ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: 10.23868/201903007

РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ: ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ

А.М. Раджабова[1], С.В. Волошин[1, 2, 3], И.С. Мартынкевич[1], А.А. Кузяева[1], В.А. Шуваев[1], Е.В. Мотыко[1], А.Ю. Кувшинов[1], М.С. Фоминых[1], А.В. Шмидт[1], Л.Б. Полушкина[1], М.П. Бакай[1], С.А. Тиранова[1], Н.А. Потихонова[1], М.Н. Зенина[1], С.А. Кудряшова[1], В.А. Балашова[1], Ж.В. Чубукина[1], О.С. Успенская[4], Е.В. Карягина[5], А.Н. Богданов[2], А.В. Чечеткин[1]

[1] Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

[3] Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[4] Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

[5] Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

ROLE OF *FLT3* GENE MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: EFFECT ON COURSE OF DISEASE AND RESULTS OF THERAPY

A.M. Radzhabova[1], S.V. Voloshin[1, 2, 3], I.S. Martynkevich[1], A.A. Kuzyaeva[1], V.A. Shuvaev[1], E.V. Motyko[1], A.Y. Kuvshinov[1], M.S. Fominykh[1], A.V. Schmidt[1], L.B. Polushkina[1], M.P. Bakay[1], S.A. Tiranova[1], M.N. Zenina[1], N.A. Potihonova[1], S.A. Kudryashova[1], V.A. Balashova[1], J.V. Chubukina[1], O.S. Uspenskaya[4], E.V. Karyagina[5], A.N. Bogdanov[2], A.V. Chechetkin[1]

[1] Russian scientific research Institute of Hematology and Transfusiology of Federal medical-biological Agency, Saint Petersburg, Russia

[2] S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

[3] I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[4] Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

[5] City Hospital № 15, Saint Petersburg, Russia

e-mail: aradzhabova91@gmail.com

Мутации гена *FLT3* (ITD или TKD) при острых миелоидных лейкозах рассматриваются в качестве генетического фактора, неблагоприятно влияющего на течение заболевания, частоту развития рецидивов, общую и безрецидивную выживаемость пациентов. Целью исследования было определить частоту встречаемости мутаций гена *FLT3*, оценить их влияние на клинические показатели, общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. Были сопоставлены показатели клинического анализа крови, кариотип, длительность общей и безрецидивной выживаемости у 199 пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *FLT3*. При сравнении показателей гемограммы были получены значимые различия в уровне лейкоцитов, а также в количестве бластов костного мозга между группами больных острым миелоидным лейкозом с наличием *(FLT3*$^+$) и отсутствием *(FLT3*$^-$) мутаций в гене *FLT3*. Также были выявлены различия между этими группами пациентов по частоте встречаемости дополнительных хромосомных аберраций. Продемонстрированы значимые различия (p=0,0002) в длительности общей выживаемости между группами больных *FLT3*-ITD$^+$, *FLT3*-TKD$^+$ и *FLT3*$^-$. Медиана общей выживаемости составила 16 мес. для группы пациентов с мутацией *FLT3*-ITD$^+$, 17 мес. — для группы *FLT3*-TKD$^+$, в группе *FLT3*$^-$ медиана общей выживаемости не была достигнута.

Использование современных молекулярно-генетических методов исследования при остром миелоидном лейкозе позволяет улучшить диагностику заболевания, а также проводить стратификацию рисков и индивидуализировать терапию. Применение таргетной терапии для *FLT3*-позитивных пациентов, не являющихся кандидатами для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, повысит эффективность лечения и улучшит показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *FLT3*, ITD, TKD, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мутации, кариотип, прогноз.

Detection of *FLT3* gene mutations in acute myeloid leukemia is now recognized as an unfavorable factor that affects the disease course, emerging the risk of relapses and overall survival shortening and disease-free survival of patients. The aim of the study was to determine the frequency of mutations of the gene *FLT3* and to assess their impact on clinical indicators, overall survival and disease-free survival in patients with acute myeloid leukemia. We compared complete blood count parameters, karyotype, duration of overall survival and disease-free survival in 199 patients with acute myeloid leukemia depending on the presence or absence of mutations of the *FLT3* gene. Significant differences across these groups were discovered only in WBC and blasts between the group of patients with acute myeloid leukemia (*FLT3*$^+$) and without mutations in the *FLT3* gene (*FLT3*$^-$). The differences between two groups were also identified in patients chromosomal aberrations. Significant differences (p=0,00024) in the duration of overall survival between groups of patients with acute myeloid leukemia with mutations of *FLT3*-ITD$^+$, *FLT3*-TKD$^+$ and *FLT3*$^-$ were demonstrated. Median overall survival was: 16 months for patients with mutation *FLT3*-ITD$^+$ and 17 months for *FLT3*-TKD$^+$ patients and not achieved for *FLT3*$^-$ patients. The use of modern molecular genetic methods of research in acute myeloid leukemia allows to improve the diagnosis of the disease, as well as to carry out risk stratification and individualize therapy. The use of targeted therapy for FLT3-positive patients who are not candidates for hematopoietic stem cell transplantation will increase the effectiveness of the treatment and improve the performance of overall survival and disease-free survival.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3*, ITD, TKD, hematopoietic stem cell transplantation, mutations, karyotype, prognosis.

