Клиническая онкогематология. 2026;19(4):434–42

Clinical oncohematology. 2026;19(4):434–42

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-434-442

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-434-442

Гилтеритиниб в терапии впервые диагностированного *FLT3* -позитивного варианта острого миелоидного лейкоза: от биологии к клинической практике (опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба)

***Д.А. Манаенков*[1], *Н.А. Фалалеева*[1,2], *В.А. Шуваев*[1,2,3], *А.В. Поденок*[1], *А.В. Жердева*[4], *Е.Н. Бабич*[5]**

[1] Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036

[2] Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ», тер. Студгородок, д. 1, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249039

[3] ФГАОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

[4] ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», ул. Вишневского, д. 1, Калуга, Российская Федерация, 248007

[5] БУ ХМАО Югры «Окружная клиническая больница», ул. Калинина, д. 40, Ханты-Мансийск, Российская Федерация, 628011

Gilteritinib for Newly Diagnosed *FLT3*-Mutated Acute Myeloid Leukemia: from Biology to Clinical Practice (Experience of the AF Tsyb Medical Radiological Research Center)

***D.A. Manaenkov*[1], *N.A. Falaleeva*[1,2], *V.A. Shuvaev*[1,2,3], *A.V. Podenok*[1], *A.V. Zherdeva*[4], *E.N. Babich*[5]**

[1] AF Tsyb Medical Radiological Research Center, branch of the NMRC of Radiology, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036

[2] Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, branch of the MIFI National Research Nuclear University, 1 Studgorodok ter., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249039

[3] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

[4] Kaluga Regional Clinical Hospital, 1 Vishnevskogo ul., Kaluga, Russian Federation, 248007

[5] Yugry District Clinical Hospital, 40 Kalinina ul., Khanty-Mansiisk, Russian Federation, 628011

РЕФЕРАТ

Одними из наиболее распространенных молекулярно-генетических нарушений с неблагоприятным прогностическим значением при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) являются мутации в гене *FLT3*, преимущественно представленные типом *FLT3*-ITD. В последние годы в клиническую практику активно внедряются новые таргетные препараты — ингибиторы FLT3-тирозинкиназы, комбинация которых со стандартными режимами химиотерапии демонстрирует улучшение результатов лечения в данной когорте пациентов. В настоящей публикации представлены собственные клинические наблюдения и результаты лечения 3 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ с мутацией *FLT3*-ITD. Все пациенты получали индукционную терапию по схеме «7+3» в комбинации с гилтеритинибом с последующей консо-

ABSTRACT

Mutations in the *FLT3* gene, predominantly of the *FLT3*-ITD type, are ubiquitous molecular genetic abnormalities associated with unfavorable prognosis in acute myeloid leukemias (AML). In recent years, new FLT3-targeted inhibitors have been actively introduced into clinical practice; their combination with the standard chemotherapy regimens yields the improvement of treatment outcomes in this patient cohort. This paper reports the personal clinical experience and the outcomes of treating three patients with newly diagnosed AML and the *FLT3*-ITD mutation. All patients received “7+3” induction therapy combined with gilteritinib followed by high-dose cytarabine (HiDAC) and gilteritinib consolidation. Complete remission with incomplete peripheral blood recovery was achieved in all patients. In two patients, MRD negativity and eradication of the *FLT3* clone were reported,

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

лидацией высокодозным цитарабином (HiDAC) совместно с гилтеритинибом. Полная ремиссия с неполным восстановлением показателей периферической крови была достигнута у всех пациентов. У 2 больных зафиксирована МОБ-негативность и эрадикация *FLT3*-клона, что позволило выполнить трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), гаплоидентичную и от неродственного донора соответственно. У обоих пациентов сохраняется ремиссия и 100%-й донорский химеризм. У 3-го пациента, несмотря на достижение глубокого ответа, отсутствие доступного донора исключило возможность провести трансплантацию, что привело к раннему рецидиву заболевания. В 1 случае терапия осложнилась инфекционными процессами и развитием вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, успешно купированного назначением ингибитора Янус-киназ (руксолитиниб). Таким образом, интеграция гилтеритиниба в индукционные и консолидирующие режимы первой линии представляет собой эффективную стратегию лечения ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*, которая обеспечивает достижение глубокого (МОБ-отрицательного) ответа. Ключевым фактором долгосрочного контроля над заболеванием остается выполнение аллоТГСК в первой полной ремиссии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый миелоидный лейкоз, мутация в гене *FLT3*, гилтеритиниб, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Получено: 17 февраля 2026 г.
Принято в печать: 20 августа 2026 г.

Для переписки: Даниил Артурович Манаенков, ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская область, Российская Федерация, 249036; e-mail: manaenkov.00@inbox.ru

Для цитирования: Манаенков Д.А., Фалалеева Н.А., Шуваев В.А. и др. Гилтеритиниб в терапии впервые диагностированного FLT3-позитивного варианта острого миелоидного лейкоза: от биологии к клинической практике (опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба). Клиническая онкогематология. 2026;19(4):434–42. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-434-442.

which allowed to perform allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), haploidentical and from unrelated donor, respectively. Both patients sustain remission and 100 % donor chimerism. The third patient, despite his deep response, could not receive transplantation due to the lack of an available donor, which resulted in an early disease relapse. In one case, the treatment was complicated by infections and hemophagocytic lymphohistiocytosis, which had been successfully controlled by Janus kinase inhibitor (ruxolitinib). Thus, the integration of gilteritinib into the first-line induction and consolidation regimens can be regarded as an effective strategy for the treatment of AML with *FLT3* mutation, as it provides deep (MRD-negative) response. The key factor in the long-term control of the disease is allo-HSCT during the first complete remission.

KEYWORDS: acute myeloid leukemia, mutation in the *FLT3* gene, gilteritinib, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Received: February 17, 2026
Accepted: August 20, 2026

For correspondence: Daniil Arturovich Manaenkov, 4 Koroleva ul., Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation, 249036; e-mail: manaenkov.00@inbox.ru

For citation: Manaenkov D.A., Falaleeva N.A., Shuvaev V.A., et al. Gilteritinib for Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia: from Biology to Clinical Practice (Experience of the AF Tsyb Medical Radiological Research Center). Clinical oncohematology. 2026;19(4):434–42. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-434-442.

ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенное по молекулярному профилю опухолевое заболевание гемопоэтической природы, для которого характерна высокая частота первичной резистентности и рецидивов даже в случае применения интенсивной индукционной химиотерапии. Медиана возраста при выявлении ОМЛ составляет более 65 лет, при этом у пожилых пациентов и лиц со значимой сопутствующей патологией долгосрочная выживаемость по-прежнему остается неудовлетворительной [1, 2]. Выделение прогностически значимых молекулярных маркеров, таких как мутации в гене *FLT3* (FMS-like tyrosine kinase 3), стало критически важным этапом для разработки персонализированной терапии.

Ген *FLT3* кодирует рецепторную тирозинкиназу (CD135), экспрессируемую на клетках-предшественницах миелоидного ряда. Его лиганд-независимая активация (вследствие внутренних тандемных дупликаций — ITD или точечных мутаций в тирозинкиназном домене — TKD) приводит к конститутивной активации сигнальных путей, что стимулирует пролиферацию, блокирует апоптоз и повышает выживаемость лейкемических клеток. Мутации в гене *FLT3* выявляются примерно у 25–30 % взрослых пациентов с впервые диагностированным ОМЛ. Чаще встречаются ITD-варианты (~ 20–25 %), тогда как TKD-мутации регистрируются реже (~ 5–10 %) в зависимости от исследуемой когорты [2, 3]. Наличие мутации *FLT3*-ITD связано с высоким риском развития раннего рецидива, меньшей продолжительностью полной ремиссии (ПР) и снижением общей выживаемости по сравнению с теми же показателями у

пациентов с диким типом гена *FLT3*. Клиническое значение мутаций типа TKD менее однозначно, тем не менее они также служат обоснованной мишенью для направленного таргетного воздействия [4].

Исторически терапия ОМЛ с мутациями в гене *FLT3* включала интенсивную индукционную химиотерапию (схема «7+3») с последующей консолидацией и, по возможности, проведением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Однако применение даже столь интенсивного терапевтического подхода не позволяло снизить высокую частоту рецидивов в данной когорте пациентов. Появление ингибиторов FLT3 и их комбинация с химиотерапевтическими режимами изменили лечебную стратегию при этом варианте ОМЛ [2, 3].

Первым представителем класса ингибиторов FLT3 стал мидостаурин — мультикиназный ингибитор, продемонстрировавший в ходе рандомизированного исследования III фазы (RATIFY) значимое увеличение общей выживаемости при его добавлении к стандартным курсам индукции и консолидации у пациентов с впервые выявленным *FLT3*-позитивным ОМЛ [3, 4]. Успех мидостаурина подтвердил клиническую значимость таргетного воздействия на рецептор FLT3 в первой линии терапии. Однако такие ограничения препарата, как низкая селективность и сохраняющийся высокий риск развития рецидивов, обусловили необходимость разработки более мощных и специфических ингибиторов следующего поколения.

Второе поколение ингибиторов FLT3 включает среди прочих квизартиниб и гилтеритиниб — селективный FLT3-ингибитор I типа, активный как в отношении мутации ITD, так и TKD (включая D835). В исследовании ADMIRAL использование гилтеритиниба в монотерапии при рецидивах и рефрактерном течении ОМЛ с мутациями в гене *FLT3* продемонстрировало значительное улучшение общей выживаемости по сравнению с терапией «спасения» [5]. Эти результаты послужили основанием для одобрения гилтеритиниба во второй линии терапии и для его дальнейшего изучения в первой линии.

Применение гилтеритиниба в первой линии терапии ОМЛ является перспективным ввиду его высокой селективности и активности в отношении мутированных форм гена *FLT3*, возможности увеличения частоты ремиссии и отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ) на ранних этапах лечения, а также возможного увеличения доли пациентов, направляемых на аллоТГСК. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие данные исследований ранних фаз (например, NCT03836209 [6]) по интеграции гилтеритиниба в индукционные, консолидирующие и поддерживающие режимы, его повсеместное внедрение в стандарты первой линии интенсивной терапии ОМЛ по-прежнему ограничено, в т. ч. сопоставимыми показателями выживаемости с мидостаурином в недавних исследованиях III фазы [7, 8]. К числу нерешенных вопросов относятся оптимизация режимов комбинирования гилтеритиниба с химиотерапевтическими или гипометилирующими агентами, выработка стратегии лечения пациентов, не являющихся кандидатами для интенсивной индукции, определение роли препарата в отношении последующей трансплантации, а также преодоление резистентности.

Таким образом, мутация в гене *FLT3* остается ключевым прогностическим и терапевтическим маркером при ОМЛ, а гилтеритиниб, доказавший свою эффективность во второй линии, демонстрирует значительный потенциал в рамках терапии впервые диагностированного ОМЛ. Необходимость проведения и анализа рандомизированных клинических исследований первой линии терапии с включением гилтеритиниба приобретает высокую актуальность, поскольку такая стратегия может изменить подходы к лечению больных ОМЛ с мутациями в гене *FLT3*.

