

С.А. Литвин<https://orcid.org/0009-0001-1559-4839>**Л.М. Ковалевська**<https://orcid.org/0000-0002-7550-9392>

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ЛІМФОЛЕЙКОЗУ

Однією з ключових проблем сучасної гематології є своєчасна та високоточна діагностика лімфопроліферативних захворювань. Серед лейкозів найпоширенішим є хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ), який зазвичай зустрічається серед пацієнтів старшого віку та має дуже варіабельний перебіг пухлинного процесу. Специфічні генетичні та епігенетичні зміни призводять до порушень регуляції проліферації та апоптозу у В-клітинах при ХЛЛ. Клінічна гетерогенність ХЛЛ, а також майже безсимптомний в більшості випадків перебіг ускладнює діагностику на ранніх стадіях захворювання. У зв'язку з цим, особливого значення набуває комплексний підхід до діагностики цієї нозологічної форми раку, що включає морфологічний аналіз клітин крові, їх імунофенотипування та молекулярно-генетичні дослідження, що дозволяє своєчасно ідентифікувати патологічний клон В-лімфоцитів і визначити прогностично важливі характеристики перебігу захворювання.

Ключові слова: хронічний лімфолейкоз, В-лімфоцити, прогностичні фактори.

Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) — це лімфопроліферативне захворювання, що характеризується накопиченням зрілих моноклональних, але дисфункціональних В-клітин. Первинними осередками цього захворювання є периферична кров, селезінка, лімфатичні вузли та кістковий мозок. Ідентичною до ХЛЛ (патологічно та імунофенотипово) є лімфома з малих лімфоцитів (ЛМЛ). Спільним у цих патологічних станів є походження з В-клітинних лімфоцитів, але основна різниця полягає у місці локалізації аномальних клітин. Зазвичай початкова лейкоемічна фаза являє собою ХЛЛ, коли клітини присутні у крові хворих. Зрештою, ця хвороба прогресує до фази лімфоми, що являє собою ЛМЛ, коли клітини знаходяться в лімфатичних вузлах. Тобто термін ЛМЛ використовується для позначення лімфопроліферативного процесу, обмеженого лише лімфатичними вузлами. Проте, злоякісно трансформовані В-лімфоцити присутні і в периферичній крові, і в кістковому мозку, і в лімфатичних вузлах, тому ці назви вживають поруч — ХЛЛ/ЛМЛ [1].

ХЛЛ становить близько 32% усіх випадків лейкозів. Щорічна захворюваність у США складає приблизно 4,9 на 100 тис. осіб. Менше 1% випадків реєструється у пацієнтів віком до 20 років, 9% —

у віці 35–54 років, а пік захворюваності спостерігається серед осіб віком 65–74 років (33% випадків). Медіанний вік діагностики — 70 років. Чоловіки хворіють частіше — 6,4 випадків на 100 тис. осіб (проти 3,4 у жінок), проте у жінок хвороба може мати більш агресивний перебіг. Рівень захворюваності на ХЛЛ варіює залежно від раси, так, зокрема, серед білих американців він становить 8,0 на 100 тис., а серед афроамериканців — 3,9. Японці і китайці хворіють набагато рідше — 0,1–0,2 на 100 тис., причому люди японського походження, які проживають у США, не показують підвищеного ризику, що свідчить про значну роль генетичних факторів. Глобальна стандартизована за віком захворюваність на ХЛЛ складає 1,28 на 100 тис. осіб і зростає приблизно на 0,5% щорічно [2]. Частота нових випадків ХЛЛ зростає з віком: від поодиноких значень у молодших вікових групах (0% до 20 років, 0,2% — 20–34 роки, 1,6% — 35–44 роки, 7,2% — 45–54 роки) до 21,8% у осіб віком 55–64 роки. Найчастіше ХЛЛ виявляють у віці 65–74 роки (32,9%). Після цього спостерігається спад захворюваності: 25% у віковій групі 75–84 роки та 11,3% — у групі понад 84 роки (рис. 1).

Захворюваність на ХЛЛ в Україні, за різними оцінками, становить від 2,5 до 4,5 випадків на 100

Ц и т у в а н н я: Литвин С.А., Ковалевська Л.М. Сучасні підходи до діагностики та прогнозування перебігу хронічного лімфолейкозу. Онкологія. 2025. 27, № 3. С. 172–181. <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.03.172>

© РН “Akademperiodyka” of the NAS of Ukraine, 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

тис. населення щороку серед людей до 60 років. У віковій групі старше 60 років цей показник зростає до приблизно 20 випадків на 100 тис. осіб на рік. Чоловіки хворіють удвічі частіше, ніж жінки. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2020 р. було виявлено 1045 нових підтверджених випадків ХЛЛ (582 у чоловіків та 463 у жінок). Загальний показник захворюваності становив 2,71 випадку на 100 тис. населення. На початку 2020 р. на онкологічному обліку перебували 10169 пацієнтів із діагнозом ХЛЛ [4].

ГІСТОПАТОЛОГІЯ ХЛЛ

Першою та найважливішою лабораторною аномалією, що виявляється при ХЛЛ, є лімфоцитоз у периферичній крові та кістковому мозку хворих. У мазках периферичної крові пацієнтів ідентифікуються лейкоемічні клітини, які є малими зрілими лімфоцитами з темно-забарвленим ядром, конденсованим хроматином та нерозрізненими ядерцями з вузьким обідком базофільної цитоплазми. Окрім того, у препаратах спостерігаються розмиті “кошикові” клітини, які є більш крихкими ніж нормальні лімфоцити та руйнуються під час розподілу на предметному склі [5].

ХЛЛ діагностується у випадках, коли кількість В-клітин перевищує $5-10 \times 10^6/\text{мл}$, а також реєструються гістоморфологічні ознаки та імунофенотипи, характерні для цієї онкопатології за відсутності субстратних клітин в периферичній крові, при цьому, у пацієнтів одночасно не виявляються очагові або дифузні інфільтрати з лімфоїдних клітин в кістковому мозку [1–6].

Ще донедавна встановлення діагнозу на ХЛЛ базувалося на системі оцінювання Матутеса (MSS), в основі якої лежить визначення методом проточної цитометрії CD5, CD23, FMC7, CD22/CD79b та легких ланцюгів імуноглобулінів. Характерні особливості фенотипу ХЛЛ включають низький рівень імуноглобулінів (найчастіше IgM, але іноді IgM та IgD) [7]. Що стосується імуноглобулінів легкого ланцюга, то при ХЛЛ на лімфоцитах спостерігається лише один тип легкого ланцюга, що свідчить про їх моноклональність. Однак, у деяких випадках зустрічається біклональний ХЛЛ, який характеризується наявністю експресії обох легких ланцюгів імуноглобулінів або різними рівнями експресії інших імунофенотипових антигенів. Сьогодні активно використовують ширшу панель оцінювання, яка доповнена маркерами CD19/CD20 (їхнім співвідношенням), CD200 та CD43 для оптимізації диференційної діагностики. Показано, що CD19 і CD20 загалом експресуються при типовому ХЛЛ, атипovому ХЛЛ та мантийноклітинній лімфомі (МКЛ), однак їх відносна експресія (співвідношення CD19/CD20) дозволяє краще розрізняти ці нозології, оскільки для ХЛЛ характерний вищий рівень CD19 порівняно

