

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-69-75>



Молекулярные методы оценки нестабильности опухолевого генома при остром миелоидном лейкозе

Д. К. Бессмертный, З. Т. Фидарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Дмитрий Константинович Бессмертный dmitry_bessmertny@mail.ru

Лабораторная диагностика острых миелоидных лейкозов позволяет грамотно стратифицировать больных на группы риска согласно современным классификациям и подобрать персонализированное лечение. Однако в каждой группе прогноза все равно развиваются рецидивы заболевания и констатируются рефрактерные формы. Некоторые цитогенетические и молекулярные aberrации не могут быть обнаружены с помощью стандартных методов диагностики. Новые, современные лабораторные методы потенциально могут выявить механизмы рефрактерности опухоли, а также новые мишени для таргетной терапии, что может улучшить диагностику и прогноз больных острым миелоидным лейкозом.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, нестабильность генома, молекулярная диагностика острого миелоидного лейкоза

Для цитирования: Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т. Молекулярные методы оценки нестабильности опухолевого генома при остром миелоидном лейкозе. Онкогематология 2025;20(3):69–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-69-75>

Molecular methods for assessing tumor genome instability in acute myeloid leukemia

D. K. Bessmertnyy, Z. T. Fidarova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Dmitry Konstantinovich Bessmertnyy dmitry_bessmertny@mail.ru

Laboratory diagnostics of acute myeloid leukemia enables accurate risk stratification of patients into prognostic groups according to modern classifications and facilitates personalized treatment selection. However, relapses and refractory forms still occur within each prognostic group. Some cytogenetic and molecular aberrations cannot be detected using standard diagnostic methods. Modern advanced laboratory techniques may uncover the mechanisms of tumor refractoriness and identify novel targets for therapy, which could improve acute myeloid leukemia diagnostics and patient prognosis.

Keywords: acute myeloid leukemia, genomic instability, molecular diagnosis of acute myeloid leukemia

For citation: Bessmertnyy D. K., Fidarova Z. T. Molecular methods for assessing tumor genome instability in acute myeloid leukemia. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):69–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-69-75>

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) — группа клональных опухолевых заболеваний системы крови, характеризующихся быстрой пролиферацией и нарушением дифференцировки бластных клеток [1]. Более чем у половины больных при диагностике обнаруживаются структурные геномные перестройки (СГП) или вариации копийности генов (ВКГ) [2]. На основе корреляции выявленных геномных aberrаций с клини-

ческим течением заболевания Всемирная организация здравоохранения, Европейская сеть по изучению лейкозов (European Leukemia Network, ELN) и Национальная комплексная онкологическая сеть разработали диагностические рекомендации, основываясь на ВКГ, СГП и соматических однонуклеотидных вариациях (СОВ) [1, 3, 4]. СОВ и малые СГП можно идентифицировать с помощью секвенирования следующего поколения. Кариотипирование и флуоресцентная

гибридизация *in situ* (fluorescent hybridization *in situ*, FISH) являются стандартными технологиями для обнаружения хромосомных перестроек: транслокаций, инсерций, делеций и инверсий [5].

Однако, несмотря на стратификацию больных на группы риска согласно рекомендациям ELN-2022, у них все равно развиваются рецидивы: 37,8 % в группе благоприятного прогноза; 60,7 % в группе промежуточного прогноза и 51,9 % в группе неблагоприятного прогноза [6]. Из этого следует вывод о неоднородности групп, что может быть объяснено недостаточной изначальной стратификацией больных на группы риска. Текущие методы диагностики могут не учитывать все геномные изменения, что может привести к неточному прогнозу. Новые, современные технологии, такие как хромосомный микроматричный анализ (ХМА) и оптическое картирование генома (ОКГ), могут быть применены в дополнение к существующим стандартным методам для более точной стратификации больных на группы риска.

Цель работы – обзор современных методов оценки нестабильности генома опухолевых клеток при ОМЛ.

Нестабильность генома при остром миелоидном лейкозе

Нестабильность генома определяется как высокая частота мутаций в клетках. Основными источниками этих мутаций являются совокупные продукты нарушения ДНК и дефектные пути репарации, увеличивающие геномные поражения, которые приводят к бесконтрольному делению и выживанию опухолевых клеток. Нестабильность генома включает хромосомные нарушения (хромосомная нестабильность (ХН)), мутации и микросателлитную нестабильность (МН) [7].

