

КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Шатилова А.А.^{1,2,3,4}, Гиршова Л.Л.², Будаева И.Г.², Демидов О.Н.¹, Белоцерковская Е.В.^{1*}

¹ Институт цитологии РАН, 194064, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», 236005, г. Калининград, Российская Федерация

⁴ ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», 236016, г. Калининград, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуется сложной клональной структурой, формирующейся в результате клональной эволюции. Изучение клональной эволюции продиктовано необходимостью повышения эффективности терапевтических стратегий ОМЛ.

Цель: обобщить представление о клональной эволюции ОМЛ и показать клональную эволюцию в условиях реальной клинической практики на примере 3 клинических наблюдений.

Основные сведения. Представлено описание клинических наблюдений клональной эволюции ОМЛ у 3 больных с впервые выявленным ОМЛ. Молекулярно-генетический анализ генов *FLT3* и *NPM1* выполнили с использованием коммерческих наборов. Рассмотрены основные модели клональной эволюции ОМЛ: линейная и ветвящаяся. Представлены данные изучения лейкозных стволовых клеток. Клональная эволюция показана на примере 3 клинических наблюдений, даны разъяснения и рекомендации по подбору терапии. Клональная эволюция ОМЛ представляет собой длительный и непрерывный процесс, в результате которого складывается сложноветвящийся паттерн молекулярно-генетических поломок с участием стволовой лейкозной клетки. В этой связи на всех этапах развития ОМЛ (дебют, ремиссия, рецидив) необходимо диагностировать максимальное число молекулярно-генетических маркеров. Лечение с учетом знания закономерностей клональной эволюции позволит повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: миелоидный лейкоз, ОМЛ, клональная эволюция, стволовые лейкозные клетки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ в рамках научного проекта № 19-75-20128.

Для цитирования: Шатилова А.А., Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Демидов О.Н., Белоцерковская Е.В. Клональная эволюция при острых миелоидных лейкозах: современные представления и собственные наблюдения. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):120–133. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-120-133>

CLONAL EVOLUTION OF AML: CURRENT CONCEPTIONS AND CLINICAL OBSERVATIONS

Shatilova A.A.^{1,2,3,4}, Girshova L.L.², Budaeva I.G.², Demidov O.N.¹, Belotserkovskaya E.V.^{1*}

¹ Institute of Cytology RAS, 194064, Saint-Petersburg, Russian Federation

² VA Almazov National Medical Research Center, 197341, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Central Municipal Hospital, 236005, Kaliningrad, Russian Federation

⁴ Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University (IKBFU), 236016, Kaliningrad, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by a complex clonal structure formed as a result of clonal evolution. The study of clonal evolution is dictated by the need to improve the effectiveness of therapeutic strategies for AML.

Aim: to review the current understanding of the clonal evolution of AML and analyze clonal evolution in real clinical practice using the example of three clinical cases.

Main findings. A description of clinical cases with AML clonal evolution included 3 patients with newly diagnosed AML. Molecular genetic analysis of *FLT3* and *NPM1* genes was performed using commercial kits. The article reviews the main models of clonal evolution of AML: linear and parallel. The data from the study of leukemic stem cells are presented. Clonal evolution is demonstrated using the example of three clinical observations, explanations and recommendations for the selection of therapy are given. The clonal evolution of AML is a long and continuous process, which results in the formation of a complex branching pattern of molecular genetic breakdowns involving the leukemia stem cells. In this regard, at all stages of AML development (onset, remission, relapse), it is necessary to diagnose the maximum number of molecular genetic markers. Treatment taking into account knowledge of the patterns of clonal evolution is likely to improve the effectiveness of therapy.

Keywords: myeloid leukemia, AML, clonal evolution, leukemia stem cells

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was funded by Russian Science Foundation, grant No. 19-75-20128.

For citation: Shatilova A.A., Girshova L.L., Budaeva I.G., Demidov O.N., Belotserkovskaya E.V. Clonal evolution of AML: current conceptions and clinical observations. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):120–133 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-120-133>

Введение

Современные представления о развитии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ): от нормальной гемопоэтической клетки до опухоли

ОМЛ представляют собой группу клональных неопластических заболеваний миелоидного ростка крови, характеризующуюся бесконтрольной пролиферацией низкодифференцированных бластных клеток в костном мозге. Несмотря на углубление понимания молекулярно-генетической архитектуры ОМЛ, а также появление новых препаратов для лечения данного заболевания, показатели выживаемости больных ОМЛ остаются неудовлетворительными [1–3]. Сложность

подбора эффективной терапевтической стратегии для лечения ОМЛ связана с высокой гетерогенностью молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с развитием данного заболевания. Выявляемое разнообразие молекулярно-генетической архитектуры ОМЛ связывают с явлением клональной эволюции (КЭ) [4]. Использование методов секвенирования, обладающих высокой чувствительностью, показало, что каждый случай ОМЛ уникален и неоднороден по своему клональному составу.

На первоначальном этапе КЭ происходит накопление мутаций в гемопоэтических стволовых клетках

(ГСК). Со временем конкуренция между ГСК приводит к клональному разнообразию гемопоэтической системы. Данное состояние системы гемопоэза получило название клонального гемопоэза неопределенного потенциала, известного как СНПР (от англ. clonal hematopoiesis of indeterminate potential), явления, при котором у здорового индивидуума обнаруживают мутации, ассоциированные с развитием лейкозов, как минимум в 2% клеток крови [5].

Частота встречаемости клонального гемопоэза увеличивается с возрастом [6]. Если среди лиц, не достигших 50 лет, обнаруживают около 1% носителей СНПР, то в группе индивидуумов старше 60 лет частота встречаемости СНПР составляет 10% [6]. Несмотря на то что «судьба» клеток, содержащих СНПР-мутации, не определена (такие клетки могут годами существовать без каких-либо изменений или пойти по пути малигнизации), носительство СНПР в значительной степени повышает риск развития лейкозов [6], сердечно-сосудистых заболеваний [7], снижает продолжительность жизни [8].

К наиболее часто встречающимся мутациям при СНПР относятся поломки в генах эпигенетической регуляции, таких как *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* [9, 10]. Клональный гемопоэз включен в классификацию ВОЗ от 2022 г. миелоидных неоплазий и приравнен к стадии, предшествующей развитию миелоидных заболеваний [11]. Согласно данным секвенирования нового поколения, мутации в генах, контролируемых эпигеном ДТА (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), в значительной степени выявляются в предшественниках лейкозных стволовых клетках (ЛСК). Вызывая нарушения на уровне транскрипции, эти мутации опосредуют изменения сигнальных каскадов, что приводит к трансформации здоровой ГСК в предшественник ЛСК. Кроме того, мутации в генах *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2* ответственны за нарушение дифференцировки и на стадии, предшествующей лейкемии, способствуют персистенции клеток с поломками в течение длительного времени, за которое может произойти приобретение дополнительных мутаций [12]. Доказательством концепции патогенеза ОМЛ с участием предшественников ЛСК является обнаружение эпигенетических изменений на уровне транскрипции в фенотипически нормальных стволовых клетках больных ОМЛ [13], выявление предшественников ЛСК у больных ОМЛ [14] и миелодиспластическими синдромами (МДС) [15, 16].

