

УДК 616.155.392:616-006.44:575.116.4:614.878:616-001.28

І. С. Дягіль✉, В. В. Шолойко, Ю. О. Сілаєв, З. В. Мартіна, І. В. Дмитренко, А. О. Товстоган, В. Г. Федоренко, Т. Ю. Шляхтиченко, Ж. М. Мінченко

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ВИПАДОК РОЗВИТКУ НЕХОДЖКІНСЬКОЇ ЗЛОЯКІСНОЇ ЛІМФОМИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ПАЦІЄНТКИ, ЯКА ПОСТРАЖДАЛА ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧАЕС

У даній роботі представлений клінічний випадок поєднання хронічної мієлоїдної лейкемії та Т-лімфобластної лімфоми, що наразі є доволі рідкісною знахідкою для клініциста. Діагноз Т-лімфобластної лімфоми встановлено через 2 роки від верифікації хронічної мієлоїдної лейкемії. Описано перебіг захворювань і підходи до лікування.

Патогенетичний зв'язок між захворюваннями мієлоїдної та лімфоїдної природи залишається нез'ясованим та, найвірогідніше, є результатом дії декількох факторів – радіаційного, хімічного і внаслідок цього – генетичних порушень.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, Т-лімфобластна лімфома, Чорнобильська катастрофа, малі дози іонізуючої радіації, хімічне навантаження.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2018. Вип. 23. С. 517–523. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-517-523.

I. S. Dyagil✉, V. V. Sholoyko, Yu. O. Silayev, Z. V. Martina, I. V. Dmytrenko, A. O. Tovstogan, V. G. Fedorenko, T. Yu. Shlyakhtychenko, Zh. M. Minchenko

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

CASE OF DEVELOPMENT OF NON-HODGKIN'S MALIGNANT LYMPHOMA ON THE BACKGROUND OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN A PATIENT WHO SUFFERED OF THE CHORNOBYL ACCIDENT

In this paper, a clinical case of combination of chronic myeloid leukemia and T-lymphoblastic lymphoma is presented, which is currently a rather rare finding for a clinician. The diagnosis of T-lymphoblastic lymphoma is established after 2 years from the verification of chronic myeloid leukemia. The course of diseases and approaches to treatment are described.

The pathogenetic relationship between myeloid and lymphoid diseases remains unclear and is likely to be the result of several factors – radiation, chemical and, consequently, genetic disorders.

Key words: chronic myeloid leukemia, T-lymphoblastic lymphoma, Chornobyl catastrophe, small doses of ionizing radiation, chemical loading.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2018;23:517-523. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-517-523.

✉ Дягіль Ірина Сергіївна, e-mail: leuk@ukr.net

ВСТУП

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) – це захворювання мієлоїдної природи, яке характеризується посиленням та нерегульованим зростанням переважно мієлоїдних клітин у кістковому мозку і накопиченням їх в периферичній крові. Основною діагностичною ознакою ХМЛ є реципрокна транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ з утворенням філадельфійської хромосоми (Ph-хромосоми), яку виявляють у 90–95 % хворих. В результаті транслокації утворюється химерний ген *BCR/ABL1*, продуктом якого є патологічний білок, який демонструє виразну тирозинкіназну активність. Саме білок BCR/ABL1 має ключове значення в патогенезі ХМЛ.

Лікування хронічної мієлоїдної лейкемії впродовж тривалого часу здійснювалося із застосуванням цитостатичних препаратів, інтерферонів, а також аlogenної трансплантації стовбурових клітин. Однак із 2000 р. підходи до лікування ХМЛ радикально змінилися завдяки появі специфічних таргетних препаратів, які є конкурентними інгібіторами зв'язування аденозинтрифосфату з онкогенною тирозинкіназою BCR/ABL1.

Застосування препаратів таргетної групи при ХМЛ привело до вражаючих успіхів у лікуванні і довготривала виживаність пацієнтів досягла 85 % і більше [1]. У зв'язку з тим, що терапія інгібіторами тирозинкінази позитивна, в останні роки з'явилися публікації щодо розвитку на фоні ХМЛ вторинних пухлин [2–4].

Водночас, на превеликий жаль, не всі країни мають стовідсоткову забезпеченість інгібіторами тирозинкінази, через що хворі можуть бути позбавленими можливості тривалий час приймати цитостатичні препарати (місяці, інколи роки), що впливає на ефективність лікування, виживаність пацієнтів, розвиток вторинних новоутворень і т. п.

