

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-55-64>



# Таргетная терапия впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*. Результаты одноцентрового амбиспективного когортного исследования

Н.К. Пастухов, С.Н. Бондаренко, А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Д.К. Жоголев, Б.И. Аюбова, О.Г. Смыкова, Н.П. Волков, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин

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

**Контакты:** Никита Константинович Пастухов [pastukhov.hem@outlook.com](mailto:pastukhov.hem@outlook.com)

**Введение.** У взрослых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) мутации в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*) являются наиболее распространенными генетическими aberrациями, которые обнаруживаются примерно в 30 % случаев. Добавление ингибитора *FLT3* мидостаурина к стандартной терапии, а также после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет увеличить общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ).

**Цель исследования** – оценить влияние добавления мидостаурина к стандартной терапии взрослых пациентов с ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*, а также влияние алло-ТГСК, выполненной в 1-й полной ремиссии, на выживаемость больных, получавших лечение в комбинации с мидостаурином.

**Материалы и методы.** В исследование включены 276 пациентов с впервые выявленным ОМЛ с мутацией *FLT3*. Из них 153 получали комбинированную терапию с мидостаурином, 123 – терапию 1-й линии без ингибиторов *FLT3*. В группе комбинированной терапии алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии выполнена 35 (22,9 %) пациентам.

**Результаты.** Частота достижения ремиссии была выше в группе комбинированной терапии и составила 84 % против 66 % в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). При медиане наблюдения 19 (2–130) мес медиана ОВ не достигнута в обеих группах. ОВ 18 мес составила 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 50–69) в группе мидостаурина и 53 % (95 % ДИ 43–61) в группе без него ( $p = 0,12$ ). Медиана БСВ составила 11,6 мес (95 % ДИ 9,1–13,8) и 6,7 мес (95 % ДИ 4,2–10,2) соответственно ( $p = 0,046$ ). БСВ 18 мес составила 33 % (95 % ДИ 24–42) и 31 % (95 % ДИ 23–40). При многофакторном анализе факторами, ассоциированными с уменьшением ОВ, были старший возраст и внутренняя tandemная дупликация *FLT3*. Отрицательное влияние на БСВ оказывали возраст, лейкоцитоз в дебюте заболевания, наличие неблагоприятных цитогенетических аномалий. Терапия мидостаурином была ассоциирована с увеличением БСВ. При проведении лэндмарк-анализа с временной точкой 6 мес ОВ составила 89 % (95 % ДИ 69–96) в группе алло-ТГСК против 38 % в группе без нее (95 % ДИ 20–55) ( $p = 0,002$ ); БСВ – 75 % (95 % ДИ 50–88) и 13 % (95 % ДИ 5–26) соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Добавление мидостаурина к стандартному лечению способствует увеличению частоты ответа и выживаемости пациентов с ОМЛ с мутацией в гене *FLT3*. Алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии остается предпочтительным вариантом консолидации ремиссии у пациентов при использовании тирозинкиназных ингибиторов.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, мутация *FLT3*, таргетная терапия, мидостаурин

**Для цитирования:** Пастухов Н.К., Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г. и др. Таргетная терапия впервые выявленного острого миелоидного лейкоза с мутацией в гене *FLT3*. Результаты одноцентрового амбиспективного когортного исследования. Онкогематология 2025;20(1):55–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-55-64>

## Targeted therapy of newly diagnosed *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia. A single-center ambispective cohort study

N.K. Pastukhov, S.N. Bondarenko, A.G. Smirnova, Yu. Yu. Vlasova, D.K. Zhogolev, B.I. Ayubova, O.G. Smykova, N.P. Volkov, I.S. Moiseev, A.D. Kulagin

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Nikita Konstantinovich Pastukhov [pastukhov.hem@outlook.com](mailto:pastukhov.hem@outlook.com)

**Background.** FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene mutations are the most frequently detected genetic aberrations in adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML), identified in approximately 30 % of patients. The addition of midostaurin, an *FLT3* tyrosine kinase inhibitor, to standard therapy and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) improves overall (OS) and event-free survival (EFS).

**Aim.** To evaluate the effect of adding midostaurin to standard therapy in adult patients with *FLT3*-mutated AML. To evaluate the impact of allo-HSCT performed in first complete remission on the survival of patients treated in combination with midostaurin.

**Materials and methods.** The study enrolled 276 patients with newly diagnosed AML with *FLT3* mutation. 153 of them received combination therapy with midostaurin, 123 – first-line therapy without *FLT3* inhibitors. In the combination therapy group allo-HSCT in first complete remission was performed in 35 (22.9 %) patients.

