

PROFILUL EPIDEMIOLOGIC, CITOGENETIC ȘI MOLECULAR AL LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE

Vasile Musteață – dr.șt.med., conf. univ.

Disciplina Hematologie, Departamentul Medicină Internă, IP U.S.M.F. „N. Testemițanu”;
Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic

Tel.: +37322 205508, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

Rezumat.

Leucemia mieloidă cronică (LMC) reprezintă cel mai frecvent înregistrat proces mieloproliferativ malign cronic al sistemului de hematopoieză, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere. Acest studiu de cohortă a înglobat 126 bolnavi cu diferite faze ale LMC, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2004 – 2016. Din datele studiate rezidă creșterea progresivă a prevalenței LMC în dinamică de la 2,11% (2004) până la 4,16% (2014). Vârsta bolnavilor a oscilat între 14 și 81 ani, media de vârstă fiind $45,1 \pm 2,13$ ani, ce indică afectarea predominantă a populației apte de muncă. În majoritatea cazurilor ($69,0 \pm 5,07\%$) diagnosticul a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul LMC, urmate ulterior de diagnosticarea maladiei respective în perioada de 3 – 5 luni ($17,9 \pm 4,20\%$ de cazuri). În 72,7% de cazuri Ph-cromozom a fost depistat în peste 70% de elemente celulare ale măduvei osoase. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR-ABL p210 în celulele sangvine a pus în evidență variațiile mari ale acesteia: 21.84 – 100% IS. În 26,3% de cazuri peste 12–18 luni de tratament cu inhibitorii tirozinkinazei s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. Răspunsul molecular complet a fost atins în 15,7% de cazuri. Identificarea Ph-cromozomului și transcriptelor genei himerice BCR-ABL a contribuit la încadrarea bolnavilor de LMC în programele internaționale GIPAP și TIPAP, ce a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, facilitând, ca repercusiune, creșterea semnificativă a indicatorului speranței la viață, reabilitarea lor fizică, profesională și socială.

Cuvinte cheie: leucemia mieloidă cronică, prevalența, cariotip, real-time PCR, gena himerică BCR-ABL, inhibitorii tirozinkinazei, răspunsul molecular.

Summary. Epidemiologic, cytogenetic and molecular profile of chronic myeloid leukemia

Chronic myelogenous leukemia (CML) is the most common chronic myeloproliferative malignancy of hematopoietic system resulting from a stem cell malignant transformation, with maintaining the ability of differentiation. This cohort study comprised 126 patients with different phases of CML who had been treated and followed up at the PMSI Institute of Oncology during 2004 – 2016 years. According to the studied data a prevalence of CML increased: 2004 – 2.11‰, 2010 – 3.40 ‰, 2014 – 4.16‰ has been determined. The patient age ranged from 14 to 81 years (average – 45.1 ± 2.13 years), that indicates the predominant involvement of the workable population. The diagnosis was asserted within the first 3 months after the onset in $69.0 \pm 5.07\%$ of patients, and within the following 3 – 5 months in $17.9 \pm 4.20\%$ of patients. Ph-positive marrow cells rate exceeded 70% in 72.7% of patients. The real-time quantitative PCR revealed the wide range of BCR-ABL p210 transcript: 21.84 – 100% IS. The complete cytogenetic response was obtained within 12 – 18 months after the therapy with tyrosine kinase inhibitors in 26.3% of cases. The complete molecular response was achieved in 15.7% of cases. The identification of Ph-chromosome and BCR-ABL gene transcripts contributed to the approval of CML patients for GIPAP and TIPAP, that has considerably improved the short- and long-term results of treatment, leading to the substantial increase of life expectancy, their physical recovery, professional and social rehabilitation.

Key words: chronic myeloid leukemia, prevalence, karyotype, real-time PCR, BCR-ABL chimeric gene, tyrosine kinase inhibitors, molecular response.

