

MANAGEMENTUL PERSONALIZAT AL PACIENȚILOR CU TUMORILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

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

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

tel.: +37322 205508, vasile.musteata@usmf.md

Rezumat

Tumorile mieloproliferative cronice (TMPC) reprezintă procese neoplaziceclonale ale sistemului hematopoietic cu afectarea primară medulară, constituind 40 – 50% din toate leucemiile la adulți. Morbiditatea prin TMC crește cu vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 40 – 60 ani, maladiile afectând, astfel, populația aptă de muncă. Obiectivele cercetării au fost studierea particularităților de diagnostic clinic, hematologic, molecular-genetic și de tratament ale neoplaziilormieloproliferative cronice în aspect de management personalizat. Studiul a înrolat 248 bolnavi cu diferite faze ale mielofibrozei idiopatice (MI), leucemiei mieloidă cronică (LMC) și policitemiei vera (PV), cu vârsta cuprinsă între 14 – 81 ani, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 1995 – 2018. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoidrevizuite de O.M.S. în anul 2016. Din tot ansamblu a lotului de cercetare, pacienții cu mielofibroza idiopatică (MI) au fost 30 (12,1%), cu leucemia mieloidă cronică (LMC) – 125 (50,4%) și policitemia vera (PV) – 93 (37,5%). Diagnosticul de TMPC a fost stabilit preponderent în fazele tardive, cu ce poate fi explicată prin debutul lent, insidios, adresabilitatea întârziată a bolnavilor și screeningul deficitar la nivelul asistenței medicale primare. Abordarea personalizată a problemelor diagnostice și manageriale actuale în domeniul TMPS a contribuit la identificarea anumitor corelații clinico-hematologice, citogenetice și moleculare. Asocierea spleno- și hepatomegaliei a fost observată mai frec-

vent la bolnavii de MI. La toți 93 pacienți cu PV și la 9 (33%) pacienți cu forma Vaughan a MI a fost prezent sindromul pletoric, mai pronunțat în prima din aceste două maladii. Rata transcriptelor p210 and p190 a genei himerice BCR-ABL a depășit 65% în majoritatea cazurilor cu LMC (69,8%). În cazurile incerte de stabilire a diagnosticului de MI și PV ca criteriul major a servit detecția cantitativă a mutației JAK2 V617F. La pacienții cu MI ponderea remisiunilor complete și supraviețuirea generală pe fundal de tratament cu busulfan și hidroxycarbamid s-au dovedit a fi inferioare indicatorilor respectivi la cei cu PV. În LMC la 26,3% de pacienți tratați cu inhibitorii tirozinkinazei s-a obținut răspunsul molecular complet. Indicii supraviețuirii în acest sublot investigațional de bolnavi au constituit peste 1, 2 și 3 ani respectiv 97%, 78% și 66%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional cu chimioterapie convențională și α -interferon. Indicii supraviețuirii pacienților cu MI s-au dovedit a fi intermediari între indicatorii respectivi în PV și LMC. Personalizarea managementului bolnavilor de TMPC prin administrarea terapiei „de țintă” a majorat semnificativ rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului.

Cuvinte-cheie: mielofibroza idiopatică, leucemia mieloidă cronică, policitemia vera, morbiditatea, gena himerică BCR-ABL, mutația JAK2 V617F, managementul personalizat, inhibitorii tirozinkinazei.

Summary. Personalized management of patients with chronic myeloproliferative tumors