Хромосомная нестабильность – хромосомные изменения, приобретенные опухолевыми клетками. В зависимости от типа аномалий ХН классифицируется на числовую – приобретение и потеря хромосом – и структурную – транслокации и инверсии [8]. ХН может способствовать селекции опухолевых клеток, увеличивая вероятность новых аномалий, изменяющих профиль экспрессии генов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток [9].

Модели ХН включают дисфункцию теломер, нарушения системы репарации ДНК, нарушение клеточного цикла, эпигенетические факторы [10].

Как и при других опухолях, ХН встречается и при ОМЛ. Цитогенетические аномалии встречаются у половины больных и являются важным прогностическим фактором, влияющим на стратификацию пациентов на группы риска и выбор оптимальной тактики терапии [1, 11].

Наиболее распространенной ХН при ОМЛ является анеуплодия – аномальное число хромосом в клетке [12]. Эти ошибки возникают, когда хромосомы не могут правильно прикрепиться к веретену деления. Анеуплодия может быть обнаружена после клональной

экспансии, однако это не значит, что поломки образуются при каждом делении [13].

Ген-онкосупрессор *TP53* является одним из ключевых факторов поддержания диплоидного кариотипа. Белок, кодируемый геном *TP53*, регулирует клеточную дифференцировку, остановку клеточного цикла и репарацию ДНК, предотвращая геномную нестабильность [14]. Мутации гена *TP53* могут возникать до или после 1-го события анеуплодии и считаются ранним лейкомогенным событием. Ген *TP53* участвует в подавлении ХН, вызывая апоптоз клеток [15].

Комплексные хромосомные перестройки часто встречаются при ОМЛ [16]. Они связаны с неблагоприятным прогнозом ОМЛ и часто протекают с мутацией *TP53* [17]. Комплексный кариотип требует другого подхода к терапии ОМЛ и обязательного включения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Помимо комплексных перестроек, последняя классификация ELN-2022 относит к неблагоприятному прогнозу различные транслокации, инверсии, делеции, перестройку гена *KMT2A* и мутации определенных генов [1].

Двухпочечные разрывы ДНК могут приводить к транслокациям и делециям [18]. Одной из основных причин является сбой в распутывании хромосом. В норме контрольная точка распутывания ДНК находится в фазе G2. Клетки ОМЛ, не останавливающиеся в контрольной точке, продолжают пролиферировать [19]. Американская исследовательская группа продемонстрировала, что разрыв ДНК часто встречается у больных ОМЛ, связанным с терапией, и ассоциирован с трисомией 8 [20].

Теломеры – повторяющиеся концевые участки хромосом, характеризующиеся отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами, выполняющие защитную функцию [21]. Гены комплекса теломераз (*TERT*, *TERC*) часто мутированы при ОМЛ, что может приводить к короткой длине теломер, повышая ХН [22]. Зарубежные исследователи продемонстрировали связь короткой длины теломер с хромосомными аномалиями ОМЛ и плохим прогнозом [23].

Аномалии в эпигенетических регуляторах *TET2* и *EZH2* могут вызывать ХН посредством нарушения модификаций гистонов, что изменяет структуру хроматина и влияет на экспрессию генов [24]. У 30 % больных ОМЛ встречается гиперметилирование гена *TET2* [25]. Ген *EZH2* расположен на длинном плече хромосомы 7, которая может быть утеряна при ОМЛ (моносомия 7, делеция 7q), снижая экспрессию *EZH2* [26]. Потеря гена *EZH2* может способствовать химиорезистентности ОМЛ [27]. Мутация гена *EZH2* включена в последнюю классификацию ELN-2022 [1].

Микросателлитная нестабильность – соматическое приобретение или потеря оснований повторяющихся последовательностей ДНК из-за нарушений репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Эти изменения

являются особенностью некоторых солидных опухолей, в частности аденокарциномы эндометрия, рака толстой кишки и желудка [28]. МН при ОМЛ изучалась ранее, но результаты противоречивы. В ряде исследований сообщалось о полном отсутствии МН, в то время как в других частота МН составляла до 20 % у больных ОМЛ [29]. Согласно результатам последних исследований, МН – крайне редкое явление и практически не встречается при ОМЛ [30].

Стандартные методы диагностики нестабильности генома при остром миелоидном лейкозе

Кариотипирование

Для обнаружения цитогенетических и геномных аномалий при ОМЛ используется множество методов. Наиболее доступным методом оценки нестабильности генома является кариотипирование. Данный метод позволяет изучать количественные (делеции, дупликации, анеуплоидность) и качественные (инверсии, транслокации, инсерции) хромосомные аномалии. Метод основан на микроскопическом исследовании ядер клеток в метафазе. Классические технологии кариотипирования обладают низким разрешением – 5–10 млн пар нуклеотидов и не позволяют обнаружить некоторые СГП, такие как микроделеции и микродупликации. Другими ограничениями этого метода являются невозможность определения однородительской дисомии, необходимость наличия делящихся клеток и культивирования клеток, а также риск артефактов во время пробоподготовки (культивирования) [31]. FISH – метод кариотипирования, который позволяет прицельно исследовать интересующий участок хромосомы при большом числе метафаз (до 200), сокращая общее время проведения исследования. Однако для комплексной диагностики ОМЛ необходимы большие панели FISH [32].

Цитогенетические аномалии лежат в основе классификации ELN-2022 на группы риска. В группе благоприятного прогноза ОМЛ, характеризующейся высокой частотой достижения ремиссии, выделяется ОМЛ с фактором связывания ядра (core binding factor, CBF): $t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1$ и $inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22)/CBF::MYH11$ [1]. Эти хромосомные aberrации приводят к перестройкам генов, кодирующих субъединицы α и β комплекса CBF. Комплекс CBF представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, регулирующий транскрипцию генов, кодирующих белки и участвующих в дифференцировке гемопоэза [33]. У 30 % пациентов $t(8;21)$ является единственной цитогенетической аномалией. Наиболее частой вторичной aberrацией является -Y, обнаруживаемая у 60 % пациентов мужского пола, за ней следуют -X, обнаруживаемая у 33–40 % женщин с $t(8;21)$, а также $del(9q)$ (17 %), +8 (7 %) и +4 (4 %). Вторая подгруппа CBF-ОМЛ характеризуется слиянием генов $CBF::MYH11$, созданным либо $inv(16)(p13.1q22)$, ли-

бо, реже, $t(16;16)(p13.1;q22)$ [34]. Частой вторичной aberrацией для этого подтипа ОМЛ является +22, наличие которой снижает риск развития рецидива [35].

Согласно последней классификации ELN-2022 комплексный кариотип определяется как минимум 3 хромосомными aberrациями и встречается у 10–12 % больных ОМЛ, а с 5 и более – у 8–9 % [1, 36]. Применение спектрального кариотипирования и мультиплексной FISH позволяет более пристально изучать хромосомные аномалии у больных ОМЛ, включая маркерные хромосомы. Большая часть повторяющихся хромосомных изменений являются несбалансированными, т.е. с утратой генетического материала, – моносомии и делеции. Потеря 17p13 напрямую коррелирует с потерей и мутациями в гене *TP53*, приводящими к повышению выживаемости клеток, что способствует выраженной нестабильности генома и неблагоприятному исходу у больных с комплексным кариотипом [37].

В классификации ELN-2022 выделяется группа ОМЛ с перестройкой $11q23/KMT2A - t(v;11q23.3)/KMT2A$. Транслокация $t(9;11)$ – наиболее частая среди перестроек, связанных с геном *KMT2A*. Данная транслокация относится к группе промежуточного прогноза и чаще является единственным цитогенетическим изменением в опухолевых клетках, однако также могут встречаться дополнительные aberrации: +8, +19 и +21 [38]. Остальные транслокации, связанные с *KMT2A*, относятся к группе неблагоприятного прогноза [1].

Перестройка гена *MECOM*, относящаяся к неблагоприятному прогнозу согласно последней классификации ELN-2022, чаще всего вызывается $inv(3)(q21.3q26.2)$ или $t(3;3)(q21.3;q26.2)$ [1]. Эти цитогенетические aberrации также встречаются редко – до 1 % больных ОМЛ [39]. У большинства больных встречаются вторичные цитогенетические аномалии, причем -7, также относящуюся к неблагоприятному прогнозу, имеют до половины больных, она характеризуется плохими результатами лечения [40].

Острый миелоидный лейкоз с $t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214$ также относится к группе неблагоприятного прогноза и встречается редко: менее 2 % случаев. Чаще всего $t(6;9)$ является единственной цитогенетической aberrацией, потенциально являясь драйверным лейкомогенезным событием [41].

Острый миелоидный лейкоз с нормальным кариотипом является очень неоднородной группой ввиду различных молекулярно-генетических aberrаций. У больных ОМЛ, в частности с нормальным кариотипом, могут встречаться как одиночные мутации, так и их сочетание, что может существенно влиять на прогноз заболевания [1].

Молекулярные методы диагностики (полимеразная цепная реакция, секвенирование)

Среди ключевых молекулярных методов диагностики выделяется полимеразная цепная реакция

(ПЦР), позволяющая амплифицировать короткие сегменты ДНК. ПЦР – простой метод, дающий результаты в течение короткого времени. Это высокочувствительный метод с потенциалом получения большого количества материала для последующих анализов, дающий возможность оценки изменения уровня экспрессии генов [42]. Однако ПЦР имеет ограничения: она подходит для оценки нарушений в заранее известных таргетных последовательностях, для которых подобраны праймеры. Для поиска аберраций в ранее не описанных и неизвестных таргетах ПЦР не применима [43].

Другим важным применением ПЦР, помимо первичной диагностики, является контроль эффективности терапии – отслеживание минимальной остаточной болезни (МОБ). ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени, ввиду высокой чувствительности, широко применяется для определения уровней химерных транскриптов в костном мозге или периферической крови на контрольных точках после курсов химиотерапии для контроля эффективности или прогнозирования развития рецидива заболевания [44]. Однако ПЦР с обратной транскрипцией имеет ряд ограничений: более половины больных не имеют молекулярных мишеней для мониторинга МОБ; необходима идентификация наиболее значимых временных точек и порогов МОБ; предел обнаружения МОБ у больных с длительной ремиссией с крайне низким уровнем транскрипта [45].

Секвенирование – лабораторный метод определения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Определение последовательности ДНК является ключом к пониманию функций генов. Данный диагностический метод может одновременно проанализировать сразу несколько участков генома, что ускоряет первичную диагностику опухоли. Секвенирование по Сэнгеру является «золотым стандартом» для исследования СОВ и небольших вставок и делеций [46]. Однако секвенирование следующего поколения не может идентифицировать СГП, связанные с повторяющимися элементами, из-за сложности выравнивания коротких прочтений [47].

Классификация ELN-2022 основана не только на цитогенетических аномалиях, но и на мутационном статусе, также влияющем на прогноз заболевания. С молекулярной точки зрения применение ПЦР с обратной транскрипцией заключается в определении химерных транскриптов, связанных с хромосомными транслокациями, такими как t(8:21) с образованием химерного транскрипта *RUNX1::RUNX1T1* и inv(16) с образованием химерного транскрипта *CBFB::MYH11* [48]. Согласно последней классификации, для определения прогностических групп риска включены мутации следующих генов: *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2* [1]. Помимо мутаций, включенных в классификацию ELN-2022, также выделяют другие соматические мутации, относящиеся к клональному крове-

творению, однако не включенные в стратификацию на группы риска: *DNMT3A*, *NRAS*, *TET2*, *IDH1/2*, *WT1* [49, 50].

Мутация гена *NPM1* встречается у 30–40 % взрослых больных ОМЛ и часто протекает с нормальным кариотипом (50–60 %) [51]. На сегодняшний день описано более 50 различных мутаций. Наиболее распространенными являются мутации типов А, В и D: их имеют до 90 % больных с мутацией гена *NPM1* [52]. Являясь одним из наиболее часто встречающихся молекулярных поражений, мутация *NPM1* – оптимальная цель для отслеживания молекулярной МОБ [27]. Сохранение мутации *NPM1* после 2-го курса химиотерапии связано с более высоким риском рецидива и снижением общей выживаемости независимо от других прогностических факторов [53].

Другим подтипом, выделяемым классификацией ELN-2022, является ОМЛ с мутацией одноэкзонного гена *CEBPA* в домене bZIP. Мутации могут происходить в любой части гена. Биаллельная и моноаллельная мутации гена *CEBPA* в домене bZIP относятся к благоприятному прогнозу [1, 3].

Мутации гена *FLT3* встречаются у 30 % больных ОМЛ [54]. В основном встречаются 2 типа мутаций: внутренние тандемные дупликации (internal tandem duplication, ITD) и точечные мутации домена тирозинкиназы (tyrosine kinase domain, TKD). Одним из диагностических методов для определения мутации является ПЦР для амплификации гена *FLT3* с дальнейшим изучением длины ПЦР-продуктов. Продукты ПЦР *FLT3*-ITD длиннее, чем у дикого типа, следовательно, отражают количество мутантного или дикого типа. Для диагностики *FLT3*-TKD используется похожий метод [55]. Определение мутационного статуса *FLT3*-ITD представляет проблему для анализа ампликонов методом секвенирования следующего поколения ввиду разных размеров ITD [56]. С клинической точки зрения обнаружение мутации *FLT3*-ITD у больных ОМЛ является показанием к назначению таргетных тирозинкиназных ингибиторов (мидостаурин, гилтеритиниб), влияющих на течение заболевания, в частности на достижение ремиссии [57].

Хромосомный микроматричный анализ

Хромосомный микроматричный анализ, или молекулярное кариотипирование, – тест для определения структурных изменений ДНК. Как и анализ кариотипа, ХМА дает возможность выявлять анеуплоидии – наличие дополнительной или отсутствие какой-либо хромосомы, но в отличие от стандартного исследования кариотипа позволяет с высокой точностью диагностировать все известные микроделеционные и микродупликационные синдромы [58]. Помимо этого, ХМА способен выявить участки потери гетерозиготности (loss of heterozygosity, LOH), которые не могут быть обнаружены с помощью кариотипирования. Метод основан на изменении количества генетического

материала. В связи с этим ХМА не выявляет сбалансированные изменения, такие как транслокации и инверсии, а также мозаицизм менее 15 %, точечные мутации, микроделеции/микродупликации, размер которых находится за пределами разрешающей способности метода, а также экспансию тринуклеотидных повторов [59].

Среди больных ОМЛ группа с нормальным кариотипом составляет до 45 % [60]. При стандартном кариотипе могут встречаться скрытые перестройки, которые не обнаруживаются при рутинном цитогенетическом исследовании [61]. При полногеномном анализе числа копий опухолевой и здоровой ДНК 315 больных ОМЛ младше 60 лет с использованием массивов однонуклеотидного полиморфизма и ХМА выявили приобретенные ВКГ у 24 % больных и сегменты однородительской дисомии у 14 % больных с нормальным кариотипом [62].

Продемонстрировано, что наличие копийно-нейтральной LOH при ОМЛ является независимым предиктором рецидива у больных ОМЛ групп промежуточного и благоприятного прогноза [63]. Однако данное исследование выполнено на неоднородной выборке. Авторы также обращают внимание на отрицательный прогноз копийно-нейтральных LOH-генов *EZH2*, *CUX1*, *TET2*, *TP53* и микродупликации в гене *ERG*. Наиболее важным и распространенным является CN-LOH 13q, где расположен ген *FLT3*. CN-LOH 13q статистически значимо снижает вероятность общей и бессобытийной выживаемости [64].

Оптическое картирование генома

Оптическое картирование генома – метод, выявляющий ВКГ, структурные изменения, анеуплоидии и хромосомные перестройки. ОКГ напрямую визуализирует сверхдлинные молекулы ДНК в их нативном состоянии, что позволяет проводить быструю и эффективную структурную и копийную оценку генома. ОКГ может идентифицировать все классы СГП и ВКГ в одном анализе. ОКГ имеет большие разрешение и чувствительность по сравнению с кариотипированием и в отличие от FISH способно исследовать весь геном и может обнаруживать сбалансированные события, пропущенные при ХМА. ОКГ имеет широкое

применение для обнаружения конституциональных и онкологических отклонений. Однако метод требует ДНК с высокой молекулярной массой, выделенной специальным методом, что исключает его использование при работе с архивным материалом или на парафиновых блоках. ОКГ не является методом секвенирования, в связи с чем не может идентифицировать СОВ, так как не определяет последовательность нуклеотидов. ОКГ не может обнаружить СГП, расположенные исключительно в центромерных и теломерных областях хромосом [65].

Американская группа исследователей продемонстрировала преимущество ОКГ: в исследование были включены 100 больных, из них 87 – *de novo* и 13 – с вторичным ОМЛ. У 3 больных с нормальным кариотипом с помощью ОКГ выявлены транслокации со слиянием генов, у 4 % результаты ОКГ изменили стратификацию больных на группы риска [66]. В другом зарубежном исследовании ОКГ обнаружило у половины (22/41) больных ОМЛ цитогенетические аномалии, не обнаруженные при стандартной цитогенетике [67].

Выявление aberrаций с помощью ОКГ, не обнаруживаемых стандартными диагностическими методами, может способствовать более грамотной стратификации больных на группы риска. Помимо диагностической, ОКГ может играть важную роль в терапии ОМЛ, потенциально обнаруживая новые мишени для таргетной терапии.

Заключение

Молекулярно-генетический и цитогенетический профили лежат в основе стратификации больных на группы риска. Доступные методы диагностики позволяют эффективно стратифицировать больных на группы риска согласно актуальным классификациям, а также подобрать необходимое персонализированное лечение. Однако рецидивы и рефрактерные формы ОМЛ являются актуальной проблемой, что может быть связано не только с неправильной стратификацией на группы риска. Применение новых технологий для исследования опухолевого генома может потенциально выявить механизмы опухолевой рефрактерности и новые мишени для таргетной терапии, а также улучшить диагностику больных ОМЛ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867
2. Bullinger L., Krönke J., Schön C. et al. Identification of acquired copy number alterations and uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia using high-resolution single-nucleotide polymorphism analysis. *Leukemia* 2010;24(2):438–49. DOI: 10.1038/leu.2009.263
3. Khoury J.D., Solary E., Ablu O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
4. Tallman M.S., Wang E.S., Altman J.K. et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(6):721–49. DOI: 10.6004/jncn.2019.0028
5. Akkari Y.M.N., Baughn L.B., Dubuc A.M. et al. Guiding the global evolution of cytogenetic testing for hematologic malignancies. *Blood* 2022;139(15):2273–84. DOI: 10.1182/blood.2021014309
6. Lo M.Y., Tsai C.H., Kuo Y.Y. et al. Prognostic relevance of adult acute myeloid leukemia patients according to the 2022 European

- Leukemianet Risk Stratification. *Blood* 2022;140(Suppl 1):130–1. DOI: 10.1182/blood-2022-168522
7. Li H., Zimmerman S.E., Weyemi U. Genomic instability and metabolism in cancer. *Int Rev Cell Mol Biol* 2021;364:241–65. DOI: 10.1016/BS.IRCMB.2021.05.004
 8. Targa A., Rancati G. Cancer: a CINful evolution. *Curr Opin Cell Biol* 2018;52:136–44. DOI: 10.1016/j.ceb.2018.03.007
 9. Bakhom S.F., Kabèche L., Murnane J.P. et al. DNA-damage response during mitosis induces whole-chromosome missegregation. *Cancer Discov* 2014;4(11):1281–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0403
 10. Venkatesan S., Natarajan A.T., Hande M.P. Chromosomal instability – mechanisms and consequences. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2015;793:176–84. DOI: 10.1016/J.MRGENTOX.2015.08.008
 11. Hoevenaer W.H.M., Janssen A., Quirindongo A.I. et al. Degree and site of chromosomal instability define its oncogenic potential. *Nat Commun* 2020;11(1):1501. DOI: 10.1038/s41467-020-15279-9
 12. Compton D.A. Mechanisms of aneuploidy. *Curr Opin Cell Biol* 2011;23(1):109–13. DOI: 10.1016/j.ceb.2010.08.007
 13. Hitzler J.K., Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):11–20. DOI: 10.1038/nrc1525
 14. Thompson S.L., Compton D.A. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. *J Cell Biol* 2010;188(3):369–81. DOI: 10.1083/jcb.200905057
 15. Lal R., Lind K., Heitzer E. et al. Somatic *TP53* mutations characterize preleukemic stem cells in acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;129(18):2587–91. DOI: 10.1182/blood-2016-11-751008
 16. Fontana M.C., Marconi G., Feenstra J.D.M. et al. Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival. *Leukemia* 2018;32(7):1609–20. DOI: 10.1038/s41375-018-0035-y
 17. Rausch T., Jones D.T., Zapatka M. et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with *TP53* mutations. *Cell* 2012;148(1–2):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2011.12.013
 18. Qiu Z., Zhang Z., Roschke A. et al. Generation of gross chromosomal rearrangements by a single engineered DNA double strand break. *Sci Rep* 2017;7(1):43156. DOI: 10.1038/srep43156
 19. Khan F.A., Ali S.O. Physiological roles of DNA double-strand breaks. *J Nucleic Acids* 2017;2017:6439169. DOI: 10.1155/2017/6439169
 20. Jacoby M.A., De Jesus Pizarro R.E., Shao J. et al. The DNA double-strand break response is abnormal in myeloblasts from patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2014;28(6):1242–51. DOI: 10.1038/leu.2013.368
 21. De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005;19(18):2100–10. DOI: 10.1101/gad.1346005
 22. Mosrati M.A., Willander K., Falk I.J. et al. Association between TERT promoter polymorphisms and acute myeloid leukemia risk and prognosis. *Oncotarget* 2015;6(28):25109–20. DOI: 10.18632/oncotarget.4668
 23. Yan S., Han B., Wu Y. et al. Telomerase gene mutation screening and telomere overhang detection in Chinese patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1437–41. DOI: 10.3109/10428194.2012.729834
 24. Sun Y., Chen B.-R., Deshpande A. Epigenetic regulators in the development, maintenance, and therapeutic targeting of acute myeloid leukemia. *Front Oncol* 2018;8:41. DOI: 10.3389/fonc.2018.00041
 25. Wang J., He N., Wang R. et al. Analysis of *TET2* and *EZH2* gene functions in chromosome instability in acute myeloid leukemia. *Sci Rep* 2020;10(1):2706. DOI: 10.1038/s41598-020-59365-w
 26. Mrózek K., Eisfeld A.K., Kohlschmidt J. et al. Complex karyotype in *de novo* acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia* 2019;33(7):1620–34. DOI: 10.1038/s41375-019-0390-3
 27. Forghieri F., Comoli P., Marasca R. et al. Minimal/measurable residual disease monitoring in *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: a clinical viewpoint and perspectives. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3492. DOI: 10.3390/ijms19113492
 28. Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2017;22(11):1342–50. DOI: 10.1038/nm.4191
 29. Nomdedéu J.F., Perea G., Estivill C. et al. Microsatellite instability is not an uncommon finding in adult *de novo* acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2005;84(6):368–75. DOI: 10.1007/s00277-005-1035-3
 30. El Hussein S., Daver N., Liu J.L. et al. Microsatellite instability assessment by immunohistochemistry in acute myeloid leukemia: a reappraisal and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022;22(6):e386–91. DOI: 10.1016/j.clml.2021.12.004
 31. Bates S.E. Classical cytogenetics: karyotyping techniques. *Methods Mol Biol* 2011;767:177–90. DOI: 10.1007/978-1-61779-201-4_13
 32. Bayani J., Squire J.A. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH). *Curr Protoc Cell Biol* 2004;22:Unit22.4. DOI: 10.1002/0471143030.cb2204s23
 33. Hart S.M., Feroni L. Core binding factor genes and human leukemia. *Haematologica* 2002;87(12):1307–23.
 34. Mrózek K., Heerema N.A., Bloomfield C.D. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004;18(2):115–36. DOI: 10.1016/S0268-960X(03)00040-7
 35. Marcucci G., Mrózek K., Ruppert A.S. et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5705–17. DOI: 10.1200/JCO.2005.15.610
 36. Grimwade D., Walker H., Harrison G. et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98(5):1312–20. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1312
 37. Weinberg O.K., Siddon A., Madanat Y.F. et al. *TP53* mutation defines a unique subgroup within complex karyotype *de novo* and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv* 2022;6(9):2847–53. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006239
 38. Meyer C., Burmeister T., Gröger D. et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia* 2018;32(2):273–84. DOI: 10.1038/leu.2017.213
 39. Lugthart S., Gröschel S., Beverloo H.B. et al. Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(24):3890–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2771
 40. Wang J., Zheng J., Lee E.E. et al. A cloud-based resource for genome coordinate-based exploration and large-scale analysis of chromosome aberrations and gene fusions in cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2023;62(8):441–8. DOI: 10.1002/gcc.23128
 41. Slovak M.L., Gundacker H., Bloomfield C.D. et al. A retrospective study of 69 patients with t(6;9)(p23;q34) AML emphasizes the need for a prospective, multicenter initiative for rare “poor prognosis” myeloid malignancies. *Leukemia* 2006;20(7):1295–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2404233
 42. Garibyan L., Avashia N. Polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 2013;133(3):1–4. DOI: 10.1038/jid.2013.1
 43. Lorenz T.C. Polymerase chain reaction: basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. *J Vis Exp* 2012;(63):e3998. DOI: 10.3791/3998
 44. Ossenkoppele G., Schuurhuis G.J. MRD in AML: does it already guide therapy decision-making? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):356–65. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.356
 45. Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Исследование минимальной остаточной болезни у пациентов с острыми миелоидными лейкозами методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). *Онкогематология* 2018;13(1):83–102. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102
 - Лобанова Т.И., Гальцева И.В., Паровичникова Е.Н. Minimal residual disease assessment in patients with acute myeloid leukemia

- by multicolour flow cytometry (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):83–102. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102
46. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(4):444–59. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459
 - Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):444–59. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459
 47. Mareschal S., Palau A., Lindberg J. et al. Challenging conventional karyotyping by next-generation karyotyping in 281 intensively treated patients with AML. *Blood Adv* 2021;5(4):1003–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002517
 48. Höllein A., Nadarajah N., Megendorfer M. et al. Molecular characterization of AML with *RUNX1-RUNX1T1* at diagnosis and relapse reveals net loss of co-mutations. *Hemasphere* 2019;3(1):e178. DOI: 10.1097/HS9.000000000000178
 49. Morita K., Wang F., Jahn K. et al. Clonal evolution of acute myeloid leukemia revealed by high-throughput single-cell genomics. *Nat Commun* 2020;11(1):5327. DOI: 10.1038/s41467-020-19119-8
 50. Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы. *Онкогематология* 2023;18(3):92–101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101
 - Kashlakova A.I., Biderman B.V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):92–101. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101
 51. Falini B., Brunetti L., Sportoletti P., Martelli M.P. *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood* 2020;136(15):1707–21. DOI: 10.1182/blood.2019004226
 52. Gorello P., Cazzaniga G., Alberti F. et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (*NPM1*) gene mutations. *Leukemia* 2006;20(6):1103–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2404149
 53. Tiong I.S., Dillon R., Ivey A. et al. The natural history of *NPM1*^{MUT} measurable residual disease (MRD) positivity after completion of chemotherapy in acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2020;136(Suppl 1):25–7. DOI: 10.1182/blood-2020-140296
 54. Kottaridis P.D., Gale R.E., Frew M.E. et al. The presence of a *FLT3* internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98(6):1752–9. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1752
 55. Lin M.T., Tseng L.H., Beierl K. et al. Tandem Duplication PCR. *Diagn Mol Pathol* 2013;22(3):149–55. DOI: 10.1097/PDM.0b013e31828308a1
 56. He R., Devine D.J., Tu Z.J. et al. Hybridization capture-based next generation sequencing reliably detects *FLT3* mutations and classifies *FLT3*-internal tandem duplication allelic ratio in acute myeloid leukemia: a comparative study to standard fragment analysis. *Mod Pathol* 2020;33(3):334–43. DOI: 10.1038/s41379-019-0359-9
 57. Schlenk R.F., Weber D., Fiedler W. et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with *FLT3*-ITD. *Blood* 2019;133(8):840–51. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453
 58. Batzir N.A., Shohat M., Maya I. Chromosomal microarray analysis (CMA) a clinical diagnostic tool in the prenatal and postnatal settings. *Pediatr Endocrinol Rev* 2015;13(1):448–54.
 59. Zhang C., Cerveira E., Romanovitch M., Zhu Q. Array-based comparative genomic hybridization (aCGH). *Methods Mol Biol* 2017;1541:167–79. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_15
 60. Grimwade D., Mrózek K. Diagnostic and prognostic value of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25(6):1135–61, vii. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.09.018
 61. Ibáñez M., Such E., Onecha E. et al. Analysis of SNP array abnormalities in patients with *de novo* acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Sci Rep* 2020;10(1):5904. DOI: 10.1038/s41598-020-61589-9
 62. Walker C.J., Kohlschmidt J., Eisfeld A.K. et al. Genetic characterization and prognostic relevance of acquired uniparental disomies in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2019;25(21):6524–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0725
 63. Ronaghy A., Yang R.K., Khoury J.D., Kanagal-Shamanna R. Clinical applications of chromosomal microarray testing in myeloid malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2020;15(3):194–202. DOI: 10.1007/s11899-020-00578-1
 64. Gronseth C.M., McElhone S.E., Storer B.E. et al. Prognostic significance of acquired copy-neutral loss of heterozygosity in acute myeloid leukemia. *Cancer* 2015;121(17):2900–8. DOI: 10.1002/CNCR.29475
 65. Mak A.C., Lai Y.Y., Lam E.T. et al. Genome-wide structural variation detection by genome mapping on nanochannel arrays. *Genetics* 2016;202(1):351–62. DOI: 10.1534/genetics.115.183483
 66. Levy B., Baughn L.B., Akkari Y. et al. Optical genome mapping in acute myeloid leukemia: a multicenter evaluation. *Blood Adv* 2023;7(7):1297–307. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007583
 67. Balducci E., Kaltenbach S., Villarese P. et al. Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in adult MDS/AML patients. *Blood Cancer J* 2022;12(9):126. DOI: 10.1038/s41408-022-00718-1

Вклад авторов

Д.К. Бессмертный: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
З.Т. Фидарова: научное редактирование.

Authors' contributions

D.K. Bessmertnyy: review of publications on the article topic, article writing;
Z.T. Fidarova: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.К. Бессмертный / D.K. Bessmertnyy: <https://orcid.org/0000-0001-5905-7237>
З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.06.2025. Принята к публикации: 20.06.2025. Опубликовано онлайн: 08.09.2025.

Article submitted: 02.06.2025. Accepted for publication: 20.06.2025. Published online: 08.09.2025.