Резюме. Эпидемиологический, цитогенетический и молекулярный профиль хронического миелолейкоза

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) представляет наиболее частый злокачественный миелопролиферативный процесс системы гемопоэза, возникающий в результате злокачественной трансформации стволовой клетки с сохранением способности к дифференцировке. Данное когортное исследование включило 126 пациентов с ХМЛ, которые находились на учёте и лечении в ПМСУ Онкологический Институт с 2004 по 2016 г.г. Распространённость ХМЛ выросла в динамике: 2004 г. – 2,11%, 2010 г. – 3,40 ‰, 2014 г. – 4,16%. Возраст больных варьировал в пределах от 14 до 81 года (медиана возраста – $45,1 \pm 2,13$ лет), что указывает на преимущественное поражение работоспособного населения. В большинстве случаев ($69,0 \pm 5,07\%$) диагноз установлен в первые 3 месяца от начала ХМЛ, с последующей диагностикой в период 3–5 месяцев у $17,9 \pm 4,20\%$ больных. В 72,7% случаев Ph-хромосома была обнаружена в 70% клеточных элементов костного мозга и более. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени выявила широкие пределы транскрипта p210 химерного гена BCR-ABL. Полный цитогенетический ответ был получен в течение 12–18 месяцев от начала лечения ингибиторами тирозинкиназы в 26,3% случаев. Полный молекулярный ответ достигнут в 15,7% случаев. Идентификация Ph-хромосомы и транскриптов химерного гена BCR-ABL позволила включить пациентов с ХМЛ в программы GIPAP и TIPAP, что значительно улучшило непосредственные и отдалённые результаты лечения, способствуя тем самым значительному увеличению показателя вероятной продолжительности жизни, их физическому восстановлению, профессиональной и социальной реабилитации.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, распространённость, кариотип, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, химерный ген BCR-ABL, ингибиторы тирозинкиназы, молекулярный ответ.

Introducere

LMC este identificată ca o patologie oncologică mieloproliferativă cronică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemopatii maligne, constituind 15–20% de cazuri din toate leucemiile la adulți [2,3,4,6,15,16]. Determinarea cromozomului Philadelphia t(9; 22) și genei himerice de fuziune BCR-ABL, cu transcripte p210 și rareori p190, conturează LMC la nivel citogenetic și molecular [2,4,5,7,8,9,10,16,18,22,23]. Se produce o translocare de material genetic între cromozomii 9 și 22, ce rezultă în scurtarea brațului lung al cromozomului 22 și în lansarea perturbărilor genetice, care întemeiază originea LMC. Cercetările moleculare demonstrează variații în breakpoint-ul cromozomului 22 între diferiți pacienți cu LMC, dar este tot acel punct de ruptura la un pacient cu LMC. Gena de fuziune BCR-ABL codifică o proteină himerică cu activitatea tirozin kinazică excesivă, care constituie verigă cheie în patogenia maladiei. Analiza literaturii mondiale de specialitate a relevat că incidența LMC în Europa și America de

Nord variază între 0,6–2 cazuri la 100 000 de adulți anual [2,3,5,6,7,15,16,18,23]. Morbiditatea de LMC în Republica Moldova este estimată la 0,6 cazuri la 100 000 de populație [5,13,14]. În România LMC are o incidență anuală de 200 cazuri noi [1,3,12]. Aproximativ 1500 de pacienți au fost înrolați în registrul maladiilor hematooncologice, iar dintre aceștia aproximativ jumătate sunt incluși în programul de tratament cu imatinib mesylate [1,12]. În anul 2004 în SUA au fost diagnosticate 4600 cazuri noi de LMC. Până în prezent nu au fost înregistrate aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii. S-a observat creșterea morbidității prin LMC în funcție de vârstă, cu incidența maximă plasată între 25–50 de ani, ce indică afectarea predominantă a populației apte de muncă. LMC evoluează în 3 faze consecutive: cronică, de accelerare și acută [3,4,5,7,8,9,10,15,16,22,23]. În faza cronică hemopatia malignă respectivă este asimptomatică în 15–40% de cazuri, se constată ocazional prin analiza sângelui periferic (leucocitoză, devierea leucogramei

în stânga) și examenul cu ultrasunete al abdomenului (splenomegalie, hepatomegalie), ce rezidă deseori în retard diagnostic.

