

А.В. Виноградов^{1,2}, *С.В. Сазонов*^{1,3}

ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ В ГЕНЕ NPM1 ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация;

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Российская Федерация;

³ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. *Цель исследования* — оценить частоту мутаций в гене NPM1 при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) в зависимости от возраста пациентов.

Материалы и методы. Исследовали биоматериалы от 137 больных ОМЛ в возрасте 19-84 лет, наблюдавшихся в Свердловском областном гематологическом центре в 2019-2024 гг. В исследование включались больные с морфологическими вариантами ОМЛ по FAB-классификации M0-M6, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза. Детекцию мутаций в гене NPM1 проводили в образцах периферической крови и аспиратах костного мозга методами секвенирования (n=27) и полимеразной цепной реакции (n=110).

Результаты. Установлено, что мутации в гене NPM1 обнаруживались в исследуемой группе взрослых больных ОМЛ в 25,6% наблюдений при морфологических вариантах ОМЛ M1, M2, M4 и M5 по FAB. Преобладающим вариантом аномалий по данным секвенирования являлись инсерции типа A. При цитогенетическом анализе образцов с мутациями NPM1 в большинстве проб определялся нормальный (82,8%), реже — неуточненный кариотип (11,4%), трисомия и тетрасомия хромосомы 8 (по 1 случаю, 2,9%). Выявлена статистически значимая динамика частоты мутаций NPM1 в зависимости от возраста пациентов. В подгруппе больных ОМЛ моложе 45 лет частота мутаций NPM1 составляла 21,7%, у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет — 27,8%, у пациентов пожилого возраста — 30,5%, в возрасте 75 лет и старше — 10,5%. Таким образом, динамика частоты мутаций NPM1 может определять низкую химиочувствительность лейкозных клонов и неблагоприятный прогноз ОМЛ в группе больных старческого возраста.

Ключевые слова: мутация, ген NPM1, острые миелоидные лейкозы, возраст

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Виноградов Александр Владимирович

a.vinogradov@egov66.ru

Дата поступления: 02.07.2024

Образец цитирования:

Виноградов А.В., Сазонов С.В. Характеристика мутаций в гене NPM1 при острых миелоидных лейкозах в возрастном аспекте [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 2, с. 139–145, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-139-145

Ген NPM1 картирован на длинном плече хромосомы 5 (5q35) и содержит 12 экзонов, кодирующих три основных изоформы белка. Изоформа, кодируемая первым транскрипционным вариантом, является основной и содержит 294 аминокислотных остатка. Второй вариант транскрипта формируется за счет пропуска экзона 8 и содержит лишь 265 аминокислот. Третий транскрипционный вариант NPM1 образуется при включении альтернативного экзона 10 и содержит 259 аминокислотных

остатков. Хромосомные аберрации и генные мутации, вовлекающие ген NPM1, были обнаружены у пациентов с неходжкинскими лимфомами, миелодиспластическими синдромами и острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ). Инсерции в экзоне 12 гена NPM1 были включены в качестве генетического критерия для обособления отдельного подтипа ОМЛ в классификации Всемирной организации здравоохранения 2008 года. При этом, независимо от типа мутации, все исследованные варианты инсерций экзона 12 вызывают сдвиг рамки считывания, что приводит к замене последних 7 аминокислот (WQWRKSL) на С-конце с вовлечением одного или двух ключевых остатков триптофана и формированию дополнительного мотива ядерного экспорта. Фенотипически это характеризуется цитоплазматической локализацией белка. Инсерции NPM1 наиболее часто определяются при ОМЛ с нормальным кариотипом (45-64% случаев), хотя в 10-15% наблюдений при NPM1-позитивных ОМЛ могут выявляться дополнительные хромосомные аберрации, являющиеся, вероятно, вторичными генетическими событиями [1, 2].

Наличие мутаций NPM1 ассоциируется с более высокой частотой полных ремиссий, общей выживаемости и более низкой частотой рецидивов опухоли, в связи с чем их определение включено в генетический скрининг при диагностике ОМЛ. Тем не менее, возрастные аспекты детекции NPM1 у взрослых пациентов с ОМЛ, особенно в контексте формирования программ лечения у больных пожилого и старческого возрастов, в достаточной мере не проработаны [3, 4].

