

ЧАСТОТА МУТАЦІЙ FLT3 У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ В УКРАЇНІ: АНАЛІЗ СУЧАСНОЇ КОГОРТИ (2022-2024 РР.)

Богдан К. Медведєв^{1,3}, Сергій В. Клименко^{2,3}

¹Комунальне некомерційне підприємство «Медичний центр міста Києва» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), м. Київ, Україна

²Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) є генетично гетерогенним захворюванням, для якого молекулярні маркери, зокрема мутації FLT3, мають ключове прогностичне та терапевтичне значення. В Україні сучасні дані щодо частоти FLT3-мутацій обмежені, що ускладнює планування діагностичних та лікувальних стратегій.

Мета. Визначити частоту та спектр мутацій FLT3 у пацієнтів з ГМЛ в Україні у 2022-2024 рр.

Матеріали та методи. У дослідження включено 174 пацієнти з ГМЛ, які проходили молекулярно-генетичну діагностику в Munich Leukemia Laboratory (MLL). Після виключення випадків гострої промієлоцитарної лейкемії (n = 10) фінальна вибірка склала 164 пацієнти (первинний діагноз або рецидив). Мутації FLT3 визначали методом фрагментного аналізу, секвенування нового покоління (NGS), додаткові цитогенетичні методи (каріотипування, FISH) застосовувалися для оцінки супутніх змін. Частоти подані з 95 % ДІ (метод Вільсона). Для порівняння груп використовували χ^2 або двобічний точний критерій Фішера.

Результати. Загальна частота FLT3-мутацій у когорті становила 29,3 % (48 зі 164 пацієнтів; 95 % ДІ: 22,8-36,6). У 2022 році FLT3-мутації виявлено у 25,0 %, у 2023 – у 23,1 %, у 2024 – у 32,7 % пацієнтів; статистично значущих відмінностей між роками не встановлено (p > 0,05). Переважали ITD-мутації (20,1 %), тоді як мутації TKD траплялися у 12,2 % випадків; подвійні мутації ITD+TKD реєструвалися рідко (3,0 %). Серед жінок частота FLT3 була вищою, ніж серед чоловіків (36,5 % проти 23,3 %; p=0,085). За віком найнижчу частоту відзначено у групі 20-29 років (9,1 %), найвищу – у пацієнтів 60-69 років (36,2 %). Різниця між віковими групами не були статистично значущими.

Висновки. Частота FLT3-мутацій серед пацієнтів з ГМЛ в Україні відповідає даним міжнародних популяційних досліджень. Отримані результати підкреслюють важливість рутинного тестування FLT3 при ГМЛ та можуть бути використані для планування доступності таргетних препаратів і розробки національних протоколів лікування.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, FLT3, FLT3-ITD, FLT3-TKD, молекулярна діагностика, епідеміологія, Україна

ВСТУП

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) – гетерогенне захворювання, в основі якого лежать численні молекулярно-генетичні зміни. Серед них одними з ключових є мутації гена FLT3, які, за сучасними даними, виявляються приблизно в одній третині пацієнтів [1-3]. Найчастіше трапляються внутрішні тандемні дуплікації (ITD), що асоціюються

з несприятливим прогнозом, особливо при високому алейному навантаженні [3]. Особливої уваги заслуговують мутації, які можуть бути мішенями для терапевтичної дії. Точкові мутації тирозинкіназного домену (TKD) трапляються рідше та мають менш визначене прогностичне значення порівняно з FLT3-ITD, однак вони також є терапевтичними мішенями для FLT3-інгібіторів [6]. У сучасній літературі підтверджується як прогностична, так і терапевтична

цінність FLT3-мутацій при ГМЛ. Частота FLT3-мутацій у різних популяціях коливається від 20 до 30 % і залежить від віку, етнічних особливостей та варіанту захворювання і діагностичних підходів [1, 6, 7, 8]. Найпоширенішою є мутація FLT3-ITD, яка зустрічається у 20-25 % випадків ГМЛ і асоціюється з високим лейкоемічним навантаженням та несприятливим прогнозом [1, 6, 7]. Мутації у тирозинкіназному домені (FLT3-TKD) трапляються рідше (близько 10 %) і мають менш визначене прогностичне значення, яке може залежати від етнічної групи [7].

