НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Начальник лікувально-організаційного
управління НАМН України»
д-р мед. наук., професор. _____ С. О. Сіромаха
«25» вересня 2026 р.

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ, СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НОВОУТВОРЕНЬ МІЄЛОЇДНОЇ ТА ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИН

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ-2026

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ, СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НОВОУТВОРЕНЬ МІЄЛОЇДНОЇ ТА ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИН

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ-2026

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Начальник лікувально-організаційного
управління НАМН України»
д-р мед. наук., професор. _____ С. О. Сіромаха
« ___» _____ 2026 р.

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ, СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ НОВООУТВОРЕНЬ МІЄЛОЇДНОЇ ТА ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИН

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ-2026

Установа-розробник:

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наукУкраїни»

Укладачі:

Д-р біол. наук, ст. наук. співроб.	Андреєва С. В. 093-315-23-33
Д-р мед. наук, ст. наук. співроб.	Горяінова Н. В. 050-654-38-44
Канд. біол. наук	Корець К. В. 063-969-37-84

Рецензент:

Валерій Філоненко – заступник директора Інституту молекулярної біології і генетики НАН України

Методичні рекомендації розглянуті та затверджені Вченою радою Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (ННЦРМГО), м. Київ протокол № 8 від 26 серпня 2026 р.

ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	**5**
	ВСТУП	**7**
1	**ВИМОГИ ДО ЗРАЗКІВ**	**7**
2	**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧНИХ АНОМАЛІЙ ПРИ НОВОУТВОРЕННЯХ КРОВОТВОРНОЇ ТА ЛІМФОЇДНОЇ ТКАНИН**	**9**
3	**МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НОВОУТВОРЕННЯ**	**10**
3.1	**ХРОНІЧНА МІЄЛОЇДНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**11**
3.2	**СПРАВЖНЯ ПОЛІЦИТЕМІЯ**	**14**
3.3	**ЕСЕНЦІАЛЬНА ТРОМБОЦИТЕМІЯ**	**15**
3.4	**ПЕРВИННИЙ МІЄЛОФІБРОЗ**	**16**
3.5	**ХРОНІЧНА НЕЙТРОФІЛЬНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**17**
3.6	**ХРОНІЧНА ЕОЗИНОФІЛЬНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**18**
3.7	**ЮВЕНІЛЬНА МІЄЛОМОНОЦИТАРНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**19**
4	**МІЄЛОЇДНІ/ЛІМФОЇДНІ НОВОУТВОРЕННЯ З ЕОЗИНОФІЛІЄЮ І ЗЛИВНИМИ ГЕНАМИ ТИРОЗИНКІНАЗ**	**19**
5	**МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ**	**20**
6	**ГОСТРА ЛЕЙКЕМІЯ**	**23**
6.1	**ГОСТРА МІЄЛОЇДНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**23**
6.1.1	**ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АНОМАЛІЇ ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ З МІЄЛОДИСПЛАЗІЄЮ**	**24**
6.2	**ГОСТРА ЛІМФОБЛАСТНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**25**
6.2.1	**В-КЛІТИННА ГОСТРА ЛІМФОБЛАСТНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**26**
6.2.2	**Т- КЛІТИННА ГОСТРА ЛІМФОБЛАСТНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**28**
6.3	**ГОСТРА ЛЕЙКЕМІЯ ЗМІШАНОЇ АБО НЕВСТАНОВЛЕНОЇ ЛІНІЙНОСТІ**	**30**
7	**НОВОУТВОРЕННЯ ЗІ ЗРІЛИХ В-КЛІТИН**	**31**
7.1	**ХРОНІЧНА ЛІМФОЦИТАРНА ЛЕЙКЕМІЯ/ЛІМФОМА З МАЛИХ ЛІМФОЦИТІВ**	**31**
7.2	**ЛІМФОЇДНІ НОВОУТВОРЕННЯ. В-КЛІТИННІ ЛІМФОМИ**	**33**
7.3	**ПЛАЗМОКЛІТИННА МІЄЛОМА**	**35**
8	**Т-КЛІТИННА ПРОЛІМФОЦИТАРНА ЛЕЙКЕМІЯ**	**36**
9	**ТЕРМІНИ СКЛАДАННЯ ЗВІТУ**	**37**
	ВИСНОВКИ	**38**
10	**ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**	**39**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БВ – безподійна виживаність
ГЛЛ – гостра лімфобластна лейкемія
ГЕС – гіпереозинофільний ідіопатичний синдром
ГМЛ – гостра мієлоїдна лейкемія
ГМЛ-МД – гостра мієлоїдна лейкемія з мієлодисплазією
ДВВКЛ – крупнодифузна В-клітинна лімфома
ЕТ – есенціальна тромбоцитемія
ЗВ – загальна виживаність (OS)
ГЛЗЛ – гостра лейкемія змішаної лінійності
ГЛНЛ – гостра лейкемія невстановленої лінійності
КГНП – клональний гемопоез невизначеного потенціалу (CHIP)
КЦНЗ – клональна цитопенія невизначеного значення (CCUS)
КМ – кістковий мозок
МАЛТ – лімфома маргінальної зони
МДС – мієлодиспластичні новоутворення
МДН-ТК – мієлоїдні/лімфоїдні новоутворення з еозинофілією і змінним геном тирозинкіназ
ММ – плазмоцитарна (множинна) мієлома
МЗЗ – мінімальне залишкове захворювання
НЛГЛ – гостра лейкемія невстановленої лінійності
МПН – мієлопроліферативні новоутворення
ПК – периферична кров
ПЛ – початок лікування
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ПМФ – первинний мієлофіброз
СП – справжня поліцитемія
ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТКІ – терапія інгібіторами тирозинкіназ
ФА – фаза акселерації
ФГА – фітогемаглютинін
ФЛ – фолікулярна лімфома
ХЕЛ – хронічна еозинофільна лейкемія

ХЛЛ/ЛМЛ – хронічна лімфоцитарна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів
ХЛПН – хронічне лімфопроліферативне новоутворення
ХМЛ – хронічна мієлоїдна лейкемія
ХММЛ – хронічна мієломоноцитарна лейкемія
ХНЛ – хронічна нейтрофільна лейкемія
ХТ – хіміотерапія
ХФ – хронічна фаза
ЮММЛ – ювенільна мієломоноцитарна лейкемія
BTK – тирозинкіназа Брутона
del – делеція
der – похідна хромосоми
ELN – Європейська Мережа Лейкемій
ESMO – Європейська Асоціація Медичних Онкологів
i – ізохромосома
inv – зміна положення генетичного матеріалу в межах однієї хромосоми
ICC – Міжнародна Консенсусна Класифікація
ISCN – Міжнародної Системи Номенклатури Цитогеноміки Людини
FISH – флуоресцентна гібридизація на склі
MIPSS – Міжнародна Прогностична Система Оцінювання Мієлопроліферативних Новоутворень
NCCN – Національна Загальна Онкологічна Мережа
NGS – секвенування наступного покоління
Ph – Філадельфійська хромосома
p – коротке плече хромосоми
q – довге плече хромосоми
t – транслокація (обмін генетичним матеріалом)
WHO – Всесвітня організація охорони здоров’я
× – множинність копій хромосом
- – моносомія хромосоми
+ – трисомія хромосоми

Вступ. Новоутворення кровотворної та лімфоїдної тканин відносяться до набутих генетичних захворювань і завжди пов'язані з кількісними, структурними аномаліями хромосом або генними мутаціями.

На час встановлення діагнозу новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин, з метою диференційної діагностики та визначення групи прогнозу перебігу захворювань, виконують цитогенетичні дослідження: каріотипування та флуоресцентна гібридизація на склі (FISH); молекулярно-генетичні: полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), секвенування. Каріотипування після індукційної терапії не рекомендується для рутинного моніторингу, але може бути виконане за домовленістю. Подальші FISH дослідження можуть бути корисними в окремих випадках. Мінімальне залишкове захворювання (МЗЗ) доцільніше контролювати за допомогою ПЛР в реальному часі або проточною цитометрією.

Методичні рекомендації, в основному, є адаптацією с міжнародних нормативних документів: Європейської Мережі Лейкемій (ELN, 2025), Національної Загальної Онкологічної Мережі (NCCN, 2025, 2026), Європейської Асоціації Медичних Онкологів (ESMO, 2025), класифікаціями Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (WHO, 2022) та Міжнародної Консенсусної Класифікації (ICC, 2022), нормативних документів – Міжнародної Системи Номенклатури Цитогеноміки Людини (ISCN 2024); вимоги до зразків, умови транспортування терміни виконання досліджень належать авторам та призначені для лікарів-гематологів, фахівців у сфері лабораторної генетики, викладачів та слухачів курсів післядипломної освіти.

1 Вимоги до зразків

Для цитогенетичного аналізу придатним є зразок суспензії клітин кісткового мозку (КМ), трепанобіопсійний матеріал або периферична кров (ПК) за наявності 20% незрілих клітин, які відбирають у стерильний гепаринізований контейнер або в гепаринізований контейнер з поживним середовищем (наприклад, RPMI 1640 або інші). При злоякісних лімфомах можуть досліджуватися біоптати або аспірати лімфатичних вузлів, які забирають в гепаринізований контейнер з поживним середовищем, а за відсутності поживного середовища можливо використати фізіологічний розчин (0,9 % NaCl) (табл. 1.1).

Для молекулярно-генетичних досліджень придатним є зразок суспензії клітин ПК, набраний в пробірку з інгібітором ендонуклеаз EDTA.

Таблиця 1.1 **Об'єкти досліджень при новоутвореннях кровотворної та лімфоїдної тканин**

Етап	Цитогенетичні (каріотипування та/або FISH)	Молекулярно-генетичні (ПЛР, секвенування)
Встановлення діагнозу	• аспірат кісткового мозку • периферична кров* (>20% незрілих клітин) • лімфатичний вузол у фізіологічному розчині або поживному середовищі (RPMI 1640, McCoy)	• периферична кров
На етапах терапії	• аспірат кісткового мозку	• периферична кров
Рецидив	• аспірат кісткового мозку • периферична кров* (>20% незрілих клітин)	• периферична кров
Антикоагулянти гепарин натрію або літію	так	
Інгібітор ендонуклеаз EDTA	тільки для FISH	так

Умови доставки зразків на цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження відрізняються за часом від забору матеріалу до часу надходження в лабораторію, а також температурними режимами (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 **Умови доставки зразків до лабораторії**

Вимоги до транспортування	Цитогенетичні	Молекулярно-генетичні
Час	• оптимально: до 24 годин • в середньому 24-72 години	впродовж 24 годин
Температура	+7–25^{0}С або термопакет	охолодження до +4^{0}С хладоген в термопакеті
Заборонено	хладоген	неохолоджений зразок для досліджень на РНК

2 Загальна характеристика генетичних аномалій при новоутвореннях кровотворної та лімфоїдної тканин

Численні дослідження кількісних та структурних аномалій хромосом сприяли розумінню про клональне походження новоутворень та створенню генетичної складової оновлених класифікацій новоутворень кровотворної та лімфоїдної тканин (WHO, 2022 р.) (1, 2) і (ICC, 2022 р.) (3, 4).

