

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Гилтеритиниб — новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене *FLT3*: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений

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

А.А. Шатилова¹, И.Г. Будаева², И.Е. Прокопьев²,
Ю.В. Миролубова¹, Д.В. Рыжкова², К.В. Богданов¹,
Т.С. Никулина², А.В. Петров², Т.В. Читанова¹,
Д.В. Моторин¹, Е.Н. Точеная², А.И. Решетова¹,
С.В. Ефремова², Е.К. Антонов¹, В.В. Иванов¹,
А.В. Петухов¹, Ю.А. Алексева², Е.Г. Ломаида¹,
Л.Л. Гиршова¹

AA Shatilova¹, IG Budaeva², IE Prokop'ev²,
YuV Mirolyubova¹, DV Ryzhkova², KV Bogdanov¹,
TS Nikulina², AV Petrov², TV Chitanava¹,
DV Motorin¹, EN Tochenaya², AI Reshetova¹,
SV Efremova², EK Antonov¹, VV Ivanov¹,
AV Petukhov¹, YuA Alekseeva², EG Lomaia¹,
LL Girshova¹

¹ НЦМУ «Центр персонализированной медицины»,
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова,
д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

¹ Center for Personalized Medicine,
VA Almazov National Medical Research Center,
2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

² VA Almazov National Medical Research Center,
2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

РЕФЕРАТ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) являются наиболее распространенными среди всех лейкозов у взрослых. Прогноз заболевания зависит от его генетического профиля. Мутация в гене *FLT3*, кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу 3, которая встречается у $1/3$ пациентов, обуславливает высокую частоту рецидивов. Прогноз у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением *FLT3*-позитивных ОМЛ крайне неблагоприятный. Стандартная интенсивная терапия редко приводит к долгосрочному ответу. Появление ингибиторов тирозинкиназы первого и второго поколений, обладающих активностью против *FLT3*, изменило возможности лечения пациентов с данной мутацией. Гилтеритиниб — мощный ингибитор второго поколения, активный в отношении мутаций ITD и TKD, является новым эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением *FLT3*-позитивного ОМЛ. Благодаря своей эффективности, низкой токсичности, хорошей управляемости этот препарат может применяться у всех пациентов, включая пожилых, с тяжелой сопутствующей патологией или осложнениями предшествующей терапии. Кроме того, препарат может использоваться в амбулаторных условиях. В настоящей публикации мы представляем три собственных наблюдения различных клинических ситуаций у пациентов с *FLT3*-позитивным ОМЛ, которым проводилась терапия гилтеритинибом в реальной клинической практике.

ABSTRACT

Acute myeloid leukemias (AML) are the most ubiquitous of all adult leukemias. The prognosis of the disease depends on its genetic profile. The mutation in *FLT3* gene, which codes FMS-like tyrosine kinase 3, is observed in $1/3$ of patients and is responsible for a high rate of relapses. The prognosis of relapsed/refractory *FLT3*-positive AML is extremely poor. The standard intensive therapy rarely yields long-term responses. The new first- and second-generation *FLT3* tyrosine kinase inhibitors enriched treatment opportunities for patients with this mutation. Gilteritinib, a potent second-generation *FLT3*-ITD/TKD inhibitor, is a new effective and well tolerated drug for the treatment of relapsed/refractory *FLT3*-positive AML. Due to its efficacy, low toxicity, and good manageability, this drug can be administered to all patients, including the elderly or those with severe comorbidities and complications of previous therapy. Besides, this drug can be used in outpatient units. The present paper contains three case reports dealing with different clinical situations in patients with *FLT3*-positive AML treated with gilteritinib in real-world clinical practice.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, FLT3, гилтеритиниб.

Keywords: acute myeloid leukemias, FLT3, gilteritinib.

Получено: 16 сентября 2022 г.

Принято в печать: 12 декабря 2022 г.

Received: September 16, 2022

Accepted: December 12, 2022

Для переписки: Алексина Алексеевна Шатилова, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(911)476-35-58; e-mail: alexina-96@list.ru

Для цитирования: 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

For correspondence: Aleksina Alekseevna Shatilova, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341; Tel.: +7(911)476-35-58; e-mail: alexina-96@list.ru

For citation: Shatilova AA, Budaeva IG, Prokop'ev IE, 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. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой злокачественное новообразование, характеризующееся нарушением дифференцировки, клональной экспансией и неконтролируемой пролиферацией злокачественных миелоидных клеток-предшественниц. ОМЛ встречаются с частотой 3,5–4,5 случая на 100 000 населения в год [1, 2]. Медиана возраста при этом заболевании составляет 67 лет. При численности населения 140 млн в России расчетный показатель заболеваемости должен составлять около 5000 человек в год.

Как и при других злокачественных новообразованиях, основным патогенетическим фактором развития ОМЛ являются генетические aberrации, которые приводят к неопластическим изменениям. Фактически у большинства пациентов с ОМЛ существуют множественные злокачественные субклоны, характеризующиеся специфическими генетическими нарушениями, которые могут влиять на прогноз и представлять собой таргетные мишени [3]. В связи с этим раннее определение генетического и молекулярного профилей крайне важно для уточнения прогноза и индивидуализации подхода к лечению.

Среди всех генетических изменений при ОМЛ мутация в гене *FLT3*, расположенном на длинном плече хромосомы 13 (13q12.2), кодирующем FMS-подобную тирозинкиназу 3 (*FLT3*), является одним из наиболее часто встречающихся генетических нарушений, особенно у людей с нормальным цитогенетическим профилем, при котором частота мутаций может достигать 30 % [4]. *FLT3* относится к семейству рецепторных тирозинкиназ III класса, которые в нормальном костном мозге экспрессируются на гемопоэтических стволовых клетках CD34+ и незрелых гемопоэтических клетках-предшественницах, включая В-лимфоидные, миелоидные предшественники, моноциты, но практически отсутствует на эритроидных предшественниках. При связывании с лигандом *FLT3* индуцирует активацию внутриклеточных сигнальных путей, таких как PI3K/AKT, RAS/RAF. Сигнальный путь

FLT3 играет важную роль в процессах нормального гемопоэза и роста клеток посредством регулирования процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза, выживания ранних предшественников гемопоэтических клеток, а также транскрипции белков, необходимых для нормального гемопоэза и роста клеток (рис. 1) [5].

В структуре *FLT3*-рецептора выделяют пять функциональных доменов: иммуноглобулиноподобный внеклеточный, трансмембранный, юкстамембранный (JMD), тирозинкиназный (TKD) и небольшой С-концевой. М. Накао и соавт. в 1996 г. обнаружили, что 17 % из 30 проанализированных ими пациентов с ОМЛ имели изменение последовательности белка в JMD, являющееся внутренней тандемной дупликацией (ITD) [6]. Данная мутация характеризуется удвоением различной длины кодирующей последовательности JMD, что приводит к конститутивной активации киназы *FLT3*. Последующие исследования подтвердили наличие такого изменения в 20–25 % случаев ОМЛ. Эти результаты побудили к более широкому молекулярному анализу изменений *FLT3*, который показал, что дополнительно 5–10 % пациентов с ОМЛ имеют точечные мутации, вызывающие конформационные изменения в тирозинкиназном домене, которые приводят к конститутивной активности рецептора в отсутствие связывания лиганда.

