

MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL PACIENȚILOR CU LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ: REVISTA LITERATURII ȘI EXPERIENȚA IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN MOLDOVA

Vasile Musteață – dr. în medicină, conf. univ.,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu” / IMSP Institutul Oncologic din Moldova
e-mail: vmusteata@yahoo.co.uk, tel. (+37322) 205508

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 – 2012. 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 de ani (media de vîrstă – 46,1 ± 2,13 ani), ce indică afectarea preponderentă a persoanelor apte de muncă. 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 acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie. Inhibitorii tirozinkinazelor constituie opțiuni terapeutice de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superiori 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 inhibitorii tirozinkinazei ($p < 0,05$). Scorul ECOG-WHO 0 – 1 după chimioterapie de inducție poate fi considerat ca factor prognostic favorabil.

Cuvinte-cheie: leucemia mieloidă cronică, managementul, inhibitorii tirozinkinazelor, calitatea vieții, supraviețuirea

Summary. Contemporary management of patients with chronic myeloid leukemia: review of the literature and experience of the PMSI Institute of Oncology from Moldova.

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 – 2012. 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 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. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) constitute the first-line therapeutic options in the chronic phase and in the accelerated phase, being superior to the conventional chemotherapy and α -interferon due to possibility of the 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 proved to be superior to those in the investigational group without TKIs treatment ($p < 0.05$). The ECOG-WHO score of 0 – 1 points after the induction chemotherapy may be considered as a favorable prognostic factor.

Key words: chronic myeloid leukemia, management, tyrosine kinase inhibitors, life quality, survival

Резюме. Современный менеджмент пациентов с хроническим миелолейкозом: обзор литературы и опыт ПМСУ Онкологический Институт Молдовы.

В исследование включены 125 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), которые находились на учёте и лечении в Онкологическом Институте в 2005 – 2012 гг. Диагноз был установлен в хронической фазе заболевания в 113 (90,4%) случаях, в фазе акселерации и острой фазе 12 (9,6%) случаях. Возраст пациентов варьировал от 19 до 81 года (медиана возраста – 46,1 ± 2,13 лет), что указывает на преимущественное поражение работоспособного населения. Лечение ХМЛ в хронической фазе и неосложнённой фазе акселерации может быть осуществлено в условиях поликлиники или дневного стационара. Лечение ХМЛ в фазе акселерации с осложнениями и в острой фазе проводится в специализированных отделениях гематологии. Ингибиторы тирозинкиназы являются терапевтической опцией 1-й линии в хронической фазе и фазе акселерации, превосходя конвенциональную химиотерапию и α -интерферон по возможности достижения быстрого и полного гематологического ответа, полного цитогенетического ответа, значительного улучшения качества и увеличения продолжительности жизни больных. В группе пациентов, относящихся к GIPAP, уровни 1-, 2- и 3-летней выживаемости составили соответственно 97%, 78% și 62% и превосходили таковые показатели в группе пациентов нелеченных ингибиторами тирозинкиназы ($p < 0,05$). Функциональный статус по шкале ЕКОГ-ВОЗ в 0 – 1 балла после индукционной химиотерапии можно рассматривать как благоприятный прогностический фактор.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мэнэджмент, ингибиторы тирозинкиназы, качество жизни, выживаемость

Actualitatea temei. Leucemia mieloidă cronică (LMC) se consideră o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemopatii maligne, cuprinzând 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai severe maladii umane [2,3,4,6,15,16]. Patologia se caracterizează prin proliferarea necontrolabilă a seriei medulare mieloidă, cu extinderea în special a masei celulare granulocitare totale și a celei circulante. Markerul 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 [2,4,5,16,18,21]. Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie.

Sunt identificate 3 faze clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [3,4,5,7,10,14,15,21,22]. În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată accidental prin hemoleucogramă și examenul ultrasonografic al abdomenului, ce și explică diagnosticarea ei preponderent tardivă. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie și allotransplant medular [2,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,22,23].

În pofida progreselor remarcabile în crearea noilor agenți chimioterapeutici, nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale LMC. Întârzierea în administrarea sau ajustarea chimioterapiei „de țintă” explică creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce determină managementul deficitar al LMC.