Chronic myeloproliferative neoplasias (CMPN) are the clonal neoplastic processes of the hematopoietic system with primary bone marrow involvement, comprising 40 – 50% of cases with leukemia in adults. The morbidity by CMPN exhibits the age-adjusted increase, with the highest incidence between 40 – 60 years old, affecting, thus, workable population. The aim of the study was to analyze the patterns of the clinical, hematologic, molecular-genetic diagnosis and treatment of CMPN under the personalized management orderliness. The study comprised 248 patients with different phases of idiopathic myelofibrosis (IM), chronic myeloid leukemia (CML) and polycythemia vera (PV), aged at 14 – 81 years, who have been treated and followed up at the PMSI Institute of Oncology during 1995 – 2018. The type of chronic myeloproliferative process was identified according to the 2016 Revision of *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Of the total research lot, there were 30 (12.1%) patients with IM, 125 (50.4%) patients with CML and 93 (37.5%) – with PV. The diagnosis of CMPN was proved mostly in the advanced phases due to the latent, insidious onset, delayed addressability of patients and deficient screening at the level of primary medical care. The personalized approach to the actual issues of diagnosis and management of CMPN allowed to identify certain clinical, hematologic, cytogenetic and molecular correlations. The association of splenomegaly and hepatomegaly was registered more frequently in patients with IM. Plethoric syndrome occurred in all 93 patients with PV and in 9 (33%) patients with Vaughan type of IM, being more significant in PV. In CML the rate of BCR-ABL p210 and p190 transcripts exceeded 65% in the majority of patients (69.8%). The quantitative detection of JAK2 V617F mutation served as a major criterion in cases of the uncertain establishment of diagnosis of IM and PV. The remission rate and overall survival proved to be lower under the treatment with busulfan and hydroxycarbamide in patients with IM than in those with PV. In CML the complete molecular response was achieved in 26.3% of cases of treatment with *tyrosine kinase inhibitors*. In this group of patients the overall 1-, 2- and 3-year survival was 97%, 78% și 66% respectively and turned to be superior to that obtained under the conventional chemotherapy and α -interferon. The overall survival of patients with IM proved to be intermediate to that of patients with PV and CML. The personalization of management of CMPN patients by the administration of *targeted therapy* significantly increased the direct and remote results of treatment.

Key words: idiopathic myelofibrosis, chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, morbidity, BCR-ABL chimeric gene, JAK2 V617F mutation, personalized management, tyrosine kinase inhibitors.

Резюме. Персонализированный менеджмент пациентов с хроническими миелопролиферативными опухолями

Хронический миелопролиферативные опухоли (ХМПО) представляют собой клональные неопластические процессы гемопоэтической системы с первичным поражением костного мозга, составляя 40–50% от всех случаев лейкозов у взрослых. Заболеваемость ХМПО растёт с возрастом, с максимальной частотой у лиц 40 – 60 лет, поражая, таким образом, работоспособное население. Целью исследования было изучение аспектов клинической, гематологической, молекулярно-генетической диагностики и лечения ХМПО под призывом персонализации менеджмента. Данное исследование включило 248 пациентов с различными фазами идиопатического миелофиброза (ИМ), хронического миелолейкоза (ХМЛ) и истинной полицитемии (ИП), в возрасте 14 – 81 лет, которые находились на учёте и лечении в ПМСУ Онкологический Институт с 1995 по 2018 г.г. Тип ХМПО был идентифицирован согласно критериям Ревизии Международной Классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей от 2016 г. Из всей исследуемой серии 30 (12,1%) пациентов имели ИМ, 125 (50,4%) ХМЛ и 92 (37,5%) – ИП. Диагноз ХМПО был подтверждён преимущественно в поздних фазах из-за латентного, прогибистого начала, запоздалой обращаемости больных и отсутствия скрининга на уровне первичной медицинской помощи. Персонализированный подход к актуальным проблемам диагностики и менеджмента ХМПО позволил выявить клинические, гематологические, цитогенетические и молекулярные корреляции. Сочетание сплено- и гепатомегалии отмечалось более часто при ИМ. Плеторический синдром развивался у всех 93 пациентов с ИП и у 9 (33%) с формой Ваган ИМ, будучи более выраженным при первом заболевании. При ХМЛ пропорция транскриптов p210 и p190 химерного

гена BCR-ABL превысила 65% у большинства больных (69,8%). Количественная детекция мутации JAK2 V617F служила большим диагностическим критерием в неясных случаях диагностики ИМ и ИП. У больных ИМ частота полных ремиссий и общая выживаемость оказались ниже соответствующих показателей у пациентов с ИП. При ХМЛ у 26,3% больных пролеченных ингибиторами тирозинкиназы был достигнут полный молекулярный ответ. В этой группе пациентов общая одно-, двух- и трёхлетняя выживаемость составила соответственно 97%, 78% și 66%, будучи намного выше таковых показателей полученных на фоне конвенциональной химиотерапии и α -интерферона. Показатели выживаемости при ИМ заняли промежуточное положение между соответствующими показателями при ХМЛ и ИП. Персонализация менеджмента пациентов с ХМПО посредством назначения таргетной терапии значительно повысила непосредственные и отдалённые результаты лечения.

Ключевые слова: идиопатический миелофиброз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, заболеваемость, химерный ген BCR-ABL, мутация JAK2 V617F, ингибиторы тирозинкиназы.

