

# FLT3 突变急性髓系白血病的全程管理\*

张钰<sup>1</sup> 邵若洋<sup>1</sup> 刘启发<sup>1</sup>

**[摘要]** 约 30% 的新诊断急性髓系白血病(AML)患者携带 FMS 样受体酪氨酸激酶 3(FLT3)基因突变,大多数 FLT3 突变是近膜结构域内的内部串联重复(ITD),也有少数是酪氨酸激酶结构域(TKD)内的点突变。FLT3 抑制剂的应用改变了 FLT3 突变 AML 患者的治疗现状与预后。文章就 FLT3 突变 AML 的生物学特征,FLT3 突变检测与诊断、FLT3 抑制剂的应用及异基因造血干细胞移植中的作用等全程管理进行讨论。

**[关键词]** 急性髓系白血病;FLT3 突变

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.05.002

**[中图分类号]** R733.71 **[文献标志码]** A

## Therapeutic landscape and clinical management framework of FLT3 mutated acute myeloid leukemia

ZHANG Yu SHAO Ruoyang LIU Qifa

(Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

Corresponding author: LIU Qifa, E-mail: liuqifa628@163.com

**Abstract** Approximately 30% newly diagnosed acute myeloid leukemia(AML) patients carry mutated FMS-like tyrosine kinase 3(FLT3). Most FLT3 mutations are internal duplication(ITD) of the juxtamembrane domain, and some others are point mutations of the tyrosine kinase domain(TKD). The application of FLT3 inhibitors has dramatically improved the management and prognosis of FLT3-mutated AML. In this article, we discussed the therapeutic landscape and clinical management framework of FLT3 mutated AML, including the biological characteristics of FLT3-mutated AML, the detection and diagnosis of FLT3 mutation, and the application of FLT3 inhibitors and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**Key words** acute myeloid leukemia; FLT3 mutation



**专家简介:**刘启发,南方医科大学血液病研究院院长、血液病研究所所长;南方医院血液科主任、教授、主任医师、博士生导师。担任亚太地区血液学会委员,中华医学会血液学分会副主任委员,中华医学会血液学分会感染学组组长,中国老年医学会血液学分会副会长,中国研究型医院学会细胞研究与治疗分会副主任委员,中国医师协会血液医师分会常委,广东省医学会血液学分会主任委员和细胞治疗学会副主任委员,广东省血液肿瘤首席专家。从 1983 年大学毕业后一直从事血液肿瘤的诊疗和相关基础研究工作,曾在日本东京自治医科大学作为客座研究员进行白血病分子生物学研究工作。在白血病的分子发病机理、肿瘤免疫治疗、造血干细胞移植和免疫功能低下人群感染防治等领域做出较大成绩。曾先后主持 3 项国家重点研发计划,3 项 863 计划,10 项国家自然科学基金包括重大/重点项目和 20 余项省部级课题的研究。相关研究成果获国家科技进步二等奖 1 项、省部级科技成果一等奖 3 项和二等奖 5 项。在国内外核心期刊发表论文 300 余篇,包括 *NCB*, *STTT*, *Lancet Oncol/Haematol*, *JCO*, *PNAS*, *Blood* 和 *Leukemia* 等 SCI 期刊 200 余篇。

\*基金项目:国家重点研发项目(No:2021YFC2500300-4);国家自然科学基金重大项目(No:82293634)

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院血液科(广州,510515)

通信作者:刘启发,E-mail:liuqifa628@163.com

约 30% 的新诊断急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者存在 FMS 样酪氨酸激酶-3 (FLT3) 受体的激活突变, 大多数 FLT3 突变是近膜结构域 (JMD) 内的内部串联重复 (ITD), 也有少数是酪氨酸激酶结构域 (TKD) 内的点突变<sup>[1]</sup>。与 FLT3 野生型患者比较, FLT3-ITD AML 治疗缓解率低、缓解期短和复发率高; 但 FLT3-TKD 的预后意义尚不清楚<sup>[2]</sup>。由于 AML 中的克隆演化, FLT3 突变可以在疾病复发和进展中获得或丢失, 在难治复发 AML 患者中 3%~7% 检测到获得性 FLT3 突变<sup>[3-4]</sup>。近年来, 随着对 FLT3 突变 AML 发病机制的认识, 新的检测技术及 FLT3 抑制剂的广泛应用, FLT3 突变 AML 的预后得到改善, 新的欧洲白血病网 (ELN) 2022 指南现在将所有 FLT3-ITD AML 归类为中危<sup>[5]</sup>。本文就 FLT3 突变 AML 的生物学特征、FLT3 突变检测与诊断和 FLT3 抑制剂的应用及异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 中的作用等方面, 对 FLT3 突变 AML 的全程管理进行评述。