Цель настоящего исследования — оценить эффективность и переносимость комбинации гилтеритиниба со стандартной химиотерапией в режимах индукции и консолидации у пациентов с впервые выявленным *FLT3*-позитивным вариантом ОМЛ в реальной клинической практике на основе серии собственных наблюдений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ включена группа из 3 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ и подтвержденной мутацией в гене *FLT3* (*FLT3*-ITD). В период с января по ноябрь 2025 г. пациенты получали стандартную химиотерапию в комбинации с гилтеритинибом в качестве первой линии в МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 37 лет. Считает себя больным с декабря 2024 г., когда впервые появилась немотивированная рвота и лимфаденопатия шейных узлов. В январе 2025 г. в связи с прогрессированием общей слабости, нарастанием анемического синдрома и лейкоцитоза пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. В гемограмме от февраля 2025 г. регистрировались анемия тяжелой степени (гемоглобин 68 г/л), гиперлейкоцитоз (221 × 10^9/л) с числом бластных клеток 82 %, тромбоцитопения (65 × 10^9/л). Для верификации диагноза и проведения специфической терапии пациент был направлен в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Миелограмма: гиперклеточный костный мозг с инфильтрацией бластными клетками до 82 %, морфологически соответствующими миеломонобластам. При иммунофенотипировании (ИФТ) аспирата костного мозга методом проточной цитометрии субстрат опухоли составил 86 % и был представлен клетками миелоидной природы со следующим фенотипом: CD117+, CD7+, CD13+, HLA-DR+, CD38+/low, CD123+/low, CD34–. Выявленный ИФТ-профиль соответствовал ОМЛ с коэкспрессией Т-линейного антигена CD7 при отсутствии экспрессии CD34. На основании полученных данных поставлен окончательный диагноз: острый миеломоноци-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 3)

Показатель	Пациент № 1	Пациент № 2	Пациент № 3
Пол	Мужской	Мужской	Женский
Возраст, лет	37	46	28
Лейкоциты в дебюте заболевания, ×10^9/л	221	158	80
Клеточность КМ	Гиперклеточный	Нормоклеточный	Нормоклеточный
Бластные клетки в КМ, %	86	94	68
Вариант по FAB-классификации	M4	M1	M4
Стандартное цитогенетическое исследование	Нормальный кариотип	Нормальный кариотип	Нормальный кариотип
Мутации в гене *NPM1*	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Мутации в гене *CEBPA*	Дикий тип	Дикий тип	Дикий тип
Мутации в гене *FLT3*	ITD	ITD	ITD
Сопутствующие аберрации по ELN-2022 [9]	Не обнаружены	Не обнаружены	Не обнаружены
Группа риска по ELN-2022 [9]	Промежуточный	Промежуточный	Промежуточный
Нейролейкоз	Нет	Нет	Нет

FAB — Франко-американо-британская классификация; ELN — Европейская сеть по изучению лейкозов; КМ — костный мозг.

Таблица 2. Результаты цитогенетического и молекулярно-генетического исследований (клиническое наблюдение № 1)

Метод/исследуемый маркер	Результат
Стандартное цитогенетическое исследование	Нормальный кариотип (46,XY)
t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*	Не обнаружена
inv(16)(p13.1;q22)/t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*	Не обнаружена
t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A*	Не обнаружена
t(6;9)(p23;q34.1)/*DEK::NUP214*	Не обнаружена
inv(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)*	Не обнаружена
t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*	Не обнаружена
t(v;11q23.3)/*KMT2A* (за исключением *KMT2A*-PTD)	Не обнаружена
Мутации в гене *NPM1*	Дикий тип
Мутации в гене *CEBPA*	Дикий тип
Мутации в гене *FLT3*	ITD

тарный лейкоз (вариант M4 по классификации FAB), гиперлейкоцитоз (221 × 10^9/л). Результаты молекулярно-генетического и цитогенетического исследований представлены в табл. 2.

Учитывая морфологические, цитохимические, иммунофенотипические и молекулярно-генетические особенности заболевания, а также молодой возраст пациента и удовлетворительный соматический статус без значимых сопутствующих заболеваний, было принято решение о проведении индукционной терапии по схеме «7+3» с добавлением гилтеритиниба в качестве FLT3-ингибитора в дозе 120 мг в сутки с 8-го по 21-й день курса. По данным контрольного обследования достигнута полная ремиссия с неполным восстановлением показателей крови (ПРн) и МОБ-позитивность. По данным контрольного обследования, выполненного после восстановления гемопоэза (29-й день цикла), у пациента констатировано достижение ПР. Оценка статуса МОБ проводилась методом проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на 29-й день цикла. Результаты исследований свидетельствовали о персистенции опухолевого клона — МОБ-положительный статус.

В рамках предтрансплантационного алгоритма выполнено высокоразрешающее HLA-типирование пациента и родственных доноров первой степени родства. Полностью совместимые, частично совместимые и гаплоидентичные доноры не выявлены. Дополнительный расширенный поиск в Федеральном регистре доноров костного мозга, а также в международной базе данных Всемирной ассоциации доноров (World Marrow Donor Association, WMDA) также не идентифицировал неродственных доноров, соответствующих критериям полной или частичной HLA-совместимости, необходимым для планирования аллоТГСК.

В последующем пациенту проведено три последовательных курса консолидирующей терапии по протоколу HiDAC с гилтеритинибом в дозе 120 мг в сутки с 8-го по 21-й день, что сопровождалось достижением МОБ-отрицательного статуса по данным высокочувствительной молекулярно-иммунологической оценки (проточной цитометрии и ПЦР-анализа). Учитывая отсутствие HLA-совместимого и альтернативного донора, невозможность выполнения аллоТГСК на этапе первой ремиссии, было принято решение о проведении поддерживающей терапии на основе гипометилирующего агента азацитидина в сочетании с венетоклаксом и гилтеритинибом. Применялся азацитидин в дозе 75 мг/м^2 в 1–5-й день курса, венетоклакс в сниженной дозе 100 мг в 1–28-й день в связи с антимикотической профилактикой вориконазолом, гилтеритиниб в дозе 120 мг ежедневно в 1–28-й день курса. На фоне терапии и в посткурсовой период значимых нежелательных явлений не наблюдалось, за исключением тромбоцитопении III степени тяжести по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (CTCAE 5.0) Во время проведения 2-го курса поддерживающей терапии, через 6,3 мес. после достижения ПР, был диагностирован ранний рецидив заболевания на основании наличия бластных клеток в периферической крови (13 %) и костном мозге (64 %). По результатам повторного молекулярного исследования вновь обнаружена мутация *FLT3*-ITD. В связи с этим инициирована интенсивная противорецидивная программа по схеме FLAG-Ida в комбинации с гилтеритинибом в дозе 80 мг с 8-го по 21-й день. Контрольное обследование после завершения курса подтвердило отсутствие эффекта от проводимой терапии, что потребовало перехода к паллиативно-сдерживающей схеме, включающей