Впровадження FLT3-інгібіторів (мідостаурин, гілтеритиніб, інші молекули) значно покращило результати лікування пацієнтів із FLT3-мутаціями, особливо при ранньому виявленні мутації та використанні таргетної терапії [6, 7, 9]. Однак резистентність до FLT3-інгібіторів залишається проблемою, що обумовлює необхідність комбінованих схем лікування [6, 7, 9].

В Україні доступні лише поодинокі історичні дані щодо частоти FLT3-мутацій при ГМЛ. Зокрема, на початку 2000-х років у межах окремих клінічних спостережень повідомлялося про частоту FLT3-ITD на рівні приблизно 20-25 % у спонтанних формах захворювання та нижчі показники у радіаційно-асоційованих випадках. Відсутність актуальних популяційних досліджень зумовлює потребу в оновленому аналізі.

З огляду на це, ми проаналізували наявність мутацій у 164 пацієнтів з ГМЛ (за винятком гострої промієлоцитарної лейкемії), обстежених у 2022-2024 роках у Munich Leukemia Laboratory (MLL, Німеччина) із застосуванням ПЛР, секвенування наступного покоління (NGS), флуоресцентної гібридизації in situ (FISH) та каріотипування.

МЕТА

Визначити частоту та спектр мутацій FLT3 у пацієнтів з ГМЛ в Україні у 2022-2024 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано як ретроспективне, описово-аналітичне поперечне дослідження (cross-sectional), у якому проаналізовано результати молекулярно-генетичних тестувань пацієнтів з ГМЛ, проведених у Munich Leukemia Laboratory (MLL) у 2022-2024 рр.

Критерії включення:

- ≥ 18 років;
- підтверджений діагноз ГМЛ за класифікацією BOO3 2022;

- наявність результату визначення мутаційного статусу гена FLT3 методом фрагментного аналізу та секвенування нового покоління (NGS).

Критерії виключення:

- гостра промієлоцитарна лейкемія;
- неповні демографічні та клінічні дані (відсутність статі, віку або типу мутації).

Рандомізація та маскування не застосовувалися, оскільки дослідження має ретроспективний спостережний характер і не передбачає втручання чи призначення терапії.

Когорта пацієнтів. У дослідження включено 174 пацієнти з гострими мієлоїдними лейкеміями, які проходили молекулярно-генетичну діагностику в MLL у 2022-2024 рр. Серед них 8 пацієнтів з ГМЛ були у 2022 році, 52 – у 2023 та 104 – у 2024 році. З аналізу було виключено 10 пацієнтів із гострою промієлоцитарною лейкемією (ГПЛ, M3, PML-RARA). Таким чином, у фінальний аналіз увійшло 164 пацієнти (вперше встановлений діагноз або рецидив).

Методи. Для визначення мутацій FLT3 використовувався метод фрагментного аналізу. Додатково, за можливості, проводилися інші цитогенетичні та молекулярні дослідження (каріотипування, FISH, NGS) для характеристики супутніх змін.

Аналіз FLT3. FLT3-ITD та FLT3-TKD визначалися окремо. Подвійні мутації (ITD+TKD) враховувалися в обох групах, тому сума ITD та TKD перевищує загальне число FLT3+ пацієнтів.