Introducere

Tumorile mieloproliferative cronice (TMPC) reprezintă procese neoplazice clonale clonal ale sistemului hematopoietic cu afectarea primară medulară, constituind 40 – 50% din toate leucemiile la adulți [2-4,12,22-24]. Patologiile se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloidе, megacariocitare sau/și eritrocitare, cu creșterea masei celulare totale și a celei circulante. Morbiditatea prin TMC crește cu vârsta, cu incidența maximă cuprinsă între 40 – 60 ani, maladiile afectând, astfel, populația aptă de muncă. Morbiditatea prin leucemie mieloidă cronică variază între 0,6 – 1,6 cazuri la 100000 de populație [2-4,6-10,14,17,21]. Incidența mielofibrozei idiopatice constituie 0,5 – 1,5 cazuri la 100000 de populație [3,12,13]. Morbiditatea prin policitemia vera variază între 0,2 – 1,3 cazuri la 100000 de populație [4,11,13,22]. În pofida progreselor esențiale în crearea noilor agenți chimioterapeutici [10,20,21,22], nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale TMC în funcție de gradul modificărilor hematologice, citogenetice și moleculare. Întârzierea în administrarea chimioterapiei „de țintă” poate determina creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce explică unele deficiențe ale managementul personalizat. Printre problemele majore ale serviciului hematooncologic, inclusiv și în domeniul leucemiilor pot fi indicate depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rândul populației apte de muncă și gradul sporit de dizabilitate.

Obiectivele studiului: Studiarea particularităților de diagnostic clinic, hematologic, molecular-genetic și de tratament ale neoplaziilor mieloproliferative cornice în aspect de management personalizat.

Material și metode de cercetare

Studiul a înrolat 248 bolnavi cu diferite faze ale mielofibrozei idiopatice (MI), leucemiei mieloidе cronice (LMC) și policitemiei vera (PV), cu vârsta cuprinsă între 14 – 81 ani (media de vârstă – 49,1 ±

2,15 ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 1995 – 2017. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoidrevizuite de O.M.S. în anul 2016 [1,18]. În calitate de metode de cercetare au fost utilizate următoarele: epidemiologică, statistica descriptivă, transfer de date, comparativă, clinico-analitică, de cohort [12,13,19]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările histopatologice, citologice, citogenetice și moleculare ale măduvei osoase și sângelui periferic. Examenul molecular-citogenetic la pacienții cu LMC s-a executat cu utilizarea metodei FISH interfază pe mostrele măduvei osoase. Semnalul mixt anormal, detectat în nucleii, a indicat prezența translocației t(9;22)(q34;q11) – cromozomul Philadelphia. În scopul determinării cantitative a expresiei genei himerice BCR-ABL de tip 210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului și în procesul monitorizării chimioterapiei LMC a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real [7,8,9,15,16,20,21]. În cazurile incerte de stabilire a diagnosticului de MI și PV ca criteriul major a servit detecția cantitativă a mutației JAK2 V617F [3,4,11,22].

Rezultate și discuții

Abordarea personalizată a problemelor diagnostice și manageriale actuale în domeniul TMPS a contribuit la identificarea corelațiilor clinico-hematologice, citogenetice și moleculare. Din tot ansamblu a lotului de cercetare, pacienții cu MI au fost 30 (12,1%), cu LMC – 125 (50,4%) și PV – 93 (37,5%). Stadiul prefibrotic al MI a fost diagnosticat în 12 (40,0%) cazuri, stadiul fibrotic – în 18 (60,0%). Diagnosticul de LMC a fost confirmat în faza cronică tardivă la 113 (90,4± 2,32%) pacienți, în faza de accelerare și acută la 12 (9,6 ± 2,02%) pacienți. PV în toate cazurile a fost depistată în stadiul eritremic propriu-zis: II A – la 87 (94,6 %) pacienți, IIB – la 5 (5,4 %). Vârsta bolnavilor de MI a oscilat între 30 – 79 ani (media –