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — клональное гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением дифференцировки и неконтролируемой пролиферацией трансформированной гемопоэтической стволовой клетки, замещающей нормальную ткань костного мозга бластными формами, имеющими миелоидные маркеры в различных комбинациях.

Длительная выживаемость (5-летняя общая выживаемость) составляет 25–70% у пациентов моложе 60 лет и только 5–15% у пожилых пациентов [1]. В настоящее время результаты лечения больных ОМЛ значительно улучшились по сравнению с предыдущими десятилетиями [2]. Прогресс в лечении больных ОМЛ был достигнут благодаря внедрению высокодозной химиотерапии (ХТ) с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и оптимизацией терапии сопровождения. Вместе с тем интенсификация доз применяемых химиопрепаратов ограничена в связи с развитием жизнеугрожающих осложнений, поэтому для дальнейшего улучшения результатов лечения необходима разработка новых лекарственных препаратов таргетного действия. Единственным радикальным способом терапии большинства больных ОМЛ на сегодняшний день остается аллогенная ТГСК (алло-ТГСК). Однако ее проведение может быть ограничено по нескольким причинам: пожилой возраст пациента, высокий индекс коморбидности, отсутствие совместимого донора и другие основания.

В настоящее время цитогенетический анализ на этапе диагностики ОМЛ обеспечивает наиболее важную прогностическую информацию, являясь предиктором эффективности индукционной ХТ, частоты развития рецидива и длительности общей и безрецидивной выживаемости (ОВ и БРВ). Однако, приблизительно у 45% больных ОМЛ хромосомные аберрации не выявляются, что до недавнего времени позволяло относить таких пациентов в группу промежуточного риска [3, 4]. Тем не менее прогноз у пациентов с нормальным кариотипом является весьма неоднородным и предполагает необходимость дальнейшей стратификации больных с помощью более чувствительных методов исследования.

Биологическая гетерогенность ОМЛ определяется наличием мутаций, регулирующих различные звенья клеточного цикла. Было описано несколько специфических приобретенных мутаций и показано, что они являются значимыми в молекулярном патогенезе ОМЛ. Мутации в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*) представляют собой одно из наиболее часто встречающихся генетических событий. Кодируемый белок FLT3 относится к классу III семейства рецепторных тирозинкиназ, включающих FMS, c-KIT, рецептор фактора роста тромбоцитов α и рецептор фактора роста тромбоцитов β_2. Высокий уровень экспрессии гена *FLT3* был обнаружен в бластных клетках при ОМЛ (70–100%).

Идентифицированы два основных класса мутаций гена *FLT3* у пациентов с ОМЛ: внутренние тандемные дупликации (*FLT3*-ITD) и замена аспарагина в 835 положении в тирозинкиназном домене (*FLT3*-TKD). Мутации ITD вызывают конститутивную активацию гена *FLT3*, что приводит к аберрантной активации множественных нисходящих путей, таких как PI3K/AKT, MAPK/ERK и STAT5. Мутация гена *FLT3*-ITD выявляется в 15–25% случаев ОМЛ [5]. Мутации в TKD встречаются примерно у 5–10% пациентов с ОМЛ [5]. Подобно *FLT3*-ITD, мутации TKD вызывают конститутивную активацию гена рецептора *FLT3*, аберрантную активацию нисходящих сигнальных путей и фактор-независимый рост опухолевых клеток [5].

Учитывая, что указанные мутации играют важную роль в жизни опухолевых клеток, необходимо тщательное изучение механизмов патогенеза ОМЛ с целью выявления ключевых «точек», которые могут служить терапевтической «мишенью».

Таким образом, для дальнейшего улучшения результатов терапии ОМЛ целесообразным представляется индивидуализация терапии, разработка и внедрение таргетных препаратов с учетом молекулярно-генетических особенностей и прогностических маркеров течения заболевания.

Цель исследования: определение частоты встречаемости мутаций гена *FLT3* и оценка их влияния на клинические показатели, ОВ и БРВ у пациентов с ОМЛ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование частоты встречаемости мутаций гена *FLT3* и оценка их влияния на показатели клинического анализа крови, костного мозга, а также на исходы заболевания у 199 больных ОМЛ после получения добровольного информированного согласия.

У всех пациентов определяли *FLT3* статус методом ПЦР. Для обнаружения внутренних тандемных дупликаций (*FLT3*-ITD) полученные ПЦР-продукты разделяли в 6% полиакриамидном геле без дополнительной обработки. Замену аспарагина в 835 положении (*FLT3*-TKD) выявляли путем ферментативного гидродиза ампликонов, синтезированных с использованием модифицированных праймеров.

Оценивали взаимосвязь возраста, пола, показателей клинического анализа крови, миелограммы, морфологического типа ОМЛ и кариотипа у больных ОМЛ с наличием и типом мутации гена *FLT3*. Анализировали влияние наличия и типа мутации гена *FLT3* на ОВ и БРВ пациентов.

Для статистического анализа использовали тесты Kruskall-Wallis ANOVA и анализ ОВ и БРВ по методу Каплана-Мейера. Метод описательной статистики включал среднее арифметическое, медиану, 95% доверительный интервал, критерии Манна-Уитни. Определение влияния различных факторов на ОВ и БРВ проводили с помощью однопараметрического и многопараметрического анализов.