Таблица 3. Результаты цитогенетического и молекулярно-генетического исследований (клиническое наблюдение № 2)

Метод/исследуемый маркер	Результат
Стандартное цитогенетическое исследование	Нормальный кариотип (46,XY)
t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*	Не обнаружена
inv(16)(p13.1;q22)/t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*	Не обнаружена
t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A*	Не обнаружена
t(6;9)(p23;q34.1)/*DEK::NUP214*	Не обнаружена
inv(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)*	Не обнаружена
t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*	Не обнаружена
t(v;11q23.3)/*KMT2A* (за исключением *KMT2A-PTD*)	Не обнаружена
Мутации в гене *NPM1*	Дикий тип
Мутации в гене *CEBPA*	Дикий тип
Мутации в гене *FLT3*	ITD

цитарабин в низких дозах в сочетании с сорафенибом. На фоне проводимого лечения, через 9,1 мес. после достижения ПР, пациент умер от прогрессирования заболевания.

Клиническое наблюдение 2

Пациент В., 46 лет, отметил начало заболевания с января 2025 г., когда впервые появились выраженная слабость, головокружение и эпизоды лихорадки. При обращении по месту жительства в клиническом анализе крови выявлены выраженный лейкоцитоз, высокий бластоз, анемия и тромбоцитопения. В дальнейшем пациент был госпитализирован в МРНЦ им. А.Ф. Цыба по неотложным показаниям ввиду прогрессирующего цитопенического синдрома. При поступлении отмечался гиперлейкоцитоз (158×10^9/л) с бластемией в периферической крови до 88 %, а также анемия и тромбоцитопения тяжелой степени, что свидетельствовало о высокопролиферативном характере течения заболевания.

По данным морфологического исследования пунктата костного мозга диагностирована тотальная бластная инфильтрация (93,4 % бластных клеток) на фоне нормоклеточности гемопоэтической ткани. Бластные клетки характеризовались средним размером, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлой или неправильной формой ядер с наличием 1–3 нуклеол. Цитоплазма базофильная, преимущественно без зернистости, однако в единичных клетках обнаруживались палочки Ауэра. Отмечалась резкая редукция гранулоцитарного ростка, клетки эритроидного ряда отсутствовали. Мегакариоцитарный росток был сохранен, но выявлялись признаки дисплазии мегакариоцитов. При цитохимическом исследовании бластных клеток регистрировалась положительная реакция на миелопероксидазу (в 6 % клеток) и липиды (в 17 % клеток), PAS-реакция была отрицательной, а реакция на неспецифическую эстеразу — слабоположительной без подавления фторидом натрия. При ИФТ аспирата костного мозга методом проточной цитометрии опухолевый субстрат составил 81,3 % всех ядросодержащих клеток. Бластные клетки характеризовались линейно-направленным миелоидным фенотипом: CD117+, CD7+, CD13+, HLA-DR+, CD38+/low, CD123+/low, CD34–. Выявленный профиль сочетал в себе коэкспрессию Т-линейного антигена CD7 при отсутствии экспрессии CD34. На основании комплексного анализа клинико-лабораторных данных, а также результатов морфологического, цитохимического и ИФТ-исследований был поставлен диагноз: острый миелобластный лейкоз без созревания (вариант М1 по классификации FAB), гиперлейкоцитоз (148×10^9/л). Пациенту выполнено комплексное цитогенетическое и молекулярно-генетическое обследование, результаты которого представлены в табл. 3.

В качестве индукционной терапии использовалась схема «7+3» в комбинации с таргетным ингибитором FLT3 второго поколения гилтеритинибом в дозе 120 мг с 8-го по 21-й день курса. Постиндукционный период осложнился развитием панцитопении IV степени, двусторонней полисегментарной пневмонии. При исследовании бронхоальвеолярного лаважа получен положительный результат теста на галактоманнановый антиген. Данный факт, несмотря на проводимую первичную профилактику вориконазолом, в совокупности с клинико-рентгенологической картиной позволил верифицировать состояние как вероятный инвазивный аспергиллез легких. В связи с этим была инициирована комбинированная противогрибковая терапия изавуконазолом в нагрузочной дозе 200 мг каждые 8 ч в течение первых 2 дней с последующим переходом на 200 мг 1 раз в сутки в сочетании с каспофунгином в дозе 50 мг/сут. К 14-му дню лечения отмечались выраженная положительная динамика клинико-рентгенологической картины и практически полный регресс инфильтративных изменений в легочной ткани.

По данным контрольного обследования после завершения курса индукционной терапии у пациента сохранялся остаточный бластоз в костном мозге на уровне 9 %, что свидетельствовало о персистенции опухолевого клона и резистентности к 1-му курсу химиотерапии. Был проведен 2-й курс интенсифицированной индукции по схеме HAI с гилтеритинибом в дозе 120 мг в сутки с 8-го по 21-й день. Лечение осложнилось развитием фебрильной нейтропении, что послужило основанием для проведения расширенного диагностического поиска. С целью выявить возможный очаг инфекции была выполнена мультиспиральная КТ (придаточные пазухи носа, органы грудной клетки и брюшной полости). Убедительных рентгенологических данных, свидетельствующих о наличии инфекционного процесса, не получено. Одновременно осуществлялась эмпирическая противоинфекционная терапия меропенемом по 2 г 3 раза в сутки и вориконазолом по 200 мг 2 раза в сутки. На момент обследования концентрация С-реактивного белка составляла 69 мг/л, тогда как уровень прокальцитонина не превышал 0,5 нг/мл. По результатам микробиологического исследования крови бактериального роста не выявлено. При цитоморфологическом исследовании костного мозга обнаружено значительное количество активированных макрофагов с признаками гемофагоцитоза. Данные изменения в сочетании с персистирующей лихорадкой, выраженной панцитопенией, гиперферритинемией (3340 нг/мл), концентрацией триглицеридов (1,7 ммоль/л) и гепатомегалией позволили верифицировать вторичный гемофагоцитарный

лимфогистиоцитоз. При оценке состояния пациента согласно критериям HLH-2004 отмечалось соответствие 5 из 8 диагностических признаков. Кроме того, значение прогностического индекса HScore составило 176 баллов, что указывало на вероятность наличия гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в диапазоне 54–70 % [10, 11]. Учитывая высокую вероятность развития гемофагоцитарного синдрома и невозможность назначения стандартной терапии первой линии (дексаметазон + этопозид) ввиду глубокой панцитопении, было принято решение о начале терапии селективным ингибитором JAK-киназ руксолитинибом в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки [12].