**Results.** The response rate was higher in the combination therapy group and was 84 % versus 66 % in the control group ( $p < 0.01$ ). With a median follow-up of 19 (2–130) months, the median OS was not achieved in both groups. The 18-month OS was 60 % (95 % confidence interval (CI) 50–69) in the midostaurin group and 53 % (95 % CI 43–61) without it ( $p = 0.12$ ). Median EFS was 11.6 months (95 % CI 9.1–13.8) and 6.7 months (95 % CI 4.2–10.2) respectively ( $p = 0.046$ ). The 18-month EFS was 33 % (95 % CI 24–42) and 31 % (95 % CI 23–40). In multivariate analysis, factors associated with worse EFS were older age and *FLT3* internal tandem duplication. Age, leukocytosis at the time of diagnosis, and the presence of unfavorable cytogenetic abnormalities had a negative effect on EFS. Midostaurin therapy was associated with EFS improvement. In a landmark analysis with a 6-month time point, OS was 89 % (95 % CI 69–96) in the allo-HSCT group versus 38 % without it (95 % CI 20–55) ( $p = 0.002$ ). EFS was 75 % (95 % CI 50–88) and 13 % (95 % CI 5–26), respectively ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The addition of midostaurin to standard treatment contributes to an increased response rate and improved survival in patients with *FLT3*-mutated AML. Allo-HSCT in first complete remission remains the preferred option for remission consolidation in patients treated with tyrosine kinase inhibitors.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, *FLT3* mutation, targeted therapy, midostaurin

**For citation:** Pastukhov N.K., Bondarenko S.N., Smirnova A.G. et al. Targeted therapy of newly diagnosed *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia. A single-center ambispective cohort study. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1): 55–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-55-64>

## Введение

Современный прогресс в терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) стал возможен благодаря развитию технологий молекулярной генетики. В 2008 г. впервые выполнено полногеномное секвенирование у пациента с цитогенетически нормальным ОМЛ [1]. С тех пор по результатам исследований выявлен обширный каталог повторяющихся соматических мутаций [2, 3]. Эти открытия позволили лучше понять биологию ОМЛ, стали основой для разработки новых прогностических моделей, а также терапевтических опций с использованием таргетных препаратов [4].

Соматические мутации в гене, кодирующем трансмембранный рецептор FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*), относятся к наиболее распространенным при ОМЛ. Мутации в этом гене обеспечивают лиганд-независимую активацию рецептора *FLT3*, что приводит к нарушению регуляции нижележащих сигнальных путей, включая PI3K, Ras и STAT5. В результате в опухолевой клетке нарушаются процессы дифференцировки, апоптоза и она получает пролиферативное преимущество [5, 6].

Наиболее частый подтип мутации *FLT3* – внутренняя тандемная дупликация (internal tandem duplication, ITD). Она встречается примерно у четверти пациентов

с впервые выявленным ОМЛ [7, 8]. Мутации ITD связаны с повышенным риском рецидивов и меньшей выживаемостью [9–11]. Прогноз при *FLT3*-ITD может также зависеть от наличия дополнительных генетических aberrаций, например мутаций в гене *NPM1*, сайта инсерции и аллельного соотношения мутантного *FLT3* и дикого типа [7, 12]. В ряде исследований особо подчеркивалась значимость определения аллельного соотношения для стратификации риска [13]. Однако ввиду ограниченной воспроизводимости метода эксперты Европейской организации по лечению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) исключили этот параметр из необходимых для определения прогностической группы [4]. У 5 % больных ОМЛ выявляются точечные мутации в домене тирозинкиназы (tyrosine kinase domain, TKD), влияние которых на прогноз окончательно не определено [14, 15].

В течение последних лет разработка низкомолекулярных ингибиторов *FLT3* находится в центре внимания исследователей [16]. Мидостаурин – первый мультикиназный ингибитор, одобренный для лечения больных впервые выявленным ОМЛ с мутацией *FLT3* [17]. В ряде крупных исследований продемонстрировано увеличение общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости при удовлетворительном профиле

токсичности комбинированной терапии с мидостаурином [17–20]. Успехи таргетной терапии подтверждаются и стремительно накапливающимися данными реальной клинической практики [21–25]. При этом наличие мутации в гене *FLT3* остается неблагоприятным прогностическим фактором, и для больных с сохранным соматическим статусом аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга (алло-ТГСК) является предпочтительным вариантом консолидации 1-й полной ремиссии (ПР1) [4].

**Цель исследования** – оценить результаты лечения ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* и влияние добавления мидостаурина к стандартной терапии, а также влияние алло-ТГСК, выполненной в ПР1, на выживаемость больных, получавших лечение в комбинации с мидостаурином.

### Материалы и методы

В амбиспективное исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2009 по 2024 г.

Критериями включения в исследование были возраст больного старше 18 лет, верифицированный диагноз ОМЛ, наличие мутации в гене *FLT3* (ITD/TKD) в дебюте заболевания. В исследование не включали пациентов, которые изначально рассматривались как кандидаты на паллиативную/симптоматическую терапию. В группу комбинированной терапии включены 100 пациентов, получавших мидостаурин с 1-го курса системного лечения, и 53 пациента, которые начали прием препарата с 2-го курса (в связи с отсутствием быстрого доступа к таргетной терапии). Больных, получавших в 1-й линии лечения другие ингибиторы *FLT3* или начавших прием мидостаурина с 3-го курса или позже, в исследование не включали. Контрольная группа сформирована ретроспективно из пациентов, которые получали терапию 1-й линии без ингибиторов *FLT3*.

