

А.В. Виноградов^{1,2}, С.В. Сазонов^{1,3}

ИНТРАНОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИЙ ГЕНА FLT3 ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ ВЗРОСЛЫХ

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

²ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. *Цель исследования* – охарактеризовать интранозологические особенности мутаций гена FLT3 у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). *Материалы и методы.* Исследовали биоматериалы от 166 взрослых больных ОМЛ, средний возраст 59,3 лет, наблюдавшихся в Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» в 2020-2024 гг. В исследование включали только морфологические типы ОМЛ М0-М6 по FAB-классификации. Детекцию мутаций в гене FLT3 проводили в образцах периферической крови и аспиратах костного мозга методами секвенирования (n=29) и/или полимеразной цепной реакции (n=162). *Результаты.* Мутации в гене FLT3 определялись у взрослых больных ОМЛ в 22,3% случаев при морфологических вариантах М1, М2, М3, М4 и М5 по FAB. Преобладающим вариантом аномалий были внутренние тандемные дупликации (81,6%), реже детектировались несинонимичные замены (15,8%) и делеции (2,6%). Наиболее частым цитогенетическим вариантом ОМЛ с мутациями FLT3 была диплоидия (47,4%), реже определялись неуточненный кариотип или транслокация t(15;17) (по 13,2%), по 7,9% – трисомия хромосомы 8 или транслокация t(8;21), в единичных пробах – транслокация t(4;7), моносомия хромосомы 7, делеция 9q или комплексные aberrации кариотипа. Выявленная закономерность кластеризации мутаций FLT3 в зависимости от цитогенетического варианта ОМЛ была статистически значимой. Однако при анализе распределения мутаций в зависимости от возраста пациентов статистически значимых отличий выявлено не было, хотя максимальная частота отмечалась у пациентов зрелого возраста (26,3%). Следовательно, выявление мутаций FLT3 для определения химиочувствительности имело клиническое значение у пациентов с промежуточным цитогенетическим риском, а также с неуточненным кариотипом ОМЛ.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы, ген FLT3, мутация, кариотип

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Виноградов Александр Владимирович

a.vinogradov@egov66.ru

Дата поступления: 30.10.2024

Образец цитирования: Виноградов А.В., Сазонов С.В. Интранозологические особенности мутаций гена FLT3 при острых миелоидных лейкозах взрослых. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 5, с. 599–606, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-5-599-606

Ген FLT3 расположен на хромосоме 13 в локусе q12, его транскрипт включает 24 экзона, кодирующих белок, являющийся рецепторной тирозинкиназой класса III, известный также как CD135. Он экспрессируется на плазмолемме многих клеток-предшественников гемопоэза, т.к. опосредуемая им передача сигналов необходима для нормального гемопоэза. Пептид состоит из пяти внеклеточных иммуногло-

булиноподобных доменов, в т.ч. внеклеточного, трансмембранного, примембранного и двух тирозинкиназных доменов, которые соединены тирозинкиназной вставкой. Впервые при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) внутренние tandemные дубликации (ITD) в кодирующей последовательности примембранного домена гена FLT3 обнаружили Накао М. и соавт. Оказалось, что они различаются по длине от нескольких до более чем 400 пар нуклеотидов, при этом отдалённые от С-конца вставки, как правило, характеризуются большей длиной. Показано, что варианты FLT3 ITD могут эволюционировать в процессе онкогенеза. В целом, мутации FLT3 встречаются в 25–30% случаев ОМЛ, в большинстве случаев в виде ITD, и лишь около 10% случаев приходится на несинонимичные замены в тирозинкинажном домене (FLT3 TKD). При этом в большинстве наблюдений замещается остаток аспарагиновой кислоты в положении 835 полипептидной цепи (так называемые мутации D835) [1 - 4].

Прогностическое значение FLT3 ITD при ОМЛ впервые продемонстрировано Abu-Duhier F.M. и соавт., впервые установившими их неблагоприятное влияние. Геномная ДНК взрослых пациентов с впервые выявленным ОМЛ была исследована с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гель-электрофореза на наличие FLT3 ITD. В исследуемой выборке мутации FLT3 были обнаружены при морфологических подтипах ОМЛ М1, М3, М4 и М5 по FAB. Оказалось, что средняя продолжительность наблюдения ОМЛ без мутации была в 2,3 раза дольше, чем у пациентов с FLT3 ITD (29,1 месяца против 12,8). Наличие мутаций FLT3 ассоциировалось с низкой частотой ремиссий, общей выживаемости и высокой частотой рецидивов, в связи с чем их определение было включено в генетический скрининг на этапе диагностики ОМЛ [1, 2]. Тем не менее, возрастные и популяционные аспекты распределения мутаций FLT3 у взрослых пациентов, особенно в контексте формирования программ лечения больных ОМЛ пожилого и старческого возрастов с применением таргетной терапии, проработаны недостаточно [3, 5, 6].