Мутация *FLT3*-ITD включена в генетическую стратификацию риска и связана с высокой пролиферативной активностью ОМЛ, более короткой продолжительностью ремиссий и повышенной частотой рецидивов, в то время как прогностическая роль мутаций в тирозинкиназном домене до конца не определена. Оба типа мутаций не оказывают достоверного влияния на частоту достижения ремиссий [7–9].

Попытки улучшения результатов терапии *FLT3*-позитивного ОМЛ до настоящего времени были связаны с использованием более высоких доз антрациклинов и выполнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в первой ремиссии заболевания [10]. Однако частота рецидивов, в т. ч. после аллоТГСК, в группе пациентов с мутацией *FLT3*-ITD остается выше, чем у пациентов без таковой (30 vs 16 % через 2 года) [11].

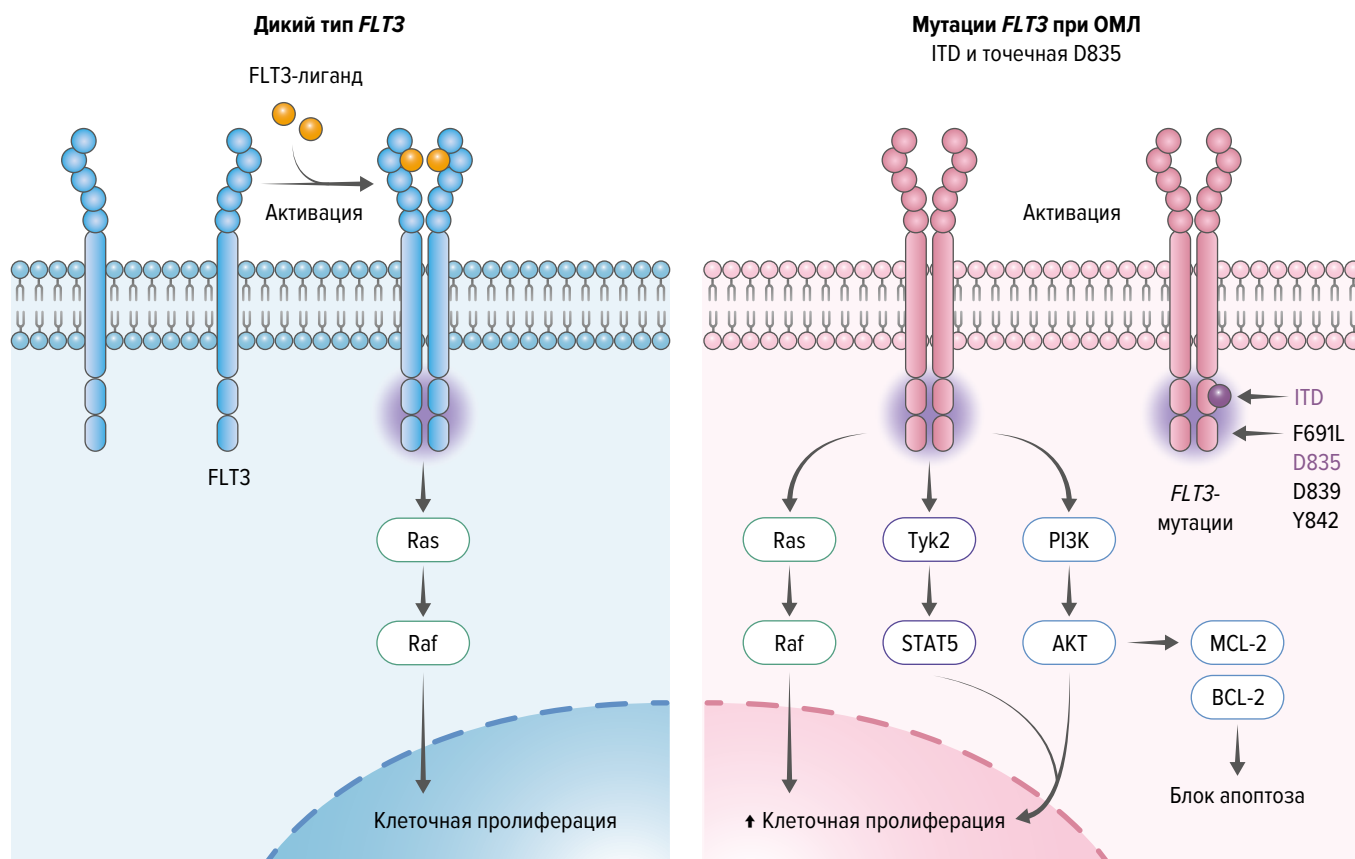


Рис. 1. Схематическое изображение строения *FLT3*-рецептора, локализации известных мутаций и активации некоторых сигнальных путей

ITD — внутреннее тандемное удвоение; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Fig. 1. Schematic diagram of *FLT3* receptor structure, localization of known mutations, and activation of some signaling pathways

ITD — internal tandem duplication; ОМЛ — acute myeloid leukemia.

Возможность таргетного воздействия на передачу сигналов *FLT3* с помощью низкомолекулярных ингибиторов считается многообещающей лечебной стратегией, учитывая распространенность и неблагоприятный прогноз ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*. Ингибиторы *FLT3* первого поколения, такие как сорафениб, мидостаурин, лестауртиниб, сунитиниб и тандутиниб, представляют собой мультикиназные ингибиторы с более низким сродством к связыванию *FLT3*. Они нацелены и на другие киназы, включая PKC, SYK, FLK-1, AKT, PKA, KIT, FGR, SRC, PDGFR α/β и VEGFR1/2 (мидостаурин), RAF, VEGFR1/2/3, PDGFR β , KIT и RET (сорафениб), что может приводить к увеличению токсичности препаратов. Напротив, ингибиторы *FLT3* второго поколения (гилтеритиниб, квизартиниб, креноланиб) более эффективны. Они специфичны для *FLT3* и, следовательно, имеют меньше нецелевых эффектов [12, 13]. Ингибиторы *FLT3* также можно подразделить на основе механизма взаимодействия с внутриклеточным киназным доменом *FLT3*-рецептора. В нормальном физиологическом процессе лиганд *FLT3* связывается с внеклеточным доменом, вызывая димеризацию рецептора *FLT3*, принятие ферментативно активной конформации и последующую активацию нижестоящей передачи сигналов. Ингибиторы *FLT3* типа I, которые включают мидостаурин, гилтеритиниб, лестауртиниб и креноланиб, связываются с рецептором в активной конформации,

ингибируя, таким образом, как мутированные рецепторы *FLT3*-TKD, так и *FLT3*-ITD. Ингибиторы II типа неактивны в отношении большинства мутаций *FLT3*-TKD, поскольку эти мутации искажают конформацию активной киназы *FLT3* [14].

Мидостаурин — первый ингибитор *FLT3*, получивший одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и зарегистрированный к применению в Российской Федерации в комбинации со стандартными режимами индукционной и консолидирующей терапии у пациентов с впервые выявленным ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*. В регистрационном исследовании RATIFY мидостаурин в сочетании с химиотерапией продемонстрировал улучшение общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости по сравнению с группой плацебо (медиана 74,7 vs 25,6 мес.; $p = 0,009$) [15]. У пациентов с рецидивами и первично-рефрактерным ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* рекомендуется монотерапия гилтеритинибом. Гилтеритиниба фумарат является селективным и мощным ингибитором I типа *FLT3*-ITD и TKD, который также обладает активностью в отношении AXL, ALK и ALK [16].