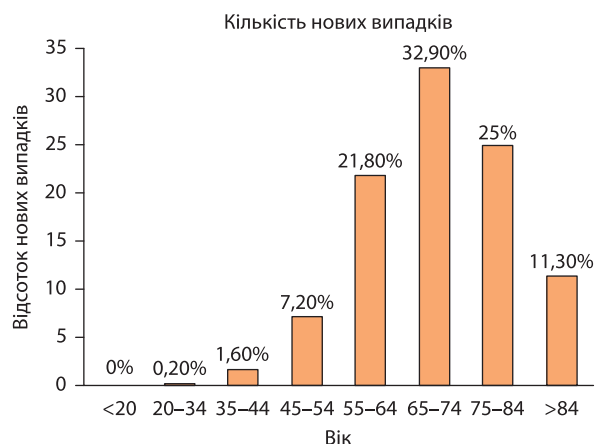


Рис. 1. Гістограма частоти діагностування ХЛЛ в залежності від віку хворих

з CD20 [8]. SmIg, CD22, CD79b та FMC7 додатково деталізують імунофенотипічний профіль, тоді як CD43 та CD200 демонструють особливу діагностичну цінність: CD43 інтенсивно експресується при типовому ХЛЛ/ЛМЛ і значно рідше — при лімфомі В-лімфоцитів з мантийної зони, тоді як CD200 є високо експресованим у типовому та більшості випадків атипovого ХЛЛ і переважно негативним при лімфомі В-лімфоцитів з мантийної зони [8, 9]. Атипovий ХЛЛ відрізняється від типового ХЛЛ зниженою або відсутньою експресією CD5 та CD23, більш агресивною клінічною поведінкою та вищою частотою несприятливих біологічних ознак, таких як трисомія 12, немутований ген варіабельної області важкого ланцюга імуноглобулінів (*IGHV*) та експресія антигену CD38 [10]. Також в якості маркерів перебігу пухлинного процесу можуть використовуватись CD150 та CD180. Лігування CD180 сприяє активації, проліферації та виживанню В-клітин через сигнальний шлях АКТ [11]. При ХЛЛ це може сприяти прогресуванню захворювання, зменшуючи апоптоз. Експресія CD180 також пов'язана з CD150 — трансмембранним білком, який часто надмірно експресується на злоякісних В-клітинах, включаючи ті, що знаходяться при ХЛЛ. Хворі з ХЛЛ чиї В-клітини експресують CD150, як правило, мають кращі показники виживання. Важливо, що коекспресія CD150 та CD180 (а не CD180 окремо) супроводжується пригніченням сигнальних шляхів АКТ та MAPK, знижуючи виживання В-клітин та обумовлюючи більш сприятливий прогноз при ХЛЛ [12]. Визначення експресії CD81 включають до діагностичного алгоритму визначення ХЛЛ, оскільки він є ключовим маркером диференціації ХЛЛ від інших лімфопроліферативних захворювань, особливо у випадках, коли клінічні та морфологічні ознаки є суперечливими. В клітинах ХЛЛ збільшена експресія антигену CD81, що робить його надійним маркером для підтвердження діагнозу [13]. Комбінована панель, яка включає CD19, CD20,

CD5, CD23, CD79b, FMC7, SmIg, CD22, CD43, CD81, CD150, CD180, CD200 та співвідношення CD19/CD20, є перспективним імунофенотипічним підходом для більш точної диференціальної діагностики типового ХЛЛ/ЛМЛ [8, 9].

Для виявлення хромосомних аномалій у пацієнтів з ХЛЛ використовують високочутливий тест флуоресцентної гібридизації *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Цитогенетична оцінка мазка периферичної крові за допомогою FISH на наявність делеції 17p, 11q, 13q і трисомії 12 є рутинним підходом до диференціальної діагностики ХЛЛ. Хоча всі пацієнти з симптоматичним ХЛЛ/ЛМЛ на пізній стадії лікуються однаково, пацієнти з делецією 17p або делецією 11q потребують особливої уваги [14].

Асоційована з ХЛЛ делеція 17p призводить до мутацій *TP53*. Ландшафт мутацій *TP53* включає поодинокі мутації, які виявляють 77% пацієнтів, делеції 17p, що діагностують 51% випадків, окрім того 66,5% хворих на ХЛЛ мають багатфакторний дефект *TP53*, що визначається як дві або більше мутацій та делеція 17p. З ідентифікованих мутацій 69,8% є місенс-мутаціями, мутації зі зсувом рамки зчитування складають 13,4%, нонсенс-мутації — 7,2% та мутації в сайтах сплайсингу — 6,9%. Більшість з зазначених мутацій (89,5%) локалізовані всередині ДНК-зв'язуючого домену [15]. *TP53* — це ген-супресор росту пухлин, розташований на короткому плечі хромосоми 17. Активація гена *TP53* “дикого типу” в нормі відбувається у відповідь на пошкодження ДНК та/або на дію інших стресорних факторів, таких як гіпоксія, опромінення, тощо, що, як правило, призводить до арешту клітинного циклу у фазі G0 та/або апоптозу клітин [16].

Хромосома 11q містить ген атаксії-телеангіектазії (*ATM*). Кіназа АТМ відповідає за затримку прогресування клітинного циклу за наявності пошкодження ДНК, дозволяючи клітині відновити пошкодження. Кіназа АТМ фосфорилує білок *TP53*, внаслідок чого і відбувається зупинка клітинного циклу та/або індукція апоптозу клітин з пошкодженнями в ДНК. За відсутності кінази АТМ при делеції 11q фосфорилування *TP53* не відбувається, а отже, втрачається здатність до зупинки клітинного циклу внаслідок пошкодження ДНК [14].

Охарактеризувати генний ландшафт ХЛЛ дозволило секвенування всього генома. На додаток до вище описаних хромосомних аберацій, загалом було виявлено 44 рецидивномутованих гени, серед них *NOTCH1*, *MYD88*, *TP53*, *ATM*, *SF3B1*, *FBXW7*, *POT1*, *CHD2*, *RPS15*, *IKZF3*, *ZNF292*, *ZMYM3*, *ARID1A* та *PTPN11*, та 11 рецидивно соматичних варіацій кількості копій [17]. Ці аналізи сукупно ідентифікують процесинг та синтез РНК, активність протеїна MYC та сигналінг мітоген-

активованої протеїнкінази (МАРК) як ключові шляхи, що беруть участь у розвитку ХЛЛ [18].

Важливо відмітити, що делеції 17p та 11q, а також інактивуючі соматичні мутації в *TP53* та *ATM* з високою частотою зустрічаються у пацієнтів із резистентністю до хіміотерапії. Мутації в енхансері, розташованому на хромосомі 9p13, можуть зменшувати експресію специфічного для В-клітин транскрипційного фактора PAX5 [15].