Цель работы – охарактеризовать интранозологические особенности мутаций гена FLT3 у взрослых больных ОМЛ.

Материалы и методы

Исследовали биоматериалы 166 больных ОМЛ в возрасте от 19 до 84 лет, получавших специализированную медицинскую помощь по профилю «онкогематология» в Свердловском областном гематологическом центре ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» в 2020-2024 гг. Средний возраст обследованных составил $59,3 \pm 2,2$ года. В исследование включались ОМЛ с морфологическими вариантами по FAB-классификации М0-М6. Пациенты с другими подтипами ОМЛ из исследования исключались [5, 7].

Диагноз ОМЛ устанавливался на основе клинических и лабораторных симптомов, результатов цитологического, цитохимического, иммунофенотипического исследования. В некоторых наблюдениях для уточнения морфологического подтипа лейкоза осуществлялось гистологическое, иммуногистохимическое исследование костного мозга в трепанобиоптате подвздошной кости [5, 7].

Детекцию мутаций в гене FLT3 проводили в образцах периферической крови и аспиратов костного мозга методами секвенирования ($n=29$) и ПЦР с последующим фрагментным анализом ($n=162$). Во всех случаях выполнялось цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое исследование для уточнения характера хромосомных перестроек. Экспрессию транскриптов химерных генов, образующихся в результате хромосомных мутаций (транслокаций $t(8;21)$, $t(9;11)$, $t(9;22)$, $t(15;17)$, инверсии $inv(16)$ и др.), оценивали методом количественной ПЦР [8 – 10]. В 14 случаях выполнить кариотипирование лейкозных клеток не удалось ввиду отсутствия биоматериала либо недостаточного для проведения анализа количества метафазных пластинок, при этом ПЦР-тестом специфические генетические аномалии в них не выявлялись. Такие наблюдения были стратифицированы как ОМЛ с неуточненным кариотипом [11].

Статистический анализ результатов проводили с использованием критерия хи-квадрат, доверительные интервалы (ДИ) определяли на основе оценки средних значений с вероятностью 95%.

Результаты исследования, обсуждение

Наибольшую долю в исследуемой выборке составляли пожилые пациенты (возраст от 60 до 75 лет, $n=77$, 46,4%, при 95% ДИ от 39,0 до 54,0%), значительно меньше было больных зрелого ($n=38$,

22,9%, при 95% ДИ от 17,1 до 29,9%), молодого (n=30, 18,1%, при 95% ДИ от 13,0 до 24,6%) и старческого (n=21, 12,7% при 95% ДИ от 8,4 до 18,6%) возрастов. Распределение морфологических подтипов по FAB-классификации ОМЛ [5, 7] было следующими: М0 – 5, М1 – 31, М2 – 85, М3 – 17, М4 – 24, М4эо – 1, М5 – 2, М6 – 1.

Цитогенетический вариант был уточнен у 152 пациентов (91,6%, при 95% ДИ от 86,3 до 94,9%). Преобладали ОМЛ с aberrантными кариотипами (n=90, 59,2%, при 95% ДИ от 51,3 до 66,7%). Диплоидный кариотип определялся в 62 пробах (40,8%, при 95% ДИ от 33,3 до 48,7%). Специфические хромосомные аномалии были выявлены в 40 пробах (26,3%, при 95% ДИ от 20,0 до 33,8%), среди них наиболее часто встречалась патогенетически значимая для ОМЛ М3 транслокация t(15;17) (n=17, 11,2%, при 95% ДИ от 7,1 до 17,2%). Изолированные количественные aberrации хромосом также определялись в 17 пробах (11,2%, при 95% ДИ от 7,1 до 17,2%), комплексные aberrации кариотипа - в 13 (8,6%, при 95% ДИ от 5,1 до 14,1%), делеции 5q/-5 или 7q/-7 суммарно – в 10 (6,6%, при 95% ДИ от 4,4 до 14,2%), иные структурные аномалии – в 8 (5,3%, при 95% ДИ от 2,7 до 10,0%), прочие структурные мутации хромосом в сочетании с количественными – в двух (1,3%, при 95% ДИ от 0,4 до 4,7%).

