

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-73-85>

Теоретические и практические аспекты изучения фракций *BAALC*-экспрессирующих гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами с мутациями в гене *FLT3*

N.N. Mamaev^{ORCID}, *M.M. Kanunnikov*^{ORCID}, *A.I. Shakirova*^{ORCID},
I.M. Barkhatov^{ORCID}, *A.M. Sadykov*^{ORCID}, *B.I. Ayubova*^{ORCID},
T.L. Gindina^{ORCID}, *Ю.Ю. Власова*^{ORCID}, *С.Н. Бондаренко*^{ORCID}

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Изучить фракции *BAALC*-экспрессирующих (*BAALC*-э) лейкозных гемопоэтических стволовых клеток (ЛГСК) у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) с изолированными мутациями в гене *FLT3*, а также при их сочетании с мутациями в гене *NPM1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены взрослые пациенты с ОМЛ, которых объединяло наличие в геноме изолированных мутаций в гене *FLT3* ($n = 25$). Группу сравнения ($n = 21$) составили больные ОМЛ с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*. Больные ($n = 46$) были в возрасте 18–84 года (медиана 52 года), женщин — 26, мужчин — 20. У 13 пациентов с изолированной мутацией в гене *FLT3* и у 1 — с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1* имели место неслучайные изменения хромосом, в т. ч. сложного характера (≥ 3 поврежденных на метафазу). Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *EVI1* клетками в аспирате костного мозга определяли методом количественной ПЦР в реальном времени. Пороговыми при разграничении высоких и низких уровней экспрессии генов *BAALC* и *EVI1* считались 31 и 10 % соответственно, а для гена *WT1* — 250 копий/ 10^4 копий гена *ABL1* и 0,5 для отношения аллелей гена *FLT3*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Повышенный уровень экспрессии гена *BAALC*, приблизительно отражающий размер фракций

MYELOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-73-85>

Theoretical and Practical Aspects of Studying the Fractions of *BAALC*-Expressing Hematopoietic Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia Patients with *FLT3* Mutations

N.N. Mamaev^{ORCID}, *M.M. Kanunnikov*^{ORCID}, *A.I. Shakirova*^{ORCID},
I.M. Barkhatov^{ORCID}, *A.M. Sadykov*^{ORCID}, *B.I. Ayubova*^{ORCID},
T.L. Gindina^{ORCID}, *J.J. Vlasova*^{ORCID}, *S.N. Bondarenko*^{ORCID}

RM Gorbacheva Research Institute, Pavlov University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

ABSTRACT

AIM. To study the fractions of *BAALC*-expressing (*BAALC*-e) leukemic hematopoietic stem cells (LHSCs) in acute myeloid leukemia (AML) patients with isolated mutations in the *FLT3* gene as well as their combinations with the mutations in the *NPM1* gene.

MATERIALS & METHODS. The study enrolled adult AML patients with the common element of having isolated *FLT3* mutations in the genome ($n = 25$). The control group ($n = 21$) consisted of AML patients with mutations in both *FLT3* and *NPM1*. The patients ($n = 46$) were aged 18–84 years (median 52 years), there were 26 women and 20 men. Non-random chromosomal aberrations, including those of a complex nature (≥ 3 lesions per metaphase), were identified in 13 patients with isolated *FLT3* mutation and in 1 patient with both *FLT3* and *NPM1* mutations. Quantitative real-time PCR was used to measure the level of *BAALC*, *WT1*, and *EVI1* expressions by the cells in bone marrow aspirate. Thresholds for distinguishing between high and low levels of *BAALC* and *EVI1* expression were considered to be 31 % and 10 %, respectively, and the thresholds for *WT1* and *FLT3* allele ratio were 250 copies/ 10^4 *ABL1* copies and 0.5, respectively.

RESULTS. An increased *BAALC* expression level roughly reflecting the fraction size of *BAALC*-e LHSCs was detected in 20/25 (80 %) patients with isolated *FLT3* mutations. This

BAALC-э ЛГСК, обнаружен у 20/25 больных (80 %) с изолированными мутациями в гене *FLT3*. Это сочеталось с повышенным уровнем экспрессии генов *WT1* ($n = 22$) и *EVII* ($n = 7$). У всех больных с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1* (группа сравнения, $n = 21$) уровень экспрессии генов *BAALC* и *EVII* был ниже пороговых значений, что на экспрессии гена *WT1* не отражалось. Данное обстоятельство позволяет поставить под сомнение случайный характер зафиксированного снижения экспрессии генов *BAALC* и *EVII*, что можно гипотетически объяснить низким содержанием CD34-позитивных ЛГСК в костном мозге больных ОМЛ с мутациями в гене *NPM1*. Серийные измерения этих молекулярных параметров на фоне лечения ОМЛ с мутациями в гене *FLT3 +/- NPM1* показывают целесообразность их использования при оценке эффективности терапии, а в случае необходимости и ее коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные в настоящей работе данные убеждают в необходимости активного использования в клинических исследованиях результатов серийного изучения фракций BAALC-экспрессирующих лейкозных ГСК у больных ОМЛ с мутациями в гене *FLT3*. Такой подход позволяет улучшить молекулярный мониторинг эффективности терапии у этой сложной категории пациентов с ОМЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые миелоидные лейкозы, мутации в гене *FLT3/NPM1*, лейкозные гемопоэтические стволовые клетки, гиперэкспрессия генов *BAALC*, *WT1* и *EVII*.

Получено: 13 августа 2024 г.

Принято в печать: 5 декабря 2024 г.

Для переписки: Николай Николаевич Мамаев, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

Для цитирования: Мамаев Н.Н., Канунников М.М., Шакирова А.И. и др. Теоретические и практические аспекты изучения фракций BAALC-экспрессирующих гемопоэтических стволовых клеток у больных острыми миелоидными лейкозами с мутациями в гене *FLT3*. Клиническая онкогематология. 2025;18(1):73–85. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-73-85.

was observed together with an increased level of *WT1* ($n = 22$) and *EVII* ($n = 7$) expression. In all patients with both *FLT3* and *NPM1* mutations (control group, $n = 21$), the *BAALC* and *EVII* expression levels were below the threshold, which did not affect *WT1* expression. This observation suggests to question the random nature of the identified decrease of *BAALC* and *EVII* expressions, which can be hypothetically accounted for by a low count of CD34-positive LHSCs in the bone marrow of AML patients with *NPM1* mutations. Serial measurements of these molecular parameters under therapy for AML with *FLT3 +/- NPM1* mutations show the feasibility of their use in assessing the therapy efficacy or the need for its correction, if required.

CONCLUSION. The data presented in this paper clearly indicate that clinical trials need to intensively apply serial analysis of the fractions of BAALC-expressing leukemic HSCs in AML patients with *FLT3* mutations. This approach allows for better molecular monitoring of the therapy efficacy for this challenging category of AML patients.

KEYWORDS: acute myeloid leukemias, mutations in *FLT3/NPM1*, leukemic hematopoietic stem cells, overexpression of *BAALC*, *WT1*, and *EVII*.

Received: August 13, 2024

Accepted: December 5, 2024

For correspondence: Prof. Nikolai Nikolaevich Mamaev, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: nikmamaev524@gmail.com

For citation: Mamaev N.N., Kanunnikov M.M., Shakirova A.I., et al. Theoretical and Practical Aspects of Studying the Fractions of BAALC-Expressing Hematopoietic Stem Cells in Acute Myeloid Leukemia Patients with *FLT3* Mutations. Clinical oncohematology. 2025;18(1):73–85. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-73-85.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большее понимание патогенеза острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [1–4], а также разработку новых методов диагностики [5] и лекарственного лечения [6–11], решающих успехов в этой области пока еще достичь не удастся. Обращает на себя внимание, что самая большая подгруппа больных ОМЛ характеризуется нормальным кариотипом и составляет 45–50 %, что в полной мере относится и к вариантам ОМЛ с мутациями в гене *FLT3* [8–11]. Этот вид лейкоза встречается у лиц любого возраста, хотя в первую очередь характерен для больных старше 65 лет. Несмотря на недавние достижения в лечении разных вариантов ОМЛ, показатели общей выживаемости (ОВ) этих пациентов пока остаются неудовлетворительными, что обусловлено развитием резистентности к терапии

и возникновением частых рецидивов заболеваний, тесно связанных с биологией лейкозных гемопоэтических стволовых клеток (ЛГСК) [12, 13]. Опубликованные нами результаты молекулярных и цитогенетических исследований у больных с *CBF*-позитивными ОМЛ [14] свидетельствуют о высоком уровне экспрессии открытого недавно гена гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [15], получившего название *BAALC* (**B**rain **A**nd **A**cute **L**eukemia, **C**ytoplasmic). Между тем выполненные в этом направлении исследования показали, что высокая экспрессия данного гена оказалась прогностически неблагоприятной при ОМЛ как в отношении достижения ремиссий и возникновения рецидивов, в т. ч. посттрансплантационных [12], так и в отношении худшей ОВ и выживаемости без прогрессирования [16, 17]. При этом отмечено, что, несмотря на наличие у больных с *CBF*+ ОМЛ высокого уровня экспрессии гена *BAALC*, достижение полных ремиссий

с использованием цитарабина, гемтузамаба и антрациклинов серьезных проблем в клинике не вызывает. Это гипотетически может быть связано с наличием при этих вариантах ОМЛ повышенной пролиферации самих ЛГСК [14].