Хромосомні аномалії поділяються на кількісні (трисомії (+), моносомії (-)) та структурні (делеції (del), додатковий матеріал невстановленого походження (add), ізохромосоми (i), інверсії (inv), інсерції (ins), маркерні хромосоми (mar), похідні хромосоми (der), транслокації (t)). Кількісні перебудови впливають на посилення проліферативної активності аномальних клітин за рахунок дисбалансу дозування генів, що регулюють кровотворення або втрат генів супресорів пухлин, відповідно. Збалансовані аномалії хромосом, а саме: збалансовані транслокації, пара- та перицентричних інверсій, інсерцій – відіграють важливу роль на початкових етапах лейкемогенезу. У результаті таких аномалій формуються зливні гени, які призводять до зміни транскрипційної активності гемопоетичних клітин або неконтрольованої активації онкогенів. Тоді як вторинні аномалії хромосом (незбалансовані транслокації, моносомії, трисомії, делеції, ізохромосоми, маркерні хромосоми) частіше виявляються при прогресії захворювань. У результаті делецій відбувається втрата генетичного матеріалу, що може призводити або до втрати генів-супресорів пухлин, або до зняття контролю з природної загибелі клітин (апоптозу), тоді як наявність додаткового генетичного матеріалу спричиняє підвищення проліферативної активності гемопоетичних клітин.

Клональне походження аномальних клітин відповідно до (ISCN, 2024) (6) визначається як популяція клітин, які походять з одного попередника та мають селективну перевагу в зростанні популяції аномальних клітин і відповідають наступним критеріям:

- не менше двох клітин з трисомією однієї й тієї ж хромосоми;
- не менше двох клітин з однаковою аномалією хромосом;
- не менше трьох клітин з моносомією однієї й тієї ж хромосоми.

На сьогодні результати генетичних досліджень є незалежним прогностичним фактором. Ці характеристики відіграють важливу роль у визначенні клінічної групи ризику, що, у свою чергу, впливає на вибір стратегії лікування.

Таблиця 2.1 **Особливості генетичних досліджень при новоутвореннях кровотворної та лімфоїдної тканин**

Методи дослідження		**Призначення**
Цитогенетичні	**каріотипування**	дослідження видимих у світлооптичному мікроскопі кількісних та структурних аномалій хромосом при диференційному забарвленні на G-диски (зазвичай), С-, ядерцеутворюючі райони (Ag-ЯУР)
	FISH	виявлення мікроделецій, дуплікацій, криптичних (замаскованих) аномалій хромосом, ампліфікацій генів за допомогою флуоресцентних зондів
Молекулярно-генетичні	**ПЛР**	виявлення мутації генів, транскриптів, МЗЗ
	секвенування	виявлення точкових мутацій

3 Мієлопроліферативні новоутворення

Первинна діагностична оцінка мієлопроліферативних новоутворень (МПН) базується на тісній кореляції між клінічними ознаками, молекулярною діагностикою та, зазвичай, морфологічною оцінкою трепанобіопсії КМ. У більшості пацієнтів МПН діагностуються в хронічній фазі (ХФ), яка може прогресувати у бластну фазу (БФ), що асоціюється з накопиченням вторинних цитогенетичних та/або молекулярних аномалій.

Відповідно до класифікації ВООЗ (2022 р.) до МПН відносять наступні новоутворення (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 **Класифікація МПН відповідно до (WHO, 2022) (1)**

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ)	*BCR::ABL1*-позитивна
Справжня поліцитемія (СП)	*BCR::ABL1*-негативна
Есенціальна тромбоцитемія (ЕТ)	
Первинний мієлофіброз (ПМФ)	
Хронічна нейтрофільна лейкемія (ХНЛ)	
Хронічна еозинофільна лейкемія (ХЕЛ)	
Ювенільна мієломоноцитарна лейкемія (ЮММЛ)	
Мієлопроліферативні новоутворення, некласифіковані	

Додатково до класичних клінічних факторів ризику (вік, лейкоцитоз, тромбоз), молекулярно-генетичні аномалії розглядають як ключові прогностичні фактори *BCR::ABL1*-негативних МПН.

Алгоритм виконання генетичних досліджень при МПН (NCCN, 2025) (7):

- FISH* або ПЛР із зворотньою транскрипцією (ЗТ-ПЛР) для виявлення *BCR::ABL1* – з метою виключення ХМЛ;

  (*FISH є більш специфічним для виявлення атипових точок розривів або криптичних (замаскованих) транслокацій);
- каріотипування КМ або FISH на КМ або ПК для визначення хромосомних аномалій, які пов'язані з мієлодиспластичними новоутвореннями (МДС) чи МПН;
- виявлення мутацій *JAK2 V617F* (при ПМФ, ЕТ, СП);
- якщо *JAK2 V617F* негативний: дослідження генів *CALR* та *MPL* (для пацієнтів з ПМФ та ЕТ) або *JAK2 exon 12* (для пацієнтів з СП);
- за відсутності мутацій *JAK2, CALR* та *MPL* («потрійний негативний» статус) – рекомендовано виконання NGS панель на детекцію мутацій високого молекулярного ризику: *ASXL1, TET2, EZH2, SRSF2, TP53, IDH1/2, U2AF1*.

3.1 Хронічна мієлоїдна лейкемія

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) нараховує приблизно 15% від усіх лейкемій у дорослих пацієнтів. Середній вік становить близько 60 років. У дитячому віці захворювання складає менше 3% від всіх лейкемій. Середній вік становить 11–12 років і часто це фаза акселерації (ФА). ХМЛ визначається за наявністю Філадельфійської хромосоми (Ph) у пацієнта з МПН. Ph хромосома є результатом збалансованої транслокації між хромосомами 9 і 22, в результаті якої формуються два зливних гена: *ABL1::BCR* на хромосомі 9 по смужці 9q34 та *BCR::ABL1* на хромосомі 22 по смужці 22q11. Провідну роль в патогенезі захворювання відіграє зливний ген *BCR::ABL1*. Збалансована транслокація t(9;22)(q34;q11.2) на час встановлення діагнозу виявляється у 85-95% випадків. У решти – реєструються варіантні форми транслокації із залученням або додаткових хромосом або втрата локусів хромосом залучених до транслокації. Незалежно від точок розриву в *ABL1* злиття завжди відбувається між *ABL1* екзоном 2 з екзонами *BCR* 13 та 14, в результаті формуються транскрипти e13a2 та e14a2, які кодують білок p210, що має дерегульовану тирозинкіназну активність. Цей транскрипт визначається у 98% пацієнтів з ХМЛ. Атипові *BCR::ABL1* транскрипти – e1a2 кодує білок p190 у випадках коли залучаються мінорні поламки кластеру регіону *mBCR*), або e19a2, що кодує білок p230 із залученням мікроточок поламки кластеру регіону *μBCR*. Ці транскрипти виявляються рідко при ХМЛ, оскільки p190 частіше реєструється при ГЛЛ, а p230 – у пацієнтів з підвищеною нейтрофільною диференціацією.

Визначають три різні фази ХМЛ: хронічна фаза (ХФ), фаза акселерації (ФА) та фаза бластної кризи (БКФ). Клональна хромосомна еволюція в клітинах без t(9;22) описана у

невеликої кількості пацієнтів на етапах лікування інгібіторами тирозинкіназ (ТКІ). На час встановлення діагнозу ХМЛ до групи несприятливого прогнозу перебігу відносять додаткові аномалії у клоні з t(9;22)(q34;q11), а саме: трисомії хромосом (8, 17, 19, 21): +8, +17, +19, +21; моносомія хромосоми 7 (-7), делеція (втрата генетичного матеріалу довгого плеча хромосоми 7 (del(7q)), ізохромосома довгого плеча хромосоми 17 (i(17)(q10)), похідна хромосоми 22 (der(22)), що утворилась в результаті t(9;22), а також аномалії довгого плеча хромосом 3q26 та 11q23 (NCCN, 2025) (9).

Рекомендований перелік генетичних досліджень на різних етапах терапії ХМЛ.

Таблиця 3.1.1 Генетичні дослідження при ХМЛ (NCCN, 2026) (7)

Методи дослідження	Рекомендації
Каріотипування	• на час встановлення діагнозу; • відсутність відповіді на терапію; • будь які ознаки втрати гематологічної відповіді; • будь-які ознаки втрати повної цитогенетичної відповіді або молекулярної відповіді, що визначається як збільшення *BCR::ABL* транскрипту до >1%;
FISH	• на час встановлення діагнозу, якщо неможливо виконати каріотипування; • моніторування відповіді для атипових транскриптів;
ЗТ-ПЛР	• на час встановлення діагнозу (визначення транскрипту для моніторування); • кожні 3 місяці після початку терапії. Після досягнення *BCR::ABL1* ≦1%, кожні 3 місяці впродовж 2 років та кожні 3-6 місяців після; • при збільшенні показників *BCR::ABL* транскрипту, необхідно виконувати ПЛР 1-3 місяці
Секвенування	• визначення соматичних мутацій при резистентності до терапії ТКІ.

Таблиця 3.1.2 **Критерії визначення фази захворювання відповідно до WHO, 2022 (1) та ELN 2025*(10)**

	Хронічна фаза	**Фаза акселерації**	**Бластна фаза**
WHO 2022	бласти (ПК та КМ) <20% **Індикатори високого ризику на момент встановлення**	-	• бласти (ПК або КМ) ≥20% • екстрамедулярна

	діагнозу: • високий бал за шкалою ELTS** • бласти (ПК та КМ) 10–19% • базофіли ПК ≥20% • хромосомні перебудови: аномалії 3q26.2, -7, i(17q) та складний каріотип • скупчення малих мегакаріоцитів з фіброзом **Індикатори високого ризику під час лікування:** • відсутність повної гематологічної відповіді на першій лінії ТКІ • резистентність до ТКІ другої генерації (якщо не пов'язана з мутацією *BCR::ABL1*) • поява додаткових хромосомних аномалій • складні мутації в *BCR::ABL1*		проліферація бластів • справжні лімфобласти в ПК або КМ (навіть якщо <10%)
ELN 2025	бласти (ПК та КМ) <15%	• бласти (ПК або КМ) 15–29% • базофіли ПК ≥20% • тромбоцити <100 × 10^9/л, не пов'язані з терапією • додаткові аномалії хромосом, що виникли впродовж терапії	• бласти (ПК або КМ) ≥30% • екстрамедулярна проліферація бластів

Примітка: * ELN - Європейська мережа лейкемій

** за шкалою Європейського товариства з лікування лейкемій (NCCN, 2026) (9)

Таблиця 3.1.3 **Критерії гематологічної, цитогенетичної та молекулярної відповіді (NCCN, 2026) (9)**

Гематологічна відповідь	
Повна гематологічна відповідь	• повна нормалізація компонентів ПК з лейкоцитами 10×10^9/л, • вміст тромбоцитів $<450\times10^9$/л, • відсутність незрілих клітин таких як мієлоцити, промієлоцити або бласти в ПК, • відсутність ознак або симптомів спленомегалії.