52,3±2,78 ani), cu predominarea categoriei vârstnice de 50 – 59 ani (46,6%). Vârsta bolnavilor de LMC a variat între 14 – 81 ani (media – 46,2 ± 2,13 ani), cu predominarea grupurilor de vârstă de 30–39 (17,9%), 40–49 (27,4%) și 50–59 (19,0%) ani, ce indică afectarea preponderant a păturilor sociale apte de muncă. Vârsta pacienților cu PV a fost cuprinsă între 29–74 de ani (media – 52,3±2,81 ani), cu prevalarea categoriei vârstnice de 50–59 ani (38,0%) și 60–69 ani (22,7%). Durata bolii de la momentul apariției primelor simptome clinice până la stabilirea diagnosticului a variat în MI între 1,4–9 luni (media – 4,6±0,71 luni), în LMC între o zi–14 luni (media – 2,3±0,35 luni) și în PV între 1–7 luni (media – 4±0,65 luni). La toți 93 pacienți cu PV și la 9 (33%) pacienți cu forma Vaughan a MI a fost prezent sindromul pletoric, mai pronunțat în prima din aceste două maladii. Examenul clinic și ultrasonografic al abdomenului a depistat splenomegalie la toți bolnavii cu MI și LMC, la 67 (72,8%) cu PV. Hepatomegalia a fost detectată în 25 (83,3%) cazuri cu MI, 42 (33,3%) cu LMC și în 46 (49,5%) cu PV. La bolnavii de MI nivelul hemoglobinei a oscilat între 57–178 g/l, numărul eritrocitar – între 2,3–5,7 x 10¹²/l, numărul leucocitar – între 3,6–54,0 x 10⁹/l, numărul trombocitar – între 18,0–1302,0 x 10⁹/l. Trepanobiosia cristei iliace cu examenul histopatologic al măduvei osoase a detectat panmieloză sau mieloză mielomegacariocitară, proliferarea masivă a megacariocitelor, fibroza colagenică. În cazurile cu LMC în hemoleucogramă numărul de leucocite a variat între 12,2–315,0 x 10⁹/l, de trombocite – între 115,0–640,0 x 10⁹/l. În cazurile de LMC în aspiratele măduvei osoase seriamieloidă s-a cifrat la 34,0–86,4%, celulele blastice – 1–69%, fiind crescute în faza de accelerare și acută. La bolnavii cu PV nivelul hemoglobinei a oscilat între 180–230 g/l, numărul eritrocitar – între 5,5–6,5 x 10¹²/l, numărul plachetar – între 180–1620,0 x 10⁹/l. Modificările în formula leucocitară nu au fost observate. În toate cazurile diagnosticul de PV a fost confirmat prin trepanobiosia osului iliac cu examenul histopatologic al măduvei osoase, care a demonstrat hiperplazia medulară prezentată de eritrocariocite, elemente ale granulocitopeniei în toate stadiile de diferențiere și multe megacariocite. În LMC ponderea celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a variat între 20–100%. , depășind 75% din elementele celulare ale măduvei osoase în majoritatea absolută de cazuri (72,7%). Procentajul celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a depășit 75% din elementele celulare ale măduvei osoase în majoritatea absolută de cazuri (72,7%). Exemple de diagnostic ISCN: 46,XX, t(9;22) (q34;q11) [20], 46,XY, t(9;22) (q34;q11) [20]. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice

BCR/ABL p210 în celulele sangvine a personalizat diagnosticul LMC pus în evidență variațiile mari ale transcriptului respectiv: 21.84–100% IS. Prin multiplax 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. Remisiunea clinico-hematologică a fost obținută pe fundal de chimioterapie și flebotomii la toți 92 pacienți cu PV. În grupul bolnavilor cu administrarea busulfanului durata remisiunii a fost 4–9 luni, cu media de 6 luni. În grupul pacienților cu utilizarea hidroxycarbamidei durata remisiunii a variat între 3–8 luni, cu media 5 luni. Studiarea rezultatelor la distanță în grupul tratamentului cu busulfan a arătat indicii de supraviețuire peste 5, 10 și 20 ani respectiv de 97,4%, 86,9% și 46,8%. În grupul tratamentului cu hidroxycarbamidă indicii de supraviețuire peste 5, 10 și 20 ani au constituit respectiv 100%, 85,2 % și 47,9 %. La 2 bolnavi cu recidive repetate ale PV s-a administrat imunoterapia cu α -interferon, cu obținerea remisiunii complete durabile (61 și 79 luni). La 2 bolnavi de PV refractară la tratament convențional, cu pancitoză a fost aplicată imunoterapia cu α -interferon, cu obținerea misiunii clinico-hematologice complete de o durată de 5 și 7 ani respectiv, confirmate prin trepanobiopsia repetată a măduvei osoase. Într-un caz de PV cu recidive frecvente sub formă de hipertrombocitoză s-a efectuat medicația cu anagrelid, cu normalizarea numărului trombocitar, însă cu reapariția pe parcurs a sindromului pletoric. Rata remisiunilor clinico-hematologice și indicii supraviețuirii pe fundal de tratament cu busulfan, hidroxycarbamidă la pacienții cu MI au fost inferiori celor în PV. Personalizarea reușită a managementului LMC în țările emergente a devenit posibilă prin implementarea programului MAS, care poate fi considerat un program generos, fiabil și de lungă durată în domeniul terapiei anti-cancer. Răspunsul clinico-hematologic complet s-a constatat pe fundal de medicație cu inhibitorii tirozinkinazei în 85,1% de cazuri și s-a dovedit a fi mai frecvent ($p<0,05$) în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon (27,5% de cazuri). În 26,3% de cazuri de tratament cu inhibitorii tirozinkinazei s-a obținut răspunsul molecular complet. Indicii supraviețuirii în subplotul investigațional de bolnavi tratați cu inhibitorii tirozinkinazei peste 1, 2 și 3 ani au constituit respectiv 97%, 78% și 66%, fiind mai înalți în raport cu subplotul investigațional cu chimioterapie convențională ($p<0,05$). Programul MAS este bine monitorizat și asigură un management