Характеристики пациентов представлены в виде частоты (число и процент) для категориальных переменных и медианы (диапазона) для количественных. ОВ рассчитывали как время от начала терапии до даты последнего контакта или смерти; БСВ – время от начала терапии до даты последнего контакта, констатации первичной рефрактерности, рецидива или смерти. Для анализа эффективности алло-ТГСК, выполненной в ПР1 после терапии мидостаурином, использовали ландмарк-анализ. Временная точка для анализа соответствовала медиане времени от постановки диагноза до выполнения алло-ТГСК в ПР1 (6 мес). Сравнение качественных переменных проводили с помощью  $\chi^2$ -теста, количественных – теста Манна–Уитни. ОВ, БСВ проанализировали с использованием метода Каплана–Майера и *log-rank*-теста с последующими однофакторным и многофакторным анализами посредством регрессионной модели Кокса. В многофакторный анализ включены только характеристики, для которых

в однофакторном анализе  $p \leq 0,1$ . При оценке результатов тестирования статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Обработку результатов проводили с использованием R версии 4.2.2.

### Результаты

#### Характеристика пациентов

В исследование включены 276 пациентов: 153 – в группе комбинированной терапии с мидостаурином и 123 – в контрольной группе (табл. 1). Высокодозную индукционную химиотерапию (7 + 3, НАМ) получили 234 (85 %) пациента. У 42 (15 %) больных пожилого возраста и/или с наличием значимой сопутствующей патологии проводилась низкоинтенсивная терапия (венетоклакс с гипометилирующими агентами; венетоклакс с низкими дозами цитарабина; низкие дозы цитарабина; 5-азациитидин, идарубицин, цитарабин). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 19 (2–130) мес.

Результаты стандартного кариотипирования в дебюте заболевания доступны у 222 (80 %) пациентов (рис. 1). При сравнении исследуемых групп статистически значимые различия отмечались в распределении по цитогенетическому риску. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию с мидостаурином, чаще отмечались аномалии, ассоциированные с неблагоприятным (17 % против 7 %) и благоприятным (7 % против 3 %) прогнозами. По остальным параметрам группы были сопоставимы.

#### Эффективность индукционной терапии

Частота достижения полной ремиссии была выше в группе комбинированной терапии с мидостаурином и составила 84 % против 66 % в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Первично-рефрактерное течение констатировано у 10 и 24 % пациентов соответственно ( $p = 0,01$ ). Частота ранней летальности статистически значимо не различалась в исследуемых группах и составила 6 % при добавлении мидостаурина и 10 % без него ( $p = 0,23$ ) (рис. 2).

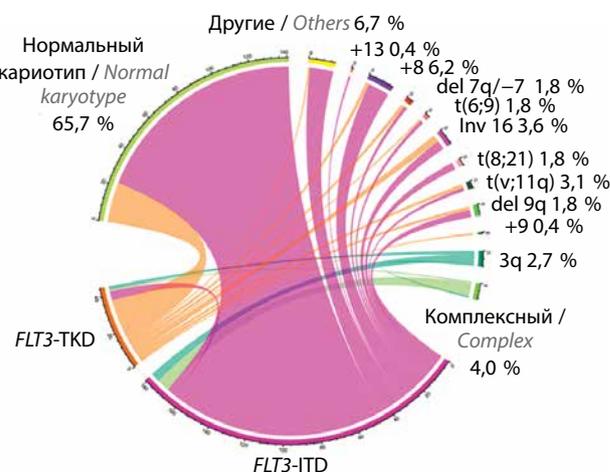


Рис. 1. Результаты цитогенетического исследования  
Fig. 1. Cytogenetic study results

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Все пациенты (n = 276) Total patients (n = 276)	Комбинированная терапия с мидостаурином (n = 153) Combined therapy with midostaurin (n = 153)	Без мидостаурина (n = 123) Without midostaurin (n = 123)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	48 (18–81)	46 (18–78)	50 (18–81)	0,16
Пол, n: Gender, n:				
мужской male	127	73	54	0,61
женский female	149	80	69	
Мутационный статус, n (%): Mutation status, n (%):				
<i>FLT3</i> -ITD	222 (80,4)	123 (80,4)	99 (80,5)	0,54
<i>FLT3</i> -TKD	48 (17,4)	28 (18,3)	20 (16,3)	
оба варианта (ITD и TKD) both (ITD and TKD)	6 (2,2)	2 (1,3)	4 (3,2)	
Мутация в гене <i>NPM1</i> , n (%) <i>NPM1</i> mutation, n (%)	74 (26,8)	35 (22,9)	39 (31,7)	
Вторичный ОМЛ, n (%) Secondary AML, n (%)	29 (10,5)	16 (10,5)	13 (10,6)	0,16
Экстремедулярное поражение в дебюте, n (%) Initial extramedullary involvement, n (%)	37 (13,4)	23 (15,0)	14 (11,4)	0,51
Медиана уровня лейкоцитов в дебюте (диапазон), 10 <sup>9</sup> /л Median initial leukocyte level (range), 10 <sup>9</sup> /L	48,5 (0,5–499)	47,9 (1,1–499)	49,2 (0,5–367)	0,48
Цитогенетический риск MRC [26], n (%): MRC cytogenetic risk [26], n (%):				
благоприятный favorable	12/222 (5,4)	9/124 (7,3)	3/98 (3,1)	0,03
промежуточный intermediate	182/222 (82,0)	94/124 (75,8)	88/98 (89,8)	
неблагоприятный unfavorable	28/222 (12,6)	21/124 (16,9)	7/98 (7,1)	
Индукционная терапия, n (%): Induction therapy, n (%):				
высокодозная химиотерапия high-dose chemotherapy	234 (84,8)	125 (81,7)	109 (88,6)	0,155
низкоинтенсивная low-intensity	42 (15,2)	28 (18,3)	14 (11,4)	
Алло-ТГСК в 1-й полной ремиссии, n (%) Allo-HSCT in 1 <sup>st</sup> complete remission, n (%)	66 (23,9)	35 (22,9)	31 (25,2)	0,89

**Примечание.** ITD – внутренняя tandemная дупликация; TKD – домен тирозинкиназы; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; алло-ТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Note.** ITD – internal tandem duplication; TKD – tyrosine kinase domain; AML – acute myeloid leukemia; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

### Выживаемость

При медиане наблюдения 19 (2–130) мес медиана ОВ не достигнута в обеих группах. ОВ 18 мес составила 60 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 50–69) в группе мидостаурина и 53 % (95 % ДИ 43–61) в группе без него ( $p = 0,12$ ) (рис. 3).