În calitate de subiecte actuale de Sănătate Publică în cadrul leucemiilor se poate considera depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității la populația aptă de muncă și a gradului de dizabilitate și incapacitate temporară de muncă, accesibilitatea parțială a investigațiilor de diagnostic citogenetic și molecular. Ne-cătând la realizările semnificative în chimioterapia cancerului, nu sunt elaborate definitiv și sistematizate opțiunile eficiente de management al pacienților în diferite faze ale LMC în funcție de gradul modificărilor hematologice, citogenetice și moleculare. Aceste relatări au servit argumente importante pentru realizarea studiului în domeniul epidemiologiei și diagnosticului LMC.

Scopul studiului: Cercetarea aspectelor epidemiologice, citogenetice și moleculare ale LMC, evaluarea importanței acestora în managementul bolnavilor de LMC în Republica Moldova.

Materiale și metode de cercetare:

A fost realizat studiul descriptiv, clinico-analitic, de cohortă. Studiul respectiv a înglobat 126 bolnavi cu diferite faze ale LMC, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2004–2016. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de O.M.S. în anul 2008 [21]. Diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sângelui periferic. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 114 (90,5 ± 2,32%) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 (9,5 ± 2,02%) cazuri. În cadrul examenului de cariotipare la fiecare pacient au fost analizate nu mai puțin de 20 plăci meta-fazice ale celulelor medulare, obținute în culturile directe și nictemerale nestimulate. Cercetarea molecular-citogenetică s-a executat cu utilizarea metodei FISH interfază pe mostrele măduvei osoase. Semnalul mixt anormal, detectat în nucleie, a indicat prezența translocației t(9; 22) (q34; q11). În scopul determinării cantitative a expresiei genei himerice BCR-ABL de tip p210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului și în procesul monitorizării chimioterapiei LMC a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real. ARN-ul a fost extras imediat după recepția probei. Într-o primă etapă s-a efectuat nested/multiplex PCR pentru 8 produși de transcripție comuni. Limita de detecție a metodei: cel puțin o celulă pozitivă la 100 000 celule normale. Au fost investigați 5 produși de transcripție (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2) printr-un test PCR cantitativ. Aprecierea intensității expresiei

genei himerice BCR-ABL tip 210 și tip 190 a fost executată conform protocolului producătorului. Majoritatea pacienților (81 sau 64,3%) au fost calificați și aprobați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), 8 (6,3%) – pentru Tasigna® International Patient Assistance Program (TIPAP). GIPAP și TIPAP au servit ca unele dintre cele mai promițătoare și de lungă durată programe în domeniul terapiei anti-cancer axate la asigurarea tratamentului cu imatinib mesylate și nilotinib a pacienților cu procese neoplazice maligne [9,12,13,14,17]. În subplotul investigațional din cadrul GIPAP stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 87,8% de cazuri, stadiul de accelerare și cel acut (criza blastică) – în 12,2%. Acești bolnavi au fost supuși medicației cu imatinib mesylate [9,10,15]. Din 21 (25,9%) bolnavi refractari la imatinib 10 (47,6%) au urmat medicație cu dasatinib și 8 (38,1%) – cu nilotinib, cu toleranța relativ satisfăcătoare. Monitorizarea răspunsului citogenetic la pacienții cu LMC s-a efectuat peste fiecare 6–12 luni de tratament prin examinarea repetată a celulelor medulare la Ph-cromozom (cariotipare, FISH) și transcriptul p210 a genei de fuziune BCR-ABL [5,9,10,15,16,22]. În subplotul de cercetare neîncadrat în GIPAP bolnavii au urmat monochimioterapie cu busulfan, hidroxycarbamidă și/sau α -interferon în faza cronică, monochimioterapie cu citarabină și chimioterapie combinată cu hidroxycarbamidă și 6-mercaptopurină în faza de accelerare și chimioterapie combinată după diferite scheme în faza acută în funcție de tipul morfocitochimic al crizei blastice.