Трансформация предшественников ЛСК в истинные ЛСК зачастую обусловлена приобретением новых мутаций, связанных с потерей контроля над делением, детектируемых с высокой частотой в генах *FLT3*, *NRAS*, *RUNX1* [17]. В отличие от клеток-предшественников, ЛСК характеризуются остановкой дифференцировки и чрезмерной пролиферацией, что дает ЛСК способность инициировать и поддер-

живать миелоидные злокачественные новообразования, генерируя основную массу опухолевых клеток [18]. Первоначально ЛСК человека были определены функционально как клетки, способные к развитию опухоли при их ксенотрансплантации мышам с иммунодефицитом [19, 20]. В этой связи основным свойством ЛСК является их способность к самообновлению, определяемая как возможность давать начало развитию опухоли в ряду серийных ксенотрансплантаций. ЛСК дают начало более дифференцированным опухолевым клеткам, которые, в свою очередь, не обладают способностью к серийному приживлению [21]. Как и нормальные ГСК, злокачественные клетки при ОМЛ демонстрируют иерархическую систему организации, хотя и отличную от таковой в норме, в вершине которой располагаются ЛСК [21]. ЛСК ОМЛ представляют собой прототипы опухолевых стволовых клеток [19, 20]. ЛСК обладают биологическими свойствами, отличными от основных клеток ОМЛ, что делает их устойчивыми к препаратам традиционной химиотерапии [22].

Долгое время считали, что необходимым условием успешного лечения является эрадикация популяции ЛСК [22]. Однако данные свидетельствуют о том, что клональная идентичность и биологические свойства доминантных ЛСК, поддерживающих заболевание, могут меняться в ходе стадии инициации и прогрессии ОМЛ. Согласно новой модели каждый «успешный» клон может создавать собственную иерархию стволовых клеток, которая поддерживается генетически и эпигенетически отдельной ЛСК. Такая модель подразумевает отсутствие универсальных свойств стволовых клеток, указывает на то, что каждый случай лейкемии может поддерживаться разными ЛСК с разными свойствами и восприимчивостью к терапии [23–25].

Описанный выше ряд событий с последовательным накоплением мутаций в ГСК, предшественниках ЛСК, дающих начало истинным ЛСК и развитию опухолевого процесса, представляет собой линейную модель КЭ (рис. 1).

Согласно линейной модели КЭ происходит поэтапное накопление мутаций, в результате которого возникают опухолевые клетки ОМЛ, несущие в себе все мутации, возникшие в ходе эволюционной истории. Эволюционная история начинается с приобретения ГСК «ранних» мутаций, к которым относят поломки в генах эпигенетической регуляции, таких как *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, приводящих к развитию СНПР. В ходе следующей стадии эволюции клона происходит накопление мутаций в генах *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *NPM1*, *RUNX1*, после чего возможно появление «поздних» мутаций, затрагивающих гены *KRAS*, *NRAS*, *FLT3*, *RUNX1* [18]. Однако известно, что при МДС обнаруживают мутации, которые не характерны для ОМЛ *de novo* (мутации в SF генах: *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*), и на-

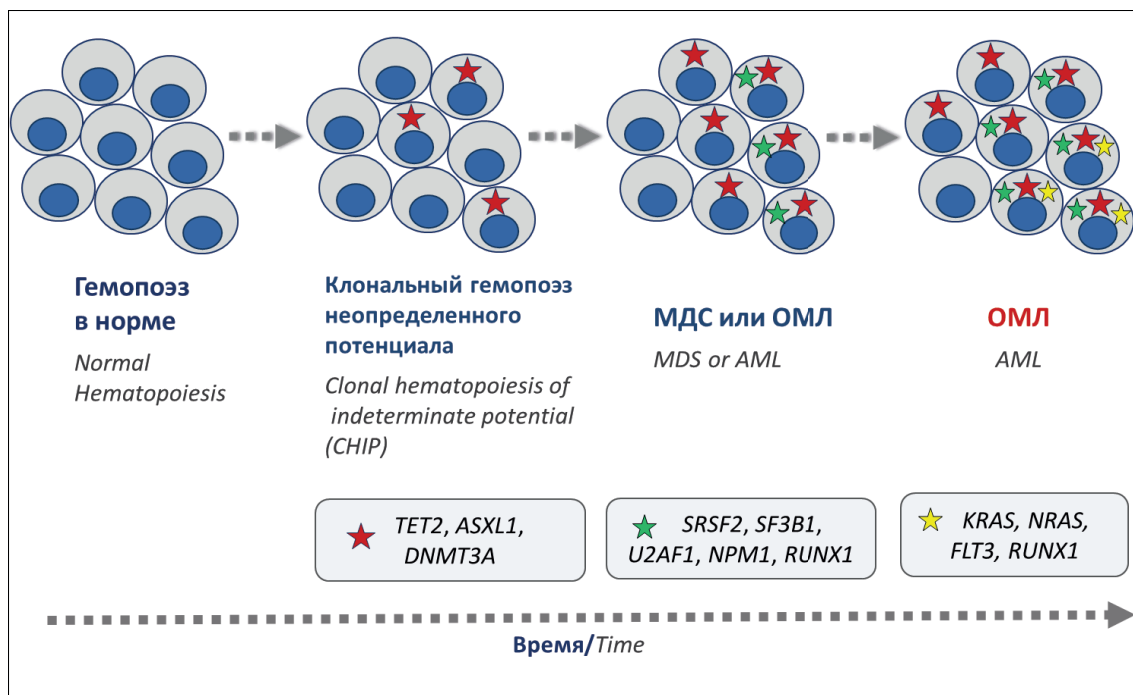


Рисунок 1. Схематическое изображение линейной модели клональной эволюции ОМЛ

Figure 1. A linear model of AML clonal evolution

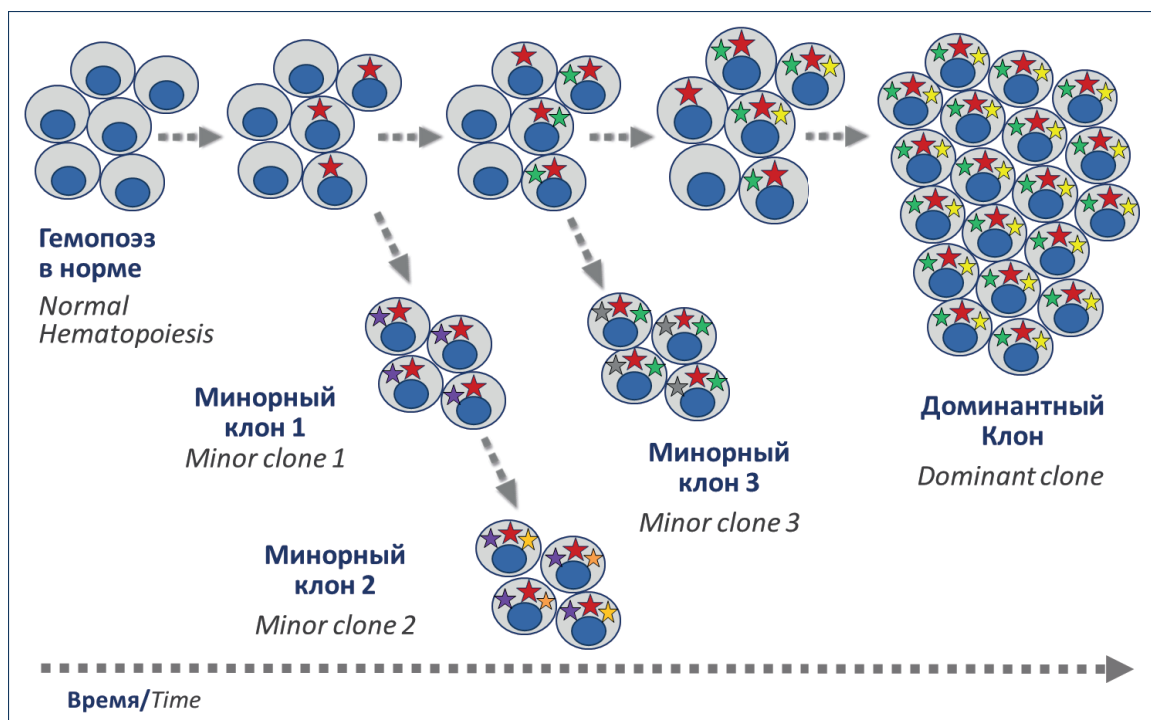


Рисунок 2. Ветвящаяся модель клональной эволюции ОМЛ

Примечание: звездочками разного цвета схематично изображены мутации в различных генах, ассоциированных с развитием ОМЛ.