Результаты

Среди обследованных пациентов соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4 (83/116); медиана возраста пациентов на момент установления диагноза равнялась — 52 г. (18–86 лет). Демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия, а также типа мутации гена *FLT3* представлена в табл. 1.

Все пациенты получали лечение по стандартным программам ХТ с использованием комбинации цитозина арабинозида и антрациклинового антибиотика в зависимости от возраста, общесоматического статуса и индекса коморбидности («7+3», «5+2», «HAM»).

При сравнении показателей гемограммы более высокие уровни лейкоцитоза (p=0,0009) и бластоза (p=0,01) были отмечены в группе пациентов *FLT3*$^+$ (n=58) по сравнению с группой пациентов *FLT3*$^-$ (n=141). Кроме того, были установлены различия в количестве лейкоцитов в зависимости от типа мутации: в группе пациентов с *FLT3*-ITD (n=45) количество лейкоцитов равнялось 40,3×10^9/л, в группе пациентов с *FLT3*-TKD (n=11) — 62,4×10^9/л (p=0,001). Показатели количества бластов между группами *FLT3*-ITD$^+$ и *FLT3*-TKD$^+$ значимо не различались (p>0,05).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Исследуемый показатель	Все пациенты	*FLT3*⁻	*FLT3*-ITD⁺	*FLT3*-TKD⁺	*FLT3* (ITD/TKD)	p
Количество пациентов	199	141/199 (70,9%)	45/199 (22,6%)	11/199 (5,5%)	2/199 (1,0%)	
Медиана возраста, лет (диапазон)	52 (18–86)	48 (18–78)	53 (22–84)	54 (23–86)	53 (51–65)	p=0,58*
Мужчины/женщины, (%)	90/109 (47/53)	65/76 (46/54)	20/25 (44/56)	5/6 (45/55)	0/2 (0/100)	p=0,58*
Среднее значение гемоглобина, г/л (диапазон)	85,3 (10,2–140,0)	90,0 (28,0–140,0)	97,0 (37,0–130,0)	102,0 (58,0–128,0)	71,0 (58,0; 84,0)	p=0,48*
Среднее значение лейкоцитов, $\times 10^9$/л (диапазон)	43,0 (0,6–400,0)	28,9 (1,0–260,0)	40,3 (0,6–400,0)	62,4 (1,7–362,0)	97,0 (37,0; 157,0)	p=0,0009**
Среднее значение бластов в костном мозге, % (диапазон)	62,0 (20,0–100,0)	64,0 (20,0–103,0)	80,0 (21,0–100,0)	68,0 (23,0–100,0)	75,5 (65,0; 86,0)	p=0,01**
Среднее значение тромбоцитов, г	70 (1–334)	63 (1–334)	60 (2–140)	55 (12–115)	112 (38; 186)	p=0,93*
Тип ОМЛ						p=0,23*
M0	6/199	4/141	2/45	0/11	0/2	
M1	27/199	17/141	4/45	4/11	1/2	
M2	54/199	45/141	7/45	1/11	0/2	
M3	19/199	15/141	4/45	0/11	0/2	
M4	49/199	34/141	12/45	1/11	0/2	
M5	21/199	11/141	6/45	3/11	0/2	
M6	2/199	2/141	0/45	0/11	0/2	
Вторичный ОМЛ из МДС	7/199	6/141	4/45	1/11	0/2	
ОМЛ неуточненный	14/199	7/141	6/45	1/11	1/2	
Хромосомные аберрации	96/199 48%	72/141 51%	17/45 38%	7/11 64%	0/2 0%	p=0,06*
Среднее количество дней до достижения ремиссии, (диапазон)	59 (19–624)	64 (20–624)	36 (26–72)	31 (19–48)	не достигнута 83	p=0,37*

* при сравнении *FLT3*-негативной и *FLT3*-позитивной групп достоверно значимые различия отсутствовали;
** достоверно значимые различия между *FLT3*-негативной и *FLT3*-позитивной группами.

Хромосомные аберрации были выявлены у 38% (17/45) пациентов с *FLT3*-ITD⁺, у 64% (7/11) пациентов с *FLT3*-TKD⁺ и отсутствовали у пациентов с *FLT3*-ITD/TKD⁺ (0/2). В группе пациентов *FLT3*⁻ генетические аномалии были обнаружены в 51% (72/141) случаев.

В зависимости от кариотипа в дебюте заболевания, пациенты были разделены на прогностические группы риска: благоприятная (n=22), промежуточная (n=144) и неблагоприятная (n=33). Частота выявлений мутаций гена *FLT3* в зависимости от прогностической группы значимо не различалась: в группе пациентов с благоприятным прогнозом она составила 13,6% (n=3), в группе пациентов с промежуточным прогнозом — 31,3% (n=45) и в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом — 27,3% (n=9) (p>0,05).