Статистика. Статистичний аналіз виконували з використанням програмного забезпечення R (v.4.3) та Python (SciPy, statsmodels). Частоти подані у відсотках з 95 % довірчими інтервалами (метод Вільсона). Для оцінки відмінностей між групами використано χ^2 або точний критерій Фішера. Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Частота FLT3-мутацій за роками. У 2022 році серед восьми обстежених пацієнтів із ГМЛ двоє мали мутації FLT3, що становило 25,0 % (95 % ДІ: 7,1-59,1). У 2023 році, коли було проаналізовано результати досліджень 52 пацієнтів, мутації виявлено у 12 хворих (23,1 %; 95 % ДІ: 13,7-36,1). Найбільша вибірка сформувалася у 2024 році ($n = 104$), і частота FLT3+ склала 32,7 % (95 % ДІ: 24,4-42,2). Таким чином, упродовж 2022-2024 років спостерігалася певна варіабельність частоти, з відносним підвищенням показника у 2024 році. Однак ця різниця не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

Частота мутацій за роками представлена на рисунку 1.

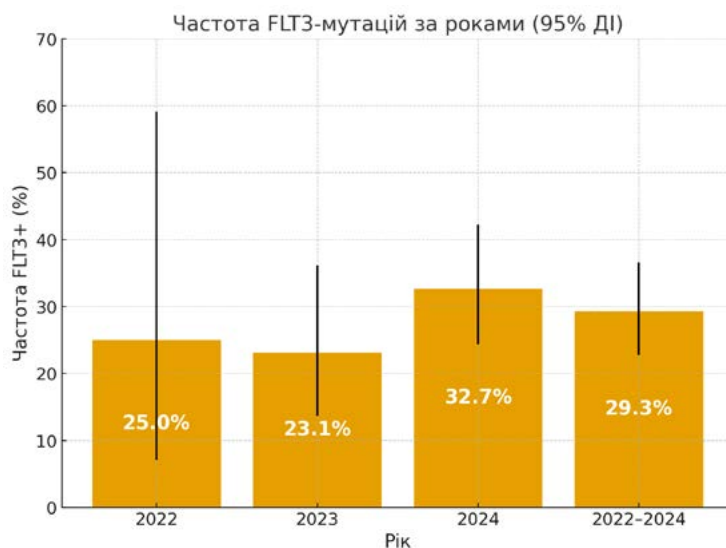


Рисунок 1. Частота FLT3-мутацій за роками (95 % ДІ).

У структурі виявлених змін переважали ІТD-мутації, які спостерігалися у 20,1 % пацієнтів. ТКD-мутації визначалися у 12,2 % випадків. Подвійні ІТD+ТКD зустрічалися рідко (3,0 %), проте вони

враховувалися в обох підгрупах, що пояснює більшу суму частот порівняно з числом FLT3-позитивних пацієнтів. Розподіл FLT3-мутацій представлений на рисунку 2.

Розподіл типів FLT3-мутацій

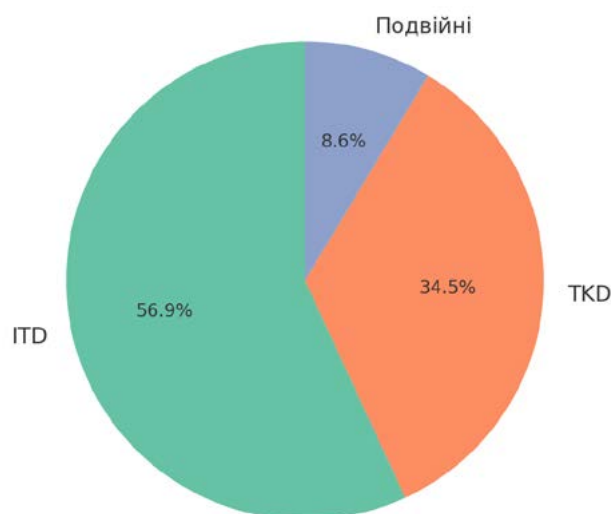


Рисунок 2. Розподіл типів FLT3-мутацій.

