

ВАЖНОСТЬ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА FLT-3 ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Эгамова С.К.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сина.

✓ Резюме

Активирующие мутации в FMS-подобной тирозинкиназе 3 (FLT-3), включая мутации внутреннего tandemного дупликации (ITD) и тирозинкиназного домена (TKD), часто встречаются у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). FLT3-ITD является негативным прогностическим фактором, который остается прогностически значимым даже после интенсивной химиотерапии или трансплантации стволовых клеток. Тестирование FLT-3 исторически считалось чисто прогностическим; однако, с появлением ингибиторов FLT-3, он, вероятно, будет рассматриваться как прогностический и диагностический. Впервые обнаруженные 20 лет назад, эти мутации были идентифицированы как жизнеспособные терапевтические мишени, и в течение последнего десятилетия разрабатывались ингибиторы тирозинкиназы (TKI) FLT-3, эффективность которых постоянно возрастала. Тем не менее, ОМЛ с мутацией FLT-3 часто приобретает устойчивость к растущему арсеналу ингибиторов FLT-3 посредством различных механизмов. В этом обзоре я обсуждаю важность мутационного анализа при ОМЛ.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, тестирование FLT-3, прогностический маркер, ингибитор тирозинкиназы FLT-3.

ЎТКИР МИЕЛОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗДА FLT-3 МУТАЦИОН ТАҲЛИЛИНИНГ АҲАМИЯТИ

Эгамова С.Қ.

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро Давлат тиббёи институти

✓ Резюме

Ўткир миелобластли лейкоз (ЎМЛ) билан оғриган беморларда FMS-га ўхшаш тирозинкиназа 3 (FLT-3) мутациялари, шу жумладан ички tandem дубликацияси (ITD) ва тирозинкиназа домени (TKD) мутациялари фаоллашади. FLT-3-ITD – ҳатто кучли химиотерапияга ёки суяк кўмиги трансплантациясидан кейин ҳам салбий прогностик омил бўлмоқда. FLT-3 таҳлили илгари фақат касаллик прогнози учун муҳим эди, бироқ, FLT-3 ингибиторлари пайдо бўлиши билан, у ҳам прогностик, ҳам диагностик аҳамиятга эга бўлди. Бу мутациялар илк маротаба 20 йил илгари аниқланган бўлиб, ҳаётий терапевтик нишон сифатида фойдаланилган, охириги 10 йил ичида самарадорлиги ошиб борувчи FLT-3 тирозинкиназа ингибиторлари (TKI) ишлаб чиқилди. Бироқ, FLT-3 мутациясига эга бўлган ЎМЛ турли механизмлар орқали ўсиб бораётган FLT-3 ингибиторлари арсеналига қаршилик кўрсатади. Ушбу шарҳда мен ЎМЛда FLT-3 мутацион таҳлилининг аҳамиятини муҳокама қиламан.

Калит сўзлар: ўткир миелобластли лейкоз, FLT-3 таҳлили, прогностик маркер, FLT-3 тирозинкиназа ингибитори.

THE IMPORTANCE OF FLT-3 MUTATIONAL ANALYSIS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Egamova S.Q.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina

✓ Resume

Activating mutations in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3), including internal tandem duplications (ITDs) and tyrosine kinase domain (TKD) mutations, are common in patients with acute myeloid leukemia (AML). FLT-3-ITD is a negative prognostic factor that remains prognostically relevant even after intensive chemotherapy and/or stem cell transplant. FLT-3 testing was historically viewed as being purely prognostic; however, with the advent of FLT-3 inhibitors, it will likely be seen as both prognostic and predictive. First discovered 20 years ago, these mutations were identified as viable therapeutic targets, and FLT-3 tyrosine-kinase inhibitors (TKIs) have been in development for the last decade with steadily increasing potency. However, FLT3-mutated AML often acquires resistance to the growing armamentarium of FLT-3 inhibitors through a variety of mechanisms. In this review, we discuss the distinct clinical phenotype of FLT-3-mutated AML, historically and currently available therapeutics, mechanisms of resistance, ongoing trials, and future outlook at treatment strategies. In this review, I discuss the importance of mutational analysis in AML.