Одним з найбільш поширених препаратів, які застосовуються для лікування ХМЛ, є гідроксисечовина. Як правило цей препарат у більшості випадків використовують для циторедукції впродовж короткого періоду часу, не більше 6 місяців, а потім пацієнти продовжують лікування інгібіторами тирозинкінази у стандартних дозуваннях. Згідно з публікаціями [5–8] на розвиток вторинних неоплазій впливає тривалість прийому гідроксисечовини. Гідроксисечовина є неалкілюючим гідроксильним аналогом сечової кислоти та інактивує рибонуклеозиддифосфатредуктазу, в процесі інактивації блокує синтез ДНК та її репарацію. Гідроксисечовина діє цитотоксично і проти-пухлинно у фазі S, що приводить до пригнічення син-

INTRODUCTION

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a disease of the myeloid nature, characterized by increased and unregulated growth of mainly myeloid cells in the bone marrow and their accumulation in peripheral blood. The main diagnostic feature of CML is reciprocal translocation $t(9;22)(q34;q11)$ with the formation of the Philadelphia chromosome (Ph-chromosome), which is detected in 90–95 % of patients. As a result of translocation, a chimeric gene *BCR/ABL1*, a product of which is a pathological protein that exhibits a distinct tyrosine kinase activity, is formed. BCR/ABL1 protein plays a key role in the pathogenesis of CML.

Treatment of chronic myeloid leukemia for a long time was carried out with the use of cytostatic drugs, interferon, as well as allogeneic stem cell transplantation. However, since 2000, the approaches to the treatment of CML have radically changed due to the emergence of specific target drugs, which are competitive inhibitors of adenosine triphosphate binding to oncogenic tyrosine kinase BCR/ABL1.

The use of target group drugs in CML has led to impressive success in the treatment and long-term survival of patients has reached 85 % or more [1]. In deal with the fact that therapy with inhibitors of tyrosine kinase for life, in recent years appeared publications on the development of secondary tumors [2–4].

At the same time, unfortunately, not all countries have one hundred percent availability of tyrosine kinase inhibitors and many patients can take cytostatics for a long time (months, sometimes years), which affects the efficacy of treatment, patients survivals, development of secondary neoplasms, etc.

One of the most common drugs used to treat CML is hydroxyurea. As a rule, this drug is used in most cases for cytoreduction for a short period of time, no more than 6 months, and then patients continue treatment by TKI in standard dosages. According to publications [5–8], the development of secondary neoplasia is influenced by the duration of hydroxyurea administration. Hydroxyurea is a nonalkylating hydroxyl analog of uric acid and inactivates ribonucleoside diphosphate reductase, in the process of inactivation, blocks the synthesis of DNA and its repair. Hydroxyurea acts cytotoxic and anti-tumor in the S phase cell cycle, which leads to inhibition of DNA synthesis without

тезу ДНК, не впливаючи на РНК і синтез протеїнів. Відомо, що у пацієнтів, які приймали гідроксисечовину тривалий час, підвищується ризик розвитку генних мутацій, що може призвести до появи вторинних неоплазій, таких як вторинні лейкемії, рак шкіри [9].

Причини розвитку Т-клітинних лімфом дуже різні і, як правило, діє комплекс факторів. Відомо, що до малігнізації лімфоцитів призводять порушення ДНК, які виникають в результаті дії багатьох факторів, таких як вірус Епштейн-Барр, Т-лімфотропний вірус людини (human T-lymphotropic virus, HTLV-1, HTLV-2), вірус простого герпесу людини, хімічні речовини, в тому числі й лікарські препарати, іонізуюча радіація в малих дозах [10, 11].

Ми наводимо опис клінічного випадку розвитку Т-лімфобластної лімфоми на фоні хронічної мієлоїдної лейкемії у пацієнтки, яка проживає в населеному пункті, що знаходиться на забрудненій внаслідок аварії на ЧАЕС території.

ОПИС КЛІНІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Пацієнтці В., 1968 р. н., яка проживає на забрудненій внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС території Житомирської області, в лютому 2015 р. встановлено діагноз хронічної мієлоїдної лейкемії Ph-позитивної в хронічній фазі. Діагноз у грудні 2015 р. було верифіковано в ННЦРМ за допомогою цитогенетичного та молекулярно-генетичного дослідження: у 100 % метафаз виявлено транслокацію t(9;22); виявлено химерний ген BCR/ABL, транскрипт b3a2.