Останніми роками активно досліджується епігеном ХЛЛ. Встановлено, що характерною ознакою цієї нозологічної форми раку є загальна гіпометильованість геному на тлі локальної гіперметильованості промоторів генів-супресорів пухлин. Зафіксовані зміни епігенетичного статусу при ХЛЛ, стосуються впершу чергу генів, які пов'язані з апоптозом (*DAPK1*, *BCL2L11*, *SFRP1*), клітинним циклом (*CDKN2A/p16*, *CDKN1A/p21*) та сигнальними шляхами (*WNT*, *NOTCH*, *NF-κB*). Зокрема, гіперметильовання промотору гену *DAPK1* виявляється у 15–20% пацієнтів і корелює з агресивним перебігом пухлинного процесу [19].

Відомо, що у більшості випадків ХЛЛ передують моноклональний В-клітинний лімфоцитоз (МВЛ), що характеризується пригніченням проліферації клітин і визначається при менш ніж 5×10^4 – 2×10^6 клітин у 1 мл крові, при цьому не спостерігають гіпертрофію лімфатичних вузлів та селезінки. Клітини МВЛ не тільки імунофенотипово подібні до клітин ХЛЛ, а також мають схожі хромосомні аберації. МВЛ діагностується у 5% людей похилого віку та асоціюється з ризиком розвитку ХЛЛ, який становить приблизно 1% на рік [2].

Порушення імунної регуляції, що виникають у процесі старіння, можуть сприяти появі МВЛ, зокрема через клональну проліферацію Т-лімфоцитів, які одночасно експресують CD4 та CD8 маркери. Прогресування МВЛ у ХЛЛ пов'язують з мутацією *IGHV*. Для обох станів характерна внутрішньоклональна гетерогенність, зазвичай обмежена однією або двома мутаціями *IGHV*, які можуть використовуватися як потенційний предиктивний маркер ризику розвитку МВЛ та ХЛЛ під впливом зовнішніх факторів [9].

Трансформація ХЛЛ в агресивну лімфому, відому як синдром Ріхтера, варіює від 2 до 7% випадків. Найпоширенішим патологічним фенотипом на момент трансформації є дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома (ДВБКЛ), тоді як у невеликій кількості випадків трансформована фаза асоціюється з патологічною картиною лімфоми Ходжкіна. Порушення функціонування *TP53* та активація *MYC* виступають подвійними факторами, що сприяють трансформації клітин ДВБКЛ. Для виявлення пацієнтів з ХЛЛ з високим ризиком трансформації ДВБКЛ на сьогодні використовують два біомаркери (мутації *NOTCH1* та підгрупи 8 імуноглобуліну VH CDR3) [28].

За наявності клінічних ознак, що вказують на синдром Ріхтера, для діагностики трансформації та вибору місця біопсії застосовують гібридний метод візуалізації, який поєднує позитронно-емісійну томографію з комп'ютерною томографією для отримання інформації щодо функціонального стану та анатомічних особливостей хворих. Синдром Ріхтера, який не має клонального зв'язку з ХЛЛ, за біологією пухлинної клітини та клінічною симптоматикою відрізняється від такого, що має клональний зв'язок з ХЛЛ. Останній слід розглядати, а, ймовірно, і лікувати як *de novo* ДВБКЛ, що виникає на тлі ХЛЛ [29].

ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ХЛЛ

За характером перебігу ХЛЛ можна розділити на два підтипи, які відрізняються за швидкістю прогресування: індолентний та агресивний.

Індолентний ХЛЛ має повільний розвиток, не потребує негайного лікування та залишається стабільним протягом багатьох років. У крові пацієнтів з індолентною формою ХЛЛ визначається підвищена кількість лімфоцитів при нормальній концентрації еритроцитів, тромбоцитів та нейтрофілів. Окрім того, для цієї форми ХЛЛ характерними є наявність делеції 13q14; низька експресія протеїнкінази 70, пов'язаної з дзета-ланцюгом (ZAP-70); мутації гену *IGHV* [30].

Агресивна форма ХЛЛ потребує специфічного лікування та характеризується надмірним накопиченням злویкісних лімфоцитів у крові та кістковому мозку хворих. Наслідком накопичення великої кількості злویкісних лімфоцитів є зменшення проліферації функціональних клітин крові, включаючи еритроцити, тромбоцити та нейтрофіли, що призводить до анемії, тромбоцитопенії або нейтропенії, відповідно [31].

У хворих з агресивною формою ХЛЛ можуть діагностувати лімфаденопатію, спленомегалію та гіпогаммаглобулінемію. Низькі концентрації

імуноглобулінів та нейтрофілів часто є причиною рецидивуючих інфекцій у хворих на ХЛЛ. Збільшені лімфатичні вузли можуть здавлювати сусідні структури та органи, що призводить до їх дисфункції. На відміну від індолентної форми ХЛЛ, агресивна форма цієї хвороби характеризується високим рівнем експресії ZAP-70 та відсутністю мутацій *IGHV* [30].

Зазначена гетерогенність перебігу хвороби ускладнює прогнозування ХЛЛ, та вказує на необхідність створення прогностичних моделей, які можуть передбачати перебіг захворювання, та оцінювати ефективність лікування.

На сьогодні стадіювання ХЛЛ та планування тактики лікування хворих здійснюється з використанням системи стадіювання за Раєм (Rai) і Біне (Binet), розробленої наприкінці 1970-х – початку 1980-х років. В той же час остаточно доведено, що застосування такого підходу в рутинній практиці не завжди дозволяє з високою точністю прогнозувати перебіг ХЛЛ на засадах персоніфікованого лікування. Зазначена гетерогенність перебігу хвороби ускладнює прогнозування ХЛЛ, та вказує на необхідність створення прогностичних моделей, які можуть передбачати перебіг захворювання та оцінювати ефективність лікування [4].

На сьогодні прогностичні маркери ХЛЛ можна розділити на 3 групи: класичні прогностичні маркери, інноваційні прогностичні маркери та потенційні фактори, які можуть становити інтерес (рис. 2).

Класичні прогностичні фактори. Модифікована система стадіювання за Раєм (Kanti R. Rai), яка найчастіше використовується в сучасній практиці, передбачає оцінку трьох рівнів ризику замість п'яти у початковій класифікації. До низького ризику належать пацієнти з лімфоцитозом і наявністю лейкоемічних клітин у крові чи кістковому мозку (раніше відповідало стадії Rai 0). Середній ризик визначають у випадках, коли лімфоцитоз