Key words: acute myeloid leukemia, FLT-3 testing, prognostic marker, FLT-3 tyrosinekinase inhibitor

Актуальность

FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FLT-3), член семейства рецепторных тирозинкиназ типа III экспрессируется в 90% лейкозных бластов у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [3,4]. Мутации FLT-3 встречаются примерно у одной трети пациентов с ОМЛ [5,13]. Внутрикадровое дупликация от 3 до > 400 пар оснований (bp), известная как внутренние тандемные дупликации (ITD), является наиболее распространенной и встречается у 30% взрослых пациентов с ОМЛ *de novo* (5,6,14). Мутации в домене тирозинкиназы (TKD) являются вторым наиболее распространенным типом мутации FLT-3 при ОМЛ (встречается у до 14% взрослых пациентов с ОМЛ) [13,14,24].

FLT-3 содержит 5 функциональных доменов: внеклеточный домен иммуноглобулина, трансмембранный домен, юкстамембранный домен (JMD), прерванный домен тирозинкиназы (TKD) и небольшой С-конец домен. Внутренние тандемные дупликации (ITD), вставки от 3 до > 400 пар оснований, являются наиболее распространенными мутациями в FLT-3, ITD встречаются у 30% пациентов с ОМЛ; из них 69,5% находятся в JMD, а 30,5% - в TKD (25,8% в листе $\beta 1$ и 4,6% в других регионах). Активирующие мутации в TKD встречаются у 14% пациентов с ОМЛ; из них 90,5% находятся в петле активации TKD2, а 9,5% находятся в TKD1. Дополнительные активирующие мутации были идентифицированы с очень низкой частотой во внеклеточном домене (<1% случаев) и JMD (<1–2% случаев) [1,2]. Дополнительные точечные мутации, которые были выявлены у пациентов с ОМЛ, но не было обнаружено,

что они активируют мутации *in vitro*.- включают мутации внутри внеклеточного домена (например, T167, V194, D324, Y364 и V491), трансмембранного домена (например, I548 и V557), JMD (например, V579 и E598), TKD1 (например, A680 и M737) и TKD2 (например, V816, A814 и T784) (6,9,11). Большинство мутаций в TKD являются точечными мутациями, которые приводят к аминокислотным изменениям; однако активирующие мутации, вызванные вставками (например, вставкой глицина и серина между остатками S840 и N841 [S840GS]) и делециями (например, I836 и E598 / Y599), также были идентифицированы в TKD [6,12,17].

Мутации в TKD в основном представляют собой точечные мутации в петле активации (например, остатки D835, I836 и Y842) TKD2 [2,7,13,18] и, в меньшей степени, в TKD1 (например, остатки N676 и F691) (12,24). Другие точечные мутации и меньшие вставки делеции также были обнаружены в TKD и других доменах (например, внеклеточных и юкстамембранных доменах (встречающихся у ~2% пациентов с ОМЛ) [8,19,20]. Прогностическая значимость мутаций FLT-3- TKD в общей популяции ОМЛ и влияние аллельного соотношения FLT-3 -TKD все еще остаются спорными и могут зависеть от дополнительных мутаций, а также от цитогенетического фона [9,10,21]. Оба FLT-3 -ITD и FLT-3 -TKD мутации являются общими у пациентов с ОМЛ с нормальным кариотипом (30-39% и 6-14% соответственно), но они также связаны с кариотипическими аномалиями, такими как t

(15;17) PML-RARA (30–39% и 8–9% соответственно) и фактор связывания с сердцевинной ОМЛ (5–8% и 4–14% соответственно) [22,24]. *FLT-3-ITD* также часто ассоциируется с аномалиями *t* [6,9] (*DEK-NUP214*) (до 90% пациентов) [11,17]. Важно отметить, прогностическое воздействие *FLT-3* мутации могут варьироваться в зависимости от цитогенетической группы. Например, у пациентов с нарушениями [15;17] не было различий в результатах между пациентами с мутациями *FLT-3-ITD* и без них; однако у пациентов с *FLT-3-TKD* были значительно худшие результаты (по сравнению с пациентами с *FLT-3-WT*) [4,8,11]. Кроме того, последние достижения указывают, что на прогноз для пациентов с мутациями *FLT-3* может влиять наличие или отсутствие дополнительных мутаций (12,14,16). Например, пациенты, которые являются *FLT-3-ITD* отрицательными (*FLT-3-ITD*-) или *FLT-3-ITD* с низким и положительным для нуклеофосмина 1 мутаций (*NPM1*+) имеют благоприятный прогноз, в то время как те, кто *FLT-3-ITD* - или *FLT-3-ITD* минимума с *NPM1-wt* или *FLT-3-ITD* + и *NPM1* + имеют промежуточный прогноз. Пациенты с высоким уровнем *FLT-3-ITD* с *NPM1-WT* имеют плохой прогноз и имеют меньшую вероятность достижения полной ремиссии с помощью индукционной химиотерапии, чем пациенты с другими комбинациями *FLT-3 / NPM1* ($P < 0,005$) [20,23].

