

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ: ASPECTELE EPIDEMIOLOGICE, MEDICO-SOCIALE ȘI MANAGERIALE CONTEMPORANE

Vasile Musteață, Ion Corcimar

Catedra Hematologie și Oncologie a U.S.M.F. „N. Testemițanu”

(șeful catedrei – prof. univ., dr.hab.med. I. Corcimar),

IMSP Institutul Oncologic (director general – prof., dr.hab.med. V. Cernat)

Summary

Chronic myeloid leukemia: the contemporary epidemiologic, medico-social and management aspects

The current study comprized 125 patients with chronic myeloid leukemia (CML), who had been followed up and treated at the Institute of Oncology in 2005 – 2011. The diagnosis was established in the late chronic phase in 113 (90.4%) cases, in the accelerated and acute phases in 12 (9.6%) cases. The patient age ranged from 19 to 81 years (median age – 46.1 ± 2.13 years old), that indicated the predominant affection of the workable population. The majority of patients ($66.7 \pm 5.14\%$) proved to be heavily exposed to insolation within the framework of professional activities and daily life that might be considered the favoring factor of the development of CML. The severity of the disease and the limited life expectation were proved by the relatively low values of the overall survival: 3- and 5-year survival made up 57.5% și 36.5%, respectively. The treatment of CML in the chronic phase and accelerated phase without complications may be realized in the outpatient department or in a daily hospital ward. The treatment of CML in the accelerated phase with complications (bleeding, thrombotic, infectious) and in the acute phase should be realized in the specialized departments of hematology. The drug imatinib mesylate constitutes the first-line therapeutic option in the chronic phase and in the accelerated phase, being superior to the conventional chemotherapy and α -interferon due to the possibility of achievement of a fast complete hematologic response, complete cytogenetic response and due to the considerable increase of a life quality and longevity of patients. In the GIPAP affiliated investigational group the one-year, 2- and 3-year survival rates constituted 97%, 78% și 62%, respectively, and turned to be superior to those in the investigational group without imatinib mesylate treatment ($p < 0.05$). The median longevity (61.65 ± 4.81 years) proved to be much higher ($p < 0.05$) in the age group of 40 – 49 years. The masculine gender and the ECOG-WHO score of 2 – 3 points after the induction chemotherapy may be considered as unfavorable prognostic factors.

Rezumat

În studiu sunt înrolați 125 bolnavi de leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2011. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 (90,4%) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 (9,6%) cazuri. Vârsta pacienților variază între 19 și 81 ani (media de vârstă – $46,1 \pm 2,13$ ani), ce indică afectarea preponderentă a persoanelor apte de muncă. Majoritatea bolnavilor de LMC ($66,7 \pm 5,14\%$) au fost expuși insolațiilor în cadrul activității profesionale sau vieții cotidiene, care pot fi considerate ca factorul favorizant de dezvoltare a LMC. Severitatea maladiei și, respectiv, speranța la viața limitată se confirmă prin indicii relativi scăzuți ai supraviețuirii generale a bolnavilor: supraviețuirea generală peste 3 și 5 ani s-a cifrat corespunzător la 57,5% și 36,5%. Tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții

de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie. Medicamentul imatinib mesylate constituie opțiune terapeutică de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon prin posibilitatea atingerii răspunsului hematologic complet rapid, răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și longevității pacienților. Indicii supraviețuirii în sublotul investigațional afiliat de GIPAP peste 1 an, 2 și 3 ani au constituit respectiv 97%, 78% și 62%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional fără tratamentul cu imatinib mesylate ($p < 0,05$). Media longevității ($61,65 \pm 4,81$ ani) s-a dovedit a fi semnificativ mai mare ($p < 0,05$) în grupul de vârstă 40 – 49 ani. Sexul masculin și scorul ECOG-WHO 2 – 3 după chimioterapie de inducție pot fi considerate ca factori de prognostic nefavorabil.

Actualitatea

Leucemia mieloidă cronică (LMC) reprezintă un proces tumoral clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Patologia se caracterizează prin multiplicarea necontrolabilă a seriei medulare mieloidă, cu creșterea masei celulare granulocitare totale și a celei circulante. Marcherul citogenetic al acestei leucemii cronice constituie cromozomul Philadelphia t(9;22), care se formează în urma translocăției reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22 [2,4,5,16,18,22]. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular [2,4,22,23,24].

LMC se consideră o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemoblastoze, cuprinzând 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele grave maladii umane [2,3,4,6,15,16]. Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie.

Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [3,4,5,7,10,14,15,22,23]. În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată ocazional prin analiza generală a sîngelui și ultrasonografia abdominală, ce explică diagnosticarea ei preponderent tardivă. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie, citochine și transplant medular alogenic [2,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,23,24].

Printre problemele majore ale serviciului hematooncologic, inclusiv și în domeniul leucemiilor pot fi indicate depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rîndul populației apte de muncă, gradul sporit de invaliditate, mortalitatea relativ înaltă, dezvoltarea insuficientă a serviciilor sociale de suport al bolnavilor. În pofida progreselor esențiale în crearea noilor agenți chimioterapeutici, nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale LMC. Întîrzierea în administrarea chimioterapiei „de țintă” explică creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce determină managementul deficitar al LMC. Cercetările comparative demonstrative privitor la eficacitatea nemijlocită și inofensivitatea medicației cu inhibitorii tirozinkinazei sunt reflectate în literatura periodică pe specialitate insuficient, majoritatea din aceste fiind bazate pe numărul neînsemnat de cazuri. Nu este relatată dinamica clinico-hematologică pe fond de terapie cu inhibitorii tirozinkinazei în raport cu chimioterapia convențională. Nu sunt elaborate definitiv principiile de dozare a medicamentelor în funcție de eficacitatea și durata chimioterapiei anterioare și de datele examinărilor citogenetice și moleculare ale măduvei osoase. Cele expuse au servit ca argumente întemeiate pentru efectuarea studiilor în epidemiologiei și managementului LMC.