Scopul acestei cercetări constituie studierea experienței mondiale în tratamentul LMC și evaluarea rezultatelor optimizării managementului bolnavilor de LMC în Republica Moldova.

Material și metode. Tipul de studiu realizat este descriptiv (integral, selectiv), cu elemente de studiu narativ, axat la analiza comparativă a literaturii mondiale în domeniul managementului LMC și evaluarea rezultatelor nemijlocite și la distanță ale medicației cu inhibitorii tirozinkinazei în raport cu chimioterapie convențională. În studiu au fost înglobați 125 de bolnavi cu diferite faze ale LMC și vârsta cuprinsă între 19–81 de ani (media de vârstă – $46,1 \pm 2,13$ ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2012. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de OMS în anul 2008 [20]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sângelui periferic. Rata celulelor medulare pozitive la ph cromozom

a variat între 20 – 100%, fiind la majoritatea absolută de pacienți (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 bolnavilor (74 sau 59,2%) au fost calificați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). În sublotul investigațional din cadrul GIPAP faza cronică a LMC a fost diagnosticată în 65 (87,8%) cazuri, faza de accelerare și acută – 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 în recidiva leucemiei. Zece (13,5%) bolnavi imatinib-refractari au urmat medicație cu dasatinib, cu toleranța relativ 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 [5,9,10,15,16,21]. În al 2-lea sublot investigațional pacienții au primit monochimioterapie cu busulfan, hidroxycarbamidă 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 [19]. 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 [19]. Au fost studiate 23 de surse bibliografice de referință.

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 [2,3,5,6,7,14,15,18,22]. 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]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii n-au fost înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește cu vârstă, incidența maximă fiind 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].

Prezintă interes experiența mondială în tratamentul LMC, reflectând rezultatele utilizării diferitor

opțiuni chimio- și imunoterapeutice. În faza cronică a LMC pe fond de medicație cu α -interferon răspunsul clinico-hematologic complet se obține 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 indicelui, respectiv, 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 de ani. Durata fazei acute constituie în mediu 4,5 luni, cu extreme de 0,5 – 15 luni.

Allotransplantul medular, precum și inhibitorii tirozinkinazei se consideră opțiuni curative de vindecare a pacienților cu LMC în faza cronică [2,3,4,5,7,14,15]. Imatinib mesylate sau Glivec® este un inhibitor al tirozinkinazei produse de gena himerică BCR-ABL și reprezintă „terapia în țintă” [5,6]. Glivec® a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie în multe instanțe tratament de prima linie a LMC [2,3,4,5,7,8,9,12,14]. Medicamentul imatinib mesylate se utilizează cu succes în toate fazele LMC, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a bolii [2,5,7,8,22]. 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 la acești bolnavi este satisfăcătoare cu păstrarea capacității de muncă.

Experiența acumulată în managementul LMC în IMSP Institutul Oncologic demonstrează 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 constatat la 97 (77,9%) bolnavi de LMC. Remisiunea clinico-hematologică completă s-a obținut peste 1 – 2 luni pe fond de medicație cu imatinib 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 dimensi-

onale inițiale în perioada de 7 – 10 zile. În cazurile de medicație cu imatinib mesylate 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 aplicat 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 nici 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 până 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 până 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 includerii lor în GIPAP.

Supraviețuirea fără recidive la 18 luni a fost superioară ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu imatinib (82%), decât la cei manageriați cu chimioterapie convențională (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 câmpul 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

Tabelul 1

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	$P \pm ES\%$	Limitele scorului	$p \pm ES\%$	
GIPAP	64	76,2	1 - 3	$1,7 \pm 0,08$	0 - 2	$0,25 \pm 0,06$	< 0,01
Chimioterapia convențională	20	23,8	1 - 3	$2,1 \pm 0,16$	0 - 3	$1,1 \pm 0,22$	< 0,01