Впродовж двох років (з лютого 2015 р. по січень 2017 р.) пацієнтка за місцем проживання отримувала лікування гідроксисечовиною в добовій дозі 1000–1500 мг, що дозволило нормалізувати кількісні показники периферичної крові та лейкоцитарну формулу.

У січні 2017 р. пацієнтка відмітила появу і збільшення в розмірах периферичних лімфовузлів (підщелепних, шийних, надключичних, аксиллярних, пахових). Згодом її почали турбувати виражена загальна та м'язова слабкість, швидка втомлюваність, з'явилися задишка в стані спокою, відчуття нестачі кисню (внаслідок обтурації дихальних шляхів конгломератом лімфовузлів), підвищення температури тіла до 39 °С, пітливість. Цей стан було розцінено як екстрамедулярне ураження при ХМЛ (мієлоїдна саркома). Хворій за місцем проживання 09.02.2017 р. проведено ексцизійну біопсію шийного лімфовузла – патогістологічне заключення (24.02.17): морфологічні зміни та імунофенотип на користь мієлоїдної

affecting RNA and protein synthesis. It is known that in patients taking hydroxyurea for a long time, there is an increased risk of developing gene mutations that can lead to secondary neoplasia such as secondary leukemia, skin cancer [9].

The reasons for the development of T-cell lymphomas are very different and, as a rule, acts a factors complex. It is known that lymphocyte malignancy results in DNA damage that occurs due to of many factors such as the Epstein Barr virus, human T-lymphotropic virus, HTLV-1, HTLV-2, the human herpes simplex virus, chemicals, including medicines, ionizing radiation in small doses [10, 11].

We present the clinical case description of development of T-lymphoblastic lymphoma base on chronic myeloid leukemia in a patient who lives in a settlement located on the territory of the Chernobyl accident contaminated by the accident.

CASE DESCRIPTION

Patient V., born in 1968, who lives on the territory of the Zhytomyr region contaminated as a result of the Chernobyl accident, in February 2015, diagnosis of chronic myelogenous leukemia Ph-positive in the chronic phase was established. In December 2015 diagnosis was verified in NRCRM using of cytogenetic and molecular genetic methods. 100 % of metaphases detected translocation t(9; 22) and the chimeric gene BCR/ABL1, the transcript b3a2 has been identified.

For two years (from February 2015 to January 2017), the patient at the place of residence received treatment with hydroxyurea in a daily dose of 1000–1500 mg, which allowed to normalize the quantitative parameters of peripheral blood and leukocyte formula.

In January 2017 the patient noted the appearance and increase in the size of peripheral lymph nodes (submandibular, cervical, supraclavicular, axillary, inguinal). Subsequently, she began to disturb the expressed general and muscle weakness, rapid fatigue, dyspnea in a state of rest, a lack of oxygen (due to obstruction of the respiratory tract conglomerate of the lymph nodes), increase in body temperature to 39°C, sweating. This condition was considered as an extramedullary lesion in CML (myeloid sarcoma). Patient at the place of residence 02.09.2017 an excisional biopsy of the cervical lymph nodes was performed (24.02.17): morphological changes and immunophenotype in

саркоми (CD4⁻, CD3⁻, CD10⁻, CD45⁺, CD15⁻, CD43⁺, Ki-67 90%).

Біопсійний матеріал було переглянуто в іншій лабораторії (м. Київ) – патогістологічне заключення (15.03.17): у препараті тканини лімфатичного вузла з повністю стертою структурою за рахунок дуже щільної інфільтрації клітинами типу лімфоцитів середнього розміру, ядра пухлинних клітин містять великогранулярний хроматин. В пухлині є дуже велика кількість мітозів. Морфологічна будова пухлини найбільше відповідає лімфомі. Для встановлення типу лімфоми виконане імуногістологічне дослідження. За його результатами клітини пухлини виявилися позитивними на CD3, CD4, CD5 і термінальну дезоксинуклеотидилтрансферазу (tdt), негативними на CD8, CD30, CD56. Маркер проліферації Ki-67 позитивний приблизно у 90 % клітин. Таким чином, імунофенотип клітин пухлини відповідає Т-лімфобластній лімфомі з фенотипом кортикальних Т-клітин.

У березні 2017 р. пацієнтку було направлено для лікування до відділення радіаційної гематології клініки ННЦРМ. При надходженні до стаціонару стан хворої вкрай тяжкий. ECOG 3. Шкіра та слизові оболонки бліді. Геморагічного синдрому немає. Пальпуються множинні поодинокі і конгломератами периферійні лімфовузли: підщелепні до 3,0 см в діаметрі, шийні – до 5,0 см, пахвинні – до 3,0 см, щільні, але безболісні. В легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця звучні, ритмічні, ЧСС 110 уд/хв, АТ 140/90 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка, селезінка – не пальпуються. Периферичних набряків немає. Утримувалась фебрильна температура.

Гемограма: лейкоцити – 16,8 Г/л, еритроцити – 3,74 Т/л, гемоглобін – 126 г/л, тромбоцити – 362 Г/л, ШОЕ – 29 мм/год, міелоцити – 3 %, паличкоядерні нейтрофіли – 5 %, сегментоядерні – 47 %, базофіли – 0 %, еозинофіли – 3 %, моноцити – 22 %, лімфоцити – 17 %.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок – 73 г/л, білірубін загальний – 17,7 мкмоль/л, прямий – 5,7, АлТ – 70 О/л, АсТ – 56 О/л, глюкоза – 4,7 ммоль/л, сечовина – 4,2 ммоль/л, креатинін – 93 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 934 О/л, ЛДГ – 786 О/л.

Під час імунофенотипового дослідження периферичної крові та кісткового мозку (проточна цитометрія) відхилень в експресії антигенів не виявлено.

Під час КТ-дослідження (02.03.17) виявлено збільшення в розмірах шийних, надключичних, аксиллярних, внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, лімфо-

favor of myeloid sarcoma (CD4⁻, CD3⁻, CD10⁻, CD45⁺, CD15⁻, CD43⁺, Ki-67 90%).

Biopsy material was reviewed at another laboratory (Kyiv) – pathologist conclusion (15.03.17): in the preparation, the tissue of the lymph node in a completely eroded structure due to very dense infiltration of medium-sized lymphocyte cells, tumor cell nuclei contain large-grained chromatin. There is a very large number of mitoses in the tumor. The morphological structure of the tumor most closely corresponds to lymphoma. An immunohistological study was performed to determine the type of lymphoma. According to its results, the tumor cells were positive for CD3, CD4, CD5 and terminal deoxynucleotide transferase (tdt), negative for CD8, CD30, CD56. The marker for proliferation Ki-67 is positive in about 90% of cells. Thus, the immunophenotype of tumor cells corresponds to T-lymphoblastic lymphoma with the phenotype of cortical T-cells.

In March 2017 the patient was referred for treatment to the Department of Radiation Hematology at the NRCRM Clinic. When entering the hospital, the patient's condition is extremely severe. ECOG 3. Skin and mucous membranes are pale. There is no hemorrhagic syndrome. Palpable multiple isolated and conglomerate peripheral lymph nodes: submandibular to 3.0 cm in diameter, cervix to 5.0 cm, scabs – up to 3.0 cm, dense but painless. In the lungs vesicular breathing, no wheezing. Tones of the heart sound, rhythmic, heart rate 110 beats/min, ABP 140/90 mm Hg. Abdomen palpation is soft, painless. The liver, the spleen – are not palpable. No peripheral edema. Fever temperature was maintained.

Hemogram: leukocytes – 16.8 G/l, red blood cells – 3.74 T/l, hemoglobin – 126 g/l, platelets – 362 G/l, ESR – 29 mm/hr, myelocytes – 3 %, band neutrophils – 5 %, segment neutrophils – 47 %, basophils – 0 %, eosinophils – 3 %, monocytes – 22 %, lymphocytes – 17 %.

Biochemical blood count: total protein – 73 g/l, bilirubin total – 17.7 μmol/l, direct – 5.7, ALT – 70 O/l, AST – 56 O/l, glucose – 4.7 mmol/l, urea – 4.2 mmol/l, creatinine – 93 μmol/l, alkaline phosphatase – 934 O/l, LDH – 786 O/l.

Immunophenotypic examinations of peripheral blood and bone marrow (flow cytometry), deviations in the expression of antigens were not detected.

CT-scan (02.03.17), an increase in the size of the cervical, supraclavicular, axillary, intracranial lymph nodes, lymph nodes of the retroperi-

вузлів заочеревинної, тазової, пахової ділянок, гепатоспленомегалію.

Хворій розпочато специфічне лікування хронічної мієлоїдної лейкемії – імаїніб у дозі 400 мг/добу, за результатами якого на 6-му місяці терапії було досягнуто велику цитогенетичну відповідь (6,2 % метафаз з транслокацією t(9;22)). Враховуючи наявність комбінації ХМЛ і Т-клітинної лімфоми пацієнтці паралельно проводили курси поліхіміотерапії за схемою «СНОР» (преднізолон, ендоксан, вінкрисдин, адриабластин у стандартних дозах) з позитивним, але не тривалим ефектом та досягненням часткової відповіді після 3 курсів терапії. Під час рестадіювання лімфоми (КТ-дослідження 12.06.17) виявлено редукцію пухлинної маси на 41,3 %.

Враховуючи недостатню відповідь вирішено перейти на лікування 2-ї лінії терапії з використанням схеми «GVC» (гемцитабін, вінорельбін, солумедрол) в стандартних дозах. Контрольне КТ-дослідження після 3 курсів вказаної хіміотерапії продемонструвало редукцію пухлинної маси лише на 18,2 %. Хворій для посилення ефекту лікування проведено ще 2 аналогічні курси, однак під час контрольного КТ-дослідження (27.11.17) виявлено приріст пухлинної маси на 53,2 %, що було розцінено як рефрактерність лімфоми до лікування.

Пацієнтці у грудні 2017 р. проведено повторну біопсію шийного лімфовузла. Патогістологічне заключення (06.12.17): Морфологічна будова пухлини найбільше відповідає лімфомі. Імуногістохімічне дослідження: клітини пухлини виявилися позитивними на CD3, CD5, CD4, CD7, CD34 і термінальну дезоксинуклеотидилтрансферазу (tdt), негативними на CD8, CD30, CD56. Маркер проліферації Ki67 позитивний приблизно у 90 % клітин. Мієлопероксидаза позитивна в деяких клітинах, які переважно розташовуються під капсулою лімфовузла і в синусах, у місцях скупчення tdt-позитивних клітин зустрічаються дуже поодинокі позитивні клітини. Забарвлення на CD13, позитивна реакція виявляється в дуже поодиноких пухлинних клітинах. Д-з: Т-лімфобластна лімфома з фенотипом кортикальних Т-клітин, екстрамедулярна проліферація Т-лімфобластів при хронічному мієлолейкозі.

Враховуючи дані біопсії, пацієнтці проведено 2 курси високодозової хіміотерапії за схемою «DHAP» (цисплатин, цитарабін, дексаметазон), після яких у хворої розвивались тривалі гематологічні та негематологічні ускладнення. Паралельно хвора продовжувала отримувати лікування ХМЛ

toneum, pelvic region, inguinal area, hepatosplenomegaly was found.

The patient initiated a specific treatment for CML – imatinib 400 mg/day, which resulted in a large cytogenetic response at the 6th month of therapy (6.2 % of metaphases with translocation t(9;22)). Taking into account the presence of a combination of CML and T-cell lymphomas, the patient underwent courses of polychemotherapy with the CHOP scheme (prednisolone, endoxan, vincristine, adriablastin in standard doses) with a positive, but not long lasting effect, and achieving a partial response after 3 courses of treatment. Restoration of lymphoma (CT-exam 12.06.17), reduction of tumor mass by 41.3 % was found.

Taking into account the insufficient response it is decided to switch to the treatment of the 2nd line of therapy using the scheme «GVC» (gemcitabine, vinorelbine, solumedrol) in standard doses. Control CT examination after 3 courses of the indicated chemotherapy showed reduction of tumor mass by only 18.2 %. The patient has 2 more similar courses to enhance the treatment effect, but during the control CT examination (November 27, 17) tumor mass increase on 53.2 % which was considered as refractory lymphoma to treatment.

The patient in December 2017 conducted a neck lymphonode re-biopsy. Histological conclusion is (06.12.17): the morphological structure of the tumor most closely corresponds to lymphoma. Immunohistochemical exam: tumor cells were found to be positive for CD3, CD5, CD4, CD7, CD34, and terminal deoxynucleotide transferases (tdt), negative for CD8, CD30, CD56. The marker for proliferation of Ki67 is positive in about 90 % of cells. Myeloperoxidase is positive in some cells, which are mainly located under the capsule of the lymph nodes and sinuses, very few positive cells are present in the places of accumulation of tdt-positive cells. Coloring to CD13, a positive reaction will occur in very isolated tumor cells. Diagnosis: T-lymphoblastic lymphoma with a phenotype of cortical T-cells, extramedullary proliferation of T-lymphoblasts in chronic myelogenous leukemia.