Figure 2. A branching model of AML clonal evolution

Note: asterisks of different colors schematically depict mutations in various AML associated genes.

оборот (мутации гена *NPM1* обнаруживают только при ОМЛ, но не при МДС). Эти данные свидетельствуют в пользу того, что линейная модель прогрессии опухоли не единственна [18].

С использованием метода высокопроизводительного секвенирования отдельных клеток в образцах ОМЛ (single-cell sequencing) установлено, что мутации, затрагивающие различные типы сигнальных путей,

часто приобретаются параллельно, создавая множественные субклоны с различными мутационными комбинациями [26]. В этом случае принято говорить о модели параллельной ветвящейся КЭ [18] (рис. 2).

Клональные изменения развиваются также и во время ремиссии и рецидива, но по иному сценарию. Как правило, начало терапии знаменует собой новый этап КЭ, характеризующийся отбором клонов, устой-

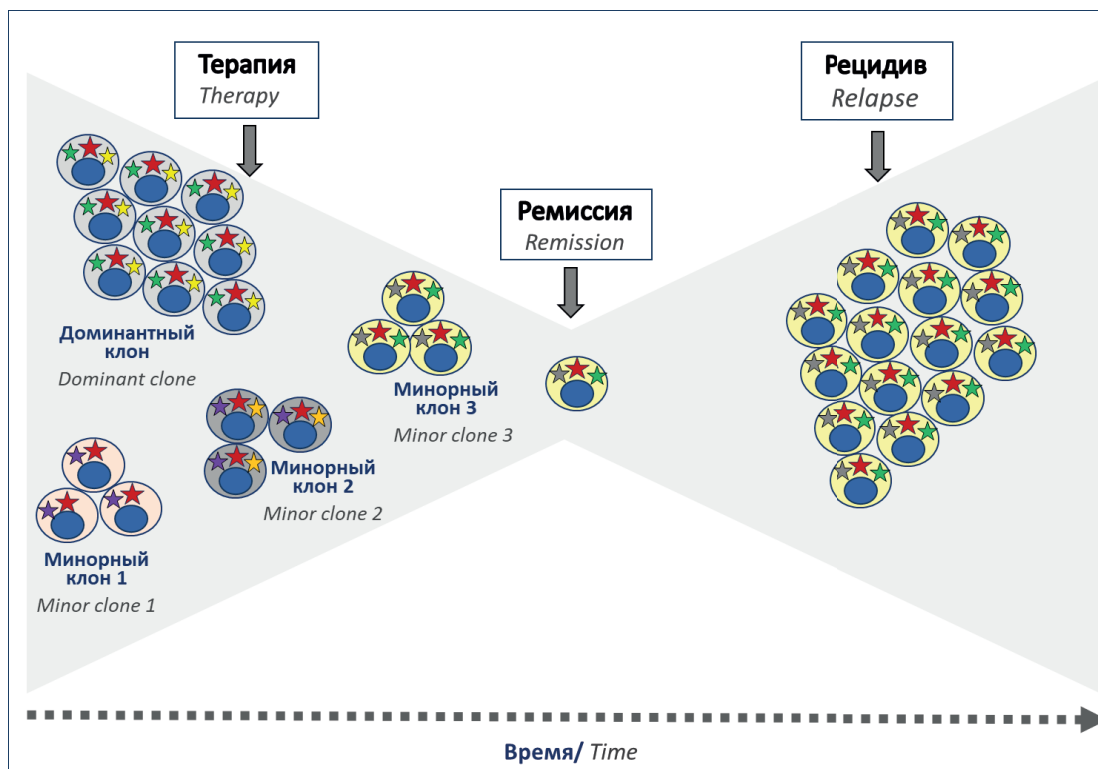


Рисунок 3. Модель клональных изменений при ОМЛ на стадии ремиссии и рецидива после прохождения терапии
Figure 3. AML clonal evolution during remission and relapse following therapy

чивых к применяемому терапевтическому агенту. Со временем такие устойчивые клоны получают преимущество и становятся доминирующими в опухолевой массе [27]. В этом случае терапия создает эффект «бутылочного горлышка» (рис. 3), оказывающего селективное давление на распространение ранее существовавшего резистентного клона [18].

Таким образом, если ранее КЭ рассматривалась как линейный процесс, в котором последовательное приобретение мутаций приводит к появлению клонов с новыми свойствами, опосредующими прогрессию заболевания [21], то в настоящее время появляется все больше данных в пользу того, что КЭ представляет собой длительный процесс, в результате которого складывается сложноветвящийся паттерн молекулярно-генетических поломок с участием стволовой лейкемической клетки, берущей свое начало задолго до постановки диагноза [28]. Чтобы продемонстрировать КЭ в условиях реальной клинической практики, ниже приведено описание трех клинических наблюдений, на примере которых показаны варианты изменения мутационного статуса некоторых прогностически значимых генов в ходе прогрессии ОМЛ, даны рекомендации по коррекции схем лечения.

Материалы и методы

Представлено описание клинических наблюдений КЭ ОМЛ у 3 больных (1 мужчина и 2 женщины), проходивших обследование и лечение в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все больные дали письменное информированное согласие на забор биоматериала и выполнение полного объема молекулярно-генетических исследований. Верификацию диагноза ОМЛ проводили с использованием морфоцитохимических, цитофлуориметрических, цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования согласно актуальным критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [11, 29, 30]. Стратификацию больных по группам генетического риска производили в соответствии с рекомендациями Европейской сети по изучению лейкозов [31–33].

Выделение геномной ДНК из клинических образцов красного костного мозга проводили с помощью коммерческого набора «ExtractDNA Blood» («Евроген», Россия) согласно протоколу производителя. Качество и количество выделенной ДНК оценивали на приборе «NanoDrop 1000» (Thermo Scientific, США). Мутационный статус гена *FLT3* (ITD и TKD) диагностировали с помощью набора «FLT3 Mutation Assay for Gel Detection» (Invivoscribe, США). Для определения мутантного варианта гена *NPM1* выделяли тотальную РНК из образцов красного костного мозга с помощью набора реагентов «QIAGEN RNeasy Mini Kit» (QIAGEN, Германия). Реакцию обратной транскрипции осуществляли с помощью набора реактивов «RT2 Easy First Strand Kit» (QIAGEN, Германия). Уровень транскрипции оценивали методом ПЦР в реальном времени на приборе «Rotor Gene Q» (QIAGEN,

Германия) с использованием коммерческого набора «Ipsosgen NPM1 mutA MutaQuant Kit».