С целью определения значимости влияния изолированных мутаций гена *FLT3* на течение ОМЛ вне зависимости от других цитогенетических аномалий нами была проанализирована группа пациентов с нормальным кариотипом (n=102). Получены статистически значимые различия в длительности ОВ между *FLT3*⁻ и *FLT3*⁺ группами пациентов с нормальным кариотипом. Медиана ОВ у пациентов с *FLT3*⁺ была значимо ниже по сравнению с группой пациентов с *FLT3*⁻: в группе пациентов *FLT3*⁺ она составила 13 мес., а в группе *FLT3*⁻ не была достигнута (p=0,00015) (рис. 1).

Отдельные мутации FLT3 также негативно влияли на показатели ОВ. Было установлено негативное влияние мутации *FLT3*-ITD⁺. Медиана ОВ в группе пациентов с *FLT3*-ITD⁺ составила 12 мес., а в группе пациентов с *FLT3*⁻ медиана ОВ не была достигнута (p<0,000001) (рис. 2). Значимые различия в длительности ОВ у пациентов с нормальным кариотипом и различными видами мутаций гена *FLT3* — *FLT3*-ITD⁺ и *FLT3*-TKD⁺ выявлены не были (p=0,14).

При определении прогностической роли мутаций гена *FLT3* у всех пациентов вне зависимости от кариотипа было установлено, что показатели БРВ значимо ниже в группе *FLT3*⁺, чем в группе *FLT3*⁻. Медиана длительности БРВ

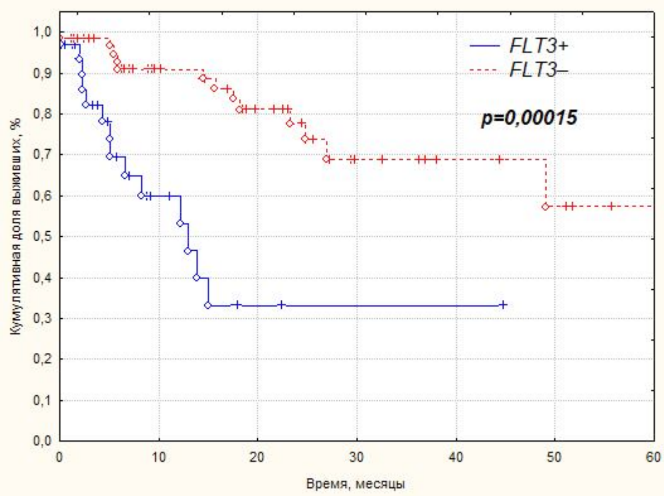

Рис. 1. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом с нормальным кариотипом в зависимости от мутационного статуса

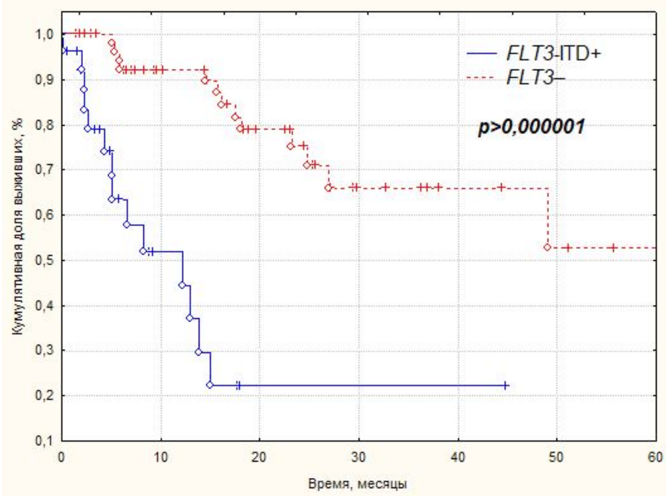

Рис. 2. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом с нормальным кариотипом в зависимости от типа мутации *FLT3*

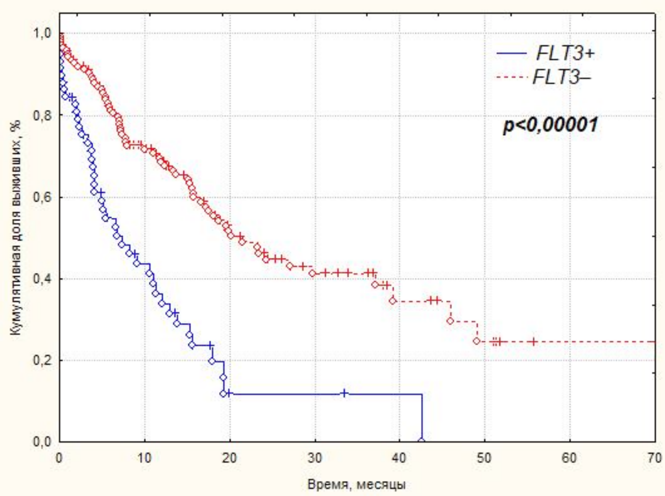

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *FLT3*

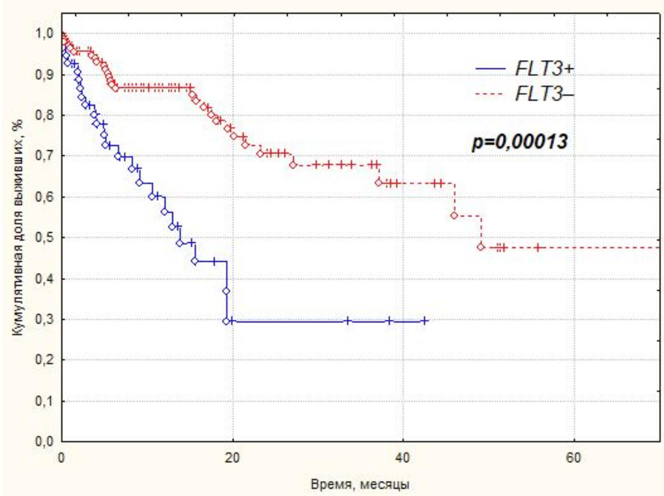

Рис. 4. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в зависимости от наличия или отсутствия мутаций гена *FLT3*

в группе *FLT3*⁺ составила 8 мес., а в группе *FLT3*⁻ 20 мес. ($p<0{,}00001$) (рис. 3).

Наличие мутаций гена *FLT3* также оказывало влияние и на показатели ОВ: медиана в группе пациентов *FLT3*⁺ равнялась — 18 мес., в группе *FLT3*⁻ — 48 мес. ($p=0{,}00013$) (рис. 4).

Кроме того, по показателю ОВ были выявлены значимые различия между группами пациентов *FLT3*-ITD⁺, *FLT3*-TKD⁺ и *FLT3*⁻. Медиана ОВ составила 16 мес. в группе *FLT3*-ITD⁺, 17 мес. — в группе *FLT3*-TKD⁺, а в группе *FLT3*⁻ не была достигнута ($p=0{,}00024$) (рис. 5). При сравнении показателей ОВ в зависимости от типа мутации (*FLT3*-ITD⁺ и *FLT3*-TKD⁺) статистически значимые различия получены не были ($p=0{,}73$).

С целью определения влияния различных факторов на течение ОМЛ, был проведен однопараметрический, и многопараметрический анализы (табл. 2).

Анализ длительности ОВ продемонстрировал важность достижения полной ремиссии. Медиана ОВ у пациентов, достигших полной ремиссии, составила 49 мес., а у пациентов с недостаточным эффектом терапии (полная ремиссия не достигнута) — 14 мес. ($p<0{,}00001$) (рис. 6).

Изучение корреляции между БРВ и прогностической группой риска обнаружило, что медиана БРВ составила

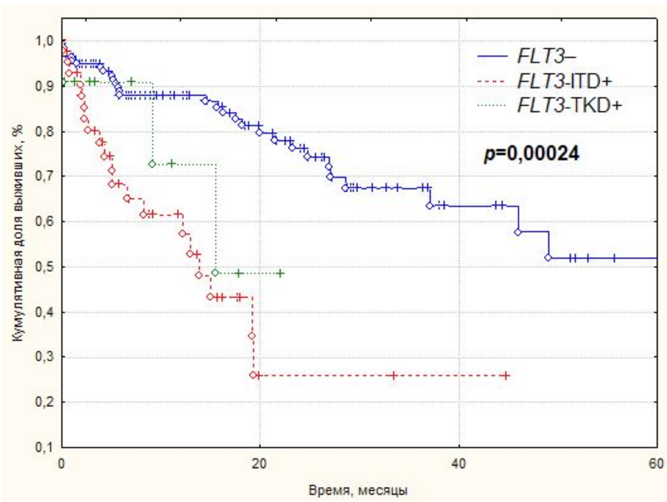

Рис. 5. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в зависимости от вида мутаций

15 мес. в группе неблагоприятного прогноза, 16 мес. — при промежуточном прогнозе и не была достигнута у пациентов с благоприятным прогнозом (рис. 7).

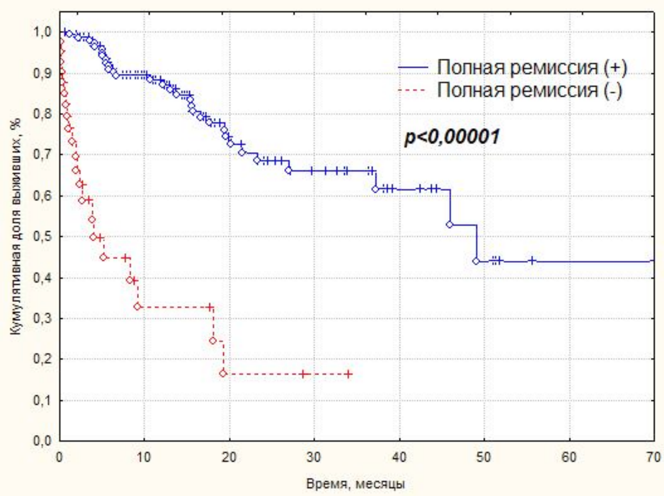

Рис. 6. Общая выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в зависимости от наличия или отсутствия полной ремиссии