При анализе БСВ зафиксировано 180 событий: 45 – первичная рефрактерность, 22 – ранняя леталь-

ность, 96 – рецидив, 17 – смерть в ремиссии. Медиана БСВ составила 11,6 мес (95 % ДИ 9,1–13,8) в группе мидостаурина и 6,7 мес (95 % ДИ 4,2–10,2) в группе без него ( $p = 0,046$ ). БСВ 18 мес составила 33 % (95 % ДИ 24–42) и 31 % (95 % ДИ 23–40) соответственно (рис. 4).

При однофакторном анализе увеличение возраста (отношение рисков (ОР) 1,03; 95 % ДИ 1,01–1,04;  $p < 0,01$ )

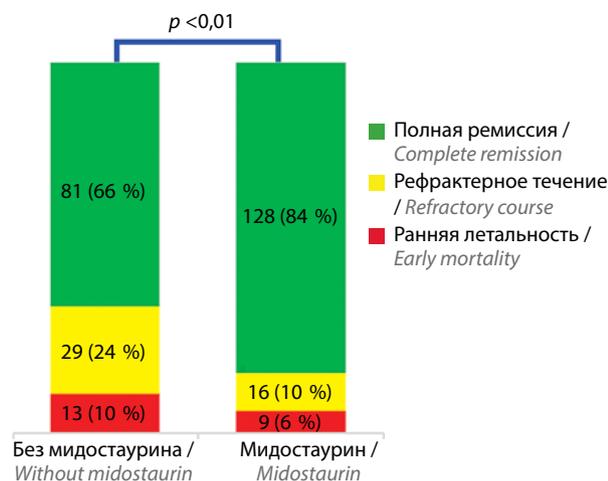


Рис. 2. Ответ на индукционную терапию  
Fig. 2. Response to induction therapy

и *FLT3-ITD* (ОР 1,81; 95 % ДИ 1,08–3,02;  $p = 0,02$ ) коррелировали с более низкой ОВ. Аналогичные результаты получены при использовании многофакторной модели: старший возраст (ОР 1,03; 95 % ДИ 1,02–1,05;  $p < 0,01$ ) и мутация *ITD* (ОР 2,04; 95 % ДИ 1,12–3,72;  $p = 0,02$ ) ассоциированы с уменьшением ОВ (табл. 2).

По результатам однофакторного анализа выявлена взаимосвязь между увеличением возраста (ОР 1,01; 95 % ДИ 1,00–1,02;  $p < 0,01$ ), уровнем лейкоцитов в дебюте заболевания (ОР 1,02; 95 % ДИ 1,00–1,04;  $p = 0,02$ ) и снижением БСВ. При этом данные многофакторной модели не только подтвердили отрицательное влияние возраста (ОР 1,01; 95 % ДИ 1,00–1,02;  $p < 0,01$ ) и количества лейкоцитов (ОР 1,02; 95 % ДИ 1,00–1,04;  $p = 0,01$ ) на БСВ, но и продемонстрировали увеличение относительного риска при наличии неблагоприятных цитогенетических аномалий (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,17–3,23;  $p = 0,01$ ). Терапия мидостаурином способствовала снижению относительного риска в многофакторной модели (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,51–0,97;  $p = 0,03$ ) (табл. 3).

### Роль аллогенной трансплантации костного мозга в 1-й полной ремиссии у пациентов, получавших комбинированную терапию с мидостаурином

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга выполнена 60 (39,2 %) пациентам группы мидостаурина. При этом 35 (22,9 %) больным трансплантация выполнена в ПР1, из них 7 (20 %) – от родственного совместимого донора, 14 (40 %) – от неродственного совместимого донора, 6 (17 %) – от гаплоидентичного донора и 8 (23 %) – от неродственного частично несовместимого донора. Миелоаблативный режим кондиционирования проведен 4 (11 %) больным, остальным 31 (89 %) – режим со сниженной интенсивностью. У большинства (34 (97 %)) пациентов проводилась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида, у 1 (3 %) больного выполнялась *ex vivo* TCR $\alpha/\beta$ -деплеция. Медиана вре-