Taking into account the biopsy data, the patient received 2 courses of high-dose «DHAP» chemotherapy (cisplatin, cytarabin, dexamethasone), after which the patient developed prolonged hematological and non-hematological complications. In parallel, the patient continued to receive CML treatment with

імаїнібом. Пацієнтка виписана додому в задовільному стані під нагляд гематолога за місцем проживання.

ОБГОВОРЕННЯ І ВИСНОВКИ

В представленій роботі наводиться випадок розвитку новоутворення лімфоїдної природи на тлі вже діагностованого захворювання мієлоїдної природи. Пацієнтка тривалий час проживала на контамінованій радіонуклідами внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС території і першим захворюванням було діагностовано хронічну мієлоїдну лейкемію, з приводу чого впродовж двох років вона отримувала лікування гідроксисечовиною. Однак дослідження групи чеських авторів [5] в дослідженнях на когорті пацієнтів з Ph-негативними захворюваннями, які лікувалися гідроксисечовиною, виявили підвищення ризику розвитку вторинних неоплазій. Вони також встановили суттєву залежність від річної дози гідроксисечовини, яка призводить до підвищення ризиків виникнення вторинних пухлин. Як відомо з літератури [9], цей препарат може викликати розвиток вторинних неоплазій, переважно шкіри. В нашому випадку одночасний вплив двох компрометуючих факторів – постійного радіаційного навантаження в малих дозах та прийому впродовж двох років хімічного агента (гідроксисечовини) – міг призвести до індукції геномної нестабільності з унікальним спектром активованих генів-супресорів і протоонкогенів та запустити розвиток ще однієї пухлини – T-лімфобластної лімфоми.

Для лікування ХМЛ пацієнтці було призначено імаїніб – інгібітор тирозинкінази і на 6-му місяці лікування було отримано велику цитогенетичну відповідь, що свідчило про ефективність призначеної терапії. Однак при лікуванні T-лімфобластної лімфоми, перебіг якої априорі прогностично несприятливий, було встановлено резистентність до всіх ліній хіміотерапії. Все це свідчить про те, що комбінація двох серйозних захворювань є прогностично несприятливою і завжди вимагає більш прискіпливого вибору терапевтичних підходів до лікування, а також проведення мутаційного аналізу з метою виявлення генетичних порушень, які можуть активувати нові «резервні» сигнальні шляхи виживання пухлини.

Крім того, слід збирати всі випадки поєднаних неоплазій в окремий реєстр, аналізувати їх, проводити молекулярно-генетичні дослідження у таких пацієнтів. Це дасть можливість в майбутньому удосконалити тактику лікування, тим самим покращити його ефективність і якість життя таких пацієнтів.

imatinib. The patient is discharged home in satisfactory condition under the supervision of the hematologist at the place of residence.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In the presented work the case of development of tumors of a lymphoid nature on the background of an already diagnosed disease of myeloid nature is presented. The patient for a long time lived on contaminated by radio nuclides as a result of the Chernobyl accident and the first disease was diagnosed with chronic myeloid leukemia, which for two years received treatment with hydroxyurea. However, a study by a group of Czech authors [5] in studies on a cohort of patients with Ph-negative diseases treated with hydroxyurea showed an increased risk of development of the secondary neoplasia. They also found a significant dependence on the annual dose of hydroxyurea, which leads to an increased risk of secondary tumors. As is known from literature [9], this drug can cause secondary neoplasia, mainly on skin. In our case, the simultaneous influence of two compromising factors – a constant radiation load in low doses and for 2 years receiving a chemical agent – hydroxyurea, could lead to induction of genomic instability with a unique spectrum of activated suppressor genes and protooncogenes and trigger the development of another tumor – T-lymphoblast lymphoma.

For the treatment of CML, the patient was prescribed imatinib, an inhibitor of tyrosine kinase, and a large cytogenetic response was received at the 6th month of treatment, indicating the efficacy of the prescribed therapy. However, in the treatment of T-lymphoblastic lymphoma, the course of which was a priori prognostic unfavorable, resistance to all lines of chemotherapy was established. All this suggests that the combination of two serious illnesses is prognostic unfavorable and always requires a more careful selection of therapeutic approaches to treatment, as well as mutational analysis to identify genetic disorders that can activate the new «backup» signaling pathways for tumor survival.