Результаты

Клональная эволюция ОМЛ на примере клиренса мутированного варианта NPM1

Клиническое наблюдение 1

Больная МТГ, 60 лет. С 2013 по 2016 г. отмечалась персистирующая нейтропения 2–3 степени, наблюдалась у гематолога по месту жительства с диагнозом «Аутоиммунная нейтропения», морфологического и цитогенетического исследований костного мозга не проводили, специфической терапии не получала. В мае 2018 г. верифицировали диагноз «Острый миелоидный лейкоз с характерными молекулярно-генетическими аномалиями: мутация NPM1A, благоприятная группа генетического риска» на основании результатов морфологического (бластные клетки в миелограмме — 79,8%, с палочками Ауэра в единичных клетках), цитохимического (миелопероксидаза (МПО) положительна в 70% бластных клеток) и цитофлуориметрического (бластные клетки экспрессировали CD117, CD13, CD33, CD11c, CD4(+/-) и МПО) исследований костного мозга, а также данных молекулярно-генетических методов исследования (обнаружена мутация NPM1A — 445,59%). По данным стандартного кариотипирования и флуоресцентной *in situ* гибридизации хромосомных aberrаций не выявлено (нормальный женский кариотип, 46, XX [20]). Помимо мутации NPM1A при молекулярно-генетическом исследовании в дебюте заболевания выявили также гиперэкспрессию гена *WT1* — 33277,7 *WT1/10⁴* копий гена *ABL*. При офтальмоскопии определялась лейкоэмическая инфильтрация сетчатки обоих глаз, по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и ликворограммы данных за нейролейкемию не получено.

С учетом удовлетворительного соматического статуса (ECOG-1) и отсутствия значимой сопутствующей коморбидной патологии больной инициирована индукционная химиотерапия в режиме «7+3» (цитарабин 100 мг/м² + даунорубин 60 мг/м²), а также четырехкратное интратекальное введение цитарабина 40 мг, метотрексата 12 мг, дексаметазона 4 мг в связи с лейкоэмической ретинопатией. Проведение индукционного курса терапии осложнилось проявлениями гематологической и негематологической токсичности (фебрильная нейтропения с разрешением в результате проводимой комбинированной антибактериальной терапии).

По данным промежуточной оценки эффективности проводимой терапии на 14-й день индукционного курса количество бластных клеток в миелограмме составило 0,4%, редукция NPM1A — 1,78 log (7,4%). К 30-му дню индукционного курса зарегистрировано

достижение первой полной ремиссии: при позитивной минимальной остаточной болезни (МОБ): количество бластных клеток в костном мозге составило 1,8%, уровень экспрессии гена *WT1* — 853,17 *WT1/10⁴* копий гена *ABL* (редукция на 1,6 log), редукция NPM1A составила 3,6 log (0,11%). По данным контрольной офтальмоскопии обнаружены резидуальные очаги неспецифического генеза. Консолидационный этап включал в себя проведение химиотерапии в режиме «HiDAC» (цитарабин 1,5 мг/м² в дни 1, 3 и 5).

Течение периода постцитостатической панцитопении после первого курса в режиме «HiDAC» осложнилось развитием сепсиса (*Staphylococcus epidermidis*) и уроинфекции (*Escherichia coli* и полирезистентная *Pseudomonas aeruginosa*), что потребовало проведения антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. После завершения первого консолидационного курса терапии верифицировано достижение МОБ-негативного статуса (NPM1 не определялась, *WT1* — 114,4 *WT1/10⁴* копий гена *ABL* (редукция на 2,5 log)) на фоне сохранения костномозговой ремиссии ОМЛ.

Несмотря на неопределяемые значения NPM1, стабильно сохраняющиеся на протяжении всего последующего периода наблюдения, после завершения второго курса консолидации ремиссии через 2,5 месяца у больной верифицировано развитие сверххранного рецидива ОМЛ. Количество бластных клеток в костном мозге нарастало (8,6% — 7,2% — 18%) на фоне одновременного повышения уровня экспрессии гена *WT1* (648–1745,68 *WT1/10⁴* копий гена *ABL*). С учетом развития сверххранного рецидива на фоне высокодозной консолидирующей химиотерапии принято решение о проведении режима терапии в комбинации 5-азациитидина (75 мг/м²) с ингибитором BCL-2 венетоклаксом (400 мг/сут) и конъюгированным анти-CD33 моноклональным антителом гемтузумаб озогамицином (3 мг/м²) с целью индукции второй ремиссии.

В результате проводимой противорецидивной терапии отмечен длительный период панцитопении с развитием тяжелых жизнеугрожающих инфекционных осложнений (сепсис, ассоциированный с панрефрактерной *Klebsiella pneumoniae*, возможный инвазивный микоз печени), контроль над которыми был достигнут при использовании комбинаций антибактериальных препаратов резервной группы с антимикотическими агентами. Через два месяца от момента инициации противорецидивной терапии у больной верифицировали прогрессию ОМЛ с нарастанием количества бластных клеток в миелограмме до 25,6% и повышением уровня экспрессии гена *WT1* до 2568,59 *WT1/10⁴* копий гена *ABL* на фоне крайне бедного костного мозга и сохраняющейся панцитопении (рис. 4).

С учетом отсутствия ответа больной по жизненным показаниям проведен курс химиотерапии в режиме

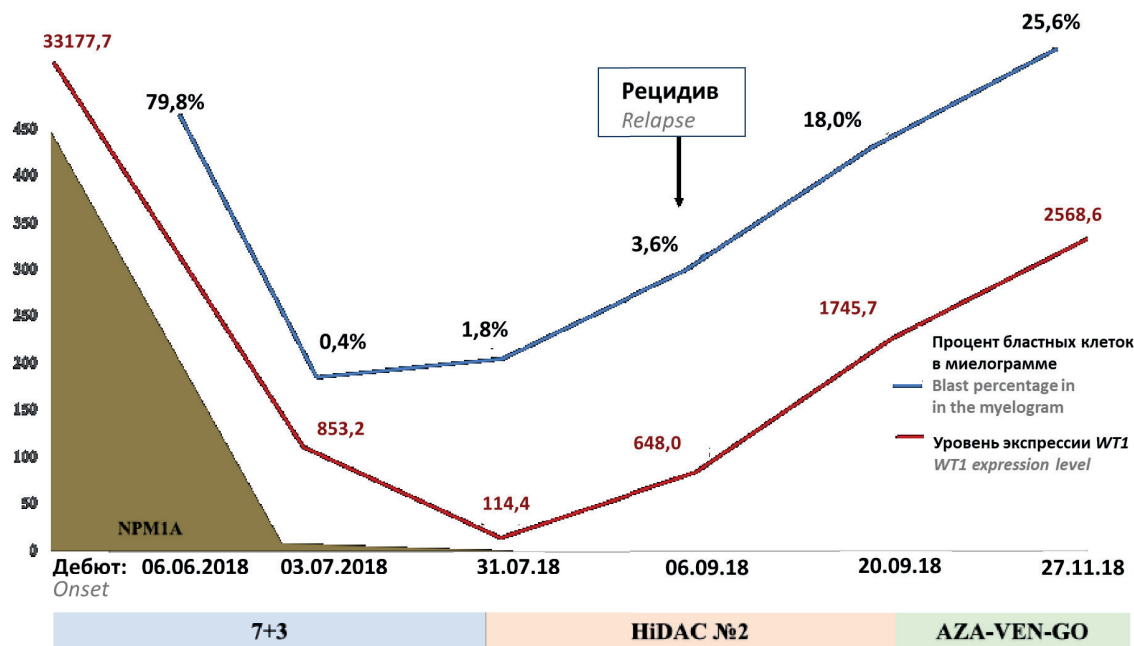


Рисунок 4. Динамика количества бластных клеток, экспрессии гена *WT1* и клиренса *NPM1* больной на фоне проводимой терапии

Figure 4. Dynamics of blast cells, *WT1* expression level and *NPM1* clearance of the patient during therapy

«FLAG» (флударабин 30 мг/м², цитарабин 2 г/м²) с достижением морфологически свободного от лейкоза статуса (morphologic leukemia-free state, MLFS) (бластные клетки в миелограмме — 0% на фоне аплазии костного мозга). В качестве «опции спасения» выполнена трансплантация гаплоидентичных ГСК, режим кондиционирования — FluBu8 (флударабин 30 мг/м²/сут., бусульфан 8 мг/кг), однако больная умерла на 21-й день от инфекционных осложнений без признаков приживления трансплантата.