Важливим фактором, що впливає на виникнення захворювань є стать. Ми проаналізували виникнення мутацій FLT3 у хворих жіночої та чоловічої статі. Так, серед жінок мутації FLT3 виявлялися у 27 з 74 пацієнтів (36,5 %), тоді як серед чоловіків – у 21 з 90 (23,3 %). Попри відносно вищу частоту у жінок, ця різниця не досягла статистичної значущості ($\chi^2 = 2,78$; $p = 0,095$; Fisher $p = 0,085$).

У пацієнтів вікової групи 20-29 років мутації FLT3 виявлено лише в одного з 11 хворих (9,1 %). У групі 30-39 років частота становила 31,8 % (7 із 22), у 40-49 років – 35,7 % (10 із 28),

а у 50-59 років – 26,1 % (6 із 23). Найвищий показник зафіксовано у віковій категорії 60-69 років – 36,2 % (17 із 47). У пацієнтів віком 70-79 років частота становила 21,4 % (6 із 28), а у групі 80-89 років – 20,0 % (1 із 5). В цілому, кожна вікова група мала невелику кількість пацієнтів. Мабуть, тому необхідне подальше збільшення спостережень для з'ясування відмінностей між віковими групами.

Частота мутацій FLT3 при ГМЛ в українській популяції залежно від віку пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Частота FLT3-мутацій у різних вікових групах

| Вікова група | З мутацією FLT3 | Без мутації FLT3 | Усього | Частота мутацій FLT3 | p (Fisher) |
|--------------|-----------------|------------------|--------|----------------------|------------|
| 20-29 | 1 | 10 | 11 | 9,1 % | 0,178 |
| 30-39 | 7 | 15 | 22 | 31,8 % | 0,803 |
| 40-49 | 10 | 18 | 28 | 35,7 % | 0,494 |
| 50-59 | 6 | 17 | 23 | 26,1 % | 0,809 |
| 60-69 | 17 | 30 | 47 | 36,2 % | 0,256 |
| 70-79 | 6 | 22 | 28 | 21,4 % | 0,369 |
| 80-89 | 1 | 4 | 5 | 20,0 % | 1,000 |

ДИСКУСІЯ

FLT3-мутації залишаються одними з найважливіших молекулярних змін при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ), що визначають як біологічні особливості захворювання, так і підходи до терапії. Найбільш поширеними є внутрішні тандемні дуплікації (FLT3-ITD), які зустрічаються приблизно у 25-30 % пацієнтів і асоціюються з високим лейкемічним навантаженням, підвищеним ризиком рецидиву та несприятливим прогнозом [6, 10-13]. Мутації у тирозинкіназному домені (FLT3-TKD) трапляються рідше (до 10 %) і мають менш визначене прогностичне значення, хоча деякі дослідження вказують на кращу відповідь на терапію у разі супутньої мутації NPM1 [8, 14, 18].

Останні дослідження підкреслюють важливість молекулярного тестування FLT3 не лише при діагностиці, а й при кожному рецидиві, оскільки мутаційний статус може змінюватися впродовж перебігу хвороби [6, 10, 15]. Виявлення FLT3-ITD на момент рецидиву має вирішальне значення для вибору таргетної терапії та прогнозування результатів лікування. В нашому дослідженні серед хворих з ГМЛ переважали ITD-мутації, які спостерігалися у 20,1 % пацієнтів. TKD-мутації визначалися у 12,2 % випадків. Подвійні ITD+TKD зустрічалися рідко, у 3,0 % пацієнтів із ГМЛ. Загалом, частота FLT3-мутацій серед пацієнтів з ГМЛ в Україні становила 29,3 % (95 % ДІ: 22,8-36,6), що відповідає даним міжнародних досліджень [1-3].

Впровадження FLT3-інгібіторів (мідостаурин, гілтеритиніб) суттєво покращило виживаність пацієнтів із FLT3-мутаціями, особливо у поєднанні з хіміотерапією або іншими таргетними агентами [10, 11, 12, 16]. Однак, навіть при використанні сучасних інгібіторів, тривалість ремісії залишається обмеженою через розвиток резистентності, що обумовлює необхідність комбінованих або послідовних схем лікування [10, 11]. Нові підходи, такі як поєднання FLT3-інгібіторів із BCL-2, menin або mTOR-інгібіторами, а також імунотерапія (BiTEs, CAR-T), активно досліджуються і демонструють перспективні результати [11].