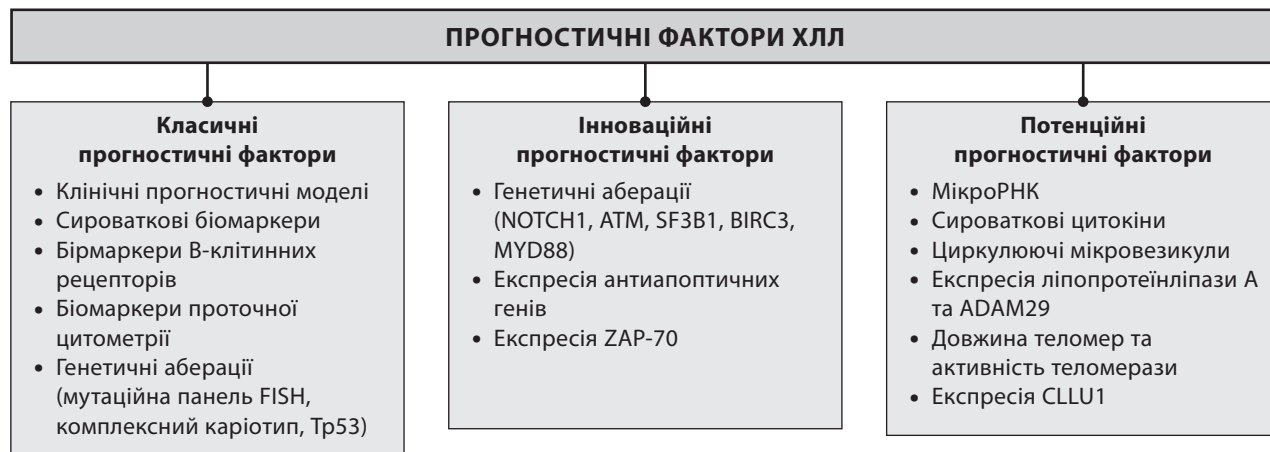


Рис. 2. Прогностичні фактори ХЛЛ адаптовано з [27]

поєднується зі збільшенням лімфатичних вузлів, спленомегалією або гепатомегалією (раніше — стадія Rai I–II). Високий ризик асоціюється наявністю анемії (гемоглобін нижче 11 г/дл) або тромбоцитопенії (менше $100 \times 10^9/\text{л}$), що раніше відповідало стадіям Rai III–IV [25].

Система Біне (Jacques-Louis Binet) базується на врахуванні кількості уражених анатомічних ділянок, визначених за наявністю збільшених лімфатичних вузлів або органомегалії, а також на показниках вмісту гемоглобіну та тромбоцитів. Вона розрізняє три клінічні стадії: стадію А — ураження до двох ділянок при нормальних рівнях гемоглобіну та тромбоцитів, стадію В — ураження трьох і більше ділянок при тих самих показниках крові та стадію С — за наявності анемії або тромбоцитопенії, незалежно від кількості уражених ділянок [26].

До класичних прогностичних факторів також відносять біохімічні маркери сироватки крові та час подвоєння лімфоцитів (ЧПЛ) у периферичній крові. Прогностичне значення ЧПЛ було показано понад 52 роки тому Е. Montserrat [32], а згодом підтверджено дослідженнями S. Molica et al. [33], які показали, що ЧПЛ ≤ 12 міс. асоціюється з несприятливим прогнозом, тоді як триваліший ЧПЛ (> 12 міс.) свідчить про більш повільне прогресування ХЛЛ та триваліший період виживання хворих. Згідно з сучасними рекомендаціями Міжнародного симпозиуму з хронічного лімфолейкозу, швидке підвищення лімфоцитозу ($> 50\%$ за два місяці) або ЧПЛ до 6 міс. розглядаються як критерії, що вказують на необхідність проведення терапії [32, 33].

Продемонстрована доцільність використання Бета-2 мікроглобуліну ($\beta 2\text{М}$) і тимідинкінази (ТК) в якості прогностичних маркерів при ХЛЛ. Бета-2 мікроглобулін є компонентом комплексу системи лейкоцитарних антигенів (HLA) класу I на ядерних клітинах. Наявність низького рівня ($< 3,5$ мг/л) сироваткового $\beta 2\text{М}$ асоціюється зі сприятливим перебігом ХЛЛ, ремісією хвороби та високими показниками виживаності хворих, що отримували хіміоімунотерапією на основі флударабіну. Поряд з цим, доведено, що показники $\beta 2\text{М}$ можуть бути використані для моніторингу перебігу ХЛЛ та оцінки визначення рецидиву захворювання [34].

Ще одним сироватковим маркером є ТК — внутрішньоклітинний білок, що бере участь у синтезі ДНК і може бути використаний в якості прогностичного та предиктивного маркера ХЛЛ. Збільшення рівня ТК у сироватці $> 48,5$ Од/л асоціюється зі зниженням часу подвоєння лімфоцитів та спостерігається у пацієнтів з високим ризиком виникнення рецидивів ХЛЛ, які характеризуються резистентністю до протипухлинної терапії [35].

Наявність або відсутність соматичних мутацій гену *IGHV* в клітинах ХЛЛ також надає прогно-

стичну інформацію щодо особливостей перебігу пухлинного процесу. Відсутність мутацій *IGHV* (IG-немутований ХЛЛ) корелює з високим ризиком прогресії захворювання [36]. Дослідження профілювання експресії генів дозволило ідентифікувати гени, які диференційно експресовані при IG-немутованими та IG-мутованими підтипами ХЛЛ, один з них — це ген *ZAP-70*. Білок *ZAP-70* належить до ферментів класу тирозинкіназ. В нормі він асоційований з поверхневими антигенними рецепторами Т-лімфоцитів і природних кілерів (natural killer cells, NK), тоді як на В-лімфоцитах його експресія виявляється рідко. Проте у пацієнтів із ХЛЛ за відсутності мутації гена *IGHV* рівень експресії *ZAP-70* суттєво підвищений. У таких випадках мРНК, що кодує *ZAP-70*, визначається у значно більших кількостях порівняно з хворими, в клітинах яких наявна мутація *IGHV* [37].

В-клітини ХЛЛ, що експресують *ZAP-70*, демонструють посилену реакцію на перехресне зв'язування з IgM, що супроводжується підвищенням рівня тирозинового фосфорилування. Встановлено, що при ХЛЛ *ZAP-70* та інші маркери клітинної активації експресуються на високому рівні в клітинах лімфатичних вузлів, порівняно з циркулюючими лімфоцитами периферичної крові. Підвищення експресії *ZAP-70* також сприяє збільшенню чутливості клітин до сигналів хемокін-опосередкованої міграції. Аналіз експресійного профілю генів у поєднанні з клінічними характеристиками перебігу захворювання показав тісну кореляцію між рівнем *ZAP-70* та підтипом ХЛЛ, представленим клітинами без мутацій *IGHV*. На цій підставі було запропоновано використовувати визначення рівня експресії білка або мРНК *ZAP-70* в якості “сурогатного” прогностичного маркера ХЛЛ [38].

З несприятливим прогнозом ХЛЛ також пов'язана експресія антигену CD38 — одноланцюгової трансмембранної молекули II типу (АДФ-рибозилциклази). Підвищений рівень CD38 спостерігається у хворих без мутації *IGHV*. Хоча CD38 не є лінійним маркером В-клітин, він функціонує як регулятор активації та проліферації, інтенсивність яких залежить від пухлинного мікрооточення. Експресія CD38 на В-лімфоцитах при ХЛЛ сприяє проліферації та виживанню лейкоцитів через взаємодію з CD31 та CD100/плексином B1 (PLXNB1) [39].

CD49d — α -ланцюг гетеродимеру інтегрину CD49d нековалентно зв'язується з β субодиницею інтегрину CD29 або з $\beta 7$ -інтегрином. Комбінація CD49d з $\beta 7$ -інтегрином забезпечує зв'язування лімфоцитів із молекулою адгезії слизової оболонки адресином-1, а її експресія характерна для популяції лімфоцитів, які можуть мігрувати через кишечник та пов'язані з ним лімфоїдні утворення. На відміну від цього, антиген VLA-4 (very late antigen-4) формується шляхом поєднання CD49d

з CD29 і експресується на лейкоцитах, зокрема на В- та Т-клітинах, а також на CD34⁺ гемопоетичних стовбурових/прогениторних клітинах. У В-клітинах при ХЛЛ у стані спокою VLA-4 є основною CD49d-вмісною інтегриновою комбінацією [40].

CD49d/CD29 опосередковує як міжклітинні, так і клітинно-матричні взаємодії в уражених ХЛЛ тканинах, передаючи сигнали виживання та захищаючи клітини ХЛЛ від індукованого протипухлинними препаратами апоптозу. Крім того, CD49d/CD29 відіграє ключову роль у стимулюванні міграції клітин ХЛЛ до лімфоїдних тканин. Це підтверджується зв'язком між високою експресією CD49d і наявністю лімфаденопатії на момент діагностики, розвитком лімфаденопатії протягом захворювання у пацієнтів з ХЛЛ, що мають ураження лімфатичних вузлів. Отже, CD49d експресується в $\approx 40\%$ випадків ХЛЛ, є незалежним прогностичним фактором виживання хворих та визначення тактики лікування, який асоціюється з несприятливим перебігом ХЛЛ і може використовуватися для стратифікації пацієнтів за ступенем ризику та тривалістю виживаності [41].

Протягом тривалого часу мутаційний статус *TP53* не оцінювали рутинно при ХЛЛ, оскільки вважалося, що мутації цього гена не виникають без делеції 17p. Згодом було встановлено, що del(17p) зазвичай поєднується з мутаціями *TP53*, однак вони можуть виникати й незалежно. Приблизно 90% пацієнтів із делецією 17p мають мутацію *TP53*, тоді як до 65% осіб із мутацією *TP53* мають супутню del(17p). Наявність навіть моноалельних (гетерозиготних) мутацій *TP53* асоціюється зі зниженням безрецидивної та загальної виживаності хворих на ХЛЛ. На момент діагностики ХЛЛ частота мутацій *TP53* становить близько 10% і зростає до 25–50% у разі прогресування хвороби або рефрактерності до терапії, що свідчить про роль цього гену у розвитку резистентності [42].

Через чіткий зв'язок із несприятливим прогнозом і низькою ефективністю хіміоімунотерапії важливим є впровадження стандартизованого мутаційного аналізу *TP53* для уніфікації діагностики. У цьому контексті консорціум ERIC (European Research Infrastructure Consortium) рекомендує застосування секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing, NGS) та секвенування за Сенгером в якості взаємодоповнюючих методів із різними технічними перевагами та обмеженнями.

Генетичні зміни відіграють ключову роль у прогнозуванні та виборі терапії при ХЛЛ. Через низький рівень проліферації клітин звичайне хромосомне забарвлення обмежене, тому FISH-аналіз, який не потребує ділення клітин, став основним методом цитогенетичної оцінки. Обидва підходи — FISH і стандартне каріотипування — взаємодопов-

нюють один одного й мають проводитися повторно при прогресуванні хвороби або корекції тактики лікування [43].

На основі результатів FISH виділяють п'ять прогностичних підгруп (від найгіршого до найкращого прогнозу): del(17p) > del(11q) > трисомія 12 > FISH без явних змін > наявність окремої del(13q).

Раніше згадана del(17p) виявляється у 5–8% первинних пацієнтів і майже завжди охоплює ген *TP53*. Таким пацієнтам рекомендовано таргетну терапію, хоча негативний вплив делеції зберігається.

Del(11q) охоплює ділянку 11q23 з геном *ATM* і діагностується приблизно у 10–25% пацієнтів з ХЛЛ, що характеризується значною лімфаденопатією, швидким прогресуванням і низькою виживаністю [44].

Трисомія 12 спостерігається у 10–20% пацієнтів з ХЛЛ, що є позитивним за експресією CD38, а також корелює з високим ризиком трансформації Ріхтера та виникненням вторинних пухлинних вогнищ.

Близько 20% пацієнтів не мають виявлених аномалій; це вважається сприятливим фактором, хоча всередині цієї групи спостерігається значна гетерогенність [45].

Del(13q) найчастіша цитогенетична аномалія ($\approx 55\%$), при якій відбувається делеція відповідальних за супресію пухлин генів *MIR15A*, *MIR16A*, *DLEU1*, *DLEU2*, *DLEU7*. Ця мутація пов'язана зі сприятливим перебігом ХЛЛ [46–49].

Значення каріотипу у прогнозуванні перебігу ХЛЛ було доведено ще у 1980-х рр. Наразі особливу увагу приділяють складному каріотипу (СК) — з наявністю ≥ 3 хромосомних уражень в одному клоні. Високий СК (≥ 5 аномалій) та структурні порушення (СК типу 2) асоційовані з низькою ефективністю терапії хворих на ХЛЛ.

Іноваційні прогностичні фактори. До іноваційних прогностичних факторів можна віднести експресію гена *ATM*, який розташований на довгому плечі 11-ї хромосоми між ділянками 22 та 23 (11q22-q23). Він кодує білок, що належить до надродини фосфатидилінозитол-3-кіназо-пов'язаних кіназ (PI3K). Цей білок активується дволанцюговими розривами ДНК та фосфорилує білки, які ініціюють активацію сигнального шляху контрольної точки пошкодження ДНК, що призводить до зупинки клітинного циклу, порушення репарації ДНК або посилення апоптозу. Мутації гена *ATM* можуть бути нонсенс- або міссенс-мутаціями, вставками або делеціями в рамці зчитування або зі зсувом рамки зчитування. Такі мутації присутні у 25% пацієнтів з ХЛЛ на момент постановки діагнозу та зазвичай асоціюються з немутованим *IGHV*, експресією *ZAP-70* та наявністю del(11q) (30–40%) за даними FISH [44]. Наразі запропоно-

вано класифікацію для пацієнтів з мутаціями *ATM* у клітинах ХЛЛ. За якою виділяють 4 категорії: 1 — лише делеції 11q; 2 — делеції 11q у поєднанні з мутаціями *ATM* в решті алеля; 3 — гетерозиготна мутація гена *ATM*; 4 — гомозиготна мутація *ATM*. Прогноз перебігу ХЛЛ для пацієнтів з del(11q) та мутаціями *ATM* гірший, ніж для пацієнтів з ізольованою del(11q) і асоціюється з низькими показниками виживаності [50].

