотой, как и у взрослых, оказалась Y597 (86%). Однако S. Meshinchi и соавт. полагают, что дупликация Y597 не имеет решающего значения для нарушения аутоингибирования, поскольку согласно кристаллической структуре она располагается в активном центре белка *FLT3*.

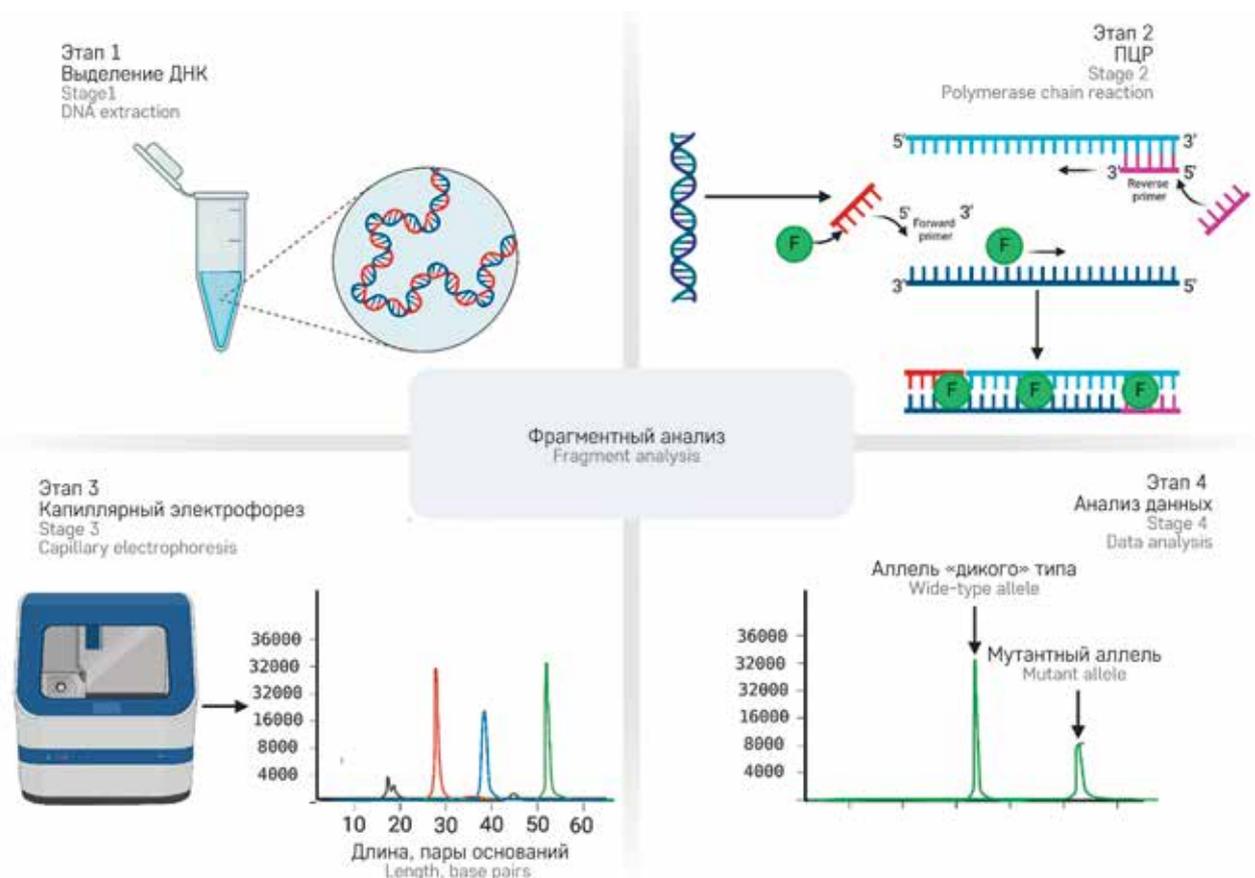
#### Современные методы детекции *FLT3*-ITD

Детекция *FLT3*-ITD является обычной рутинной диагностической практикой для пациентов с ОМЛ

ввиду их важного прогностического значения и возможности таргетной терапии [23]. В настоящее время «золотым стандартом» детекции *FLT3*-ITD выступает анализ длины фрагментов полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью капиллярного электрофореза (рисунок 3). Преимуществами этого метода являются быстрота получения результатов, высокая чувствительность (более 1%), специфичность [24] и возможность оценить аллельное соотношение (Allele Ratio, AR), которое представляет собой отношение площади мутантного аллеля к аллелю «дикого» типа (*FLT3*-ITD/*FLT3*-WT) [23, 25–27]. Для проведения ПЦР подбираются праймеры, комплементарные экзонам 14, 15 гена *FLT3*, 5'-конец которого мечен флуоресцентным красителем. После проведения ПЦР полученный продукт в ходе капиллярного гель-электрофореза разделяется по соотношению заряд/масса и разделенные фрагменты, двигаясь по капиллярам прибора, пересекают оптический лазер, который возбуждает флуоресценцию меченых концов ДНК-фрагментов. Это свечение улавливает, регистрирует и разделяет по спектру камера прибора с зарядовой связью. Далее камера конвертирует эти данные в цифровые значения и сохраняет полученные файлы в формате, совместимом с программным обеспечением, использу-

**Рисунок 3**  
Этапы фрагментного анализа

Figure 3  
Stages of fragment analysis



емым для анализа. Программа для анализа данных позволяет оценить количество, длину и аллельную нагрузку *FLT3*-ITD. Все ампликоны, которые по длине больше чем «дикий» тип, считаются положительными по *FLT3*-ITD.