Клиническое наблюдение 2

Больная ЕЭМ, 17 лет. Дебют заболевания в сентябре 2021 г. с субфебрилитета, астенического синдрома, панцитопении 3–4 степени (в гемограмме: гемоглобин — 63 г/л, тромбоциты — 43×10⁹/л, абсолютное количество нейтрофилов — 0,3×10⁹/л). Морфологическое исследование костного мозга выявило увеличение количества бластных клеток до 70,2%. По данным проточной цитофлуориметрии бластные клетки экспонировали антигены CD34, CD38(+/-), CD117, CD13, CD33, CD11c(+/-), CD123, МПО. Из характерных генных мутаций выявлена инсерция 4 п.о. 11-го экзона гена *NPM1*. Был верифицирован диагноз «Острый миелоидный лейкоз с устойчивыми молекулярно-генетическими аномалиями, мутированный вариант гена *NPM1*».

Больной инициирована программная химиотерапия в рамках протокола «ОМЛ-MRD-2018». Первая полная МОБ-положительная ремиссия была достигнута после индукционного курса в режиме «АМ42 Е»: количество бластных клеток в миелограмме составило 1,2%, по данным проточной цитофлуориметрии популяция клеток, соответствующих ОМЛ, — 0,074%.

На протяжении последующих двух курсов консолидации ремиссии («НАМ30» → «НАЕ») у больной наблюдалось углубление ответа в виде редукции МОБ (0,003%). По данным рестадирирования после третьего консолидирующего курса терапии в режиме «hAlda» (февраль 2022 г.) верифицировано достижение МОБ-негативного (иммунофенотипирование) статуса, мутация в гене *NPM1* не обнаружена, уровень экспрессии гена *WT1* составил 6 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*. Больную перевели на этап амбулаторного наблюдения.

Однако в июле 2022 г. был верифицирован рецидив ОМЛ: количество бластных клеток в миелограмме составило 71,2%, отмечалось положительное окрашивание на МПО (100%) и диффузная PAS-реакция (70%) в бластных клетках, а по данным иммунофенотипирования выявлен aberrантный иммунофенотип, характерный для ОМЛ (экспрессия на бластных клетках маркеров CD34, CD117, CD13, CD33, CD123 (+/-), МПО). Помимо повышенного уровня экспрессии гена *WT1* в костном мозге (472 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*), других молекулярно-генетических аномалий, в том числе мутаций гена *NPM1*, не выявлено.

Больной был инициирован курс терапии с целью индукции второй ремиссии в режиме «FLAG-Ida» (флударабин 30 мг/м², цитарабин 2 г/м², идарубицин 30 мг/м²). Первый противорецидивный курс осложнился развитием панцитопении 4-й степени, микробиологически неverified сепсиса, инфекции мягких тканей параректальной клетчатки. Контроль над инфекционным процессом достигнут с помощью антибактериальной терапии препаратами резерва (комбинация цефтазидим авибактама, полимиксина В, азтреонама и тигециклина). По данным

рестадирирования основного заболевания к 14-му дню терапии достигнута редукция количества бластных клеток до 20,8%, к 27-му дню терапии верифицировано достижение полной ремиссии, редукция экспрессии гена *WT1* составила 2,1 log (4 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*).

В период ожидания активации неродственного донора с целью консолидации достигнутого ответа проведен второй курс терапии в режиме «FLAG-Ida». Курс терапии больная перенесла удовлетворительно, без инфекционных осложнений, отмечались проявления гематологической токсичности (панцитопения 4-й степени). После завершения консолидирующей терапии зафиксировано сохранение полной ремиссии, МОБ при ОМЛ не обнаружена (иммунофенотипирование).

Больной выполнили трансплантацию аллогенных ГСК. Донор — неродственный (совместимость 9/10 аллелей HLA), режим кондиционирования — миелоаблятивный FluBu12 (флударабин 30 мг/м²/сут, бусульфид 12 мг/кг). На момент написания настоящей статьи больная находилась в состоянии постцитостатической панцитопении после трансплантации, без инфекционных осложнений.

Разъяснение и практические рекомендации при ведении больных с мутацией в гене *NPML*

Мутации в гене нуклеофосмина *NPML* — одни из наиболее часто встречающихся генетических поломок при ОМЛ, диагностируемые в 30% случаев ОМЛ у взрослых [34]. Помимо высокой частоты встречаемости мутаций *NPML* при ОМЛ, отмечена стабильность данной генетической поломки, в том числе сохранение мутационного статуса *NPML* в рецидиве заболевания [35, 36]. Несмотря на вышеупомянутую стабильность *NPML*, описаны также многочисленные случаи утраты мутации *NPML* в рецидиве [37, 38], которую связывают с положительным эффектом на терапевтический ответ. Рассмотренное выше клиническое наблюдение интересно тем, что, стабильная мутация гена *NPML*, выявленная в дебюте, была утрачена после консолидационной химиотерапии и повторно не обнаруживалась при рецидиве заболевания. Вероятнее всего, имело место развитие рецидива из альтернативного, более агрессивного опухолевого клона без мутации *NPML*. Примечательно, что уровень экспрессии гена *WT1* в данной клинической ситуации оказался более релевантным маркером мониторинга МОБ — его нарастание коррелировало с увеличением количества бластных клеток в костном мозге, в то время как мутация гена *NPML* более не обнаруживалась. Данное клиническое наблюдение является примером клиренса мутации гена *NPML* на фоне КЭ ОМЛ, когда с целью мониторинга МОБ актуальным становится рассмотрение альтернативного маркера (*WT1*) или метода (иммунофенотипирование).

Клональная эволюция ОМЛ на примере приобретения мутации *FLT3-TKD*

Клиническое наблюдение 5

Больная РАА, 14 лет. В январе 2016 г. у нее верифицирован диагноз «Острый миелоидный лейкоз с мутированным вариантом гена *NPML*» на основании обнаружения повышенного количества бластных клеток в миелограмме (32%) и периферической крови (33% при общем количестве лейкоцитов 154×10⁹/л) с характерным цитохимическим окрашиванием (МПО положительная в 44% бластных клеток) и иммунофенотипом (экспрессия маркеров CD34, CD117, CD11c, CD13, CD33, HLA-DR, CD133, МПО) и детекции мутации гена *NPML* по данным молекулярно-генетического исследования. У больной также имела место гиперэкспрессия гена *WT1* (10238 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*), а по данным цитогенетического исследования определен нормальный женский кариотип (46, XX [20]).

Иницирована программная химиотерапия по протоколу ведения детей с впервые диагностированным ОМЛ «AML-BFM-2004». По завершению блока «AIE» (индукционный этап) верифицировано достижение первой полной МОБ-негативной ремиссии ОМЛ (мутация *NPML* не обнаруживалась, экспрессия *WT1* — 45 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL* (редукция на 2,36 log)). С целью консолидации ремиссии провели дополнительно 4 блока («НАМ» → «AI» → «НАМ» → «НАЕ») с сохранением достигнутого ответа и переходом на этап поддерживающей терапии. Однако спустя два года от момента окончания лечения (август 2019 г.) у больной верифицировали рецидив заболевания. Ей был повторно проведен полный объем цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Примечательным оказалось обнаружение мутации в гене *FLT3-TKD*, отсутствовавшей в дебюте заболевания, в то время как ген *NPML* имел «дикий тип». Также отмечалась гиперэкспрессия гена *WT1* — 1308 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*.