### 1 生物学特征

FLT3 受体是一种酪氨酸激酶受体, 主要表达于造血干细胞 (HSC) 以及髓系和淋巴系祖细胞<sup>[6]</sup>。FLT3 配体从 HSC、淋巴细胞和骨髓基质中释放, 激活 FLT3 受体后触发其同源二聚体化和自身磷酸化, 通过磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt (PI3K/Akt) 和 Ras/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路启动细胞生长和分化级联反应<sup>[7]</sup>。FLT 信号级联反应的一个关键结果是髓样细胞白血病-1 (MCL-1) 基因转录增加, 它编码的 B 细胞白血病 2 (BCL-2) 家族的抗凋亡蛋白, 对 HSC 存活至关重要<sup>[8]</sup>。FLT3 发生突变可导致受体的近膜自身抑制结构域功能障碍, 从而导致 FLT3 的持续激活及其下游 PI3K/Akt、Ras/MAPK 和 STAT5 的激活, 进而导致 MCL-1 过表达和髓系程序上调。因此, FLT3 突变是白血病发生的关键机制之一。FLT3 突变是否可以驱动白血病发生曾经存在争论<sup>[9]</sup>。早期由于 FLT3 突变出现在 AML 较晚阶段, 且在转基因小鼠模型中, 单纯引入 FLT3-ITD 不足以诱导白血病的发生, 有观点认为 FLT3 突变非驱动突变<sup>[10]</sup>。此后, 有研究证明包括 MYC、GAB2 和 DNMT3A 在内的几个重要基因与 FLT3 协同促进白血病生成<sup>[11]</sup>, 并且 FLT3 抑制剂在 FLT3 突变 AML 治疗中取得成功, 证实了 FLT3 突变是驱动突变<sup>[2]</sup>。

### 2 预后相关因素

AML 中发生的 FLT3 激活突变主要包括 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 两类。其中 FLT3-TKD 对预后的影响目前仍无定论<sup>[2,12]</sup>。而 FLT3-ITD AML 与 FLT3 野生型 AML 相比, 治疗缓解期及总生存期短, 复发率高<sup>[13]</sup>。但 FLT3-ITD AML 异质性较大, 其预后与许多因素有关。ITD 的数目、

插入位点、插入长度、等位基因比率 (AR) 等 FLT3 突变的特征是预后的主要影响因素之一<sup>[14-17]</sup>。具体而言, ITD 插入位点在 JMD、ITD 数目少, AR 低, 以及插入片段较短的患者预后较好, 而插入位点在 TKD1、ITD 数目多, AR 高, 以及插入片段较长的患者预后较差<sup>[16-17]</sup>。

此外, 共存的其他基因突变也会影响 FLT3-ITD AML 患者的预后<sup>[14,18]</sup>。在 FLT3 突变 AML 患者中, 最常见的共存基因突变包括 NPM1、DNMT3A、WT1、TET2、NRAS、RUNX1、PTPN11 等<sup>[19]</sup>。其中, 合并 NPM1 突变的 FLT3-ITD AML 预后相对较好, 而合并 IDH1/2、TET2、DNMT3A、WT1 突变以及同时合并 NPM1 和 DNMT3A 突变的 FLT3-ITD AML 预后则较差<sup>[18-20]</sup>。

值得注意的是, FLT3 突变 AML 的疾病进程中存在克隆演变。约 25% 的 FLT3 突变 AML 患者在复发时丢失 FLT3 突变, 或获得与初诊时不同的 FLT3 突变<sup>[9]</sup>。除 FLT3 本身之外, 克隆演变过程中, 其他共存突变也会发生变化。与初诊时相比, 复发时患者往往携带突变数目更多<sup>[21]</sup>。而随着 FLT3 抑制剂的广泛应用, 在克隆选择压力的作用下, 部分患者在复发时可能出现额外的 FLT3-TKD 突变或其他 RAS 通路基因的突变<sup>[9,22-23]</sup>。