Исторически, пациенты с ОМЛ были разделены на группы риска по возрасту, состоянию работоспособности, количеству лейкоцитов и цитогенетике [22,24]. Впоследствии генные мутации (например, *NPM1*, *FLT-3*, *TP53* и *CEBPA*) были признаны важными прогностическими факторами и, таким образом, включены в рекомендации по тестированию в США и Европе [13,15]. До недавнего времени тестирование *FLT-3* рекомендовалось в качестве прогностического маркера только у пациентов с цитогенетически нормальным ОМЛ. Тем не менее, новые рекомендации для тестирования *FLT-3* у всех пациентов с ОМЛ являются результатом одобрения первого *FLT-3* целенаправленная терапия, мидостаурин и признание того, что *FLT-3* является негативным прогностическим маркером, независимо от цитогенетики [17,18]. Важно отметить, что результаты тестирования *FLT-3* должны быть

доступны в течение 48–72 ч после первоначального диагноза ОМЛ, чтобы своевременно начать целевую терапию (16).

Методы тестирования *FLT-3*. Первый метод прогностической идентификации мутаций *FLT-3-ITD* включал амплификацию ПЦР и последующее секвенирование области юкстамембранного домена в гене *FLT-3* [1,4]. С тех пор было разработано или адаптировано несколько методов для идентификации мутаций и aberrантных кариотипов [11,13]. Эти методы различаются по чувствительности, времени выполнения и стадии развития [15]. Некоторые методы использовались в клинике в течение > 10 лет, в то время как другие все еще проходят валидацию. Первый метод, который будет легко принят и широко используется в клинических испытаниях, - это модифицированный метод ПЦР, который использует капиллярный электрофорез для разделения флуоресцентно меченных продуктов ПЦР и может измерять соотношение аллелей *FLT-3-ITD-WT* [17]. Впоследствии был разработан мультиплексный ПЦР-анализ, в котором используются два набора флуоресцентно-меченных праймеров для одновременной амплификации областей *ITD* и мутантных D835 [5,7,9]. Затем полученные продукты ПЦР расщепляют эндонуклеазой рестрикции *EcoRV* и разделяют с помощью капиллярного электрофореза. Мутации *-ITD* идентифицируют путем сравнения размера продуктов амплификации (эталонный продукт *WT* составляет 330 п.н.; *ITD* > 330 п.н.). Мутации в D835 и I836 удаляют природный сайт эндонуклеазы рестрикции *EcoRV* в продукте амплификации *WT*, что приводит к увеличению размера флуоресцентно меченного фрагмента (129 п.н.; продукт *WT* составляет 80 п.н.). Количественные тесты на основе ПЦР в реальном времени (RT-qPCR) были предложены в качестве альтернативы для выявления *FLT-3-ITD*, *FLT-3-TKD* и других точечных мутаций и могут также использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания. Методы, основанные на ПЦР, имеют короткое время выполнения и очень избирательны. Основным их ограничением является то, что очень мало точечных мутаций *FLT-3-TKD* можно обнаружить, если продукты ПЦР не секвенированы [5].