Цитогенетична відповідь	
повна цитогенетична відповідь	відсутні Ph-позитивні метафазні пластинки
велика цитогенетична відповідь	0-35% Ph-позитивних метафазних пластинок
часткова цитогенетична відповідь	1-35% Ph-позитивних метафазних пластинок
мінімальна цитогенетична відповідь	>35-65% Ph-позитивних метафазних пластинок

Рівні молекулярної відповіді BCR::ABL1 (International Scale):	
еквівалент повної цитогенетичної ремісії (CCyR)	≤1%
значна молекулярна відповідь (MMR)	≤0,1%
зниження на 4 log від стандартизованого базового рівня IRIS (MR4)	≤0,01%
зниження на 4,5 log від стандартизованого базового рівня IRIS (MR4,5)	≤0,0032%
зниження на 5 log від стандартизованого базового рівня IRIS (MR5)	≤0,001%

3.2 Справжня поліцитемія

Частота реєстрації аномалій хромосом на час встановлення діагнозу справжня поліцитемія (СП) становить 14–20%, приблизно 20% у ХФ, а у ФА – 45–90%. Каріотипування при СП може бути виконано як на клітинах ПК, так і КМ.

Серед аномалій хромосом на час встановлення діагнозу СП описані del(20q), +8, +9, del(13q), del(12p), +1q. Наявність аномалій хромосом підвищує ризик прогресії та зниження загальної виживаності (ЗВ). У прогресії захворювання реєструються складні каріотипи, в яких найчастіше реєструються del(5q), -7/del(7q),-17/del(17p)/ add(17p), -18. Однак, жодна з цих аномалій не є специфічною для СП, так як вони також реєструються при інших МПН, МДС та гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ).

FISH дослідження використовується як додатковий метод до каріотипування для отримання кількісної інформації про розмір клону. Однак, цей метод використовується для визначення певних хромосомних аномалій, наприклад таких як *BCR::ABL1* та не може замінити класичне цитогенетичне дослідження.

Молекулярно-генетичні дослідження включають визначення мутацій в генах *JAK2 V617F, JAK2* exon 12. Мутація *JAK2 V617F* в екзоні 14 виявляється у 95% випадків. Якщо її не виявлено, тоді у решти 3% випадків можлива мутація у *JAK2* exon 12. Мутація *JAK2* реєструється у значному відсотку пацієнтів з СП (>95%), але не є специфічною.

Визначення мутацій генів *JAK2, CALR* і *MPL* є рутинним діагностичним алгоритмом. Якщо мутації не виявлені, рекомендовано дослідження на виявлення інших «не-драйверних» мутацій, серед яких гени *ASXL1, IDH2, SRSF2* мають несприятливе прогностичне значення.

Таблиця 3.2.1 **Частота та клінічне значення генних мутацій* (NCCN, 2026) (7)**

Гени	Частота, %	Клінічне значення
JAK2 V617F (екзон 14)	>95	
JAK2 екзон 12	3	
MPL	0	
CALR	0	
TET2	10–20	
DNMT3A	5–10	
IDH1/2	1–2	вплив на лейкемічну трансформацію, прогресія у пост-ПВ, мієлофіброз, виживаність
ASXL1	2–7	вплив на лейкемічну трансформацію, виживаність
EZH2	1-2	
*SRSF2**	<2	вплив на лейкемічну трансформацію, виживаність
SF3B1	2-3	
U2AF1	<2	
RUNX1	<2	вплив на лейкемічну трансформацію
TP53	<2	вплив на лейкемічну трансформацію

Примітка: наявність мутацій є однією зі змінних, які враховуються у системах розрахунку клінічного ризику (Міжнародна прогностична система оцінки мієлопроліферативних новоутворень (MIPSS-PV)) ((NCCN, 2026) (7)

3.3 Есенціальна тромбоцитемія

Частота реєстрації аномалій хромосом при есенціальній тромбоцитемії (ET) становить 7% та включає кількісні та структурні аномалії хромосом: +8, +9, -Y, del(20q), del(5q), del(3p), del(13q). Втрата статевої хромосоми Y – належить до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу та асоційована з низькою загальною виживаністю.

Серед молекулярно-генетичних досліджень проводять визначення мутацій генів *JAK2 V617F, CALR* та *MPL*.

Таблиця 3.3.1 **Частота та клінічне значення генних мутацій* (NCCN, 2026) (7)**

Гени	Частота, %	Клінічне значення
JAK2	55	
MPL	5–7	
CALR	25-30	
ASXL1	5–10	несприятливий
SRSF2	<2	несприятливий

SF3B1	2–5	несприятливий
U2AF1	<2	несприятливий
RUNX1	<2	несприятливий
TP53	<2	несприятливий

Примітка: наявність мутацій є однією зі змінних, які враховуються у системах розрахунку клінічного ризику (MIPSS-ET) (NCCN, 2026) (7).

3.4 Первинний мієлофіброз

Частота хромосомних аномалій при ПМФ складає 30% та, в основному, представлена незбалансованими перебудовами. Жодна з цих аномалій не є специфічною для ПМФ та реєструється при інших МПН та МДС. Проте, хромосомні аномалії відіграють важливу роль у стратифікації ризику та вибору тактики лікування.

FISH дослідження можливо застосовувати за необхідності.

Таблиця 3.4.1 **Групи цитогенетичного прогнозу при ПМФ*(NCCN, 2026) (7)**

Групи прогнозу	**Аномалії хромосом**
несприятлива	будь-який аномальний каріотип з одиночними аномаліями, окрім: 20q-, 13q-, +9, транслокація/ дуплікація хромосоми 1, або втрата або аномалії статевої хромосоми Y
дуже несприятлива	одиночні/множинні аномалії -7, i(17q), 12p-/del(12)(q11.2), inv(3)(q21q26.2), 11q-/del(11)(q23), трисомії хромосом, що не включають +8, +9 (наприклад +21, +19)

Примітка: наявність аномалій хромосом є однією зі змінних, які враховуються у системах розрахунку клінічного ризику (MIPSS-70+, Динамічна міжнародна система оцінки при мієлофіброзі (DIPSS-PLUS)).

Молекулярно-генетичні дослідження включають визначення мутацій в генах *JAK2 V617F, CALR* та *MPL.* Мутація *JAK2 V617F* реєструється приблизно у 60% пацієнтів, *CALR* – у 25–35%, *MPL* – 5–10%. Пацієнти з «тричі-негативним» статусом мають підвищений ризик розвитку ГМЛ. Мутація гену *CALR* типу 1 більш притаманна для пацієнтів з ПМФ, ніж мутація типу 2 та асоційована з більш сприятливим прогнозом, ніж інші мутації.

Таблиця 3.4.2 Частота та клінічне значення мутацій в генах при ПМФ*(NCCN, 2026) (7)

Гени	**Частота, %**	**Клінічне значення**
JAK2 M617F	60	проміжний прогноз та підвищений ризик тромбозу порівняно з пацієнтами з мутацією *CALR* типу 1
MPL W515L/K	7–10	проміжний прогноз та підвищений ризик тромбозу порівняно

		з пацієнтами з мутацією *CALR* типу 1
CALR • *CALR1* • *CALR2*	20–30	покращена ЗВ та низький ризик тромбозу порівняно з мутацією *JAK2* та «тричі-негативний» ПМФ. Покращена ЗВ порівняно з мутацією *CALR* типу *2*. Знижена ЗВ порівняно з мутацією *CALR* типу *2*.
ASXL1	15–35	високий ризик, асоційована з низкою ЗВ, виживаністю без лейкемій та виживаністю без лейкемій після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК)
EZH2	7–10	високий ризик асоційований з низькою ЗВ
RAS		несприятливий прогноз асоційований з низькою ЗВ
IDH1/2	5–6	високий ризик асоційований з низькою ЗВ без лейкемій та нижчою виживаністю без прогресування захворювання після ТГСК
SRSF2	6–14	високий ризик асоційований з низькою ЗВ, виживаністю без лейкемій
TP53	4–5	несприятливий прогноз асоційований зі збільшеним ризиком лейкемічної трансформації
U2AF1	7–10	несприятливий прогноз асоційований з низькою ЗВ після ТГСК *U2AF1 Q157* асоційовано з низькою ЗВ порівняно з мутацією *U2AF1 I34* або немутованим *U2AF1*
DNMT3A	8–12	невстановлений прогностичний ефект, проте асоційований з низькою ЗВ після ТГСК

Примітка: наявність мутацій є однією зі змінних, які враховуються у системах розрахунку клінічного ризику (MIPSS-70, MIPSS-70+, вторинний мієлофіброз відносно ПМФ та ЕТ - прогностична модель (MYSEC-PM)).

3.5 Хронічна нейтрофільна лейкемія

На час встановлення діагнозу хронічна нейтрофільна лейкемія (ХНЛ) аномалії хромосом спостерігаються у невеликій частині пацієнтів і більш часто на етапах захворювання за рахунок клонального прогресу захворювання.

Серед аномалій реєструються +8, +21, del(11q) та del(20q). Найчастіше описують аномалії del(7q), -17, тетраплоїдію хромосоми 21, + 7, +8 і +9, t(1;20), делеції хромосом Y, 6 і 15, add(15p).

Загальний мутаційний профіль ХНЛ досить схожий на хронічну мієломоноцитарну лейкемію, МДС/МПН з нейтрофілією та МДС/МПН некласифіковане іншим чином, за винятком реєстрації мутацій *CSF3R*, які частіше зустрічаються при ХНЛ (>60% при ХНЛ проти <20% при МДС/МПН з нейтрофілією).

Мутації, які пов’язані з клональним гематопоезом, є поширеними. Майже в усіх випадках спостерігається мутація в генах *ASXL1* (70–80%), *TET2* (10–20%) та/або *DNMT3A*

(5–20%). Інші часті мутації стосуються генів, що впливають на проліферативну активність (наприклад, *CSF3R*, *CBL*, *JAK2*, *NRAS*, *PTPN1*1), сплайсинг (наприклад, *SRSF2*, *U2AF1*, *U2AF2*, *SF3B1*, *ZRSR2*), фактори транскрипції (*CUX1*, *GATA2*, *RUNX1*), ферменти (*ETNK1*), епігенетичні регулятори (*SETBP1*, *EZH2*) та регулятори розходження хромосом (*STAG2)*. Випадки з наявністю мутації гена *ASXL1* описуються як прогностично несприятливі та враховуються як критерій оцінки в системі розрахунку групи клінічного ризику. Натомість у пацієнтів з мутацією стовбурової лінії *CSF3R* краща виживаність порівняно з пацієнтами, які мають соматичні мутації.