Мутации в гене FLT3 были выявлены в 38 биообразцах (22,9%, при 95% ДИ от 17,2 до 29,9%), в том числе 9 – при морфологическом варианте М1 (29,0%, при 95% ДИ от 16,1 до 46,6%), 18 - М2 (21,2%, при 95% ДИ от 13,9 до 31,0%), по 5 – при М3 (29,4%, при 95% ДИ от 13,3 до 53,1%) и М4 (20,8%, при 95% ДИ от 9,2 до 40,5%), в одной из двух проб – при М5. При остальных морфологических подтипах ОМЛ (М0, М4эо и М6) мутации FLT3 в настоящем исследовании выявлены не были, что может быть обусловлено ограниченным количеством соответствующих биообразцов (n=7). В большинстве проб мутации были представлены FLT3 ITD (n=31, 81,6%), реже детектировались несинонимичные замены (n=6, 15,8%) и делеции (n=1, 2,6%). Мутации в большинстве наблюдений детектировались методом фрагментного анализа, и лишь у 4 пациентов с использованием технологии секвенирования была расшифрована их первичная структура. Из них в трех случаях клинически значимые мутации были параллельно определены методом секвенирования и фрагментного анализа (с.1780_1781insG GGATAATGAGTACTTCTACGTTGATT при ОМЛ М1, с.1784_1804dupGAGAATATGAATATGATCT CA при ОМЛ М2 и с.2504A>T при ОМЛ М3). В одном наблюдении, при морфологическом варианте ОМЛ М1 значимая для онкогенеза делеция с.2508_2510delCAT определялась в гене FLT3 только методом секвенирования. Последнее указывает на ограниченность основанных на ПЦР методик для выявления ряда криптических генных мутаций, клинически значимых при ОМЛ и имеющих потенциальное прогностическое значение [1, 8, 12].

Наиболее частым цитогенетическим вариантом ОМЛ с мутациями FLT3 была диплоидия (n=18, 47,4%, при 95% ДИ от 32,5 до 62,7%). Кроме того, в 5 наблюдениях установлен неуточненный кариотип или определена транслокация t(15;17) (по 13,2%, при 95% ДИ от 5,8 до 27,3%), по 3 случая – трисомия хромосомы 8 или транслокация t(8;21) (по 7,9%, при 95% ДИ от 2,7 до 20,8%), в единичных пробах – транслокация t(4;7), моносомия хромосомы 7, делеция 9q или комплексные aberrации кариотипа (2,6%, при 95% ДИ от 0,5 до 13,5%). При ОМЛ с инверсией inv(16), del(5q)/-5, а также специфическими хромосомными аномалиями, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом (n=16), мутации FLT3 не выявлялись, что может быть обусловлено объемом выборки (таблица).

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что частоты мутаций гена FLT3 имели закономерность к увеличению при ОМЛ с нормальным и неуточненным кариотипами, при которых они составили 29,0% (при 95% ДИ от 19,2 до 41,3%) и 35,7% (при 95% ДИ от 16,3 до 61,2%), соответственно. Аналогичная тенденция выявлялась при ОМЛ со специфическими транслокациями t(8;21) и t(15;17), ассоциированными с благоприятным прогнозом, – частота мутаций FLT3 равнялась 27,3% (при 95% ДИ от 9,8 до 56,6%) и 29,4% (при 95% ДИ от 13,3 до 53,1%), соответственно. Максимальная частота мутаций FLT3 определялась при количественных аномалиях хромосомы 8 – 37,5% (при 95% ДИ от 13,7 до 69,4%). При прочих цитогенетических вариантах FLT3-положительные ОМЛ определялись значительно реже – 7,4% (при 95% ДИ от 2,9 до 17,6%). Выявленные различия оказались статистически значимыми (p=0,05), что отражает кооперацию различных генных и хромосомных аномалий в развитии FLT3-позитивных ОМЛ. Последнее необходимо учитывать при определении медицинских показаний к назначению таргетной терапии с применением ингибиторов тирозинкиназ [13 - 15].