Совсем недавно были разработаны подходы секвенирования следующего поколения (NGS), которые способны скринировать многие молекулярные маркеры. Эти подходы NGS можно широко разделить на две большие группы: секвенирование всего генома, которое охватывает весь геном; и секвенирование всего экзона, которое выбирает кодирующие белки области в геноме [14]. Несмотря на их огромный потенциал, подходы NGS в настоящее время не подходят для клиники: они генерируют большие объемы данных, которые могут быть подавляющими для гематологов и могут не обеспечивать дополнительную ценность для диагностики и лечения пациентов с ОМЛ. Они также имеют длительные сроки выполнения работ. Кроме того, *FLT-3-ITD* по своей природе трудно обнаружить с использованием подходов NGS (23). Мультиплексно-нацеленные подходы NGS, также известные как генные панели, больше подходят для клиники, потому что они имеют быстрое время обработки и очень чувствительны для обнаружения вариантных аллелей [24]. Используя недавно подтвержденную панель из 54 генов, исследователи идентифицировали *FLT-3-ITD* различной длины и места введения при более низких пороговых значениях, чем это могли бы обнаружить традиционные методы [3].

Karyogene- недавно разработанный диагностический инструмент, который использует захват ДНК для обогащения специфических генов и цитогенетических аномалий, секвенированных с помощью высокопроизводительного секвенирования и проанализированных с помощью программного обеспечения с открытым исходным кодом, смог обнаружить 49 предопределенных мутаций рекуррентных генов, четыре хромосомных перестройки и несколько копий количество аберраций в 62 образцах от пациентов с ОМЛ [8]. Использование такой технологии, как Karyogene, имеет свои преимущества (например, она объединяет цитогенетическую и молекулярную диагностику в одном методе и имеет относительно короткое время выполнения (<10 дней)) (45) и недостатки (например, для этого требуется специализированное высокопроизводительное оборудование для секвенирования и технические знания и навыки).

Аналогичным образом, использование генных панелей для тестирования *FLT-3* имеет как преимущества, так и

недостатки. Преимущество состоит в том, что эта технология может обнаруживать редкие мутации и может помочь в зачислении подгрупп пациентов в клинические испытания, чтобы лучше понять влияние таких мутаций. Например, эта технология будет полезна для определения прогностического и терапевтического воздействия недавно выявленной редкой мутации N767, которая придает устойчивость к определенным ингибиторам *FLT-3 in vitro* [12]. Потенциальным недостатком является то, что тестирование генной панели может иметь более длительное время оборота (3–20 дней) (46), чем традиционные методы ПЦР (48–72 часа), используемые в настоящее время для скрининга пациентов в клинических испытаниях [6,17,18].

Лечение пациентов с ОМЛ мутированным - *FLT3*. До недавнего времени стандарт лечения пациентов с ОМЛ - индукционная и консолидационная химиотерапия - оставался неизменным в течение > 25 лет [19,21]. Вне контекста клинического испытания терапия для пациентов с недавно диагностированным ОМЛ зависит от возраста, уровня физической подготовки и права на получение интенсивной индукционной химиотерапии [3,5]. Большинство здоровых пациентов обычно получают интенсивную индукционную химиотерапию на основе антрациклина и цитарабина, тогда как пожилые или непригодные пациенты могут получать индукционную химиотерапию меньшей интенсивности (например, низкие дозы цитарабина или гипометилирующих агентов). Для пациентов, которые достигают CR, выбор консолидационной терапии зависит от их группы стратификации риска (то есть, благоприятной, промежуточной или неблагоприятной): пациенты с благоприятным риском получают высокие дозы цитарабина, тогда как пациенты с промежуточным или неблагоприятным риском в первой полной ремиссии (CR1) часто подвергаются аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (alloHSCT), если это возможно [15]. До настоящего времени не было одобрено таргетной терапии для пациентов с *FLT-3*-мутированным ОМЛ [6,8]. Несмотря на это, результаты у пациентов с мутациями *FLT-3* улучшились за последние 15 лет [12].

Ингибиторы *FLT-3*. Множественные низкомолекулярные TKI, которые нацелены на *FLT-3*, находятся в стадии разработки для

лечения пациентов с ОМЛ и продемонстрировали клиническую активность в качестве одного агента или в сочетании с химиотерапией [2,5,18,22]. Несколько TKI FLT-3, включая мультикиназные ингибиторы мидостаурин и сорафениб и более селективные ингибиторы FLT-3, креноланиб, гилтеритиниб и квизартиниб, в настоящее время проходят оценку или завершили оценку в фазе 3 клинических испытаний [1,8,10,11]. Каждый из этих FLT-3 TKI имеет свои преимущества и недостатки. Недавно было предложено, чтобы ингибиторы мультикиназы, такие как мидостаурин и сорафениб, лучше подходили в качестве терапии первой линии из-за поликлональной природы ОМЛ, тогда как более селективные агенты, такие как креноланиб, гилтеритиниб и квизартиниб, являются более подходящими в настройка рецидива / рефрактерности (R/R) [12]. Кроме того, несмотря на то, что все TKI FLT-3 продемонстрировали ингибирующую активность в отношении мутаций ITD, не все они нацелены на важные мутации TKD, такие как мутация устойчивости «привратник» F691L [10,13].