К настоящему времени прогностическая значимость повышенной экспрессии гена *BAALC* в отношении развития резистентности ОМЛ к проводимой терапии, увеличения частоты рецидивов и ухудшения показателей ОВ была доказана многократно [18–25]. Анализируя все эти данные, а также результаты успешных трансплантаций лейкозных клеток человека иммунодефицитным мышам, мы пришли к убеждению о целесообразности объединения различных *BAALC*-экспрессирующих (*BAALC*-э) ЛГСК под общим названием «фракции *BAALC*-экспрессирующих ЛГСК» [12]. Такое объединение во многом упростило нашу дальнейшую работу в клинике. Иллюстрацией к этому могут служить данные недавно выполненного сравнительного исследования в группах больных с изолированными мутациями в гене *FLT3* [26] или их комбинациями с мутацией в гене *NPM1* [5]. Как известно, под аббревиатурой *FLT3* скрывается важный ген рецептора тирозинкиназы 3-го типа, который в геноме человека локализован на длинном плече хромосомы 13 в локусе 13q12. В ходе альтернативного сплайсинга ген обеспечивает образование нескольких изоформ. Чаще других среди них встречается изоформа FLT3-ITD, которая образуется в результате включения в геном повторно дублированных, но различающихся по длине фрагментов кодирующей области этого гена [27].

Важным шагом в этих исследованиях стали разработанные рядом ведущих фармацевтических

компаний нескольких таргетных препаратов, направленных на блокаду функционально измененных FMS-подобных рецепторов тирозинкиназы 3-го типа [4, 28] (рис. 1), продолжительность действия которых оказалась короткой [4, 26, 29–31]. В связи с этим при лечении данной категории больных продолжает использоваться трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [12, 30, 32, 33]. В то же время назрела реальная необходимость в разработке эффективного молекулярного мониторинга оценки эффективности такой терапии. Проведенные в этом направлении исследования пока немногочисленны [12, 13, 25]. Часть из них [12, 13] была выполнена на больших специально подобранных когортах пациентов, у которых в геноме не было ни цитогенетических, ни дополнительных молекулярных нарушений. Данное обстоятельство позволило исследователям выявить отрицательное прогностическое значение повышенной экспрессии гена *BAALC* как в отношении развития резистентности лейкозных клеток к проводимой терапии, так и в отношении увеличения частоты рецидивов, приводивших к ухудшению ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). При этом еще раз была подтверждена тесная связь повышенной экспрессии гена *BAALC* с содержанием в исследуемых популяциях CD34-позитивных ГСК.

Исходя из медианы уровня экспрессии гена *BAALC*, вся когорта пациентов была распределена на подгруппы с высокой и низкой экспрессией данного молекулярного параметра, что позволило выявить ряд интересных находок. Первая из них касалась отсутствия перед терапией значительной разницы между группами пациентов по полу, возрасту, количеству лейкоцитов в крови и содержанию бластных клеток

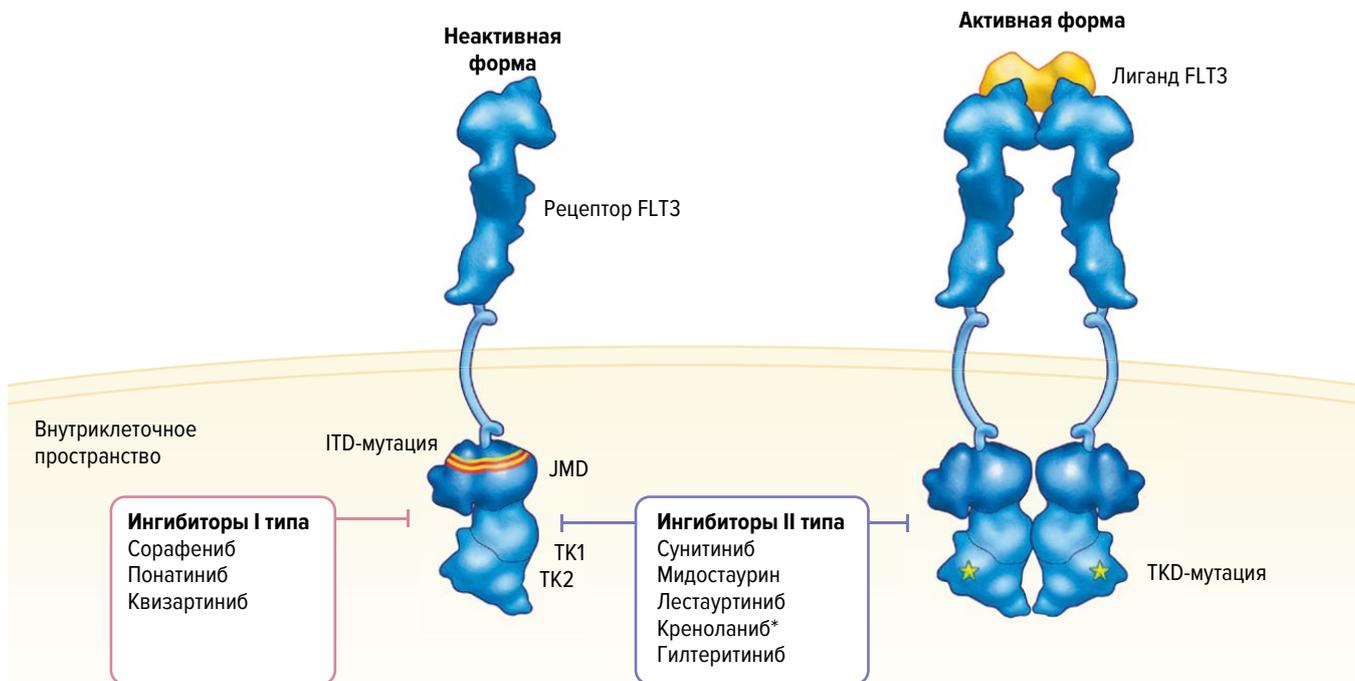


Рис. 1. Характер мутаций, их локализация и таргетные препараты, применяемые при FLT3+ ОМЛ (цит. по [11])

* FLT3-ингибитор второго поколения.

Fig. 1. The nature of mutations, their localization, and the targeted drugs used in FLT3+ AML (quoted from [11])

* Second-generation FLT3-inhibitor.

в миелограмме. Кроме того, было показано, что у больных с высокой экспрессией гена *BAALC* процентное содержание бластных клеток в крови было высоким ($p = 0,004$), а лейкозы, как правило, относились к менее зрелым (M0/M1) ФАБ-вариантам ОМЛ ($p = 0,001$). В то же время лейкозы с M5b ФАБ-вариантом характеризовались низкой экспрессией гена *BAALC* ($p = 0,001$). Немаловажно и то, что больные с высокой экспрессией гена *BAALC* рецидивировали чаще (45 vs 29 %; $p = 0,018$) и имели более высокую 3-летнюю кумулятивную частоту рецидивов (50 vs 32 %; $p = 0,018$). По результатам многофакторного анализа гиперэкспрессия гена *BAALC* ($p = 0,03$) оказалась наиболее значимым независимым прогностическим фактором, позволяющим предсказать высокую частоту рецидивов. Помимо этого, данный индикатор был также риск-независимым фактором для предсказания худшей 3-летней ОВ (36 vs 54 %; $p = 0,001$). При этом особенности посттрансплантационного лечения на показателях ОВ практически не отразились ($p = 0,059$).

В целом эти находки указывали на отрицательную прогностическую роль уровня экспрессии гена *BAALC* у больных ОМЛ с неизменным кариотипом, что недавно было подтверждено также исследователями из Индии [25]. Последние в своей работе обнаружили тесную связь между повышенным уровнем экспрессии гена *BAALC* и содержанием в анализируемых популяциях CD34-позитивных ЛГСК. Что же касается низких уровней экспрессии гена *BAALC*, они были свойственны больным с мутациями в гене *NPM1*, клеточным популяциям которых, по данным литературы [35–40], присущ самый низкий уровень CD34+ ЛГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование включает данные 46 взрослых больных ОМЛ с мутациями в гене *FLT3*. Изолированные мутации ITD или TKD определены у 24 и 1 пациента соответственно. У 21 больного они сочетались с мутациями в гене *NPM1* (группа сравнения). В основной группе ($n = 25$) было 13 мужчин и 12 женщин в возрасте 18–84 года (медиана 48 лет). У 7 (28 %) из этих больных был повышенный уровень экспрессии гена *EVII*. Патологический кариотип определен у 13/25 пациентов (52 %), причем у 5/13 (38,5 %) он был сложным, т. е. содержал 3 и более нарушений хромосом на метафазу. Группа сравнения представлена 21 взрослым больным ОМЛ с комбинированными мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*. ТГСК выполнена у 13 (52 %) из 25 пациентов, причем у 7 из них — гаплоидентичная. Количество трансплантированных ГСК варьировало от 3,3 до $7,8 \times 10^6$ /кг массы тела больного. Приживление трансплантатов было зафиксировано у 12 пациентов, а неприживление или отторжение имели место у 1 больной.