Морфоцитогенетическая характеристика ОМЛ с мутациями FLT3

Морфология	Цитогенетический вариант
M1	Диплоидия (n=6) Моносомия хромосомы 7 (n=1) t(4;7) (n=1) Неуточненный кариотип (n=1)
M2	Диплоидия (n=8) Неуточненный кариотип (n=4) t(8;21) (n=3) Трисомия хромосомы 8 (n=2) Делеция 9q (n=1)
M3	t(15;17) (n=5)
M4	Диплоидия (n=3) Комплексные аномалии (n=1) Трисомия хромосомы 8 (n=1)
M5	Диплоидия (n=1)

Table

Morphocytogenetical issues of the FLT3-positive AML

Morphological subtype	Cytogenetics
M1	Normal karyotype (n=6) Monosomy of chromosome 7 (n=1) t(4;7) (n=1) Unspecified (n=1)
M2	Normal karyotype (n=8) Unspecified (n=4) t(8;21) (n=3) Trisomy of chromosome 8 (n=2) Deletion of 9q (n=1)
M3	t(15;17) (n=5)
M4	Normal karyotype (n=3) Complex karyotype (n=1) Trisomy of chromosome 8 (n=1)
M5	Normal karyotype (n=1)

Средний возраст больных ОМЛ с мутациями в гене FLT3 статистически не отличался от среднего по выборке в целом и составлял 57,7±4,8 лет. При этом частота аномалий FLT3 в различных возрастных группах пациентов была неодинаковой. Так, среди пациентов с ОМЛ в возрасте от 18 до 45 лет частота мутаций FLT3 составляла 23,3% (при 95% ДИ от 11,8 до 40,1%), у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет она была максимальной и составляла 26,3% (при 95% ДИ от 15,0 до 42,0%), в возрастной группе от 60 до 75 лет – 20,8% (при 95% ДИ от 13,2 до 31,1%), а среди больных старческого возраста – 23,8% (при 95% ДИ от 10,6 до 45,1%). Однако выявленные различия не были статистически значимыми (p=0,404).

Заключение

Таким образом, средняя частота мутаций, выявленных в гене FLT3 у взрослых пациентов с ОМЛ составляла 22,9%. При этом выявлена кластеризация мутаций в цитогенетических группах с нормальным и неуточненным кариотипом, трисомией хромосомы 8, транслокациями t(8;21) и t(15;17). Статистически значимых различий частоты FLT3-позитивных ОМЛ в зависимости от возраста взрослых больных не выявлено. Следовательно, выявление мутаций FLT3 для определения химиочувствительности имело клиническое значение у пациентов с промежуточным цитогенетическим риском, а также с неуточненным кариотипом ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bergeron J., Capo-Chichi J.M., Tsui H., Mahe E., Berardi P., Minden M.D. et al. The Clinical Utility of FLT3 Mutation Testing in Acute Leukemia: A Canadian Consensus. *Curr Oncol.* 2023. Vol. 30(12). pp. 10410-10436.
2. Grafone T., Palmisano M., Nicci C., Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev.* 2012. Vol. 6(1). p. e8
3. Haage T.R., Schraven B., Mougiakakos D., Fischer T. How ITD Insertion Sites Orchestrate the Biology and Disease of FLT3-ITD-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15(11). p. 2991.
4. Tecik M., Adan A. Emerging DNA Methylome Targets in FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia: Combination Therapy with Clinically Approved FLT3 Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol.* 2024. Vol. 25(6). pp. 719-751.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022. Vol. 140(11). pp. 1200-1228.
6. Singh H., Kumar M., Kanungo H. Role of Gene Mutations in Acute Myeloid Leukemia: A Review Article. *Glob Med Genet.* 2023. Vol. 10(2). pp. 123-128.
7. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г., Капитонова М.Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 и WT1 у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* - 2020. - №1. - С. 32-36.
8. Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Рисинская Н.В., Глинщикова О.А., Пшеничный А.С. и др. Мониторинг мутации FLT3-ITD методом TD-PCR // *Вестник гематологии.* - 2021. - №2. - С.78.
9. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // *Гематология и трансфузиология.* - 2023. - Т. 68. - №1. - С. 129-143.
10. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция внутренних tandemных дупликаций и точковых мутаций гена FLT3 при острых миелоидных лейкозах методом прямого автоматического секвенирования // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* - 2013. - Т. 43. - №1. - С. 64-66.
11. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Изотов Д.В., Сергеев А.Г. Применение технологии прямого автоматического секвенирования для детекции мутаций генов ASXL1, DNMT3A, FLT3, KIT, NRAS, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с неуточненным кариотипом // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* - 2016. - Т. 59. - №4. - С. 38-51.
12. Спектор М.А., Ясько Л.А., Друй А.Е. Интерпретация соматических генетических вариантов, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК, на примере онкологических заболеваний детского возраста // *Медицинская генетика.* - 2021. - Т. 20. - №3. - С. 3-25.
13. Алешина О.А., Овсянникова Л.С., Ерошенко Д.Ю., Васильева А.Н., Лучкина В.К., Ахмерзаева З.Х. и соавт. Опыт терапии пациентов с рецидивирующим/рефрактерным острым миелобластным лейкозом, протекающими с вовлечением 7-й хромосомы // *Гематология и трансфузиология.* - 2024. - Т. 69. - №2 (приложение). - С. 160.
14. Budaeva I., Shatilova A., Motorin D., Ivanov V., Bogdanov K., Mirolyubova Yu. et al. AML-190 Targeted Therapy for R/R FLT3-Positive Acute Myeloid Leukemia is as Effective as Salvage Intensive Chemotherapy but Less Toxic and With Better LongTerm Results. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* 2022. Vol. 22. pp. S222-S223.
15. Döhner H, Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022. Vol. 140(12). pp. 1345-1377.