В рандомизированном исследовании ОМЛ у пациентов с FLT-3 <60 лет (RATIFY) крупнейшее исследование, проведенное на сегодняшний день у взрослых пациентов (в возрасте от 18 до <60 лет) с недавно диагностированным ОМЛ с мутациями FLT-3 (ITD и TKD), мидостаурина в сочетании с интенсивная индукционная и консолидационная химиотерапия и в качестве поддерживающей терапии одним агентом снижали риск смерти по сравнению с плацебо на 22% и улучшали выживаемость без событий (EFS) и выживаемость без болезней [18]. Выгода в общей выживаемости (ОВ) и EFS не зависела от статуса мутации HSCT и FLT-3 (FLT-3-ITD ^{высокий} ($\geq 0,7$), FLT-3-ITD ^{низкий} ($< 0,7$) или FLT-3-TKD). Нежелательные явления 3/4 степени были сопоставимы между двумя группами, за исключением сыпи, которая чаще встречалась в группе мидостаурина. Мидостаурин в сочетании с индукционной и консолидирующей химиотерапией стал первым препаратом FLT-3 TKI, одобренным в США (37), и внесен в список потенциальных препаратов для лечения пациентов с ОМЛ с мутацией FLT-3, начиная с версии 2 рекомендаций Национальной комплексной сети рака и рекомендации ELN 2017 [13]. Дополнительные текущие

исследования оценивают мидостаурин в качестве передовой терапии для FLT-3-ITD + ОМЛ (пациенты в возрасте 18–70 лет) в сочетании с терапией более низкой интенсивности и в качестве поддерживающей терапии после ТКСК [11].

Сорафениб в сочетании со стандартной химиотерапией оценивался у взрослых (в возрасте 18–60 лет) с недавно диагностированным ОМЛ в рандомизированном плацебо-контролируемом сорафенибе фазы 2 при ОМЛ у пациентов ≤ 60 лет. Сорафениб продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с плацебо при EFS ($p = 0,013$) и безрецидивной выживаемости ($p = 0,017$), но не у ОВ ($p = 0,382$) у всех пациентов. Аналогичная тенденция улучшения, хотя и незначительная, наблюдалась у пациентов с мутациями FLT-3-ITD (только у 17% пациентов были мутации FLT-3-ITD). Сорафениб ассоциировался с повышенным риском кровотечений, лихорадки и синдрома кисть-стоп. Добавление сорафениба к интенсивной химиотерапии не приводило к клиническому эффекту (не наблюдалось значительных улучшений в отношении EFS или ОВ по сравнению с плацебо, и была повышенная частота ранней смерти по сравнению с плацебо) у пациентов.

Блокировка FLT-3: Перспектива. Лучшее понимание мутаций FLT-3 при ОМЛ предоставило беспрецедентную возможность для применения таргетных методов лечения и надежду на лучшие клинические результаты. Мидостаурин - первый одобренный ингибитор FLT-3, показанный в комбинации с химиотерапией для пациентов с недавно диагностированным ОМЛ с мутацией FLT3. Эта эффективность, вероятно, происходит из активности широкого спектра действия против множества сосуществующих клонов, несущих относительно низкую мутационную нагрузку FLT-3 в недавно диагностированных условиях. Хотя при добавлении мидостаурина наблюдалось улучшение выживаемости по сравнению с группой плацебо, частота CR / CRi оставалась относительно низкой в обеих когортах (54% против 59%; $P = 0,15$), наблюдение, подтверждающее дальнейшее улучшение схемы лечения и дизайна клинических испытаний. Гилтеритиниб показал многообещающие результаты в ранних испытаниях и оказался более эффективным и лучше переносимым по сравнению с историческими результатами, полученными

при применении мидостаурина. Однако оценка любого ингибитора *FLT-3* по сравнению с мидостаурином будет затруднена, а установление потенциального превосходства гильтеритиниба потребует проведения крупных рандомизированных исследований, которые вряд ли будут проводиться в обозримом будущем. Креноланиб и хизартиниб являются многообещающими агентами, и мы с нетерпением ожидаем окончательных результатов клинических испытаний этих агентов. Сорафениб остается одним из предпочтительных препаратов для использования в клинической практике, и исследования, включающие этот ТКІ, продолжаются.