Obiectivele

Identificarea și studierea particularităților epidemiologice și medico-sociale contemporane ale LMC; elaborarea algoritmului eficient de management al bolnavilor de LMC în Republica Moldova.

Material și metode

Tipul de studiu realizat este descriptiv (integral, selectiv), axat la: 1) analiza dinamică a incidenței, structurii morbidității și mortalității prin LMC în Republica Moldova în perioada anilor 2005 – 2011, 2) depistarea factorilor de risc de dezvoltare a LMC, 3) identificarea factorilor ce defavorizează prognosticul acestei oncopatologii, 4) evaluarea rezultatelor nemijlocite și la distanță ale medicației cu inhibitorii tirozinkinazei în raport cu chimioterapie convențională. În studiu sunt înrolați 125 bolnavi cu diferite faze ale LMC, în vârstă cuprinsă între 19 – 81 ani (media de vârstă – $46,1 \pm 2,13$ ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada de timp anterior menționată. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de O.M.S. în anul 2008 [21]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sîngelui periferic. Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20 – 100%, fiind în majoritatea absolută de cazuri (54 sau 72,7%) în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 ($90,4 \pm 2,32\%$) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 ($9,6 \pm 2,02\%$) cazuri. Majoritatea pacienților (74 sau 59,2%) au fost calificați și aprobați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). În subplotul investigațional din cadrul GIPAP stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 65 (87,8%) cazuri, stadiul de accelerare și cel acut (criza blastică) – în 9 (12,2%). Pacienții respectivi au fost supuși medicației cu imatinib mesylate [9,10,15]. Medicație de start cu imatinib mesylate au primit 11 (14,9%) pacienți primari. În 63 (85,1%) cazuri imatinib mesylate a fost administrat în lipsa răspunsului clinico-hematologic complet sau a celui citogenetic la chimioterapie convențională și la recidiva procesului leucemic. Zece (13,5%) bolnavi imatinib-refractari au urmat medicație cu Sprycel (Dasatinib), cu toleranța relative satisfăcătoare. În scopul monitorizării răspunsului citogenetic la pacienți peste 6 – 8 luni de tratament se efectua examinarea repetată a celulelor medulare la Ph-cromozom și gena BCR-ABL p210 [5,9,10,15,16,22]. În subplotul investigațional neinclus în GIPAP pacienții au primit monochimioterapie cu busulfan, hidroxicarbamidă și / sau α -interferon în faza cronică, monochimioterapie cu citarabină în faza de accelerare și polichimioterapie după diferite scheme în cea acută, reieșind din tipul crizei blastice.

În calitate de metode de cercetare au servit: epidemiologică, statistica descriptivă, transfer de date, comparativă, grafică, analitică [20]. Metode de colectare a datelor au fost: anchetarea, extragerea datelor din documentația medicală, datele statisticii oficiale.

Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale și ale statisticii oficiale pe entitatea nozologică respectivă [20]. Au fost studiate 24 surse bibliografice de referință.

Studiul prezentat este efectuat în ISMP Institutul Oncologic din Moldova în anul 2012.

Rezultate și discuții

Studiul literaturii mondiale pe temă a demonstrat că incidența LMC în Europa și America de Nord poate varia între 0,6 – 2 cazuri la 100 000 de adulți pe an [2,3,5,6,7,14,15,18,23]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,6 cazuri la 100 000 de populație [5,13,14]. În România LMC are o incidență de 200 noi cazuri pe an [1,3,12]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspîndire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește cu vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 25 – 50 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. La majoritatea bolnavilor înrolați în studiile chimioterapeutice vârsta variază între 50 – 60 ani, cu media ≈ 53 ani [5,6,7]. LMC este rară sub 18 ani și excepțională sub 5 ani (cînd se descrie forma „juvenilă”, atipică). S-a constatat o predominanță ușoară a pacienților de sex masculin (bărbați : femei = 1,4 : 1). Nu s-au raportat transmiteri de la un caz la altul și nu s-au descris cazuri familiale [2,3,5,6,7,18,23]. Aproximativ 4600 cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004 în SUA, și în 1570 cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic [1,12]. În

România sunt afectați aproximativ 1500 de pacienți, iar dintre aceștia aproximativ jumătate sunt incluși în tratamentul cu imatinib mesylate mesylate [1,12].

Privitor la aspectele epidemiologice și medico-sociale ale LMC în Republica Moldova sunt evidențiate constatări importante. Au fost evaluate incidența (Fig. 1) și dinamica prevalenței (Fig. 2) LMC în Republica Moldova.

Indicii incidenței LMC în Republica Moldova inferiori celor înregistrate în celelalte țări ale Europei și în SUA se poate explica prin similitudinea aspectelor clinico-hematologice ale bolii cu celelalte procese mieloproliferative cronice și inaccesibilitatea periodică a investigațiilor citogenetice și moleculare mandatate pentru confirmarea diagnosticului.