Au fost aplicate următoarele metode de cercetare: epidemiologică, statistica descriptivă, clinico-analitică, comparativă, grafică, de cohortă, transfer de date [20]. La etapa de analiză sunt utilizate metodele statistice de comparație, de sinteză, prognozare, determinarea veridicității, analiza discriminantă. Studiul prezentat este desfășurat pe baza IMSP Institutul Oncologic din Moldova și a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

Rezultate și discuții:

Vârsta bolnavilor a oscilat între 14 și 81 ani, media de vârstă fiind 45,1 ± 2,13 ani, ce indică afectarea predominantă a populației apte de muncă.

Din datele studiate rezidă creșterea continuă, cu aproximație de 2 ori, a prevalenței LMC în dinamică de la 2,11% (2004) până la 4,16% (2014), ce se poate explica atât prin majorarea incidenței, cât și prin mărirea longevității vieții bolnavilor ca rezultat al diagnosticării perfecționate, managementului eficient, cu implementarea chimioterapiei moderne și individualizate.

Aplicarea metodei corelative ne-a permis să al-

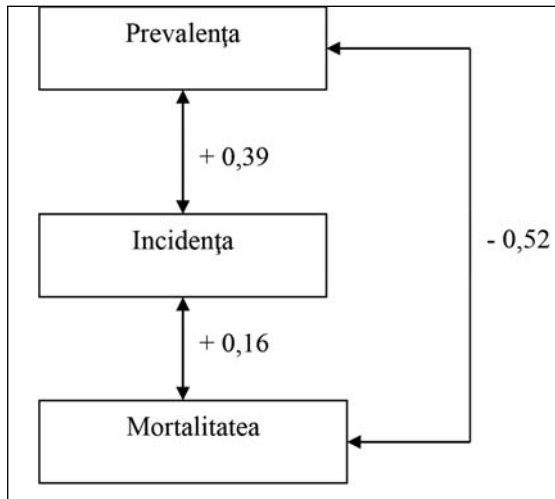


Figura 1. „Arborele” indicatorilor sănătății populației adulte prin leucemia mieloidă cronică din Republica Moldova

cătuim „arborele” indicatorilor sănătății populației adulte prin leucemia mieloidă cronică din Republica Moldova (Figura 1).

Din datele prezentate rezultă o corelație indirectă medie ($-0,52$) între indicatorii prevalenței și mortalității prin LMC. Creșterea incidenței influențează direct sporul prevalenței (coeficientul corelației $+0,39$). Prevalența se majorează atât din contul sporirii incidenței, cu diagnosticarea perfecționată a maladiei, cât și din contul implementării și aplicării metodelor mai eficiente de tratament, cu creșterea longevității pacienților.

În Republica Moldova vârsta bolnavilor a variat între 19 și 81 ani, media de vârstă fiind $46,1 \pm 2,13$ ani. În structura lotului investigațional au predominat cu decalaj 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, fiind persoane apte de muncă. Vârsta a oscilat între 25–60 ani la majoritatea pacienților incluși în studiu ($65,3\%$), ce validează în Moldova datele referințelor de specialitate despre afectarea preponderentă de LMC a populației apte de muncă [2,3,4,5,6]. Creșterea morbidității prin LMC în rândurile populației apte de muncă stârnește probleme medicale, sociale și economice față de sistemul de Sănătate Publică. Spre deosebire de rezultatele studiilor epidemiologice occidentale [5,6,7,15,17,23], în Republica Moldova în structura morbidității prin LMC s-a constatat prevalarea 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 ($51,2 \pm 5,45\%$). Au fost observate unele diferențe geografice de repartizare a pacienților cu LMC. Au predominat pacienții din raioanele de Nord ($32,1 \pm 5,10\%$) și Centru ($29,8 \pm 4,99\%$) a

Moldovei. S-a constatat rata scăzută a bolnavilor din raioanele de Est ($17,9 \pm 4,18\%$).