На 3-й день терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде нормализации температуры тела с тенденцией к восстановлению показателей крови. При контрольном обследовании констатирована ПРн с достижением МОБ-отрицательного статуса по данным ПЦР в реальном времени. В дальнейшем пациенту проведено 2 курса консолидации ремиссии по схеме HiDAC в сочетании с гилтеритинибом с последующей поддерживающей терапией по трехкомпонентной схеме: азацитидин, венетоклакс и гилтеритиниб. Азацитидин применялся в дозе 75 мг/м^2 в 1–5-й день курса, венетоклакс — в сниженной дозе 100 мг в связи с антимикотической профилактикой вориконазолом в 1–28-й день, гилтеритиниб — в дозе 120 мг в 1–28-й день.

Несмотря на расширенный поиск неродственных доноров в Федеральном регистре доноров костного мозга и Международной базе WMDA, подходящие кандидаты с полной либо частичной HLA-совместимостью для выполнения аллоТГСК не выявлены. Вместе с тем в ходе обследования родственников был определен потенциальный гаплоидентичный донор — 18-летняя дочь пациента, у которой впоследствии провели успешную заготовку периферических стволовых клеток крови методом афереза.

Через 8 мес. после постановки диагноза пациенту выполнена аллоТГСК от гаплоидентичного донора, что является рекомендуемым подходом при отсутствии полностью HLA-совместимых родственных или неродственных доноров [13]. Режим кондиционирования включал флударабин в дозе 30 мг/м^2 в течение 6 дней и бусульфан 4 мг/кг/сут в течение 2 дней с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» посттрансплантационным циклофосфамидом в сочетании с руксолитинибом, что соответствует современным стратегиям иммуносупрессивного сопровождения у пациентов с высоким риском [14–16]. По данным контрольного обследования на 28-й день после трансплантации зафиксированы ПР заболевания, МОБ-отрицательный статус и полный донорский химеризм (100 %). На момент подготовки настоящего анализа продолжительность жизни пациента от даты постановки диагноза составила 17,8 мес., продолжительность ремиссии — 15,3 мес., а срок наблюдения после аллоТГСК — 9,5 мес. В настоящее время у пациента сохраняется ремиссия заболевания и он находится под динамическим наблюдением гематолога по месту жительства.

Учитывая отсутствие определяемой МОБ перед аллоТГСК и на 28-й день после нее, поддерживающая терапия гилтеритинибом пациенту не назначалась. Данная тактика согласуется с результатами рандомизированного исследования III фазы (NCT02997202) [17]: несмотря на отсутствие статистически значимого преимущества гилтеритиниба по безрецидивной выживаемости в общей популяции (отношение рисков [ОР] 0,679; p = 0,0518), выраженный эффект терапии отмечался преимущественно у пациентов с определяемой *FLT3*-ITD-МОБ до или после трансплантации (ОР 0,515; p = 0,0065), тогда как в МОБ-отрицательной подгруппе преимущества поддерживающей терапии не выявлено (ОР 1,213; p = 0,575). Последующий анализ MORPHO также подтвердил, что наличие перитрансплантационной *FLT3*-ITD-МОБ позволяет выделить пациентов, наиболее вероятно выигрывающих от назначения гилтеритиниба, в то время как при стойком МОБ-отрицательном статусе его рутинное применение представляется менее обоснованным. Таким образом, отказ от поддерживающей терапии в представленном наблюдении может рассматриваться как обоснованная МОБ-адаптированная стратегия при условии продолжения регулярного молекулярного мониторинга после аллоТГСК.

Таблица 4. Результаты цитогенетического и молекулярно-генетического исследований (клиническое наблюдение № 3)

Метод/исследуемый маркер	Результат
Стандартное цитогенетическое исследование	Нормальный кариотип (46,XX)
t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1*	Не обнаружена
inv(16)(p13.1;q22)/t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11*	Не обнаружена
t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A*	Не обнаружена
t(6;9)(p23;q34.1)/*DEK::NUP214*	Не обнаружена
inv(3)(q21.3;q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/*GATA2, MECOM(EVI1)*	Не обнаружена
t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1*	Не обнаружена
t(v;11q23.3)/*KMT2A* (за исключением *KMT2A*-PTD)	Не обнаружена
Мутации в гене *NPM1*	Дикий тип
Мутации в гене *CEBPA*	Дикий тип
Мутации в гене *FLT3*	ITD

Клиническое наблюдение 3

У пациентки Д., 28 лет, заболевание манифестировало в феврале — марте 2025 г. с появления спонтанных гематом и петехий, а позднее — эпизодов меноррагии, что послужило причиной первичного обращения и обследования. В дебюте заболевания по данным гемограммы были зарегистрированы гиперлейкоцитоз (39,6 × 10^9/л) и тромбоцитопения тяжелой степени (13 × 10^9/л), в лейкоцитарной формуле — 73 % бластных клеток. В миелограмме, выполненной в апреле 2025 г., миелобласты составили 68 %, а данные проточной цитометрии подтвердили характерный для ОМЛ иммунофенотип (CD34+, CD117+, cyMPO+, CD13+, CD38+, HLA-DR+, CD56+, CD7+), который соответствовал острому миеломоноцитарному лейкозу с частичной коэкспрессией лимфоидных антигенов и наличием аберрантных маркеров (CD56, CD7). Обнаружение мутации *FLT3*-ITD позволило отнести заболевание в группу промежуточного прогностического риска по ELN-2017 (табл. 4).