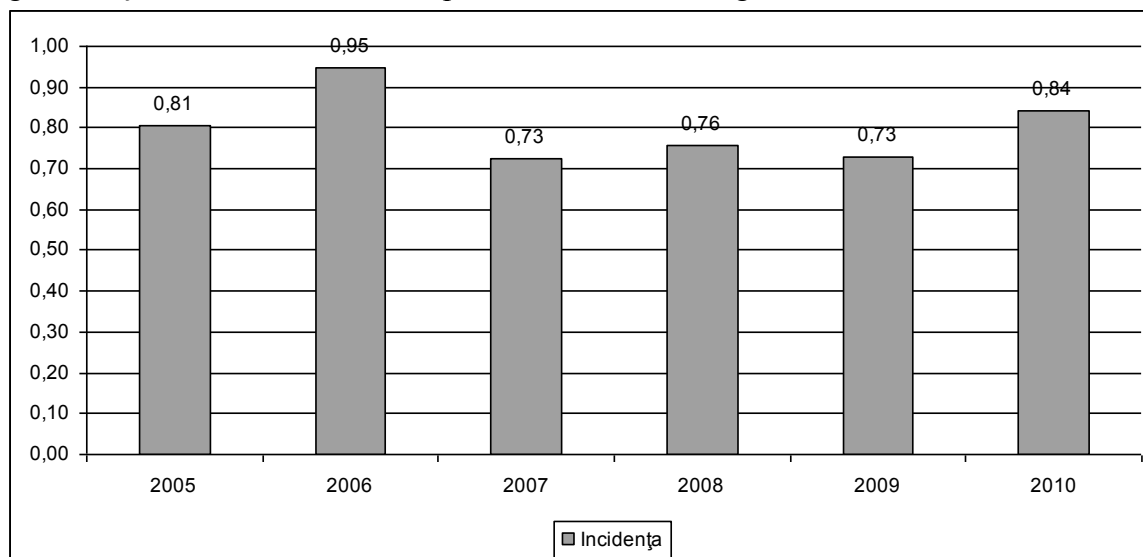


Figura 1. Incidența LMC în Moldova în perioada anilor 2005 – 2010 (la 100 000 de populație)

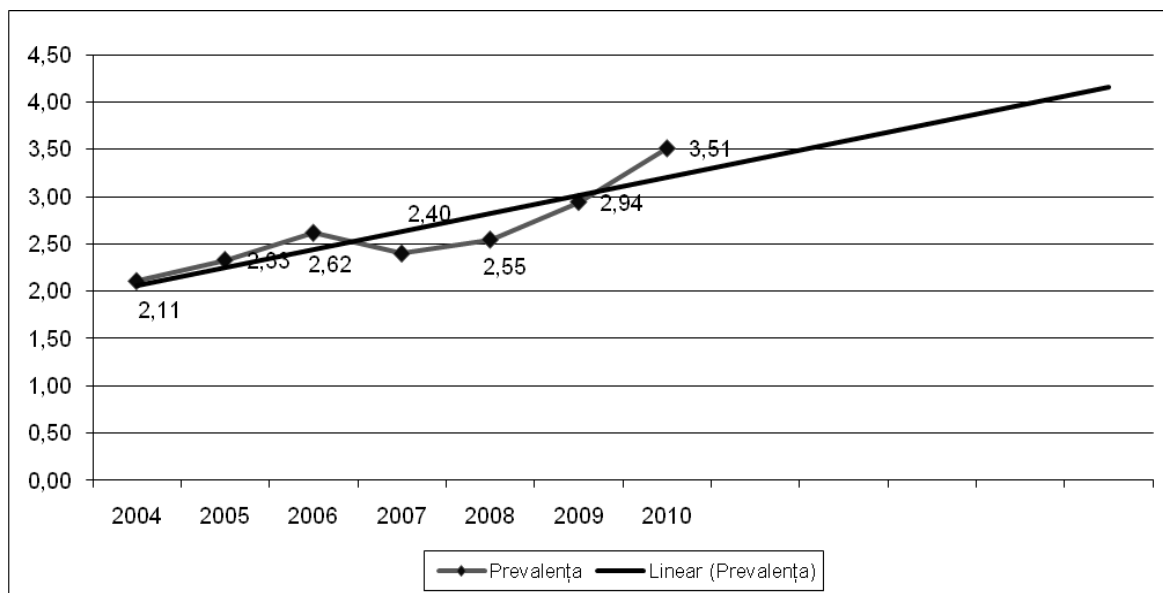


Figura 2. Prevalența LMC în Moldova în perioada anilor 2005 – 2010 (la 100 000 de populație)

Din datele prezentate rezidă creșterea continuă a prevalenței LMC în dinamică de la 2,11 până la 3,51‰, ce se poate explica atât prin majorarea incidenței, cât și prin mărirea longevității bolnavilor ca rezultat al diagnosticării perfecționate, managementului eficient, cu implementarea chimioterapiei moderne și individualizate.

Metodele matematico-statistice ne-au permis să studiem prognosticul prevalenței LMC pe perioada anilor 2011 – 2014 (Fig. 3).

Creșterea prevalenței LMC va continua progresiv pe viitorul apropiat, depășind în anul 2014 (4,16‰) nivelul anului 2004 (2,11‰) cu aproximație de 2 ori.

Vârsta bolnavilor a oscilat între 19 – 81 ani, media de vârstă fiind $46,1 \pm 2,13$ ani. Structura lotului de pacienți în funcție de vârstă la momentul stabilirii diagnosticului este demonstrată în tab. 1.