In addition, it is necessary to collect all cases of combined neoplasia into a separate registry, to analyze them, to conduct molecular genetic studies in such patients. This will enable in the future to improve the treatment tactics, thereby improving its efficiency and quality of life for such patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Baccarani M. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013. Vol. 122, no. 6. P. 872–884. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
2. Secondary malignancies in CML patients - data from the German CML study IV / M. B. Miranda, M. Lauseker, M.-P. Kraus et al. *Blood*. 2012. Vol. 120(21). P. 3746.
3. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV / M. B. Miranda, M. Lauseker, M.-P. Kraus et al. *Leukemia*. 2016. Vol. 30, no. 6. P. 1255–1262. doi: 10.1038/leu.2016.20.
4. Simultaneous occurrence of chronic myelogenous leukemia and non-Hodgkin lymphoma at diagnosis / H. Acar, S. Ecirli, F. Gundoga et al. *Cancer. Genet. Cytogenet.* 1999. Vol. 108, no. 2. P. 171–174.
5. Second malignancies in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms - single-center experience / J. Kissova, P. Ovesna, M. Penka et al. *Anticancer Res.* 2014. Vol. 34, no. 5. P. 2489–2496.
6. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug / R. Latagliata, A. Spadea, M. Cedrone et al. *Cancer*. 2012. Vol. 118, no. 2. P. 404–409. doi: 10.1002/cncr.26194.
7. Second malignancies in patient with essential thrombocythemia treated with busulfan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial / G. Finazzi, M. Ruggeri, F. Rodeghiero, T. Barbui. *Br. J. Haematol.* 2000. Vol. 110, no. 3. P. 577–583.
8. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion / Y. Sterkers, C. Preudhomme, J. L. Lai et al. *Blood*. 1998. Vol. 91, no. 2. P. 616–622.
9. AHFS 2006 drug information / ed. by G. K. McEvoy. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc, 2006. P. 1067–1072.
10. Kim M. A., Lee G. W., Maeng K. Y. An unusual presenting feature of precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Ann. Hematol.* 2005. Vol. 84, no. 8. P. 553-554. DOI: 10.1007/s00277-005-1042-4
11. Second cancer after radiotherapy, 1981–2007 / D. Bartkowiak, N. Humble, P. Suhr et al. *Radiother. Oncol.* 2012. Vol. 105, no. 1. P. 122–126. doi: 10.1016/j.radonc.2011.09.013.

REFERENCES

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
2. Miranda MB, Lauseker M, Kraus M-P, Proetel U, Hanfstein B, Fabarius A, et al. Secondary malignancies in CML patients - data from the German CML study IV. *Blood*. 2012;120(21):3746.
3. Miranda MB, Lauseker M, Kraus M-P, Proetel U, Hanfstein B, Fabarius A, et al. Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV. *Leukemia*. 2016;30(6):1255-62. doi: 10.1038/leu.2016.20.
4. Acar H, Ecirli S, Gundogan F, Bulay O, Acar A. Simultaneous occurrence of chronic myelogenous leukemia and non-Hodgkin lymphoma at diagnosis. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999;108(2):171-4.
5. Kissova J, Ovesna P, Penka M, Bulicova A, Kiss I. Second malignancies in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms - single-center experience. *Anticancer Res.* 2014;34(5):2489-96.
6. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, Di Giandomenico J, De Muro M, Villiva N, et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer*. 2012;118(2):404-9. doi: 10.1002/cncr.26194.
7. Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patient with essential thrombocythemia treated with busulfan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2000;110(3):577-83.
8. Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Caulier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion. *Blood*. 1998;91(2):616-22.
9. McEvoy GK, editor. AHFS 2006 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc;2006. p. 1067-72.
10. Kim MA, Lee GW, Maeng KY. An unusual presenting feature of precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Ann. Hematol.* 2005;84(8):553-4. DOI: 10.1007/s00277-005-1042-4.
11. Bartkowiak D, Humble N, Suhr P, Hagg J, Mair K, Polivka B, et al. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007. *Radiother Oncol.* 2012;105(1):122-6. doi: 10.1016/j.radonc.2011.09.013.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2018

Received: 09.07.2018