Новая роль тестирования *FLT-3*: диагностический маркер, который ведет терапию. Учитывая растущие знания о патофизиологии ОМЛ и достижения в методах тестирования *FLT-3*, текущая парадигма тестирования *FLT-3*, вероятно, будет развиваться. Были предложены новые модели стратификации риска, которые интегрируют идентификацию дополнительных молекулярных маркеров в рутинную диагностику [14,21]. Более радикальные предложения исключают цитогенетическое тестирование и предполагают использование молекулярных маркеров в качестве единственной детерминанты стратификации риска [5]. Принятие такой модели увеличит скорость тестирования *FLT-3*. В настоящее время некоторые руководящие принципы рекомендуют тестирование *FLT-3* только для пациентов с нормальной цитогенетикой, но пациенты с аномальной цитогенетикой также имеют мутации *FLT-3*. Тестирование *FLT-3* будет оставаться важной прогностической детерминантой и может определять терапевтические решения.

Таким образом, спрос на быстрое тестирование *FLT-3* в будущем, вероятно, возрастет. Существуют три основные области, которые имеют решающее значение для обеспечения клинической значимости тестирования *FLT-3*: универсальное принятие, быстрые сроки выполнения работ и гармонизация. Во-первых, барьеры для принятия могут быть преодолены путем повышения осведомленности о тестировании *FLT-3* и доступа к нему. Как упоминалось ранее, *FLT-3* сейчас тестирование рекомендуется для всех пациентов с ОМЛ, и теперь доступны коммерческие наборы. Во-вторых, для того, чтобы пациенты с недавно диагностированным ОМЛ могли получать мидостаурин (единственный на сегодняшний день одобренный ингибитор *FLT-3*) в сочетании с химиотерапией, требуется быстрое время

оборота (<8 дней) [17,21]. Текущие рекомендации, требующие получения результатов тестирования *FLT-3* в течение 72 часов, вполне укладываются в эти короткие сроки выполнения. Тем не менее, не ясно, будет ли этот ориентир достигнут в реальных условиях. В-третьих, учитывая, что соотношение аллелей *FLT-3*-ITD-WT является определяющим фактором стратификации риска, гармонизации *FLT-3* тестирование будет иметь важное значение для обеспечения того, чтобы сопоставимые результаты были достигнуты независимо от процедуры измерения, времени или места проведения тестирования (11,22). В настоящее время гармонизация тестирования *FLT-3*, вероятно, будет сосредоточена на методах, основанных на ПЦР; однако в будущем подходы NGS, включающие мультигенные панели, могут стать нормой.