Для цитогенетического исследования использовались клетки из аспиратов костного мозга (КМ). Для доставки в лабораторию биоматериал помещали в вакутейнеры, которые содержали солевой раствор с гепарином. Культивирование клеток осуществляли в среде RPMI 1640, содержащей эмбриональную телочью сыворотку.

Цитогенетический анализ хромосомных нарушений проводили с помощью люминесцентного микроскопа Axiolmager M1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного программным обеспечением Ikaros (MetaSystems, Германия). Интерпретацию хромосомных нарушений и запись кариотипа выполняли согласно международной цитогенетической номенклатуре ISCN-2020 [41].

Определение уровня экспрессии гена *BAALC*, который, согласно нашим представлениям [12, 13], косвенно соответствует величине фракции *BAALC*-э ЛГСК, выполнялось в лаборатории молекулярной гематологии и трансплантологии НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с использованием количественной ПЦР в реальном времени [42]. При этом установленный порог для разграничения больных с высоким и низким уровнями экспрессии генов *BAALC* и *EVII* был равен 31 и 10 % соответственно. Кроме того, был определен уровень экспрессии гена *WT1*, а также разграничивающий его высокие и низкие уровни экспрессии порог в 250 копий/ 10^4 копий гена *ABL*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены данные 25 больных основной группы с изолированными мутациями в гене *FLT3*. Отражены результаты измерений экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и *EVII*, цитогенетические характеристики клеток аспирата КМ, число лейкоцитов в крови и содержание бластных клеток в миелограмме, а также ряд других лабораторных и клинических параметров. Из данных табл. 1 видно, что уровень повышенной экспрессии гена *BAALC* в КМ варьировал от 34 до 2377 %, причем наивысший уровень экспрессии гена был зафиксирован на этапе постановки диагноза у больной 56 лет с *EVII*-позитивным M2 ФАБ-вариантом ОМЛ, который сочетался с самым высоким для этой группы больных уровнем экспрессии гена *WT1* (8980 копий/ 10^4 копий гена *ABL1*). При этом, несмотря на неизменный кариотип, уровень экспрессии гена *EVII* был также высоким (49 %). Напротив, минимальное повышение экспрессии гена *BAALC* (34 %) было зарегистрировано у больной 18 лет с M0 ФАБ-вариантом ОМЛ, при котором кариотип клеток был изменен за счет наличия в нем трисомии хромосомы 6, а уровень экспрессии гена *WT1* был повышен до 3165 копий/ 10^4 копий гена *ABL*. Здесь следует отметить, что у 5 больных с нормальным (№ 21, 22 и 25) и патологически измененными кариотипами (№ 23 и 24) существенное повышение уровней экспрессии гена *WT1* (1246–7138 копий/ 10^4 копий гена *ABL*) наблюдалось также в отсутствие повышения в КМ фракций *BAALC*-э ЛГСК (2–17 %). У этих 13 пациентов с лечебной целью были проведены аллогенные ($n = 6$) и гаплоидентичные ($n = 7$) ТГСК с использованием миелоаблативных ($n = 5$) и немиелоаблативных ($n = 8$) режимов кондиционирования, включавших флударабин и бусульфан. При этом количество трансплантированных ГСК CD34+ варьировало от 3,3 до $7,8 \times 10^6$ /кг массы тела больного (медиана клеток CD34+ 6×10^6 /кг). Приживление трансплантатов было зафиксировано у 12 пациентов, а их неприживление или отторжение имели место у больной 65 лет (№ 13).

Таблица 1. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *EV11* и некоторые клинико-лабораторные параметры у 25 больных с изолированными мутациями FLT3-ITD ($n = 24$) или FLT3-TKD ($n = 1$), выявленными на этапе первичной диагностики или при развитии рецидивов ОМЛ

Пациент №	Возраст (лет), пол	ФАБ-вариант	Кариотип (молекулярные особенности)	Клинический статус	Молекулярный маркер			Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Бластные клетки в КМ, %	Тип ТГСК	ПЖ (после постановки диагноза ОМЛ), дни
					<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>EV11</i> , %				
1	54, Ж	M2	46,XX[20] {EV11+}	Д	2377	8980	49	8,0	81,2	—	45'
2	63, Ж	M0	47,XX, der(4)t(4;17)(p16;q?), der(7)t(7;19)(q22;p13), +8, del(19)(p13), inv(21)(q11q22)[15]	Д	1114	1687	0	0,6	51,6	—	18'
3	54, Ж	M1	46,XX[20]	Д	949	3520	0	15,0	88,8	—	85'
4	35, М	M4	46,XY[20] {MLL}	Д	711	3438	0	130,0	94,8	Гапло	1258'
5	30, Ж	M0	46,XX, del(7)(q22q36)[14]/46,XX[1] {EV11+}	Д	523	3181	254	522,0	НД	—	68'
6	47, М	M5	46,XY[20] {EV11}	Д	477	1602	37	39,0	22,0	Алло	432'
7	67, М	M0	-7* {EV11+}	Д	435	3467	35	161,0	22,1	—	425+
8	60, Ж	M4	48-53,XX, +4, +8x3, -5, +9, +10, del(12)(p12), +14, +19, der(19)t(1;19)(q10;q10), +22[15]	Д	370	4267	7	НД	41,4	—	6'
9	84, Ж	M0	46,XX[20] {EV11+}	Д	302	2733	174	133,0	68,5	—	30'
10	34, Ж	M1	46,XX[20] {EV11+}	Д	233	2961	35	14,0	40,8	Гапло	504'
11	67, М	M0	5q-*	Д	232	3981	0	10,0	85,0	—	12'
12	57, М	M4	46,XY[20]	Д	229	2	0	76,5	60,1	Алло	682+
13	65, Ж	M2	46,XX[20]	Д	206	2413	7	58,0	80,0	Гапло	151'
14	31, М	M0	47,XY, +8[14]/48, idem, +22[1]/47,XY, +22[5]/46,XY[1]	Д	101	3204	0	13,3	78,8	—	195'
15	60, М	M0	46,XY[20]	Р	77	1386	2	7,6	11,4	Алло	1151+
16	58, М	M2	44-46,XY, t(3;12)(p21;p13), del(6)(q21), -11, -18, +mar [19]	Р	77	НД	0	6,7	13,0	Гапло	1228+
17	29, Ж	M4	48,XX, +8, +10[9]	Д	72	6498	0	50,0	90,8	—	287'
18	33, Ж	M2	46,XX, t(6;7)(p21;p22), del(8)(p22), -13, +19, +21, +mar[6]/46,XX[9]	Р	72	2	1	1,6	19,6	Алло	2148'
19	43, Ж	M1	46,XX, inv(3)(p21;q2?), del(11)(p11;p15)[15]/46, idem, t(10;18)(q11;q23), t(12;17)(q24;q21)[5]	Д	54	2849	0	56,9	92,0	—	371'
20	18, М	M0	47,XY, +6[15]	Д	34	3165	0	55,4	84,6	Гапло	1748+
21	33, М	M1	46,XY[20]	Д	17	4720	0	1,6	38,2	Гапло	849+
22	47, М	M5	46,XY[20]	Р	15	2532	0	4,0	89,6	Алло	417'
23	34, Ж	M4	46,XX, t(7;11)(p15;p15)[18]/46, idem, del(7)(q22)[2] {EV11+}	Д	5	7138	72	75,0	50,2	—	123+
24	33, М	M0	46,XY, t(6;9)(p22;q34), inv(10)(p11;q22)[14]/46,XY[1]	Р	4	1246	0	1,0	9,6	Гапло	1932'
25	62, Ж	M1	46,XX[20]	Р	2	6483	1	НД	31,8	Алло	563+

Лабораторные параметры, не соответствующие референсным значениям, выделены полужирным шрифтом.

Алло — аллогенная ТГСК; Гапло — гаплоидентичная ТГСК; Д — диагноз; КМ — костный мозг; НД — нет данных; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПЖ — продолжительность жизни; Р — рецидив; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

* Хромосомная аномалия доказана только методом FISH.

† Летальный исход.

Наиболее значимыми осложнениями были различающиеся по локализации и тяжести инфекции. Продолжительность жизни после выполнения алло/гаплоТГСК в группе с летальным исходом ($n = 7$) колебалась от 31 до 1674 дней. У остающихся под наблюдением 6 больных продолжительность жизни составила 136–1529 дней, причем медианы (536 дней) были одинаковыми. Другие посттрансплантационные осложнения представлены в табл. 2.

Представленные ниже собственные клинические наблюдения демонстрируют необходимость выполнения серийных измерений уровня экспрессии включенных в настоящую работу молекулярных маркеров во взаимосвязи с результатами терапии ОМЛ.

