

© Виноградов А.В., Сазонов С.В., 2025

DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.21-28

УДК: 619:616-006.446.8

## Морфологическая характеристика острого миелобластного лейкоза у взрослых с реаранжировками гена *KMT2A*

A.V. Виноградов<sup>1,2</sup>, С.В. Сазонов<sup>1,3</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup> ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия<sup>3</sup> ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

**Резюме. Введение.** Одним из прогностически неблагоприятных подтипов острого миелоидных лейкозов является лейкоз с реаранжировками гена *KMT2A*. Характерной особенностью данного подтипа лейкозов считается высокая гетерогенность. Также перестройка гена *KMT2A* – генетическое событие, достаточное для развития лейкоза, что служит основой для разработки таргетных подходов к лечению. Цель исследования – охарактеризовать морфологические особенности острого миелоидных лейкозов с реаранжировками гена *KMT2A* у взрослых пациентов.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили аспираты костного мозга (n=121), полученные при толстоигольной биопсии грудины у взрослых пациентов с впервые выявленными острыми миелоидными лейкозами. В ходе работы применены цитологические, цитохимические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы. Детекция специфических для острого миелоидных лейкозов транскриптов химерных генов проведена при помощи полимеразной цепной реакции. Полученные результаты обработаны статистически.

**Результаты.** Частота острого миелоидных лейкозов с реаранжировками *KMT2A* в исследуемой группе равнялась 4,1%. Возраст пациентов составлял от 42 до 71 года, уровень лейкоцитов в периферической крови – от 1480 до 100 690 в 1 мкл, бластемия – от 0 до 96%, уровень бластов в костном мозге – от 26,8 до 93,8%, что подтверждает значительную гетерогенность *KMT2A*+ лейкозов. Молекулярно-генетические варианты мутаций включали три типа химерных транскриптов *KMT2A* с разными генами-партнерами и один неспецифицированный вариант. Несмотря на ограниченный объем выборки, была выявлена статистически достоверная кластеризация *KMT2A*+ острого миелоидных лейкозов с иммунофенотипом CD56+, NG2+, а также в подгруппе с минимальной дифференцировкой. Во всех случаях течение *KMT2A*-ассоциированных лейкозов завершилось летальным исходом в сроки, не превышающие 10 месяцев от начала заболевания.

**Заключение.** Таким образом, *KMT2A*+ острые миелоидные лейкозы у взрослых характеризуются неблагоприятным клиническим прогнозом, что обуславливает необходимость их дальнейшей дифференциации для разработки лечебных стратегий, учитывающих клеточное происхождение и генотип-фенотипические ассоциации на основе технологий молекулярного профилирования.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, морфологический вариант, ген *KMT2A*, реаранжировка

**Для корреспонденции:** Александр Владимирович Виноградов. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

**Для цитирования:** Виноградов А.В., Сазонов С.В. Морфологическая характеристика острого миелобластного лейкоза у взрослых с реаранжировками гена *KMT2A*. Клин. эксп. морфология. 2025;14(6):21–28. DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.21-28.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 04.07.2025. Получена после рецензирования 18.07.2025. Принята в печать 29.09.2025.

## Morphological characteristics of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults

A.V. Vinogradov<sup>1,2</sup>, S.V. Sazonov<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>2</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia<sup>3</sup> Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

**Abstract. Introduction.** One of the prognostically unfavorable subtypes of acute myeloid leukemia is leukemia with *KMT2A* rearrangements that is characterized by high heterogeneity. The *KMT2A* rearrangement is a genetic alteration sufficient for leukemogenesis. This paper aimed to characterize morphological features of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults.

**Materials and methods.** We examined 121 bone marrow samples obtained by sternal biopsy from adult patients (42–71 years) who were diagnosed with acute myeloblastic leukemia. Cytological, cytochemical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic methods were used. Polymerase chain reaction was employed to detect chimeric genes specific for acute myeloblastic leukemia. All results were analyzed statistically.

**Results.** The frequency of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements was 4.1%. Peripheral blood leukocyte count ranged from 1,480 to 100,690/ $\mu$ l; blastemia from 0% to 96%; and the proportion of blasts in bone marrow from 26.8% to 93.8%, confirming the marked heterogeneity of *KMT2A*-positive leukemias. The molecular genetic profile included 3 types of chimeric *KMT2A* transcripts involving different partner genes and one unspecified variant detected by the FISH method. Despite the limited sample size, *KMT2A*-positive acute myeloblastic leukemia showed statistically significant clustering with CD56+ and NG2+ immunophenotypes and within the subgroup of acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation. All cases of *KMT2A*-associated leukemia were fatal within 10 months of the onset.