### 3 FLT3 突变的检测与诊断

ELN 及国内指南建议对新诊断和复发的 AML 患者均需要进行 FLT3 检测<sup>[5,24]</sup>。在 AML 克隆演化中, FLT3 突变可以在疾病复发和进展中获得或丢失, 因此, FLT3 突变通常需要随着时间的推移重新评估。

目前, 常用的 FLT3 突变检测方法包括聚合酶链反应 (PCR) 和下一代基因测序 (NGS)。由于来自 FLT3 野生型等位基因的干扰, 基于标准 PCR 的测定灵敏度可能低于基于 NGS 的方法<sup>[25]</sup>。然而, 基于 NGS 检测 FLT3-ITD 容易出现假阴性。NGS 依赖于短 (<300 个碱基对) 序列的重建, 有时无法检测到较长的 ITD<sup>[26-27]</sup>。目前基于 PCR 和 NGS 的检测方法均得到美国国家癌症综合网 (NCCN) 指南推荐, 然而, 2017 年版 ELN 风险分层依赖 FLT3-ITD AR, 而 AR 的准确测定依赖 PCR-毛细管电泳法, 且考虑到 NGS 法的假阴性率, 2017 年版 ELN 指南推荐采用 PCR-毛细管电泳法进行诊断性 FLT3-ITD 检测<sup>[5]</sup>。

此外, FLT3-ITD 也被作为微小残留病变 (MRD) 的指标。不论是基于 PCR 还是 NGS 的 FLT3-ITD 定量, 对复发及预后均有预测价值<sup>[28-29]</sup>。与初诊时不同, 进行 MRD 检测时 ITD 序列往往已知, 通过设计患者特异性引物, PCR 的灵敏度可以得到显著提高, 实时定量 PCR 检测 FLT3-ITD 的灵敏度可达 0.01%~0.1%<sup>[29]</sup>。近年来, 基于 NGS 的 FLT3-ITD 定量越来越受到重

视,一些近期研究报道其灵敏度最高可达 < 0.001%<sup>[28]</sup>。然而,由于 FLT3 突变有时会随着克隆演变丢失,MRD 的监测仍需结合基于流式细胞学或其他分子遗传学异常定量的方法进行综合评估。

#### 4 FLT3 抑制剂作为诱导与挽救性治疗

由于 FLT3 突变与更差的治疗反应和预后之间的相关性,FLT3 已成为 AML 中一个重要的治疗靶点。目前用于 AML 的 FLT3 抑制剂根据对 FLT3 的选择性可分为 2 代,第 1 代 FLT3 抑制剂是多激酶抑制剂,除 FLT3 外,对许多其他酪氨酸激酶也有抑制作用<sup>[2]</sup>。1 代 FLT3 抑制剂对 FLT3 的抑制效力较低,脱靶效应较多,包括米哌妥林、舒尼替尼、来他替尼和索拉非尼。第 2 代 FLT3 抑制剂对 FLT3 受体的选择性更高,效力更强,包括奎扎替尼、吉瑞替尼和克拉尼布<sup>[2]</sup>。此外,根据其 FLT3 受体相互作用的机制,还可将 FLT3 抑制剂分为两型。I 型 FLT3 抑制剂可直接结合在

FLT3 受体的 ATP 结合位点上,包括来他替尼、米哌妥林、吉瑞替尼和克拉尼布。II 型 FLT3 抑制剂作用于 FLT3 受体上紧邻 ATP 结合位点的一个疏水区域,包括舒尼替尼、索拉非尼和奎扎替尼。当 FLT3-TKD 存在时,这一疏水区域无法接近,因此 I 型 FLT3 抑制剂对 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 均有活性,而 II 型抑制剂仅对 FLT3-ITD 有活性<sup>[2]</sup>。然而,目前尚缺乏比较不同 FLT3 抑制剂疗效的头对头研究。目前国内获批的 FLT3 抑制剂主要是吉瑞替尼和索拉非尼。其中,吉瑞替尼作为 2 代 I 型 FLT3 抑制剂,对 FLT3-ITD 和 TKD 均可发挥抑制效果。而索拉非尼作为 1 代 FLT3 抑制剂,除 FLT3-ITD 外,对包括 KIT、PDGFR、VEGFR、RAS/RAF、JAK 等在内的数十种酪氨酸激酶均具有抑制作用。在 FLT3-ITD AML 中,不乏同时携带这些基因突变的患者,在这部分患者中,索拉非尼可能发挥更强的作用<sup>[30-31]</sup>。表 1 总结了目前各国批准临床应用的 FLT3 抑制剂。