Клиническое наблюдение 1

Больная (№ 13; табл. 1–3), 65 лет, с ОМЛ и FLT3-ITD-мутацией (M2-вариант по ФАБ-классификации). Ко времени постановки диагноза содержание бластных клеток в КМ достигало 80 %. Уровень экспрессии генов *BAALC* и *WT1*, а также отношение аллелей *FLT3* не исследовали. Назначена гидроксимочевина, которая к успеху не привела. Уровень экспрессии гена *BAALC*, определенный на этом этапе лечения, был высоким (206 %), что сочеталось с повышением экспрессии гена *WT1* до 2413 копий/ 10^4 копий гена *ABL* и с наличием в аспиратах КМ 65 % бластных клеток. После проведения химиотерапии по протоколу «7+3» (25.02.20–02.03.20) с подключением к ней гилтеритиниба уровень экс-

Таблица 2. Основные клинические характеристики и лабораторные параметры 13 больных ОМЛ с изолированной FLT3-ITD-мутацией после алло/гаплоТГСК

Пациент №	Возраст (лет), пол	FAB-вариант	Клинический статус	ТГСК					CD34+/кг массы тела, ×10 ⁶	Осложнения	ПЖ (от даты ТГСК), дни
				BAALC, %		Тип ТГСК	РК	Тип ТГСК			
				до ТГСК	после ТГСК						
4	35, М	M4	Рем I	7	16	Гапло	FluBu12	3,3	Сепсис, септический шок, пневмония	979 ¹	
6	47, М	M5	Рем I	НД	6	Алло	FluBu12	7,1	Сепсис, пневмония, ВОБ, ЦМВ-реактивация, инфекция мягких тканей	166 ¹	
10	34, Ж	M1	Рем I	0	219	Гапло	FluBu12	6,0	ФН, мукозит ротовой полости, острая РТПХ (кожа), геморрагический цистит, реактивация ВПГ-6	192 ¹	
12	57, М	M4	Рем I	5	3	Алло	FluBu10	7,3	Сепсис, инфекционный эндокардит, инфекция мягких тканей, реактивация ВПГ-6	483+	
13	65, Ж	M2	Рец I	114	6	Гапло	FluBu8	7,1	ПНТ, сепсис, септический шок, ТМА	31 ¹	
15	60, М	M2	Рем II	14	1	Алло	FluBu8	6,2	Мукозит ротовой полости II степени, ЦМВ-реактивация	553+	
16	58, М	M0	Рем II	15	7	Гапло	FluBu8	4,7	Мукозит ротовой полости II степени, сепсис, инфекция кровотока, ЦМВ-реактивация, СВЦ II степени, хроническая РТПХ	519+	
18	33, Ж	M2	Рем II	0,1	0,1	Алло	FluBu10	4,0	Сепсис, мукозит ротовой полости I степени	1165 ¹	
20	18, М	M0	Рем I	15	2	Гапло	FluBu10	5,3	ФН, мукозит ротовой полости II степени, острая РТПХ (кожа), ИАЛ	1529+	
21	33, М	M1	Рем I	НД	5	Гапло	FluBu12	5,8	Мукозит ротовой полости III степени, инфекция кровотока, ЦМВ-реактивация	706+	
24	33, М	M4	Рем I	9	7	Гапло	FluBu12	4,5	Сепсис, септический шок, мукозит ротовой полости II степени, острая РТПХ (глаза, кожа), хроническая РТПХ (кожа)	1674 ¹	
22	47, М	M5	Рем II	15	5	Алло	FluBu10	6,0	ПНТ, пневмония, ВОБ, геморрагический цистит	140 ¹	
25	62, Ж	M1	Рем II	8	НД	Алло	FluBu8	7,8	Мукозит ротовой полости I степени, ЦМВ-реактивация	136+	

Алло — аллогенная ТГСК; ВОБ — веноокклюзионная болезнь; ВПГ-6 — вирус простого герпеса 6-го типа; Гапло — гаплоидентичная ТГСК; ИАЛ — инвазивный аспергиллез легких; НД — нет данных; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПЖ — продолжительность жизни; ПНТ — первичное неприживание трансплантата; Рем — ремиссия; Рец — рецидив; РК — режим кондиционирования; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; СВЦ — синдром выброса цитокинов; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТМА — тромботическая микроангиопатия; ФН — фебрильная нейтропения; ЦМВ — цитомегаловирус.

¹ Летальный исход.

Таблица 3. Уровень экспрессии генов BAALC, WT1 и отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена FLT3 у больной ОМЛ (№ 13) с мутацией FLT3-ITD

Диагноз (17.02.20)				Молекулярный маркер					
BAALC, %	WT1, копии	FLT3-ITD*	Бластные клетки в КМ, %	Терапия ОМЛ	Дата пункции КМ	BAALC, %	WT1, копии	FLT3-ITD*	Бластные клетки в КМ, %
НИ	НИ	НИ	80	Гидрокарбамид (17.02.20)	НИ	НИ	НИ	НИ	НИ
				«7+3» (25.02–02.03.20)	04.20**	206	2413	0,44	65,0
46,XX[20]				Гилтеритиниб (16.04–13.05.20)	12.05.20	119	6780	0,33	4,4
				Гилтеритиниб (14.05–09.06.20)	09.06.20	114	4396	0,21	20,0
				гаплоТГСК (17.06.20)	07.20**	6	20	Отр	4,0
Летальный исход 18.07.20, ПЖ 152 дня									

Лабораторные параметры, не соответствующие референсным значениям, выделены полужирным шрифтом.

гаплоТГСК — гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; НИ — не исследовали; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; Отр — отрицательный результат исследования; ПЖ — продолжительность жизни.

* Отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена FLT3.

** Дата пункции КМ неизвестна.

прессии генов BAALC и WT1 (114 % и 4396 копий/10⁴ копий гена ABL соответственно), как и число бластных клеток в аспирате КМ (20 %) оставались повышенными. Продолжительность жизни от даты постановки диагноза и даты выполнения гаплоТГСК составила 152 и 31 день соответственно. Отсутствие эффекта в данном наблюдении, по-видимому, было связано с запоздалой

молекулярной верификацией диагноза и неоправданно долгим лечением одним гилтеритинибом, несмотря на то что уровень экспрессии генов BAALC (119 и 114 %) и WT1 (6780 и 4396 копий/10⁴ копий гена ABL), а также содержание бластных клеток в КМ (20 %) на этом этапе наблюдения были повышены, что прямо указывало на необходимость выполнения ТГСК вне ремиссии.

Таблица 4. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *EV11* и отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3* у больной (№ 10) с *EV11*-позитивным ОМЛ и мутацией FLT3-ITD

Диагноз (05.09.22)					Молекулярный маркер						
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>FLT3-ITD</i> *	<i>EV11</i> , %	Бластные клетки в КМ, %	Терапия ОМЛ	Дата пункции КМ	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копий	<i>FLT3-ITD</i> *	<i>EV11</i> , %	Бластные клетки в КМ, %
НИ	НИ	НИ	НИ	67,2	«7+3»	28.09.22	НИ	НИ	НИ	НИ	54,8
46,XX[20] (EV11+)					FLAG-IDA	08.12.22	233	2961	0,61	35	40,8
					Венетоклак, азацитидин, ATRA	20.01.23	114	4688	0	17	3,6
					Венетоклак, азацитидин, мидостаурин № 4	14.06.23	0	2395	0,05	23	0,4
					аллоТГСК (14.07.23)	11.09.23	НИ	32	0	2	0,8
					Без терапии	18.12.23	219	7411	0,68	2	84,4
Летальный исход 22.01.24, ПЖ 504 дня											

Лабораторные параметры, не соответствующие референсным значениям, выделены полужирным шрифтом.

ATRA — полностью транс-ретиноевая кислота; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг;

НИ — не исследовали; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПЖ — продолжительность жизни.

* Отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3*.

Клиническое наблюдение 2

Больная (№ 10; табл. 1, 2 и 4), 33 года, с мутацией FLT3-ITD и *EV11*-позитивным ОМЛ. В КМ ко времени постановки диагноза число бластных клеток составляло 67 %. Уровень экспрессии генов *BAALC* и *WT1* не исследовался. Терапия цитарабином и идарубицином по протоколу «7+3» оказалась неэффективной. Уровни экспрессии важных для оценки эффективности лечения молекулярных маркеров *BAALC*, *WT1* и *EV11* были существенно выше пороговых значений. Это совпадало по времени с повышенным до 40,8 % числом бластных клеток в аспирате КМ (табл. 4). Начат цикл высокодозной химиотерапии по протоколу FLAG-IDA, достигнут частичный эффект. Лечение продолжено венетоклаксом в комбинации с азацитидином и полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA). Далее использовалась комбинация венетоклакса с азацитидином и мидостаурином, что позволило достичь не только морфологической, но и молекулярной ремиссии. ГаплоТГСК выполнена 14.07.2023 г. с

использованием миелоаблативного режима кондиционирования флударабином и бусульфаном. На посттрансплантационном этапе имели место фебрильная нейтропения, мукозит слизистой оболочки полости рта, острая реакция «трансплантат против хозяина» кожи, геморрагический цистит, а также реактивация вируса простого герпеса 6-го типа (ВПГ-6). Летальный исход констатирован 22.01.2024 г. на фоне рецидива основного заболевания. Продолжительность жизни от даты постановки диагноза и даты выполнения гаплоТГСК составила 504 и 192 дня соответственно. Одной из возможных причин неудачи терапии могло служить наличие у больной прогностически неблагоприятной мутации в гене *EV11*, а также вынужденное использование более проблематичной для взрослых гаплоТГСК.