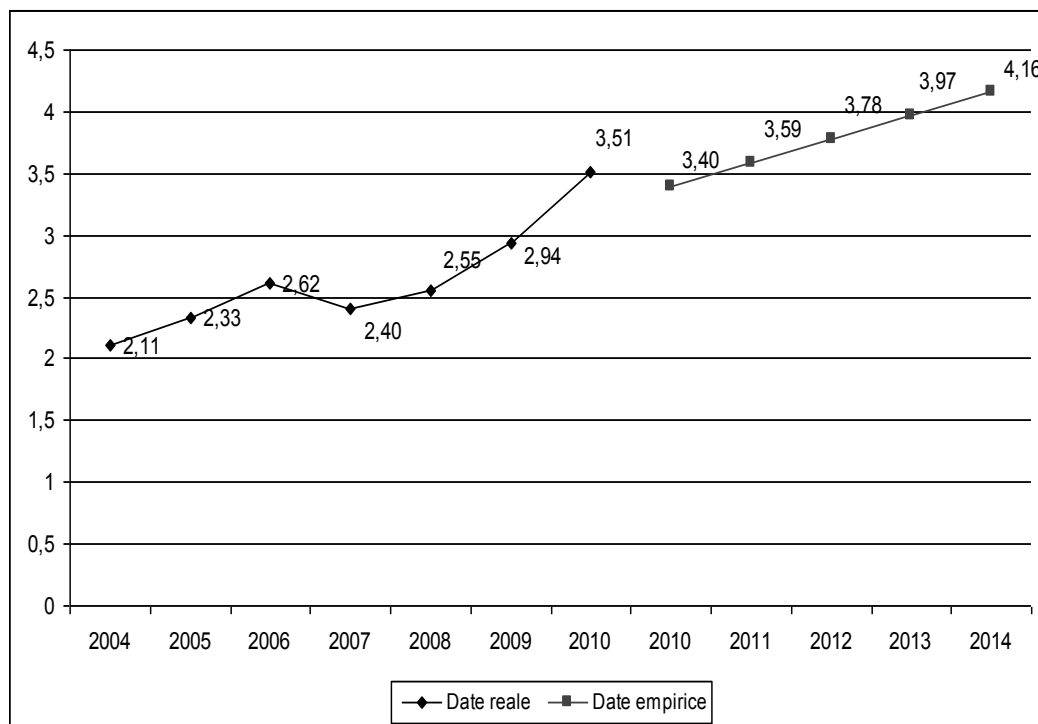


Figura 3. Prevalența reală și prognozată a LMC în Republica Moldova în perioada anilor 2004 – 2014 (la 100 mii de populație)

Tabelul 1

Structura lotului anchetat de pacienți cu leucemie mieloidă cronică în funcție de vârstă (abs., %)

Grupul de vârstă	Numărul de bolnavi	
	abs.	P ± ES%
10-19	1	1,2 ± 1,19
20-29	12	14,3 ± 3,84
30-39	15	17,9 ± 4,20
40-49	23	27,4 ± 4,89
50-59	16	19,0 ± 4,31
60-69	12	14,3 ± 3,84
70-79	4	4,8 ± 2,34
80-90	1	1,2 ± 1,19
Total	84	100,0

Din analiza efectuată rezultă că în structura lotului investigațional au predominat cu decolaj grupurile de vârstă 30 – 39 ($17,9 \pm 4,20\%$), 40 – 49 ($27,4 \pm 4,89\%$) și 50 – 59 ($19,0 \pm$

4,31%) ani, adică persoanele apte de muncă. Așadar, în majoritatea cazurilor analizate (65,3%) vârsta a fost cuprinsă între 25 – 60 ani, ce confirmă datele surselor literare pe temă despre afectarea preponderentă de LMC a persoanelor apte de muncă [2,3,4,5,6]. Morbiditatea crescută de LMC a populației apte de muncă ridică problemele medico-sociale și socio-economice, astfel, de rînd cu celelalte leucemii prezentînd o provocare pentru sistemul Sănătății Publice atît în aspect medical, cît și în cel financiar. Totodată spre deosebire de rezultatele cercetărilor epidemiologice occidentale [5,6,7,15,17,23], în Republica Moldova în structura morbidității prin LMC s-a înregistrat predominarea ușoară a sexului masculin ($55,1 \pm 7,11\%$). Studiarea structurii morbidității în funcție de plasarea domiciliului (urban sau rural) a relevat rata superioară a populației urbane ($51,2 \pm 5,45\%$). S-au constatat unele particularități în repartizarea geografică a bolnavilor de LMC. În special, a fost înregistrată ponderea scăzută a pacienților din raioanele de Est ale Republicii ($17,9 \pm 4,18\%$). Bolnavii de LMC din regiunea Nord a Moldovei s-au dovedit a fi mai numeroși ($32,1 \pm 5,10\%$). Așadar, în pofida majorității comunicărilor la temă despre lipsa particularităților de repartizare geografică, în Republica Moldova se determină tendința respectivă.

Cauza LMC nu este bine cunoscută, 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 în populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice [3,6,7,15,18,19,22,24]. Nu sunt evidențiate dovezi demonstrative și argumentate precum că agenții infecțioși ar reprezenta factori favorizanți ai LMC. Impactul agenților chimici, în special benzenei, diferitor solvenți asupra dezvoltării LMC este relatat în literatura periodică mondială contradictoriu.