表 1 临床批准的 FLT3 抑制剂

FLT3 抑制剂	代/型	适用人群	研究	临床证据
米哌妥林 Midostaurin	1/I	新诊断 FLT3 突变 AML 与化疗联合	RATIFY 研究 (NCT00651261)	FDA 批准,2017
索拉非尼 Sorafenib	1/II	难治复发 FLT3-ITD AML 联合 AZA	Phase II (NCT01254890) Phase II (NCT02196857)	NCCN,2019
吉瑞替尼 Gilteritinib	2/I	难治复发 FLT3-ITD AML	ADMIRAL 研究 (NCT02421939)	FDA 批准,2018 中国批准,2021
奎扎替尼 Quizartinib	2/II	难治复发 FLT3-ITD AML	QuANTUM-R 研究 (NCT02039726)	日本获批,2019

回顾性与数个前瞻性临床试验探究 FLT3 抑制剂用于诱导治疗的疗效<sup>[32-38]</sup>。RATIFY 研究中,米哌妥林联合标准“7+3”诱导化疗方案显著延长了 FLT3 突变 AML 患者的总生存期(OS)<sup>[32]</sup>。QuANTUM-First 研究初步结果中,奎扎替尼联合标准诱导化疗方案组 OS 及完全缓解(CR)率显著优于安慰剂联合标准诱导方案组<sup>[34]</sup>。而其他 FLT3 抑制剂,如来他替尼联合强化化疗方案无法改善预后,而索拉非尼联合强化化疗方案是否能改善预后尚存在争议<sup>[30,35]</sup>。在 SORAML 研究中,对于新诊断 AML,无论是否有 FLT3-ITD 突变,索拉非尼联合化疗对比单纯化疗可改善无事件生存(EFS),但无法改善 OS<sup>[36]</sup>。作为难治复发 FLT3 突变 AML 患者的挽救治疗,ADMIRAL 研究显示接受吉瑞替尼单药治疗的 FLT3 突变 AML 患者 OS 相比接受挽救化疗(高强度方案:MEC、FLAG-IDA,低强度方案:低剂量阿糖胞苷、阿扎胞苷,由研究者在随机前选择)的患者显著改善,且耐受性也更好<sup>[37]</sup>。QuANTUM-R 研究结果显示,接受奎扎替尼单药治疗的 FLT3-ITD AML 患者中位 OS

相比接受挽救化疗(MEC 或 FLAG-IDA)的患者更长<sup>[33]</sup>。本中心一项回顾性研究显示,索拉非尼联合供者淋巴细胞输注及化疗作为难治复发 FLT3-ITD AML 患者的挽救治疗,相比索拉非尼联合化疗、化疗联合供者淋巴细胞输注及单纯化疗可改善患者的 OS 及无进展生存期<sup>[31]</sup>。目前 FLT3 抑制剂用于诱导或挽救治疗已得到 ELN 及 NCCN 指南推荐<sup>[5,39]</sup>,中国指南也推荐 FLT3 抑制剂作为挽救治疗<sup>[24]</sup>。然而单药治疗效果往往不理想,尤其是在诱导治疗中,FLT3 抑制剂常与标准“7+3”化疗方案联用。在挽救治疗中,一项近期研究显示吉瑞替尼联合维奈克拉治疗难治复发 FLT3 突变 AML 也获得了良好的效果<sup>[40]</sup>。

#### 5 allo-HSCT

尽管 FLT3 抑制剂的应用提高了 FLT3-ITD AML 的缓解率和 OS,但这些患者如果不接受 HSCT 仍有很高的复发风险<sup>[30]</sup>。其中,自体 HSCT 和单纯接受化疗相比,可延长 OS 和 EFS,但无法降低复发率<sup>[41]</sup>。Allo-HSCT 可显著降低 FLT3-ITD AML 患者的复发率,因此目前的各国

指南中均推荐 FLT3-ITD AML 患者接受 allo-HSCT<sup>[5,14]</sup>。然而,这类患者中的移植时机仍存在争议。目前通常的做法是对诱导后首次 CR 的 AML 患者进行 1~2 个周期的巩固化疗。然而,由于化疗能导致外周血中 FL 浓度上升从而进一步激活 FLT3,并促进 FLT3-ITD 突变白血病克隆演化,有观点认为不必进行巩固治疗,应尽快进行 allo-HSCT<sup>[42]</sup>。