Perioada de la apariția semnelor clinice pînă la prima adresare la medic a variat între o zi și 14 luni (media $2,3 \pm 0,35$ luni). Majoritatea pacienților ($72,6 \pm 4,89\%$) s-au adresat la medic în perioada de pînă la 3 luni de la debutul maladiei. Perioada, prima adresare la medic–adresare în IMSP Institutul Oncologic a fost cuprinsă între o zi și 5 luni, media fiind $0,4 \pm 0,10$ luni. În majoritatea cazurilor ($69,0 \pm 5,07\%$) diagnosticul a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul LMC, urmate ulterior de diagnosticarea maladiei respective în perioada de 3–5 luni ($17,9 \pm 4,20\%$ de cazuri).

Prin analiza discriminantă s-a constatat că cel mai des sunt lacune menționate pe parcursul acordării serviciilor medicale care au fost atribuite efectuării neregulate, necalitative și interpretării incorecte a analizelor generale ale sîngelui periferic ($13,1\%$ și $42,9\%$ de cazuri, cu coeficient de corelație canonică respectiv $0,277$ și $0,400$). Un indicator important, care ar putea influența diagnosticarea precoce a LMC și reflectă adresabilitatea bolnavilor, se poate considera numărul anual al vizitelor la medicul de familie. Majoritatea pacienților ($52,4 \pm 5,45\%$) s-au adresat la medicul de familie în scopul controlului profilactic sau în legătură cu alterarea stării sănătății numai 1–2 ori pe an, ce a creat premise pentru diagnosticarea tardivă a LMC. Numai $27,4 \pm 4,87\%$ de pacienți au fost examinați de medicul de familie cu efectuarea analizei generale a sîngelui mai mult de 2 ori pe an. Manifestările clinice și hematologice ale maladiei la bolnavii respectivi nu au fost pronunțate, ce sugerează gradul scăzut de avansare a procesului leucemic. Din datele relatate rezultă că depistarea tardivă a LMC se datorează adresabilității întârziate a pacienților la nivelul asistenței medicale primare. Vizitele sistematice ale medicului de familie cu executarea hemoleucogramei și a examenului ultrasonografic al abdomenului (pentru depistarea splenomegaliei), în special la persoanele cu risc potențial crescut de îmbolnăvire, pot facilita depistarea precoce a LMC și, prin urmare, la eficientizarea tratamentelor și restabilirea capacității de muncă. Constatările respective pot indica existența anumitor rezerve nefolosite în plan de stabilirea precoce a diagnosticului la nivelul asistenței medicale primare cu funcție de portar.

A fost analizată concepția diagnostică de trimitere la adresarea primară la medic (Figura 2).

În pofida adresabilității oportune anterioare scăzute a pacienților la nivelul asistenței medicale primare, în majoritatea cazurilor ($85,7 \pm 3,82\%$) concepția diagnostică de trimitere „leucemie cronică” a fost formulată corect. În celelalte $2,4\%$ și $3,6\%$ de cazuri