ХНЛ тісно, але не виключно, пов'язана із мутаціями *CSF3R*, які є ключовими діагностичними ознаками, проте не специфічними, тому що ці ж мутації реєструються при МДС/МПН з нейтрофілією. Виходячи з цього, рекомендується тестування на варіанти мутацій *CSF3R*, бажано в складі більш комплексної мієлоїдної панелі, для всіх пацієнтів із підозрою на ХНЛ.

МПН невизначені є рідкісним підтипом, що переважно включає пацієнтів, які не відповідають діагностичним критеріям конкретного підтипу МПН, або тих, у кого є ознаки, що перекриваються з ≥2 підтипами. Більшість пацієнтів мають позитивний результат на *JAK2 V617F*, *CALR* або інші мутації мієлоїдної лінійності (NCCN, 2026) (7).

3.6 Хронічна еозинофільна лейкемія

Для хронічної еозинофільної лейкемії (ХЕЛ) не виявлені специфічні аномалії хромосом. Однак, виконання каріотипування може бути важливим для виявлення клональності, демонструючи цитогенетичні зміни, що дозволяє диференціювати її від ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому (ГЕС). Описано різні кількісні та структурні аномалії хромосом, які також реєструються при інших МПН (наприклад, +8, -7, i(17q), del(13q) та del(20q), а також аномалії хромосоми 1, складні каріотипи). Додатково на етапі діагностики використовують аналіз FISH або ПЛР, для виключення наявності мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень з еозинофілією та перебудовами тирозинкіназ: гени *PDGFRA, PDGFRB, JAK2, FGFR1, FLT3* чи *ETV6::ABL1*. Через велику кількість генів-партнерів залучених до перебудов, аналіз FISH є більш ширшим, ніж молекулярно-генетичні дослідження.

Молекулярно-генетичні дослідження при ХЕЛ використовуються з метою встановлення клональності та виключення інших гематологічних новоутворень. Для виключення ГЕС виконують детекцію мутацій в генах *KIT p.D816V, JAK2 p.V617F, JAK2* екзон *13* та *STAT5B p.N642H*, які зустрічаються у 1–4% випадків з гіперезинофілією, мутації *STAT5B* – у 15% при ХЕЛ (NCCN, 2026) (7).

3.7 Ювенільна мієломоноцитарна лейкемія

Ювенільна мієломоноцитарна лейкемія (ЮММЛ) – мієлопроліферативне новоутворення, яке походить з гемопоетичних стовбурових клітин і виникає в ранньому дитячому віці. Діагноз ЮММЛ можна встановити шляхом поєднання клінічних, лабораторних та молекулярно-генетичних критеріїв.

Діагностичні критерії включають:

1) цитогенетичні методи: виключення перебудов гена *KMT2A* та моносомії 7 (реєструється в 25%);
2) молекулярно-генетичні методи: детекція мутацій в генах *PTPN11* (50%), *SOS* (10%), *KRAS* (<5%), *RAF* (<5%).

Генетичні аномалії при ЮММЛ відіграють важливу роль у стратифікації ризику та терапевтичних підходах, при цьому випадки, спричинені соматичними мутаціями за участю *PTPN11* та патогенними варіантами у стовбурових клітинах, пов'язаними з нейрофіброматозом типу 1, є найагресивнішими типами. Включення ЮММЛ у категорію МПН відображає його молВ групі В-клітинн и- екулярний патогенез та підкреслює фактичну відсутність проявів справжньої мієлодисплазії у цьому захворюванні (NCCN, 2021) (8).

4 Мієлоїдні/лімфоїдні новоутворення з еозинофілією і зливними генами тирозинкіназ

Мієлоїдні/лімфоїдні новоутворення з еозинофілією і зливними генами тирозинкіназ (МЛН-ТК) – мієлоїдні або лімфоїдні новоутворення із залученням генів, що кодують специфічні тирозинкінази, в яких домен кіназ активовано конститутивно, що призводить до дерегуляції промоторів проліферації і виживання. Ці захворювання *BCR::ABL1*-негативні давно відомі завдяки своїм характерним клініко-патологічним особливостям і чутливості до інгібіторів тирозинкіназ. Вони охоплюють широкий спектр гістологічних типів, включаючи МПН, МДС, МДС/МПН, ГМЛ та гострої лейкемії змішаної лінійності (ГЛЗЛ), а також гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ). Хоча еозинофілія є загальною та помітною ознакою, у деяких випадках вона може бути відсутня. У деяких випадках визначальні генетичні аномалії МЛН-ТК набуваються під час перебігу мієлоїдних новоутворень, таких як МДС або МДС/МПН, або на момент трансформації МПН.

При МЛН-ТК реєструються перебудови із залученням генів *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3*.

Діагностичний алгоритм включає:

1. FISH дослідження або ПЛР в ПК на детекцію аномалій із залученням *PDGFRA*;

2. підтверджуючий FISH (ПК чи КМ) при виявлені аномалій хромосом при каріотипуванні на точки розривів: 4q12 (*PDGFRA*), 5q31~33 (*PDGFRB)*, 8p11~12 (*FGFR1*), 9p24 (*JAK2*), 9q34 (*ABL1*), 13q12 (*FLT3*).
3. NGS мієлоїдна панель: *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* та/або *ZRSR2, TP53*

Окрім того, залучення перебудов цих генів також реєструють при наступних новоутвореннях:

1) перебудови *FGFR1* – t(8;9)(p11;q33) (~15%), t(6;8)(q27;p11) (~10%); (ХЕЛ, БФ-МПЗ, ГМЛ з еозинофілією, рідко Т-клітинна ГЛЛ);
2) *PDGFRB* (хронічна мієломоноцитарна лейкемія, МДС/МПН, ЮММЛ) – t(5;12)(q31~q33;p13) *ETV6::PDGFRB* або транслокації із залученням 5q31-33;
3) *FIP1L1* (МПЗ з еозинофілією, ГМЛ, В- і Т-клітинні ГЛЛ/лімфома, ЗЛГЛ);
4) *JAK2* (МПЗ з еозинофілією, МДС/МПН, ГЛЛ або ГМЛ) – t(8;9)(p22;p24.1), t(9;12)(p23;p13), t(9;22)(p24;q11);
5) *FLT3* або *ABL1* (периферична Т-клітинна лімфома або Т-лімфобластна лімфома) – t(9;12)(q34;p13.2) *ETV6::ABL1* (NCCN, 2026) (11).

5 Мієлодиспластичні новоутворення

Мієлодиспластичні новоутворення (МДС) – група новоутворень мієлоїдної клональної гемопатії з відносно неоднорідним спектром проявів. Діагностика та стратифікація захворювання базується на багатьох факторах, включаючи клінічні дані, морфологію ПК та КМ, проточну цитометрію, генетичні дослідження.

Підтипи МДС групуються як ті, що мають визначені генетичні аномалії, так і ті, що визначаються морфологічно.

Таблиця 5.1 **Класифікація МДС з визначеними генетичними аномаліями* (NCCN, 2026) (12)**

Нозологічна форма	Бласти	Цитогенетика	Мутації
МДС з низьким відсотком бластів та ізольованою делецією 5q (МДС-5q)	<5% КМ та <2% ПК	del(5q) або з однією додатковою аномалією (за виключенням -7/del(7q)	

МДС з низьким відсотком бластів та мутацією *SF3B1*** (МДС-*SF3B1*)		відсутність del(5q), -7 або складний каріотип	*SF3B1*
МДС з біалельною інактивацією *TP53* (МДС-*biTP53*)	<20% КМ та ПК	завжди складний	дві або більше мутацій гена *TP53* або одна мутація з доказом втрати кількості копій *TP53* чи втрата гетерозиготності без зміни кількості копій ДНК (cnLOH)

Примітки: * класифікація WHO, 2022 (1)
** визначення ≥15% кільцевих сидеробластів (КС) може замінити тест на наявність мутації *SF3B1*.

Наріжним каменем діагностики при МДС є клональні цитогенетичні аномалії при МДС, які *de novo* реєструються приблизно у 50% хворих, при вторинних – у 80%. Комбіноване використання проточної цитометрії та FISH показало, що більшість цитогенетично аномальних клітин міститься у фракції збагачених гемопоетичними стовбуровими клітинами.

Таблиця 5.2 **Групи цитогенетичного прогнозу при МДС (WPSS) (WHO, 2022) (1)**

Групи прогнозу	Аномалії хромосом
сприятлива	цитогенетично нормальний каріотип, -Y, del(5q), del(20q), дві аномалії включаючи del(5q)
проміжна	інші аномалії
несприятлива	>3 аномалій хромосом або аномалії хромосоми 7

Таблиця 5.3 **Групи цитогенетичного прогнозу при МДС* (NCCN, 2026) (12)**

Групи прогнозу	Аномалії хромосом
дуже сприятлива	-Y, del(11q)
сприятлива	Цитогенетично нормальний каріотип, del(5q), del(12p), del(20q), дві аномалії включаючи del(5q)
проміжна	del(7q), +8, +19, i(17q), будь-які інші самостійні або подвійні незалежні клони
несприятлива	-7, inv(3q/t(3;3)/del(3q), дві аномалії включаючи -7/del(7q), складні каріотипи: 3 аномалії
дуже несприятлива	складні каріотипи: >3 аномалій

Примітка: наявність аномалій хромосом є одним із показників, які враховуються в системах розрахунку клінічного ризику (міжнародна система прогностичної оцінки (IPSS, IPSS-R)).

МДС у дітей та підлітків – це клональне новоутворення гемопоетичної стовбурової клітини (до 18 років), яке призводить до неефективного гемопоезу, цитопеній і ризику прогресії в ГМЛ. Деякі цитогенетичні аномалії, такі як -7/del(7q) або складний каріотип пов'язані з ризиком прогресії в ГМЛ і типове лікування потребує трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, тоді як пацієнти з нормальним каріотипом або трисомією хромосоми 8 можуть проходити лікування за стандартними протоколами.

Окрім виявлення аномалій хромосом, при МДС можливо виконувати молекулярно-генетичні дослідження на детекцію соматичних мутацій в генах, що асоційовані з МДС та можуть бути клінічно корисними в контексті захворювання.