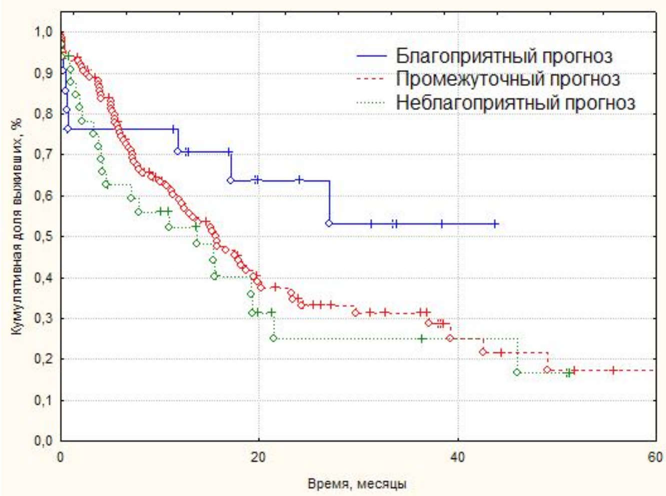

Рис. 7. Безрецидивная выживаемость больных острым миелоидным лейкозом в зависимости от прогностической группы риска

Таблица 2. Анализ факторов, оказывающих влияние на течение ОМЛ

	Факторы, оказывающие влияние на течение ОМЛ	Однопараметрический анализ, p	Многопараметрический анализ, p
	Все случаи (N=199)		
Общая выживаемость	Возраст	0,65	
	Тип ОМЛ	0,45	
	Прогностическая группа	0,34	
	Наличие или отсутствие мутации гена *FLT3*	0,00007	0,02
	Тип мутации	0,0004	0,22
	Достижение полной ремиссии	<0,000001	<0,000001
	Время достижения ремиссии	0,66	
	Варианты ХТ (только ХТ, ХТ в комбинации с ауто-ТГСК, ХТ в сочетании с алло-ТГСК)	0,58	
Безрецидивная выживаемость	Возраст	0,87	
	Тип ОМЛ	0,34	
	Прогностическая группа	0,013	0,83
	Наличие или отсутствие мутации гена *FLT3*	<0,000001	0,0001
	Тип мутации	0,0001	0,01
	Время достижения полной ремиссии	0,914	
	Варианты ХТ (только ХТ, ХТ в комбинации с ауто-ТГСК, ХТ в сочетании с алло-ТГСК)	0,73	

Обсуждение

Острые миелоидные лейкозы являются наиболее сложной группой среди онкогематологических заболеваний. Тем не менее, разработанные в последние десятилетия протоколы высокодозной ХТ с последующей алло-ТГСК существенно расширили возможности лечения и улучшили выживаемость больных с ОМЛ. Однако, интенсификация цитотоксической терапии в настоящий момент фактически достигла дозолимитирующей токсичности, не позволяя улучшать результаты лечения за счет наращивания дозы химиопрепаратов. Сегодня на первый план выходит необходимость разработки и внедрения новых видов терапии ОМЛ. Для решения этой задачи разрабатываются и активно используются новейшие методы исследований, в том числе молекулярно-генетические, позволяющие улучшить понимание биологии ОМЛ.

Благодаря совершенствованию современных молекулярно-генетической методов, таких как ПЦР (качественная и количественная в режиме реального времени) у большинства больных ОМЛ имеется возможность выявить мутации в генах *FLT3*, *CKIT*, *NPM1*, *MLL*, *CEBPA*, определить уровень их экспрессии, оценить глубину молекулярно-генетического ответа на терапию и проводить детекцию и мониторинг минимальной остаточной болезни.

По данным нашего исследования среди обследованных больных ОМЛ частота встречаемости *FLT3*-ITD мутации составила 22,6%, *FLT3*-TKD — 5,5%, а сочетание *FLT3*-ITD с *FLT3*-TKD — 1,0%, что соответствует опубликованным ранее данным [6–11].

Известно, что наличие мутаций *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD тесно связано с увеличением количества лейкоцитов, высоким процентом бластов в периферической крови и костном мозге, а также нормальным кариотипом, который встречается примерно в 65–70% случаев [8, 12]. В нашем исследовании более выраженный лейкоцитоз периферической крови, бластоз костного мозга и наличие нормального кариотипа также чаще встречались в группе пациентов с мутациями гена *FLT3*.

Учитывая, что приблизительно у 45% больных ОМЛ хромосомные аберрации не выявляются, прогноз у пациентов с нормальным кариотипом является крайне различным по времени ответа на терапию и в отношении исхода заболевания [3, 4]. Анализируя группу пациентов с нормальным кариотипом, выяснилось, что кариотип относительно часто коррелирует с мутациями гена *FLT3,* что подтверждает гетерогенность заболевания и различия в его течении.

По нашим данным были обнаружены значимые различия как в длительности ОВ между группами пациентов *FLT3*-ITD$^+$, *FLT3*-TKD$^+$ и *FLT3*$^-$, так и в длительности БРВ между группами пациентов *FLT3*$^+$ и *FLT3*$^-$.

Наличие мутации *FLT3*-ITD прямо коррелирует с низкой ОВ, и поэтому именно эта мутация стала широко распространенным фактором прогноза у пациентов с нормальным кариотипом. Полученные нами данные ОВ в целом не противоречат результатам других исследовательских групп. Во многих работах было установлено, что больные ОМЛ с мутацией *FLT3*-ITD имеют неблагоприятный прогноз заболевания и короткую среднюю продолжительность жизни [8, 13–19]. Учитывая это, данной группе пациентов показано проведение алло-ТГСК во время первой полной ремиссии [20]. Было неоднократно доказано, что мутация *FLT3* определяет плохой прогноз и нивелирует благоприятное прогностическое значение других сопутствующих мутаций [19–21]. Прогноз заболевания у больных с комплексными мутациями всегда определяется наличием *FLT3*-ITD.