Минусами метода являются невозможность провести всестороннее изучение мутационного статуса пациентов с ОМЛ в рамках одной диагностической процедуры и невозможность исследовать структуру и локализацию вставки *FLT3*-ITD.

Создание новых биоинформатических инструментов и алгоритмов позволяет эффективно обнаруживать *FLT3*-ITD с использованием данных высокопроизводительного секвенирования (ВПС) (рисунки 4). Эти алгоритмы можно разделить на две большие группы по стратегии выявления крупных инсерций/делеций/дупликаций:

- в первую группу входят алгоритмы Pindel, ITDseek, getITD, ScanITD и FLT3\_ITD\_ext [24, 28–31], которые вначале выравнивают первичные NGS-данные на эталонный геном человека, формируя BAM-файл. Затем из BAM-файла извлекаются несоответствующие исходной последовательности прочтения с указанием координат начала и конца вставки в последовательности генома;

- во вторую группу входят алгоритмы BreakMer, ITDetector и ITD assembler [32–34], которые вначале выявляют повторяющиеся прочтения в исходных данных ВПС и собранные фрагменты выравнивают по эталонному геному человека и находят точные координаты вставки.

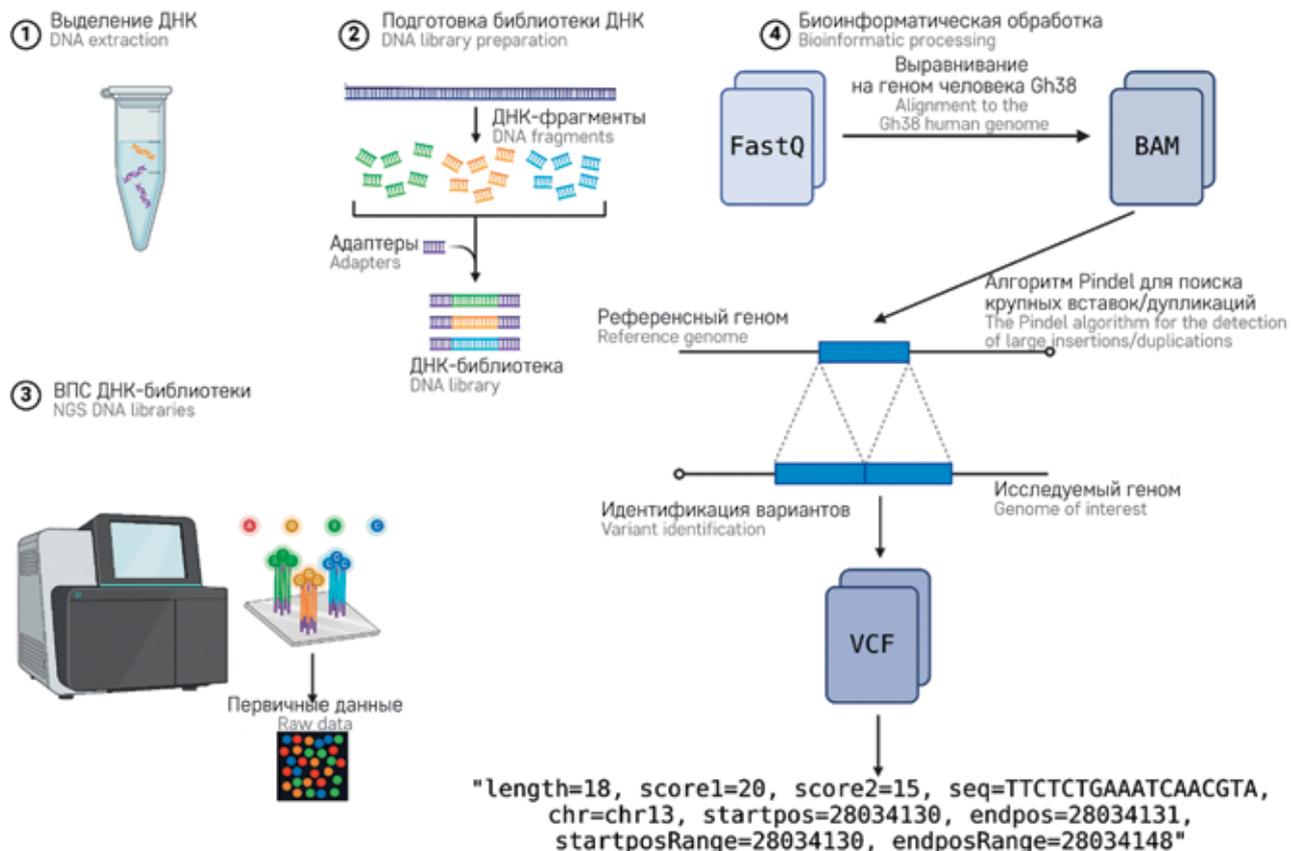
Преимуществами методов детекции с использованием данных ВПС являются [28] высокая чувствительность (более 5%), специфичность (100%), возможность исследовать структуру и локализацию *FLT3*-ITD. К минусам относят сложность установки сторонних программ, необходимых для нормальной работы используемых платформ и невозможность обнаружения сложных дупликаций (дупликации с крупными инделами и/или рассредоточенные дупликации).