**Conclusion.** *KMT2A*-positive acute myeloblastic leukemia in adult patients is characterized by unfavorable clinical prognosis, which necessitates its further differentiation in order to develop treatment strategies considering the origin and genotype-phenotypic associations identified by molecular profiling technologies.

**Keywords:** acute myeloblastic leukemia, morphological type, *KMT2A* gene, rearrangement

**Corresponding author:** Alexander A. Vinogradov. E-mail: vinogradov-av@ya.ru

**For citation:** Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Morphological characteristics of acute myeloblastic leukemia with *KMT2A* rearrangements in adults. Clin. exp. morphology. 2025;14(6):21–28 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.6.21-28.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 04.07.2025. Received in revised form 18.07.2025. Accepted 29.09.2025.

## Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований системы крови, морфологически проявляющихся инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками (blastами), цитологически напоминающими незрелые кроветворные клетки, экспрессирующие на плазмолемме, в цитоплазме и ядре миелоидные антигены. В практическом здравоохранении дифференциальная диагностика лейкозов основана на оценке принадлежности лейкозных blastов к миелоидной или лимфоидной линии кроветворения при окрашивании мазков периферической крови и аспиратов костного мозга по Романовскому–Гимзе, а также использовании ряда дополнительных методов (цитохимические исследования аспиратов костного мозга, гистологические исследования трепанобиоптатов костного мозга и т.д.). В специализированных онкогематологических центрах для уточнения линейной принадлежности опухолей системы крови проводятся многоцветная проточная цитометрия с флуоресцентно меченными моноклональными антителами к антигенам опухолевых клеток, а также различные иммуногистохимические исследования [1, 2].

С 2001 года Всемирной организацией здравоохранения в классификацию ОМЛ внедрены генетические критерии. В соответствии с этим варианты ОМЛ с рядом специфических генетических поломок отмечены в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, внедрение которой в системе здравоохранения России было временно приостановлено, как отдельные нозологические единицы. В классификации

ВОЗ 2022 года выделены два основных типа: ОМЛ со специфическими генетическими аномалиями и ОМЛ по степени дифференцировки клеток. При этом по мере увеличения числа генетических подтипов число ОМЛ, определяемых дифференцировкой, сокращается. Таким образом, наряду с происхождением (фенотип клеток) и доминирующими клиническими признаками характеристика генетических аномалий лейкозных клеток становится одним из ключевых классификационных критериев ОМЛ [3].

Прогностически неблагоприятным подтипов лейкозов со специфическими генетическими аномалиями является ОМЛ с перестройками гена *KMT2A*, находящегося в локусе 11q23. Характерной особенностью данного подтипа служит, во-первых, внутренняя генетическая гетерогенность: в настоящее время молекулярно-генетическими методами охарактеризовано более 100 вариантов реаранжировок с участием *KMT2A*. Во-вторых, установлено, что перестройка гена *KMT2A* выступает генетическим событием, достаточным для развития лейкоза. Тем не менее в силу низкой частоты встречаемости морфологические аспекты ОМЛ у взрослых с мутациями *KMT2A* описаны недостаточно [4–6].

Цель исследования – охарактеризовать морфологические особенности ОМЛ с реаранжировками гена *KMT2A* у взрослых пациентов.

## Материалы и методы

Работа является ретроспективным исследованием. Объектом анализа были аспираты костного мозга (n=121), полученные в ходе обследования взрослых

пациентов с впервые выявленным ОМЛ при толстогольной биопсии грудины.

Изучение биоматериалов осуществлялось на базе специализированных лабораторий Свердловской областной клинической больницы № 1, Областной детской клинической больницы, Института медицинских клеточных технологий и Уральского государственного медицинского университета в 2020–2024 годах. Во всех случаях для интранозологической верификации выполнялись цитологические, цитохимические, иммунофенотипические, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования [3, 7]. Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом, острым лейкозом со смешанным фенотипом, BCR-ABL+ хроническим миелолейкозом, JAK2+ хроническим миелопrolиферативным заболеванием в стадии трансформации в острый лейкоз, бластной плазмоцитоидной дендритно-клеточной опухолью из настоящего исследования были исключены.