Ще одним інноваційним прогностичним фактором ХЛЛ є трансмембранний білок NOTCH1, що кодується геном *NOTCH1*, розташованим у хромосомі 9q34.3, який бере участь у регуляції розвитку гемопоетичних клітин. Мутації *NOTCH1* характеризуються делеціями зі зсувом рамки зчитування в С-кінцевій області (екзон 34), що призводить до скороченої та активної ізоформи білка NOTCH1, яка накопичується через дефектну деградацію та конститутивну активацію шляху NOTCH1. Порушення NOTCH1 асоціюється з відсутністю мутацій *IGHV*, високою експресією ZAP-70, наявністю CD38 та трисомією 12. Мутаційний варіант гена *NOTCH1* присутній у 4–10% пацієнтів з ХЛЛ на момент постановки діагнозу, у 20% пацієнтів із резистентністю до флударабіну та, приблизно, у 30% хворих із синдромом Ріхтера. Хворі на ХЛЛ з мутаціями NOTCH1 мають агресивний перебіг хвороби та високий ризик розвитку синдрому Ріхтера. Нещодавні дослідження секвенування всього геному виявили мутації в *XPO1* та *NOTCH1* при ХЛЛ, при цьому показники мутацій NOTCH1 становили 12–15%. Низька частота мутацій *XPO1*, спостерігається при значно нижчому загальному показнику мутацій NOTCH1 (1,5%) за винятком певної підгрупи [51, 52].

До прогностичних факторів ХЛЛ також відносять експресію генів *SF3B1* та *BIRC3* [53]. Ген *SF3B1* розташований на хромосомі 2q33.1 та кодує субодиницю 1 (білок SF3B1) фактора сплайсингу 3b, ядерного рибонуклеопротеїну. SF3B1 кодує найбільшу субодиницю комплексу SF3b (SF3B1, SF3B2, SF3B3, SF3B4, SF3B5, SF3B6, PHF5A), що входить до складу U2-малого ядерного рибонуклеопротеїну, який разом з іншими snRNP (U1, U4/U6, U5) формує сплайсому, відповідальну за сплайсинг матричної РНК [54, 55]. Мутації *SF3B1* виникають внаслідок міссенс-точкових мутацій або делецій зі зміщенням рамки зчитування, що призводить до аномального сплайсингу матричної РНК та посиленого затримування інтронів, зміни специфічних транскриптів, які залучені до контролю клітинного циклу, ангиогенезу та апоптозу. Мутації *SF3B1* виявляють у приблизно 10% пацієнтів на момент встановлення діагнозу та у 17% пацієнтів із резистентним до флударабіну ХЛЛ. Ретроспективний аналіз дозволив встановити, що пацієнти з ХЛЛ, які мають мутації *SF3B1*, характеризуються низькими показниками безрецидивної

виживаності [56]. Мутації *SF3B1* при ХЛЛ розглядаються як несприятливий прогностичний фактор, пов'язаний зі зниженням загальної виживаності, і тепер вважаються частиною геномного профілю високого ризику при цьому захворюванні.

Ген *BIRC3* кодується в ділянці 11q. Делеції *BIRC3* виявляються у 25% пацієнтів з ХЛЛ, у 83% пацієнтів з ХЛЛ del(11q). Оскільки в більшості випадків del(11q) при ХЛЛ делеційний сегмент одночасно охоплює ген *ATM*, наразі залишається неясним, несприятливий прогноз зумовлений переважно втратою *ATM*, *BIRC3* або їхньою поєднаною делецією.

Нещодавні дослідження показали, що хворі на ХЛЛ з низькою експресією мРНК *BIRC3* у пухлинних клітинах мають більш агресивний перебіг захворювання за рахунок порушення шляху NF-κB, що пов'язано з підвищеною чутливістю до інгібування Bcl-2. Таким чином, пацієнти з ХЛЛ з низькою експресією *BIRC3* або мутаціями з втратою функції цього гену теоретично можуть отримати користь від терапії на основі венетоклаксу [53].

Потенційні прогностичні фактори. Ген *MYD88* розташований на короткому плечі хромосоми 3 у положенні 22 (3p22) та кодує цитозольний адапторний білок, який відіграє центральну роль у вродженій та адаптивній імунній відповіді. Цей білок функціонує як важливий перетворювач сигналіну інтерлейкіну-1 та Toll-подібного рецептора (TLR), які регулюють активацію численних прозапальних генів. У пацієнтів з ХЛЛ та мутованим *TLR/MYD88* спостерігається висока частота мутацій *IGHV* та низька експресія CD38 та ZAP-70 [57].

МікроРНК (miR) — це малі некодуючі РНК, які регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні й відіграють важливу роль у патогенезі ХЛЛ. Їхні профілі експресії мають діагностичне та прогностичне значення: частина miR асоціюється з індолентним перебігом, тоді як інші пов'язані з агресивною формою захворювання. Кластер miR-15a/miR-16-1 у ділянці 13q14 функціонує як пухлинний супресор, пригнічуючи експресію BCL2 та MCL1 [58; 59]. Зниження рівня miR-34a, тісно пов'язаної з шляхом TP53, асоціюється з резистентністю до медикаментозної терапії та хіміорефрактерністю [60]. Підвищена експресія miR-155 корелює з більш агресивним клінічним фенотипом ХЛЛ, а порушення регуляції кластера miR-29a/b відображає біологічну гетерогенність між індолентними та агресивними варіантами хвороби [61, 62]. Метилювання промоторної ділянки miR-129-2 пов'язане зі зниженою загальною виживаністю пацієнтів із ХЛЛ і розглядається як несприятливий прогностичний маркер [63].

Білки родини BCL-2 регулюють мітохондріальний шлях апоптозу. Підвищення рівнів антиапоптотичних білків (BCL-2, MCL-1, BCL-XL) сприяє

виживанню клітин ХЛЛ. Співвідношення MCL-1/BAX та BCL-2/BAX корелює з низькою ефективністю флударабіну, ритуксимабу та хлорамбуцилу. Механізми резистентності до венетоклаксу можуть включати мутації *BCL-2* або активацію альтернативних антиапоптозних білків [64].

Ліпопротеїніпаза (LPL) — фермент ліпідного обміну, експресується в клітинах ХЛЛ і, ймовірно, забезпечує енергетичні потреби пухлинних клітин. Висока експресія LPL асоційована з несприятливим прогнозом і частіше спотерігається за відсутності мутацій *IGHV* [65].

Ген *ADAM29* (ADAM metalloproteinase domain 29) також відомий як *CT73*, *svph1*, який кодує металопротеїназу, переважно експресується при мутуваному *IGHV* і вважається маркером сприятливого прогнозу ХЛЛ. Комбінація LPL⁺/немутований *IGHV* асоціюється з більш низькою виживаністю хворих, ніж *ADAM29*⁺/мутований *IGHV* [66].

CLLUI (Chronic Lymphocytic Leukemia Upregulated 1) (12q22) є специфічним маркером ХЛЛ, експресія якого корелює з імуноглобуліновим статусом, та низькими показниками загальної виживаності хворих [67].

У пацієнтів з ХЛЛ рівень плазматичних циркулюючих мікровезикул підвищений і зростає з прогресуванням хвороби. Вони стимулюють стромальні клітини до синтезу фактору росту ендотелію судин VEGF, посилюючи ангиогенез і виживання пухлинних клітин [68].