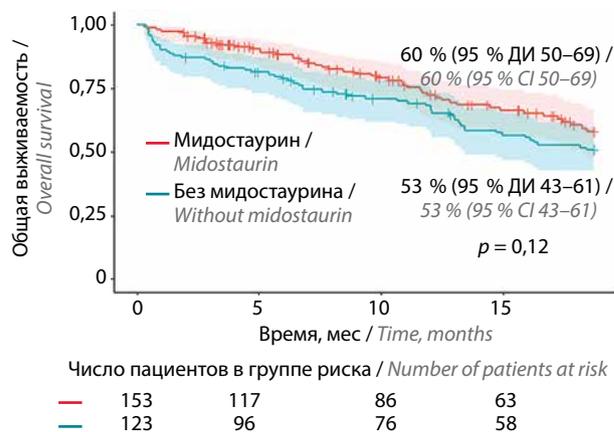


Рис. 3. Общая выживаемость 18 мес. Здесь и на рис. 4, 5: ДИ – доверительный интервал  
Fig. 3. 18-month overall survival. Here and in Fig. 4, 5: CI – confidence interval

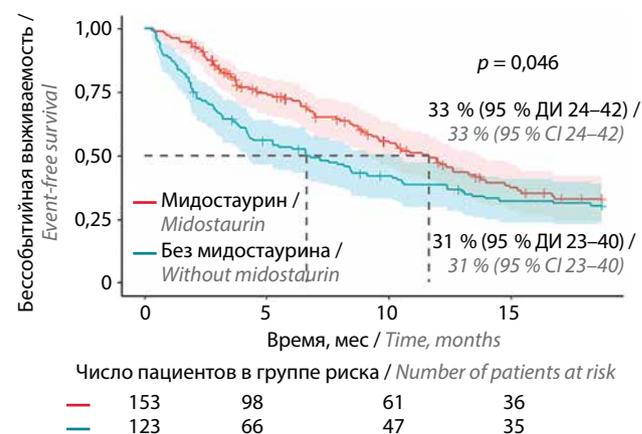


Рис. 4. Бессобытийная выживаемость 18 мес  
Fig. 4. 18-month event-free survival

мени от достижения ПР1 до выполнения алло-ТГСК составила 6 (2–14) мес.

Среди пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в ПР1, у 21 (60 %) инициирована поддерживающая терапия мидостаурином. Медиана времени от трансплантации до начала терапии составила 76 (31–431) дней.

С учетом того, что выполнение алло-ТГСК является важным селектирующим фактором, для более объективной оценки ее роли выполнен анализ с ландмарком 6 мес. В результате ОВ больных, которым выполнена трансплантация в ПР1, была значимо выше: 89 % (95 % ДИ 69–96) против 38 % (95 % ДИ 20–55);  $p = 0,002$  (рис. 5, а). Для БСВ отмечалась аналогичная закономерность: она составила 75 % (95 % ДИ 50–88) и 13 % (95 % ДИ 5–26) соответственно;  $p < 0,001$  (рис. 5, б).

### Обсуждение

Внедрение низкомолекулярных ингибиторов *FLT3* существенно изменило терапевтический ландшафт ОМЛ. Стандартный подход при наличии мутации в гене *FLT3* предполагает проведение высокодозной химиотерапии в сочетании с приемом мидостаурина

Таблица 2. Результаты однофакторного/многофакторного анализа факторов, ассоциированных с общей выживаемостью, с использованием регрессионной модели Кокса

Table 2. Results of univariate/multivariate analysis of factors associated with overall survival using the Cox regression model

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст Age	1,03 (1,01–1,04)	<0,01	1,03 (1,02–1,05)	<0,01
Пол (мужской) Gender (male)	0,86 (0,61–1,24)	0,4	–	–
Вторичный ОМЛ Secondary AML	1,44 (0,89–2,32)	0,1	1,33 (0,80–2,20)	0,27
Уровень лейкоцитов в дебюте Initial leukocyte level	1,02 (1,00–1,04)	0,1	1,02 (1,00–1,04)	0,07
Вариант мутации <i>FLT3</i> (ITD против TKD) <i>FLT3</i> mutation variant (ITD vs TKD)	1,81 (1,08–3,02)	0,02	2,04 (1,12–3,72)	0,02
Неблагоприятные цитогенетические аномалии Unfavorable cytogenetic abnormalities	1,01 (0,62–1,95)	0,7	–	–
Экстремедулярное поражение в дебюте Initial extramedullary lesion	1,05 (0,65–1,71)	0,8	–	–
Мутация в гене <i>NPM1</i> <i>NPM1</i> mutation	1,09 (0,74–1,60)	0,7	–	–
Низкоинтенсивная индукционная терапия Low intensity induction therapy	1,57 (0,99–2,49)	0,06	0,80 (0,46–1,37)	0,41
Терапия мидостаурином Midostaurin therapy	0,81 (0,56–1,15)	0,2	–	–

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: ДИ – доверительный интервал; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ITD – внутренняя тандемная дупликация; TKD – домен тирозинкиназы.

**Note.** Here and in table 3: CI – confidence interval; AML – acute myeloid leukemia; ITD – internal tandem duplication; TKD – tyrosine kinase domain.

и последующим выполнением алло-ТГСК в ПР1. Тем не менее остаются вопросы, однозначного ответа на которые нет. Какой ингибитор FLT3 среди различных классов и поколений является оптимальным для использования в 1-й линии? Каким должен быть алгоритм терапии пожилых и коморбидных пациентов, которым не может проводиться интенсивное лечение? Какова роль поддерживающей терапии ингибиторами FLT3 после алло-ТГСК?

Несмотря на то что представленные в настоящей работе данные группы больных достаточно гетерогенны, они могут в большей степени отражать опыт реальной клинической практики использования мидостаурина.