На первом этапе проводился цитологический анализ с дифференциальным подсчетом не менее 500 клеток в мазках аспириата костного мозга, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Цитохимические исследования проб включали постановку реакций на липиды и гликоген. Иммунофенотипирование клеток аспириата проводили цитофлуориметрическим методом для уточнения линейной принадлежности бластов с использованием многоцветного цитофлуориметра. Диагностическая панель включала набор антител к дифференцировочным, миелоидным и лимфоидным маркерам, конъюгированных с флуоресцентными красителями [2, 3].

Стандартное цитогенетическое исследование проводили после предварительного краткосрочного культивирования клеток костного мозга с последующей фиксацией и окрашиванием хромосом (G-banding). Хромосомные мутации описывали в соответствии с актуализированной версией международной системы цитогенетической номенклатуры (International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 2020). В случаях неэффективности стандартного метода осуществляли флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с зондами на специфические для ОМЛ хромосомные аномалии [7–9]. Для FISH-детекции реаранжировок гена *KMT2A* использовали набор *KMT2A* (MLL) Gene Break Apart Probe Detection Kit (Wuhan HealthCare Biotechnology Co, Китай).

Молекулярно-генетическое исследование с целью выявления специфических для ОМЛ транскриптов проведено при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием специально подобранных олигонуклеотидных праймеров к химерным генам *BCR-ABL*, *CBFB-MYH11*, *DEK-NUP214*, *KMT2A-AFDN*, *KMT2A-ELL*, *KMT2A-MLLT3*, *PML-RARA*, *RUNXI-RUNXT1*. Амплификация, детекция продуктов реакции и интерпретация результатов проводились с применением специализированного программного обеспечения [7–9].

Все этапы работы соответствовали законодательству Российской Федерации и нормативным документам исследовательских организаций и были одобрены локальным этическим комитетом Института медицинских клеточных технологий (протокол заседания № 2/15 от 17.07.2015).

Клинические сведения были внесены в программу базы данных. Информация о них использовалась для сравнения определенных подгрупп. Анализ распределения проводился онлайн с помощью программных средств веб-сайта [www.medstatistic.ru](http://www.medstatistic.ru). Статистическую обработку результатов проводили с помощью точного критерия Фишера,  $\chi^2$  и коэффициента сопряженности Пирсона (С). Доверительные интервалы (ДИ) определяли на основе оценки средних с вероятностью 95%.

## Результаты

Наибольшую долю в выборке составили аспириаты костного мозга от пациентов пожилого возраста (n=59, 48,8%), значительно меньше было биоматериалов от представителей молодого возраста (n=19, 15,7%), зрелого (n=27, 22,3%) и старческого (n=16, 13,2%). Средний возраст обследуемых был 60,5 года.

Морфологические варианты ОМЛ распределялись в соответствии с франко-американо-британской (French–American–British, FAB) классификацией [2, 3] следующим образом: M0 – 3, M1 – 25, M2 – 68, M4 – 22, M5 – 2, M6 – 1. При иммунофенотипировании наряду с миелоидными маркерами в 17,4% проб (при 95% ДИ от 11,6 до 25,1%) выявлялась коэкспрессия CD7, в 12,4% (при 95% ДИ от 7,7 до 19,5%) – CD56, в 5,8% (при 95% ДИ от 2,8 до 11,5%) – CD22, в 4,1% (при 95% ДИ от 1,8 до 9,3%) – CD19, в 3,3% (при 95% ДИ от 1,3 до 8,2%) – NG2.