Prezintă interes studierea factorilor favorizanți de dezvoltare a LMC în Republica Moldova, ce poate facilita identificarea grupurilor de risc pentru efectuarea screeningului în domeniul acestei mieloproliferări maligne. Majoritatea pacienților ($66,7 \pm 5,14\%$) au fost expuși insolățiilor în cadrul activității profesionale sau vieții cotidiene. Fumătorii s-au înregistrat în $28,6 \pm 4,93\%$ cazuri cu LMC. La $16,7 \pm 4,07\%$ de bolnavi în anamneză s-au constatat infecțiile virale. Acțiune nocivă a agenților chimici au menționat $13,1 \pm 3,68\%$ de bolnavi. Tratamente medicamentoase de durată pînă la debutul LMC au urmat $16,7 \pm 4,07\%$ de pacienți. Mai rar ca factor favorizant de apariție a LMC a fost identificată iradierea ionizantă ($6,0 \pm 2,58\%$), ce prezintă o particularitate a LMC în Republica Moldova, deoarece în referințele la temă se comunică despre incidența crescută la personalul medical din radioterapie / radiologie care au activat fără protecție adecvată, la pacienții tratați cu radioterapie și în populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice [3,6,7,18,22].

Severitatea maladiei și, respectiv, speranța la viața limitată se confirmă prin indicii relativi scăzuți ai supraviețuirii generale a bolnavilor de LMC (Fig. 4). Supraviețuirea generală peste 3 și 5 ani s-a cifrat corespunzător la $57,5\%$ și $36,5\%$.

Prezintă interes experiența mondială în tratamentul LMC, care reflectă rezultatele aplicării diferitor opțiuni chimio- și imunoterapeutice. În faza cronică a LMC pe fond de medicație cu α -interferon răspunsul clinico-hematologic complet poate fi obținut în 81% de cazuri, răspunsul citogenetic complet – în 26% [2,5,18]. Supraviețuirea peste 5 ani a bolnavilor tratați cu α -interferon constituie 57% , fiind superioară celei în cazurile 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% din ei depășind 10 ani [5]. Totodată sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15 – 20 ani. Durata crizei blastice constituie în mediu 4,5 luni, cu extreme de 0,5 – 15 luni.

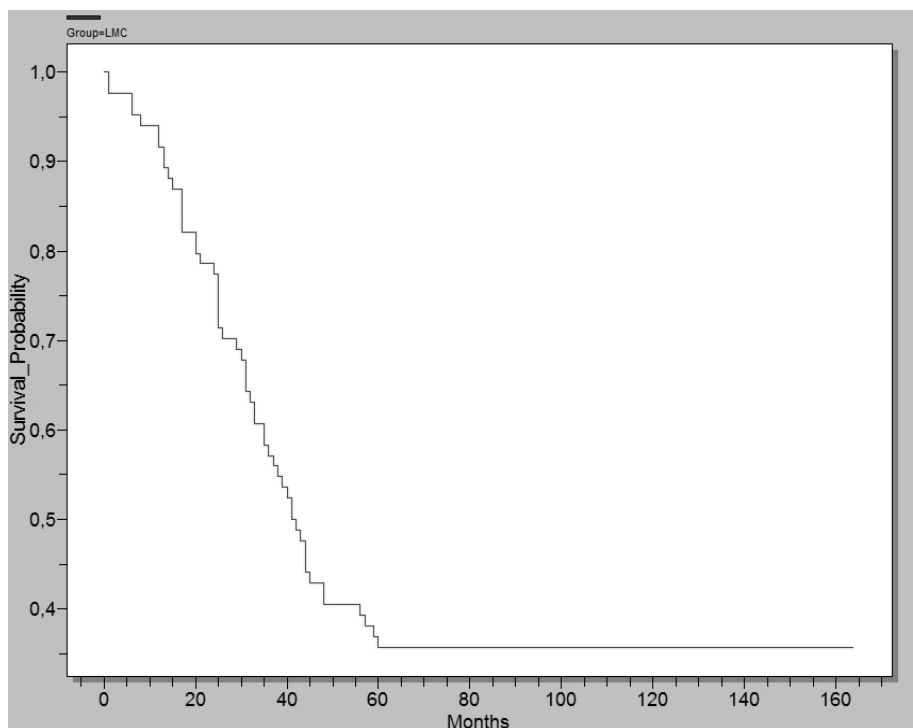


Figura 4. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică

Transplantul medular, precum și inhibitorii tirozinkinazei sunt opțiunile curative de vindecare a pacienților cu LMC în faza cronică [2,3,4,5,7,14,15]. Imatinib mesylate sau Glivec® este inhibitor al tirozinkinazei, produse de gena himerică BCR-ABL situată pe cromozomul 22 și se consideră ca „terapia în țintă” [5,6]. Glivec® a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie în multe instanțe ca tratament de prima linie în LMC [2,3,4,5,7,8,9,12,14]. Medicamentul Glivec® se aplică cu succes în toate fazele LMC, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei [2,5,7,8,23]. Remisiunea clinico-hematologică completă pe fond de medicație cu imatinib mesylate poate fi obținută în timp de 1 – 2 luni. Spre deosebire de chimioterapie convențională și α -interferon imatinib mesylate contribuie la atingerea remisiunii citogenetice majore în 65 – 85% și celei complete în 45 – 80% de cazuri [6]. Supraviețuirea fără recidive constituie 89% peste 18 luni de tratament cu imatinib mesylate. Până la faza de accelerare calitatea vieții bolnavilor tratați cu inhibitorii tirozinkinazei este satisfăcătoare cu păstrarea capacității de muncă.