Таблиця 5.4**. Гени, що часто залучені до соматичних мутацій при МДС (NCCN, 2026) (12)**

Гени	Частота (%)	Клінічне значення
TET2	20-25	асоційований з нормальним каріотипом. Більш часто реєструється при хронічній мієломоноцитарній лейкемії (ХММЛ) (40-60%). Часто при клональному гемопоезі невизначеного потенціалу (КГНП) та клональна цитопенія невизначеного значення (КЦНЗ)
DNMT3A	12-18	більш часто при ГМЛ, зокрема мутація *R882*. Часто при КГНП та КЦНЗ
ASXL1	15-25	незалежно асоційований з несприятливим прогнозом при МДС та ХММЛ. Більш часто при ХММЛ (40-50%). Часто при КГНП та КЦНЗ
EZH2	5-10	незалежно асоційований з несприятливим прогнозом при МДС та МДС/МПН. Більш часто при ХММЛ (12%)
SF3B1	20-30	чітко асоційований з КС та більш часто з МДС-КС (80%). Незалежно асоційований з більш сприятливим прогнозом
SRSF2	10-15	більш часта при ХММЛ (40%) та асоційований з несприятливим прогнозом
U2AF1	8-12	асоційований із несприятливим прогнозом
ZRSR2	5-10	асоційований із несприятливим прогнозом
RUNX1	10-15	незалежно асоційований з несприятливим прогнозом при МДС
TP53	8-12	незалежно асоційований з несприятливим прогнозом. Більш часто реєструється з комплексним каріотипом (50%) та del(5q) (15-20%). Може передбачати резистентність або рецидив на терапії леналідомідом
STAG2	5-10	асоційований із несприятливим прогнозом
NRAS	5-10	асоційований із несприятливим прогнозом, особливо у пацієнтів з МДС з низьким ризиком. Більш часто при ХММЛ та ЮММЛ (~15%)
CBL	<5	більш часто при ХММЛ (10-20%) та ЮММЛ (15%)
NF1	<5	більш часто при ХММЛ (5-10%) та ЮММЛ (30%) і часто це

		гермінальна мутація (мутація зародкової лінії)

6 Гостра лейкемія

6.1 Гостра мієлоїдна лейкемія

Гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ) – гетерогенне новоутворення кровотворної тканини, в основі розвитку якого є злоякісна трансформація стовбурової кровотворної клітини: мульти-, бі- або уніпотентних мієлоїдних клітин-попередників мієлоїдної лінійності. Відповідно до нової класифікації WHO (2022) (1), на першому рівні розглядають захворювання, які класифіковані переважно на основі генетичних, геномних і молекулярних характеристик. Визначення клональних кількісних та структурних хромосомних аномалій на час встановлення діагнозу ГМЛ є важливим критерієм для діагностики та класифікації, які не залежать від морфологічних підтипів захворювання. Співставлення цитогенетичних та молекулярно-генетичних характеристик з особливостями клінічного перебігу захворювання відтворені в групах генетичного прогнозу перебігу захворювання, які використовуються для стратифікації клінічних груп ризику, що, своєю чергою, впливає на вибір стратегії лікування.

Описана певна залежність між віком та частотою реєстрації аномалій хромосом, а саме: частота та спектр виявлених кількісних та структурних перебудов, особливо несприятливого цитогенетичного прогнозу збільшується з віком пацієнтів. В свою чергу, пацієнти віком до 39 років, зазвичай демонструють вищу частоту реєстрації цитогенетично нормальних каріотипів у порівнянні зі старшими пацієнтами.

Для всіх випадків ГМЛ на час встановлення діагнозу, якщо не виявлено клональну аномалію за допомогою стандартного цитогенетичного дослідження, потрібно виконати FISH або ПЛР дослідження. Наводимо сучасні групи генетичного прогнозу перебігу ГМЛ.

Таблиця 6.1.1 **Групи генетичного прогнозу перебігу ГМЛ (NCCN, 2026) (13)**

Групи прогнозу	Цитогенетичні та молекулярні перебудови
сприятлива	t(8;21)(q22;q22.1) *RUNX1::RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22) *CBFB::MYH11* мутований ген *NPM1* без *FLT3* або з *FLT3-ITD* bZIP мутація в гені *CBFB*
проміжна	t(9;11)(p21.3;q23.3) *MLLT3::KMT2A* (раніше *MLL*) хромосомні аномалії, які некласифіковані як сприятливий або несприятливий прогноз мутації *NPM1* і *FLT3;* дикий тип *NPM1* без *FLT3* або з *FLT3*-ITD (без аномалій несприятливого прогнозу)
несприятлива/ дуже несприятлива	t(6;9)(p23;q34.1) *DEK::NUP214* t(v;11q23.3) *KMT2A* перебудови t(9;22)(q34.1;q11.2) *BCR::ABL1*

	t(8;16)(p11.2;p13.3) *KAT6A::CREBBP* inv(3)(q21.3q26.2) або t(3;3)(q21.3;q26.2) *GATA2::MECOM(EVI1*) t(3q26.2;v) *MECOM(EVI1)* перебудови -5 або del(5q); -7,-17/аномалії(17p) складний каріотип: ≥3 непов'язаних аномалій хромосом, за виключенням гіпердиплоїдних каріотипів з трисоміям трьох і більше хромосом і без структурних аномалій моносомальний каріотип: присутність двох і більше моносомій різних хромосом (за виключенням втрати статевих хромосом X або Y) або однієї аутосомної моносомії в комбінації з не менше однієї структурної аномалії (виключення CBF-ГМЛ) мутації *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1* та/або *ZRSR2*, *TP53*

6.1.1 Цитогенетичні та молекулярно-генетичні аномалії при гострій мієлоїдній лейкемії з мієлодисплазією

Окремою групою розглядаються генетичні аномалії в групі ГМЛ із ознаками мієлодисплазії (ГМЛ-МД). Цей тип ГМЛ визначається як новоутворення з ≥20% бластів, що проявляють мієлоїдний імунний фенотип і мають специфічні цитогенетичні та молекулярні аномалії, пов'язані з МДС, що виникає *de novo* або на тлі встановленого попередньо МДС або МДС/МПН. Генетичні особливості включають зміни: 1) цитогенетичні перебудови та 2) введення визначення на основі мутацій за набором із 8 генів більше 95% яких специфічно реєструються при ГМЛ, яка виникає після МДС або МДС/МПН. Для встановлення діагнозу ГМЛ-МД необхідна наявність однієї або кількох цитогенетичних чи молекулярних аномалій, зазначених у таблиці та/або історія МДС або МДС/МПН**.**

Таблиця 6.1.1.1 **Генетичні аномалії при ГМЛ-МД (NCCN, 2026) (13)**

Складні каріотипи: ≥3 аномалій хромосом
Незбалансовані аномалії: -7/del(7q)/del(7q) в результаті незбалансованої транслокації -5/del(5q)/del(5q) в результаті незбалансованої транслокації i(17q)/del(17p)/del(17p) в результаті незбалансованої транслокації -13/del(13q) del(17q) 11q- del(12p)/del(12p) в результаті незбалансованої транслокації idic(X)(q13)
Збалансовані аномалії: t(11;16)(q23.3;p13.3)

t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2) t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.2) t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2) t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)
Соматичні мутації: *ASXL, BCOR, EZH2,* S*F3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2*

6.2 Гостра лімфобластна лейкемія

ГЛЛ походить із аномальних В- або Т-лінійних клітин-попередників, і характеризується проліферацією незрілих лімфоїдних клітин в КМ, ПК, або інших органах. Фактори ризику розвитку ГЛЛ включають вік >70 років, вплив хіміотерапії (ХТ) або опромінення, генетичні захворювання (особливо синдром Дауна, нейрофіброматоз, синдром Кляйнфельтера, анемія Фанконі, синдром Швахман-Даймонд, синдром Блюма, атаксія телеангіаектазія). Аномалії хромосом у більшості випадків відносяться до В-клітинних ГЛЛ і часто вказують на специфічну природу, яка тісно пов'язана з гематологічними та прогностичними рисами. Для Т-клітинних ГЛЛ нормальний каріотип описаний у 50-70% випадків. Кількісні аномалії спостерігаються менш часто, ніж при В-клітинних ГЛЛ, за виключенням білятетраплоїдій, які присутні приблизно у 5% випадків.

При В-клітинних ГЛЛ у дитячому віці плоїдність аномальних клітин є встановленим прогностичним фактором. Висока гіпердиплоїдія (51-65 хромосом) без структурних аномалій, які відносяться до несприятливого прогнозу, має сприятливий прогноз. Білягаплоїдія (24-31 хромосом) зустрічається частіше при ГЛЛ у дітей та підлітків, а низька гіподиплоїдія (32-39 хромосом) - частіше реєструється у дорослих пацієнтів. Обидві кількісні аномалії хромосом мають надзвичайно несприятливий прогноз перебігу захворювання.

Таблиці 6.2.1 **Загальні хромосомні та молекулярні аномалії при ГЛЛ (NCCN, 2026) (14)**

Цитогенетичні дослідження	**Гени**	**Частота у дорослих**	**Частота у дітей**
		%	
Гіпердиплоїдія (51- 65) за рахунок +4, +6, +10, +14, +17, +18, +21 та +X	-	7	25
Гіподиплоїдія (<44) за рахунок -3, -7, -13, -15, -16 та -17	-	2	1
t(9;22)(q34;q11) (Ph+)	*BCR::ABL1*	25	2–4
t(12;21)(p13;q22)	*ETV6::RUNX1 (TEL-AML1)*	2	22
t(v;11q23) в т.ч. t(4;11) та інші	*KMT2A*	10	8

	перебудови		
t(1;19)(q23;p13)	*TCF::PBX1 (E2A::PBX1)*	3	6
t(5;14)(q31;q32)	*ILA::IGH*	<1	<1
t(8;14), t(2;8), t(8;22)	*c-MYC*	4	2
t(1;14)(p32;q11)	*TAL-1*[в]	12	7
t(10;14)(q24;q11)	*HOX11(TLX1)*	8	1
t(5;14)(q35;q32)	*HOX11L2*	1	3
t(11;14)(q11) в т.ч. (p13;q11), (p15;q11)	*TCRα* та *TCRδ*	20–25	10–20
BCR::ABL1-подібна/Ph-подібна[*]	різні	10-30	15
Вкл-ГЛЛ з *iAMP2*	*RUNX1*	-	2
Ранні Т-клітинні попередники	різні	2	2
Ikaros	*IKZF1*	25-35	12-17

Примітки: [*]*BCR::ABL1*-подібна/Ph-подібна В-ГЛЛ/лімфома з транслокаціями із залученням рецепторів тирозинкіназ або цитокінів.

6.2.1 В-клітинна гостра лімфобластна лейкемія

Результати генетичних досліджень показали, що при В-клітинна ГЛЛ частіше фіксують транслокації t(9;22)(q34;q11), t(12;21)(p13;q22), *iAMP*(21) та перебудови по смужці 11q23 (*KMT2A).* Однак, ці аномалії не виявляються одночасно в одному клоні. Якщо виявлена одна з цих аномалій, немає необхідності проводити дослідження на наявність інших.

Аналіз FISH та/або ЗТ-ПЛР може виконуватися послідовно. Частота важливих аномалій змінюється з віком пацієнтів і порядок дослідження може бути відповідним чином адаптованим:

1) від народження до 2 років (почергово) – 75–50% випадків *KMT2A*-перебудови на 11q23, t(12;21)(p13;q22) (*ETV6::RUNX1)*;

2) для пацієнтів педіатричного віку (1–24 роки) (почергово) – t(12;21)(p13;q22) (*ETV6::RUNX1)*, t(9;22)(q34;q11) (*BCR::ABL1), KMT2A*- перебудови на 11q23;

3) для дорослих пацієнтів (старше 25 років) (почергово) – t(9;22)(q34;q11) (*BCR::ABL1), KMT2A*- перебудови на 11q23, t(12;21)(*ETV6::RUNX1).*

Ампліфікація гена *RUNX1* вказує на *iAMP21*, а додаткові сигнали *RUNX1* локус 22q22 підтверджують гіпердиплоїдний каріотип.