eficient al acestei mieloproliferări maligne severe. Indicii supraviețuirii pacienților cu MI s-au dovedit a fi intermediari între indicatorii respectivi în PV și LMC.

Concluzii:

1. TMPC pot fi considerate ca probleme actuale ale Sănătății Publice, care înglobează 45 – 50% din toate leucemiile la adulți, afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creșterea în dinamică a morbidității și prevalenței și predominarea sexului masculin în structura morbidității.

2. Diagnosticul de TMPC este stabilit preponderent în fazele tardive, cu ce poate fi explicată prin debutul lent, insidios, adresabilitatea întârziată a bolnavilor și screeningul deficitar la nivelul asistenței medicale primare.

3. Implementarea examinărilor la Ph cromozom și transcriptele p210 și p190 ale genei himerice BCR-ABL, precum și a detecției cantitative a mutației JAK2 V617F pentru diagnosticarea și supravegherea în dinamică a bolnavilor de TMPC aporțează incontestabil la personalizarea managementului pacienților.

4. Personalizarea managementului bolnavilor de TMPC prin administrarea chimioterapiei „de țință” majorează semnificativ rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, contribuind la recuperarea fizică a acestora, continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii și reintegrarea lor socială.

Bibliografie:

1. Arber D. A. et al. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016, 127, p. 2391–2405.
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 Leukemia Net*. Blood, 2006, 108(6), p. 1809–1820.
3. Barbui T. et al. *Problems and pitfalls regarding WHO defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia*. Leukemia, 2013, 27, p. 1953–1958.
4. Cao M., Olser R., Zu Y. *Polycythemia vera: new clinicopathologic perspectives*. Arch Pathol. Lab. Med., 2006, 130(8), p. 1126–32.
5. 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), p. 3428–3434.
6. Corcimaru I. *Leucemia granulocitară cronică*. Hematologie. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007, p. 178–189.
7. Cortes E.J., List A., Kantarjian H. *Chronic myelogenous leukemia*. Cancer Management: A Multidisciplinary

Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004, p. 773–786.

8. 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), p. 1306–1315.

9. 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, p. 2265–2271.

10. ESMO Guidelines Committee. *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017, 28(4), p. 41–51.

11. Hensley B., Geyer H., Mesa R. *Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions*. Expert. Opin. Pharmacother., 2013, 14(5), p. 609–17.

12. Mehta J. et al. *Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States*. Leuk. Lymphoma, 2014, 55(3), p. 595–600.

13. Moulard O. et al. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*. European Journal of Haematology, 2014, 92, p. 289–297.

14. Musteata 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), p. 154–155.

15. Niederwieser D. *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008, p. 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, p. 1–96.

17. 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, p. 222–232.

18. Silver R.T., Chow W., Orazi A et al. *Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: prospective analysis*. Blood, 2013, 122(11), p. 1881–86.

19. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009, 186 p.

20. Timothy P. Hughes, David M. Ross. Junia V. Melo. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016, p. 1–66.

21. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. *Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015*. Mayo Clinic Proceedings, 2015, 90(10), p. 1440–1454.

22. Ватугин Н.Т., Тарадин Г.Г., Бахмеева Т.Д. Истинная полицитемия: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. Клиническая медицина, 2012, 8, p. 24–31.