#### Особенности острого миелоидного лейкоза с *FLT3*-ITD у детей

*FLT3*-ITD у детей встречается с частотой 15–20% [3, 4, 35]. Они характерны для детей более старшего возраста [36, 37], коррелируют с повышенным числом лейкоцитов, высоким процентом бластных клеток в периферической крови и костном мозге [36–38]. Морфологически в соответствии с FAB-классифи-

**Рисунок 4**  
Этапы детекции *FLT3*-ITD методом ВПС

Figure 4  
Stages of *FLT3*-ITD detection by next-generation sequencing (NGS)



кацией ОМЛ с *FLT3*-ITD представлены в основном острым миеломоноцитарным лейкозом (M4), острым миеломонобластным лейкозом без дифференцировки (M5a) и острым миеломонобластным лейкозом с дифференцировкой (M5b), а при остром эритроидном лейкозе (M6) и мегакариоцитарном лейкозе наблюдаются очень редко [16, 38]. Это объясняется существенной ролью белка *FLT3* в дифференцировке клеток моноцитарного ряда [39].

*FLT3*-ITD является самым частым генетическим событием у пациентов с ОМЛ с нормальным кариотипом встречается в 30–35% случаев [40, 41]. Также *FLT3*-ITD могут сочетаться с целым рядом цитогенетических aberrаций. В частности, 80% случаев ОМЛ с  $t(5;11)(q35;p15.4)/NUP98::NSD1$  [42] и 40–50% случаев  $t(6;9)(p23;q34)/DEK::NUP214$  сочетаются с *FLT3*-ITD [43]. Около трети случаев ОМЛ с трисомией хромосомы 8 в качестве единственной цитогенетической аномалии также сопровождается *FLT3*-ITD [44]. Молекулярно-генетически наиболее частыми повторяющимися событиями при ОМЛ с *FLT3*-ITD являются мутации в генах *NPM1* и *WT1*, реже сочетаются с вариантами в генах, ответственных за сигнальные пути и эпигенетическую модификацию [45, 46].

*FLT3*-ITD при ОМЛ у детей, как и у взрослых, является независимым фактором неблагоприятного прогноза. Первое большое исследование, описывающее показатели выживаемости детей с ОМЛ, было опубликовано С.М. Zwaan и соавт. [47] в 2003 г., они, проанализировав когорту пациентов в возрасте 0–18 лет, получавших терапию по протоколам BFM-AML 1987, 1993, 1998 (немецкая исследовательская группа) и DCLSG ANLL 1987 и 1994 (голландская исследовательская группа по детской лейкемии), показали, что *FLT3*-ITD цитогенетически был высоко ассоциирован с нормальным кариотипом, отличался низким процентом ремиссии после индукционной терапии (70% против 88% при *FLT3*-WT;  $p = 0,01$ ), худшими показателями 5-летней безрецидивной (БРВ) (29% против 46% при *FLT3*-WT;  $p = 0,0046$ ) и общей (ОВ) (32% против 58% у *FLT3*-WT;  $p = 0,037$ ) выживаемости. В дальнейшем S. Meshinchi и соавт. [41] изучили результаты терапии большой когорты детей с ОМЛ ( $n = 630$ ), получавших лечение по протоколам CCG-2941 и CCG-2961, и показали, что 4-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) у детей с *FLT3*-ITD была ниже, чем у пациентов с *FLT3*-WT (31% против 55%;  $p < 0,001$ ), а у пациентов с *FLT3*-ITD с  $AR > 0,4$  по сравнению с группой с *FLT3*-WT ниже

показатели ОВ (19% против 54%;  $p = 0,001$ ) и выше риск развития рецидива в течение 4 лет после достижения ремиссии (83% и 43% соответственно;  $p < 0,001$ ). М.К. Herlin и соавт. [40] показали, что хоть *FLT3-ITD* и является фактором неблагоприятного прогноза, пациенты, у которых наблюдаются мутации в гене *NPM1* и *FLT3-ITD* с  $AR < 0,5$ , имеют лучшие показатели БСВ по сравнению с группой с мутациями в гене *NPM1* и *FLT3-ITD* с  $AR > 0,5$  (85% и 69% соответственно;  $p = 0,025$ ). На основании этих исследований во многих протоколах лечения детского ОМЛ при стратификации на группы риска пациентов с нормальным кариотипом стали учитывать *FLT3-ITD* и статус гена *NPM1*. Пациентов с *FLT3-ITD* без мутаций в *NPM1* независимо от аллельной нагрузки и пациентов с мутациями в *NPM1* и *FLT3-ITD* с  $AR > 0,5$  стали включать в группу высокого риска, тогда как пациенты с мутациями в *NPM1* и *FLT3-ITD* с  $AR < 0,5$  стратифицировались в группу промежуточного риска. Однако в более поздних исследованиях М. Sakaguchi и соавт. [48] показали, что нормальный кариотип с мутациями в *NPM1* и *FLT3-ITD* с низким  $AR$  не был связан с благоприятным исходом (ОВ составила всего 41,3%), а проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой клинико-гематологической ремиссии всем *FLT3-ITD*-положительным пациентам значительно улучшало исход заболевания. Схожие результаты клинической эффективности ТГСК независимо от соотношения аллелей *FLT3-ITD* и статуса *NPM1* показали В. Ogan и соавт. [49] с использованием многофакторных регрессионных моделей.