В рандомизированном исследовании III фазы RATIFY частота достижения полной ремиссии значительно не различалась между мидостаурином и плацебо (58,9 % против 53,5 %;  $p = 0,15$ ) [17]. По нашим данным, частота ответа была выше в группе комбинированной терапии (84 и 66 %;  $p < 0,01$ ). Полученные результаты сопоставимы с данными исследования

AMLSG 16-10, в котором ответ на индукционную терапию был выше при использовании мидостаурина: 74,9 % против 64,6 % в историческом контроле; отношение шансов 1,7 (95 % ДИ 1,24–2,33;  $p < 0,001$ ).

В нашем исследовании не получено значимых различий в ОВ при добавлении мидостаурина. Вероятно, размер выборки был недостаточен для выявления различий в этом отношении. При этом группа комбинированной терапии имела значимое преимущество с точки зрения БСВ. Медиана БСВ составила 11,6 мес в группе мидостаурина и 6,7 мес в группе без него.

Особую сложность представляет лечение пожилых и коморбидных пациентов. В общей группе при одно- и многофакторном анализе увеличение возраста было ассоциировано с уменьшением ОВ и БСВ. Более того, 15 % больных не были кандидатами для проведения интенсивного лечения. В этой группе пациентов выбор терапевтической тактики затруднителен с учетом отсутствия одобренного ингибитора FLT3 в комбинации с низкоинтенсивной терапией. При лечении венетоклаксом с гипометилирующим агентом наличие

Таблица 3. Результаты однофакторного/многофакторного анализа факторов, ассоциированных с бессобытийной выживаемостью, с использованием регрессионной модели Кокса

Table 3. Results of univariate/multivariate analysis of factors associated with event-free survival using the Cox regression model

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>	Отношение рисков (95 % ДИ) Hazard ratio (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст Age	1,01 (1,00–1,02)	<0,01	1,01 (1,00–1,02)	<0,01
Пол (мужской) Gender (male)	1,17 (0,87–1,57)	0,3	–	–
Вторичный ОМЛ Secondary AML	1,16 (0,74–1,82)	0,5	–	–
Уровень лейкоцитов в дебюте Initial leukocyte level	1,02 (1,00–1,04)	0,02	1,02 (1,00–1,04)	0,01
Вариант мутации <i>FLT3</i> (ITD против ТКД) <i>FLT3</i> mutation variant (ITD vs TKD)	1,32 (0,90–1,95)	0,2	–	–
Неблагоприятные цитогенетические аномалии Unfavorable cytogenetic abnormalities	1,46 (0,94–2,29)	0,1	1,94 (1,17–3,23)	0,01
Экстрamedулярное поражение в дебюте Initial extramedullary lesion	0,96 (0,62–1,47)	0,8	–	–
Мутация в гене <i>NPM1</i> <i>NPM1</i> mutation	0,86 (0,61–1,20)	0,4	–	–
Низкоинтенсивная индукционная терапия Low intensity induction therapy	1,22 (0,81–1,82)	0,3	–	–
Терапия мидостаурином Midostaurin therapy	0,77 (0,57–1,03)	0,08	0,70 (0,51–0,97)	0,03

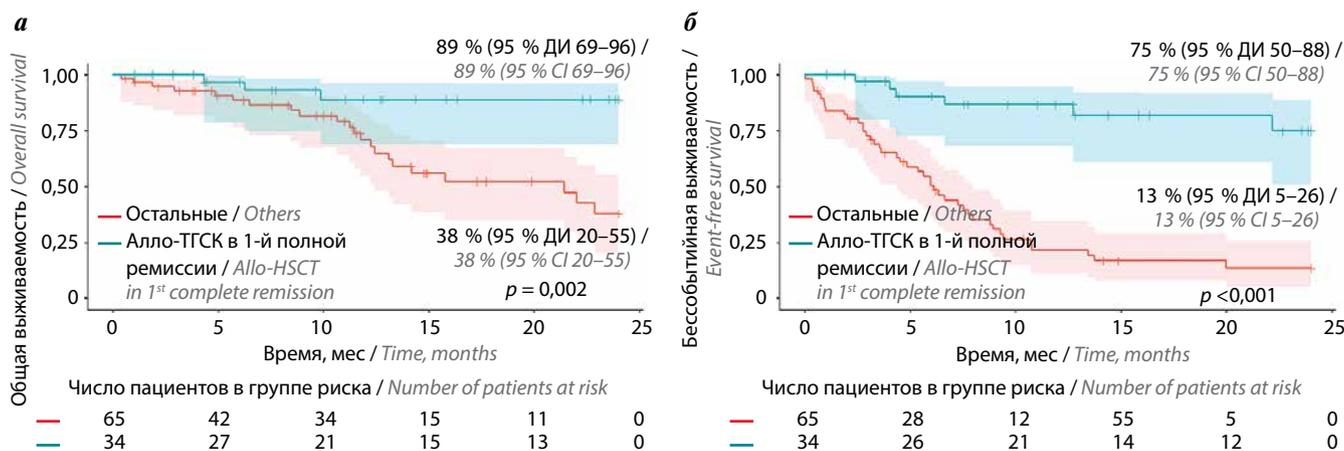


Рис. 5. Общая (а) и бессобытийная (б) выживаемость больных, получавших терапию мидостаурином, в зависимости от выполнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Ландмарк 6 мес

Fig. 5. Overall (a) and event-free (b) survival of patients receiving midostaurin therapy, depending on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Landmark 6 months

мутации *FLT3*-ITD ассоциировано с уменьшением ОВ [27]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что активация *FLT3* может приводить к гиперэкспрессии антиапоптотических белков *BCL-xL* и *MCL-1* и способствовать резистентности к терапии [28]. В связи с этим добавление ингибитора *FLT3* к низкоинтенсивным схе-

мам может быть перспективным. Результаты текущих исследований тройных комбинаций с мидостаурином (ALLG AMLM25), гилтеритинибом (NCT05520567), возможно, помогут ответить на эти вопросы.