В качестве противорецидивной терапии была иницирована химиотерапия в режиме «FLAG» (флударабин 30 мг/м², цитарабин 2 г/м²), благодаря которой достигнута вторая полная ремиссия и редукция экспрессии гена *WT1* на 1 log (126,9 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*). На следующем этапе больной была выполнена трансплантация родственных, полностью совместимых аллогенных ГСК, режим кондиционирования — миелоаблятивный «FluBu12» (флударабин 30 мг/м²/сут, бусульфид 12 мг/кг). После восстановления гемопоэза по данным рестадирирования через месяц после трансплантации зарегистрировали сохранение полной костномозговой ремиссии на фоне донорского химеризма (98%), по данным молекулярно-генетического исследования мутации *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, гена *NPML* не выявлены, экспрессия *WT1* — 2,6 *WT1*/10⁴

копий гена *ABL*. Полный донорский химеризм был достигнут к третьему месяцу после трансплантации.

Второй рецидив ОМЛ верифицирован спустя 1 год и 7 мес. после трансплантации и сопровождался снижением уровня донорского химеризма до 61%, увеличением экспрессии гена *WT1* (99 → 435 931 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*) и увеличением количества бластных клеток в костном мозге (67,2% с экспрессией маркеров CD34, CD38, CD117, CD13, CD33, CD11c, CD123, CD64, HLADR). Молекулярный профиль опухолевого клона был аналогичен таковому в первом рецидиве — обнаружена мутация *FLT3*-TKD, мутаций гена *NPM1* не выявлено.

В связи с сохранением мутации *FLT3*-TKD с целью индукции третьей ремиссии больной была инициирована терапия комбинацией 5-азациитидина (75 мг/м²) с венетоклаксом (400 мг/сут) и ингибитором *FLT3* второго поколения I типа гилтеритинибом (120 мг/сут) с проведением инфузий донорских лимфоцитов для активации реакции «трансплантат против лейкоза». К 14-му дню первого курса противорецидивной терапии достигнута редукция количества бластных клеток в костном мозге (0,6%) на фоне увеличения донорского химеризма до 92%. После окончания первого курса терапии верифицировали достижение MFLS, у больной сохранялась панцитопения 4-й степени, аплазия кроветворения и определяемая мутация *FLT3*-TKD. Больная умерла на 19-й день второго курса противорецидивной терапии без признаков прогрессии ОМЛ в результате генерализованных инфекционных осложнений, развившихся на фоне персистирующей нейтропении 4-й степени.

Разъяснение и практические рекомендации при ведении больных с мутацией в гене *FLT3*

Мутации в гене *FLT3* (FMS-подобная тирозинкиназа 3-го типа) широко представлены среди больных ОМЛ и обнаруживаются в 30% случаев ОМЛ *de novo* [39], среди которых выделяют две клинически значимые группы: *FLT3*-ITD (Internal Tandem Duplication — внутреннее тандемное удвоение) и *FLT3*-TKD (Tyrosine Kinase Domain). В отличие от дупликации *FLT3*-ITD, диагностируемой в 25% случаев всех ОМЛ [40, 41], мутации *FLT3*-TKD обнаруживаются лишь у 4,8–10% больных [42–44]. Обе группы мутаций приводят к неконтролируемой пролиферации клона, экспансии и доминированию низкодифференцированных клеток [45].

С прогностической точки зрения инсерция *FLT3*-ITD ассоциирована с плохим прогнозом — в случаях обнаружения данной мутации для больных характерны увеличение частоты развития рецидивов и снижение показателей общей и безрецидивной выживаемости [42, 46], тогда как данные о прогностической значимости мутации ТКД противоречивы [47]. Несмотря

на это, рекомендуется приводить диагностический скрининг на наличие ТКД [31, 33], а обнаружение данной генетической поломки является основанием для назначения препаратов на основе ингибиторов тирозинкиназ. Все ингибиторы *FLT3* взаимодействуют с АТФ-связывающим сайтом внутриклеточного домена ТКД, конкурентно ингибируя связывание АТФ и препятствуя аутофосфорилированию рецептора и активации нисходящих сигнальных путей [48]. Так как ингибиторы *FLT3* II типа (сорафениб, понатиниб, квазартиниб) связываются с рецептором *FLT3* только в его неактивной конформации, при мутациях *FLT3*-TKD (D835), способствующих постоянной активации рецептора, терапия данными препаратами потенциально неэффективна [49]. Таким образом, обнаружение мутации *FLT3*-TKD у больных ОМЛ является показанием к назначению ингибиторов *FLT3* I типа (в частности мидостаурина и гилтеритиниба) [31, 50]. Кроме того, мутация *FLT3*-TKD рассматривается как один из главных механизмов резистентности к ингибиторам тирозинкиназ [51–53], в том числе у больных с мутацией ITD [54], и появление данной мутации является причиной для выбора в пользу ингибиторов I типа [55].

Несмотря на прогресс в отношении терапии *FLT3*-позитивных ОМЛ и появление таргетных препаратов, лечение таких больных по-прежнему затруднительно. В качестве одной из причин низких показателей лечения рассматривается нестабильность мутационного статуса *FLT3* [56]. Показано, что появление вставки ITD в рецидиве заболевания ассоциировано с более короткой общей выживаемостью по сравнению со случаями отсутствия данной мутации [57]. Более того дупликация *FLT3*-ITD в рецидиве рассматривается как независимый фактор неблагоприятного прогноза у первично рефрактерных больных [58]. Работы по изучению стабильности точечных мутаций ТКД немногочисленны. Тем не менее данная мутация рассматривается как нестабильная, описаны случаи утраты мутации ТКД в рецидиве [47].

В представленном клиническом наблюдении мутация *FLT3*-TKD отсутствовала в дебюте ОМЛ, однако обнаружилась у больной при рецидиве заболевания. По-видимому, появление мутации *FLT3*-TKD обусловлено прогрессией одного из субклонов в рецидиве заболевания [59]. В таких случаях мутации в минорных клонах в силу низкой представленности не детектируются в дебюте заболевания. После проведения химиотерапии тот или иной минорный клон, устойчивый к химиотерапии, может получить селективное преимущество и стать доминирующим в рецидиве, а представленность мутации — достаточной для ее детекции [39]. В связи с этим диагностирование мутаций ITD и ТКД необходимо выполнять на всех значимых этапах течения болезни, что в случае необходимости

позволит адекватно и своевременно скорректировать курс терапии [39].

Назначение ингибиторов FLT3 (мидостаурина или гилтеритиниба) в первом рецидиве у данной больной оказалось невозможным в связи с отсутствием доступа к ним. Использование гилтеритиниба во втором рецидиве в данном клиническом наблюдении позволило достичь значимой редукции количества бластных клеток с тенденцией к восстановлению полного донорского химеризма. У части больных гилтеритиниб может являться эффективной «мостиковой» опцией перед этапом алло-ТГСК [60].

Таким образом, изучение КЭ продиктовано необходимостью повышения эффективности терапевтических стратегий ОМЛ. Для этого необходимо проведение анализа широкого спектра мутаций как в дебюте заболева-

ния, так и при рецидиве и рефрактерности. Часто у одного больного существует несколько лейкозных клонов (мультиклональность). Как правило, без использования метода высокопродуктивного секвенирования удается получать информацию о наиболее широко представленном клоне на момент проведения диагностики. Однако высока вероятность, что минорные (не диагностированные) клоны будут играть решающую роль при возникновении рецидива или развитии рефрактерности. Часто фактором отбора минорных клонов выступает получаемая больным терапия. В этой связи на всех этапах развития ОМЛ (дебют, ремиссия, рецидив) необходимо диагностировать максимальное число молекулярно-генетических маркеров. Лечение с учетом знания закономерностей КЭ позволит повысить показатели эффективности терапии.