В настоящей публикации представлено описание трех собственных клинических наблюдений рецидивов/рефрактерных (р/р) ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*. Пациентам проводилась терапия гилтерити-

Таблица 1. Характеристика пациентов с р/р ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*, получавших гилтеритиниб в монорежиме

ФИО, пол, возраст (лет)	ОМЛ	Тип мутации	Другие генетические нарушения	Длительность непрерывного лечения гилтеритинибом, мес.	Ответ	аллоТГСК
ДИА, Ж, 30	Рефрактерный	ITD	Нет	7	Снижение числа бластных клеток*	Выполнена
ПЭВ, Ж, 55	Рефрактерный	ITD	Нет	8	ПРн	Выполнена
МВА, М, 67	Рефрактерный	ITD, TKD	del(8q21.3)	11	ПРн	Нет
ААС, М, 25	Рецидив после аллоТГСК	ITD	+Y, der(14), DNMT3A	4	Снижение числа бластных клеток*	Выполнена
КЛН, Ж, 82	Рецидив	ITD	NPM1A	7	ПРн	Нет
РАА, Ж, 20	Рецидив после аллоТГСК	TKD	Нет	2	MLFS**	Инфузия донорских лимфоцитов
ВАС, М, 26	Рецидив	ITD	NPM1A	2	Рефрактерность	Выполнена после курса FLA-Ida
ГМВ, Ж, 33	Рецидив	ITD	Нет	4	Снижение числа бластных клеток*	Выполнена
ТМВ, М, 43	Рецидив	ITD	NPM1A	3	Снижение числа бластных клеток*	Выполнена
КВК, М, 21	Рефрактерный	ITD	Нет	2	ПР	Выполнена
ПЛН, Ж, 59	Рефрактерный	ITD	Нет	4	ПР	Нет

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПР — полная ремиссия; ПРн — полная ремиссия с неполным восстановлением показателей периферической крови; р/р — рецидивы/рефрактерный.

* Снижение числа бластных клеток в костном мозге до уровня < 10 %.

** MLFS (morphologic leukemia-free state) — состояние, свободное от миелоидного лейкоза, — < 5 % бластных клеток в аспирате костного мозга при подсчете ≥ 200 клеток, отсутствие бластных клеток с палочками Ауэра или признаков экстрамедуллярного заболевания [17].

нибом. Представляем реальный собственный опыт применения этого нового таргетного препарата для приема внутрь с точки зрения его эффективности, безопасности, управляемости и качества жизни пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В нашем центре к настоящему времени накоплен опыт успешного применения гилтеритиниба у пациентов с р/р ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*. В период с 2019 по 2022 г. в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 11 пациентам проводилась терапия гилтеритинибом в монорежиме (табл. 1). До регистрации гилтеритиниба в ноябре 2021 г. в РФ препарат предоставлялся в рамках программы расширенного доступа. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение лечения.

Во всех случаях диагноз ОМЛ верифицирован согласно критериям ВОЗ 2016 г. Всем пациентам выполняли иммунофенотипирование, стандартное карiotипирование, флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH). Первоначально для обнаружения мутаций в гене *FLT3* проводили скрининг последовательностей экзонов 14, 15, 20 этого гена с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и электрофореза в 2% агарозном геле. В случае обнаружения мутации *FLT3*-ITD амплифицировали ДНК для выполнения фрагментного анализа. Определение аллельной нагрузки мутации *FLT3*-ITD проводили после оценки площади пиков для дикого типа и мутации *FLT3*-ITD

по каналу FAM с помощью программного обеспечения к секвенатору «Нанофор-05» («Хеликон», Россия).

Рефрактерное течение определялось как отсутствие ремиссии после 1–2 курсов терапии, включая сохранение экстрамедуллярного поражения. Оценка ответа проводилась согласно критериям ELN-2017. Уровень минимальной остаточной болезни (МОБ) оценивали с использованием метода проточной цитофлуориметрии и количественной ПЦР при наличии мутации гена *NPM1*. Гилтеритиниб назначался внутрь в дозе 120 мг в сутки независимо от приема пищи в одно и то же время согласно инструкции в непрерывном режиме до прогрессирования ОМЛ или развития неприемлемой токсичности. В настоящей работе весь период непрерывного приема гилтеритиниба представлен в виде 28-дневных курсов, без перерывов в терапии в межкурсовых промежутках. При развитии тяжелых нежелательных реакций (III–IV степень токсичности согласно СТСАЕ 5.0, а также актуальным руководящим правилам по использованию препарата) прием гилтеритиниба приостанавливался. Поддерживающая терапия гилтеритинибом проводилась в соответствии с рекомендациями ELN-2017 и национальными клиническими рекомендациями.

В настоящей публикации подробно рассматриваются три собственных клинических наблюдения р/р ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Д.И.А., 30 лет. В феврале 2018 г. по месту жительства верифицирован диагноз ОМЛ, неспецифи-



Рис. 2. Клиническое наблюдение № 1. Динамика числа бластных клеток в костном мозге и осложнения на различных этапах терапии

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; КМ — костный мозг; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 2. Case report No. 1. Changes in bone marrow blast cell count and complications at different therapy stages
аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; КМ — bone marrow; МОБ — minimal residual disease.

цированного. Число бластных клеток в костном мозге 87,5 %. Бластные клетки MPO- и PAS-позитивные, экспрессировали CD34, CD38, CD117, CD36, CD11c, CD4, CD64, CD11b, CD13, CD33, лизоцим. Дебют заболевания сопровождался гиперлейкоцитозом (лейкоциты $146 \times 10^9/\text{л}$). Стандартное кариотипирование и FISH-исследование не выявили генетических аберраций, в то же время при молекулярном исследовании обнаружена мутация FLT3-ITD с высоким аллельным отношением, равным 0,7, что позволило отнести пациентку к группе высокого риска в соответствии с рекомендациями ELN-2017. Для последующего мониторинга МОБ был определен уровень экспрессии гена WT1 1649×10^4 копий ABL.

Учитывая молодой возраст, удовлетворительный соматический статус (ECOG 1 балл), пациентке начата интенсивная индукционная химиотерапия в режиме «7+3» (цитарабин $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ непрерывная инфузия в течение 7 дней и даунорубин $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ короткая инфузия в течение 3 дней). Лечение по схеме «7+3» начато после 2-дневной циторедуктивной префазы гидроксикарбамидом на фоне профилактики синдрома лизиса опухоли (антигиперурикемическая терапия аллопуринолом и внутривенная гипергидратация). Течение постцитостатического периода осложнилось фебрильной нейтропенией и воспалительным инфильтратом в области половой губы, что потребовало проведения терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия. При контрольном исследовании аспирата костного мозга после 1-го цикла «7+3» констатировано отсутствие ремиссии (число бластных клеток 28,5 %). Следующие 2 курса в аналогичном режиме со сменой антрациклина на митоксантрон также не привели к достижению полной ремиссии и сопровождалось повторными эпизодами фебрильной нейтропении (терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия), развитием вероятного инвазивного кандидоза легких

(терапия каспифунгином), длительными периодами панцитопении с потребностью во множественных трансфузиях эритроцитарной взвеси и тромбоконцентрата (рис. 2).