Experiența acumulată în managementul LMC în IMSP Institutul Oncologic atestă ca tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

Răspunsul clinico-hematologic a fost obținut la 97 (77,9%) bolnavi de LMC. Remisiunea clinico-hematologică completă s-a constatat peste 1 – 2 luni pe fond de medicație cu Glivec în 63 (85,1%) cazuri în cadrul GIPAP și s-a dovedit a fi mai frecventă ($p < 0,05$) în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon (14 (27,5%) cazuri). Micșorarea splenomegaliei, scăderea leucocitozei și trombocitozei s-a dovedit mai rapidă în raport cu chimioterapia anterioară cu busulfan, atingând 50% din valorile dimensionale inițiale în perioada de 7 – 10 zile. În cazurile de medicație cu Glivec® tendința spre atingerea precoce a remisiunii complete a fost observată în faza cronică a LMC, cu perioada scurtă de la debutul maladiei până la confirmarea diagnosticului, cu leucocitoză și trombocitoză moderate. În 11 (14,9%) cazuri din GIPAP doza de imatinib a fost crescută gradual în scopul atingerii răspunsului hematologic sau citogenetic complet. Pacienții tratați cu imatinib în scurt timp au rezolvat sau n-au dezvoltat

urgențele hematologice [11] spre deosebire de cei, la care s-a efectuat chimioterapia convențională. Totodată 9 (90%) din 21 (28,4%) bolnavi refractari la imatinib au răspuns la dasatinib. Doi (1,6%) pacienți cu LMC s-au dovedit a fi Ph cromozom-negativi, n-au primit tratamentul cu inhibitorii tirozinkinazei și n-au răspuns la chimioterapie convențională. La bolnavii cu remisiunea clinico-hematologică completă analiza citogenetică repetată a măduvei osoase, efectuată peste 6 – 8 luni de medicație cu imatinib mesylate, a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pînă la 5 – 35%, ce indică obținerea remisiunii citogenetice majore. În 9 (14,3%) cazuri peste 12 – 18 luni de tratament s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. De menționat, că la majoritatea absolută a bolnavilor (80%) tratați cu chimioterapie convențională pînă la medicație cu imatinib mesylate s-a obținut răspunsul citogenetic minor (Ph-cromozom 60 – 100%), fiind confirmat prin examinarea citogenetică a măduvei osoase în procesul încluderii lor în GIPAP.

Supraviețuirea fără recidive la 18 luni a fost superioară ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu imatinib (82%), decît la cei supuși chimioterapiei convenționale (20,5%). Supraviețuirea generală peste 3 ani la bolnavii din GIPAP (63%) a depășit semnificativ ($p < 0,05$) indicele respectiv la bolnavii tratați cu chimioterapie convențională (45%). Spre deosebire de chimioterapia convențională pe fond de medicație cu imatinib mesylate s-a ameliorat semnificativ calitatea vieții pacienților, ce a permis continuarea sau reluarea activității profesionale la cei plasați în cîmpul muncii (ECOG-WHO scor – 0). S-a determinat diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) între nivelul ameliorat al calității vieții după medicație cu imatinib mesylate (82,5% de bolnavi, cu media scorului $1,1 \pm 0,22$) și chimioterapie convențională (9,5% de bolnavi, cu media scorului $2,5 \pm 0,06$).

Managementul LMC în țările în decurs 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 LMC, leucemie acută limfoblastică și tumori gastro-intestinale stromale (GIST) maligne [9,12,13,14,17]. GIPAP reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată program în domeniul terapiei anti-cancer axat la asigurarea gratuită a pacienților cu procesele neoplazice menționate cu imatinib mesylate [9,13,16,17]. Novartis Pharma AG este responsabilă de expedierea loturilor de medicament în calitate de donație. Peste 280 centre medicale de referință specializate în hematologie / oncologie sunt implicate în acest program internațional. De la momentul lansării GIPAP a aprovizionat cu imatinib mesylate mai mult de 10000 pacienți din peste 80 țări, care nu aveau alte accese la acest remediu eficient și bine tolerat. GIPAP a fost oficial lansat în Republica Moldova în anul 2006 prin acord între managementul GIPAP și administrația Institutului Oncologic din Moldova [13]. Institutul Oncologic a fost calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP. GIPAP s-a demonstrat ca un program internațional non-profit, flexibil și bine monitorizat. Bolnavii de LMC dispun de acces sigur la medicament, care asigură un răspuns hematologic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și calitatea bună a vieții. Prevalența crescută a LMC și a leucemiei acute limfoblastice, resursele financiare limitate ale țărilor în decurs de dezvoltare în aprovizionarea cu tratamente costisitoare determină actualitatea și necesitatea imperioasă a acestui program.

Pentru Sănătatea Publică de importanță practică majoră se poate considera posibilitatea reabilitării fizice și psihice a bolnavilor de LMC pe fond și după tratamentul chimioterapeutic, cu reîncadrarea lor ulterioară în viața socială și în cîmpul muncii. Reabilitarea fizică este reflectată de indicatorii statutului somatic al bolnavilor oncologici în conformitate cu criteriile ECOG-WHO. Am evaluat statusul somatic al pacienților cu LMC pînă și după tratamentul în funcție de opțiunile curative disponibile, în special ce se referă la medicație cu imatinib mesylate în cadrul GIPAP (Tab. 2).

Tabelul 2

Impactul programului GIPAP asupra reabilitării fizice a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică reflectate de statutul somatic conformitate cu criteriile ECOG-WHO

Programul de management	Numărul de bolnavi		Statusul somatic				P
			Până la tratament		După tratament		
	abs.	%	Limitele scorului	P ± ES%	Limitele scorului	P ± ES%	
GIPAP	64	76,2	1 - 3	1,7 ± 0,08	0 - 2	0,25 ± 0,06	< 0,01
Chimioterapia convențională	20	23,8	1 - 3	2,1 ± 0,16	0 - 3	1,1 ± 0,22	< 0,01

A fost analizat impactul factorului de participare în GIPAP și tratament cu Glivec® asupra prognosticului la bolnavii de LMC (Fig. 5).