В отношении прогностической роли точечной мутации *FLT3*-TKD до сих пор нет однозначного мнения. В то время как в некоторых исследованиях сообщалось о неблагоприятном влиянии мутации TKD, другие авторы утверждали, что данный тип мутации в отличие от *FLT3*-ITD ассоциирован с благоприятным прогнозом течения заболевания. Эти противоречивые данные, вероятно, объясняются небольшим количеством пациентов, а также различными режимами лечения и отбором пациентов. A. Mead с соавт. (2007) и S. Whitman с соавт. (2008) показали, что прогностическое значение точечной мутации *FLT3*-TKD зависит от сопутствующих мутаций в других генах [22, 23]. Например, точечные мутации имели положительный прогностический эффект у пациентов с мутациями *NPM1* или *CEBPA* и отрицательный эффект при появлении дополнительных мутаций *FLT3*-ITD или *MLL*-PTD [22, 23].

Ранее в работе V. Savchenko с соавт. (1995) было проанализировано влияние возраста, типа ОМЛ, кариотипа в дебюте заболевания, достижение полной ремиссии, разных вариантов ХТ на течение ОМЛ и была подтверждена зависимость длительности ОВ и БРВ от этих факторов [24].

При многопараметрическом анализе мы проанализировали воздействие выявленных ранее прогностических факторов на длительность ОВ и БРВ: наличие или отсутствие мутаций гена *FLT3,* их тип, достижение полной ремиссии, принадлежность к определенной прогностической группе риска. Однако по нашим данным возраст пациента, тип ОМЛ согласно классификации ВОЗ, варианты химиотерапии, время достижения ремиссии не влияли на ОВ и БРВ, что представляет интерес для дальнейшего более подробного анализа.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что мутации гена *FLT3* у пациентов с ОМЛ действительно являются потенциальными предикторами неблагоприятного прогноза и течения заболевания, влияя на длительность ОВ и БРВ, значительно уменьшая среднюю продолжительность жизни, а также ухудшая качество жизни пациентов. Группа пациентов с мутациями гена *FLT3* расценивается как группа, имеющая наихудший прогноз и в меньшей степени отвечающая на стандартную ХТ.

Неоспоримые данные о прогностическом значении мутаций генов *FLT3* диктуют необходимость включения молекулярно-диагностических маркеров в алгоритм обследования больных ОМЛ для верификации диагноза и выбора адекватной тактики терапии.

Достаточно высокая частота встречаемости и важное прогностическое значение делают мутации гена *FLT3* перспективной терапевтической мишенью. В настоящее время разрабатываются и изучаются в клинических исследованиях целый ряд препаратов, направленных против тирозинкиназной активности гена *FLT3*. На разных этапах международных клинических исследований находятся препараты этой группы: сорафениб, квизартиниб, мидостаурин, гилтеритиниб [18, 25–29].

При применении сорафениба в комбинации с 5-азацитидином частота общего ответа составила 46% [23, 29]. Монотерапия квизартинибом позволяет достичь полной ремиссии у 57% пациентов ОМЛ *FLT3*-ITD$^+$ и у 36% пациентов ОМЛ *FLT3*-ITD$^-$ [27].

Тем не менее, на сегодняшний день единственным одобренным таргетным препаратом в терапии ОМЛ *FLT3*$^+$ является мидостаурин [25, 28]. Мидостаурин в комбинации с даунорубицином и цитарабином позволяет достичь полную ремиссию у 80% больных [25, 27].

Дальнейшие перспективы лечения ОМЛ связаны с увеличением доступности и расширением показаний для алло-ТГСК, поиском новых таргетных препаратов, усовершенствованием терапевтических опций и возможностей их применения у пациентов с ОМЛ, особенно при невозможности проведения ТГСК.

Заключение

Лечение больных ОМЛ с мутациями гена *FLT3* остается сложной задачей, так как для данной группы пациентов длительность ответа на терапию связана с ее интенсивностью. Наиболее эффективным видом терапии для этой группы пациентов является проведение алло-ТГСК, которая достоверно увеличивает показатели ОВ и БРВ. Однако возможность проведения алло-ТГСК значительно ограничена среди пациентов старшей возрастной группы и с высоким индексом коморбидности [19].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) у больных ОМЛ с мутациями гена *FLT3* позволит улучшить выживаемость пациентов не подлежащих ТГСК. В ряде клинических исследований было показано, что монотерапия ИТК достаточно эффективна, но, для достижения полных и устойчивых ремиссий потребуется комбинация ИТК со стандартной ХТ или с другими терапевтическими препаратами. Результаты текущих рандомизированных клинических исследований, в которых изучаются комбинации стандартной ХТ с ИТК и без них у больных ОМЛ, будут доступны в течение ближайших нескольких лет и, как ожидается, окажут значительное влияние на продолжительность жизни пациентов.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках НИР «Остаточная болезнь-15».