Литература

1. Meyers J., Yu Y., Kaye J.A., et al. Medicare Fee-for-Service Enrollees with Primary Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of Treatment Patterns, Survival, and Healthcare Resource Utilization and Costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:275–86. DOI: 10.1007/s40258-013-0032-2.
2. Herold T., Rothenberg-Thurley M., Grunwald V.V., et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:3161–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0806-0.
3. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91:824–46. DOI: DOI:10.1002/ajh.24439.
4. Maher K.R., Murray G.F., Ho T., et al. Toward a Deeper Understanding of Clonal Evolution in Acute Myeloid Leukemia: Translational and Clinical Impacts. *J Cell Signal*. 2025;6:48–52. DOI: 10.33696/Signaling.6.133.
5. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
6. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477–87. DOI: 10.1056/nejmoa1409405.
7. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
8. Cremer S., Kirschbaum K., Berkowitsch A., et al. Multiple Somatic Mutations for Clonal Hematopoiesis Are Associated With Increased Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e003003. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003003.
9. Xie M., Lu C., Wang J., et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20:1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733.
10. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018;131:496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453.
11. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Corces M.R., Chang H.Y., Majeti R. Preleukemic Hematopoietic Stem Cells in Human Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2017;7:263. DOI: 10.3389/fonc.2017.00263.

References

1. Meyers J., Yu Y., Kaye J.A., et al. Medicare Fee-for-Service Enrollees with Primary Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of Treatment Patterns, Survival, and Healthcare Resource Utilization and Costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:275–86. DOI: 10.1007/s40258-013-0032-2.
2. Herold T., Rothenberg-Thurley M., Grunwald V.V., et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:3161–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0806-0.
3. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91:824–46. DOI: DOI: 10.1002/ajh.24439.
4. Maher K.R., Murray G.F., Ho T., et al. Toward a Deeper Understanding of Clonal Evolution in Acute Myeloid Leukemia: Translational and Clinical Impacts. *J Cell Signal*. 2025;6:48–52. DOI: 10.33696/Signaling.6.133.
5. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
6. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477–87. DOI: 10.1056/nejmoa1409405.
7. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
8. Cremer S., Kirschbaum K., Berkowitsch A., et al. Multiple Somatic Mutations for Clonal Hematopoiesis Are Associated With Increased Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e003003. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003003.
9. Xie M., Lu C., Wang J., et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20:1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733.
10. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018;131:496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453.
11. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Corces M.R., Chang H.Y., Majeti R. Preleukemic Hematopoietic Stem Cells in Human Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2017;7:263. DOI: 10.3389/fonc.2017.00263.

13. Majeti R., Becker M.W., Tian Q., et al. Dysregulated gene expression networks in human acute myelogenous leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:3396–401. DOI: 10.1073/pnas.0900089106.
14. Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R., et al. Clonal evolution of pre-leukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2012;4:149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315.
15. Chen J., Kao Y-R., Sun D., et al. Myelodysplastic syndrome progression to acute myeloid leukemia at the stem cell level. *Nat Med.* 2019;25:103–10. DOI: 10.1038/s41591-018-0267-4.
16. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137:1013–8. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
17. Shin D-Y. Human acute myeloid leukemia stem cells: evolution of concept. *Blood Res.* 2022;57:S67–74. DOI: 10.5045/br.2022.2021221.
18. Sturgeon C.M., Wagenblast E., Izzo F., et al. The Crossroads of Clonal Evolution, Differentiation Hierarchy, and Ontogeny in Leukemia Development. *Blood Cancer Discov.* 2025;6:94–109. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0235.
19. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J., et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367:645–8. DOI: 10.1038/367645a0.
20. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 1997;3:730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
21. Kreso A., Dick J.E. Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell.* 2014;14:275–91. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
22. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., et al. Cancer Stem Cells—Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2006;66:9339–44. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126.
23. Klco J.M., Spencer D.H., Miller C.A., et al. Functional Heterogeneity of Genetically Defined Subclones in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* 2014;25:379–92. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.031.
24. Anderson K., Lutz C., van Delft F.W., et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature.* 2011;469:356–61. DOI: 10.1038/nature09650.
25. Notta F., Mullighan C.G., Y.Wang J.C., et al. Erratum: Evolution of human BCR–ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2011;471:254. DOI: 10.1038/nature09877.
26. Takahashi K., Tanaka T. Clonal evolution and hierarchy in myeloid malignancies. *Trends Cancer.* 2023;9:707–15. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.05.004.
27. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A., et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014;506:328–33. DOI: 10.1038/nature13038.
28. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137(8):1013–1018. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
29. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
30. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
31. 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;140:1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
32. Döhner H., Estey E.H., Amadori S., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert
13. Majeti R., Becker M.W., Tian Q., et al. Dysregulated gene expression networks in human acute myelogenous leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:3396–401. DOI: 10.1073/pnas.0900089106.
14. Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R., et al. Clonal evolution of pre-leukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2012;4:149ra118–149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315.
15. Chen J., Kao Y-R., Sun D., et al. Myelodysplastic syndrome progression to acute myeloid leukemia at the stem cell level. *Nat Med.* 2019;25:103–10. DOI: 10.1038/s41591-018-0267-4.
16. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137:1013–8. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
17. Shin D-Y. Human acute myeloid leukemia stem cells: evolution of concept. *Blood Res.* 2022;57:S67–74. DOI: 10.5045/br.2022.2021221.
18. Sturgeon C.M., Wagenblast E., Izzo F., et al. The Crossroads of Clonal Evolution, Differentiation Hierarchy, and Ontogeny in Leukemia Development. *Blood Cancer Discov.* 2025;6:94–109. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0235.
19. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J., et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367:645–8. DOI: 10.1038/367645a0.
20. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 1997;3:730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
21. Kreso A., Dick J.E. Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell.* 2014;14:275–91. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
22. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., et al. Cancer Stem Cells—Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2006;66:9339–44. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126.
23. Klco J.M., Spencer D.H., Miller C.A., et al. Functional Heterogeneity of Genetically Defined Subclones in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* 2014;25:379–92. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.031.
24. Anderson K., Lutz C., van Delft F.W., et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature.* 2011;469:356–61. DOI: 10.1038/nature09650.
25. Notta F., Mullighan C.G., Y.Wang J.C., et al. Erratum: Evolution of human BCR–ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2011;471:254. DOI: 10.1038/nature09877.
26. Takahashi K., Tanaka T. Clonal evolution and hierarchy in myeloid malignancies. *Trends Cancer.* 2023;9:707–15. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.05.004.
27. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A., et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014;506:328–33. DOI: 10.1038/nature13038.
28. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137(8):1013–1018. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
29. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
30. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
31. 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;140:1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
32. 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 LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453–74. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
33. 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;129:424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
34. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
35. Falini B., Mecucci C., Tiacci E., et al. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352:254–66. DOI: 10.1056/NEJMoa041974.
36. Cocciardi S., Dolnik A., Kapp-Schwoerer S., et al. Clonal evolution patterns in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation. *Nat Commun*. 2019;10:2031. DOI: 10.1038/s41467-019-09745-2.
37. Krönke J., Bullinger L., Teleanu V., et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:100–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-479188.
38. Höllein A., Meggendorfer M., Dicker F., et al. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. *Blood Adv*. 2018;2:3118–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023432.
39. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33:299–312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
40. Thiede C., Steudel C., Mohr B., et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis: Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 2334). *Blood*. 2002;99:4326–35. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4326.
41. Metzeler K.H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:686–98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
42. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:220–6. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.220.
43. Nagel G., Weber D., Fromm E., et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol*. 2017;96:1993–2003. DOI: 10.1007/s00277-017-3150-3.
44. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532–42. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492.
45. Gu T., Nardone J., Wang Y., et al. Survey of Activated FLT3 Signaling in Leukemia. *PLoS One*. 2011;6:e19169.
46. Tao S., Wang C., Chen Y., et al. Prognosis and outcome of patients with acute myeloid leukemia based on FLT3-ITD mutation with or without additional abnormal cytogenetics. *Oncol Lett*. 2019;6766–74. DOI: 10.3892/ol.2019.11051.
47. 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;111:2527–37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215.
48. Ke Y.-Y., Singh V.K., Coumar M.S., et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep*. 2015;5:11702. DOI: 10.1038/srep11702.
49. Larrosa-Garcia M., Baer M.R. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Mol Cancer Ther*. 2017;16:991–1001. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0876.
50. Паровичникова Е. Н. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Национальное гематологическое общество 2024.
- panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453–74. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
33. 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;129:424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
34. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
35. Falini B., Mecucci C., Tiacci E., et al. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352:254–66. DOI: 10.1056/NEJMoa041974.
36. Cocciardi S., Dolnik A., Kapp-Schwoerer S., et al. Clonal evolution patterns in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation. *Nat Commun*. 2019;10:2031. DOI: 10.1038/s41467-019-09745-2.
37. Krönke J., Bullinger L., Teleanu V., et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:100–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-479188.
38. Höllein A., Meggendorfer M., Dicker F., et al. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. *Blood Adv*. 2018;2:3118–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023432.
39. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33:299–312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
40. Thiede C., Steudel C., Mohr B., et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis: Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 2334). *Blood*. 2002;99:4326–35. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4326.
41. Metzeler K.H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:686–98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
42. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:220–6. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.220.
43. Nagel G., Weber D., Fromm E., et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol*. 2017;96:1993–2003. DOI: 10.1007/s00277-017-3150-3.
44. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532–42. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492.
45. Gu T., Nardone J., Wang Y., et al. Survey of Activated FLT3 Signaling in Leukemia. *PLoS One*. 2011;6:e19169.
46. Tao S., Wang C., Chen Y., et al. Prognosis and outcome of patients with acute myeloid leukemia based on FLT3-ITD mutation with or without additional abnormal cytogenetics. *Oncol Lett*. 2019;6766–74. DOI: 10.3892/ol.2019.11051.
47. 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;111:2527–37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215.
48. Ke Y.-Y., Singh V.K., Coumar M.S., et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep*. 2015;5:11702. DOI: 10.1038/srep11702.
49. Larrosa-Garcia M., Baer M.R. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Mol Cancer Ther*. 2017;16:991–1001. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0876.
50. Parovichnikova E.N. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults National Hematological Society. 2024 (In Russian).