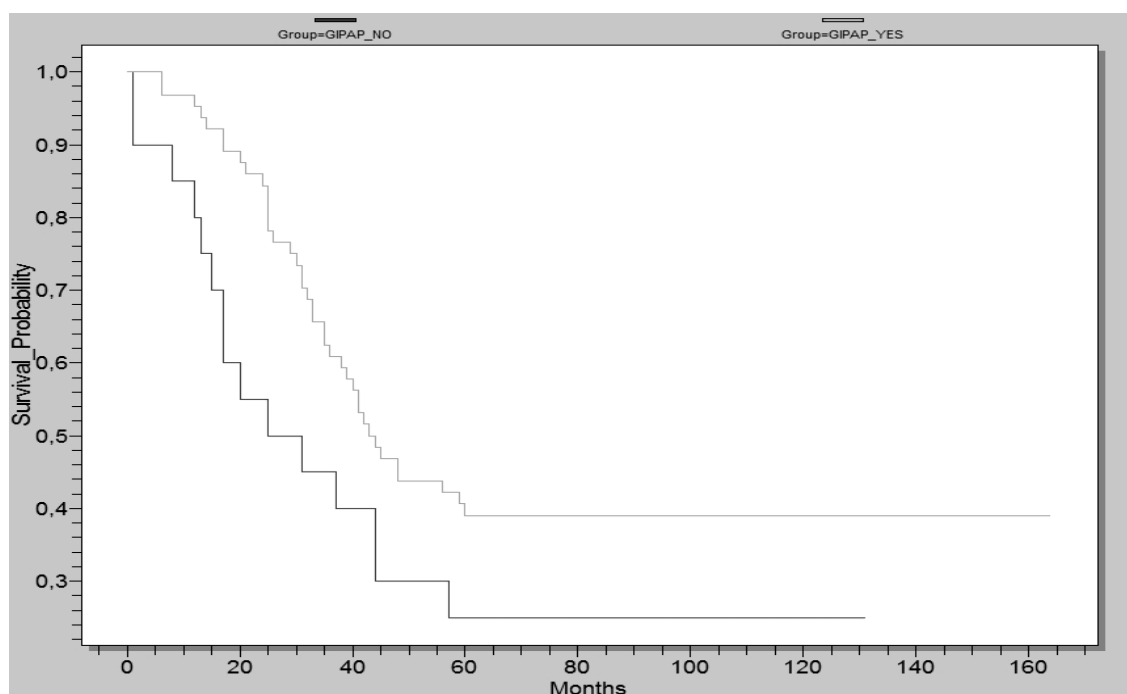


Figura 5. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de participare în GIPAP și tratamentul cu imatinib mesylate

Am constatat, că indicii supraviețuirii în sublotul investigațional afiliat de GIPAP peste 12, 24 și 36 luni au constituit respectiv 97%, 78% și 62%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional fără tratamentul cu imatinib mesylate ($P < 0,05$).

Din datele prezentate în tabel rezultă că în raport cu managementul convențional înrolarea bolnavilor de LMC în GIPAP și efectuarea medicației cu imatinib mesylate a ameliorat semnificativ ($p < 0,001$) statusul somatic (limitele scorului 0 – 2, $P \pm ES\% = 0,25 \pm 0,06$). Reabilitarea fizică a pacienților și, prin urmare, ameliorarea calității vieții au permis continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii.

A fost evaluată longevitatea bolnavilor de LMC în funcție de vârstă, în care s-a diagnosticat maladia respectivă (Fig. 6).

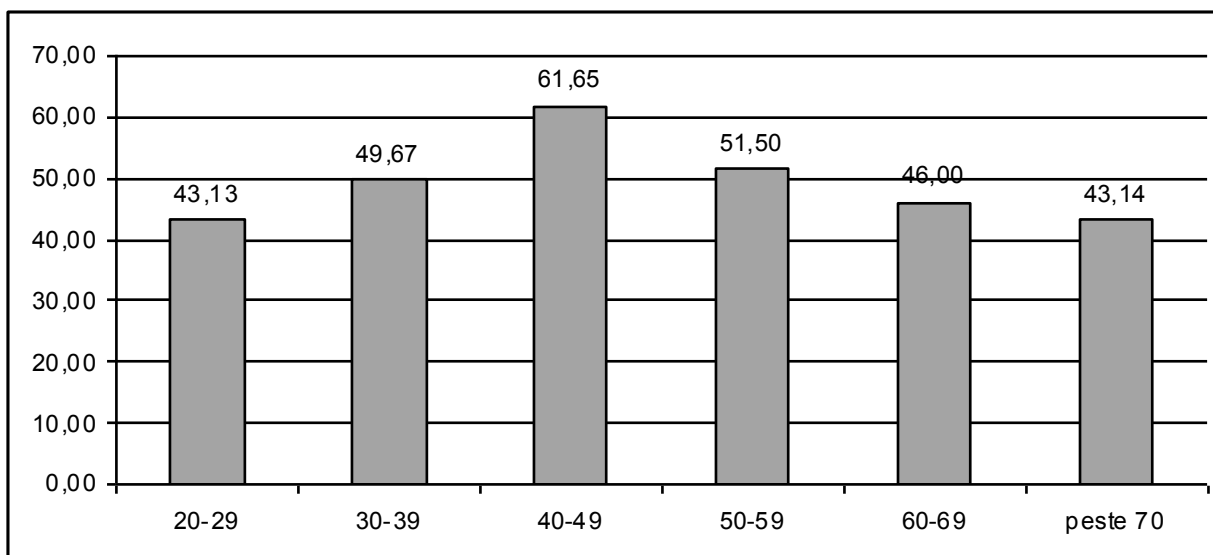


Figura 6. Longevitatea bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de vârsta stabilirii diagnosticului