По результатам проведенного обследования в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ в июне 2018 г. верифицированный в дебюте диагноз был полностью подтвержден. Молекулярный статус также был оценен повторно (подтверждено наличие мутации FLT3-ITD). Учитывая рефрактерное течение ОМЛ, а также необходимость продолжения лечения сохраняющихся клинических проявлений инвазивного микоза легких, пациентке начата терапия второй линии гилтеритинибом (120 мг внутрь 1 раз в сутки).

На этапе начала терапии гилтеритинибом в костном мозге определялось 61,2 % бластных клеток, в периферической крови — анемия III степени, тромбоцитопения IV степени, нейтропения IV степени (концентрация гемоглобина — $74 \text{ г}/\text{л}$, тромбоциты — $15 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов [АЧН] — $0,3 \times 10^9/\text{л}$) с частотой трансфузий эритроцитарной взвеси 1 доза в 6–7 дней и тромбоконцентрата 1 доза в 3–4 дня. В клинической картине преобладали проявления анемического, геморрагического и интоксикационного синдромов, а также нарушение менструального цикла с развитием дисфункционального маточного кровотечения на фоне планового гормонального гемостаза. В связи с усилением маточного кровотечения потребовалось увеличение дозы левоноргестрела + этинилэстрадиол до 4 таблеток в сутки с положительным эффектом. Однако на этом фоне развился токсический гепатит с повышением активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы III степени, в связи с чем терапия гилтеритинибом была прервана на 10 дней, в течение которых проводилась инфузионная, гепатопротективная терапия, постепенно снижена доза левоноргестрела + этинилэстрадиол. Прием гилтеритиниба

возобновлен с момента разрешения нежелательного явления до I степени.

В контрольной миелограмме на 29-й день 1-го курса приема гилтеритиниба отмечалось снижение числа бластных клеток более чем на 50 %, однако ремиссия не достигнута. В связи с этим доза гилтеритиниба на последующих этапах непрерывного лечения препаратом увеличена до 200 мг/сут. Повышение дозы не сопровождалось развитием осложнений, уровень аминотрансфераз соответствовал нормальным значениям. К 43-му дню приема гилтеритиниба наблюдалось значительное гематологическое улучшение: уровень гемоглобина составил 99,9 г/л (анемия I степени), тромбоцитов — 23×10^9 /л (тромбоцитопения I степени), достигнута независимость от трансфузий компонентов крови. Несмотря на сохраняющуюся нейтропению III–IV степени, дальнейшее лечение пациентка продолжила амбулаторно. На 56-й день приема препарата при отсутствии ремиссии наблюдалось дальнейшее снижение числа бластных клеток в костном мозге (7,6 %). Пациентка продолжила прием препарата.

В течение всего периода терапии проводился поиск потенциального донора для выполнения аллотГСК. Полностью HLA-совместимые доноры в российском и международном регистрах отсутствовали, в связи с чем было принято решение о проведении аллотГСК от родственного гаплоидентичного донора (брата). Донор-специфических HLA-антител не выявлено. Терапия гилтеритинибом прервана за неделю до начала режима кондиционирования. Учитывая наличие 8 % бластных клеток в костном мозге, проведена предварительная циторедукция в режиме FLAMSA-RIC с последующим режимом кондиционирования FluBu8, модифицированным на Flu/MeI, в связи с развитием судорожного синдрома после приема 1-й дозы бусульфана. Инфузия ГСК $8,17 \times 10^6$ /кг клеток CD34+ выполнена без осложнений. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась циклофосфамидом со дня +3, циклоспорином А и микофенолата мофетилем со дня +4. В контрольной миелограмме на 28-й день после аллотГСК зафиксировано достижение первой полной МОБ-отрицательной (уровень *WT1* 36×10^4 копий *ABL*) ремиссии ОМЛ с определяемым 100%-м донорским химеризмом. После купирования проявлений острой РТПХ кожи II степени и печени I степени на фоне терапии глюкокортикоидными препаратами, подтверждения наличия признаков приживления трансплантата и сохранения полной ремиссии со дня +65 возобновлен постоянный прием гилтеритиниба в дозе 120 мг/сут.

Поддерживающая терапия гилтеритинибом в течение 3 лет не сопровождалась проявлениями гематологической и негематологической токсичности. В июле 2020 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с минимальными клиническими проявлениями, не потребовавшими перерыва в таргетной терапии. При контрольном обследовании в мае 2022 г. подтверждено сохранение полной МОБ-отрицательной ремиссии и 100%-го донорского химеризма. Длительность ремиссии ко времени подготовки статьи составила 3,5 года.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка П.Л.Н., 59 лет. С июня 2018 г. наблюдалась амбулаторно с диагнозом: миелодиспластический синдром с мультилинейной дисплазией, группа низкого риска по шкале IPSS-R. Стандартное кариотипирование, FISH и ПЦР-исследования не выявили никаких генетических aberrаций. Поскольку уровень эндогенного эритропоэтина был ниже 500 МЕ/мл, в течение года пациентке проводилась терапия эритропоэз-стимулирующими препаратами. При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. в клиническом анализе крови выявлены лейкоцитоз (130×10^9 /л), 9 % бластных клеток, снижение концентрации гемоглобина (80,1 г/л) и числа тромбоцитов (78×10^9 /л). Трансформация в ОМЛ подтверждена наличием в миелограмме 30,6 % бластных клеток на фоне выраженной трехростковой дисплазии, результатами цитохимического анализа (MPO — 0 %, PAS-реакция на гликоген — 48 %, диффузная) и экспрессией миелоидных маркеров при иммунофенотипировании (SSC^{low}CD45^{dim}CD34+CD38+CD117+CD13+CD33+CD123+CD15–CD7–CD19–HLA-DR+MPO–). При повторном цитогенетическом и FISH-исследованиях структурных генетических нарушений также не обнаружено. Молекулярно-генетическое исследование показало наличие мутации FLT3-ITD с аллельной нагрузкой 0,48. Кроме того, при анализе ликвора у пациентки диагностирован нейролейкоз (цитоз — 57 клеток в 1 мкл спинномозговой жидкости, бластные клетки — 60 %).

В течение 3 дней пациентке проводилась циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом в дозе 50 мг/м², начато интратекальное введение метотрексата 15 мг, цитарабина 40 мг, дексаметазона 4 мг каждые 3 дня. При мультиспиральной КТ (МСКТ) 4 зон с внутривенным контрастированием выявлено два образования в правой почке (рис. 3). Необходимая для исключения второй опухоли или подтверждения миелоидного генеза образования биопсия правой почки была сопряжена с высоким риском геморрагических и инфекционных осложнений, поэтому не выполнялась.

Сопутствующая патология включала гипертоническую болезнь 2-й стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 2, синусовую тахикардию, синдром укорочения PQ, аутоиммунный тиреоидит, зутиреоз на фоне заместительной терапии левотироксидом, идиопатический несахарный диабет.