51. Smith C.C., Paguirigan A., Jeschke G.R., et al. Heterogeneous resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia revealed by single-cell analysis. *Blood*. 2017;130:48–58. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711820.
52. Zhang H, Savage S, Schultz AR, et al. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*. 2019;10:244. DOI: 10.1038/s41467-018-08263-x.
53. Heidel F, Solem F.K., Breitenbuecher F., et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the FLT3 tyrosine kinase domain. *Blood*. 2006;107:293–300. DOI:10.1182/blood-2005-06-2469.
54. Smith C.C., Wang Q., Chin C-S., et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012;485:260–3. DOI: 10.1038/nature11016.
55. Biavasco F., Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol*. 2022;116:341–50. DOI: 10.1007/s12185-022-03352-6.
56. Tiesmeier J, Müller-Tidow C., Westermann A., et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res*. 2004;28:1069–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.02.009.
57. Warren M., Luthra R., Yin C.C., et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Mod Pathol*. 2012;25:1405–12. DOI: 10.1038/modpathol.2012.88.
58. Wattad M., Weber D., Döhner K., et al. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia*. 2017;31:1306–13. DOI: 10.1038/leu.2017.23.
59. Bibault J-E, Figeac M., Hélevaut N., et al. Next-generation sequencing of FLT3 internal tandem duplications for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2015;6:22812–21. DOI: 10.18632/oncotarget.4333.
60. Шатилова А.А., Будаева И.Г., Прокопьев И.Е. Гилтеритиниб — новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене *FLT3*: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2023;16:69–79. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79.
51. Smith C.C., Paguirigan A., Jeschke G.R., et al. Heterogeneous resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia revealed by single-cell analysis. *Blood*. 2017;130:48–58. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711820.
52. Zhang H, Savage S, Schultz AR, et al. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*. 2019;10:244. DOI: 10.1038/s41467-018-08263-x.
53. Heidel F, Solem F.K., Breitenbuecher F., et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the FLT3 tyrosine kinase domain. *Blood*. 2006;107:293–300. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2469.
54. Smith C.C., Wang Q., Chin C-S., et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012;485:260–3. DOI: 10.1038/nature11016.
55. Biavasco F., Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol*. 2022;116:341–50. DOI: 10.1007/s12185-022-03352-6.
56. Tiesmeier J, Müller-Tidow C., Westermann A., et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res*. 2004;28:1069–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.02.009.
57. Warren M., Luthra R., Yin C.C., et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Mod Pathol*. 2012;25:1405–12. DOI: 10.1038/modpathol.2012.88.
58. Wattad M., Weber D., Döhner K., et al. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia*. 2017;31:1306–13. DOI: 10.1038/leu.2017.23.
59. Bibault J-E, Figeac M., Hélevaut N., et al. Next-generation sequencing of FLT3 internal tandem duplications for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2015;6:22812–21. DOI: 10.18632/oncotarget.4333.
60. Shatilova AA, Budaeva IG, Prokop'ev IE, et al. Gilteritinib as a New Option for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with *FLT3* Gene Mutation: A Literature Review and Three Case Reports. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2023;16(1):69–79 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79. Accepted

Информация об авторах

Шатилова Алексина Алексеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Института цитологии РАН; гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; гематолог ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»; старший преподаватель ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»,
e-mail: alexina-96@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4799-9398>

Гиршова Лариса Леонидовна, кандидат медицинских наук, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lgirshova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-9556>

Information about the authors

Alexina A. Shatilova, Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Institute of Cytology RAS; hematologist, Almazov National Medical Research Center; hematologist, Central Municipal Hospital; senior teacher, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University (IKBFU),
e-mail: alexina-96@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4799-9398>

Larisa L. Girshova, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Almazov National Medical Research Center,
e-mail: lgirshova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-9556>

Будаева Ирина Гармаевна, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina2005179@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7158-4846>

Демидов Олег Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института цитологии РАН,
e-mail: demidov.on@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4323-7174>

Белоцерковская Екатерина Васильевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии РАН,
e-mail: belotserkovskaya.ev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-9552>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 30.10.2025

Принята к печати: 13.11.2025

Irina G. Budaeva, hematologist, Almazov National Medical Research Center,
e-mail: irina2005179@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7158-4846>

Oleg N. Demidov, Dr. Sci. (Med.), leading scientist, Institute of Cytology RAS,
e-mail: demidov.on@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4323-7174>

Ekaterina V. Belotserkovskaya*, Cand. Sci. (Med.), senior scientist, Institute of Cytology of RAS,
e-mail: belotserkovskaya.ev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-9552>

* Corresponding author

Received 30 Oct 2025

Accepted 13 Nov 2025