Вариант кариотипа лейкозных клеток с использованием G-banding и FISH был установлен в 105 пробах (86,8%, при 95% ДИ от 79,6 до 91,7%). В остальных образцах (13,2%, при 95% ДИ от 8,3 до 20,4%) он остался неуточненным ввиду отсутствия метафазных пластинок и/или низкого качества полученного материала [10]. Преобладающими цитогенетическими вариантами были ОМЛ с аберрантными кариотипами (n=54, 51,4%, при 95% ДИ от 42,0 до 60,8%). Нормальный кариотип лейкозных бластов определялся в 51 образце (48,6%, при 95% ДИ от 39,2 до 58,0%). Специфические хромосомные аномалии выявились в восьми пробах (7,6%, при 95% ДИ от 3,9 до 14,3%), изолированные количественные аберрации – в 14 (13,3%, при 95% ДИ от 8,1 до 21,1%), комплексные аномалии – в 12 (11,4%, при 95% ДИ от 6,7 до 18,9%), хромосомные мутации 5q/-5 или 7q/-7 – в девяти (8,6%, при 95% ДИ от 4,6 до 15,5%), прочие структурные аномалии хромосом – в девяти (8,6%, при 95% ДИ от 4,6 до 15,5%), иные структурные аномалии в сочетании с количественными мутациями хромосом – в двух (1,9%, при 95% ДИ от 0,5 до 6,7%). Кроме того, методом ПЦР химерный транскрипт *KMT2A-ELL* был обнаружен в аспириате костного

мозга при ОМЛ М2 с нормальным кариотипом (1,0%, при 95% ДИ от 0,2 до 5,3%). Таким образом, с учетом выявления криптических мутаций методом ПЦР доля ОМЛ со специфическими аберрациями составила 8,6% (при 95% ДИ от 4,6 до 15,5%), с нормальным кариотипом – 47,6% (при 95% ДИ от 38,3 до 57,1%).

В текущем исследовании было выявлено пять случаев ОМЛ с мутациями в гене *KMT2A* (4,1%, при 95% ДИ от 1,8 до 9,3%), их основные характеристики представлены в таблице. Анализ данных свидетельствует, что ОМЛ с реаранжировками гена *KMT2A* гетерогенны по возрастным, морфологическим и генетическим характеристикам.

Лабораторные показатели периферической крови при ОМЛ с аномалиями *KMT2A* варьировали от лейкопении до гиперлейкоцитоза, содержание бластов – от их отсутствия до субтотальной бластемии. При этом обращает на себя внимание закономерность к корреляции иммунофенотипа ОМЛ CD56+, NG2+, выявленного в двух наблюдениях, с наличием реаранжировок в гене *KMT2A* ( $p=0,001$ ,  $C=0,392$ ), а также случай обнаружения *KMT2A*+ ОМЛ при редком морфологическом подтипе М0 ( $p=0,025$ ,  $C=0,203$ ). Последнее может указывать на кластеризацию хромосомных аномалий в гене *KMT2A* в зависимости от дифференцировочных и иммунофенотипических характеристик лейкозных клеток [11, 12].

При цитогенетическом исследовании в одном наблюдении (20,0%, при 95% ДИ от 3,6 до 62,5%), при морфологическом варианте ОМЛ М2, реаранжировки *KMT2A* обнаружены не были, то есть являлись криптическими [10] и определялись только методом ПЦР. И наоборот, в биообразце от пациента с ОМЛ М4 выявленная цитогенетическим методом перестройка *KMT2A* не была специфицирована при проведении ПЦР (20,0%, при 95% ДИ от 3,6 до 62,5%). Наиболее часто определявшимся химерным транскриптом являлся *KMT2A-MLLT3*, наблюдаемый в двух образцах при ОМЛ М0 и М1 (40,0%, при 95% ДИ от 11,8 до 76,9%), варианты *KMT2A-AFDN* и *KMT2A-ELL* фиксировались каждый в одной пробе (20,0%, при 95% ДИ от 3,6 до 62,5%) при морфологическом варианте ОМЛ М2.

Прогноз ОМЛ с мутациями в гене *KMT2A* был не благоприятным. Во всех случаях зафиксированы летальные исходы, обусловленные в основном первичной резистентностью и рецидивами лейкоза в диапазоне от 2 до 10 месяцев, медиана наблюдения составила 8 месяцев.

В одном случае у пациента в возрасте 55 лет ОМЛ с мутацией *KMT2A-AFDN* манифестирувал на 25-м месяце наблюдения острого промиелоцитарного лейкоза в стадии ремиссии. Цитологическая картина поражения костного мозга, результаты стандартного цитогенетического и FISH-исследования представлены на рисунке.