Помимо нормального кариотипа *FLT3-ITD* часто сочетается с повторяющимися абберациями и в случае их сочетания с основной стратифицирующей перестройкой группа риска определяется в соответствии с основным маркером. При сочетании *FLT3-ITD* с маркером неопределенного риска пациент всегда относится к группе высокого риска. В своих недавних исследованиях К. Tarlock и соавт. [50] провели сравнение показателей выживаемости пациентов с цитогенетическими и молекулярно-генетическими абберациями благоприятного (*NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*), промежуточного (все пациенты, не классифицированные в группы благоприятного и неблагоприятного риска) и неблагоприятного (*NUP98::NSD1*, *DEK::NUP214/t(6;9)*, *WT1*, *UBTF*) риска с и без *FLT3-ITD*, где показали, что БСВ не отличалась между пациентами благоприятной (65,1% у пациентов с *FLT3-ITD* и 64% у пациентов без *FLT3-ITD*;  $p = 0,375$ ) и промежуточной (41,9% у пациентов с *FLT3-ITD* и 38,4% у пациентов без *FLT3-ITD*;  $p = 0,230$ ) групп, тогда как у пациентов с маркерами неблагоприятного риска имелась тенденция к более низким значениям (22,2% и 29,7% соответственно;

$p = 0,065$ ). Однако S. Kayser и соавт. [51], изучая влияние *FLT3-ITD* в группе СBF-лейкозов показали, что *FLT3-ITD* может оказывать неблагоприятное влияние даже в группе пациентов с благоприятными маркерами. Согласно их наблюдениям, 4-летняя БРВ СBF-лейкозов с *FLT3-ITD* без трисомии 22 составила всего 38%, в связи с чем они предлагали более интенсивную терапию для таких пациентов и включение целевых ингибиторов тирозинкиназ. Н.С. Liu и соавт. [52] проводили многофакторный анализ результатов терапии пациентов с трисомией 8, который выявил, что наличие мутации *FLT3-ITD* – единственный фактор, который существенно ухудшает прогноз заболевания: относительный риск (ОР) 3,39;  $p = 0,014$ ), а ТГСК в период первой ремиссии – ключевой фактор, благоприятно влияющий на исход заболевания (ОР 9,24;  $p = 0,001$ ). Сочетание патогенных вариантов в гене *WT1* и *FLT3-ITD* также оказалось крайне неблагоприятным событием при ОМЛ. Об этом свидетельствуют недавние исследования В. Bhatnagar и соавт. [53], согласно которым у пациентов с мутациями в *WT1* в сочетании с *FLT3-ITD* по сравнению с группой с вариантами *WT1* и *FLT3-WT* более низкие показатели ОВ (медиана 0,7 года и 1,5 года соответственно;  $p < 0,001$ ) и БСВ (медиана 0,2 года и 0,8 года соответственно;  $p < 0,001$ ). Все эти наблюдения позволяют по-новому взглянуть на существующие подходы к стратификации и терапии ОМЛ с *FLT3-ITD*.

#### **Значение длины, количества tandemных повторов и места вставки для выживаемости пациентов с *FLT3-ITD***

В исследованиях S. Meshinchi и соавт. [22] было показано, что у пациентов с короткими дупликациями (меньше 48 пар оснований) по сравнению с пациентами с длинными (больше 48 пар оснований) наблюдаются более высокие показатели ОВ (67% и 21% соответственно;  $p = 0,006$ ) и БРВ (51% и 19% соответственно;  $p = 0,035$ ). В этом же исследовании оценивалось значение количества tandemных повторов для результатов терапии, которое показало, что 5-летняя ОВ (30% у пациентов с 1 ITD и 31% у пациентов с более чем 1 ITD;  $p = 0,52$ ) и частота рецидивов (70% и 69% соответственно;  $p = 0,35$ ), статистически не отличалась. Позднее в работе R.E. Gale [54], где сравнивались клинические данные пациентов с *FLT3-ITD* в 4 группах в зависимости от длины tandemных повторов (группа 1: 15–27 пар оснований; группа 2: 30–45 пар оснований; группа 3: 48–63 пары оснований; группа 4: 66–213 пар оснований), было показано снижение процента достижения клинико-гематологической ремиссии после индукционной терапии по мере увеличения длины (90%, 92%, 88% и 76% соответственно;  $p = 0,02$ ), но не было досто-

верных различий в показателях ОБ и БРВ. Отсутствие прогностического значения длины tandemных повторов было показано и в более поздних исследованиях [55], и такие противоречивые данные, по мнению авторов, говорят о том, что прогностическое значение, возможно, имеет не столько протяженность *FLT3*-ITD, сколько характер дублированных фрагментов и их локализация.

Действительно, ряд исследований в когорте взрослых пациентов показал, что 30% дубликаций выходят за пределы юстамембранного домена, локализуясь в beta-sheet TKD1. S. Kayser и соавт. [21] идентифицировали внеюстамембранные tandemные повторы как неблагоприятный прогностический фактор достижения полной ремиссии (ОР 0,22;  $p = 0,01$ ), БРВ (ОР 1,86;  $p < 0,001$ ) и ОБ (ОР 1,59;  $p = 0,008$ ). Эти наблюдения подтвердили M. Fischer и соавт. [56], показав, что дубликации в юстамембранном домене имеют более высокую частоту полной ремиссии по сравнению с пациентами с *FLT3*-ITD, локализованными в TKD1 (86,4% против 57,1%;  $p = 0,045$ ). Эти данные свидетельствуют о важности использования современных молекулярных методов, которые позволяют изучать локализацию и структуру *FLT3*-ITD.

### **FLT3-ингибиторы – прорыв в лечении острого миелоидного лейкоза с *FLT3*-ITD**

Высокая частота встречаемости *FLT3*-ITD способствовала созданию лекарственных препаратов, которые могут оказывать влияние на мутированный белок *FLT3* напрямую. Ингибиторы тирозинкиназ стали активно добавлять к стандартной химиотерапии

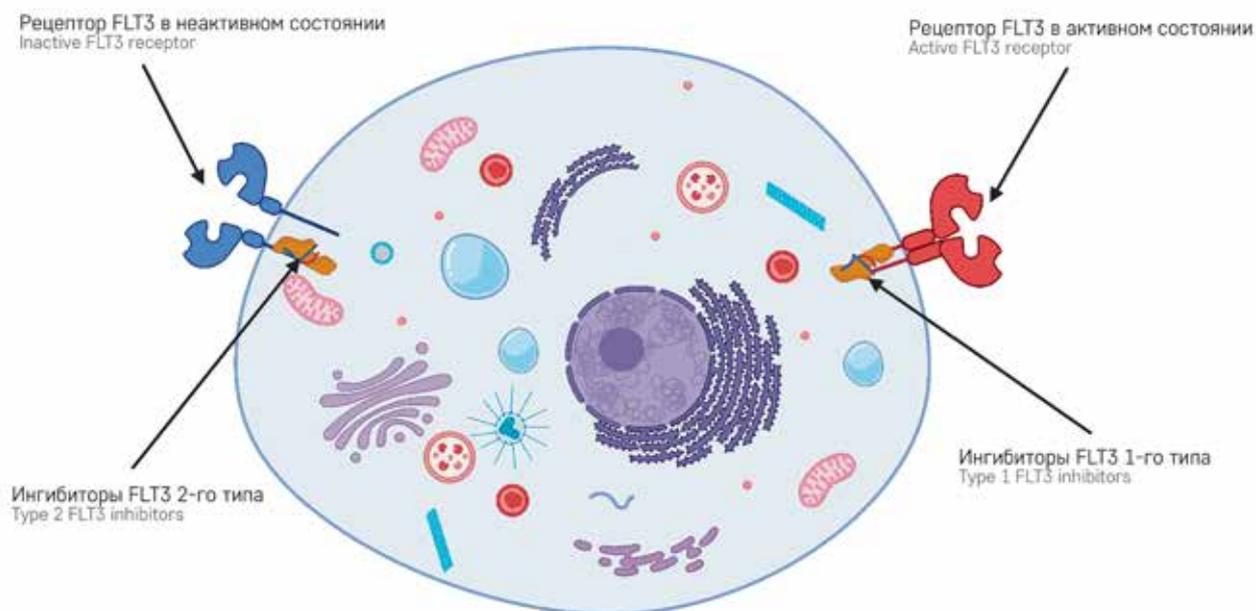
взрослым пациентам с впервые диагностированным ОМЛ с *FLT3*-ITD. Вначале появились панингибиторы, или ингибиторы первого поколения, – сунитиниб, сорафениб, мидостаурин, которые обладали ингибирующей активностью не только в отношении *FLT3*, но и других киназ: KIT, PDGFR, VEGFR, RAS/RAF JAK2. R.M. Stone и соавт. показали эффективность ингибиторов *FLT3*, продемонстрировав, что у пациентов, к стандартной терапии которых был добавлен мидостаурин, имели более высокие показатели БСВ по сравнению с группой, получавшей только стандартную терапию (ОР 0,78;  $p = 0,002$ ). Однако позднее было выявлено, что эти препараты довольно токсичны, что связано в первую очередь с их нецелевыми эффектами [57]. Это способствовало появлению более избирательных к *FLT3* ингибиторов нового (второго) поколения – квизартиниб, креноланиб и гилтеритиниб.