Підвищені рівні таких сироваткових цитокінів, як TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 та CXCL3 корелюють з прогресуванням ХЛЛ, високим рівнем β_2 -мікроглобуліну, агресивним перебігом хвороби і низькою виживаністю пацієнтів [69].

Таким чином, важливим завданням сучасної онкології є розвиток комплексної діагностики, що включає морфологічний аналіз клітин крові, імунотипування та молекулярно-генетичні дослідження. Саме поєднання цих підходів дозволяє своєчасно ідентифікувати патологічний клон В-лімфоцитів і визначити прогностично важливі характеристики перебігу ХЛЛ.

Робота підтримана грантом № 0124U003787 Національного фонду досліджень України “Активізація сигнальних каскадів для елімінації трансформованих В-клітин при хронічному лімфолейкозі”

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Puckrin R, Owen C, Peters A. Underrepresentation of small lymphocytic lymphoma in clinical trials for chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2025; **114** (4): 636–40. <https://doi.org/10.1111/ejh.14376>.
2. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016; **16** (3): 145–62. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.8>
3. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024; **74** (1): 12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21830>.
4. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta spetsializovanoi medychnoyi dopomohy “Khronichnyy limfol-ejkoz” nakaz Ministerstva okhorony zdorov’ya Ukrainy vid 09.09.2022. <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-limfoyidnyj-lejkoz/>. (in Ukrainian).
5. Philchenkov AA, Zavelevich MP, Abramenko IV, et al. Current state of laboratory diagnosis of mature B-cell lymphoid neoplasms in Ukraine. *Oncology* 2022; **24** (3): 184–96. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-24-3-2022-g.10753> (in Ukrainian).
6. Wierda W, Brown J, Abramson J, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; **22** (3): 175–204. <https://doi.org/10.6004/jncn.2024.0018>.
7. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994; **8** (10): 1640–5.
8. Niyonizye E, Wang X, Yan D, et al. Building a new score system for the diagnosis and differential diagnosis of typical CLL/SLL, atypical CLL/SLL, and MCL based on the flow cytometry immunophenotyping. *Ann Hematol* 2025; **104**: 1807–19. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06231-2>.
9. Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; **94**: 121–8. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21595>.
10. Robak T, Krawczyńska A, Cebula-Oborzut B, et al. Atypical chronic lymphocytic leukemia-the current status. *Cancers (Basel)* 2023; **15** (18): 4427. <https://doi.org/10.3390/cancers15184427>.
11. Porakishvili N, Memon A, Vispute K, et al. CD180 functions in activation, survival and cycling of B chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol* 2011; **153** (4): 486–98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08605>.
12. Gordiienko I, Shlapatska L, Kholodniuk VM, et al. CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells. *Exp Oncol* 2017; **39** (4): 291–8.
13. Afacan-Öztürk HB, Falay M, Albayrak M, et al. CD81 expression in the differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lab* 2019; **65** (3): 313–7. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2018.180802>.
14. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343** (26): 1910–6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012283432602>.
15. Bucchieri V, Barreto WG, Fogliatto LM, et al. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: Focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol* 2018; **97** (12): 2269–78. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3503-6>.
16. Isin M, Yenerel M, Aktan M, et al. Analysis of p53 tumor suppressor pathway genes in chronic lymphocytic leukemia. *DNA Cell Biol* 2012; **31** (5): 777–82. <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1314>.
17. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 update on the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Am J Hematol* 2025; **100** (3): 450–80. <https://doi.org/10.1002/ajh.27546>.
18. Guiyedi K, Parquet M, Aoufouchi S, et al. Increased c-MYC expression associated with active IGH locus rearrangement: An emerging role for c-MYC in chronic lymphocytic leukemia. *Cancers (Basel)* 2024; **16** (22): 3749. <https://doi.org/10.3390/cancers16223749>.

19. **Kulis M, Martin-Subero JI.** Integrative epigenomics in chronic lymphocytic leukaemia: Biological in sights and clinical applications. *Br J Haematol* 2023; **200** (3): 280–90. <https://doi.org/10.1111/bjh.18465>.
20. **Arruga F, Gyau BB, Iannello A, et al.** Immune response dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Dissecting molecular mechanisms and microenvironmental conditions. *Int J MolSci* 2020; **21** (5): 1825. <https://doi.org/10.3390/ijms21051825>.
21. **Rossi D, Gaidano G.** Richter syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2013; **792**: 173–91. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8051-8_8.
22. **Ehrmann AS, Zadro A, Tausch E, et al.** The NOTCH1 and miR-34a signaling network is affected by TP53 alterations in CLL. *Leuk Lymphoma* 2024; (13): 1941–53. <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2392839>.
23. **Kolijn PM, Hosnijeh FS, Späth F, et al.** High-risk subtypes of chronic lymphocytic leukemia are detectable as early as 16 years prior to diagnosis. *Blood* 2021; **139** (10): 1557–63. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012890>.
24. **Claus R, Lucas DM, Ruppert AS, et al.** Validation of ZAP-70 methylation and its relative significance in predicting outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; **124** (1): 42–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-555722>.
25. **Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.** Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; **46** (2): 219–34.
26. **Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al.** A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; **48**: 198–206.
27. **Braish J, Cerchione C, Ferrajoli A.** An overview of prognostic markers in patients with CLL. *Front Oncol* 2024; **14** (5): 1371057. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1371057>.
28. **Kohlhaas V, Blakemore SJ, Al-Maarri M, et al.** Active Akt signaling triggers CLL toward Richter transformation via overactivation of Notch1. *Blood* 2021; **137** (5): 646–60. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005734>.
29. **Timár B, Fülöp Z, Csernus B, et al.** Relationship between the mutational status of VH genes and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma in Richter's syndrome. *Leukemia* 2004; **18** (2): 326–30. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403249>.
30. **Chen J, Sathiseelan V, Chilamakuri CS, et al.** ZAP-70 augments tonic B-cell receptor and CCR7 signaling in IGHV-unmutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2024; **8** (5): 1167–78. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009557>.
31. **Bosch F, Dalla-Favera R.** Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; **16** (11): 684–701. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0239-8>.
32. **Montserrat E.** New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 279–84. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.279>.
33. **Molica S.** The evolving role of time-limited targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; **20** (12): 1015–19. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1829482>.
34. **Molica S, Levato D, Cascavilla N, et al.** Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2-microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol* 1999; **62** (2): 117–22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1999.tb01731.x>.
35. **Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al.** Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup pathhigh risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; **93** (5): 1732–7.
36. **AlJabban A, Azevedo RS, Antel K, et al.** Mutational signature analysis of chronic lymphocytic leukemia uncovering genomic patterns and prognostic implications. *Am J Clin Pathol* 2025; **164** (4): 530–44. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaf059>.
37. **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al.** Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; **94** (6): 1848–54.
38. **Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, et al.** ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2004; **351** (9): 893–901. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040857>.
39. **Damle RN, Wasil T, Fais F, et al.** Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; **94** (6): 1840–7.
40. **Brachtl G, Hofbauer J, Greil R.** The pathogenic relevance of the prognostic markers CD38 and CD49d in chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2014; **93**: 361–74. <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1967-y>.
41. **Tissino E, Pozzo F, Benedetti D, et al.** CD49d promotes disease progression in chronic lymphocytic leukemia: new insights from CD49d bimodalexpression. *Blood* 2020; **135** (15): 1244–54. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003179>.
42. **Catherwood MA, Gonzalez D, Donaldson D, et al.** Relevance of TP53 for CLL diagnostics. *J ClinPathol* 2019; **72** (5): 343–46. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205622>.
43. **Tzeng HE, Lee YW, Lin CT, et al.** Multicolour and lineage-specific interphase chromosome Flow-FISH: method development and clinical validation. *Pathology* 2024; **56** (5): 671–80. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2024.04.001>.
44. **Austen B, Skowronska A, Baker C, et al.** Mutation status of the residual ATM allele is an important determinant to the cellular response to chemotherapy and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia containing an 11q deletion. *J Clin Oncol* 2007; **25** (34): 5448–57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.2649>.
45. **Chigrinova E, Rinaldi A, Kwee I, et al.** Two main genetic pathways lead to the transformation of chronic lymphocytic leukemia to Richter syndrome. *Blood* 2013; **122** (15): 2673–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-489518>.
46. **Isik S, Gunden G, Gunduz E, et al.** An anomaly with potential as a new prognostic marker in CLL with del(13q): Gain of 16p13.3. *Cytogenet Genome Res* 2021; **161** (10–11): 479–87. <https://doi.org/10.1159/000520242>.
47. **Lin K, Farahani M, Yang Y, et al.** Loss of MIR15A and MIR16-1 at 13q14 is associated with increased TP53 mRNA, de-repression of BCL2 and adverse outcome in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014; **167** (3): 346–55. <https://doi.org/10.1111/bjh.13043>.
48. **Garding A, Bhattacharya N, Claus R, et al.** Epigenetic up-regulation of lncRNAs at 13q14.3 in leukemia is linked to the In Cis downregulation of a gene cluster that targets NF-κB. *PLoS Genet* 2013; **9** (4): e1003373. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003373>.
49. **Hammarsund M, Corcoran MM, Wilson W, et al.** Characterization of a novel B-CLL candidate gene — DLEU7 — located in the 13q14 tumor suppressor locus. *FEBS Lett* 2004; **556** (1–3): 75–80. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01371-1](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01371-1).
50. **Kalla C, Scheuermann MO, Kube I, et al.** Analysis of 11q22-q23 deletion target genes in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: evidence for a pathogenic role of NPAT, CUL5, and PPP2R1B. *Eur J Cancer* 2007; **43** (8): 1328–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.02.005>.
51. **Balatti V, Bottoni A, Palamarchuk A, et al.** NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12. *Blood* 2012;