Авторы

Виноградов Александр Владимирович

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга

Министерство здравоохранения Свердловской области, отдел организации специализированной медицинской помощи

ГБОУ ВО «Уральский государственный университет» Минздрава России, кафедра гистологии

Врач-гематолог, кандидат медицинских наук, главный терапевт Министерства здравоохранения Свердловской области, доцент кафедры гистологии

a.vinogradov@egov66.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Сазонов Сергей Владимирович

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра гистологии

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, зам. главного врача института

prof-ssazonov@yandex.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

A.V. Vinogradov^{1,2}, S.V. Sazonov^{1,3}

INTRANOSOLOGICAL FEATURES OF THE FLT3 GENE MUTATIONS IN ADULT ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Yekaterinburg, Russian Federation;

³Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. *The aim of the study* was to characterize the intranosological features of the FLT3 gene mutations in adult acute myeloid leukemia (AML) patients. **Materials and methods.** We examined 166 adults AML patients, median age 59.3 years, who were observed at the Sverdlovsk Regional Hematological Center of Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 in 2020-2024. The research included patients with morphological subtypes of AML M0-M6 according to the FAB classification. The detection of the FLT3 gene mutations was performed in peripheral blood samples and bone marrow aspirates using sequencing (n=29) and the method of fragment analysis (n=162). **Results.** The FLT3 gene mutations were detected in the study group in 22.3% of cases within morphological subtypes of AML M1, M2, M3, M4 and M5 according to FAB classification. The predominant variant of the FLT3 gene abnormalities was the internal tandem duplications (81.6%). Other variants of the FLT3 gene mutations were identified as follows: non-synonymous nucleotide substitutions – 15.8%, deletions – 2.6%. The most common cytogenetic variant of AML with FLT3 mutations was diploidy (47.4%), less often – an unspecified karyotype or translocation t(15;17) (13.2% each), 7.9% – trisomy of chromosome 8 or translocation t(8;21), in single samples – translocation t(4;7), chromosome 7 monosomy, 9q deletion, or complex karyotype aberrations. The revealed pattern of the FLT3 gene mutations clustering depending on the cytogenetic variant of AML was statistically significant. However, the analysis of the distribution of the FLT3 gene mutations depending on the age of patients did not reveal statistically significant differences, although the maximum frequency was observed in middle-age patients (26.3%). Therefore, the detection of the FLT3 gene mutations to determine chemosensitivity was of clinical importance in patients from the intermediate cytogenetic risk, as well as with an unspecified AML karyotype.

Keywords: acute myeloid leukemia, FLT3 gene, mutation, karyotype

There is no conflict of interest.