Принцип действия всех ингибиторов основан на взаимодействии с АТФ-связывающим участком петли активации гена *FLT3* и последующей его инактивации. И по механизму этого взаимодействия ингибиторы подразделяются на два типа (рисунк 5): ингибиторы 1-го типа (сунитиниб, мидостаурин, лестауртиниб, креноланиб и гилтеритиниб) связываются с ключевым участком рецептора только если он находится в активной конформации, тогда как ингибиторы 2-го типа умеют связываться только с конформационно неактивным рецептором [58].

Широкое применение *FLT3*-ингибиторов в дополнение к стандартной терапии стало настоящим прорывом, значительно улучшился исход ОМЛ с

**Рисунок 5**  
Механизм действия на белок *FLT3* ингибиторов 1-го и 2-го типов

Figure 5  
Mechanism of action of the type 1 and 2 *FLT3* inhibitors



*FLT3*-ITD [59, 60]. Это позволило включить *FLT3*-ITD в промежуточную группу риска в обновленной стратификации групп риска ОМЛ ELN2022.

#### Возможности и клиническое значение мониторинга *FLT3*-ITD на различных этапах терапии

*FLT3*-ITD являются субклональными, молекулярно нестабильными и вариабельными по локализации, в связи с чем долгое время ограничивалась возможность оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) *FLT3*-ITD [61]. Однако в последние годы стали широко использовать метод ВПС в качестве инструмента для оценки МОБ *FLT3*-ITD и результаты показывают, что обнаружение *FLT3*-ITD в ремиссии превосходит по прогностической ценности большинство клинических и молекулярных факторов риска. В частности, T. Grob и соавт. [62] показали, что персистенция *FLT3*-ITD в ремиссии заболевания связана с повышенным риском рецидива (75% против 33% у пациентов без МОБ *FLT3*-ITD;  $p < 0,001$ ) и снижением ОВ (31% против 57%;  $p < 0,001$ ). Позднее F.G. Rücker и соавт. [63] показали аналогичные результаты (46% против 26% соответственно;  $p = 0,001$ ). Кроме того, по наблюдениям T. Grob и соавт. [62], достижение молекулярной ремиссии имеет важное прогностическое значение и перед ТГСК, поскольку было выявлено, что отсутствие молекулярной ремиссии перед транспланта-

цией значительно повышало риск развития рецидива (71% против 39% у пациентов без МОБ *FLT3*-ITD;  $p < 0,001$ ). Эти наблюдения подчеркивают необходимость оценки статуса МОБ *FLT3*-ITD для своевременной модификации терапии.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

*FLT3*-ITD играют важную роль в развитии ОМЛ и являются неблагоприятным прогностическим фактором. Таргетная терапия, направленная на ингибирование *FLT3*, значительно улучшила результаты терапии ОМЛ с *FLT3*-ITD. Современные методы лабораторной диагностики позволяют проводить мониторинг *FLT3*-ITD и более точно оценивать риск развития неблагоприятных событий.

#### 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>

## Литература / References

- DiNardo C.D., Cortes J.E. Mutations in AML: prognostic and therapeutic implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 348–55. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.348
- Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., Gaidzik V., Paschka P., Roberts N.D., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374 (23): 2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192
- Czogala M., Czogala W., Pawińska-Wąsikowska 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
- 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
- Maroc N., Rottapel R., Rosnet O., Marchetto S., Lavezzi C., Mannoni P., et al. Biochemical characterization and analysis of the transforming potential of the *FLT3/FLK2* receptor tyrosine kinase. *Oncogene* 1993; 8 (4): 909–18.
- Lyman S.D., James L., Zappone J., Sleath P.R., Beckmann M.P., Bird T. Characterization of the protein encoded by the *flt3 (flk2)* receptor-like tyrosine kinase gene. *Oncogene* 1993; 8 (4): 815–22.
- Ke Y.Y., Singh V., Coumar M., Hsu Y.C., Wang W.C., Song J.-S., et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep* 2015; 5: 11702. DOI: 10.1038/srep11702
- Griffith J., Black J., Faerman C., Swenson L., Wynn M., Lu F., et al. The Structural Basis for Autoinhibition of *FLT3* by the Juxtamembrane Domain. *Mol Cell* 2004; 13 (Issue 2): 169–78. DOI: 10.1016/S1097-2765(03)00505-7
- Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V. *FLT3*-ITD and its current role in acute myeloid leukaemia. *Med Oncol* 2017; 34: 114. DOI: 10.1007/s12032-017-0970-x
- Chan P.M., Ilangumaran S., La Rose J., Chakrabarty A., Rottapel R. Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region. *Mol Cell Biol* 2003; 23 (9): 3067–78.
- Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of *FLT3* in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100 (5): 1532–42. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492
- Chia W., Savakis C., Karp R., Pelham H., Ashburner M. Mutation of the *Adh* gene of *Drosophila melanogaster* containing an internal tandem duplication. *J Mol Biol* 1985; 186 (4): 679–88. DOI: 10.1016/0022-2836(85)90388-2
- Kiyoi H., Towatari M., Yokota S., Hamaguchi M., Ohno R., Saito H., Naoe T. Internal tandem duplication of the *FLT3* gene is a novel modal-