Цель работы — оценить частоту мутаций в гене NPM1 при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) в зависимости от возраста пациентов.

Материалы и методы

Исследовали биоматериалы 137 больных ОМЛ в возрасте от 19 до 84 лет, в т.ч. 60 мужчин и 77 женщин, наблюдавшихся в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» в 2019-2024 гг. Средний возраст обследованных составил $59,5 \pm 2,4$ года. В исследование включались больные с морфологическими вариантами ОМЛ по FAB-классификации M0-M6, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза. Пациенты с другими подтипами ОМЛ из исследования также исключались [5, 6].

Диагноз ОМЛ устанавливался на основе клинической симптоматики, данных цитологического, цитохимического, иммунофенотипического исследования. В ряде случаев для уточнения морфологического подтипа лейкоза осуществлялось гистологическое, иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости [5, 6].

Детекцию мутаций в гене NPM1 проводили в образцах периферической крови и аспиратов костного мозга методами секвенирования ($n=27$) и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с последующим фрагментным анализом ($n=110$). Во всех случаях выполнялось цитогенетическое и/или молекулярно-генетическое исследование для уточнения характера хромосомных поломок. Экспрессия транскриптов химерных генов, образующихся в результате хромосомных аберраций, подтверждалась методом ПЦР-РВ [6-8]. В 6 случаях кариотипирование лейкозных клеток выполнить не удалось ввиду отсутствия биоматериала, еще в 7 пробах количество метафазных пластинок в исследуемом материале было недостаточным для получения результата цитогенетического исследования, при этом методом ПЦР-РВ хромосомные мутации в них не выявлялись. Соответственно, такие случаи были классифицированы как ОМЛ с неуточненным кариотипом [9].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием критерия хи-квадрат, доверительные интервалы (ДИ) определяли на основе оценки средних значений с вероятностью 95%.

Результаты исследования, обсуждение

Наибольшую долю в исследуемой выборке составляли пациенты пожилого возраста ($n=59$, 43,1%), значительно меньше было больных зрелого ($n=36$, 26,3%), молодого ($n=23$, 16,8%) и старческого ($n=19$, 13,9%) возрастов. Распределение морфологических вариантов ОМЛ по FAB-классификации [5, 6] у исследуемых было следующими: M0 — 3, M1 — 32, M2 — 76, M4 — 22, M4эо — 1, M5 — 2, M6 — 1.

Цитогенетическая стратификация больных ОМЛ на основе стандартного цитогенетического анализа и флюоресцентной гибридизации *in situ* была эффективна в 124 случаях (90,5%, при 95% ДИ

от 84,4 до 94,4%). Лишь в 13 наблюдениях (9,5%, при 95% ДИ от 5,6 до 15,6%) вариант изменений кариотипа лейкоэмических клеток остался неуточненным ввиду отсутствия материала или низкого качества представленных биообразцов [9]. Преобладающими цитогенетическими вариантами были ОМЛ с абберрантными кариотипами (n=65, 52,4%, при 95% ДИ от 43,7 до 61,0%). Диплоидный кариотип при цитогенетическом исследовании лейкозных бластов был установлен в 59 наблюдениях (47,6%, при 95% ДИ от 39,0 до 56,3%). Специфические хромосомные аномалии определялись в 19 пробах (15,3%, при 95% ДИ от 10,0 до 22,7%), количественные aberrации — в 15 (12,1%, при 95% ДИ от 7,5 до 19,0%), хромосомные aberrации 5q/-5 или 7q/-7 — в 10 (8,1%, при 95% ДИ от 4,4 до 14,2%), комплексные aberrации м в 9 (7,3%, при 95% ДИ от 3,9 до 13,2%), иные структурные аномалии хромосом — в 8 (6,5%, при 95% ДИ от 3,3 до 12,2%), прочие структурные в сочетании с количественными аномалиями хромосом — в 5 (4,0%, при 95% ДИ от 1,7 до 9,1%).