В качестве индукционной проведена терапия по схеме «7+3» + мидостаурин с эффектом. Достигнуты нормализация состава костного мозга, неполное восстановление уровня тромбоцитов, МОБ-отрицательный статус по данным проточной цитофлуориметрии и санация спинномозговой жидкости. По данным выполненной после курса индукции позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой при редукции размеров образований в правой почке суммарно на 84,4 % сохранялась их значительная метаболическая активность (рис. 4, А). Терапия сопровождалась длительным периодом панцитопении с восстановлением гемопоэза лишь к 41-му дню после начала курса, массивным геморрагическим синдромом. В течение 3 нед. паци-



Рис. 3. Мультиспиральная КТ органов брюшной полости. В верхней трети правой почки визуализируются два субкапсулярных образования (стрелки). Первое, вдоль латеральной поверхности, без четких контуров, нарушающее кортикомедуллярную дифференцировку, размером около 27 × 30 мм, с паранефральной реакцией жировой клетчатки в виде отека. Образование неоднородно накапливает контрастное вещество, на 5-й минуте сканирования гиподенсно по отношению к остальной паренхиме. Второе, вдоль медиальной поверхности, размером 36 × 37 мм. Паранефральная клетчатка также выражено отечна

Fig. 3. Abdominal multislice CT. Two subcapsular lesions (arrows) in the upper third of the right kidney. The one along the lateral surface, about 27 mm × 30 mm, is not clearly outlined, disrupts corticomedullary differentiation, and shows edema-like perinephric reaction of fat tissue. Inhomogeneous contrast uptake reveals hypodense relative to the rest of parenchyma at minute 5 of scanning. The second lesion along medial surface, 36 mm × 37 mm, also shows edema-like perinephric tissue

ентка находилась в отделении гематологической реанимации в связи с развитием на фоне агранулоцитоза микробиологически не идентифицированного сепсиса с гематогенными отсевами, двусторонней полисегментарной пневмонией и признаками дыхательной недостаточности I–II степени. Кроме того, отмечались клинические проявления белково-энергетической недостаточности и отека. Проводилась комбинированная антибактериальная терапия тигециклином, фосфомицином и полимиксином В. После разрешения бактериальных осложнений и восстановления гемопоэза пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в легкой форме.

Учитывая тяжесть перенесенных осложнений после курса «7+3» + мидостаурин в стандартных дозах, достижение МОБ-отрицательного статуса, высокий риск ухудшения соматического состояния при проведении интенсивных режимов терапии и необходимость максимально эффективного воздействия на экстрамедуллярное опухолевое образование в правой почке, следующий курс противоопухолевого лечения проводился по схеме азацитидин + венетоклакс + гилтеритиниб (азацитидин в дозе 75 мг/м² подкожно в течение первых 7 дней, венетоклакс 400 мг в 1–14-й день, гилтеритиниб 120 мг непрерывно). Лечение не сопровождалось клинически значимыми проявлениями гематологической токсичности и инфекционными осложнениями. В рамках проявлений негематологической токсичности зафиксировано увеличение интервала QTc до 507 мс (III степени по STCAE 5.0). Изменения трактовались как гилтеритиниб-ассоциированные нарушения реполяризации миокарда. Прием препарата был приостановлен из-за риска развития фатальных нарушений сердечного ритма согласно актуальным руководящим правилам [18] и возобновлен через 2 дня после снижения тяжести нежелательного явления до I степени.

При обследовании после окончания курса подтверждено сохранение уровня костномозгового ответа и отмечено достижение ПЭТ-отрицательного статуса в зоне экстрамедуллярного опухолевого

образования в правой почке (рис. 4, Б). Учитывая глубину достигнутого ответа, значительное улучшение соматического статуса, неблагоприятную прогностическую группу риска, рассмотрена возможность выполнения аллотГСК. В национальном регистре был найден неродственный полностью совместимый потенциальный донор, однако при обследовании у пациентки впервые был выявлен острый гепатит В (Hbсor IgM+, HBEAg+, ПЦР 1,3 × 10⁹ МЕ HBV/мл), сопровождавшийся цитолитическим синдромом III степени. Прием гилтеритиниба был прерван, аллотГСК отложена, начата противовирусная терапия энтекавиром. Через 1 мес. противовирусной терапии по разрешению цитолиза до I степени и снижения вирусной нагрузки в 2 раза, учитывая крайне высокий риск утраты достигнутой ремиссии, возобновлена терапия гилтеритинибом в монорежиме (120 мг/сут). В течение следующих 3 мес. терапии гилтеритинибом амбулаторно осложнений не отмечено. Активность аминотрансфераз продолжала снижаться, уровень вирусной нагрузки уменьшился до 1,1 × 10² МЕ HBV/мл, сохранялась полная ремиссия с МОБ-отрицательным статусом по данным ПЭТ. Терапия гилтеритинибом продолжена, аллотГСК планируется после достижения ПЦР-отрицательной фазы гепатита В.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка К.Л.Н., 82 года. В марте 2019 г. отметила появление слабости, потливости, субфебрилитета. Впервые выявлены изменения в гемограмме (гемоглобин — 105 г/л, тромбоциты — 92 × 10⁹/л, лейкоциты — 84,6 × 10⁹/л, бластные клетки — 95 %), в связи с чем госпитализирована в отделение гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Исследование аспирата костного мозга подтвердило диагноз ОМЛ (90 % бластных клеток в миелограмме, MPO 100 %, PAS 15 %, aberrantный фенотип SSC^{low}CD45^{dim}CD34-CD13+CD33+CD11c+MPO+ с коэкспрессией CD56). При цитогенетическом исследовании определен нормальный кариотип (46,XX[20]). Молекулярно-