și tumori gastrointestinale stromale (GIST) maligne [9,12,13,14,17]. GIPAP reprezintă un program internațional non-profit de lungă durată în domeniul terapiei anti-cancer, generos și bine monitorizat, axat la asigurarea gratuită a pacienților cu procese neoplazice maligne relatate cu imatinib mesylate [9,13,16,17]. Peste 280 centre medicale de referință specializate în hematologie / oncologie sunt implicate în acest program internațional. De la momentul lansării GIPAP a aprovisionat 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 demarat în Republica Moldova în anul 2006 [13]. Institutul Oncologic a fost calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP. În special, bolnavii de LMC dispun de acces sigur la medicament de prima linie, 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 sociale a bolnavilor de LMC pe fond și după tratamentul chimioterapeutic, cu reîncadrarea lor ulterioară în viața socială și în câmpul 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 până și după tratamentul în funcție de opțiunile curative disponibile, în special ce se referă la medicație cu imatinib mesylate în cadrul GIPAP (tab. 1).

A fost analizat impactul factorului de participare în GIPAP și tratament cu imatinib asupra prognosticului bolnavilor de LMC (fig. 1).

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 ($p < 0,001$) starea somatică (limitele scorului 0 - 2, $p \pm ES\% = 0,25 \pm 0,06$). Reabilitarea fizică a pacienților și, prin urma-

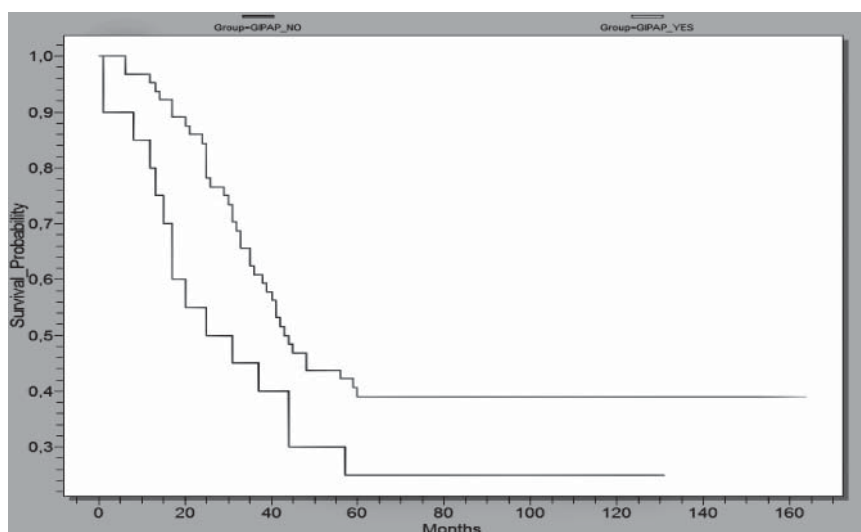


Figura 1. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de participare în GIPAP și tratament cu imatinib mesylate

re, ameliorarea calității vieții au permis continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii.

Am analizat longevitatea pacienților cu LMC în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratament chimioterapeutic (tab. 2).

Tabelul 2

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

Scorul ECOG-WHO	Limitele longevității, luni	$p \pm ES\%$, 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 stării somatice ($p \pm ES\% = 46,2 \pm 8,92$ 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, constituind o problemă actuală în Sănătate Publică, înglobează 15 – 20% din toate leucemiile la adulți, afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creșterea în dinamică a morbidității și prevalenței.

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

3. 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 cea acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie ale IMSP Institutul Oncologic.

4. Inhibitorii tirozinkinazelor s-au demonstrat ca opțiuni terapeutice de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superiori 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 supraviețuirii pacienților.

5. Managementul pacienților cu LMC în cadrul GIPAP și scorul ECOG-WHO 0 – 1 după chimioterapie de inducție favorizează prognosticul maladiei, ce se confirmă prin indicii net superiori ai longevității.

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. Marincovici M. In: *Viața sănătoasă*. Jurnalul național. 2010, 24 septembrie.
13. Musteață V., Corcimaru 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. Musteață 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. 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. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica.* Chişinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.

20. 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.

21. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline.* London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.

22. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз.* In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.

23. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз.* In: Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.