У випадках, коли каріотипування неможливо провести або коли встановлено цитогенетично нормальний каріотип, а за допомогою FISH аналізу ідентифіковані додаткові сигнали *RUNX1*, проводять подальші тести на інтерфазних ядрах для доказу високої гіпердиплоїдії (51–65 хромосом). Цитогенетик має усвідомлювати різні механізми які можуть давати гіпердиплоїдний клон. У той час, як більшість гіпердиплоїдних клонів походять від однієї додаткової хромосоми в диплоїдній клітинній лінії, білягаплоїдний чи низько гіпердиплоїдний клон можуть подвоюватися і проявлятися як

гіпердиплоїдні/білятриплоїдні метафази. Прогноз для цих двох різновидів – різний. У таких випадках всі знахідки атипових гіпердиплоїдних/білятриплоїдних каріотипів з чотирма копіями хромосом, за винятком хромосоми 21 або статевих хромосом, потрібно досліджувати на наявність білягаплоїдних клонів.

*iAMP*21 виявляється, в основному, як п’ять або більше сигналів гена *RUNX1*, що відповідає трьом або більше додатковим копіям гену на одній аномальній хромосомі 21.

Транслокація t(4;11)(q21;q23) пов’язана із несприятливим прогнозом (клінічна група високого ризику). У випадках педіатричних ГЛЛ аномалії, які пов’язані з залученням гена *KMT2A*, потрібно виконувати FISH дослідження на аномалії цього гену, в зв’язку з тим, що у 50% випадків виявляється його аномальний сигнал.

В-лінійні ГЛЛ з транслокаціями із залученням тирозинкіназ або рецепторів цитокінів (*BCR::ABL1*-подібна ГЛЛ). Група включає транслокації із залученням інших тирозикіназ або транслокації фактора 2 цитокін-подібного рецептора (*CRLF2*) і нечасто з активацією рецептора еритропоетина (*EPOR)*. Транслокації за участі гена *CRLF2* часто пов’язані з мутаціями гена *JAK*, особливо у дітей з синдромом Дауна. Якщо є підозра на В-зрілоклітинну ГЛЛ/лімфому потрібно використовувати проби на аномалії із залученням гена *MYC* і *IGH::MYC* і якщо проби позитивні потрібно застосовувати FISH для виявлення аномалій генів *BCL2* та/або *BCL6, DUX4.*

У випадках виявлення аномалії гена *TCF3,* яку визначили за допомогою FISH, важливо диференціювати дві перебудови, а саме: t(17;19)(q22;p13) і t(1;19)(q23;p13), так як перша транслокація пов’язана з дуже несприятливим прогнозом перебігу захворювання.

Таблиця 6.2.1.1 **Групи генетичного прогнозу при В-ГЛЛ (дорослі хворі) (NCCN, 2026) (14)**

Групи прогнозу	Цитогенетичні та молекулярні перебудови
стандартна	гіпердиплоїдія (51–65) (випадки з +4, +10, +17 мають найсприятливіший результат) t(12;21)(p13;q22) *ETV6::RUNX1* t(1;19)(q23;p13) *TCF::PBX1* перебудови *DUX4* *PAX5 P80R* t(9;22)(q34;q11.2) без *IKZF1* plus та без попередньої ХМЛ
несприятлива	гіподиплоідія (<44 хромосом) низька гіподиплоідія (30-39 хромосом) білятриплоідія (60-78 хромосом) мутація гену *TP53* перебудови із залученням гену *KMT2A* (t(4;11) або інші) перебудови із залученням гену *IgH* перебудови із залученням гену *HLF*

	перебудови із залученням гену *ZNF384* перебудови із залученням гену *MEF2D* перебудови із залученням гену *MYC* *BCR::ABL1*-подібна ГЛЛ • *JAK-STAT (*мутації *CRLF2r, EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, SH2B3, IL7R, JAK 1/2/3)* • *ABL* клас (перебудови *ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR*) • інші (*NTRKr, FLT3r, LYNr, PTK2Br*) *PAX5alt* t(9;22)(q34;q11.2): *BCR::ABL1* з *IKF1* plus та/чи попередньою ХМЛ інтрахромосомна ампліфікація в хромосомі 21 (iAMP21) зміни в *IKZF1* комплексний каріотип (5 чи більше хромосомних аномалій)

Таблиця 6.2.1.2 **Групи генетичного прогнозу при В-ГЛЛ (діти і підлітки) (NCCN, 2026) (15)**

Групи прогнозу	Цитогенетичні та молекулярні перебудови
Педіатрична ГЛЛ	
сприятлива	висока гіпердиплоїдія (51-67 хромосом) (подвійна трисомія хромосом 4, 10 чи потрійна трисомія хромосом 4, 10 та 17 – належать до числа трисомій з найбільш сприятливим прогнозом) криптична t(12;21)(p13;q22) *ETV6::RUNX1* *DUX4* перебудови *NUTM1* перебудови
проміжна	*MEF2Dr, ZNF384r, PAX5alt, PAX5 p.P80R, ETV::RUNX1*-подібна, t(1;19) *TCF3::PBX1*
несприятлива	гіподиплоїдія (<44 хромосом) *KMT2A* перебудови (t(4;11) та інші аномалії *KMT2A* (11q23) t(9;22)(q34;q11.2); *BCR::ABL1* *BCR-ABL1*-подібна ГЛЛ • JAK-STAT (*CRLF2, EPOR, JAK1/2/3, TYK2* перебудови, мутації *SH2B3, IL7R, JAK1/2/3*) • ABL клас (перебудови *ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1)* • Інші перебудови: *NTRK, FLT3, LYN, PTK2B)* t(17;19) *TCF3::HLF* та t(17;18) *TCF4::HLF* *iAMP 21* зміни *IKZF1*

6.2.2 Т-клітинна гостра лімфобластна лейкемія

Для Т-клітинної гострої лімфобластної лейкемії (Т-клітинна ГЛЛ) оптимальним є проведення FISH досліджень, які можуть включати дослідження генів *TAL1, TAL2, TLX3,*

TLX1, KMT2A, BCL11B::TLX3, HOXA-дерегульований підтип (15-25% випадків): *HOXA::TBRB/TBRG, KMT2A – PICALM::MLLT10 і SET::NUP214, LMO1/23214.*

Молекулярно-генетичні дослідження використовують для визначення підгруп Т-клітинних ГЛЛ на основі аномальної експресії специфічних транскрипційних факторів. Незважаючи на детальну молекулярну характеристику захворювання (МКК, ВООЗ 2022), цитогенетичний аналіз залишається основою діагностики Т-ГЛЛ у багатьох країнах, оскільки каріотипування та FISH є відносно недорогими методами для отримання результатів, які є важливими для діагностики, прогнозу та вибору ХТ.

Приблизно 35% Т-клітинних ГЛЛ мають перебудови із залученням *TCR* локуса: ген *TCRβ* (7q34) або гену *TCRA/D* (14q11), аномалії генів *TLX3* та *TLX1* спостерігаються у 25% серед дорослих пацієнтів і у 5% - у дітей. У випадках, пов'язаних з Т-клітинними ГЛЛ, може бути корисним проводити додатково дослідження на фітогемаглютинін (ФГА)-стимульованих лімфоцитів ПК.

Найбільш часто реєструються транслокації, що асоційовані з аномальною експресією онкогенетичних транскрипційних факторів. В залежності від залученого онкогена, класифікують на молекулярні підгрупи (*BCL11B, TAL1/2, TLX1, TLX3, HOXA, LMO1/2, NKX2, SPI1, BHLH*).

Таблиця 6.2.2.1 **Молекулярно-генетичні аномалії при різних підтипах Т-клітинних ГЛЛ (16)**

Підтип	**Частота, %**	**Гени-партнери, інші перебудови**	**Спільні мутації**
BCL11B-активований	30% лейкемія з ранніх Т-клітинних попередників та ЗЛГЛ з Т-клітинною лінією, <5% ГМЛ	*BETA* (14q32 енхансер ампліфікації); *ARID1B, CCDC26/MYC; CDK6; STAB1; ETV6; ZEB2; RUNX1;*	*FLT3-ITD*; *WT1*
TAL1/2-R	30–40% (*TAL2* рідко); несприятливий прогноз	*TCRA/D; TCRB* (*TAL2*); 1p32 делеція (*STIL*); міжгенний олнонуклеотидний варіант	*CDKN2A, NOTCH1, PTEN, USP7*
TLX1-R	5–10% у дітей; ~ 30% у дорослих, сприятливий прогноз	*TCR*	*PHF6, DNM2, BCL11B, RB1, CDKN1B*
TLX3-R	20–25% у дітей <5% у дорослих, сприятливий прогноз	*TCR; BCL11B; CDK6*	*CDKN2A, NOTCH1, FBXW7, PTEN*
HOXA	15–25%	*HOXA::TCRB/TCRG; KMT2A-R; PICALM::MLLT10; SET::NUP214*	
LMO1/2-R	*LMO1*-R -5% *LMO2*-	*TCR*; криптичні (замасковані)	*CDKN2A,*

	R 10%	делеції; енхансер/промотор мутацій *LMO* комплексу з факторами bHLH; надзвичайно висока експресія *LMO*	*NOTCH1, FBXW7, PTEN, LEF1*
NKX2-R	<5% у дітей	*NKX2.1/NKX2.2/NKX2.5::TCR; BCL11B; CDK6*	*CDKN2A, NOTCH1 PHF6, LEF1, RPL10*
SPI1-R	<5%, у дітей дуже несприятливий прогноз	*STMN1; TCF7; BCL11B*	*NRAS, KRAS*
BHLH, інші	<2%	*TCRB::LYL1 TCR::BHLHB1*; висока експресія *LMO*	

У випадках Т-клітинних ГЛЛ також реєструються мутації в гені *NOTCH1* у 50–65% випадків та гені *FBXW7* – у 20%. В свою чергу відсутність мутацій в цих генах або наявність мутацій в гені *PTEN* (6-10%) та *T-/K-RAS* описані як ознаки несприятливого генетичного прогнозу.