С учетом морфоиммунофенотипических и молекулярно-генетических характеристик заболевания

был инициирован курс индукции ремиссии по схеме «7+3» с гилтеритинибом в дозе 120 мг с 8-го по 21-й день. По результатам контрольного обследования, проведенного на 25-й день от начала терапии, отмечено снижение числа бластных клеток до 3 %, что соответствует ПРн (тромбоциты 62 × 10^9/л). На этапе консолидации проведено два курса высокодозного цитарабина (HD-Ara-C) с гилтеритинибом. После 1-го курса по данным комплексного обследования, выполненного через 2,8 мес. после постановки диагноза, зарегистрирован МОБ-отрицательный статус: остаточные опухолевые клетки не определялись ни методом многоцветной проточной цитометрии, ни при ПЦР-исследовании на мутацию *FLT3*-ITD.

По результатам поиска HLA-идентичного неродственного донора в Федеральном регистре доноров костного мозга было идентифицировано 9 полностью совместимых кандидатов, один из которых прошел процедуру афереза периферических стволовых клеток крови.

В сентябре 2025 г., через 5,1 мес. после достижения ПР, пациентке выполнена аллоТГСК от полностью совместимого неродственного донора. Режим кондиционирования включал Flu/Bu8 с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» посттрансплантационным циклофосфамидом в сочетании с руксолитинибом. Ранний посттрансплантационный период протекал без осложнений и характеризовался удовлетворительным клиническим статусом, ожидаемыми периодами цитопении и необходимостью проведения стандартной противоинфекционной профилактики. По результатам контрольного обследования на 28-й день после трансплантации зафиксированы ПР заболевания, отсутствие МОБ и полный донорский химеризм (100 %). Учитывая отсутствие определяемой МОБ перед аллоТГСК и на 28-й день после нее, поддерживающая терапия гилтеритинибом не назначалась. На момент подготовки настоящей публикации у пациентки сохраняется ремиссия заболевания и она находится под динамическим наблюдением гематолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Индукционная и консолидирующая терапия с включением гилтеритиниба: сопоставление с данными клинических исследований

Во всех 3 представленных клинических наблюдениях гилтеритиниб был интегрирован в индукционную схему на основе стандартного протокола «7+3». Данный подход концептуально соответствует дизайну клинического исследования Ib фазы K.W. Pratz и соавт. (2215-CL-0103, NCT02236013), в котором гилтеритиниб добавлялся к индукционному курсу «7+3», последующей консолидации высокодозным цитарабином (HiDAC) и применялся в качестве поддерживающей терапии. В этом исследовании были продемонстрированы высокая частота достижения ремиссий (ПР около 86–90 %) и обнадеживающие показатели 12-месячной выживаемости (~ 80–87 %) [18]. В нашей серии все пациенты достигли по крайней мере ПРн и последующей полной МОБ-негативности уже после курсов HiDAC + гилтеритиниб. Это согласуется с опубликованными данными о том, что включение гилтеритиниба в индукцию и консолидацию углубляет ремиссии и повышает вероятность эрадикации *FLT3*-клона [19]. При этом недостаточный ответ на 1-й курс индукционной терапии у пациента В. (клиническое наблюдение № 2) потребовал проведения 2-го курса индукции по схеме HAI в комбинации с гилтеритинибом. Данный этап протекал на фоне тяжелых инфекционных осложнений и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, что подчеркивает высокую агрессивность *FLT3*-ITD-позитивного варианта ОМЛ, а также потенциальное усиление токсичности при сочетании интенсивной химиотерапии с ингибитором FLT3 и глубокой нейтропении. Тем не менее конечный результат — достижение МОБ-отрицательной ремиссии — демонстрирует, что даже в столь осложненных клинических ситуациях продолжение *FLT3*-таргетной стратегии оправдано при условии адекватной сопроводительной терапии [20].

Роль МОБ-статуса: параллели с международными исследованиями

Во всех 3 наблюдениях МОБ-статус был ключевым критерием для принятия решения о дальнейшей лечебной тактике. У больных В. и Д. (клинические наблюдения № 2 и 3) был достигнут МОБ-отрицательный статус перед проведением аллоТГСК, что согласуется с данными о том, что клиренс *FLT3*-мутированного клона связан с более благоприятным исходом и минимальным риском развития рецидива [21, 22].

При сопоставлении с международными данными значимость достижения глубокого молекулярного ответа на фоне интенсивных программ с включением ингибиторов тирозинкиназы первого и второго поколений продолжает активно обсуждаться. Так, в рандомизированном исследовании III фазы HOVON AML / AMLSG 28-18 оценивалась интеграция гилтеритиниба в режимы интенсивной индукции («7+3») и консолидации (HiDAC) у пациентов с впервые выявленным *FLT3*-позитивным ОМЛ [8]. Наши наблюдения подтверждают, что добавление гилтеритиниба к высокоинтенсивным протоколам первой линии позволяет достичь полной эрадикации *FLT3*-клона на ранних этапах лечения. Это, в свою очередь, обеспечивает более быстрый и успешный перевод пациентов с МОБ-отрицательным статусом на этап аллоТГСК, который в современной терапевтической парадигме рассматривается как наиболее надежный предиктор долгосрочной безрецидивной выживаемости.

Роль аллоТГСК в лечении ОМЛ с мутацией *FLT3* -ITD

Ключевым различием в представленной серии клинических наблюдений является реализация этапа аллоТГСК. У пациента А. (молодой возраст, ОМЛ-М4, *FLT3*-ITD) после курса индукции по схеме «7+3» в сочетании с гилтеритинибом и 3 курсов консолидации режимом HiDAC с гилтеритинибом была достигнута ПР с МОБ-отрицательным статусом. Однако вследствие отсутствия донора аллоТГСК выполнить не удалось. Несмотря на поддерживающую терапию азацитидином, венетоклаксом и гилтеритинибом, у пациента развился ранний развернутый рецидив, рефрактерный

к схеме FLAG-Ida, что потребовало перевода на сдерживающий режим LDAC в комбинации с сорафенибом. Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что достижение глубокого ответа на фоне применения гилтеритиниба не исключает необходимости проведения ранней аллоТГСК у пациентов с мутацией *FLT3*-ITD. Кроме того, это наблюдение подтверждает высокий потенциал опухолевого клона к эволюции и формированию лекарственной резистентности при отсрочке этапа трансплантации [23, 24].