Media longevității ($61,65 \pm 4,81$ ani) s-a dovedit a fi semnificativ mai mare ($p < 0,05$) în grupul de vârstă 40 – 49 ani. Longevitatea scăzută s-a înregistrat la bolnavii din grupurile de vârstă 20 – 29 ani ($43,13 \pm 2,80$ ani) și peste 70 ani ($43,14 \pm 3,92$ ani). Datele înregistrate permit de a considera apartenența acestor grupuri de vârstă ca factor prognostic nefavorabil.

Am analizat longevitatea pacienților cu LMC în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratamentul chimioterapeutic (Tab. 3).

Tabelul 3

Longevitatea bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratament

Scorul ECOG-WHO	Limitele longevității, luni	P ± ES%, luni
0	4 – 162	$51,6 \pm 4,63$
1	9 – 156	$46,2 \pm 8,92$
2	1 – 66	$31,8 \pm 11,62$
3	2 – 43	$26,5 \pm 16,50$

Rezultatele obținute indică longevitatea crescută la pacienții cu ameliorarea considerabilă a statusului somatic ($P \pm ES\% = 46,2 \pm 8,92$ luni) sau reabilitarea fizică completă ($P \pm ES\% = 51,6 \pm 4,63$ luni) obținută pe fond de chimioterapie, ce sugerează necesitatea imperioasă în tratament axat la vindecare și restabilirea capacității de muncă.

Concluzii

1. LMC constituie o problemă actuală în Sănătate Publică și reprezintă un proces tumoral clonal al sistemului hematopoietic, care înglobează 15 – 20% din toate leucemiile la adulți, afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creșterea în dinamică a morbidității și prevalenței, predominarea ușoară a sexului masculin și populației urbane în structura morbidității, scăderea mortalității.

2. Diagnosticul de LMC este stabilit preponderent în faza cronică tardivă, ce poate fi explicată prin adresabilitatea întârziată a bolnavilor și lipsa screeningului la nivelul asistenței medicale primare.
3. La majoritatea pacienților cu LMC pînă la îmbolnăvire s-a produs expunerea la insolajii în cadrul vieții cotidiene sau activității profesionale.
4. LMC este cvazi-constant asociată cu capacitatea de muncă scăzută sau total pierdută, ce ridică probleme de reabilitare fizică și socială a pacienților.
5. Managementul contemporan al LMC diversifică opțiunile diagnostice și curative în funcție de nivelul asistenței medicale.
6. Sexul masculin, grupurile de vîrstă a bolnavilor 20 – 29, 60 – 69 și peste 70 ani, precum și scorul ECOG-WHO 2 – 3 după chimioterapie de inducție sunt factori de prognostic nefavorabil, ce se confirmă prin indicii net inferiori ai supraviețuirii și longevității.
7. Tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.
8. Medicamentul imatinib mesylate poate fi considerat ca opțiune terapeutică de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon prin posibilitatea atingerii răspunsului clinico-hematologic complet rapid, 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: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
6. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
7. Cortes J.E., 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 M.A., Malinowski R., McLean L.A. 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 M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. 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 P.A., Schrijvers D., André F., Rottey S., *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005: 158 p.
12. Marinovici M. In: *Viața sănătoasă*. Jurnalul național. 2010, 24 septembrie.

13. Musteață V., Corcimar I., Sofroni M. et al., *GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008; 2 (16): 226 – 228.
14. Musteata V., Corcimar 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. 5th Edition*. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
16. O'Brien S., Berman E., Devetten M.P. et al., *Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009*. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008: 1 – 47.
17. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
18. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.
19. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Fleming D.A. et al., *Chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard to ionizing radiation*. Radiation Research, 2007; 167: 222 – 232.
20. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition*. IARC Press, Lyon, 2008.
22. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.
23. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
24. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

EFICACITATEA TRATAMENTULUI LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARE LA COPII ȘI ADULȚI

Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu, Iurie Chelea, Elena Oleiniov, Irina Plaschevici, Svetlana Șaraev

Catedra Hematologie, oncologie și terapie de campanie USMF “Nicolae Testemițanu”
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Summary

Effective treatment of acute promyelocytic leukemia in children and adults

Efficacy was studied in 91 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) in five age groups: 5-12 years, 13-18 years, 19-40 years, 41-60 years and above 60 years. The treatment with all-trans retinoid acid (ATRA) in combination with cycles polichimioterapie „5+2”, „7+3” was performed in all patients. It was found that LAP has developed more frequently in people aged 19-40. Efficacy of the treatment was higher in age groups 13-18 years, 19-40 years and over 60 years (80%, 85%, 85,7% respectively). Relapses occurred more frequently in children aged 5-12 years (75%) and patients aged over 60 years (66,7%). Age of patients with APL 5-12 years may be considered as an unfavorable prognostic factor.

Rezumat

A fost studiată eficacitatea tratamentului la 91 pacienți cu leucemia acută promielocitară (LAP) în 5 grupuri de vîrstă: 5-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani. La toți bolnavii s-a efectuat tratament cu acidul all-trans-retinoid (ATRA) în combinație cu cicluri de polichimioterapie „5+2”, „7+3”. A fost constatat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vîrsta 19-40 ani. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vîrstă 13-18 ani,