- 119 (2): 329–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-386144>.
52. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2011; **475** (7354): 101–5. <https://doi.org/10.1038/nature10113>.
 53. Asslaber D, Wacht N, Leisch M, et al. BIRC3 expression predicts CLL progression and defines treatment sensitivity via enhanced NF- κ B nuclear translocation. *Clin Cancer Res* 2019; **25** (6): 1901–12. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1548>.
 54. Pacholewska A, Grimm C, Herling CD, et al. Altered DNA methylation profiles in SF3B1 mutated CLL patients. *Int J Mol Sci* 2021; **22** (17): 9337. <https://doi.org/10.3390/ijms22179337>.
 55. Sun C. The SF3b complex: splicing and beyond. *Cell Mol Life Sci* 2020; **77** (18): 3583–95. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03493-z>.
 56. Wang L, Brooks AN, Fan J et al. Transcriptomic characterization of SF3B1 mutation reveals its pleiotropic effects in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell* 2016; **30** (5): 750–63. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.10.005>.
 57. Martínez-Trillos A, Pinyol M, Navarro A, et al. Mutations in TLR/MYD88 pathway identify a subset of young chronic lymphocytic leukemia patients with favorable outcome. *Blood* 2014; **123** (24): 3790–6. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543306>.
 58. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105** (13): 5166–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800121105>.
 59. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102** (39): 13944–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506654102>.
 60. Zenz T, Häbe S, Denzel T, et al. miR-34a as part of the resistance network in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; **113** (16): 3801–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-224071>.
 61. Cui B, Chen L, Zhang S, et al. MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; **124** (4): 546–54.
 62. Santanam U, Zanesi N, Efanov A, et al. Chronic lymphocytic leukemia modeled in mouse by targeted miR-29 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; **107** (27): 12210–5.
 63. Wong KY, Yim RL, Kwong YL, et al. Epigenetic inactivation of the MIR129-2 in hematological malignancies. *J Hematol Oncol* 2013; **6**: 16. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-16>.
 64. Al-Harbi S, Hill BT, Mazumder S, et al. An antiapoptotic BCL-2 family expression index predicts the response of chronic lymphocytic leukemia to ABT-737. *Blood* 2011; **118** (13): 3579–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-340364>.
 65. Nückel H, Hüttmann A, Klein-Hitpass L, et al. Lipoprotein lipase expression is a novel prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; **47** (6): 1053–61. <https://doi.org/10.1080/10428190500464161>.
 66. Maloum K, Settegrana C, Chapiro E, et al. IGHV gene mutational status and LPL/ADAM29 gene expression as clinical outcome predictors in CLL patients in remission following treatment with oral fludarabine plus cyclophosphamide. *Ann Hematol* 2009; **88** (12): 1215–21. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0742-6>.
 67. Josefsson P, Geisler CH, Leffers H, et al. CLLU1 expression analysis adds prognostic information to risk prediction in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; **109** (11): 4973–9. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-054916>.
 68. Ghosh AK, Secreto CR, Knox TR, et al. Circulating microvesicles in B-cell chronic lymphocytic leukemia can stimulate marrow stromal cells: implications for disease progression. *Blood* 2010; **115** (9): 1755–64. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-242719>.
 69. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood* 2001; **97** (1): 256–63. <https://doi.org/10.1182/blood.v97.1.256>.

MODERN DIAGNOSTIC METHODS AND CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

S.A. Lytvyn, L.M. Kovalevska

RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. One of the key problems in modern hematology is the timely and accurate diagnosis of lymphoproliferative diseases. Among leukemias, the most common type of tumor is chronic lymphocytic leukemia (CLL), which usually occurs in older patients and has a highly variable course. Leukemic transformation is initiated by specific genomic changes that interfere with the regulation of proliferation and apoptosis in clonal B cells. The significant heterogeneity of CLL, as well as the almost asymptomatic course of the disease in most cases, complicates diagnosis

in the early stages. In this regard, comprehensive diagnostics, including morphological analysis of blood cells, immunophenotyping, and molecular genetic studies, are of particular importance. It is the combination of these approaches that allows for the timely identification of the pathological B-lymphocyte clone and the determination of prognostically important characteristics of the disease course.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, B-lymphocytes, prognostic factors.

Адреса для листування:

Л.М. Ковалевська
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: kreyl@yahoo.com

Одержано: 06.10.2025

Прийнято до друку: 18.11.2025

Опубліковано: 27.11.2025