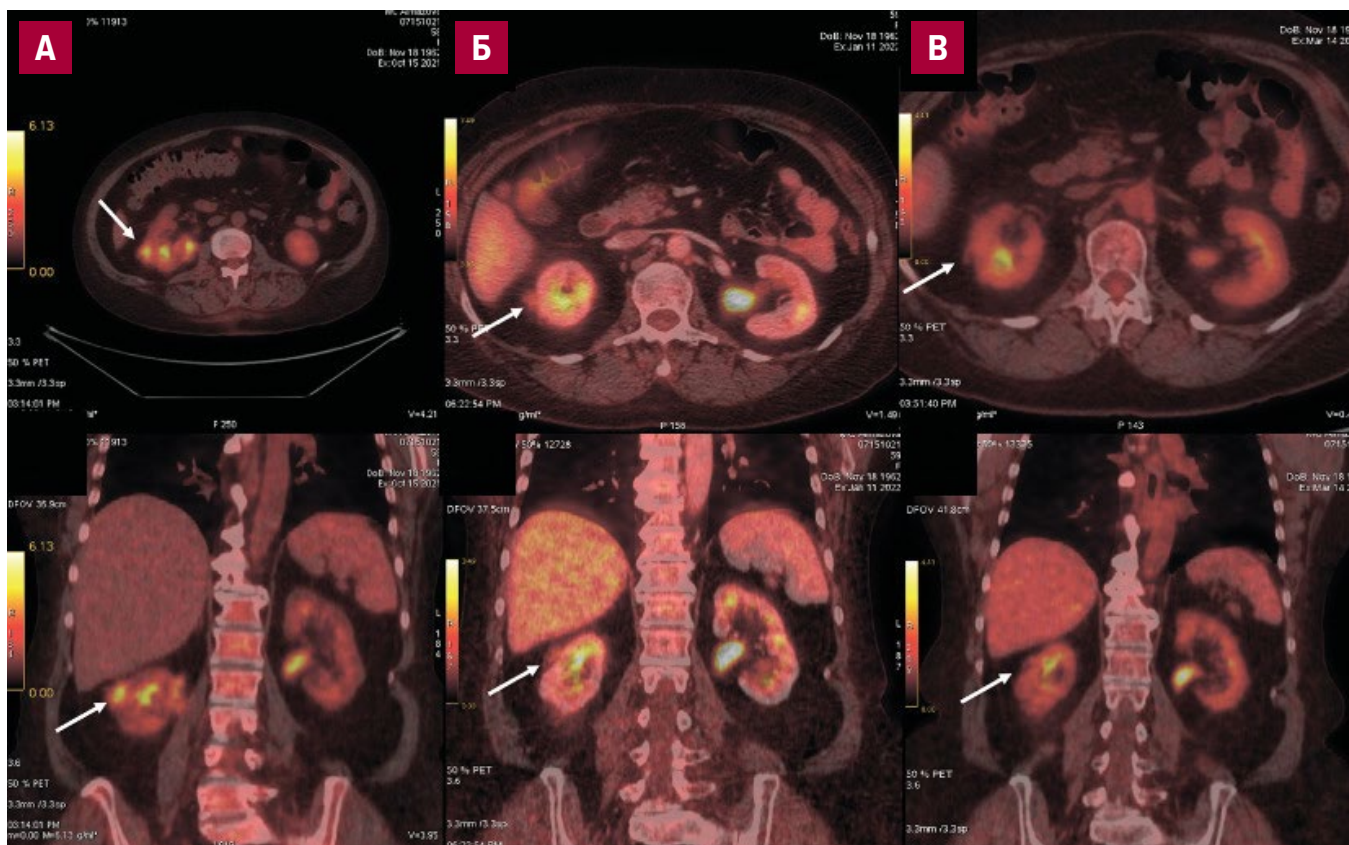


Рис. 4. Результаты ПЭТ-КТ у пациентки с рефрактерным течением ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* после различных циклов лекарственной противоопухолевой терапии (верхний ряд — аксиальная проекция, нижний ряд — коронарная проекция):

А — после цикла терапии в режиме «7+3» + мидостаурин. В правой почке субкапсулярно определяются два метаболически активных образования с неровными нечеткими контурами: по медиальной поверхности (тесно прилежит к большой поясничной мышце) размером 22 × 12 мм, SUVlbm max 5,29; по латеральной поверхности размером 25 × 19 мм, SUVlbm max 5,08; Б — после лечения по схеме азациитидин + венетоклак + гилтеритиниб. В правой почке сохраняется субкапсулярное образование с неровными нечеткими контурами по латеральной поверхности размером 12 × 11 мм со снижением метаболической активности до фонового уровня. Ранее визуализируемое метаболически активное образование, расположенное по медиальной поверхности, убедительно не определяется, аккумуляция радиофармпрепарата отсутствует; В — на фоне непрерывной поддерживающей терапии гилтеритинибом: накопление радиофармпрепарата отсутствует

Fig. 4. PET/CT results in a female patient with refractory AML and *FLT3* mutation after different cycles of drug chemotherapy (upper row — axial view, bottom row — coronal view):

А — after “7+3” + midostaurin cycle. Two subcapsular metabolically active lesions with uneven and blurred contours in the right kidney: one along medial surface (with close contact to psoas major muscle), 22 mm × 12 mm, SUVlbm max 5.29; the other along lateral surface, 25 mm × 19 mm, SUVlbm max 5.08; Б — after azacitidine + venetoclax + gilteritinib therapy. In the right kidney, the subcapsular lesion, 12 mm × 11 mm, with uneven and blurred contours remains along lateral surface and shows metabolic activity declining to background level. Absence of previously visible metabolically active lesion along medial surface, no radiopharmaceutical uptake; В — no radiopharmaceutical uptake on continuous maintenance gilteritinib therapy

генетическое исследование выявило мутации NPM1A (335,3 %) и FLT3-ITD (аллельная нагрузка 0,9).

Сопутствующая патология у пациентки была представлена гипертонической болезнью 3-й стадии, риск 4, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением I степени.

После проведения в течение 2 дней циторедукции гидроксикарбамидом в дозе 50 мг/м² в сутки на фоне инфузионной и антигиперурикемической терапии и при снижении числа лейкоцитов до 15 × 10⁹/л начато лечение комбинацией азациитидин + венетоклак. В перерыве после 1-го курса азациитидина + венетоклак кроме гематологической токсичности отмечалось также развитие фебрильной нейтропении, разрешившейся на фоне терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия (имипенем + циластатин, амикацин). На 34-й день от даты начала индукционного цикла достигнута 1-я полная МОБ-положительная ремиссия (гемоглобин — 101 г/л, тромбоциты — 145 × 10⁹/л, АЧН — 4,4 × 10⁹/л,

бластные клетки в миелограмме — 2,3 %, FLT3-ITD не определяется, NPM1A — 179,6 %). Следующие 2 курса проводились в амбулаторном режиме (дневном стационаре) без потребности в гемотрансфузиях и антибактериальной терапии. В дальнейшем, в связи с появлением и затяжным характером нейтропении, а также тромбоцитопении на фоне сохранения МОБ-положительной ремиссии (рис. 5), прием венетоклакса был сокращен до 21 дня, снижена доза азациитидина. Несмотря на предпринятое сокращение объема терапии, панцитопения углублялась в динамике, что, вероятно, было связано с отсутствием молекулярной ремиссии (NPM1A 0,1 % с нарастанием до 40,8 %).

При обследовании после 7-го курса азациитидина в комбинации с венетоклаксом констатировано развитие рецидива ОМЛ. В миелограмме: 27,8 % бластных клеток, 128 % NPM1A, выявлена мутация FLT3-ITD. Поскольку пациентка не была кандидатом для проведения интенсивной терапии, начато лечение гилтеритинибом в дозе 120 мг/сут. Перед началом терапии концентрация ге-

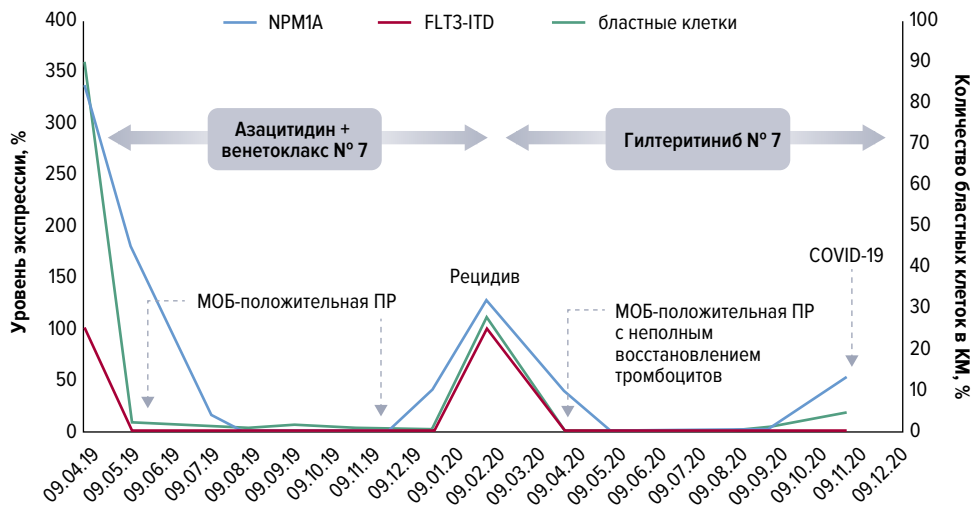


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 3. Эффективность терапии, динамика минимальной остаточной болезни

КМ — костный мозг; МОБ — минимальная остаточная болезнь; ПР — полная ремиссия.

Fig. 5. Case report No. 3. Therapy efficacy and the course of minimal residual disease

KM — bone marrow; МОБ — minimal residual disease; ПР — complete remission.