Таблица | Table

Характеристика ОМЛ с мутациями в гене *KMT2A* | The characteristics of acute myeloid leukemia with *KMT2A* mutations

Подтип FAB   FAB subtype	Возраст, лет   Age, years	Лейкоциты, шт./мкл   Leukocytes, units/ $\mu$ L	Бластемия, %   Blasts in peripheral blood, %	Бlastы в костном мозге, %   Blasts in bone marrow, %	Иммунофенотип, коэкспрессия   Immunophenotype, co-expression	Цитогенетика   Cytogenetics	ПЦР   Polymerase chain reaction
M0	61	66480	96,0	93,8	AML CD56+ NG2+	47, XY, +8, t(9;11) / 46, XY	<i>KMT2A-MLLT3</i> (+)
M1	42	17510	92,0	90,2	AML	46, XY, t(9;11)	<i>KMT2A-MLLT3</i> (+)
M2	55	1480	15,0	41,0	AML	46, XY, t(6;11)/ 46, XY	<i>KMT2A-AFDN</i> (+)
M2	71	100690	10,0	26,8	AML	46, XX	<i>KMT2A-ELL</i> (+)
M4	63	2200	0,0	83,4	AML CD56+ NG2+	46, XY, der(11) (q23), der(13) (11q13-> 11q23::13p11-> 13qter)/ 46, XY. FISH: перестройка гена <i>KMT2A</i> в 80% ядер   FISH: <i>KMT2A</i> gene rearrangement in 80% of nuclei	<i>KMT2A-AFDN</i> (-), <i>KMT2A-ELL</i> (-), <i>KMT2A-MLLT3</i> (-)