Вывод

Из-за недавних результатов, наблюдаемых при терапии, нацеленной на *FLT-3*, рассматриваемого как прогностический маркер, к тому, чтобы рассматриваться как диагностический маркер, который может определять выбор терапии. Руководства по тестированию *FLT-3* начинают меняться, включая требования к более быстрому времени обработки (48–72 ч), тестированию на мутации ITD и TKD, а также тестированию независимо от кариотипа. В настоящее время во многих центрах проводятся тестирование *FLT-3*. В будущем тестирование *FLT-3* должно проводиться параллельно с цитогенетическим тестированием, как рекомендуется в современных диагностических руководствах. Этот параллельный подход потребует разъяснения важности тестирования *FLT-3*, особенно в общественных онкологических центрах, для обеспечения широкого и своевременного тестирования. По мере того, как мы получим более глубокое понимание прогностического воздействия сложных взаимодействий генов и молекулярно-цитогенетических аномалий - а также с появлением новых целевых методов лечения - диагностический и терапевтический ландшафт ОМЛ, вероятно, претерпит серьезные изменения. Дополнительные задачи в *FLT-3* тестирование будет включать в себя необходимость согласования скрининговых и MRD-анализов. Тем не менее, интересно знать, что эти изменения и проблемы обусловлены успехами в разработке терапевтических средств (о чем свидетельствует большое количество испытаний фазы 3, оценивающих ТКІ *FLT-3*) для этой группы пациентов с высокой неудовлетворенной потребностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2016; 374:2209–2221
2. Levine R.L. Molecular pathogenesis of AML: translating insights to the clinic // *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013; 26(3): 245–248.
3. Chatain N., Perera R.C., Rossetti G., et al. Rare FLT3 deletion mutants may provide additional treatment options to patients with AML: an approach to individualized medicine // *Leukemia.* 2015; 29:2434–2438
4. Opatz S., Polzer H., Herold T., et al. Exome sequencing identifies recurring FLT3 N676K mutations in core-binding factor leukemia // *Blood.* 2013; 122:1761–1769
5. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // *Blood.* 2017; 129:424–447
6. Koszarska M., Meggyesi N., Bors A., et al. Mediumsized FLT3 internal tandem duplications confer worse prognosis than short and long duplications in a non-elderly acute myeloid leukemia cohort // *Leuk Lymphoma.* 2014; 55:1510–1517.
7. Walter R.B., Othus M., Burnett A.K., et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/ NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center // *Leukemia.* 2015; 29:312–320.
8. Arber D.A., Borowitz M.J., Cessna M., et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology // *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141:1342–1393.
9. Rydapt (midostaurin) [prescribing information]. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; April 2017
10. Lin T.L., Williams T., He J., et al. Rates of complete diagnostic testing for patients with acute myeloid leukemia // *Cancer Med.* 2015; 4:519–522.
11. George T.I., Tworek J.A., Thomas N.E., et al. Evaluation of testing of acute leukemia samples: survey result from the College of American Pathologists // *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141:1101–1106.
12. Altman J.K., Perl A.E., Cortes J.E., et al. Deep molecular response to gilteritinib improves survival in FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia. // Paper presented at: European Hematology Association 22nd Congress: 2017 Jun 22–25; Madrid, Spain.
13. McKerrell T., Moreno T., Ponstingl H., et al. Development and validation of a comprehensive genomic diagnostic tool for myeloid malignancies // *Blood.* 2016; 128:1–9.
14. Duncavage E.J., Tandon B. The utility of next-generation sequencing in diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes // *Int J Lab Hematol.* 2015; 37(Suppl 1): 115–121.
15. Au C.H., Wa A., Ho D.N., et al. Clinical evaluation of panel testing by next-generation sequencing (NGS) for gene mutations in myeloid neoplasms // *Diagn Pathol.* 2016; 11:11
16. Liu H.E., Ko C., Lam F., et al. Establishment of a cost-effective method to detect FLT-ITD and D835 mutations in acute myeloid leukemia patients in the Taiwanese population // *Tzu Chi Med J.* 2015; 27:18–24.
17. Gupta A., Viswanatha D.S., Patnaik M.M. FLT3 mutation testing in acute myeloid leukemia // *JAMA Oncol.* 2017; 3:991–992
18. Schiller G.J., Tuttle P., Desai P. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in FLT3-ITD-positive acute myelogenous leukemia: the role for FLT3 tyrosine kinase inhibitors post-transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22:982–990.
19. Oran B., Cortes J., Beitinjaneh A., 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; 22:1218–1226.
20. Battipaglia G., Ruggeri A., Jestin M., et al. Efficacy and feasibility of sorafenib as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 mutated acute myeloid leukemia // Poster presented at: 58th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; 2016 Dec 3–6; San Diego, CA.
21. Pratz K.W., Levis M. How I treat FLT3-mutated AML // *Blood.* 2017; 129:565–571.
22. Antar A., Otrrock Z.K., El-Cheikh J., et al. Inhibition of FLT3 in AML: a focus on sorafenib // *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52:344–351.
23. Mori M., Kaneko N., Ueno Y., et al. Gilteritinib, a FLT3/ AXL inhibitor, shows antileukemic activity in mouse models of FLT3 mutated acute myeloid leukemia // *Invest New Drugs.* 2017; 35:556–565.
24. Gallogly M.M., Lazarus H.M. Midostaurin: an emerging treatment for acute myeloid leukemia patients // *J Blood Med.* 2016; 7:73–83.

Поступила 09.10.2021