- ity of elongation mutation which causes constitutive activation of the product. *Leukemia* 1998; 12: 1333–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401130
14. Nakao M., Yokota S., Iwai T., Kaneko H., Horiike S., Kashima K., et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10 (12): 1911–8.
  15. Levis M., Small D. *FLT3*: ITD does matter in leukemia. *Leukemia* 2003; 17 (9): 1738–52. DOI:10.1038/sj.leu.2403099
  16. Thiede C., Steudel C., Mohr B., Schächel M., Schäkel U., Platzbecker U., et al. Analysis of *FLT3*-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99 (12): 4326–35. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4326
  17. Castaño-Bonilla T., Alonso-Dominguez J.M., Barragán E., Rodríguez-Veiga R., Sargas C., Gil C., et al. Prognostic significance of *FLT3*-ITD length in AML patients treated with intensive regimens. *Sci Rep* 2021; 11: 20745. DOI: 10.1038/s41598-021-00050-x
  18. Kiyoi H., Ohno R., Ueda R., Saito H., Naoe T. Mechanism of constitutive activation of *FLT3* with internal tandem duplication in the juxtamembrane domain. *Oncogene* 2002; 21: 2555–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1205332
  19. Breitenbuecher F., Schnittger S., Grundler R., Markova B., Carius B., Brecht A., et al. Identification of a novel type of ITD mutations located in nonjuxtamembrane domains of the *FLT3* tyrosine kinase receptor. *Blood* 2009; 113 (17): 4074–7. DOI: 10.1182/blood-2007-11-125476
  20. Vempati S., Reindl C., Kaza S.K., Kern R., Malamoussi T., Dugas M., et al. Arginine 595 is duplicated in patients with acute leukemias carrying internal tandem duplications of *FLT3* and modulates its transforming potential. *Blood* 2007; 110 (2): 686–94. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053181
  21. Kayser S., Schlenk R.F., Londono M.C., Breitenbuecher F., Wittke K., Du J., et al. Insertion of *FLT3* internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 2009; 114 (12): 2386–92. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209999
  22. Meshinchi S., Stirewalt D.L., Alonzo T.A., Boggon T.J., Gerbing R.B., Rocnik J.L., et al. Structural and numerical variation of *FLT3*/ITD in pediatric AML. *Blood* 2008; 111 (10): 4930–3. DOI: 10.1182/blood-2008-01-117770
  23. Sakaguchi M., Nakajima N., Yamaguchi H., Najima Y., Shono K., Marumo A., et al. The sensitivity of the *FLT3*-ITD detection method is an important consideration when diagnosing acute myeloid leukemia. *Leukemia Res Rep* 2020; 13: 100198. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100198
  24. Wang T.-Y., Yang R. ScanITD: detecting internal tandem duplication with robust variant allele frequency estimation. *Gigascience* 2020; 9: gaa089.
  25. Döhner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
  26. Kim Y., Lee G.D., Park J., Yoon J.H., Kim H.J., Min W.S., et al. Quantitative fragment analysis of *FLT3*-ITD efficiently identifying poor prognostic group with high mutant allele burden or long ITD length. *Blood Cancer J* 2015; 5 (8): e336. DOI: 10.1038/bcj.2015.61
  27. Murphy K.M., Levis M., Hafez M.J., Geiger T., Cooper L.C., Smith B.D., et al. Detection of *FLT3* internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn* 2003; 5 (2): 96–102. DOI: 10.1016/s1525-1578(10)60458-8
  28. Ye K., Schulz M.H., Long Q., A pweiler R., Ning Z. Pindel: a pattern growth approach to detect break points of large deletions and medium sized insertions from paired-end short reads. *Bioinformatics* 2009; 25 (Issue 21): 2865–71. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp394
  29. Au C.H., Wa A., Ho D.N., Chan T.L., Ma E.S.K. Clinical evaluation of panel testing by next-generation sequencing (NGS) for gene mutations in myeloid neoplasms. *Diagn Pathol* 2016; 11: 11.
  30. Blätte T.J., Schmalbrock L.K., Skambraks S., Lux S., Cocciardi S., Dolnik A., et al. getITD for *FLT3*-ITD-based MRD monitoring in AML. *Leukemia* 2019; 33: 2535–9.
  31. Tsai H.K., Brackett D.G., Szeto D., Frazier R., MacLeay A., Davineni P., et al. Targeted informatics for optimal detection, characterization, and quantification of *FLT3* internal tandem duplications across multiple next-generation sequencing platforms. *J Mol Diagn* 2020; 22: 1162–78.
  32. Abo R.P., Ducar M., Garcia E.P., Thorner A.R., Rojas-Rudilla V., Lin L., et al. BreakMer: detection of structural variation in targeted massively parallel sequencing data using kmers. *Nucleic Acids Res* 2014; 43: e19.
  33. Chiba K., Shiraishi Y., Nagata Y., Yoshida K., Imoto S., Ogawa S., Miyano S. Genomon ITDetector: a tool for somatic internal tandem duplication detection from cancer genome sequencing data. *Bioinformatics* 2014; 31: 116–8.
  34. Rustagi N., Hampton O.A., Li J., Xi L., Gibbs R.A., Plon S.E., et al. ITD assembler: an algorithm for internal tandem duplication discovery from short-read sequencing data. *BMC Bioinformatics* 2016; 17: 188.
  35. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E., Harrison G., Langabeer S.E., Bellon A.A., et al. The presence of a *FLT3* internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98 (6): 1752–9. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1752
  36. Meshinchi S., Woods W.G., Stirewalt D.L., Sweetser D.A., Buckley J.D., Tjoa T.K., et al. Prevalence and prognostic significance of *Flt3* internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97 (1): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.1.89>
  37. Liang D.C., Shih L.Y., Hung I.J., Yang C.P., Chen S.H., Jaing T.H., et al. Clinical relevance of internal tandem duplication of the *FLT3* gene in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2002; 94: 3292–8. DOI: 10.1002/cncr.10598
  38. Kiyoi H., Naoe T., Nakano Y., Yokota S., Minami S., Miyawaki S., et al. Prognostic implication of *FLT3* and *N-RAS* gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 93: 3074–80.
  39. Gabbianelli M., Pelosi E., Montessoro E., Valtieri M., Luchetti L., Samoggia P., et al. Multi-level effects of *flt3* ligand on human hematopoiesis: expansion of putative stem cells and proliferation of granulomon-