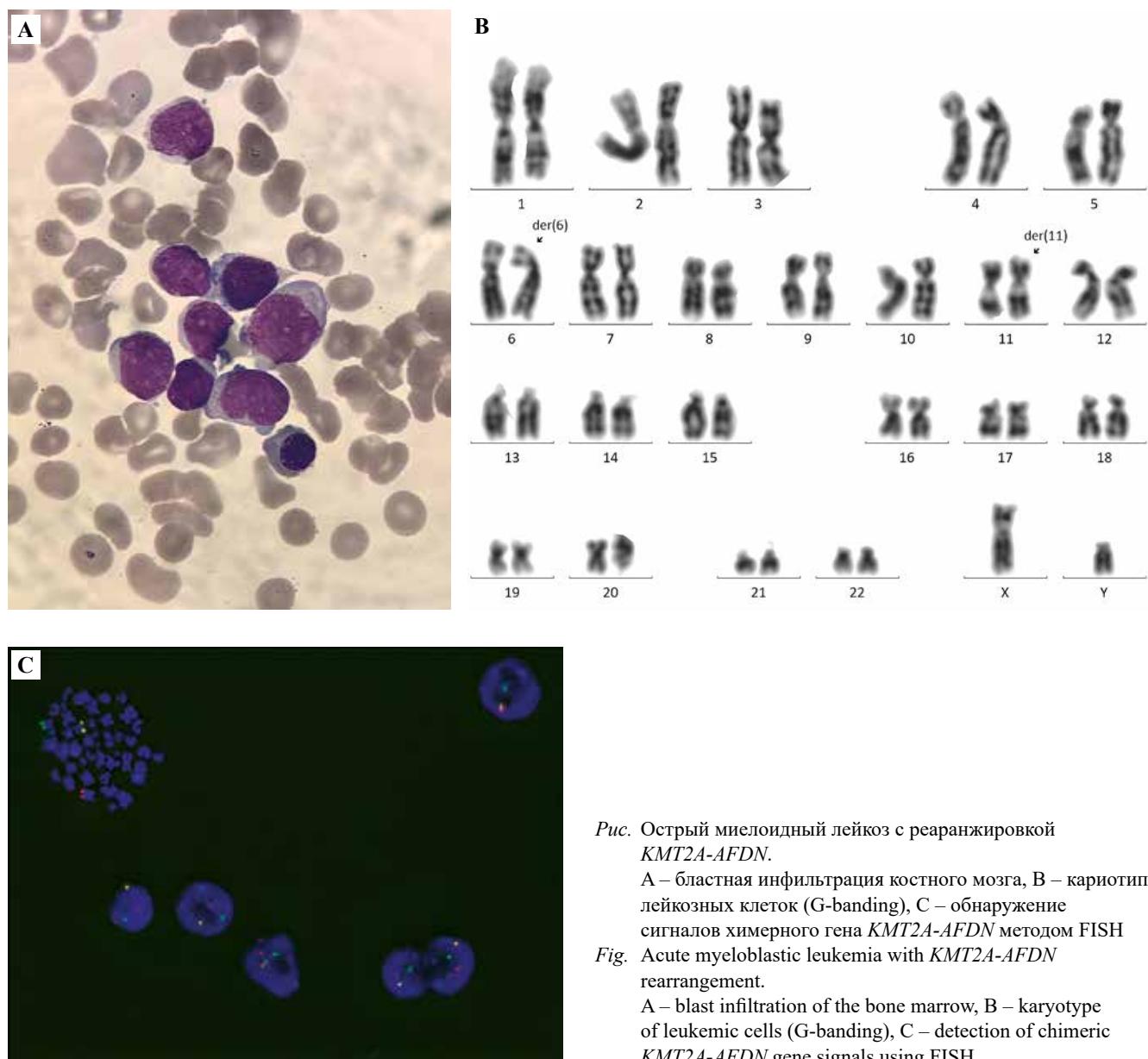


Рис. Острый миелоидный лейкоз с реарранжировкой *KMT2A-AFDN*.  
А – бластная инфильтрация костного мозга, В – кариотип лейкозных клеток (G-banding), С – обнаружение сигналов химерного гена *KMT2A-AFDN* методом FISH

Fig. Acute myeloblastic leukemia with *KMT2A-AFDN* rearrangement.  
A – blast infiltration of the bone marrow, B – karyotype of leukemic cells (G-banding), C – detection of chimeric *KMT2A-AFDN* gene signals using FISH

antigen receptor to T-cells, химерный рецептор антигена Т-клеток) терапию [3, 6, 13, 14].

Онкогенез, в частности лейкемогенез, рассматривается как ряд этапов в перестройке клеточных процессов, ведущих к злокачественной трансформации. Тем не менее доказано, что некоторые изолированные перестройки *KMT2A* сами по себе достаточны для развития лейкозов у экспериментальных животных, так как детерминируемые ими изменения приводят к нарушению транскрипционных программ и появлению способности к самообновлению у мутантных клеток-предшественников гемопоэза [15, 16]. При этом кластерные гены *HOXA* и *MEIS1* считаются ключевыми в развитии лейкоза из-за способности воспроизводить большую часть онкогенных функций *KMT2A* [15–18].

В ходе некоторых исследований установлена транскриптомная неоднородность ОМЛ с хромосомными

## Обсуждение

Реарранжировки в гене *KMT2A* являются одной из патогенетически значимых аномалий, выявляемых и при ОМЛ, и при некоторых других гемобластозах. Из-за ряда молекулярных, патогенетических и клинических особенностей острые лейкозы с мутациями *KMT2A* обособлены в качестве отдельных нозологических единиц в классификации ВОЗ для миелоидных, лимфобластных и лейкозов смешанного происхождения. При этом установлена высокая гетерогенность лейкозов с мутациями *KMT2A* на молекулярном уровне, а также возможность изменения фенотипа опухоли (например, с В-лимфобластного на миелоидный) при отсутствии или наличии минимальных изменений в мутационном статусе лейкозных бластов как на фоне стандартного химиотерапевтического лечения, так и в ответ на инновационную таргетную и CAR-T (chimeric

мутациями *KMT2A*, проявляющаяся в существовании нескольких подтипов, коррелирующих с дифференцировочными характеристиками клеток и профилями генной экспрессии [19]. Так, одни исследователи выделяют примитивный и коммитированный фенотипы, различающиеся по преобладающим клеточным сигналам, экспрессируемым антигенам, а также химиочувствительности к определенным таргетным препаратам. При этом коммитированные подтипы сохраняют некоторые признаки миелоидного дифферона, например опухолевых стволовых клеток при них гораздо меньше, чем более дифференцированных потомков [20]. В другом исследовании установлено восемь молекулярных подгрупп ОМЛ (G1–G8) [21], три из которых определены в зависимости от характера экспрессии генов семейства *HOX*, ассоциированных с *KMT2A*-позитивными ОМЛ. При этом подгруппа *HOX*-коммитированных (G6) ОМЛ характеризовалась моноцитоподобными сигнатурами генов. Напротив, *HOX*-примитивная (G7) и *HOX*-смешанная (G8) подгруппы характеризовались профилями, более свойственными для стволовых кроветворных клеток. Следовательно, *KMT2A*+ ОМЛ присущи различные последовательности и тип взаимодействия молекулярных событий, ассоциированных с ними генетических аномалий и профилей клеточной дифференцировки.