Относительно выбора оптимального тирозинкиназного ингибитора для комбинации с химиотерапией

имеются данные метаанализа, в котором не выявлено значимых различий в ОВ при использовании мидостаурина или квизартиниба (ОР 1,00; 95 % ДИ 0,73–1,36) [29]. Ожидаются также результаты рандомизированного исследования III фазы кооперативной группы NOVON и AMLSG (NCT04027309), в котором сравнивается добавление гилтеритиниба или мидостаурина к стандартной терапии по протоколу 7 + 3.

В группе мидостаурина алло-ТГСК в ПР1 выполнена у 22,9 % пациентов. Однако период наблюдения за частью больных не превышает нескольких месяцев. При этом таргетная терапия способствует увеличению БСВ и расширению временных рамок для реализации трансплантации. С увеличением периода наблюдения доля этих больных может расти. Алло-ТГСК в ПР1 способствует значимому повышению ОВ и БСВ. Возможность выполнения алло-ТГСК должна быть рассмотрена у всех пациентов с мутацией в гене *FLT3*.

Данные об эффективности мидостаурина в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК противоречивы. В рандомизированном исследовании RADIUS ОВ и безрецидивная выживаемость были выше у пациентов, получавших поддерживающую терапию мидостаурином после алло-ТГСК, однако различия не были статистически значимыми, что может

быть обусловлено недостаточным объемом выборки [30]. В ряде ретроспективных исследований посттрансплантационная терапия мидостаурином способствовала увеличению ОВ и безрецидивной выживаемости [19, 31]. Однако стоит с осторожностью относиться к результатам ретроспективного анализа, поскольку сам факт назначения мидостаурина может способствовать селекции больных без тяжелых осложнений алло-ТГСК и исказить оценку. В нашей группе поддерживающая терапия мидостаурином инициирована у 60 % больных после алло-ТГСК в ПР1, для дальнейшего анализа роли препарата в посттрансплантационном периоде требуется увеличение выборки и интервала наблюдения.

### Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют превосходство комбинированной терапии с мидостаурином в отношении частоты ответа и выживаемости пациентов. Определение мутационного статуса ОМЛ должно выполняться в кратчайшие сроки от постановки диагноза для возможности своевременного начала таргетного воздействия. Алло-ТГСК с последующей поддерживающей терапией остается ключевым этапом в лечении ОМЛ с мутацией в гене *FLT3* в эру тирозинкиназных ингибиторов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ley T.J., Mardis E.R., Ding L. et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456(7218):66–72. DOI: 10.1038/nature07485
- Cancer Genome Atlas Research Network; Ley T.J., Miller C., Ding L. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia [published correction appears in *N Engl J Med* 2013;369(1):98]. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
- Kishtagari A., Levine R.L. The role of somatic mutations in acute myeloid leukemia pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2021;11(4):a034975. DOI: 10.1101/cshperspect.a034975
- Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. 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
- Kihara R., Nagata Y., Kiyoi H. et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2014;28(8):1586–95. DOI: 10.1038/leu.2014.55
- Kiyoi H., Kawashima N., Ishikawa Y. *FLT3* mutations in acute myeloid leukemia: therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci* 2020;111(2):312–22. DOI: 10.1111/cas.14274
- 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 leukemia. *Blood* 2008;111(5):2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090
- Kindler T., Lipka D.B., Fischer T. *FLT3* as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood* 2010;116(24):5089–102. DOI: 10.1182/blood-2010-04-261867
- Fröhling S., Schlenk R.F., Breitnick J. et al. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating *FLT3* mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002;100(13):4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440
- Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С. и др. Роль мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии. *Гены и клетки* 2019;14(1):55–61. DOI: 10.23868/201903007
- Radzhabova A.M., Voloshin S.V., Martynkevich I.S. et al. Role of *FLT3* gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Geni i kletki = Genes and Cells* 2019;14(1):55–61. (In Russ.). DOI: 10.23868/201903007
- Ravandi F., Kantarjian H., Faderl S. et al. Outcome of patients with *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia in first relapse. *Leuk Res* 2010;34(6):752–6. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.10.001
- Rücker F.G., Du L., Luck T.J. et al. Molecular landscape and prognostic impact of *FLT3*-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia* 2022;36(1):90–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01323-0
- Döhner H., Estey E., Grimwade D. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196
- Bacher U., Haferlach C., Kern W. et al. Prognostic relevance of *FLT3*-TKD mutations in AML: the combination matters – an analysis of 3082 patients. *Blood* 2008;111(5):2527–37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215