ЛИТЕРАТУРА:
1. Hiddemann W., Buchner T. Treatment strategies in acute myeloid leukemia (AML). B. Second line treatment. Blut 1990; 60(3): 163–71.
2. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2015; 373(12): 1136–52.
3. de Souza D.S., Fernandez Cde S., Camargo A. et al. Cytogenetic as an important tool for diagnosis and prognosis for patients with hypocellular primary myelodysplastic syndrome. Biomed Res. Int. 2014; 2014: 542395.
4. Graubert T.A., Brunner A.M., Fathi A.T. New molecular abnormalities and clonal architecture in AML: from reciprocal translocations to whole-genome sequencing. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book 2014; e334–40.
5. Yamamoto Y., Kiyoi H., Nakano Y. et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood 2001; 97(8): 2434–9.
6. Döhner H., Estey E.H., Amadori S. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2010; 115(3): 453–74.
7. Gale R.E., 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. Blood 2008; 111(5): 2776–84.
8. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood 2001; 98(6): 1752–9.
9. Marcucci G., Haferlach T., Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J. Clin. Oncol. 2011; 29(5): 475–86.
10. Ozeki K., Kiyoi H., Hirose Y. et al. Biologic and clinical significance of the FLT3 transcript level in acute myeloid leukemia. Blood 2004; 103(5): 1901–8.
11. Cooper B.W., Kindwall-Keller T.L., Craig M.D. et al. Phase I study of midostaurin and azacitidine in relapsed and elderly AML. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2015; 15(7): 428–32.e2.
12. Piacibello W., Fubini L., Sanavio F. et al. Effects of human FLT3 ligand on myeloid leukemia cell growth: heterogeneity in response and synergy with other hematopoietic growth factors.Blood 1995; 86(11): 4105–14.
13. Allen C., Hills R.K., Lamb K. et al. The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia. Leukemia 2013; 27(9): 1891–901.
14. Bains A., Luthra R., Medeiros L.J. et al. *FLT3* and *NPM1* mutations in myelodysplastic syndromes: frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. Am. J. Clin. Pathol. 2011; 135(1): 62–9.
15. Balusu R., Fiskus W., Rao R. et al. Targeting levels or oligomerization of nucleophosmin 1 induces differentiation and loss of survival of human AML cells with mutant NPM1. Blood 2011; 118(11): 3096–106.
16. Becker H., Marcucci G., Maharry K. et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene and microRNA-expression signatures: a cancer and leukemia group B study. J. Clin. Oncol. 2010; 28(4): 596–604.
17. Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O. et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N. Engl. J. Med. 2011; 364(26): 2496–506.
18. Metzelder S., Wang Y., Wollmer E. et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2009; 113(26): 6567–71.
19. Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б. и др. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах FLT3, CKIT, NRAS и NPM1. Гематология и трансфузиология 2016; 61(2): 72–80. (Petrova E.V., Martynkevich I.S., Polushkina L.B. et al. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in the genes FLT3, CKIT, NRAS and NPM1. Hematology and Transfusiology 2016; 61(2): 72–80).
20. Gaidzik V.I., Schlenk R.F., Paschka P. et al. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the AML Study Group (AMLSG). Blood 2013; 121(23): 4769–77.
21. Рубнитц Д. Современные стратегии лечения острого миелоидного лейкоза. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2016; 3(3): 47–51. (Rubnitz D. Modern strategies for the treatment of acute myeloid leukemia. Russian journal of pediatric hematology and oncology 2016; 3(3): 47–51).
22. Mead A.J., Linch D.C., Hills R.K. et al. FLT3 tyrosine kinase domain mutations are biologically distinct from and have a significantly more favorable prognosis than FLT3 internal tandem duplications in patients with acute myeloid leukemia. Blood 2007; 110(4): 1262–70.
23. Whitman S.P., Ruppert A.S., Radmacher M.D. et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. Blood 2008; 111(3): 1552–9.
24. Савченко В.Г, Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А. и др. Итоги двух с половиной лет работы Российского многоцентрового исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Терапевтический архив 1995; 67(7): 8–12. (Savchenko V.G, Parovichnikova E.N., Klyasova G.A. et al. Results of two and a half years of the Russian multicenter study on the treatment of acute myeloid leukemia in adults. Therapeutic archive 1995; 67(7): 8–12).
25. Stone R.M., Fischer T., Paquette R. et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. Leukemia 2012; 26(9): 2061–8.
26. Ravandi F., Alattar M.L., Grunwald M.R. et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. Blood 2013; 121(23): 4655–62.
27. Martinelli G., Perl A.E., Dombret H. et al. Effect of quizartinib (AC220) on response rates and long-term survival in elderly patients with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol. 2013; 15: 7021.
28. Perl A.E., Dohner H., Rousselot P.H. et al. Efficacy and safety of quizartinib (AC220) in patients age ≥70 years with FLT3-ITD positive or negative relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). J. Clin. Oncol. 2013; 15: 7023.
29. Nazha A., Kantarjian H., Borthakur G. et al. A phase I/II trial of combination of PKC412 and 5-azacytidine (AZA) for the treatment of patients with refractory or relapsed (R/R) acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). J. Clin. Oncol. 2012; 15: 6589.

Поступила: 16.10.2018