## 6 维持治疗

当前不论是接受化疗还是 allo-HSCT 的 FLT3 突变 AML 患者均有较高的复发率,而 FLT3 抑制剂维持治疗是减少复发的主要手段之一。RATIFY 研究中,在诱导化疗结束后,试验组患者仍接受了为期 12 个月的米哌妥林维持治疗,其 OS 和 EFS 均较对照组显著改善,但 2 组复发率差异无统计学意义<sup>[32]</sup>。Maziarz 等<sup>[43]</sup>研究结果显示,与 allo-HSCT 后接受 12 个月米哌妥林维持治疗的患者比较,安慰剂组具有 OS 和 EFS 改善的趋势。本中心和 Burchert 团队(SORMAIN 研究)背靠背进行的两项临床研究均证明 allo-HSCT 后索拉非尼维持治疗可显著改善 FLT3-ITD AML 的 OS 和 EFS<sup>[44-45]</sup>,而其他 FLT3 抑制剂的一些回顾性研究及正在进行的前瞻性研究也显示维持治疗的疗效,因此,相关指南/共识包括中国指南建议 FLT3 抑制剂用于 FLT3-ITD AML 患者的维持治疗<sup>[5,14,46]</sup>。关于维持治疗的时间问题,SORMAIN 和我中心两项 RCT 研究中 allo-HSCT 后索拉非尼维持治疗的持续时间不同,SORMAIN 研究中,索拉非尼维持治疗持续 24 个月,而我中心的研究中仅持续 6 个月。在对受试者进行长期随访过程中,我们发现试验组在移植后 7~12 个月期间复发率有所上升,因此,我们认为维持治疗时间应该在 1 年以上<sup>[44]</sup>。

## 7 问题与展望

虽然 FLT3 抑制剂的应用使 FLT3 突变 AML 生存得到改善,但仍面临克隆演变及复发,在这些问题中,获得性 FLT3 抑制剂耐药是最为突出的问题之一。在使用 FLT3 抑制剂的患者中,随着克隆演变,25%~46%可丢失 FLT3 突变克隆,从而丧失对 FLT3 抑制剂的反应性<sup>[9,47]</sup>。部分患者中还可观察到新的 FLT3 点突变出现,其中 F691、D835、Y842 等位点的突变可使白血病细胞获得对多种 FLT3 抑制剂的耐药性<sup>[22-23]</sup>。其他新发突变导致 FLT3 下游信号通路替代激活也是较为常见的 FLT3 抑制剂的耐药机制,例如新发 NRAS、KRAS、PTPN11 等 RAS 通路基因突变,或如 JAK1/2/3 等 JAK-STAT 通路基因突变均可导致对多种 FLT3 抑制剂的耐药<sup>[22]</sup>。此外,AML 细胞还可通过 CCL5/CCR5 轴激活等非突变依赖的机制获得对 FLT3 抑制剂的耐药性<sup>[48]</sup>。

克服耐药的方式包括开发新型的 FLT3 抑制剂,联合治疗等措施。新型 FLT3 抑制剂 FF-10101-01 在前期研究中表现出针对 F691 和 D835 位点突变的 FLT3 分子的抑制活性,一项针对该药物的 1/2 期临床试验(NCT03194685)早期结果显示该药物对获得耐药性 FLT3 突变的难治复发 AML 患者有疗效<sup>[49]</sup>。此外,针对出现可导致 FLT3 下游信号通路替代激活的其他新发突变的患者,FLT3 抑制剂与其他靶向药物联合应用是一种可能的解决方案。体外实验发现,吉瑞替尼和 MEK 抑制剂曲美替尼联合应用可抑制携带 NRAS 激活突变的 AML 细胞增殖,JAK 抑制剂 AZ960 可增强白血病干细胞对 FLT3 抑制剂的敏感性<sup>[22,50]</sup>。一种同时具备 JAK 和 FLT3 抑制活性的新型化合物 18e 在 FLT3-ITD 及 JAK2 突变 AML 动物模型中也表现出良好的肿瘤抑制作用<sup>[51]</sup>。