- cytic progenitors/monocytic precursors. *Blood* 1995; 86 (5): 1661–70.
40. 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
  41. 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
  42. Wang J.W., Yu-Li, Yang X.G., Xu L.H. NUP98::NSD1 and FLT3/ITD co-expression is an independent predictor of poor prognosis in pediatric AML patients. *BMC Pediatr* 2024; 24 (1): 547. DOI: 10.1186/s12887-024-05007-3
  43. 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
  44. Virtaneva K., Wright F.A., Tanner S.M., Yuan B., Lemon W.J., Caligiuri M.A., et al. Expression profiling reveals fundamental biological differences in acute myeloid leukemia with isolated trisomy 8 and normal cytogenetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98 (3): 1124–9. DOI: 10.1073/pnas.98.3.1124
  45. Falini B., Brunetti L., Sportoletti P., Martelli M.P. *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: From bench to bedside. *Blood* 2020; 136: 1707–21. DOI: 10.1182/blood.2019004226
  46. Toska E., Roberts S.G. Mechanisms of transcriptional regulation by WT1 (Wilms' tumour 1). *Biochem J* 2014; 461 (1): 15–32. DOI: 10.1042/BJ20131587
  47. 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
  48. 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
  49. Oran B., Cortes J., Beitinjaneh A., Chen H.C., de Lima M., Patel K., et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of *FLT3*-ITD Allelic Ratio in *FLT3*-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (7): 1218–26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027
  50. 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
  51. Kayser S., Kramer M., Martínez-Cuadrón D., Grenet J., Metzeler 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
  52. 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
  53. 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
  54. Gale R.E., Green C., Allen C., Mead A.J., Burnett A.K., Hills R.K., et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111 (5): 2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090
  55. Corley E.M., Mustafa Ali M.K., Alharthy H., Kline K.A.F., Sewell D., Law J.Y., et al. Impact of *FLT3*-ITD Insertion Length on Outcomes in Acute Myeloid Leukemia: A Propensity Score-Adjusted Cohort Study. *Biology (Basel)* 2022; 11 (6): 916. DOI: 10.3390/biology11060916
  56. Fischer M., Schnetzke U., Spies-Weissart B., Walther M., Fleischmann M., Hilgendorf I., et al. Impact of *FLT3*-ITD diversity on response to induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102 (4): e129–31. DOI: 10.3324/haematol.2016.157180
  57. Stone R.M., Mandrekar 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
  58. Weisberg E., Roesel J., Furet P., Bold G., Imbach P., Florsheimer A., et al. Antileukemic effects of novel first- and second-generation *FLT3* inhibitors: structure-affinity comparison. *Genes Cancer* 2010; 1: 1021–32.
  59. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W., Salih H.R., Wulf G., Salwender H., et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 2019; 133: 840–51.
  60. Altman J.K., Foran J.M., Pratz K.W., Trone D., Cortes J.E., Tallman M.S. Phase 1 study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2018; 93: 213–21.
  61. Kottaridis P.D., Gale R.E., Langa-beer S.E., Frew M.E., Bowen D.T., Linch D.C. Studies of *FLT3* mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: Implications for the role of *FLT3* mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with *FLT3* inhibitors. *Blood* 2002; 100: 2393–8.
  62. Grob T., Sanders M.A., Vonk C.M., Kavelaars F.G., Rijken M., Hane-kamp D.W., et al. Prognostic Value of *FLT3*-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2023; 41 (4): 756–65. DOI: 10.1200/JCO.22.00715
  63. Rücker F.G., Bullinger L., Cocciardi S., Skambraks S., Luck T.J., Weber D., et al. Measurable residual disease monitoring in AML with *FLT3*-ITD treated with intensive chemotherapy plus midostaurin. *Blood Adv* 2024; 8 (23): 6067–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2024013758