При сопоставлении описанного клинического примера с другими направлениями применения гилтеритиниба в терапии первой линии необходимо отметить результаты исследования LACEWING. В данном протоколе оценивали эффективность и безопасность комбинации гилтеритиниба с азацитидином у пациентов, не подлежащих интенсивной химиотерапии. Несмотря на статистически значимое увеличение частоты достижения ПР или ПРн (58,1 *vs* 26,5 % в группе монотерапии азацитидином), медиана общей выживаемости особо не улучшилась, составив 9,8 *vs* 8,9 мес. соответственно [20, 21]. Данный факт свидетельствует о том, что монотерапия гилтеритинибом не обеспечивает долгосрочного контроля над заболеванием при отсутствии преемственной стратегии консолидации (включая аллоТГСК) и адекватного поддерживающего лечения. Описываемый нами пациент, исходно являясь потенциальным кандидатом на аллоТГСК, вследствие отсутствия донора в период максимального терапевтического ответа фактически получал лечение в объеме неинтенсивных программ. В результате, аналогично популяции больных в исследовании LACEWING, у пациента не было достигнуто преимущества по общей выживаемости, несмотря на достижение глубокого первоначального ответа.

В противоположность этому в клинических наблюдениях № 2 и 3 после достижения МОБ-отрицательной ремиссии были выполнены гаплоидентичная ТГСК (от дочери) и аллоТГСК от полностью совместимого неродственного донора соответственно. Трансплантации проводились на фоне сохранения стабильного МОБ- и *FLT3*-негативного статуса, при этом гилтеритиниб применялся на этапах индукции и консолидации, а также частично в качестве «мост»-терапии (схема азацитидин + венетоклакс + гилтеритиниб). В обоих случаях на момент анализа констатированы ПР и полный донорский химеризм.

Полученные результаты полностью согласуются с современными клиническими данными и рекомендациями, согласно которым проведение аллоТГСК в первой ПР служит ключевым компонентом терапевтической стратегии у пациентов с *FLT3*-позитивным ОМЛ, в т. ч. при достижении МОБ-отрицательного статуса. Отсутствие этапа трансплантации, продемонстрированное на примере пациента А., закономерно сопровождается крайне высоким риском развития раннего рецидива, что сопоставимо с результатами крупных регистров и данных исследований RATIFY и AMLSG [25–30].

Место гилтеритиниба в первой линии терапии

Следует подчеркнуть, что на момент подготовки статьи гилтеритиниб официально одобрен только для лечения рецидивирующего/рефрактерного *FLT3*-позитивного ОМЛ. Основанием для одобрения послужили результаты рандомизированного исследования III фазы ADMIRAL, в котором гилтеритиниб продемонстрировал преимущество по показателям общей выживаемости и частоте ремиссий по сравнению с терапией «спасения» (медиана общей выживаемости 9,3 и 5,6 мес. соответственно; ОР 0,64) [5, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье 3 клинических наблюдения демонстрируют, что интеграция гилтеритиниба в первую линию терапии впервые диагностированного *FLT3*-позитивного варианта ОМЛ (как компонента схем «7+3» и HiDAC) обеспечивает высокую вероятность достижения ПР/ПРн, глубокого МОБ-отрицательного статуса и возможность успешного проведения аллоТГСК как от полностью совместимого неродственного, так и гаплоидентичного донора. Вместе с тем применение ингибитора FLT3 при отсутствии этапа трансплантации не позволяет нивелировать высокий риск рецидива, что наглядно продемонстрировано в клиническом наблюдении № 1.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами исследований I–II фазы [6, 18, 20] и подтверждают возможность безопасного и эффективного включения гилтеритиниба в программы интенсивной индукционной и консолидирующей терапии. Применение препарата в первой линии следует рассматривать преимущественно в качестве этапа подготовки к ранней аллоТГСК, а не как самостоятельный метод интенсификации базовой терапии. Небольшой объем выборки обусловливает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с вовлечением большего числа пациентов для подтверждения полученных результатов.

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: Д.А. Манаенков, Н.А. Фалалеева, В.А. Шуваев.
Сбор и обработка данных: Д.А. Манаенков, А.В. Поденок, А.В. Жердева, Е.Н. Бабич.
Предоставление материалов исследования: Д.А. Манаенков, А.В. Жердева, Е.Н. Бабич.
Анализ и интерпретация данных: Д.А. Манаенков, А.В. Поденок, А.В. Жердева, Е.Н. Бабич.

Подготовка рукописи: Д.А. Манаенков, А.В. Поденок.
Окончательное одобрение рукописи: Н.А. Фалалеева, В.А. Шуваев.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: D.A. Manaenkov, N.A. Falaleeva, V.A. Shuvaev.
Data collection and processing: D.A. Manaenkov, A.V. Podenok, A.V. Zherdeva, E.N. Babich.
Research materials provision: D.A. Manaenkov, A.V. Zherdeva, E.N. Babich.
Data analysis and interpretation: D.A. Manaenkov, A.V. Podenok, A.V. Zherdeva, E.N. Babich.
Manuscript writing: D.A. Manaenkov, A.V. Podenok.
Final approval of manuscript: N.A. Falaleeva, V.A. Shuvaev.

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.