В нашем исследовании ОМЛ с реаранжировками гена *KMT2A* выявлены у 4,1% пациентов в возрасте от 42 лет до 71 года при различных морфологических вариантах с уровнем лейкоцитов в периферической крови от 1480 до 100 690 на 1 мкл, бластемии от 0 до 96%, уровне бластов в костном мозге от 26,8 до 93,8%, что подтверждает его значительную морфологическую гетерогенность. Молекулярно-генетические варианты мутаций включали три разных типа химерных транскриптов и один неспецифицированный вариант, выявленный методом FISH. Во всех случаях течение *KMT2A*-ассоциированных лейкозов завершилось летальным исходом в сроки, не превышающие 10 месяцев от начала заболевания. Несмотря на ограниченный объем выборки, была выявлена статистически достоверная кластеризация *KMT2A*+ ОМЛ с иммунофенотипом CD56+, NG2+, а также в подгруппе ОМЛ с минимальной дифференцировкой, что подтверждается в исследованиях других авторов, преимущественно при острых лейкозах у детей [22, 23].

## Заключение

Таким образом, несмотря на генетическую и морфологическую гетерогенность, *KMT2A*+ острые миелоидные лейкозы у взрослых ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, что обусловливает необходимость их дальнейшей систематизации для разработки новых лечебных опций, учитывающих клеточное происхождение и генотип-фенотипические ассоциации на основе технологий прецизионного профилирования лейкозных клеток.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.  
Сбор и обработка материала – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.  
Написание текста – А.В. Виноградов.  
Редактирование – А.В. Виноградов, С.В. Сазонов.

## Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.  
Collected the data and performed the analysis – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.  
Wrote the paper – A.V. Vinogradov.  
Edited the manuscript – A.V. Vinogradov, S.V. Sazonov.

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

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

## Литература/References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
3. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Haematolymphoid tumours. V. 1. 5th ed. Lyon: IARC, 2024. 958 p.
4. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Пospelova Т.И. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе. Сибирский онкологический журнал. 2025;24(1):125–141. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141. Voropaeva EN, Burundukova MV, Lyzlova AA, Chukhontseva IA, Maksimov VN, Pospelova TI. Mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(1):125–141 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
5. Li JF, Cheng WY, Lin XJ, Wen LJ, Wang K, Zhu YM et al. Aging and comprehensive molecular profiling in acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024;121(10):e2319366121. DOI: 10.1073/pnas.2319366121.
6. Popov A, Tsaur G, Perminik Z, Henze G, Verzhbitskaya T, Plekhanova O et al. Genetic characteristics and treatment outcome in infants with *KMT2A* germline B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results of MLL-Baby protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70(4):e30204. DOI: 10.1002/pbc.30204.
7. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г., Капитонова М.Ю. Молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами зрелого возраста. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(1):32–36. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.