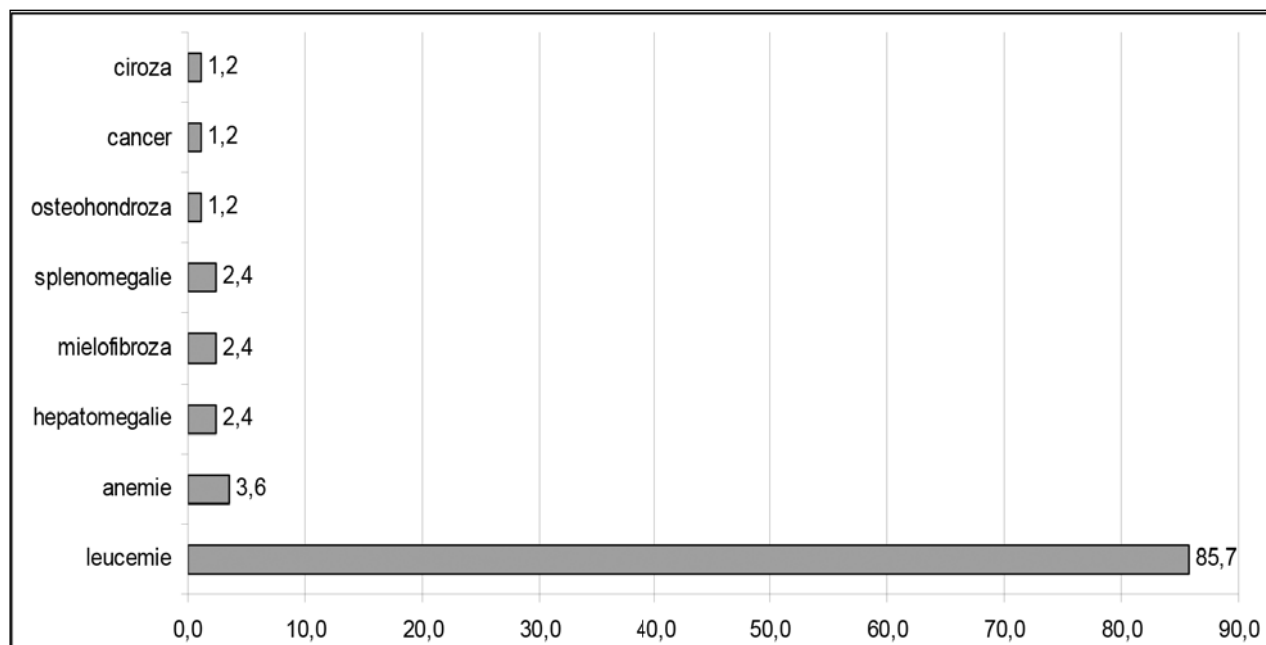


Figura 2. Concepția diagnostică de trimitere la adresarea primară la medic

a mai figurat diagnosticul hematologic respectiv de mielofibroză și anemie la trimiterea la nivelul asistenței medicale spitalicești.

Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20–100%. În cadrul studierii cariotipului în calitate de exemple de diagnostic ISCN sunt identificate: 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20], 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]. În majoritatea absolută de cazuri (72,7%) Ph cromozom a fost depistat în peste 70% de elemente celulare ale măduvei osoase.

Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR/ABL p210 în celulele sanguine a pus în evidență variațiile mari ale acesteia: 21.84–100% IS. Prin multiplex PCR a fost detectat produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr).

În majoritatea cazurilor (69,8%) transcriptele genei himerice BCR/ABL au fost identificate în peste 65% de elemente celulare ale măduvei osoase.

În țările în decurs de dezvoltare managementul LMC a fost realizat prin implementarea programelor GIPAP și NOAT (ulterior TIPAP), care au fost demarate în Republica Moldova respectiv în anul 2007 și 2013 de Novartis Pharma AG ca programe de donație și înglobează pacienții cu diferite faze ale LMC, leucemie acută limfoblastică și tumori gastro-intestinale stromale (GIST) maligne [9,10,13,17]. IMSP Institutul Oncologic s-a calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP și NOAT. GIPAP și NOAT sunt programe de anvergură în domeniul terapiei anti-cancer centrate la asigurarea tratamentului cu imatinib mesylate și nilotinib a pacienților cu LMC [9,13,14,17]. În aceste programe internaționale sunt încadrate peste 290 instituții medicale de referință