ORCID

Д.А. Манаенков — https://orcid.org/0009-0007-9269-7405
Н.А. Фалалеева — https://orcid.org/0000-0002-0023-4216
В.А. Шуваев — https://orcid.org/0000-0003-3536-0770
А.В. Поденок — https://orcid.org/0009-0007-0829-871X
А.В. Жердева — https://orcid.org/0009-0001-5574-1661
Е.Н. Бабич — https://orcid.org/0009-0002-8815-0099

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bhansali RS, Pratz KW, Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. J Hematol Oncol. 2023;16(1):29. doi: 10.1186/s13045-023-01424-6.
2. Negotei C, Colita A, Mitu I, et al. A review of FLT3 kinase inhibitors in AML. J Clin Med. 2023;12(20):6429. doi: 10.3390/jcm12206429.
3. Arai Y, Chi S, Minami Y, et al. FLT3-targeted treatment for acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2022;116(3):351–63. doi: 10.1007/s12185-022-03374-0.
4. Bivona C, Elsey R, Williams C. Targeting FLT3 and KIT mutations in AML with midostaurin: implications for clinicians and pharmacists. J Hematol Oncol Pharm. 2019;9(3):150–8.
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med. 2019;381(18):1728–40. doi: 10.1056/NEJMoa1902688.
6. ClinicalTrials.gov. Randomized Trial of Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836209?tab=study (accessed 15.08.2026).
7. 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.
8. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized, Study of Gilteritinib Versus Midostaurin in Combination With Induction and Consolidation Therapy Followed by One-year Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) or Myelodysplastic Syndromes With Excess Blasts-2 (MDS-EB2) With FLT3 Mutations Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON 156 AML / AMLSG 28-18). Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04027309 (accessed 15.08.2026).
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–77. doi: 10.1182/blood.2022016867.
10. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). Pediatr Blood Cancer. 2019;66(11):e27929. doi: 10.1002/pbc.27929.
11. Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, et al. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. QJM. 2022;115(4):205–13. doi: 10.1093/qjmed/hcaa011.
12. Манаенков Д.А., Галицына А.Б., Фалалеева Н.А. и др. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: обзор литературы и клинический случай. MD-Onco. 2024;4(4):100–6. doi: 10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106. [Manaenkov D.A., Galitsyna A.B., Falaleeva N.A., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: literature review and clinical case. MD-Onco. 2024;4(4):100–6. doi: 10.17650/2782-3202-2024-4-4-100-106. (In Russ)]
13. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, et al. (eds). The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. Cham: Springer International Publishing; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-94353-0.
14. Moiseev IS. PTCy and ruxolitinib vs PTCy, tacrolimus and MMF in MUD and haploidentical HSCT. ClinicalTrials.gov, 2020. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04669210 (accessed 17.02.2026).
15. Penack O. Prevention is better than cure. Blood. 2025;145(20):2236–7. doi: 10.1182/blood.2025029023.
16. DeFilipp Z, Kim HT, Knight LW, et al. Low rates of chronic graft-versus-host disease with ruxolitinib maintenance following allogeneic HCT. Blood. 2025;145(20):2312–6. doi: 10.1182/blood.2024028005.
17. Levis MJ, Hamadani M, Logan B, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. J Clin Oncol. 2024;42(15):1766–75. doi: 10.1200/JCO.23.02474.
18. Pratz KW, Cherry M, Altman JK, et al. Gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy and as maintenance therapy: a phase IB study in patients with newly diagnosed AML. J Clin Oncol. 2023;41(26):4236–46. doi: 10.1200/JCO.22.02721.
19. Stenger M. Incorporation of gilteritinib into induction and consolidation chemotherapy and as maintenance therapy in newly diagnosed patients with AML. The ASCO Post. 2023. Available from: https://ascopost.com/issues/august-10-2023/incorporation-of-gilteritinib-into-induction-and-consolidation-chemotherapy-and-as-maintenance-therapy-in-newly-diagnosed-patients-with-aml/ (accessed 17.02.2026).
20. Pratz KW, Cherry M, Altman JK, et al. Updated results from a phase 1 study of gilteritinib in combination with induction and consolidation chemotherapy in subjects with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). Blood. 2018;132(Suppl 1):564. doi: 10.1182/blood-2018-99-110975.
21. Wang ES, Altman JK, Minden MD, et al. Impact of FLT3 mutation clearance after front-line treatment with gilteritinib plus azacitidine, or gilteritinib or azacitidine alone in patients with newly diagnosed AML: results from the phase 2/3 LACEWING trial. Blood. 2021;138(Suppl 1):3445. doi: 10.1182/blood-2021-145362.
22. 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;140(17):1845–57. doi: 10.1182/blood.2021014586.
23. Magee GH, Grunwald MR. Updates on therapy options in fit and unfit patients with newly diagnosed AML. Curr Treat Options Oncol. 2025;26(9):829–40. doi: 10.1007/s11864-025-01351-3.
24. Numan Y, Abdel Rahman Z, Grenet J, et al. Gilteritinib clinical activity in relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia previously treated with FLT3 inhibitors. Am J Hematol. 2022;97(3):322–8. doi: 10.1002/ajh.26447.
25. 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.
26. Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a subgroup analysis from the RATIFY trial. Blood Adv. 2020;4(19):4945–54. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002904.
27. Oñate G, Pratcorona M, Garrido A, et al. Survival improvement of patients with FLT3 mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective 9 years cohort. Blood Cancer J. 2023;13(1):69. doi: 10.1038/s41408-023-00839-1.
28. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. Blood. 2014;124(23):3441–9. doi: 10.1182/blood-2014-05-578070.
29. Oran B, Cortes J, Beitinjaneh A, et al. Allogeneic transplantation in first remission improves outcomes irrespective of FLT3-ITD allelic ratio in FLT3-ITD-positive acute myelogenous leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(7):1218–26. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027.
30. Ciurea SO. Allogeneic stem cell transplantation for FLT3-mutated acute myeloid leukemia in first complete remission: does age really matter? Haematologica. 2018;103(2):191–3. doi: 10.3324/haematol.2017.186346.
31. Wang J, Jiang B, Li J, et al. Phase 3 study of gilteritinib versus salvage chemotherapy in predominantly Asian patients with relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia. Leukemia. 2024;38(11):2410–8. doi: 10.1038/s41375-024-02382-9.