Таблиця 6.2.2.2 **Цитогенетичні аномалії хромосом при Т-клітинних ГЛЛ (16)**

Каріотипування		**FISH**
Невипадкові первинні аномалії	t(9;22)(q34;q11) t(10;14)(q24;q11) або t(7;10)(q34;q11) t(v;14q11) inv або t(7)(q34;v) t(10;11)(p12;q14) t(v;11q23)	*BCR::ABL1* *TLX1** *TRA/D** *TRB** *PICALM::MLLID** *KMT2A*
Нормальний або неінформативний (включаючи аномальні каріотипи без невипадкових первинних аномалій)	неповний аналіз або помилка: запит на перезабір КМ або ПК	I етап дослідження *BCR::ABL1* *KMT2A***
	вторинні аномалії: del(6q), del(9p), del(12p), del(17p)	
	Неспецифічні аномалії плоїдності: гіподиплоїдія 44-45, гіпердиплоїдія 47-50, тетраплоїдія	II етап дослідження *TLX1,PICALM::MLLID,TLX3,* проби *ABL* класу*****
	неспецифічні структурні аномалії (точки поламок хромосом підтверджують варіант транслокації	III етап дослідження *MYC, TP53, TRAD, TRB, CDKN2A/B, STIL::TAL1*

Примітки: * підтвердження первинної аномалії хромосом (FISH за можливості завжди)
** FISH або інші інформативні методи
*** проби *ABL* класу: якщо присутні провокативні точки поламок хромосом або рефрактерність/рецидив (*ABL1, ABL2, PDGFR/CSF1R*)

6.3 Гостра лейкемія змішаної або невстановленої лінійності

Гостра лейкемія змішаної (ГЛЗЛ) або невстановленої лінійності (ГЛНЛ) об'єднані в одну групу (ГЛЗЛ/ГЛНЛ), так як їх клінічні та імунофенотипові риси тільки починають вивчатися і також вони мають спільні молекулярно-патогенетичні механізми. Група ГЛНЛ не класифікується як ГЛЛ, але для зручності використання рекомендацій була введена в цю групу. Загальні генетичні аномалії, що спостерігаються у змішаній за фенотипом гострої лейкемії, включають t(9;22)(q34;q11) та аномалії із залученням 11q23 (ген *KMT2A*), які повинні досліджуватися у зв'язку з дуже несприятливим прогнозом.

Наразі виділяють два підтипи ГЛНЛ:

1) ГЛНЛ з перебудовами *ZNF384* і виявляється у ~50% педіатричних В-/мієлоїдні ГЛНЛ із партнерами *TCF3, EP300, TAF15* і *CREBBP*. Перебудови *ZNF384* В/мієлоїдні та В-клітинні ГЛЛ мають подібні транскрипційні профілі, що підтверджує їх спільний континіум;
2) ГЛНЛ з перебудовами *BCL11B* мають більш гетерогенний імунофенотип і визначається як гостра недиференційована лейкемія (ГНЛ) і у ~20-30% визначається Т/мієлоїдний ГЛЗЛ (2).

7 Новоутворення зі зрілих В-клітин

Новоутворення зі зрілих В-клітин – це дуже гетерогенна група захворювання В-лімфатичної системи, що характеризуються різним клітинним походженням та широким спектром генетичних перебудов.

В свою чергу, для даної групи новоутворень каріотипування є факультативним методом досліджень, FISH – обов'язковим та молекулярно-генетичні методи – за потреби для певних нозологічних форм.

7.1 Хронічна лімфоцитарна лейкемія/лімфома з малих лімфоцитів (ХЛЛ/ЛМЛ)

Більше ніж у 80% випадків з ХЛЛ реєструються хромосомні аномалії, які визначаються за допомогою FISH методу та стратифікують пацієнтів на групи прогнозу. FISH використовується як рутинна діагностична процедура для цитогенетичної класифікації ХЛЛ, так як реєструється низький відсоток клітин з аномалією при застосуванні тільки диференційного забарвлення хромосом. Однак, аналіз хромосом корисний для цієї групи як прогностичний індикатор і для диференціальної діагностики ХЛЛ від лімфоми з клітин маргінальної зони (МАЛТ) або інших В-клітинних лімфом. Дослідження для t(11;14)(q13;q32) або точкам поламок гена *IGH* пропонується у всіх випадках з атиповою морфологією імунофенотипу характерного для ХЛЛ. Якщо виявлено перебудови гена *IGH*, додаткові проби потрібно використовувати для ідентифікації партнерів хромосом:

t(11;14)(q13;q32), t(14;18)(q32;q21), t(14;19)(q32;p13) задля виключення лімфоми з мантійних клітин.

Інформативними для оцінки прогнозу та/або визначення тактики терапії є наступні генетичні дослідження на час встановлення діагнозу та їх частоти.

Таблиця 7.1.1 **Прогностичне значення генетичних аномалій на час встановлення діагнозу ХЛЛ/ЛМЛ (NCCN, 2026) (17)**

Методи дослідження	**Аномалії**	**Прогноз**	**Частота, %**
CpG-каріотип**	складний каріотип (> 3 непов'язаних клональних аномалій хромосом)	несприятливий*, низька виживаність, скорочений час до прогресії на ХІТ	
	складний каріотип (> 5 непов'язаних клональних аномалій хромосом)	дуже несприятливий*, низька виживаність, скорочений час до прогресії на венотоклаксі	
FISH	del(13)(q14) *RB1, DLEU, D13S319/D13S25* як самостійна	сприятливий*	55
	+12	проміжний до почат-ку лікування (ПЛ)	10–20
	без аномалій	проміжний *	
	del(11)(q22) *ATM*	несприятливий, скорочений час до ПЛ	10–25
	del(17)(p13) *TP53*	несприятливий, скорочений час до ПЛ, гарна відповідь, але коротка безподій-на виживаність (БВ) та ЗВ	5–8
	del(6)(q21q24) *SEC63/MYB*		5
секвенування	*IGHV* мутовані: >2% мутацій або <98% гомологів з базовою послідовністю генів немутовані: ≤2% мутацій або >98% гомологів з базовою послідовністю генів	немутовані *IGHV* несприятливий, скорочений час до ПЛ та БВ	
	мутації *TP53* з del(17p)	несприятливий, низька ЗВ	4–37
	мутації *TP53* без del(17p)	більш сприятливий у порівнянні з del(17p)	

Примітки: * загальна виживаність на хіміоімунотерапії (ХІТ)
** CpG - мітоген CpG олігодезоксинуклеотид DSP30

Таблиця 7.1.2 **Основні та набуті мутації генів при ХЛЛ/ЛМЛ (NCCN, 2026) (17)**

Гени	Клінічне значення
ATM	скорочений час до ПЛ, БВ та ЗВ у порівнянні з диким типом
BIRC3	скорочений до ПЛ, БВ та ЗВ у порівнянні з диким типом
NOTCH1	скорочений час до ПЛ, БВ та ЗВ у порівнянні з мутаційним статусом IGHV та диким типом
SF3B1	скорочений час до ПЛ, БВ та ЗВ у порівнянні з диким типом

Таблиця 7.1.3 **Мутації генів, які пов'язані з резистентністю до таргетної терапії при ХЛЛ/ЛМЛ (NCCN, 2026) (17)**

Мутації генів	Клінічне значення
C481, L528, A428D, T474)	тирозинкіназа Брутона (BTK) C481та BTK A428D пов'язані з прогресією захворювання на cBTKi; BTKL528 або BTK T474 асоціюються з резистентністю до інгібіторів BTK
CARD11	асоціюються з резистентністю до інгібіторів BTK
PLCG2	
BCL2 (G101V, D103Y)	пов'язані з резистентністю до венетоклаксу

7.2 Лімфоїдні новоутворення. В-клітинні лімфоми

Для всіх лімфом краще досліджувати лімфатичні вузли чи інший придатний біопсійний матеріал методом каріотипування. Каріотипування та/або FISH аналіз можна використовувати як діагностичний тест додатково до даних імунофенотипування та морфології.

Цитогенетичні дослідження КМ або ПК неприйнятні доки морфологічно або імунофенотипово не буде доведено інфільтрацію злоякісними клітинами. Для FISH аналізу, можуть бути більш придатними мазки КМ, а не культура КМ, тому що вона дозволяє вибирати клітини за морфологією і зменшення кількості деградації клітин з поганою виживаністю (18).

Таблиця 7.2.1 **Генетичні перебудови, що рекомендовані для детекції при В-клітинних лімфомах (NCCN, 2026) (19)**

Методи дослідження	Спектр аномалій/ гени
8.1.1 Фолікулярна лімфома	
FISH	t(14;18)(q32;q21) *IGH::BCL2* del(1)(p36) *STAT6* t(6;14)(p25;q32) *IRF4::MUM1*

	перебудови із залученням *BCL6*
ПЛР	перебудови із залученням *BCL2* перебудови *Ig*
Секвенування	*CREBBP, EZH2, MAP2K1, TNFRSF14 STAT6*
8.1.2 Лімфома маргінальної зони	
8.1.2.1 Лімфома маргінальної зони шлунку (MALT-лімфома)/ нешлункова MALT-лімфома	
FISH	t(11;18)(q21;q21) BIRC3(API2)::MALT1 (за умови позитивного тесту на *Helicobacter pylori*) t(1;14)(q22;q32) *MUC1::IGH* t(3;14)(p14.1;q32) *FOXP1::IGH* t(11;14) для виключення лімфоми з мантійних клітин t(14;18)(q32;q21) *IGH::BCL2* для виключення фолікулярної лімфоми
ПЛР	перебудови *Ig* мутації *MYD88* для диференціації з макроглобулінемією Вальдестрема
8.1.2.2 Лімфома маргінальної зони нодальна (вузлова)	
FISH	перебудови із залученням *MALT1* t(11;18)(q21;q21) *BIRC3(API2)::MALT1* (за умови позитивного тесту на *Helicobacter pylor*i) t(1;14)(q22;q32) *MUC1::IGH* del(13q) del(7q) t(14;18)(q32;q21) *IGH::BCL2*
ПЛР	перебудови Ig мутації *MYD88* для диференціації з макроглобулінемією Вальдестрема мутації *CXCR4*
8.1.2.3 Лімфома маргінальної зони селезінки	
FISH	перебудови із залученням *MALT1* t(11;18)(q21;q21) *BIRC3(API2)::MALT1* (за умови позитивного тесту на *Helicobacter pylori*) t(11;14)(q13;q32) *IGH::CCND1* del(7q) t(14;18)(q32;q21) *IGH::BCL2*
ПЛР	перебудови Ig
Секвенування	мутації *MYD88, NOTCH2, KLF2, BRAF*
8.1.3 Дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (ДВВКЛ)	
FISH	перебудови із залученням MYC якщо *MYC* позитивний – детекція перебудов із залученням *BCL2, BCL6* t(6;14)(p25;q32) *IRF4::MUM1*
Секвенування	*BCL2, CD79B, FOXO1, KLHL6, MYD88, NOTCH1, SGK1, SOCS1, STAT3, STAT6, TP53*
8.1.4 ALK-позитивна великоклітинна В-клітинна лімфома	
Каріотипування/ FISH	t(2;17)(p23;q23) *CLTC::ALK*
8.1.5 Лімфома Беркіта	
FISH	t(8;14) *IGH::MYC* чи інші варіанти перебудови із залученням *MYC, BCL2, BCL6*

