

## REVIEW ARTICLES

3. Republic of Moldova Law No. 10 from 02.03.2009 on the State Surveillance over Public Health.
4. Government Decision No. 1340 of 12.04.2001 on the Commission for Emergency Situations of the Republic of Moldova.
5. Government Decision No. 820 from 14.12.2009 on the National Extraordinary Public Health Commission.
6. Government Decision No. 777 from 27.11.2009 on approving the Regulation on organization and functioning of the Ministry of Health, its structure and central office staff.
7. Government Decision No. 384 12.05.2010 on the State Surveillance over Public Health Service.
8. Government Decision No.891 from 17.07.2003 on the creation of the Emergency Medical Assistance Service of Moldova.
9. Government Decision No. 475 from 26.03.2008 on the approval of the Action Plan for implementing the International Health Regulations in the Republic of Moldova.
10. Government Decision No. 1252 from 12.01.2005 on approving the Regulation, structure and staff limit of Drag Agency.
11. Minister of Health Order No.85 from 30.03.2009 on organization and functioning of the Emergency Medical Assistance Service of the Republic of Moldova.
12. Minister of Health Order No. 369 from 06.03.2010 on the State Service for Public Health Surveillance.
13. Minister of Health Order No. 317 from 02.08.2007 on the reorganization of the Ministry of Health Emergency Medical Assistance Service for Emergency Situations in the Republican Disaster Medicine Service.
14. Minister of Health Order No.443 from 03.12.2007 on the establishment of the Operative Service of the Ministry of Health.
15. Minister of Health Order No. 454 from 10.12.2007 on planning of population medical care in emergency situations.
16. Minister of Health Order No.382 from 08.11.2007 on the mode of reception of emergency information by medical and medical education institutions, located in the level II administrative-territorial units.

## Aspectele epidemiologice și manageriale actuale ale leucemiei mieloide cronice

V. Musteață

School of Public Health and Management, Department of Hematology and Oncology  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
30, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322 205508. E-mail: [vmusteata@yahoo.co.uk](mailto:vmusteata@yahoo.co.uk)  
Manuscript received February 18, 2011; revised June 04, 2011

### Updated Epidemiologic and Management Aspects of Chronic Myeloid Leukemia

Chronic myeloid leukemia is a clonal myeloproliferative disorder resulting from the stem cell neoplastic transformation caused by translocation between the long arms of chromosomes 22 and 9. Chronic myeloid leukemia accounts 15–20% of leukemias in adults. This myeloproliferative malignancy occurs mostly in workable population with the age of 25–50 years old. Male: female ratio may reach 1.4:1. A higher incidence of chronic myeloid leukemia is registered among persons heavily exposed to radiation, including survivors of the atomic bomb blasts in Japan and patients undergoing radiotherapy. The contemporary management of CML diversifies the diagnostic and treatment options in regard with the level of medical assistance. Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) is one of the most generous and far-reaching patient assistance programs ever developed for cancer therapy, axed on the insurance of treatment with Imatinib mesylate of different malignant neoplasms.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, epidemiology, management, level of medical assistance.

### Актуальные аспекты эпидемиологии и мэнэджмента хронического миелолейкоза

Хронический миелолейкоз представляет собой клональный опухолевый процесс системы гематопозеза, развивающийся в результате злокачественной трансформации стволовых клеток как следствие транслокации между длинными плечами хромосом 22 и 9. Хронический миелолейкоз составляет 15–20% всех лейкозов у взрослых. Эта злокачественная миелолиферативная опухоль возникает преимущественно у трудоспособного населения в возрасте 25–50 лет. Соотношение мужчин и женщин достигает 1,4:1. Более высокая частота хронического миелолейкоза регистрируется среди лиц подвергавшихся ионизирующему облучению, включая выживших после ядерных взрывов в Японии и пациентов, которым проводилась радиотерапия. Современный мэнэджмент хронического миелолейкоза диверсифицирует диагностические и лечебные мероприятия в зависимости от уровня медицинской помощи. Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) является одной из наиболее благородных и далеко идущих программ помощи больным, разработанной для противоопухолевой терапии и направленной на обеспечение Иматиниб мезилатом при лечении различных злокачественных опухолей.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, эпидемиология, мэнэджмент, уровень медицинской помощи.

### Introducere

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie un proces neoplazic clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere pentru toate liniile celulare. Patologia se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Drept marker citogenetic al acestei leucemii cronice servește cromozomul Philadelphia t (9; 22), care se formează în urma translocației reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22 [2, 3, 5, 6, 18, 22, 23]. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular [3, 5, 21, 23]. LMC constituie 0,6–1,6 cazuri la 100000 de populație [3, 5, 18, 22, 23]. LMC constituie o patologie oncologică frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemoblastoze, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai grave și invalidizante maladii umane [3, 5, 6, 22, 23]. Cauza LMC nu este bine cunoscută. Iradierea ionizantă pare să reprezinte un factor favorizant. Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [7, 8, 10, 14, 16, 21]. În faza cronică oncopatologia respectivă poate evolua asimptomatic. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde: chimioterapie, imunoterapie, citokine și transplant medular alogenic [2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 20, 22]. Transplantul medular, precum și inhibitorii tirozinkinazei sunt opțiunile curative de vindecare a pacienților cu LMC în faza cronică [3, 4, 5, 6, 8, 15, 16]. Imatinib Mesilat sau Glivec® este un inhibitor al tirozinkinazei, produse de gena himerică BCR-ABL, situată pe cromozomul 22 și se consideră ca și o „terapie în țintă” [8]. Glivec® a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie în multe instanțe ca tratament de primă linie al LMC [3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 16]. Medicamentul Glivec® se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloide cronice, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei [2, 5, 10]. În rezultatul studiilor clinice ulterioare s-a constatat eficacitatea medicamentului în formele recidivante și refractare ale leucemiei acute limfoblastice pozitive la Ph cromozom, în tumorile gastro-intestinale stromale maligne pozitive la Kit (CD 117) și dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabilă, recidivantă și/sau metastatică.

Printre problemele majore ale serviciului oncologic, inclusiv în domeniul leucemiilor, pot fi considerate depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rândul populației apte de muncă, gradul sporit de invaliditate, mortalitatea relativ înaltă, lipsa serviciilor și a infrastructurii medico-sociale de suport al bolnavilor oncologici. În pofida progreselor esențiale în crearea noilor agenți chimioterapeutici, nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale LMC. Întârzierea în administrarea chimioterapiei „de țintă” explică creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ceea ce determină managementul deficitar al LMC. Publicațiile care reflectă cercetări demonstrative privitor la eficacitatea nemijlocită și la distanță, precum

și inofensivitatea medicației cu inhibitorii tirozinkinazei nu sunt numeroase, majoritatea dintre acestea fiind bazate pe loturi nesemnificative de cazuri. Nu este relatată dinamica clinico-hematologică pe fond de terapie cu Imatinib Mesilat în raport cu chimioterapia convențională. Nu s-au elaborat definitiv principiile de dozare a medicamentului în funcție de eficacitatea și durata chimioterapiei anterioare și de datele examinărilor citogenetice și moleculare ale măduvei osoase.

### Material și metode

Este programat un studiu secundar – reviu literaturii de specialitate. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii de specialitate internaționale și ale statisticii oficiale pe entitatea nosologică respectivă [19]. Au fost studiate peste 20 de surse bibliografice de referință. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu Clasificarea Internațională a Neoplasmelor Mieloide, propusă de O.M.S. în anul 2001 [7, 20].

### Rezultate și discuții

Studiul literaturii de specialitate la tema dată a demonstrat că incidența LMC în Europa și America de Nord poate varia între 0,6–2 cazuri la 100000 de adulți pe an [3, 5, 6, 16, 17, 18, 22, 23]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,6 cazuri la 100000 de populație [5, 13, 14]. În România LMC are o incidență de 200 de noi cazuri pe an. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește odată cu vârsta, cu incidența maximă cuprinsă între 25–50 de ani, ceea ce denotă afectarea preponderentă a persoanelor apte de muncă. La majoritatea bolnavilor înrolați în studiile chimioterapeutice vârsta variază între 50–60 de ani, cu media de ≈ 53 de ani [4, 6]. LMC este întâlnită rar la vârsta sub 18 ani și apare ca o excepție sub 5 ani (când se descrie forma „juvenilă”, atipică). S-a constatat o prevalență ușoară a pacienților de sex masculin (bărbați:femei = 1,4:1). Nu s-au raportat transmiteri de la un individ la altul și nu s-au descris cazuri familiale [2, 3, 5, 6, 18, 22]. Aproximativ 4600 de cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004 în SUA, și în 1570 de cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic. În România sunt afectați aproximativ 1500 de pacienți, iar dintre aceștia aproximativ jumătate sunt incluși în tratamentul cu Imatinib Mesilat [1, 12].

Cauza LMC nu este bine cunoscută, ceea ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie. Iradierea (în special în doze mari) se consideră un factor etiologic favorizant. Argumentele sunt de ordin statistic: incidența crescută la personalul medical din radioterapie/radiologie care au activat fără protecție adecvată, la pacienții tratați cu radioterapie și la populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice [3, 5, 6, 16, 18, 22, 23]. Nu sunt evidențiate dovezi demonstrative și argumentate precum că agenții chimici sau virusuri ar reprezenta factorii favorizanți ai LMC.

În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% cazuri, fiind depistată ocazional prin analiza

generală a sângelui (leucocitoză, devierea leucogramei în stânga) și ultrasonografia abdominală (splenomegalie), ceea ce explică diagnosticarea ei preponderent tardivă.

Analiza datelor din sursele bibliografice referitoare la managementul actual al pacienților cu patologii maligne cronice relevă că Imatinib Mesilat se consideră opțiunea chimioterapeutică de primă linie în tratamentul LMC. Doza medicamentului se stabilește în funcție de stadiul clinico-hematologic evolutiv al bolii, constituind 400 mg în faza cronică, 600 mg - în faza de accelerare și 800 mg - în criza blastică [2, 5, 6, 8, 9, 10, 21, 22, 23]. În scopul monitorizării răspunsului citogenetic după 6–8 luni de tratament se efectuează examinarea repetată a celulelor medulare la Ph-cromozom și gena BCR-ABL p210 [6, 10, 14, 16, 18, 21]. Ca o opțiune curativă în LMC ar mai putea fi și monochimioterapia cu Busulfan, Hidroxicarbamidă și/sau  $\alpha$ -Interferon ( $\alpha$ -IFN) în faza cronică, monochimioterapia cu Citarabină în faza de accelerare și polichimioterapia conform diverselor scheme în cea acută, reieșind din tipul crizei blastice.

Prezintă interes experiența mondială reflectată în publicațiile de specialitate despre tratamentul LMC, care relevă rezultatele aplicării diverselor opțiuni chimio- și imunoterapeutice. În faza cronică a LMC pe fond de medicație cu  $\alpha$ -IFN răspunsul clinico-hematologic complet poate fi obținut în 81% cazuri, răspunsul citogenetic complet - în 26% cazuri [17]. Supraviețuirea de peste 5 ani a bolnavilor tratați cu  $\alpha$ -IFN constituie 57%, fiind mai relevantă față de cazurile tratate cu chimioterapie convențională (42%) [2, 6, 18]. În cadrul tratamentului chimioterapeutic convențional longevitatea medie a pacienților cu LMC variază între 4–5 ani, la 30% dintre ei, depășind termenul de 10 ani [5]. Totodată sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15–20 de ani după administrarea tratamentului. Durata crizei blastice constituie în medie 4,5 luni, cu extreme de 0,5 – 15 luni. Imatinib Mesilat se aplică cu succes în toate fazele LMC, cel mai elocvent răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind atins în faza cronică a patologiei. Remisiunea clinico-hematologică completă pe fond de medicație cu Imatinib Mesilat poate fi obținută în timp de 1 – 2 luni. Spre deosebire de chimioterapia convențională și  $\alpha$ -IFN, Imatinib Mesilat contribuie la atingerea remisiunii citogenetice majore în 65–85% cazuri și celei complete în 45–80% cazuri [6]. Supraviețuirea fără recidive constituie 89%, peste 18 luni de tratament cu Imatinib Mesilat. Până la faza de accelerare, calitatea vieții bolnavilor este satisfăcătoare, cu păstrarea capacității de muncă.

Managementul LMC în țările în curs de dezvoltare derulează prin implementarea Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), care a fost lansat în anul 2001 de Novartis Pharma AG ca program de donație și înrolează bolnavii cu diferite faze ale leucemiei mieloid cronice, ale leucemiei acute limfoblastice și tumorilor gastro-intestinale stromale (GIST) maligne [9, 10, 16, 17]. GIPAP prezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată program în domeniul terapiei anti-cancer, axat pe asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesilat a pacienților cu procese neoplazice maligne [9, 13, 14, 17]. Identificarea și recomandarea instituțiilor

medicale, evaluarea și calificarea pacienților pentru GIPAP, suportul informațional și logistic sunt efectuate de TMF și Axios International. Novartis Pharma AG este responsabilă de aprobarea instituțiilor medicale pentru GIPAP și de expedierea loturilor de medicamente în calitate de donație [13, 17]. Peste 280 de centre medicale de referință specializate în hematologie/oncologie sunt implicate în acest program internațional. Din momentul lansării, GIPAP a aprovizionat cu Imatinib Mesilat mai mult de 10000 de pacienți, din peste 80 de țări care nu aveau acces la acest remediu eficient și bine tolerat.

GIPAP a fost lansat oficial în Republica Moldova în martie 2006 prin semnarea Memorandumului de Înțelegere (MOU) între managerul GIPAP și administrația Institutului Oncologic din Moldova [13]. Institutul Oncologic a fost calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP, iar dl Vasile Musteață, doctor în medicină, Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie a USMF „Nicolae Testemițanu” este numit în funcție de administrator GIPAP în Moldova. Implementarea eficientă a acestui program internațional în Moldova se datorează eforturilor Ministerului Sănătății, administrației Institutului Oncologic și ale șefului Catedrei Hematologie și Oncologie, membru corespondent al AȘRM, prof. univ. Ion Corcimaru.

GIPAP prezintă un program internațional non-profit, flexibil și bine monitorizat. Regulamentul acestui program prevede dări de seamă la fiecare 3 luni, care să reflecte numărul total al pacienților tratați cu Glivec®, cantitățile de medicament recent expediate, utilizate și rămase în stoc, necesitățile de medicamente în perioada imediată de 3 luni, reieșind din numărul de cazuri incluse în GIPAP, detaliile referitoare la autorizarea importului medicamentului. În cadrul programului funcționează serviciul, care acordă suport informațional și managerial medicilor responsabili de GIPAP și bolnavilor. GIPAP este înalt apreciat atât de pacienții incluși, cât și de medicii curanți și de autoritățile din sfera ocrotirii sănătății. Bolnavii dispun de acces gratuit și sigur la medicamentul de primă linie pentru tratamentul unor neoplazii maligne, care asigură un răspuns clinic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și calitatea bună a vieții. Prevalența crescută a leucemiei mieloid cronice și a leucemiei acute limfoblastice, resursele financiare limitate ale țărilor în curs de dezvoltare în aprovizionarea cu tratamente costisitoare determină actualitatea și necesitatea imperioasă a acestui program. GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al maladiilor oncologice în Republica Moldova. Programul exercită impact pozitiv asupra activității științifice în cadrul Institutului Oncologic și USMF „Nicolae Testemițanu” deoarece stimulează aplicarea tehnologiilor noi în diagnosticarea și tratamentul tumorilor de geneză diversă. GIPAP constituie o arenă internațională optimă pentru cooperare în domeniile actuale ale oncologiei și hematologiei, luând în considerație și necesitățile psihologice și sociale ale pacienților.

Referitor la managementul LMC se comunică că în România sume importante se irosesc deoarece se întârzie trece-

rea de la tratamentul de primă linie la cel de linia a doua în cazul acestei patologii mieloproliferative [12]. De asemenea, cresc cheltuielile legate de LMC din cauza că, în continuare investigațiile necesare pentru un diagnostic corect sunt considerate un lux. L. Caban în cadrul Conferinței Internaționale „Managementul bolilor cronice - reconfigurarea sistemelor de sănătate” subliniază importanța principiului cost – eficiență în conduita pacienților cu LMC. În acest sens, medicul și pacientul sunt întotdeauna pe aceeași parte a baricadei, ambii fiind interesați de creșterea supraviețuirii și a calității vieții. De cealaltă parte a baricadei se vor afla întotdeauna guvernarea și decidenții din sistemul sanitar, care urmăresc scopul de a avea rezultate bune cu cheltuieli reduse. Personajele poziționate de o parte și de cealaltă a baricadei au scopuri diferite, care totuși se pot armoniza prin dialog pentru a ajunge la un act medical de calitate cu costuri rezonabile. Pentru aceasta trebuie de acționat în direcția profilaxiei bolii prin campanii de descurajare a unor vicii, prin limitarea expunerii la investigații imagistice, la noxe la locul de muncă. Dacă în LMC tratamentele de primă linie nu mai dau rezultate după un an-un an și jumătate de administrare, este necesară trecerea la linia a II-a de tratament. Dar, din cauza circuitului complicat al dosarelor și al aprobărilor de la casele de asigurări de sănătate, aceste tratamente sunt mult întârziate, cu consecințe grave pe de o parte, pe de altă parte este compromis și tratamentul de primă linie, iar pacientul dezvoltă complicații. Aceste întârzieri în administrarea tratamentelor de linia a II-a explică creșterea cheltuielilor și, implicit, un management deficitar al LMC.

O altă cauză a creșterii cheltuielilor în cazul LMC o reprezintă concepția total greșită, potrivit căreia investigațiile medicale ce se impun pentru stabilirea unui diagnostic precoce, corect și complet, sunt considerate încă un lux [12]. Un diagnostic precoce presupune o încărcătură tumorală ce poate fi mai ușor eradicată. Un diagnostic corect și complet oferă posibilitatea utilizării unei terapii individualizate care ar putea asigura controlul maladiei, evitarea tratamentelor inadecvate, reducerea numărului zilelor de spitalizare, în consecință producându-se reducerea cheltuielilor. Se menționează că inhibitorii de tirozin-kinază constituie, la ora actuală, un remediu foarte eficient care a dat rezultate remarcabile în tratamentul LMC. Astfel, există studii care demonstrează că unii pacienți au supraviețuit între 7 și 10 ani prin administrarea acestor tratamente, fără să mai prezinte simptomatologia bolii. De asemenea, la unii pacienți a fost înregistrată trecerea de la faza acută la cea cronică a bolii, cu o calitate a vieții cvasinormală. Se consideră că un management eficient al LMC impune crearea unei rețele de centre de diagnostic complex, care să beneficieze de aparatură performantă și personal specializat [12].

O importanță practică și științifică majoră în managementul LMC o are implementarea Programului European pentru Tratamentul Leucemiei mieloide cronice (EUTOS) [1]. Tratamentul și studiile în cadrul EUTOS pentru LMC au fost inițiate în octombrie 2007. Obiectivul proiectului este o mai bună înțelegere a bolii, evaluare, standardizare și monitorizare pentru optimizarea diagnosticului și tratamentului în întreaga

Europă. De asemenea, se urmărește și elaborarea protocoalelor pentru tratament. Proiectul are ca scop gestionarea acestei boli în Europa prin patru programe-cheie, respectiv un registru european al pacienților, monitorizarea evoluției bolii, un program privind rezultatele clinice și teste pentru evaluarea efectelor farmaceutice. Pentru continuarea acestui proiect, Novartis alocă șase milioane de euro. Prof. Michele Bacarani (Universitatea Bologna, Italia) relevă că sunt selectați 2330 de pacienți în studii academice, iar 1307 - în studii clinice medicale, dintre aceștia 13 fiind din România. Guido Guidi, coordonatorul diviziei de oncologie Novartis pentru Europa, a declarat într-o conferință de presă că un alt obiectiv al studiilor este atingerea unui standard molecular similar în toate țările europene. Guido Guidi relatează că România se numără printre țările incluse în studiul EUTOS pentru leucemia mieloidă cronică cu trei centre și 13 pacienți în studiul clinic și subliniază că, în pofida greutăților economice, autoritățile române au manifestat deschidere pentru acest program european [1, 12]. Programul respectiv urmărește obiectivul ca laboratoarele să fie standardizate pentru managementul calitativ al bolii. Și chiar dacă în România standardizarea nu este realizată, tratamentul aplicat pacienților pentru leucemia mieloidă cronică este același ca în orice altă țară europeană, la fel ca și calitatea diagnosticului și a tehnologiei.

Prof. Rudiger Hehlmann (Universitatea Heidelberg, Germania) susține că prin continuarea acestui program se poate studia mai bine boala, se poate extinde registrul european și se poate urmări riscul de progresie a bolii, dar și influența medicamentului asupra altor tratamente pentru boli diferite, pe care pacientul le mai poate avea [1]. El a mai subliniat că accentul se pune pe monitorizarea moleculară, în diferite faze, a cromozomului Philadelphia, responsabil de apariția afecțiunii.

Prof. Michele Bacarani susține că studiile clinice ajută la implementarea ghidurilor și uniformizarea tratamentului pe regiuni, adăugând că în perioada ianuarie - septembrie 2010 au fost înregistrați 500 de noi pacienți, iar în cei doi ani care urmează se așteaptă ca numărul acestora să ajungă la 3000 [1]. Specialistul italian a evidențiat importanța studiului pentru lumea științifică medicală, accentuând importanța monitorizării tratamentelor, având în vedere că este vorba despre pacienți care nu reacționează toți la fel la același tratament. Tratamentul actual a dus la o supraviețuire a pacienților la 5 ani în 93% cazuri, față de o rată de supraviețuire de 38% în perioada 1983 - 1994, când existau alte tratamente [2, 18, 22].

În rezultatul studierii literaturii periodice internaționale, evaluării dinamice a datelor clinico-hematologice și imagistice, precum și a rezultatelor tratamentului pacienților cu LMC din subloturile investigate, s-au conturat premisele pentru elaborarea algoritmului de conduită în oncopatologia respectivă, care include algoritmul diagnostic și cel de tratament.

În calitate de indicatori pentru monitorizarea implementării algoritmului de tratament pot fi utilizate: proporția pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă”, medicația citoreductivă și/sau imunoterapia cu normalizarea analizei generale a sângelui și a mielogramii în decurs de 3

luni, pe parcursul unui an; proporția pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă” sau/și imunoterapia cu dispariția Ph-cromozomului și genei de fuziune BCR-ABL, respectiv în 12 și 18 luni, pe parcursul unui an; proporția pacienților cu LMC, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet pe parcursul unui an; proporția pacienților cu LMC, la care s-a abrogat sau s-a redus gradul de invalidizare, pe parcursul unui an.

### Concluzii

1. LMC reprezintă o patologie oncohematologică relativ frecvent înregistrată în structura morbidității prin tumorile sistemului hematopoietic, constituind 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și afectând preponderent persoanele apte de muncă.

2. Managementul contemporan al LMC diversifică opțiunile diagnostice și curative în funcție de nivelul asistenței medicale.

3. Un management eficient al LMC impune organizarea screening-ului, axat pe depistarea precoce a splenomegaliei și a modificărilor în sângele periferic, precum și la utilizarea indicatorilor obiectivi pentru monitorizarea implementării algoritmului de tratament.

4. GIPAP constituie sursa de perfecționare a standardelor de diagnostic și tratament al LMC în Republica Moldova.

5. Diagnosticul corect, complet și precoce oferă posibilitatea aplicării terapiei individualizate care poate asigura controlul maladiei, evitarea tratamentelor inadecvate, reducerea numărului zilelor de spitalizare, ceea ce va duce la optimizarea cheltuielilor.

6. Tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau de staționar de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare, cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

7. Medicamentul Imatinib Mesilat constituie o opțiune terapeutică de primă linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapia convențională și  $\alpha$ -IFN, prin posibilitatea atingerii răspunsului clinico-hematologic complet și rapid, a răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și longevității pacienților.

### Bibliografie

1. Agerpres. *Știri externe*. 2010, 22 octombrie.
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809–1820.

3. Butoianu E, Niculescu-Mizil E. Leucemia mieloidă cronică. In: Coliță D. *Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a*. București: Editura medicală, 1999;48–68.
4. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood*. 2009;113(15):3428–3434.
5. Corcimaru I. Leucemia granulocitară cronică. In: Corcimaru I. *Hematologie*. Chișinău: CEP Medicina, 2007;178–189.
6. Cortes JE, List A, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, et al. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8<sup>th</sup> Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004;773–786.
7. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer*. 2006;106(6):1306–1315.
8. Dressman MA, Malinowski R, McLean LA, et al. Correlation of major cytogenetic response with a pharmacogenetic marker in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib (STI 571). *Clin. Cancer Res*. 2004;10:2265–2271.
9. Durosini MA, Faluyi JO, Okany CC, et al. Preliminary experience with imatinib mesylate therapy of Ph+ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16S):3216.
10. ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2007;18(2):ii51–ii52.
11. Kosmidis PA, Schrijvers D, André F, et al. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005;158.
12. Marincovici M. In: *Viața sănătoasă. Jurnal național*. 2010, 24 septembrie.
13. Musteață V, Corcimaru I, Sofroni M, ș. a. GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2008;2(16):226–228.
14. Musteața V, Corcimaru I. Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2008;43(3):154–155.
15. Niederwieser D. HSCT for chronic myeloid leukemia in adults. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5<sup>th</sup> Edition. Paris: Herissey, 2008;388–396.
16. O'Brien S, Berman E, Devetten MP, et al. Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008;1–47.
17. Ramos JD. *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004;1–5.
18. Richard RE, Linenberger M. Chronic myeloid leukemia. In: *American Society of Hematology Self-Assessment Program*. Blackwell Publishing, 2005;178–189.
19. Spinei L, Lozan O, Badan V. *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009;186.
20. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100:2292–2302.
21. Xenocostas A. Chronic myelogenous leukemia (CML). *Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007;1–10.
22. Мясляк ЗВ. Хронічний мієлоїдний лейкоз. In: Гайдукова СМ. *Гематологія та трансфузіологія*. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001;239–251.
23. Туркина АГ. Хронический миелолейкоз. In: Воробьев АИ. *Руководство по гематологии*. Москва: Ньюдиамед, 2003;251–264.