Мутации в гене NPM1 определены в 35 пробах (25,6%, при 95% ДИ от 19,0 до 33,5%), в том числе 8 — при морфологическом варианте М1 (25,0%, при 95% ДИ от 13,3 до 42,1%), 18 — при ОМЛ М2 (23,7%, при 95% ДИ от 15,5 до 34,4%), 7 — при ОМЛ М4 (31,8%, при 95% ДИ от 20,9 до 58,4%), 2 — при ОМЛ М5 (во всех исследованных биообразцах). При остальных морфологических вариантах ОМЛ, включенных в настоящее исследование (М0, М4эо и М6), мутации NPM1 не обнаруживались, что может быть обусловлено недостаточным количеством обследованных пациентов (n=5). Мутации в большинстве случаев были выявлены с использованием метода ПЦР-РВ и фрагментного анализа, и лишь в 6 случаях их верификация осуществлялась с применением технологий секвенирования и расшифровкой первичной структуры кодирующей последовательности гена. Среди секвенированных биообразцов в трех случаях мутации NPM1 были представлены инсерциями типа А, в одном — инсерцией типа В, еще в двух наблюдениях при ОМЛ М2 были типированы ранее не описанные в литературе мутации с.867_868 ins.AGGA и с.864_865 del.GC ins.СТССТТ. Все выявленные мутации локализовались в кодирующей последовательности экзона 12 NPM1 [2, 3, 6].

Наиболее частым вариантом кариотипа лейкозных клеток при NPM1-позитивных ОМЛ была диплоидия (n=29, 82,9%, при 95% ДИ от 67,3 до 91,9%). Кроме того, в 4 случаях установлен неуточненный кариотип (11,4%, при 95% ДИ от 4,5 до 26,0%), по одному наблюдению — трисомия и тетрасомия хромосомы 8 (2,9%, при 95% ДИ от 0,5 до 14,5%). При ОМЛ со специфическими хромосомными аномалиями, комплексными [10] и прочими структурными aberrациями (n=51) мутации в гене NPM1 выявлены не были (таблица).

Таблица

Морфологическая и цитогенетическая характеристика ОМЛ с мутациями в гене NPM1

Морфологический подтип	Цитогенетический вариант
M1	Диплоидия (n=7) Неуточненный кариотип (n=1)
M2	Диплоидия (n=13) Неуточненный кариотип (n=3) 47, XY, +8 [2] / 46, XY[9] (n=1) 48, XX, +8, +8 [11] (n=1)
M4	Диплоидия (n=7)
M5	Диплоидия (n=2)

Table

Morphological and cytogenetical issues of the NPM1-positive AML

Morphological subtype	Cytogenetics
M1	46, XY / XX (n=7) Unspecified (n=1)
M2	46, XY / XX (n=13) Unspecified (n=3) 47, XY, +8 [2] / 46, XY[9] (n=1) 48, XX, +8, +8 [11] (n=1)
M4	46, XY / XX (n=7)
M5	46, XY / XX (n=2)

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что частота NPM1-позитивных вариантов среди ОМЛ с нормальным и неуточненным кариотипами была максимальной и составляла 49,1% (при 95% ДИ от 36,8 до 61,6%) и 30,8% (при 95% ДИ от 12,7 до 57,6%), соответственно, тогда как во

всех остальных случаях равнялась лишь 3,0% (при 95% ДИ от 0,9 до 10,5%). Выявленные различия в частоте были статистически значимыми ($p=0,01$) и могут отражать кооперацию различных генных и хромосомных аномалий в онкогенезе NPM1-позитивных ОМЛ, обуславливая различную химиочувствительность опухоли и прогноз заболевания [11, 12].

Средний возраст больных ОМЛ с мутациями в гене NPM1 соответствовал аналогичному значению по выборке в целом и составлял $59,2 \pm 3,6$ лет. При этом частота аномалий NPM1 в различных возрастных группах пациентов была неодинаковой. Так, среди пациентов с ОМЛ в возрасте от 18 до 45 лет частота мутаций NPM1 составляла 21,7% (при 95% ДИ от 9,7 до 41,9%), у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет — 27,8% (при 95% ДИ от 15,9 до 44,0%), в возрастной группе от 60 до 75 лет она была максимальной и составляла 30,5% (при 95% ДИ от 20,3 до 43,2%), а среди больных старческого возраста — только 10,5% (при 95% ДИ от 2,9 до 31,4%). Таким образом, выявлена статистически значимая динамика уменьшения частоты ОМЛ с мутациями NPM1 в группе больных ОМЛ в возрасте 75 лет и старше ($p=0,03$).

Заключение

Таким образом, средняя частота мутаций, выявленных в гене NPM1 при ОМЛ взрослых, составляла 25,6%. Преобладающими цитогенетическими вариантами при ОМЛ с мутациями NPM1 были диплоидия и неуточненный кариотип. При этом не выявлено NPM1-позитивных ОМЛ со специфическими хромосомными мутациями, а также комплексными, прочими структурными aberrациями, а также при сочетании структурных аномалий хромосом с количественными. Установлена статистически значимая динамика снижения в 2,9 раз частоты NPM1-позитивных ОМЛ в группе больных в возрасте 75 лет и старше. Выявленные различия могут определять низкую химиочувствительность лейкозных клонов, обуславливая неблагоприятный прогноз ОМЛ у пациентов старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. DiNardo C., Lachowicz C. Acute Myeloid Leukemia: from Mutation Profiling to Treatment Decisions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019. Vol. 14, p. 386–394.
2. Heath E.M., Chan S.M., Minden M.D., Murphy T., Shlush L.I., Schimmer A.D. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia.* 2017. Vol. 31(4). p. 798-807.
3. Kunchala P., Kuravi S., Jensen R., McGuirk J., Balusu R. When the good go bad: Mutant NPM1 in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2018. Vol. 32(3). p. 167-183.
4. Ustun C. Gold is gold even in mud: NPM1 mutations in T-AML. *Blood.* 2023. Vol. 141(15) p. 1784-1785.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022. Vol. 140(11). p. 1200-1228.
6. 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. - №1. - С. 32-36.
7. Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Рисинская Н.В., Ликольд Е.Б., Глинщикова О.А. и др. Сопоставление различных методик выявления нестандартной вставки гена NPM1 у больных ОМЛ // Вестник гематологии. - 2021. - №2. - С.75-76.
8. 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. - Т. 68. - №1. - С. 129-143.
9. 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. - Т. 59. - №4. - С. 38-51.
10. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов FLT3, KIT, NRAS, TP53 и WT1 при острых миелоидных лейкозах с aberrантными кариотипами // Вестник Уральской меди-

цинской академической науки. - 2015. – Т. 52. - №1. - С. 77-84.

11. Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы // Онкогематология. - 2023. – Т. 18. - №3. - С. 92-101.

12. Döhner H, Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., 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. Vol. 140(12). p. 1345-1377.

Авторская справка

Виноградов Александр Владимирович

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», отделение гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга, Министерство здравоохранения Свердловской области, отдел организации специализированной медицинской помощи

ГБОУ ВО «Уральский государственный университет» Минздрава России, кафедра гистологии

Врач-гематолог, кандидат медицинских наук, главный терапевт Министерства здравоохранения Свердловской области, доцент кафедры гистологии

a.vinogradov@egov66.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

Сазонов Сергей Владимирович

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра гистологии

ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, зам. главного врача института

prof-ssazonov@yandex.ru

Российская Федерация, Екатеринбург

A.V. Vinogradov^{1,2}, S.V. Sazonov^{1,3}

CHARACTERISTICS OF THE NPM1 GENE MUTATIONS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA DEPENDING ON THE PATIENT'S AGE

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Yekaterinburg, Russian Federation;

³ Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. *The aim* of the study was to evaluate the frequency of mutations in the NPM1 gene in acute myeloid leukemia (AML) depending on the age of patients.

Materials and methods. We examined 137 AML patients aged 19-84 years who were observed at the Sverdlovsk Regional Hematological Center in 2019-2024. The research included patients with morphological subtypes of AML M0-M6 according to the FAB classification, with the exception of acute promyelocytic leukemia. The detection of mutations in the NPM1 gene was performed in peripheral blood samples and bone marrow aspirates using sequencing (n=27) and polymerase chain reaction (n=110).

Results. The NPM1 gene mutations were detected in the study group of adult AML patients in 25.6% of cases within morphological subtypes of AML M1, M2, M4 and M5 according to FAB classification. The predominant variant of the NPM1 gene abnormalities according to sequencing data was the insertion type-A. Cytogenetic analysis of samples with NPM1 mutations in most samples determined the normal karyotype (82.8%). An unspecified karyotype was established in 4 observations (11,4%). Trisomy and tetrasomy of chromosome 8 were determined each in 1 case (2,9%) of NPM1+AML.

NPM1 gene mutations frequency were depended on the patient's age. In the subgroup of AML patients younger than 45 years, NPM1 mutations frequency was 21.7%, in middle-age patients the frequency was 27.8%, at the age of 60-75 years – 30.5%, in the group of senile AML patients – 10.5%. Thus, the dynamics of the NPM1 mutation may determine the low chemosensitivity of leukemic clones and the unfavorable

prognosis of AML in the group of senile patients.

Keywords: mutation, NPM1 gene, acute myeloid leukemia, age

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alexander V. Vinogradov

a.vinogradov@egov66.ru

Received 02.07.2024

For citation:

Vinogradov A.V., Sazonov S.V. Characteristics of the NPM1 gene mutations in acute myeloid leukemia depending on the patient's age [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 2, pp. 139–145. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-139-145 (In Russ)

REFERENCES:

1. DiNardo C., Lachowicz C. Acute Myeloid Leukemia: from Mutation Profiling to Treatment Decisions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019. Vol. 14, p. 386–394.
2. Heath E.M., Chan S.M., Minden M.D., Murphy T., Shlush L.I., Schimmer A.D. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia.* 2017. Vol. 31(4). p. 798-807.
3. Kunchala P., Kuravi S., Jensen R., McGuirk J., Balusu R. When the good go bad: Mutant NPM1 in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2018. Vol. 32(3). p. 167-183.
4. Ustun C. Gold is gold even in mud: NPM1 mutations in T-AML. *Blood.* 2023. Vol. 141(15) p. 1784-1785.
5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022. Vol. 140(11). pp. 1200-1228.
6. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G., Kapitonova M.Yu. Molecular genetic analysis of ASXL1, FLT3, KIT, NPM1, NRAS, TP53 and WT1 mutations in acute myeloid leukemia patients 45-60 years old. *Medical News of the North Caucasus [Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza].* 2020. no. 1. pp. 32-36. [In Russ.]
7. Severina N.A., Sidorova Yu.V., Biderman B.V., Risinskaya N.V., Likol'd E.B., Glinshchikova O.A. et al. [Sopostavlenie razlichnyh metodik vyyavleniya nestandartnoj vstavki gena NPM1 u bol'nyh OML]. *The Bulletin of Hematology [Vestnik gematologii].* 2021. no. 2. pp. 75-76. [In Russ.]
8. Tsaurov G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology. *Hematology and Transfusiology [Gematologiya i Transfusiologiya].* 2023. no. 1. pp. 129-143. [In Russ.]
9. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Izotov D.V., Sergeev A.G. 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 [Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki].* 2016. no. 4. pp. 38-51. [In Russ.]
10. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Sergeev A.G. TP53, FLT3, KIT, NRAS and WT1 gene point mutations detection in acute myeloid leukemia with abnormal karyotype. *Ural Medical Journal [Ural'skiy medicinskiy zhurnal].* 2015. no. 1. pp. 77-84. [In Russ.]
11. Kashlakova A.I., Biderman B.V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. *Oncohematology [Onkogematologiya].* 2023. no. 3. pp. 92-101. [In Russ.]
12. Döhner H, Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., 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. Vol. 140(12). p. 1345-1377.

Authors

Alexander V. Vinogradov

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N 1, Department of Hematology, Chemotherapy and Bone Marrow

Transplantation, Sverdlovsk Regional Ministry of Health, Department of Specialized Medical Care
Ural State Medical University, Department of Histology
Hematologist, MD, chief therapist of Sverdlovsk Regional Ministry of Health, Associate Professor of the
Histology Department
a.vinogradov@egov66.ru
Russian Federation, Yekaterinburg

Sergey V. Sazonov
Ural State Medical University, Department of Histology
Institute of Medical Cell Technologies
MD, professor, chief of the department, deputy chief of the institute
prof-ssazonov@yandex.ru
Russian Federation, Yekaterinburg