	За відсутності перебудов в гені *MYC* слід виконати детекцію перебудов із залученням 11q23–11q24, що служить для виявлення В-клітинної лімфоми високого ступеня злоякісності - 11q.
8.1.6 Лімфома з клітин мантійної зони	
FISH	t(11;14)(q13;q32) *IGH::CCND1* перебудови з *CCND2 чи CCND3*
Секвенування	*TP53, SOX11* чи *IGH*
8.1.7 Високозлоякісна В-клітинна лімфома	
FISH	*IGH::BCL2, BCL6, MYC* перебудов із залученням локусів 11q23-11q24
Секвенування	*BCL2, CREBBP, EZH2, KMT2D, MYC.*
8.1.8 Лімфобластна лімфома	
FISH	*MYC*, t(8;14), t(9;22)
ПЛР	*BCR::ABL1;* Перебудови *Ig*

Таблиця 7.2.2 **Клінічно значимі генні перебудови при ДВВКЛ* (NCCN, 2026) (19)**

Гени	**Діагностичне та клінічне значення**
ACTB, BCL2, BCL6, CARD11, CD79B, CREBBP, EZH2, KMT2D, MYC, MYD88, MEF2B, SOCS1	Діагностичне значення
BTK, CARD11, CD79B, MYD88	асоційовані з негермінально центровим (non-GCB) типом ДВВКЛ
NOTCH2	молекулярна підкласифікація BN2
EZH2, SMARCB1	лікувальне значення (інгібітори EZH2)
PLCG2	трансформація в синдром Ріхтера, ДВВКЛ, що виникає після лікованих ВТКі ХЛЛ/ЛМЛ
TP53	часто при ДВВКЛ асоційована з хронічним запаленням; мутація разом з перебудовами *MYC* осоціюється з несприятливим прогнозом
ID3, TCF3, SMARCA4, CCND3	більш часті для лімфоми Беркітта
B2M, CREBBP, EZH2, MYD88 L265P, SOCS1, TNFRSF14	типові для інших агресивних В-клітинних лімфом, окрім лімфоми Беркіта
KMT2D, TP53	частіше зустрічаються в темній зоні генної експресії великоклітинна В-клітинна лімфома (ВВКЛ) з перебудовами *MYC* та *BC2* або *BCL6* (лімфоми з подвійним ураженням)
JAK/STAT, MAPK/ERK, NOTCH1 чи NOTCH2	часті при плазмобластичній лімфомі
MYD88, CD79B, PDL1, PDL2	часті при інтраваскулярній ВВКЛ, первинній шкірній ДВВКЛ (leg type), первинна ВВКЛ імунопривілейованих локалізацій
IL4R, ITPKB, NFKBIE, SOCS1, STAT6, XPO1	характерні для первинної медіастинальної ВВКЛ
CD79B, CREBBP, KMT2D, MYD88, PIM1	часто при ДВВКЛ, без додаткової специфікації (NOS), але без змін при первинної медіастинальної В-великолітинної лімфоми
ATM, BIRC3, NSD2, UBR5	слугують для підтвердження діагнозу лімфоми з клітин мантійної зони

7.3 Плазмоклітинна мієлома

Плазмоклітинна або множинна мієлома (ММ) злоякісне новоутворення плазматичних клітин, які накопичуються в КМ, що призводять до деструкції та порушень строми. ММ частіше діагностують у віці 65-74 роки. Дослідження КМ на час встановлення діагнозу повинен включати FISH на плазматичних клітинах після аспірації КМ. Каріотипування не рекомендовано при підозрі на мієлодисплазії. Специфічні аномалії хромосом, які реєструються у пацієнтів з ММ включають транслокації, делеції або ампліфікації.

FISH рекомендована у першій лінії досліджень для ММ. Однак, якщо присутні більше ніж 30% плазматичних клітин, можливо проведення каріотипування.

FISH панель на КМ включає del(13q), del(17)(p13), t(4;14)(p16;q32) t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), ампліфікація 1q21, делеція 1p. За допомогою NGS виконується встановлення мутацій гену *TP53*.

Таблиця 7.3.1 **Групи цитогенетичного прогнозу при ММ* (NCCN, 2026) (20)**

Групи прогнозу	**Аномалії хромосом**
сприятлива	t(11;14)(q13;q32)
несприятлива	ампліфікація 1q21, делеція 1p, t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), del(17)(p13), del(13q), мутації гена *TP53*

Примітка: наявність аномалій хромосом є однією зі змінних, які враховуються у системах розрахунку клінічного ризику (переглянута міжнародна система стадіювання (R-ISS, R2-ISS), система стратифікація ризику Міжнародного товариства мієломи та міжнародної робочої групи з мієломи (IMS-IMWG)).

8 Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія

При Т-пролімфоцитарній лейкемії (Т-ПЛЛ) найбільш часто реєструють хромосомні аномалії із залученням хромосоми 14, а саме: inv(14)(q11q32) спостерігається у 80% пацієнтів. В результаті відбувається реаранжування локусу гена *TRA/D* з протоонкогеном *TCL1* на молекулярному рівні, що призводить до підвищеної експресії *TCL1*. Окрім цього, при Т-ПЛЛ також реєструються t(X;14)(q28;q11), аномалії хромосоми 8 із залученням онкогена *MYC*, del(12)(p13), del(13q), аномалії хромосом 6 та 17. Особливістю є висока частота реєстрації складних каріотипів. Кількість хромосомних аномалій негативно корелює з прогнозом.

Молекулярно-генетичні дослідження при Т-ПЛЛ включає детекції мутацій генів *JAK1, JAK3, STAT5B.*

Таблиця 8.1 **Генетичні аномалії при Т-клітинних лімфомах.**

Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія (NCCN, 2026) (21)

Методи дослідження	Цитогенетичні та молекулярні перебудови
Каріотипування/ FISH	inv(14)(q11q32), t(14;14)(q11;q32), t(X;14)(q28;q11), +8, t(8;8), idic(8)(p11) del(11)(q22) ATM (70%)
Молекулярно-генетичні	мутації в генах *JAK3* (негативний вплив на виживаність), *STAT5B*

9 Терміни складання звіту

1) Результати каріотипування на час встановлення діагнозу має високу пріоритетність, 95% випадків звітується протягом 7 календарних днів;

2) попередні результати, що підтверджують несприятливий прогноз чи мають зв'язок зі специфічною терапією (наприклад позитивні за Філадельфійською хромосомою) необхідно повідомити клініцисту як можна швидше;

3) швидке тестування за допомогою FISH/ПЛР 95% звітуються впродовж 2-3 робочих днів;

4) для звичайного аналізу зразків, 95% випадків звітуються протягом 14 календарного дня.

ВИСНОВКИ

1. Новоутворення кровотворної та лімфоїдної тканин відносяться до набутих генетичних захворювань і завжди пов’язані з кількісними та/або структурними аномаліями хромосом, генними мутаціями. Генетичні дослідження відіграють основну роль у визначенні походження трансформації нормальної кровотворної клітини в аномальну, що стало основою визначення клонального походження захворювань і є вагомими у диференційній діагностиці та оцінці прогнозу перебігу захворювань. Ці характеристики відіграють важливу роль у визначені клінічної групи ризику, що, у свою чергу, впливає на вибір стратегії лікування.

2. Класифікація групи мієлопроліферативних новоутворень (МПН) на початковому етапі грунтується на морфологічних критеріях, однак, для більш детальної верифікації необхідно застосовувати генетичні дослідження, як на момент встановлення діагнозу, так і на етапах оцінки ефективності терапії (хронічна фаза, фаза акселерації та бластна фаза), в тому числі і таргетної терапії на етапі оцінки генетичної відповіді.

10 Перелік рекомендованої літератури

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022 June; 36(7):1703-19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
2. Allagio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumors: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 June; 36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Borowitz M., Calvo K., 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. doi: 10.1182/blood.2022015850.
4. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical advisory committee. Blood. 2022; 140(11): 1229-1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
5. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. Institute for Biomedical Research of Salamanca 2025. Available from: https://atlasgeneticsoncology.org (last accessed: 15.10.2025).
6. McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Basel: Karger AG;2020.163 p.
7. NCCN Myeloprolipherative neoplasms NCCN Evidence Blocks. Version 2, 2026 – June 16, 2026. Gerds AT., Gotilib J., Abdelmessieh P., et al. 128 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn_blocks.pdf.
8. Wintering A, Dvorac C, Stieglitz E, Loh M. Juvenile myelomonocytic leukemia in the molecular era: a clinician's guide to diagnosis, risk stratification, and treatment. Blood Adv. 2021;5(22):4783-4793. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005117.
9. NCCN Chronic Myeloid Leukemia NCCN Evidence Blocks. Version 1, 2026 – July 16, 2025. Shah N., Bhatia R., Altman J., et al. 106 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml_blocks.pdf.

10. Apperley JF., Milojkovic D., Cross N. et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025; 39: 1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w.
11. NCCN Myeloid/Lymphoid Neoplasia with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions NCCN Evidence Blocks. Version 1, 2026 – March 13, 2026. Gerds AT., Gotilib J., Abdelmessieh P., et al. 53 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mlne_blocks.pdf.
12. NCCN Myelodysplastic Syndromes NCCN Evidence Blocks. Version 3, 2026 – January 12, 2026. Greenberg PL., Stone RM., Abaza Y., et al. 128 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds_blocks.pdf.
13. NCCN Acute Myeloid Leukemia NCCN Evidence Blocks. Version 3, 2026 – November 24, 2025. Pollyea DA., Altman JK., Assi R., et al. 210 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf.
14. NCCN Acute Lymphoblastic Leukemia NCCN Evidence Blocks. Version 1, 2026 – April 8, 2026. Shah B., Mattison R., Abboud R., et al. 174 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all_blocks.pdf.
15. NCCN Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia NCCN Evidence Blocks. Version 1, 2026 – August 11, 2025. Inaba H., Teachey D., Annesley C., et al. 172 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all_blocks.pdf.
16. Bie J., Quessada J., Tueur G., et al. Cytogenetics in the management of T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): Guidelines from the group Francophone de cytogenetique hematologique (GFCH). Current research in translation medicine. 2023. 71(4): 103411. doi:10.1016/j.retram.2023.103431.
17. NCCN Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma NCCN Evidence Blocks. Version 2, 2026 – January 22, 2026. Wierda WG., Brown J., Abramson SJ., et al. 118 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll_blocks.pdf.
18. Eyre TA., Cwynarski K., Amore F., et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2025. 36(11): 1236-1284. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014.
19. NCCN B-Cell Lymphomas NCCN Evidence Blocks version 4.2026 – June 12, 2026. Zelenetz A., Gordon L., Abramson J., et al. 377 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf.
20. NCCN Multiple myeloma NCCN Evidence Blocks version 5.2026 – January 9, 2026. Kumar S., Callander N., Adekola K., et al. 143 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma_blocks.pdf.

21. NCCN T-Cell Lymphomas NCCN Evidence Blocks version 2.2026 – February 13, 2026. Horwitz S., Ansell S., Ai W., et al. 220 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell_blocks.pdf.