Клиническое наблюдение 3

Больной (№ 12; табл. 1, 2 и 5), 57 лет, единственный в основной группе с мутацией FLT3-TKD.

Таблица 5. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3* у больного ОМЛ (№ 12) с мутацией FLT3-TKD

Диагноз (30.04.22)					Молекулярный маркер					
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>FLT3-TKD</i> *	Бластные клетки в КМ, %	Терапия ОМЛ	Дата пункции КМ	<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копий	<i>FLT3-TKD</i> *	Бластные клетки в КМ, %	
229	2	+	60	«7+3»	06.22**	НИ	НИ	НИ	10,9	
46,XY[20]					Цитарабин + мидостаурин	07.22**	НИ	НИ	НИ	7,0
					Азацитидин, венетоклак, гилтеритиниб	26.09.22	36	40	Отр	5,4
					аллоТГСК (15.11.22)	31.10.22	5	19	Отр	4,2
					Без терапии	09.12.22	3	16	0,08	2,4
					Гилтеритиниб	16.01.23	3	42	Отр	2,6
					Гилтеритиниб	22.02.23	6	19	Отр	1,8
					Гилтеритиниб	22.05.23	1	14	Отр	2,2
					Гилтеритиниб	14.08.23	7	20	Отр	1,6
					Гилтеритиниб	09.11.23	5	7	Отр	0,6
ПЖ 682+ дня										

Лабораторные параметры, не соответствующие референсным значениям, выделены полужирным шрифтом.

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; НИ — не исследовали; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; Отр — отрицательный результат исследования; ПЖ — продолжительность жизни.

* Отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3*.

** Дата пункции КМ неизвестна.

Содержание бластных клеток в аспирате КМ ко времени постановки диагноза было повышено до 60 %. Уровень экспрессии гена *BAALC* был равен 229 %, в то время как таковой гена *WT1* (2 %), так же как и отношение аллелей *FLT3* (0,61 и 0,68), были увеличены умеренно. После проведения цикла химиотерапии по схеме «7+3» с промежуточной дозой цитарабина и мидостаурином фракция *BAALC*-э ЛГСК снизилась до 36 %, число бластных клеток в КМ составило 5,4 % и приблизилось к пороговому значению. При этом уровень экспрессии гена *WT1* по-прежнему был низким. С целью поддержать достигнутый с помощью химиотерапии и мидостаурина лечебный эффект больному выполнена аллотГСК с использованием немиелоаблативного режима кондиционирования флударабином и бусульфаном. В посттрансплантационный период у больного выявлен ряд осложнений инфекционного характера: сепсис, инфекционный эндокардит, рецидивирующие инфекции мягких тканей. Кроме того, отмечалась активация ВПГ-6, которую удалось купировать. На фоне длительной терапии гилтеритинибом все лабораторные показатели были в пределах нормы. Больной оставался под наблюдением. Продолжительность жизни от даты постановки диагноза и даты выполнения аллотГСК составила 682 и 483 дня соответственно.

Клиническое наблюдение 4

Больная (№ 18; табл. 1, 2 и 6), 33 года, с М2 ФАБ-вариантом ОМЛ, имеющим в бластных клетках стандартную мутацию *FLT3*-ITD и сложный кариотип. При постановке диагноза содержание бластных клеток в КМ составляло 91,4 %. Лечение по прото-

колам «7+3», «5+5», а также цитарабином в высоких дозах, входящим в схемы HiDAC, HAM, AIE и FLAG, в т. ч. в комбинации с гипометилирующими агентами, проводили без молекулярного мониторинга. Однако морфологическую и даже молекулярную ремиссию, по данным предтрансплантационного обследования, удалось достичь. АллотГСК выполнена 08.11.2017 г. с использованием немиелоаблативного режима кондиционирования флударабином и бусульфаном. Посттрансплантационные осложнения характеризовались длительным снижением клеточности КМ, цитопенией. Диагностирован сепсис. На этом фоне развился рецидив лейкоза с повышением числа бластных клеток в КМ до 19,6 % и увеличением фракции *BAALC*-э ЛГСК до 72 %. Назначена высокодозная химиотерапия с добавлением гемтузумаба (18.11.19) и переводом на гилтеритиниб. Смерть наступила 16.06.2021 г. Среди возможных причин неблагоприятного исхода в этом наблюдении можно отметить позднее диагностирование молекулярного варианта ОМЛ, что сочеталось с наличием в клетках сложного кариотипа, и связанное с этим позднее включение в лечебные протоколы гилтеритиниба. Продолжительность жизни от даты постановки диагноза и даты выполнения аллотГСК составила 2148 и 1165 дней соответственно.

Пациенты с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*

Группу сравнения составил 21 больной с комбинированными мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*, данные обследования которых по принятой нами схеме представлены в табл. 7. Возраст больных варьировал от 20 до 79 лет (медиана 54 года). Среди них было 13 женщин и 8 мужчин. Согласно ФАБ-классификации,

Таблица 6. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3* у больной ОМЛ (№ 18) с мутацией *FLT3*-ITD и сложным кариотипом

Диагноз (01.03.15)				Терапия ОМЛ	Дата пункции КМ	Молекулярный маркер			Бластные клетки в КМ, %
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>FLT3</i> -ITD*	Бластные клетки в КМ, %			<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>FLT3</i> -ITD*	
НИ	НИ	НИ	91,4	«7+3»	15.04.15	НИ	НИ	НИ	4,0
46,XX, t(6;7)(p12;p22), del(8)(p22), -13, +19, +21, +mar[6]/46,XX[9] (29.08.19)				«7+3», HAM, HiDAC, «5+5»	27.02.17	НИ	НИ	НИ	95,2
				AIE	03.17**	НИ	НИ	НИ	72
				FLAG	04.17**	НИ	НИ	НИ	3,0
				FLAG, HAM	11.07.17	НИ	36	Отр	3,8
				аллотГСК (08.11.17)	24.10.17	0,1	0,1	НИ	2,4
				Без терапии	28.11.17	НИ	0	НИ	1,8
				Без терапии	18.12.17	НИ	0	НИ	4,4
				Без терапии	12.02.18	0,1	0,1	НИ	2,0
				Азациитин N° 6	08.05.18	НИ	15	НИ	1,2
				Без терапии	10.12.18	2,0	1	НИ	0,6
				Без терапии	20.03.19	7,0	156	НИ	3,6
				Без терапии	29.08.19	72,0	2	0,16	19,6
				GO-FLAG	18.11.19	5,0	25	Отр	0,6
				Гилтеритиниб	16.12.19	2,0	16	Отр	2,8
				Гилтеритиниб	20.01.20	6,0	30	Отр	0,6
Летальный исход 16.01.21, ПЖ 2148 дней									

Лабораторные параметры, не соответствующие референсным значениям, выделены полужирным шрифтом.

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; НИ — не исследовали; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; Отр — отрицательный результат исследования; ПЖ — продолжительность жизни.

* Отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3*.

** Дата пункции КМ неизвестна.

Таблица 7. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1*, *EVI1* и некоторые клинико-лабораторные параметры у 21 больного с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*, выявленными на этапе первичной диагностики или при развитии рецидивов ОМЛ

Пациент №	Возраст (лет), пол	FAB-вариант	Кариотип	Клинический статус	Молекулярный маркер			Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Бластные клетки в КМ, %	Тип ТГСК	ПЖ (после постановки диагноза ОМЛ), дни
					<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	<i>EVI1</i> , %				
1	62, Ж	НД	46,XX[20]	Д	23	7395	0	74,0	87,6	—	88'
2	43, М	М4	46,XY[20]	Д	18	13 017	0	289,0	80,4	—	24'
3	45, М	М1	46,XY[30]	Д	16	7775	0	38,2	93,0	—	23'
4	20, Ж	М1	46,XX[15]	Д	16	12 228	0	36,0	80,2	—	42'
5	35, Ж	М4	46,XX[20]	Д	15	11 962	0	50,0	80,4	—	266'
6	34, Ж	М4	46,XX[20]	Д	13	6141	1	117,8	86,0	—	17'
7	20, М	М1	46,XY[20]	Д	12	4426	0	45,1	38,9	Алло	875+
8	62, М	М1	46,XY[20]	Д	9	5716	0	175	51,0	—	79'
9	79, Ж	М5	46,XX[15]	Д	9	1228	1	76,8	76,0	—	218'
10	56, Ж	М1	46,XX[20]	Д	9	10 257	0	6,0	23,4	—	211'
11	58, Ж	М1	46,XX[20]	Д	4	15 626	0	2,7	76,0	—	61'
12	35, Ж	М5	46,XX[20]	Д	4	3784	0	104,0	80,0	Алло	684+
13	64, М	М1	46,XY[20]	Д	3	4398	0	16,6	85,6	—	42'
14	53, Ж	М5	46,XX[20]	Р	2	10 734	0	15,1	75,6	Алло	575+
15	60, Ж	М5	46,XX[20]	Д	1	796	0	90,0	75,4	Алло	318'
16	51, М	М0	46,XY,del(3)(q21;q22?)[20]	Р	1	2974	0	13,2	88,2	Гапло	1375'
17	64, Ж	НД	46,XX[7]	Д	1	8361	0	150,6	НИ	—	130'
18	59, Ж	НД	46,XX[20]	Д	0	6248	0	0,84	НИ	—	195'
19	60, М	М1	46,XY[20]	Д	0	2474	0	8,9	48,0	Алло	471+
20	48, Ж	М0	46,XX[20]	Д	0	8512	0	52,7	73,0	—	309+
21	50, М	М4	46,XY[20]	Д	0	696	0	99,0	45,9	—	32'

Алло — аллогенная ТГСК; Гапло — гаплоидентичная ТГСК; Д — диагноз; КМ — костный мозг; НД — нет данных; НИ — не исследовали; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПЖ — продолжительность жизни; Р — рецидив; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

' Летальный исход.

у 8 пациентов был М1-вариант ОМЛ, у 8 других — М4- и М5-варианты поровну, а у 2 — М0-вариант. У 3 пациентов ФАБ-вариант ОМЛ уточнить не удалось. Нестандартное цитогенетическое изменение отмечалось только у 1 больной (№ 16) с М0-вариантом ОМЛ.

Максимальное число лейкоцитов в крови варьировало от 0,84 до 150,6 × 10⁹/л (медиана 50 × 10⁹/л), а содержание бластных клеток в аспиратах КМ колебалось от 23,4 до 93,0 % (медиана 78 %). Подавляющее большинство этих больных (18/21; 86 %) были обследованы на этапе постановки диагноза, а 3 — при развитии рецидива. Необычной находкой для нас стало отсутствие в группе сравнения пациентов с гиперэкспрессией генов *BAALC* и *EVI1*, в то время как уровень экспрессии гена *WT1* был существенно повышен у всех больных ($n = 21$). Сравнение уровней экспрессии *WT1* у больных с изолированной мутацией в гене *FLT3* и с мутациями в гене *NPM1* представлено на рис. 2 и 3.

Как показано на рис. 2, уровень экспрессии гена *WT1* у больных ОМЛ с изолированной мутацией в гене *FLT3* был статистически значимо ниже ($p = 0,007$), чем в группе с комбинированными мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*. Ни у одного пациента из группы Б уровень экспрессии гена не превышал порогового значения в 31 % (см. рис. 3), в то время как у большинства больных с изолированной мутацией в гене *FLT3* (группа А) эти параметры были высокими.

Хорошей иллюстрацией сказанному могут быть данные связанных с терапией серийных измерений

изучаемых лабораторных и клинических параметров у одного из больных с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*.

Клиническое наблюдение 5

Больной (№ 7; табл. 7 и 8), 20 лет, с М1 ФАБ-вариантом ОМЛ. Начало заболевания относится к январю 2022 г., когда стала повышаться температура тела до 38 °С, появился кашель. Лечение антибиотиками не дало эффекта. Диагноз ОМЛ был поставлен в стационаре. В периферической крови отмечалось повышение числа лейкоцитов до 45,1 × 10⁹/л, а в аспирате КМ имело место увеличение содержания бластных клеток (38,9 %), которые по данным иммунофенотипирования были отнесены к М1-варианту ОМЛ по ФАБ-классификации. При исследовании спинномозговой жидкости выявлен высокий цитоз (252/3 клетки). Кариотип клеток КМ не был изменен, а молекулярно-генетические исследования позволили обнаружить мутации в генах *FLT3* и *NPM1*, что сопровождалось повышенной экспрессией гена *WT1* (4426 копий/10⁴ копий гена *ABL*) при отсутствии таковой у гена *BAALC* (12 %). Установлены М1-вариант ОМЛ, нормальный кариотип, мутации в генах *FLT3* и *NPM1*, нейтролейкоз. Индукционная химиотерапия по протоколу «7+3» начата 07.02.20. Лечение осложнилось развитием фебрильной нейтропении и клостридиального колита, однако достигнуто снижение числа бластных клеток в КМ (< 5 %). Консолидация полученной костномозговой ремиссии (с 18.03.22) включала использование цитарабина в дозе 1 г/м². С 25.03.2020 г. начата терапия мидостаурином в дозе 50 мг внутрь

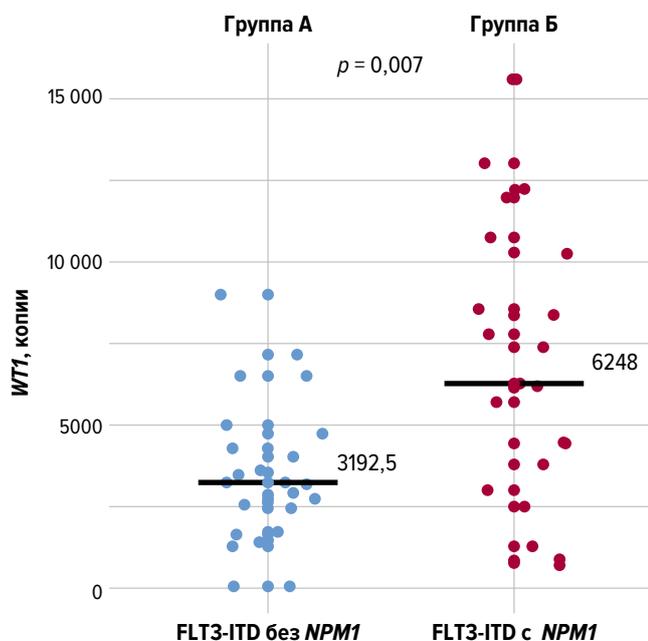


Рис. 2. Сравнительная оценка уровней экспрессии гена *WT1* у больных с изолированными мутациями FLT3-ITD (группа А) и в комбинации с мутациями в гене *NPM1* (группа Б)

Fig. 2. A comparative assessment of *WT1* expression levels in patients with isolated mutations FLT3-ITD (group A) and patients with both *FLT3* and *NPM1* mutations (group B)

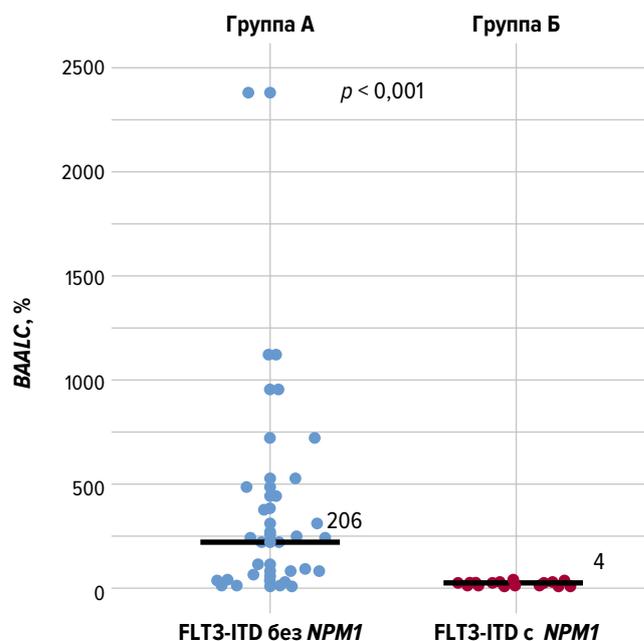


Рис. 3. Различия в уровнях экспрессии гена *BAALC* у больных с изолированными мутациями FLT3-ITD (группа А) и в комбинации с мутациями в гене *NPM1* (группа Б)

Fig. 3. Different *BAALC* expression levels in patients with isolated mutations FLT3-ITD (group A) and patients with both *FLT3* and *NPM1* mutations (group B)

Таблица 8. Уровень экспрессии генов *BAALC*, *WT1* и отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3* у больного ОМЛ (№ 7) с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1*

Диагноз (07.02.2022)				Терапия ОМЛ	Дата пункции КМ	Молекулярные маркеры			Бластные клетки в КМ, %
<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	FLT3-ITD*	Бластные клетки в КМ, %			<i>BAALC</i> , %	<i>WT1</i> , копии	FLT3-ITD*	
12	4426	0,49	38,9	«7+3» (07.02.22)	09.03.22	—	—	—	2,0
				IDAC + мидостаурин (18.03.22)	11.04.22	—	—	—	1,0
46,XY[20] (07.02.22)				аллоТГСК (19.05.22)	07.06.22	—	—	—	1,0
				Мидостаурин	18.07.22	1	4	Отр	1,6
				Мидостаурин	29.08.22	5	106	Отр	2,2
				Мидостаурин	07.12.22	5	10	Отр	1,2
				Мидостаурин	15.03.23	3	11	Отр	2,8
				Мидостаурин	05.07.23	6	21	Отр	2,0

ПЖ 875+ дней

Лабораторные параметры, не соответствующие референсным значениям, выделены полужирным шрифтом.

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; Отр — отрицательный результат исследования; ПЖ — продолжительность жизни.

* Отношение измененных (с мутациями) и неизмененных аллелей гена *FLT3*.

2 раза в сутки. В контрольном аспирате КМ (09.03.22) число бластных клеток составило 2 %. 19.05.2022 г. выполнена аллоТГСК от сестры с использованием миелоаблативного режима кондиционирования (флударабин 180 мг/м², бусульфид 12 мг/кг). При этом было введено $5,6 \times 10^6$ клеток CD34+/кг массы тела. Из осложнений посттрансплантационного периода следует отметить мукозит слизистой оболочки полости рта II степени и фебрильную нейтропению. Ко времени подготовки публикации больной оставался под наблюдением врачей дневного стационара НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, ремиссия сохранялась. Продолжается начатая 01.07.2020 г. поддерживающая терапия мидостаурином в дозе 50 мг внутрь 2 раза в сутки. Продолжительность жизни от даты постановки диагноза составляет 875 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные показывают, что лечение больных ОМЛ с мутациями в гене *FLT3* в отличие от пациентов с *CBF*-позитивными вариантами болезни [14] реализуется труднее. В частности, несмотря на активное использование комбинации таргетных препаратов, разных режимов противоопухолевой терапии и ТГСК, достигать желаемый результат удается не всегда. Это связано прежде всего со слабой реакцией на противоопухолевую терапию ответственных за патогенез и развитие рецидивов ОМЛ *BAALC*-э ЛГСК. В отличие от больных с *CBF*-позитивными вариантами ОМЛ, у которых эти клетки реагируют на содержащую

цитарабин и гемтузумаб антипролиферативную терапию быстро, при вариантах с мутациями в гене *FLT3* такой результат практически не встречается. В итоге повышенный уровень экспрессии гена *BAALC* сохраняется долго, а развивающаяся на фоне лечения цитопения может сопровождаться присоединением различных осложнений, прежде всего инфекционного характера. Как было показано выше, проводившие подобные исследования германские группы специалистов ограничивали формируемые когорты пациентов и, в отличие от нас, предпочитали не включать в них больных с цитогенетическими и дополнительными молекулярными изменениями. В итоге им удалось доказать несомненную прогностическую значимость повышенной экспрессии гена *BAALC* в отношении развития резистентности к проводимой терапии, увеличения частоты рецидивов и, как следствие, ухудшения показателей ОВ и БРВ. Вместе с тем они изучали те же фракции *BAALC*-э ЛГСК, увеличение размеров которых в КМ связано с неблагоприятным прогнозом. Следует отметить, что обратной стороной медали при работе с искусственно созданными когортами больных может стать утрата части важной информации, необходимой для разработки или совершенствования принципов персонализированной терапии.

Поскольку лечение этого прогностически неблагоприятного вида ОМЛ тесно связано с использованием высокодозной химиотерапии в сочетании с *FLT3*-ингибиторами и аллоТГСК [32], проводить его желательно в условиях хорошо организованного молекулярного мониторинга. На наш взгляд, последний может быть основан на серийном измерении фракций *BAALC*-э ЛГСК в комплексе с определением уровня экспрессии генов *WT1* и *EVII*. Для сохранения достигнутых ремиссий может быть оправдано назначение в посттрансплантационный период длительной терапии азациитидином [42] или новыми блокаторами *FLT3*-мутаций [43, 44]. Неслучайные данные об отсутствии повышенной экспрессии генов *BAALC* и *EVII* в группе больных с мутациями в генах *FLT3* и *NPM1* указывают на тесную связь этих генов с *BAALC*-э ЛГСК, что, конечно, предстоит еще доказать. Из нашего исследования вытекает вывод о том, что важным объектом для будущих исследований может стать гемопоэз у больных с изолированными мутациями в гене *FLT3* и при их сочетании с мутациями в других генах. Несомненный интерес для изучения могут представлять также случаи с CD34- и HLA-DR-негативными ОМЛ, принадлежность к которым больных с комбинированными мутациями в генах *FLT3* и *NPM1* очевидна [25, 35–38, 45–50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытый недавно ген гемопоэтических стволовых клеток *BAALC* (Brain And Acute Leukemia, Cytoplasmic) предоставил возможность исследователям активно изучать его участие в патогенезе ОМЛ. С целью упростить решение поставленных задач в клинических условиях мы разработали концепцию о фракциях *BAALC*-экспрессирующих лейкозных гемопоэтических стволовых клеток, которые могут быть измерены

серийно с помощью стандартной количественной ПЦР в реальном времени. Такой подход был успешно апробирован нами в клинике у больных с различными цитогенетическими и молекулярными вариантами, в т. ч. с *CBF*- и *EVII*-позитивными ОМЛ, а также при изолированном синдроме 5q-. Исследования в этом направлении следует продолжать.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: Н.Н. Мамаев, М.М. Канунников.

Сбор и обработка данных: М.М. Канунников, Б.И. Аюбова, А.М. Садыков, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов.

Предоставление материалов исследования: М.М. Канунников, А.М. Садыков, И.М. Бархатов, С.Н. Бондаренко.

Анализ и интерпретация данных: Н.Н. Мамаев, М.М. Канунников, А.И. Шакирова, Ю.Ю. Власова, С.Н. Бондаренко.

Подготовка рукописи: Н.Н. Мамаев, М.М. Канунников, А.И. Шакирова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

Административная поддержка: С.Н. Бондаренко.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: N.N. Mamaev, M.M. Kanunnikov.

Data collection and processing: M.M. Kanunnikov, B.I. Ayubova, A.M. Sadykov, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov.

Research materials provision: M.M. Kanunnikov, A.M. Sadykov, I.M. Barkhatov S.N. Bondarenko.

Data analysis and interpretation: N.N. Mamaev, M.M. Kanunnikov, A.I. Shakirova, J.J. Vlasova, S.N. Bondarenko.

Manuscript writing: N.N. Mamaev, M.M. Kanunnikov, A.I. Shakirova.

Final approval of manuscript: all authors.

Administrative support: S.N. Bondarenko.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

БЛАГОДАРНОСТИ. Авторы выражают благодарность зам. директора НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, профессору Л.С. Зубаровской за неподдельный интерес к выполнению настоящей работы и ценные советы на этапе ее планирования.

ACKNOWLEDGMENTS. The authors appreciate the genuine interest of Prof. L.S. Zubarovskaya, Deputy Director of RM Gorbacheva Research Institute, in this publication and her valuable comments at the planning stage.

ORCID

Н.Н. Мамаев — <https://orcid.org/0000-0003-4978-3467>

М.М. Канунников — <https://orcid.org/0000-0002-1460-330X>

А.И. Шакирова — <https://orcid.org/0000-0003-3767-6840>

И.М. Бархатов — <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

А.М. Садыков — <https://orcid.org/0000-0003-4360-9767>

Б.И. Аюбова — <https://orcid.org/0000-0003-4015-6563>

Т.Л. Гиндина — <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Ю.Ю. Власова — <https://orcid.org/0000-0002-7762-0107>

С.Н. Бондаренко — <https://orcid.org/0000-0002-2446-8092>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Demir D. Insights into the New Molecular Updates in Acute Myeloid Leukemia Pathogenesis. *Genes*. 2023;14(7):1424. doi: 10.3390/genes14071424.
- Kayser S, Levis MJ. The clinical impact of the molecular landscape of acute leukemia. *Haematologica*. 2023;108(2):308–30. doi: 10.3324/haematol.2022.280801.
- Nitika, Wei J, Hui AM. Role of Biomarkers in FLT3 AML. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1164. doi: 10.3390/cancers14051164.
- 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(4):424–47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- Thomas D, Majeti R. Biology and relevance of human acute myeloid leukemia stem cells. *Blood*. 2017;129(12):1577–85. doi: 10.1182/blood-2016-10-696054.
- Capelli D. FLT3-Mutated Leukemic Stem Cells: Mechanisms of Resistance and New Therapeutic Targets. *Cancers (Basel)*. 2024;16(10):1819. doi: 10.3390/cancers16101819.
- Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 2022;196(2):316–28. doi: 10.1111/bjh.17746.
- Jalte M, Abbassi M, El Mouhi H, et al. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Unraveling the Molecular Mechanisms and Implications for Targeted Therapies. *Cureus*. 2023;15(9):e45765. doi: 10.7759/cureus.45765.
- Bystrom R, Levis MJ. An Update on FLT3 in Acute Myeloid Leukemia: Pathophysiology and Therapeutic Landscape. *Curr Oncol Rep*. 2023;25(4):369–78. doi: 10.1007/s11912-023-01389-2
- Fedorov K, Maiti A, Konopleva M. Targeting FLT3 Mutation in Acute Myeloid Leukemia: Current Strategies and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023;18(8):2312. doi: 10.3390/cancers15082312.
- Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299–312. doi: 10.1038/s41375-018-0357-9.
- Mamaev NN, Shakirova AI, Kanunnikov MM. BAALC-expressing Cells in Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: Present and Future. *Generis Publishing*; 2022. 95 p.
- Мамаев Н.Н., Шакирова А.И., Бархатов И.М. и др. Ведущая роль BAALC-экспрессирующих клеток-предшественниц в возникновении и развитии посттрансплантационных рецидивов у больных острыми миелоидными лейкозами. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(1):75–88. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-75-88. [Mamaev N.N., Shakirova A.I., Barkhatov I.M., et al. Crucial Role of BAALC-Expressing Progenitor Cells in Emergence and Development of Post-Transplantation Relapses in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2020;13(1):75–88. doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-1-75-88. (In Russ)]
- Канунников М.М., Мамаев Н.Н., Гиндина Т.Л. и др. BAALC-экспрессирующие лейкозные гемопоэтические стволовые клетки и их место в изучении CBF-позитивных острых миелоидных лейкозов у взрослых и детей. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(4):387–98. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-387-398. [Kanunnikov M.M., Mamaev N.N., Gindina T.L., et al. BAALC-Expressing Leukemia Hematopoietic Stem Cells and Their Place in the Study of CBF-Positive Acute Myeloid Leukemias in Children and Adults. *Clinical oncohematology*. 2023;16(4):387–98. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-387-398. (In Russ)]
- Tanner SM, Austin JL, Leone G, et al. BAALC, the human member of a novel mammalian neuroectoderm gene lineage, is implicated in hematopoiesis and acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(24):13901–6. doi: 10.1073/pnas.241525498.
- Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al. BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood*. 2003;102(5):1613–8. doi: 10.1182/blood-2003-02-0351.
- Baldus CD, Thiele C, Soucek S, et al. BAALC Expression and FLT3 Internal Tandem Duplication Mutations in Acute Myeloid Leukemia Patients with Normal Cytogenetics: Prognostic Implications. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):790–7. doi: 10.1200/JCO.2005.01.6253.
- Mamaev NN, Shakirova AI, Gindina TL, et al. Quantitative study of BAALC- and WT1-expressing cell precursors in the patients with different cytogenetic and molecular AML variants treated with gemtuzumab ozogamycin and hematopoietic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant*. 2021;10(1):55–62. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-1-55-62.
- Mamaev NN, Shakirova AI, Barkhatov IM, et al. Evaluation of BAALC- and WT1-expressing leukemic cells precursors in pediatric and adult patients with EVI1-positive AML by means of quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). *Cell Ther Transplant*. 2021;10(2):54–9. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-2-54-59.
- Yoon J-H, Kim J, Shin S-H, et al. Implication of higher BAALC expression in combination with other gene mutations in adult cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(1):110–20. doi: 10.3109/10428194.2013.800869.
- Metzeler KH, Dufour A, Benthous T, et al. ERG expression is an independent prognostic factor and allows refined risk stratification in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a comprehensive analysis of ERG, MN1, and BAALC transcript levels using oligonucleotide microarrays. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):5031–8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5328.
- Schwind S, Marcucci G, Maharry K, et al. BAALC and ERG expression levels are associated with outcome and distinct gene and microRNA expression profiles in older patients with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood*. 2010;116(25):5660–9. doi: 10.1182/blood-2010-06-290536.
- Marjanovic I, Karan-Djurasevic T, Kostic T, et al. Prognostic significance of combined BAALC and MN1 gene expression level in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Int J Lab Hematol*. 2020;43(3):433–40. doi: 10.1111/ijlh.13405.
- Hasan SK, Bakar N, Rajamanickam, et al. Over expression of brain and acute leukemia, cytoplasmic and ETS-related gene is associated with poor outcome in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol*. 2020;38(5):808–16. doi: 10.1002/hon.2800.
- Verma D, Kumar R, Ali MS, et al. BAALC gene expression tells a serious patient outcome tale in NPM1-wild type/FLT3-ITD negative cytogenetically normal-acute myeloid leukemia in adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2022;95:102662. doi: 10.1016/j.bcmd.2022.102662.
- Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies. *Front Oncol*. 2020;10:612880. doi: 10.3389/fonc.2020.612880.
- Roskoski R. The role of small molecule Flt3 receptor protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Flt3-positive acute myelogenous leukemias. *Pharmacol Res*. 2020;155:104725. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104725.
- Pratz KW, Sato T, Murphy KM, et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status and predictive of response to FLT3 inhibitors in AML. *Blood*. 2010;115(7):1425–32. doi: 10.1182/blood-2009-09-242859.
- Tarver TC, Hill JE, Rahmat L, et al. Gilteritinib is a clinically active FLT3 inhibitor with broad activity against FLT3 kinase domain mutations. *Blood Adv*. 2020;4(3):514–24. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000919.
- Levis M. FLT3 dancing on the stem cells. *J Exp Med*. 2017;214(7):1857–9. doi: 10.1084/jem.20171056.
- Шатилова А.А., Будаева И.Г., Прокопьев И.Е. и др. Гилтеритиниб — новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене FLT3: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):69–79. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79. [Shatilova A.A., Budaeva I.G., Prokop'ev I.E. et al. Gilteritinib as a New Option for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with FLT3 Gene Mutation: A Literature Review and Three Case Reports. *Clinical oncohematology*. 2023;16(1):69–79. doi: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79. (In Russ)]
- Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Аюбова Б.И. и др. Эффективность и безопасность мидостаурина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленном острым миелоидном лейкозе с мутацией FLT3. *Клиническая онкогематология*. 2022;15(2):167–75. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-

175. [Bondarenko S.N., Smirnova A.G., Ayubova B.I., et al. Efficacy and Safety of Midostaurin Combined with Chemotherapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia with FLT3 Mutation. *Clinical oncohematology*. 2022;15(2):167–75. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175. (In Russ)]
33. Oran B, Cortes J, Beitinjaneh A, et al. Allogeneic transplantation in first remission improves outcomes irrespective of FLT-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.
34. Ho AD, Schetelig J, Bochtler T, et al. Allogeneic stem cell transplantation improves survival in patients with acute myeloid leukemia characterized by a high allelic ratio of mutant FLT3-ITD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):462–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.023.
35. Juliusson G, Jadersten M, Deneberg S, et al. The prognostic impact of FLT3-ITD and NPM1 mutation in adult AML is age-dependent in the population-based setting. *Blood Adv*. 2020;4(6):1094–101. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001335.
36. Nguyen CH, Grandits AM, Vassiliou GS, et al. EVI1 Counteracts Anti-Leukemic and Stem Cell Inhibitory Effects of All-Trans Retinoic Acid on Flt3-ITD/Npm1c-Driven Acute Myeloid Leukemia Cells. *Biomedicines*. 2020;8(10):385. doi: 10.3390/biomedicines8100385.
37. Perry M, Bertoli S, Rocher C, et al. FLT3-TKD Mutations Associated With NPM1 Mutations Define a Favorable-risk Group in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(12):e545–e550. doi: 10.1016/j.clml.2018.06.006.
38. Sakaguchi M, Yamaguchi H, Najima Y, 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.
39. Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Овсянникова Е.Г. и др. Прогностическое значение и корреляция динамики гиперэкспрессии гена WT1 и мутации гена NPM1 у пациентов с острым миелобластным лейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):485–93. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-485-493. [Girshova L.L., Budaeva I.G., Ovsyannikova E.G., et al. Prognostic Value and Correlation Between WT1 Overexpression and NPM1 Mutation in Patients with Acute Myeloblastic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):485–93. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-485-493. (In Russ)]
40. Lazenby M, Gilkes AF, Marrin C, et al. The prognostic relevance of flt3 and NPM1 mutations on older patients treated intensively or non-intensively: a study of 1312 patients in the UK NCRI AML16 trial. *Leukemia*. 2014;28(10):1953–9. doi: 10.1038/leu.2014.90.
41. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. (eds.) *An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. Basel; 2020. 170 p.
42. Shakirova AI, Mamaev NN, Barkhatov IM, et al. Clinical significance of BAALC overexpression for prediction post-transplant relapses in acute myeloid leukemia. *Cell Ther Transplant*. 2019;8(2):45–57. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-02019-8-2-45-57.
43. Döhner H, Wei AH, Roboz GJ, et al. Prognostic impact of NPM1 and FLT3 mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. *Blood*. 2022;140(15):1674–85. doi: 10.1182/blood.2022016293.
44. Ashouri K, Chennapan K, Martynova A, et al. Post-stem cell transplant maintenance in FLT3mut acute myeloid leukemia – A retrospective analysis: Outcomes are improved with midostaurin but not with gilteritinib. *EJHaem*. 2024;5(2):423–7. doi: 10.1002/jha2.885.
45. Levis MJ, Hamadani M, Logan B, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for Acute Myeloid Leukemia With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol*. 2024;42(15):1766–75. doi: 10.1200/JCO.23.02474.
46. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454–64. doi: 10.1056/NEJMoa1614359.
47. Gajendra S, Gupta R, Thakra D, et al. CD34 negative HLA-DR negative acute myeloid leukemias: A higher association with NPM1 and FLT3-ITD mutations. *Int J Lab Hematol*. 2023;45(2):221–8. doi: 10.1111/ijlh.14007.
48. Sun J, Ning S, Feng R, et al. Acute myeloid leukemia with cup-like blasts and FLT3-ITD and NPM1 mutations mimics features of acute promyelocytic leukemia: a case of durable remission after sorafenib and low-dose cytarabine. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):e813–e817. doi: 10.1097/CAD.0000000000001228.
49. Pepper M, Tan B. Acute myeloid leukemia with NPM1 and FLT3 ITD human member of a novel mammalian mimicking acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2020;136(12):1467. doi: 10.1182/blood.2020007198.
50. Falini B, Brunetti, L, Sportoletti P, Martelli MP. NPM1-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood*. 2020;136(15):1707–21. doi: 10.1182/blood.2019004226.