моглобина составила 85 г/л, тромбоциты — 20×10^9 /л, АЧН — $0,96 \times 10^9$ /л. В течение 1-го курса терапии отмечалось развитие энтеропатии II степени, эпизода фебрильной нейтропении. При оценке заболевания после 1-го курса число бластных клеток в костном мозге снизилось до 0,2 %, показатели клинического анализа крови (гемоглобин — 96,2 г/л, тромбоциты — 20×10^9 /л, лейкоциты — $6,9 \times 10^9$ /л, АЧН — $6,14 \times 10^9$ /л) свидетельствовали о достижении полной ремиссии с неполным восстановлением числа тромбоцитов. 2-й курс терапии осложнился развитием серьезных инфекций (сепсиса, госпитальной многоочаговой пневмонии, острого почечного повреждения 2-й стадии по KDIGO, язвенно-эрозивного некротического сигмоидита, проктита, ассоциированного с *Ps. aeruginosae*, *Ent. faecium*), потребовавших кратковременного перерыва в терапии и стационарного лечения. К 4-му курсу отмечалось улучшение состояния больной, снижение трансфузионной зависимости: трансфузия эритроцитарной взвеси требовалась 1 раз в 25 дней, аферезного тромбоконцентрата — 1 раз в 10–14 дней. После 7-го цикла терапии в ноябре 2020 г. пациентка была госпитализирована в тяжелом состоянии в инфекционное отделение с лихорадкой, одышкой, нарастающей слабостью. По данным МСКТ органов грудной клетки выявлено 55 % поражения легких по типу «матового стекла». ПЦР-тест на SARS-CoV-2 подтвердил наличие у пациентки новой коронавирусной инфекции. К сожалению, пациентка умерла через 2 нед. из-за респираторных осложнений без явных признаков прогрессирования ОМЛ. На протяжении лечения не сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с применением ингибитора FLT3, лабораторных признаков нарушения функции печени, интервал QT не удлинялся. Важно указать, что одновременный прием гилтеритиниба с препаратами — ингибиторами СYP3A (азолами) не сопровождался развитием каких-либо клинических или лабораторных побочных эффектов и не требовал отмены препарата либо коррекции его дозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с р/р ОМЛ имеют ограниченные возможности лечения и часто нуждаются в высокодозных

режимах терапии «спасения». Однако проведение интенсивных режимов сопряжено с высоким риском развития тяжелых осложнений и зачастую невозможно у пациентов с активным инфекционным процессом, тяжелой сопутствующей патологией и пожилого возраста. В последние годы для терапии ОМЛ стали доступными несколько новых противоопухолевых агентов, в т. ч. таргетных, направленных на специфические мутации (такие, как FLT3).

Гилтеритиниб, ингибитор FLT3 и AXL I типа, был одобрен FDA, EMA и зарегистрирован в РФ для монотерапии у взрослых пациентов с р/р ОМЛ с мутацией в гене FLT3 [12, 19].

В нерандомизированном исследовании I–II фазы гилтеритиниб продемонстрировал удовлетворительную переносимость. Доза 120 мг/сут была признана оптимальной как наиболее сбалансированная по эффекту ингибирования FLT3 и безопасности с возможностью корректировать дозы препарата без ущерба для его эффективности и безопасности [20].

В регистрационном рандомизированном исследовании III фазы ADMIRAL, включавшем 371 пациента с р/р ОМЛ с мутацией в гене FLT3, сравнивалась эффективность монотерапии гилтеритинибом с режимами химиотерапии «спасения». По результатам исследования гилтеритиниб продемонстрировал значительно более высокую частоту полного ответа (34 vs 15 %), увеличение медианы ОБ (9,3 vs 5,6 мес.) и частоты выполнения аллотГГСК (25 vs 15,3 %) [21].

Кроме того, исследование ADMIRAL подтвердило эффективность гилтеритиниба у пациентов, ранее получавших ингибиторы тирозинкиназы (ИТК; мидостаурин или сорафениб). Фактически частота полного ответа была одинаковой у пациентов, получавших или не получавших ИТК (48 и 55 % соответственно). Эти показатели были выше, чем в контрольной группе (21 и 22 % соответственно). Кроме того, у пациентов, предварительно получавших ИТК, медиана ОБ была выше в группе гилтеритиниба по сравнению с контрольной группой (6,5 и 4,7 мес. соответственно) [22].

Данные по безопасности у 522 пациентов, получавших гилтеритиниб (анализ объединенной популяции по безопасности), показали, что частота нежелательных явлений III степени и выше, связанных с приемом препарата, составила 60,2 и 52,3 % в группах

гилтеритиниба и химиотерапии соответственно. Наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме гилтеритиниба были повышение уровня креатинфосфокиназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в крови, диарея, утомляемость и тошнота [23].

Представленные результаты клинических исследований согласуются с данными, полученными нами в клинической практике. Фактически монотерапия гилтеритинибом при р/р ОМЛ позволила улучшить клинический статус у всех больных независимо от возраста и сопутствующих заболеваний. В ряде случаев была достигнута независимость от трансфузий тромбоконцентрата и/или эритроцитарной взвеси. Кроме того, гилтеритиниб обладает приемлемой и контролируемой токсичностью, в т. ч. у пациентов, которым ранее проводилась терапия мидостаурином.

Для пациентов пожилого возраста и со многими сопутствующими заболеваниями хорошая управляемость и низкая токсичность гилтеритиниба обеспечивают оптимальное терапевтическое решение. В представленном наблюдении № 3 (женщина 82 лет) гилтеритиниб оказался эффективным и хорошо переносимым препаратом, который также можно применять в сочетании с препаратами сопроводительной терапии. Кроме того, гилтеритиниб как препарат для приема внутрь может безопасно использоваться в амбулаторных условиях, что позволяет избежать госпитализаций, которые могут быть связаны с дополнительным риском вирусных и других инфекций. К тому же снижаются риски и затраты, связанные со стационарным лечением, и значительно улучшается качество жизни пациентов. По нашему опыту, как минимум начиная с 29-го дня приема гилтеритиниба пациенты в основном получают препарат амбулаторно. Все три представленных пациента перенесли новую коронавирусную инфекцию. Тяжелая форма острого респираторного синдрома с летальным исходом отмечена только у пациентки 82 лет.

По мнению A.J. Wilson и соавт., гилтеритиниб можно рассматривать как вариант лечения пациентов с впервые выявленным ОМЛ с мутацией FLT3 и тяжелой формой COVID-19, у которых длительный период панцитопении, вызванной противоопухолевой терапией, может неблагоприятно повлиять на исход [24].

У 4 из 11 пациентов (в т. ч. в описанном наблюдении № 1), получавших гилтеритиниб, доза препарата была увеличена до 200 мг/сут без развития каких-либо осложнений. По данным K. Tzogani и соавт., при анализе безопасности в объединенной когорте частота развития дифференцировочного синдрома, обусловленного быстрой пролиферацией и дифференцировкой клеток миелоидного ряда, при приеме гилтеритиниба составляла не более 3 % [23]. В нашей группе пациентов клинико-лабораторные проявления синдрома дифференцировки наблюдались у 1 из 11 пациентов в виде нарастания лейкоцитоза и папулезной сыпи (при гистологическом исследовании биоптата кожи в дальнейшем верифицирован острый фебрильный нейтрофильный дерматоз). На фоне временной (5 дней) отмены препарата и проведения терапии метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг отмечалось быстрое разрешение перечисленных выше симптомов.