尽管 allo-HSCT 作为治愈性手段推荐,因高并发症发生率与致死率限制了其应用。随着 FLT3 抑制剂的广泛应用,可能部分 FLT3-ITD 突变 AML 不需要 allo-HSCT。RATIFY 研究显示 NPM1 合并 FLT3-ITD 突变低 AR 亚组应用米哌妥林是否接受 allo-HSCT 不影响总生存<sup>[18]</sup>。对于不适合移植的老年 FLT3 AML 患者,若能经过多药联合获得持续分子水平 MRD 阴性并采用 FLT3 抑制剂维持治疗,有可能获得更长生存<sup>[52]</sup>。

## 8 总结

FLT3 突变 AML 是一组异质性疾病,其预后受到许多因素的影响。随着更加精准的监测技术、FLT3 抑制剂和 allo-HSCT 等诊治手段应用到 FLT3 突变 AML 的全程管理中,FLT3 突变 AML 的预后已经有了长足的改善。然而目前 FLT3 突变 AML 的治疗仍面临以 FLT3 抑制剂耐药为首的诸多挑战,有待进一步研究解决。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Kiyoi H, Kawashima N, Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: therapeutic paradigm beyond inhibitor development[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2):312-322.
- [2] Antar AI, Otrrock ZK, Jabbour E, et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: ten frequently asked questions[J]. *Leukemia*, 2020, 34(3):682-696.
- [3] Farrar JE, Schuback HL, Ries RE, et al. Genomic profiling of pediatric acute myeloid leukemia reveals a changing mutational landscape from disease diagnosis to relapse[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8):2197-2205.
- [4] Nelles R, Seymour L, Richmond J, et al. Real world molecular characterisation and clonal evolution of acute myeloid leukaemia reveals therapeutic opportunities and challenges[J]. *Pathology*, 2023, 55(1):64-70.
- [5] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis

- and management of AML in adults; 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. *Blood*, 2022, 140(12):1345-1377.
- [6] Kayser S, Levis MJ. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2): 243-255.
- [7] Leick MB, Levis MJ. The future of targeting FLT3 activation in AML [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(3):153-167.
- [8] Yoshimoto G, Miyamoto T, Jabbarzadeh-Tabrizi S, et al. FLT3-ITD up-regulates MCL-1 to promote survival of stem cells in acute myeloid leukemia via FLT3-ITD-specific STAT5 activation [J]. *Blood*, 2009, 114(24):5034-5043.
- [9] Smith CC, Levis MJ, Perl AE, et al. Molecular profile of FLT3-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(22):5886.
- [10] Lee BH, Williams IR, Anastasiadou E, et al. FLT3 internal tandem duplication mutations induce myeloproliferative or lymphoid disease in a transgenic mouse model[J]. *Oncogene*, 2005, 24(53):7882-7892.
- [11] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2209-2221.
- [12] Li SP, Li N, Chen Y, et al. FLT3-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1086846.
- [13] Port M, Böttcher M, Thol F, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(8):1279-1286.
- [14] Bazarbachi A, Bug G, Baron F, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6):1507-1516.
- [15] Abou Dalle I, Ghorab A, Patel K, et al. Impact of numerical variation, allele burden, mutation length and co-occurring mutations on the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in newly diagnosed FLT3-mutant acute myeloid leukemia[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(5): 48.
- [16] Rucker FG, Du L, Luck TJ, et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: ratify study results[J]. *Leukemia*, 2022, 36(1):90-99.
- [17] Chen F, Sun JY, Yin CX, et al. Impact of FLT3-ITD allele ratio and ITD length on therapeutic outcome in cytogenetically normal AML patients without NPM1 mutation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4): 740-748.
- [18] Döhner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2020, 135(5):371-380.
- [19] Jahn N, Jahn E, Saadati M, et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial[J]. *Leukemia*, 2022, 36(9):2218-2227.
- [20] Bezerra MF, Lima AS, Piquê-Borrás MR, et al. Co-occurrence of DNMT3A, NPM1, FLT3 mutations identifies a subset of acute myeloid leukemia with adverse prognosis[J]. *Blood*, 2020, 135(11):870-875.
- [21] Mat Yusoff Y, Ahid F, Abu Seman Z, et al. Comprehensive analysis of mutations and clonal evolution patterns in a cohort of patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia[J]. *Mol Cytogenet*, 2021, 14(1):45.
- [22] McMahon CM, Ferng T, Canaani J, et al. Clonal selection with RAS pathway activation mediates secondary clinical resistance to selective FLT3 inhibition in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(8): 1050-1063.
- [23] Zhang HJ, Savage S, Schultz AR, et al. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):244.
- [24] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 马军, 金洁, 等. 中国复发难治性急性髓系白血病诊疗指南(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 624-627.
- [25] Levis MJ, Perl AE, Altman JK, et al. A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with FLT3-ITD mutations[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(8):825-831.
- [26] Spencer DH, Abel HJ, Lockwood CM, et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data [J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(1):81-93.
- [27] Bolli N, Manes N, McKerrell T, et al. Characterization of gene mutations and copy number changes in acute myeloid leukemia using a rapid target enrichment protocol[J]. *Haematologica*, 2015, 100(2):214-222.
- [28] Loo S, Dillon R, Ivey A, et al. Pretransplant FLT3-ITD MRD assessed by high-sensitivity PCR-NGS determines posttransplant clinical outcome [J]. *Blood*, 2022, 140(22):2407-2411.
- [29] Manara E, Basso G, Zampini M, et al. Characterization of children with FLT3-ITD acute myeloid leukemia: a report from the AIEOP AML-2002 study group[J]. *Leukemia*, 2017, 31(1):18-25.
- [30] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Effect of sorafenib on the outcomes of patients with FLT3-ITD acute

- myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cancer*, 2018, 124(9): 1954-1963.
- [31] Xuan L, Wang Y, Chen J, et al. Sorafenib therapy is associated with improved outcomes for FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(8): 1674-1681.
- [32] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 454-464.
- [33] Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 984-997.
- [34] Erba H, Montesinos P, Vrhovac R, et al. AML-029 quizartinib prolonged overall survival (OS) vs placebo plus intensive induction and consolidation therapy followed by single-agent continuation in patients aged 18-75 years with newly diagnosed FLT3-internal tandem duplication positive (FLT3-ITD+) acute myeloid leukemia (AML) [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22: S208-S209.
- [35] Knapper S, Russell N, Gilkes A, et al. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1143-1154.
- [36] Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1691-1699.
- [37] Perl A, Giovanni M, Cortes J, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740.
- [38] Sasaki K, Kantarjian HM, Kadia T, et al. Sorafenib plus intensive chemotherapy improves survival in patients with newly diagnosed, FLT3-internal tandem duplication mutation-positive acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2019, 125(21): 3755-3766.
- [39] National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia [EB/OL]. [2023-03-31]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf).
- [40] Daver N, Perl AE, Maly J, et al. Venetoclax plus gilteritinib for FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(35): 4048-4059.
- [41] Ma YY, Wu YZ, Shen ZH, et al. Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD-positive acute myeloid leukemia? A systematic review [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(2): 149-160.
- [42] Levis M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences [J]. *Blood*, 2011, 117(26): 6987-6990.
- [43] Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(5): 1180-1189.
- [44] Xuan L, Wang Y, Huang F, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1201-1212.
- [45] Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(26): 2993-3002.
- [46] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 王建祥, 魏辉. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8): 617-623.
- [47] Schmalbrock LK, Dolnik A, Cocciardi S, et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin [J]. *Blood*, 2021, 137(22): 3093-3104.
- [48] Waldeck S, Rassner M, Keye P, et al. CCL5 mediates target-kinase independent resistance to FLT3 inhibitors in FLT3-ITD-positive AML [J]. *Blood*, 2017, 130: 3830.
- [49] Levis MJ, Smith CC, Perl AE, et al. Phase 1 first-in-human study of irreversible FLT3 inhibitor FF-10101-01 in relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 7008.
- [50] Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, et al. Inhibition of signal transducer and activator of transcription 5 by the inhibitor of Janus kinases stimulates dormant human leukemia CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup> cells and sensitizes them to antileukemia agents [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(10): 2317-2325.
- [51] Yang T, Hu MS, Qi WY, et al. Discovery of potent and orally effective dual Janus kinase 2/FLT3 inhibitors for the treatment of acute myelogenous leukemia and myeloproliferative neoplasms [J]. *J Med Chem*, 2019, 62(22): 10305-10320.
- [52] Short NJ, DiNardo CD, Daver N, et al. A triplet combination of azacitidine, venetoclax and gilteritinib for patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: results from a phase I/II study [J]. *Blood*, 2021, 138(Suppl 1): 696.