15. Li S., Li N., Chen Y. et al. *FLT3*-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13:1086846. DOI: 10.3389/fonc.2023.1086846
16. Garcia J.S., Stone R.M. The Development of *FLT3* inhibitors in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(4):663–80. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.03.002
17. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L. 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
18. Döhner H., Weber D., Krzykalla J. et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and *FLT3* internal tandem duplications. *Blood Adv* 2022;6(18):5345–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007223
19. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W. et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 2019;133(8):840–51. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453
20. Sierra J., Montesinos P., Thomas X. et al. Midostaurin plus daunorubicin or idarubicin for young and older adults with *FLT3*-mutated AML: a phase 3b trial. *Blood Adv* 2023;7(21):6441–50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023009847
21. Бондаренко С.Н., Смирнова А.Г., Аюбова Б.И. и др. Эффективность и безопасность мидостаурина в сочетании с химиотерапией при впервые выявленном остром миелоидном лейкозе с мутацией *FLT3*. *Клиническая онкогематология* 2022;15(2):167–75. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175  
Bondarenko S.N., Smirnova A.G., Ayubova B.I. et al. Efficacy and safety of midostaurin combined with chemotherapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia with *FLT3* mutation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2022;15(2):167–75. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-167-175
22. Мотыко Е.В., Блау О.В., Полушкина Л.Б. и др. Прогностическое значение генетических мутаций у больных острыми миелоидными лейкозами: результаты совместного исследования гематологических клиник Санкт-Петербурга (Россия) и клиники Шарите (Германия). *Клиническая онкогематология* 2019;12(2):211–9. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-211-219  
Motyko E.V., Blau O.V., Polushkina L.B. et al. Prognostic value of genetic mutations in patients with acute myeloid leukemias: results of a cooperative study of hematology clinics of Saint Petersburg (Russia) and Charite Clinic (Germany). *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2019;12(2):211–9. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-211-219
23. Capria S., Trisolini S.M., Torrieri L. et al. Real-life management of *FLT3*-mutated AML: single-centre experience over 24 years. *Cancers (Basel)* 2024;16(16):2864. DOI: 10.3390/cancers16162864
24. Kennedy A., Patel S., Ramanathan M. et al. Midostaurin for *FLT3*-mutated AML: a real-world analysis of effectiveness and infection risk at a single center. *Ann Hematol* 2024;103(3):1031–3. DOI: 10.1007/s00277-024-05614-1
25. Bazzell B.G., Marini B.L., Benitez L.L. et al. Real world use of *FLT3* inhibitors for treatment of *FLT3*<sup>+</sup> acute myeloid leukemia (AML): a single center, propensity-score matched, retrospective cohort study. *J Oncol Pharm Pract* 2022;28(6):1315–25. DOI: 10.1177/10781552211020815
26. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010;116(3):354–65. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441
27. Konopleva M., Thirman M.J., Pratz K.W. et al. Impact of *FLT3* mutation on outcomes after venetoclax and azacitidine for patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2022;28(13):2744–52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3405
28. Zhu R., Li L., Nguyen B. et al. *FLT3* tyrosine kinase inhibitors synergize with BCL-2 inhibition to eliminate *FLT3*/ITD acute leukemia cells through BIM activation. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):186. DOI: 10.1038/s41392-021-00578-4
29. Molica M., Perrone S., Rossi M., Giannarelli D. The impact of different *FLT3*-inhibitors on overall survival of *de novo* acute myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Leuk Res* 2024;144:107549. DOI: 10.1016/j.leukres.2024.107549
30. Maziarz R.T., Levis M., Patnaik M.M. et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with *FLT3*-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(5):1180–9. DOI: 10.1038/s41409-020-01153-1
31. Ashouri K., Chennapan K., Martynova A. et al. Post-stem cell transplant maintenance in *FLT3*<sup>mut</sup> acute myeloid leukemia – a retrospective analysis: outcomes are improved with midostaurin but not with gilteritinib [published correction appears in *EJHaem* 2024;5(3):647]. *EJHaem* 2024;5(2):423–7. DOI: 10.1002/jha.2.885

#### Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE (Международный комитет редакторов медицинских журналов). Наибольший вклад распределен следующим образом:

Н.К. Пастухов: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;

С.Н. Бондаренко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи;

А.Г. Смирнова, Ю.Ю. Власова, Д.К. Жоголев, Б.И. Аюбова, О.Г. Смыкова, Н.П. Волков: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования;

И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

#### Authors' contributions

All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) criteria. The largest contributions are distributed as follows:

N.K. Pastukhov: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing;

S.N. Bondarenko: concept and design development, data collection and processing, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval;

A.G. Smirnova, Yu.Yu. Vlasova, D.K. Zhogolev, B.I. Ayubova, O.G. Smykova, N.P. Volkov: data collection and processing, provision of research materials; I.S. Moiseev, A.D. Kulagin: data collection and processing, provision of research materials, final article approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.К. Пастухов / N.K. Pastukhov: <https://orcid.org/0009-0001-8009-9957>

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

А.Г. Смирнова / A.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>

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

Д.К. Жоголев / D.K. Zhogolev: <https://orcid.org/0000-0002-6715-0340>

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

О.Г. Смыкова / O.G. Smykova: <https://orcid.org/0009-0004-5604-0666>

Н.П. Волков / N.P. Volkov: <https://orcid.org/0000-0001-6161-1444>

И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

А.Д. Кулагин / A.D. Kulagin: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.