Важливим є також вплив супутніх мутацій (NPM1, DNMT3A, WT1) на прогноз і відповідь на

терапію. Зокрема, наявність мутації NPM1 може частково нівелювати негативний вплив FLT3-ITD, тоді як відсутність NPM1 асоціюється з гіршим прогнозом [17, 28]. Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин у першій ремісії залишається ключовим методом покращення виживаності у пацієнтів із несприятливими молекулярними профілями [19].

Окремої уваги заслуговують рідкісні варіанти FLT3-мутацій, зокрема точкові мутації у юкстамембранному домені (JMD), які характеризуються унікальними біологічними властивостями, підвищеним ризиком рецидиву та можуть бути чутливими до FLT3-інгібіторів [12, 20].

У нашому дослідженні спостерігалася тенденція до вищої частоти FLT3 серед жінок (36,5 % проти 23,3 % у чоловіків), хоча ця різниця не була статистично значущою. Подібну закономірність описано і в літературі: за даними великого німецького дослідження (n = 1003), мутації FLT3 виявлялися частіше у жінок (співвідношення 1,36:1, p = 0,023) [4].

Аналіз за віком показав найнижчі показники у пацієнтів молодого віку (20-29 років, 9,1 %) та найвищі – у групі 60-69 років (36,2 %). Ці відмінності не досягли статистичної значущості, проте узгоджуються з даними інших досліджень, де FLT3-мутації частіше траплялись у пацієнтів середнього віку, тоді як у дуже молодих та літніх – рідше [2, 3, 5].

Обмеження дослідження включають невелику вибірку у 2022 році (n = 8), що зумовило широкі довірчі інтервали, а також відсутність аналізу виживаності на даному етапі.

ВИСНОВКИ

1. Частота мутацій FLT3 у пацієнтів з ГМЛ в Україні у 2022-2024 рр. становила 29,3 % (95 % ДІ: 22,8-36,6), що відповідає даним міжнародних досліджень.

2. У представленій когорті пацієнтів переважали ITD-мутації (20,1 %), TKD-мутації спостерігалися рідше (12,2 %); подвійні варіанти ITD+TKD відзначалися поодинокі (3,0 %).

3. У жінок частота мутацій була вищою, ніж у чоловіків (36,5 % проти 23,3 %), а за віком найнижчі

показники спостерігалися серед молодих пацієнтів і найвищі – у групі 60-69 років, проте різниця не досягла статистичної значущості.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розширення вибірки пацієнтів та включення більш тривалого періоду спостереження, що дозволить підвищити статистичну потужність аналізу й уточнити вікові та статеві особливості частоти FLT3-мутацій. Перспективним напрямом є оцінка виживаності та відповіді на лікування залежно від типу FLT3-мутацій, зокрема аналіз загальної виживаності, виживаності без події та частоти рецидивів. Важливим є також вивчення співвідношення FLT3-мутацій та інших молекулярних (NPM1, DNMT3A, WT1 тощо), а також цитогенетичних змін, та їхнього впливу на прогноз і відповідь на терапію. Особливої уваги потребує дослідження динаміки мутаційного статусу FLT3 під час рецидивів та після проведення таргетної терапії, оскільки це має ключове значення для вибору лікувальної тактики. Доцільним є також моніторинг чутливості та резистентності до FLT3-інгібіторів, а в майбутньому – оцінка ефективності комбінованих терапевтичних підходів та нових таргетних препаратів у реальній клінічній практиці України.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дослідження виконано відповідно до положень Гельсінської декларації, а також сучасних етичних вимог до проведення біомедичних досліджень за участю людини.