Гилтеритиниб также показал свою эффективность при наличии экстрамедуллярного заболевания. У нашей 59-летней пациентки после курса, содержащего гилтеритиниб, отсутствовали признаки накопления радиофармпрепарата в области почек. Достигнутая ПЭТ-отрицательная ремиссия сохраняется на фоне продолжающейся терапии гилтеритинибом в монорежиме. M. Vocchia и соавт. в 2022 г. представили описание FLT3-позитивного рецидива ОМЛ у пациента 76 лет, у которого наблюдалось быстрое нарастание массивного экстрамедуллярного опухолевого образования в подчелюстной области и боковой поверхности шеи с прогрессирующей инспираторной одышкой и дисфагией. У пациента достигнута полная регрессия экстрамедуллярных опухолевых поражений через 4 мес. после начала терапии гилтеритинибом [25].

Основное преимущество гилтеритиниба заключается в достижении эффекта при незначительной токсичности в группе пациентов, которым в последующем планируется выполнение аллоТГСК. Из 11 пациентов, получавших гилтеритиниб в нашем центре, у 5 (45,5 %) достигнута полная ремиссия/полная ремиссия с неполным восстановлением показателей периферической крови и у 4 (36,4 %) — значимое снижение числа бластных клеток в костном мозге (< 10 %), что на фоне улучшения соматического статуса и отсутствия активного инфекционного процесса позволило выполнить аллоТГСК 6 (55 %) больным. Гилтеритиниб также может быть эффективным у пациентов после аллоТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных клинических исследований и данные реальной клинической практики позволяют считать терапию гилтеритинибом в монорежиме новой эффективной и хорошо переносимой опцией с управляемыми побочными эффектами у пациентов с FLT3-позитивным р/р ОМЛ, в т. ч. пожилого возраста и со многими сопутствующими заболеваниями. Благодаря форме для приема внутрь гилтеритиниб вполне можно применять и в амбулаторных условиях, что снижает риски и затраты, связанные с госпитализацией. Кроме того, гилтеритиниб может служить действенным терапевтическим вариантом для перехода к этапу аллоТГСК. Проведение дальнейших исследований по использованию гилтеритиниба в комбинации с интенсивной химиотерапией или азацитидином, атезолизумабом, венетоклаксом, вероятно, позволит улучшить результаты лечения ОМЛ с мутацией в гене FLT3 [12, 26–28].

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова.

Сбор данных: А.А. Шатилова, И.Е. Прокопьев, И.Г. Будаева, А.В. Петров, Т.В. Читанава, Д.В. Моторин, Е.Н. Точеная, А.И. Решетова, С.В. Ефремова, Е.К. Антонов, В.В. Иванов.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова.

Подготовка рукописи: А.А. Шатилова, И.Е. Прокопьев, Л.Л. Гиршова.

Проведение и предоставление результатов исследований: Ю.В. Миролубова, К.В. Богданов, Т.С. Никулина, А.В. Петухов, Д.В. Рыжкова.

Окончательное одобрение рукописи: Л.Л. Гиршова, Е.Г. Ломаиа.

Административная поддержка: Ю.А. Алексеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70–87. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.005.
- American Cancer Society. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia (AML). Available from: <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html>. (accessed 30.09.2022).
- Loewen B, Rowe JM. Introduction to the review series on advances in acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2016;127(1):1. doi: 10.1182/blood-2015-10-662684.
- Fathi AT, Chen YB. The role of FLT3 inhibitors in the treatment of FLT3-mutated acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2017;98(4):330–6. doi: 10.1111/ejh.12841.
- Kazi JU, Ronnstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1433–66. doi: 10.1152/physrev.00029.2018.
- Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 1996;10(12):1911–8.
- Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012;366(12):1079–89. doi: 10.1056/NEJMoa1112304.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia.* 2005;19(8):1345–9. doi: 10.1038/sj.leu.2403838.
- Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2008;111(5):2776–84. doi: 10.1182/blood-2007-08-109090.
- Choi EJ, Lee JH, Lee JH, et al. Comparison of anthracyclines used for induction chemotherapy in patients with FLT3-ITD-mutated acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2018;68:51–6. doi: 10.1016/j.leukres.2018.03.006.
- Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation

for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):735–41. doi: 10.1200/JCO.2011.36.9868.

12. Chew S, Mackey MC, Jabbour E. Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720930614. doi: 10.1177/2040620720930614.

13. 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.

14. Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, Daver N. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719827310. doi: 10.1177/2040620719827310.

15. 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.

16. Ueno Y, Kaneko N, Saito R, et al. ASP2215, a novel FLT3/AXL inhibitor: Preclinical evaluation in combination with cytarabine and anthracycline in acute myeloid leukemia (AML). *J Clin Oncol.* 2014;32(15_suppl):7070. doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.7070.

17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf. (accessed 20.06.2022).

18. Коспата® (инструкция по медицинскому применению). Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2021/11/24/1475865/fab432db-24de-4e64-89bb-170602489d9f.pdf>. Ссылка активна на 30.09.2022.

[Xospata® (package insert). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2021/11/24/1475865/fab432db-24de-4e64-89bb-170602489d9f.pdf>. Accessed 30.09.2022. (In Russ)]

19. Pulte ED, Norsworthy KJ, Wang Y, et al. FDA approval summary: gilteritinib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Clin Cancer Res.* 2021;27(13):3515–21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4271.

20. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1061–75. doi: 10.1016/S1473-0456(17)30416-3.

21. Perl AE, Altman JK, Cortes J, et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e711 [published correction]. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):e335 [published correction]. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):e293 [published correction].

22. Perl AE, Hosono N, Montesinos P, et al. Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib. *Blood Cancer J.* 2022;12(5):84. doi: 10.1038/s41408-022-00677-7.

23. Tzoganis K, Roshol H, Olsen HH, et al. The European Medicines Agency Review of Gilteritinib (Xospata) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an FLT3 Mutation. *Oncologist.* 2020;25(7):e1070–e1076. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0976.

24. Wilson AJ, O'niions J, Subhan M. Successful remission induction therapy with gilteritinib in a patient with de novo FLT3-mutated acute myeloid leukaemia and severe COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190(4):e189–e191. doi: 10.1111/bjh.16962.

25. Bocchia M, Carella AM, Mule A, et al. Therapeutic Management of Patients with FLT3 + Acute Myeloid Leukemia: Case Reports and Focus on Gilteritinib Monotherapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:393–407. doi: 10.2147/PGPM.S346688.

26. Gilteritinib Plus Azacitidine Combination Shows Promise in Newly Diagnosed FLT3-Mutated AML. *Oncologist.* 2021;26(Suppl 1):S10. doi: 10.1002/onco.13652.

27. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3 Trial of Gilteritinib Plus Azacitidine Vs Azacitidine for Newly Diagnosed FLT3mut+ AML Ineligible for Intensive Chemotherapy. *Blood.* 2022;27;140(17):1845–57. doi: 10.1182/blood.2021014586.

28. Short NJ, DiNardo CD, Daver N, et al. A Triplet Combination of Azacitidine, Venetoclax and Gilteritinib for Patients with FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia: Results from a Phase I/II Study. *Blood.* 2021;138(Suppl 1):696. doi: 10.1182/blood-2021-153571.