- Vinogradov AV, Rezaykin AV, Sazonov SV, Sergeev AG, Kapitonova MYu. Molecular genetic analisys of *ASXL1*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* mutations in acute myeloid leukemia patients 45–60 years old. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):32–36 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2020.15006.
8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция внутренних tandemных дупликаций и точковых мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах методом прямого автоматического секвенирования. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013;43(1):64–66. Доступно по адресу: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18964670> (получено 02.07.2025).
- Vinogradov AV, Rezaikin AV, Sergeev AG. Detection of *FLT3* gene internal tandem duplications and tyrosine kinase domain mutations in acute myeloid leukemia using automated sequencing technique. Journal of Ural Medical Academic Science. 2013;43(1):64–66 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18964670> (accessed 02.07.2025).*
9. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):129–143. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-43.
- Tsaur GA, Olshanskaya YuV, Obukhova TN, Sudarikov AB, Lazareva OV, Gindina TL. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology. Russian journal of hematology and transfusiology. 2023;68(1):129–143 (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143.*
10. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Изотов Д.В., Сергеев А.Г. Применение технологии прямого автоматического секвенирования для детекции мутаций генов *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* при острых миелоидных лейкозах с неуточненным кариотипом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2016;59(4):38–51. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-38-51.
- Vinogradov AV, Rezaykin AV, Izotov DV, Sergeev AG. *ASXL1*, *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia with unspecified karyotype using direct sequencing technique. Journal of Ural Medical Academic Science. 2016;59(4):38–51 (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-4-38-51.*
11. Lilljebjörn H, Orsmark-Pietras C, Mitelman F, Hagström-Andersson A, Fioretos T. Transcriptomics paving the way for improved diagnostics and precision medicine of acute leukemia. *Semin Cancer Biol*. 2022;84:40–9. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.09.013.
12. Tyner JW, Tognon CE, Bottomly D, Wilmot B, Kurtz SE, Savage SL et al. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2018;562(7728):526–31. DOI: 10.1038/s41586-018-0623-z.
13. Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B, Burmeister T, Gröger D, Sutton R et al. The *KMT2A* recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia*. 2023;37(5):988–1005. DOI: 10.1038/s41375-023-01877-1.
14. Silbert SK, Rankin AW, Hoang CN, Semchenkova A, Myers RM, Zerkalenkova E et al. Project EVOLVE: an international analysis of postimmunotherapy lineage switch, an emergent form of relapse in leukemia. *Blood*. 2025;146(4):437–55. DOI: 10.1182/blood.2024026655.
15. Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):823–33. DOI: 10.1038/nrc2253.
16. Guarnera L, D'Addona M, Bravo-Perez C, Visconte V. *KMT2A* rearrangements in leukemias: molecular aspects and therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):9023. DOI: 10.3390/ijms25169023.
17. Aubrey BJ, Cutler JA, Bourgeois W, Donovan KA, Gu S, Hatton C et al. IKAROS and MENIN coordinate therapeutically actionable leukemogenic gene expression in MLL-r acute myeloid leukemia. *Nat Cancer*. 2022;3(5):595–613. DOI: 10.1038/s43018-022-00366-1.
18. Hyrenius-Wittsten A, Pilheden M, Sturesson H, Hansson J, Walsh MP, Song G et al. De novo activating mutations drive clonal evolution and enhance clonal fitness in *KMT2A*-rearranged leukemia. *Nat Commun*. 2018;9(1):1770. DOI: 10.1038/s41467-018-04180-1.
19. Hernández-Sánchez A, González T, Sobas M, Sträng E, Castellani G, Abáigar M et al. Rearrangements involving 11q23.3/*KMT2A* in adult AML: mutational landscape and prognostic implications – a HARMONY study. *Leukemia*. 2024;38(9):1929–37. DOI: 10.1038/s41375-024-02333-4.
20. Mer AS, Heath EM, Madani Tonekaboni SA, Dogan-Artun N, Nair SK, Murison A et al. Biological and therapeutic implications of a unique subtype of *NPM1* mutated AML. *Nat Commun*. 2021;12(1):1054. DOI: 10.1038/s41467-021-21233-0.
21. Cheng WY, Li JF, Zhu YM, Lin XJ, Wen LJ, Zhang F et al. Transcriptome-based molecular subtypes and differentiation hierarchies improve the classification framework of acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(49):e2211429119. DOI: 10.1073/pnas.2211429119.
22. Bisegna ML, Peragine N, Elia L, Matarazzo M, Milani ML, Intoppa S et al. NG2 molecule expression in acute lymphoblastic leukemia B cells: a flow-cytometric marker for the rapid identification of *KMT2A* gene rearrangements. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2024;16(1):e2024018. DOI: 10.4084/MJHID.2024.018.
23. Zerkalenkova E, Mikhaylova E, Lebedeva S, Illarionova O, Baidun L, Kashpor S et al. Quantification of NG2-positivity for the precise prediction of *KMT2A* gene rearrangements in childhood acute leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021;60(2):88–99. DOI: 10.1002/gcc.22915.

### Информация об авторах

Александр Владимирович Виноградов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии Уральского государственного медицинского университета, врач-гематолог отделения гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга Свердловской областной клинической больницы № 1.

Сергей Владимирович Сазонов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии Уральского государственного медицинского университета, заместитель директора по науке Института медицинских клеточных технологий.

### Author information

Alexander V. Vinogradov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Ural State Medical University; Hematologist, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.  
<https://orcid.org/0000-0002-2033-3422>

Sergey V. Sazonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Ural State Medical University; Deputy Head of Institute of Medical Cell Technologies.  
<https://orcid.org/0000-0001-7064-0079>