У роботі використано виключно ретроспективні архівні лабораторні дані, отримані з Munich Leukemia Laboratory (MLL, Німеччина). Перед передачею даних

пацієнтів усі записи були повністю анонімізовані лабораторією: персональні ідентифікатори вилучені, ідентифікація окремих пацієнтів була неможливою. Таким чином, дослідники не мали доступу до персональної інформації, і ризик порушення конфіденційності був відсутній.

Використання анонімізованих архівних результатів лабораторних тестувань не потребує отримання інформованої згоди пацієнтів відповідно до чинних міжнародних норм та національного законодавства, що регламентує роботу зі знеособленими даними.

Рандомізація, маскування та будь-яке втручання у процес лікування не проводилися, оскільки дослідження має виключно спостережний, ретроспективний характер і не впливало на тактику лікування пацієнтів.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування від державних, приватних чи комерційних структур. Автори не мають фінансових або нефінансових конфліктів інтересів, які могли б вплинути на дизайн, результати чи інтерпретацію цього дослідження.

Передача та використання лабораторних даних Munich Leukemia Laboratory (MLL, Німеччина) здійснювалися в межах наукової співпраці без будь-якої фінансової підтримки або зобов'язань.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Медведев Б. К.^{A, B, C, D, F}

Клименко С. В.^E

REFERENCES

1. Thiede, C., Studel, C., Mohr, B., et al. (2002). Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia. *Blood*, 99(12), 4326-4335. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4326>
2. Palmisano, M., Ottaviani, E., Grafone, T., et al. (2006). Prevalence and prognostic significance of FLT3 mutations in AML. *Blood*, 108(11), 2017. <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.2017.2017>
3. Cuervo-Sierra, J., Jaime-Pérez, J., Martínez-Hernández, R., et al. (2016). Prevalence and clinical significance of FLT3 mutation status in AML: A multicenter study. *Archives of Medical Research*, 47(3), 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.07.003>
4. Hiddemann, W., Löffler, H., Sauerland, C., et al. (2002). Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with AML. *Blood*, 100, 59-66. <https://doi.org/10.1182/blood-2001-11-0044>
5. Stirewalt, D., Kopecky, K., Meshinchi, S., et al. (2001). FLT3 mutations in elderly patients with AML. *Blood*, 97(11), 3589-3595. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.11.3589>
6. Daver, N., Schlenk, R., Russell, N., & Levis, M. (2019). Targeting FLT3 mutations in AML: Review of current knowledge and evidence. *Leukemia*, 33, 299-312. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9>
7. Guan, W., Zhou, L., Li, Y., et al. (2021). Profiling of somatic mutations and fusion genes in AML patients with FLT3-ITD or FLT3-TKD mutation at diagnosis. *Experimental Hematology & Oncology*, 10. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00229-8>

8. Engen, C., Hellesøy, M., Grob, T., et al. (2021). FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukaemia – molecular characteristics, distribution and numerical variation. *Molecular Oncology*, 15, 2300-2317. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13052>
9. Kiyoi, H., Kawashima, N., & Ishikawa, Y. (2019). FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Science*, 111, 312-322. <https://doi.org/10.1111/cas.14274>
10. Daver, N., Venugopal, S., & Ravandi, F. (2021). FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00455-7>
11. Fedorov, K., Maiti, A., & Konopleva, M. (2023). Targeting FLT3 mutation in acute myeloid leukemia: Current strategies and future directions. *Cancers*, 15. <https://doi.org/10.3390/cancers15041087>
12. Tamburini, J., Mouche, S., Larrue, C., et al. (2023). Very short insertions in the FLT3 gene are of therapeutic significance in acute myeloid leukemia. *Blood Advances*, 7, 7576-7580. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011399>
13. Rataj, J., Górecki, L., Muthná, D., et al. (2024). Targeting FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) in acute myeloid leukemia: Novel molecular approaches and therapeutic challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 182, 117788. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117788>
14. El-Asmar, J., Nurse, D., Bawwab, A., et al. (2024). A comprehensive analysis of FLT3 mutation profiles and clinical outcomes in adult patients with AML: A single institution experience. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-202584>
15. Jahn, N., Jahn, E., Saadati, M., et al. (2022). Genomic landscape of patients with FLT3-mutated AML treated within the CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*, 36, 2218-2227. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01641-7>
16. Warren, M., Luthra, R., Yin, C., et al. (2012). Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Modern Pathology*, 25, 1405-1412. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.109>
17. Knight, T., Edwards, H., Meshinchi, S., Taub, J., & Ge, Y. (2022). «FLipping» the story: FLT3-mutated acute myeloid leukemia and the evolving role of FLT3 inhibitors. *Cancers*, 14. <https://doi.org/10.3390/cancers14040853>
18. Vecchio, V., Duminuco, A., Leotta, S., et al. (2025). Real-world outcomes in FLT3-ITD mutated AML: Impact of NPM1 mutations and allogeneic transplantation. *Journal of Clinical Medicine*, 14. <https://doi.org/10.3390/jcm14010115>
19. Gale, R., Green, C., Allen, C., et al. (2008). 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 AML. *Blood*, 111(5), 2776-2784. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116988>
20. Rucker, F., Du, L., Luck, T., et al. (2021). Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in AML: RATIFY study results. *Leukemia*, 36, 90-99. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01435-7>

Abstract**PREVALENCE OF FLT3 MUTATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN UKRAINE: ANALYSIS OF A CONTEMPORARY COHORT (2022-2024)**Bohdan K. Medvediev^{1,3}, Sergiy V. Klymenko^{2,3}¹Municipal Non-Profit Enterprise «Medical Center of Kyiv» of Executive Department of the Kyiv City Council (Kyiv City State Administration), Kyiv, Ukraine²Feofaniya Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) is a genetically heterogeneous disease in which molecular markers – particularly FLT3 mutations – play a major prognostic and therapeutic role. Contemporary data on the frequency of FLT3 mutations in Ukraine are limited, complicating the planning of diagnostic and therapeutic strategies.

Aim. To determine the frequency and spectrum of FLT3 mutations in patients with acute myeloid leukemia (AML) in Ukraine during 2022-2024.

Materials and methods. This study included 174 patients with AML who underwent molecular genetic testing at the Munich Leukemia Laboratory (MLL). After excluding cases of acute promyelocytic leukemia (n=10), the final cohort consisted of 164 patients (newly diagnosed or relapsed AML). FLT3 mutations were assessed using fragment analysis; additional cytogenetic methods (karyotyping, FISH, and NGS) were applied when available to evaluate accompanying abnormalities. Proportions were reported with 95% confidence intervals (Wilson method). Group comparisons were performed using the χ^2 test or Fisher's exact test.

Results. The overall frequency of FLT3 mutations was 29.3% (48/164; 95% CI: 22.8-36.6). In 2022, FLT3 mutations were detected in 25.0% of patients, in 2023 – in 23.1%, and in 2024 – in 32.7%; no statistically significant differences were observed between years ($p>0.05$). ITD mutations predominated (20.1%), while TKD mutations occurred in 12.2% of cases; double ITD+TKD mutations were rare (3.0%). FLT3 mutations were more frequent in women than in men (36.5% vs 23.3%; $p=0.085$). Across age groups, the lowest frequency was recorded in patients aged 20-29 years (9.1%), and the highest – in the 60-69-year group (36.2%); these differences were not statistically significant.

Conclusions. The frequency of FLT3 mutations among Ukrainian patients with AML is consistent with international population-based data. These findings highlight the importance of routine FLT3 testing in AML and may inform planning of access to targeted therapies and development of national treatment strategies.

Keywords: acute myeloid leukemia, FLT3, FLT3-ITD, FLT3-TKD, molecular diagnostics, epidemiology, Ukraine

Received: 13.02.2026

Accepted: 07.04.2026