specializate în hemato-oncologie. De la data lansării, GIPAP a asigurat tratamentul cu imatinib mesylate la mai mult de 10000 bolnavi din peste 80 țări, care nu au avut alt acces la acest medicament bine tolerabil și eficient. GIPAP și NOAT constituie programe internaționale non-profit, bine monitorizate și adaptabile. Pentru pacienți este disponibil accesul gratuit și sigur la medicație de primă linie în tratamentul unor neoplazii maligne, care contribuie la răspunsul clinico-hematologic rapid, citogenetic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și la ameliorarea calității vieții. Actualitatea și necesitatea stringentă în aceste programe este determinată de creșterea prevalenței LMC și resursele financiare limitate ale țărilor cu nivelul de trai scăzut pentru achiziționarea remediilor costisitoare.

Pe fundal de tratament cu inhibitorii tirozinkinazei la bolnavii cu remisiunea clinico-hematologică completă, analiza citogenetică repetată a măduvei osoase a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pînă la 5–35%, ce indică obținerea remisiunii citogenetice majore.

În 26,3% de cazuri peste 12–18 luni de tratament s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. Răspunsul molecular complet a fost atins în 15,7% de cazuri.

La majoritatea absolută a bolnavilor (80%) tratați cu chimioterapie convențională s-a obținut răspunsul citogenetic minor (Ph-cromozom 60–100%), ce s-a confirmat prin examinarea citogenetică a măduvei osoase în procesul includerii lor în programul GIPAP.

Spre deosebire de chimioterapia convențională pe fundal de medicație cu inhibitorii tirozinkinazei s-a

ameliorat semnificativ calitatea vieții pacienților, ce a îngăduit reluarea activității profesionale la cei încadrați în câmpul muncii (ECOG-WHO scor = 0). Diferență statistic autentică ($p < 0,05$) a fost constatată între nivelul ameliorat al calității vieții după chimioterapie cu inhibitorii tirozinkinazei (82,5% de pacienți, cu media scorului $1,1 \pm 0,22$) și chimioterapie convențională (9,5% de pacienți, cu media scorului $2,5 \pm 0,06$).

Concluzii:

1. LMC reprezintă cel mai frecvent înregistrat proces mieloproliferativ malign cronic al sistemului de hematopoieză, cu dezvoltare predominantă la persoanele de sex masculin apte de muncă, cu prevalarea populației urbane în spectrul morbidității, în special din raioanele de Nord și Centru a Moldovei.

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. Examinările la Ph cromozom și transcriptele p210 și p190 ale genei himerice BCR-ABL sunt obligatorii pentru diagnosticarea și supravegherea în dinamică a bolnavilor de LMC.

4. La majoritatea pacienților analiza RT-PCR a relevat expresia transcriptului p210 al genei himerice BCR-ABL, precum și produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr).

5. Diagnosticul corect precoce, aplicarea și monitorizarea chimioterapiei individualizate oportune cu inhibitori tirozinkinazei optimizează managementul LMC, ce asigură controlul eficient al bolii la nivelul citogenetic/molecular, contribuie la evitarea tratamentelor inadecvate, reducerea numărului zilelor de spitalizare, a gradului de dizabilitate și incapacitate temporară de muncă.

6. Identificarea Ph-cromozomului și transcripțiilor genei himerice BCR-ABL a contribuit la încadrarea bolnavilor de LMC în programele internaționale GIPAP și TIPAP, ce a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, facilitând, ca repercusiune, creșterea semnificativă a indicatorului speranței la viață, reabilitarea lor fizică, profesională și socială.

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. Corcimar I., Leucemia granulocitară cronică. In: Corcimar 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 Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017; 28 (4): iv41–iv51.

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., 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. Musteață 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., Radich J.P., Deininger M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myelogenous leukemia. Version 3.2014. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014: 1–96.

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*. Chişinău: 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. Timothy P. Hughes, David M. Ross. Junia V. Melo. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1–66.
23. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings*, 2015; 90 (10): 1440–1454.