Contact information for the corresponding author:

Alexander V. Vinogradov

a.vinogradov@egov66.ru

Received: 30.10.2024

For citation: Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Intranosological features of the FLT3 gene mutations in adult acute myeloid leukemia patients. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 5, pp. 599–606. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-5-599-606 (In Russ)

REFERENCES

- Bergeron J., Capo-Chichi J.M., Tsui H., Mahe E., Berardi P., Minden M.D. et al. The Clinical Utility of FLT3 Mutation Testing in Acute Leukemia: A Canadian Consensus. *Curr Oncol.* 2023. Vol. 30(12). pp. 10410-10436.
- Grafone T., Palmisano M., Nicci C., Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev.* 2012. Vol. 6(1). p. e8
- Haage T.R., Schraven B., Mougiakakos D., Fischer T. How ITD Insertion Sites Orchestrate the Biology and Disease of FLT3-ITD-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15(11). p. 2991.
- Tecik M., Adan A. Emerging DNA Methylome Targets in FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia: Combination Therapy with Clinically Approved FLT3 Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol.* 2024. Vol. 25(6). pp. 719-751.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022. Vol. 140(11). pp. 1200-1228.
- Singh H., Kumar M., Kanungo H. Role of Gene Mutations in Acute Myeloid Leukemia: A Review Article. *Glob Med Genet.* 2023. Vol. 10(2). pp. 123-128.
- Vinogradov A.V., Rezyaykin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G., Kapitonova M.Yu. Molecular genetic analysis of ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 and WT1 mutations in acute myeloid leukemia patients 45-60 years old. *Medical News of the North Caucasus [Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza].* 2020. no. 1. pp. 32-36. [In Russ.]
- Sidorova Yu.V., Severina N.A., Biderman B.V., Risinskaya N.V., Glinshechikova O.A., Pshenichniy A.S. et al. [Monitoring mutatsii FLT3-ITD metodom TD-PCR]. *The Bulletin of Hematology [Vestnik gematologii].* 2021. no. 2. p. 78. [In Russ.]
- Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Hematology and Transfusiology [Gematologiya i Transfusiologiya].* 2023. no. 1. pp. 129-143. [In Russ.]
- Vinogradov A.V., Rezyaykin A.V., Sergeev A.G. Detection of FLT3 gene internal tandem duplications and tyrosine kinase domain mutations in acute myeloid leukemia using automated sequencing technique *Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki].* 2013. no. 1. pp. 64-66. [In Russ.]
- Vinogradov A.V., Rezyaykin A.V., Izotov D.V., Sergeev A.G. ASXL1, DNMT3A, FLT3, KIT, NRAS, TP53 and WT1 genes mutations detection in acute myeloid leukemia with unspecified karyotype using direct sequencing technique. *Journal of Ural Medical Academic Science [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki].* 2016. no. 4. pp. 38-51. [In Russ.]
- Spektor M.A., Yasko L.A., Druy A.E. The interpretation of somatic genetic variants identified with high-throughput sequencing of DNA from paediatric solid tumors. *Medical genetics [Meditsinskaya genetika].* 2021. no. 3. pp 3-25. [In Russ.]
- Aleshina O.A., Ovsyannikova L.S., Eroshenkov D.Yu., Vasilyeva A.N., Luchkina V.K., Akhmerzaeva Z.H. Opyt terapii pacientov s recidiviruyushchim/refrakternym ostrym mieloblastnym lejkozom, protekayushchimi s вовlecheniem 7-j hromosomy. *Hematology and Transfusiology [Gematologiya i Transfusiologiya].* 2024. no. 2 (supplement 1). p. 160. [In Russ.]

14. Budaeva I., Shatilova A., Motorin D., Ivanov V., Bogdanov K., Mirolyubova Yu. et al. AML-190 Targeted Therapy for R/R FLT3-Positive Acute Myeloid Leukemia is as Effective as Salvage Intensive Chemotherapy but Less Toxic and With Better LongTerm Results. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2022. Vol. 22. pp. S222-S223.

15. Döhner H, Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022. Vol. 140(12). pp. 1345-1377.

Authors

Alexander V. Vinogradov

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation

Sverdlovsk Regional Ministry of Health, Department of Specialized Medical Care

Ural State Medical University, Department of Histology

Hematologist, MD, chief therapist of Sverdlovsk Regional Ministry of Health, Associate Professor of the Histology Department

a.vinogradov@egov66.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Sergey V. Sazonov

Ural State Medical University, Department of Histology

Institute of Medical Cell Technologies

MD, professor, chief of the department, deputy chief of the institute

prof-ssazonov@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation