



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Leucemia mieloidă cronică la adult**

**Protocol clinic național**

**PCN - 66**

**Chișinău, 2019**

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2  
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova  
nr.1282 din 11.11.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Leucemia mieloidă cronică la adult”**

**Elaborat și actualizat de colectivul de autori:**

**Vasile Musteață** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ion Corcimar** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Larisa Musteață** USMF „Nicolae Testemițanu”

**Larisa Catrinici** IMSP Institutul Oncologic

**Valentina Stratan** IMSP Institutul Oncologic

**Recenzenți oficiali:**

**Nicolae Bacinschii** Catedra farmacologie și farmacologie clinică, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

**Ghenadii Curocichin** Catedra medicina de familie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

**Valentin Gudumac** Catedră medicina de laborator, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

**Vladislav Zara** Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

**Tamara Andrușca** Compania Națională de Asigurări în Medicină



## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>AGS</b>	analiză generală a sîngelui
<b>ABS</b>	analiză biochimică a sîngelui
<b>ALT</b>	alaninaminotransferază
<b>AST</b>	aspartataminotransferază
<b>FISH</b>	hibridizare <i>in situ</i> fluorescentă ( <i>Fluorescence in situ hybridization</i> )
<b>G-CSF</b>	factorul stimulator al coloniilor granulocitare ( <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>IFN <math>\alpha</math>-2b</b>	Interferonum alfa-2b
<b>ITK</b>	inhibitorii tirozin-kinazei
<b>LDH</b>	lactatdehidrogenază
<b>LMC</b>	leucemie mieloidă cronică
<b>MChT</b>	monochimioterapie
<b>MO</b>	măduvă osoasă
<b>PChT</b>	polichimioterapie
<b>RT-PCR</b>	transcriere reversă a reacției de polimerizare în lanț ( <i>Reverse transcription of polymerase chain reaction</i> )
<b>TTPA</b>	timp de tromboplastină parțial activat

## PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat în anul 2019 de grupul multidisciplinar de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Oncologic și ai Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind leucemia mieloidă cronică la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Leucemia mieloidă cronică la adult

#### *Exemple de diagnostic clinic:*

1. Leucemia mieloidă cronică, faza cronică tardivă, risc intermediar.
2. Leucemia mieloidă cronică, faza de accelerare, risc înalt.
3. Leucemia mieloidă cronică, faza acută – criza mieloblastică.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): C92.1

### A.3. Utilizatorii:

- Asistența medicală primară (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- Asistența medicală specializată de ambulator (medicii oncologi raionali, oncologi municipali, hematologi municipali, interniști, medicii de laborator);
- Asistența medicală spitalicească (secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, secțiile de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, medicii anatomopatologi, medicii de laborator);
- Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate (medicii hematologi, oncologi, imagiști, anatomopatologi, medicii de laborator, etc.).

**Notă:** Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A.4. Scopurile protocolului:

1. A descrește rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC care sunt supuși acțiunii agenților chimici, farmacologici, iradierii ionizante în doze inacceptabile.
2. A perfecționa diagnosticarea LMC.
3. A perfecționa tratamentul de inducere și de mentenanță a LMC.
4. A reduce rata recidivării/progresării și a eradica recidivele/progresarea LMC prin efectuarea tratamentului de mentenanță (chimioterapie de țintă, imunoterapie, polichimioterapie).
5. A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu LMC.

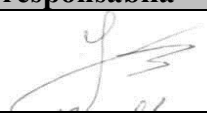

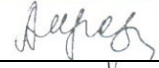
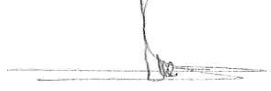
#### A.5. Data elaborării protocolului: 2019

#### A.6. Data următoarei revizuirii a protocolului: 2024

#### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la reactualizarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Vasile Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Larisa Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Catrinici	Director, IMSP Institutul Oncologic
Valentina Stratan	doctor în științe biologice, conferențiar cercetător, șef de Laborator științific imunogenetic, IMSP Institutul Oncologic

#### Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă – semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

#### A.8. Definițiile folosite în document

**Leucemia mieloidă cronică** – proces tumoral clonal mieloproliferativ, care rezultă din transformarea malignă prin mutație la nivelul celulei stem pluripotente, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Patologia este caracterizată prin proliferarea necontrolată a celulelor mioeloide, ceea ce condiționează creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Prezența în sângele periferic a numărului mare de leucocite, format din segmentate și precursorii acestora în toate stadiile de diferențiere stă la baza definirii maladii și a stabilirii diagnosticului. Translocația t(9;22) sau cromozomul Philadelphia se găsește în 100% din celulele medulare în diviziune, servește ca markerul citogenetic al bolii și contribuie la diagnosticare și la evaluarea rezultatelor tratamentului. Identificarea genei de fuziune BCR-ABL și a transcriptelor proteinei himerice p210 și p190 cu activitatea tirozin-kinazică conturează LMC la nivel molecular. Până la de tratament se face calculul scorului de risc la

diagnostic. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie și alotransplant de celule stem hematopoietice.

**Gena de fuziune BCR-ABL** – gena hibridă, himerică, care se formează în rezultatul fuziunii diferitor segmente ale genelor ABL (cromozomul 9) și BCR (cromozomul 22).

**Obligatoriu** – poartă un caracter indispensabil, are puterea de a obliga.

**Recomandabil** – nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

## **A.9. Informația epidemiologică**

LMC prezintă o patologie oncologică relativ frecvent înregistrată în structura morbidității prin hemopatii maligne, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai severe și invalidizante maladii umane. Incidența LMC în Europa și în America de Nord constituie 1–2 cazuri la 100 000 de adulți per an [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,6 – 0,8 cazuri la 100 000 de populație [7, 8]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate.

Morbiditatea de LMC crește cu vârsta. În funcție de vîrstă, incidența maximă este cuprinsă între 25–50 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. LMC se atestă rar la persoanele sub 18 ani și este excepțională la copiii 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, 7, 12, 14, 16].

Cauza LMC nu este complet elucidată. Iradierea (în special, în doze mari) pare să reprezinte un factor 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 din Nagasaki, după explozia bombei atomice [2, 3, 12, 16]. Se comunică despre impactul expunerii îndelungate la razele solare directe și acțiunii solvenților organici în patogenia acestei leucemii [3, 7, 8, 14].

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsurile)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară <b>C.2.5.1</b>	Evitarea expunerii la iradierea ionizantă excesivă sau iradierea solară directă sau de lungă durată.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea personalului medical expus iradierii ionizante despre necesitatea protejării.</li> <li>• Informarea pacienților supuși radioterapiei despre necesitatea protejării contra efectelor secundare ale iradierii ionizante (casetele 2, 3).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară <b>C.2.5.2</b>	După finalizarea chimio- sau/și imunoterapiei de bază și după obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore, se recurge la terapie de întreținere cu Busulfanum, Hydroxycarbamidum, Imatinibum, Nilotinibum, sau Dasatinibum sau Bosutinibum sau Ponatinib.  Sunt contraindicate expunerile la iradierea ionizantă și la cea solară.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la iradierea ionizantă excesivă și la cea solară.</li> <li>• Supravegherea pacienților cu LMC care fac terapia de întreținere cu *Busulfanum – 2 mg x 1–3 ori per săptămână, Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic sau peste o zi, Imatinibum – 400–800 mg/zi sau Nilotinibum – 600–800 mg/zi sau *Dasatinibum – 100–140 mg/zi sau *Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau *Ponatinibum – 45 mg/zi (caseta 4).</li> </ul>
1.3. Screening-ul <b>C.2.6</b>	Examenul clinic și ultrasonografic al abdomenului facilitează depistarea precoce a splenomegaliei. AGS permite să evidențiem precoce leucocitoza, devierea formulei leucocitare în stînga [2, 5, 7, 8, 11].	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea în populație a grupului de risc:</li> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite (caseta 5).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LMC	Anamneza permite suspectarea LMC la persoanele cu splenomegalie, cu simptome ale sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase (faza	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (casetele 8, 9).</li> </ul>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>

<p><b>B.2.5.1-C.2.5.4</b> <b>Algoritmul C.1.1</b></p>	<p>acută a LMC).</p> <p>Din toate leucemiile <i>splenomegalia izolată de durată</i> este caracteristică pentru faza cronică a LMC, <i>sindroamele anemic, hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru faza acută a LMC și pentru leucemiile acute [2, 7, 12, 14, 16].</p> <p>AGS permite determinarea anemiei normocrome și celei normocitare, a leucocitozei, a devierii formulei leucocitare în stînga pînă la celule blastice. <i>Examenul ultrasonografic al abdomenului</i> facilitează depistarea splenomegaliei incipiente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 10</i>).</li> <li>• Investigațiile paraclinice (<i>caseta 11</i>).             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> <li>✓ Examenul ultrasonografic al abdomenului.</li> </ul> </li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 12, 13</i>).</li> </ul>
<p>2.2. Luarea deciziei - consultația specialistului și/sau spitalizare</p>		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandarea consultației la medicul hematolog a tuturor pacienților cu suspiciune la diagnosticul de LMC.</li> <li>• Aprecierea necesității de spitalizare în staționarul specializat de hematologie (<i>caseta 14</i>).</li> </ul>
<p><b>3. Tratamentul</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos <b>C.2.7.6</b> <b>Algoritmul C.1.2</b></p>	<p>Tratamentul se efectuează în funcție de faza clinico-evolutivă a LMC după consultația și recomandările specialistului hematolog în condițiile de ambulatoriu (Centrele Consultativ-Diagnostice) sau în secțiile specializate de hematologie. Tratamentul LMC, în fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi aplicat în condițiile de ambulatoriu sau în staționarul de zi, în faza de accelerare, însoțită de complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) sau în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie [2, 6, 8, 10, 11, 14, 16].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul se efectuează după consultația și recomandările specialistului hematolog. Tratamentul LMC în faza de accelerare și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie (<i>caseta 15</i>).</li> </ul>
<p><b>4. Supravegherea</b> <b>C.2.5.8</b></p>	<p>Se va petrece în colaborare cu medicul hematolog. Scopul supravegherii este monitorizarea</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va realiza în comun cu specialistul hematolog</li> </ul>



	tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	odată în lună. La obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore, AGS se va efectua în perioada terapiei de întreținere, la fiecare 2–4 săptămâni în funcție de stabilitatea indicilor hematologici ( <i>caseta 16</i> ).
--	---	--

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu  
(oncolog – niveluri raional și municipal / hematolog – nivel municipal)**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
<b>C.2.3</b>		
1.1. Profilaxia primară <b>C.2.3.1</b>	Evitarea expunerii la iradierea ionizantă excesivă.	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Efectuarea controalelor profilactice la persoanele expuse factorilor de risc 1-2 ori per an în colaborare cu alți specialiști (conform ordinului MS RM nr. 132) (<i>caseta 3</i>).</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară <b>C.2.3.2</b>	După finalizarea chimio- sau / și a imunoterapiei de bază și după obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore, se recurge la terapia de întreținere cu Busulfanum, Hydroxycarbamidum, Imatinibum, Nilotinibum sau cu <i>IFN α-2b</i> . Sunt contraindicate expunerile la iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară.  Tratamentul de întreținere se va administra la indicația hematologului.	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară.</li> <li>Administrarea de durată a terapiei de întreținere cu *Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână, Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi în faza cronică a LMC (<i>caseta 4</i>).</li> <li>Administrarea PChT de întreținere cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + *Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână, în faza de accelerare a LMC.</li> <li>Administrarea terapiei de întreținere cu <i>IFN α-2b</i> 5</li> </ul>

		000 000 UI/m <sup>2</sup> zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi sau Nilotinibum – 600–800 mg/zi în funcție de faza LMC sau răspunsul anterior la tratamente (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
1.3. <i>Screening-ul</i> <b>C.2.4</b>	Supravegherea persoanelor din grupul de risc permite depistarea precoce a LMC. Examenele clinic și ultrasonografic ale abdomenului facilitează depistarea precoce a splenomegaliei. AGS permite să evidențiem precoce leucocitoză, devierea formulei leucocitare în stînga [3, 5, 7, 8, 11, 14].	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea în populația a grupului de risc:</li> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> <li>✓ Ultrasonografia abdominală (<i>caseta 5</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LMC <b>C.2.5.1-C.2.5.4</b> <b>Algoritmul C.1.1</b>	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LMC la persoanele cu splenomegalie, simptome ale sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase. Dintre toate leucemiile, <i>splenomegalia izolată de durată</i> este caracteristică pentru faza cronică a LMC, <i>sindroamele anemic, hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru faza acută a LMC și pentru leucemiile acute.  <i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și celei normocitare, leucocitozei, devierii formulei leucocitare în stînga pînă la celule blastice. <i>ABS</i> permite determinarea creșterii LDH. <i>Examenul ultrasonografic al abdomenului</i> facilitează depistarea splenomegaliei incipiente. <i>Puncția MO cu examenele citologic și citochimic ale aspiratului medular</i> permite a detecta creșterea celularității din contul seriei celulare granulocitare. În faza de accelerare și în cea acută ale LMC <i>examenele</i>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anamneza (casetele 8, 9).</i></li> <li>• <i>Examenul fizic (caseta 10).</i></li> <li>• <i>Investigațiile paraclinice (caseta 11).</i></li> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> <li>✓ ABS cu determinarea LDH.</li> <li>✓ <i>Puncția MO cu examenele citologic și citochimic, în special, în fazele de accelerare și acută (hematolog).</i></li> <li>• <i>Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13).</i></li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (caseta 11).</i></li> </ul>

	<i>citologic și citochimic ale MO</i> determină procentajul majorat și tipul de celule blastice.	
2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La suspectarea diagnosticului de LMC <b>obligatoriu</b> se va indica consultația hematologului.</li> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p> <p><b>C.2.5.6</b></p> <p><b>Algoritmul C.1.2</b></p>	Tratamentul LMC, fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu sau de staționar de zi.	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faza cronică precoce: MChT de durată cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxicarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie) (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum 50 – 100 mg/zi + Hydroxicarbamidum 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</li> <li>• Tratamentul hemostatic (până la suprimarea sindromului hemoragic).</li> <li>• Medicația cu antiagregante și cu anticoagulante (în cazurile de hiperleucocitoză și de trombocitoză).</li> <li>• Tratamentele antibacterian și antimicotic (pacienții cu complicații infecțioase) (<i>caseta 15</i>).</li> </ul>

<p><b>4. Supravegherea</b> <b>C.2.5.8</b></p>	<p>Se va face în colaborare cu medicul de familie.</p>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore AGS se va efectua în perioada terapiei de întreținere, la fiecare 2–4 săptămâni în funcție de stabilitatea indicilor hematologici (<i>caseta 16</i>).</li> </ul>
---	--	--

**B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu  
(hematolog – nivel republican – centrele consultativ-diagnostice)**

<p><b>Descriere (măsuri)</b></p>	<p><b>Motive (repere)</b></p>	<p><b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b></p>
<p><b>I</b></p>	<p><b>II</b></p>	<p><b>III</b></p>
<p><b>1. Profilaxia</b> <b>C.2.3</b></p>		
<p>1.1. Profilaxia primară <b>C.2.3.1</b></p>	<p>Evitarea expunerii la iradierea ionizantă excesivă.</p>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectuarea controalelor profilactice la persoanele expuse factorilor de risc 1-2 ori per an în colaborare cu alți specialiști (conform ordinului MS RM nr. 132) (<i>caseta 3</i>).</li> </ul>
<p>1.2. Profilaxia secundară <b>C.2.3.2</b></p>	<p>După finalizarea chimio- sau / și a imunoterapiei de bază și după obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore, se recurge la terapia de întreținere cu Busulfanum, Hydroxycarbamidum, Imatinibum, Nilotinibum, Dasatinibum, Bosutinibum, Ponatinibum sau cu <i>IFN α-2b</i>. Sunt contraindicate expunerile la iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară.</p> <p>Tratamentul de întreținere se va administra la indicația hematologului.</p>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară.</li> <li>• Administrarea de durată a terapiei de întreținere cu *Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână, Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi în faza cronică a LMC (<i>caseta 4</i>).</li> <li>• Administrarea PChT de întreținere cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + *Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână, în faza de accelerare a LMC.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrarea terapiei de întreținere cu <i>IFN α-2b</i> 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi sau Nilotinibum – 600–800 mg/zi sau *Dasatinibum – 100–140 mg/zi sau *Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau *Ponatinibum – 45 mg/zi în funcție de faza LMC sau răspunsul anterior la tratamente (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</li> </ul>
1.3. <i>Screening-ul C.2.4</i>	Supravegherea persoanelor din grupul de risc permite depistarea precoce a LMC. Examenul clinic și ultrasonografic ale abdomenului facilitează depistarea	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea în populația a grupului de risc:</li> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> </ul>
	precoce a splenomegaliei. AGS permite să evidențiem precoce leucocitoză, devierea formulei leucocitare în stînga [3, 5, 7, 8, 11, 14].	✓ Ultrasonografia abdominală ( <i>caseta 5</i> ).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LMC <i>C.2.5.1-C.2.5.4</i> <i>Algoritmul C.1.1</i>	<p><i>Anamneza</i> permite suspectarea LMC la persoanele cu splenomegalie, simptome ale sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase. Dintre toate leucemiile, <i>splenomegalia izolată de durată</i> este caracteristică pentru faza cronică a LMC, <i>sindroamele anemic, hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru faza acută a LMC și pentru leucemiile acute.</p> <p><i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și celei normocitice, leucocitozei, devierii formulei leucocitare în stînga pînă la celule blastice. <i>ABS</i> permite determinarea creșterii LDH. <i>Examenul ultrasonografic al abdomenului</i> facilitează depistarea splenomegaliei incipiente. <i>Puncția MO cu examenele citologic și citochimic ale</i></p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anamneza (casetele 8, 9).</i></li> <li>• <i>Examenul fizic (caseta 10).</i></li> <li>• <i>Investigațiile paraclinice (caseta 11).</i></li> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> <li>✓ ABS cu determinarea LDH.</li> <li>✓ Puncția MO cu examenele citologic și citochimic, în special, în fazele de accelerare și acută (hematolog).</li> <li>✓ Examinările citogenetice și moleculare ale sîngelui periferic și MO.</li> <li>• <i>Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13).</i></li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (caseta 11).</i></li> </ul>

	<p><i>aspiratului medular</i> permit de a detecta creșterea celularității din contul seriei celulare granulocitare. În faza de accelerare și în cea acută ale LMC <i>examenenele citologic și citochimic ale MO, precum și examenul imunofenotipic al sângelui venos și aspiratului medular</i> determină procentajul majorat și tipul de celule blastice.</p> <p><i>Examenul citogenetic al aspiratului medular, FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR a sângelui venos/aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale</i> constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcriptelor p210, p190, p230 ale genei de fuziune BCR-ABL, produșilor de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr și mutațiilor genei de fuziune BCR-ABL, în special a mutației T315I.</p>	
<p>2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La suspectarea diagnosticului de LMC <b>obligatoriu</b> se va indica consultația hematologului.</li> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate.</li> <li>• Necesitatea de spitalizare va fi determinat de către hematolog în funcție de faza LMC, de prezența complicațiilor, de opțiunile curative existente (<i>caseta 14</i>).</li> </ul>
<p><b>3. Tratamentul</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos <b>C.2.5.6</b> <b>Algoritmul C.1.2</b></p>	<p>Tratamentul LMC, fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu sau de staționar de zi. Tratamentul LMC, faza de accelerare, cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în cea acută, se efectuează în secțiile specializate de hematologie. În scopul profilaxiei sau al suprimării complicațiilor LMC (hemoragice, infecțioase, trombotice în cazurile de</p>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faza cronică precoce: MChT de durată cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi sau Dasatinibum – 100 mg/zi, sau Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz</li> </ul>

	<p>hiperleucocitoză și de trombocitoză, infarct splenic) pînă la spitalizare respectivă, pot fi administrate remediile hemostatice, angioprotectoare, antiagregante, anticoagulante, antiinflamatoare nesteroidiene și antibacteriene [2, 3, 5, 6, 10, 12, 16].</p>	<p>de accesibilitate a medicamentului). Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxycarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie), sau Dasatinibum – 100 mg/zi sau Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată). Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum 50 – 100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum; terapia de durată).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul hemostatic (pînă la suprimarea sindromului hemoragic).</li> <li>• Medicația cu antiagregante și cu anticoagulante (în cazurile de hiperleucocitoză și de trombocitoză).</li> <li>• Tratamentele antibacterian și antimicotic (pacienții cu complicații infecțioase) (<i>caseta 15</i>).</li> </ul>
<p><b>4. Supravegherea</b> <b>C.2.5.8</b></p>	<p>Se va face în colaborare cu medicul de familie.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore AGS se va efectua în perioada terapiei de întreținere, la fiecare 2–4 săptămîni în funcție de stabilitatea indicilor hematologici (<i>caseta 16</i>).</li> </ul>

<b>B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<p>1. Spitalizarea</p> <p><b>C.2.7.6</b></p>		<p><b>Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general nivelurile (raional, municipal):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții în stare severă, care necesită investigații în plan de determinare a genezei splenomegaliei, a leucocitozei, a anemiei; precum și asistență medicală pentru stoparea sau diminuarea complicațiilor hemoragice, infecțioase sau trombotice</li> </ul> <p><b>Criteriile de spitalizare în secțiile hematologice (nivel republican):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cazurile în faza cronică a LMC, cu complicații hemoragice, infecțioase sau trombotice; toate cazurile în fazele de accelerare și acută ale LMC, inițial suspectată la niveluri raional, municipal (<i>caseta 14</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		



<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de LMC</p> <p><b>C.2.5.1-C.2.5.4</b> <b>Algoritm C.1.1</b></p>	<p><i>Depistarea precoce a LMC</i> permite inițierea tratamentului, în faza cronică sau inițială, ceea ce determină un răspuns clinico-hematologic complet și citogenetic major rapid și contribuie la prevenirea sau în diminuarea complicațiilor trombotice, hemoragice sau infecțioase, la reabilitarea fizică completă și accelerată a pacientului.</p> <p><i>Splenomegalia, leucocitoza cu devierea formulei leucocitare în stînga, asocierea eozinofilobazofilică, anemia normocromă și cea normocitară în AGS, creșterea LDH în ABS, celularitatea medulară crescută din contul seriei granulocitare în aspiratul MO</i> permit să evidențiem precoce LMC [2, 3, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16].</p> <p><i>Examenul citogenetic al aspiratului medular, FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR a sîngelui venos/aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale</i> constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcriptelor p210, p190, p230 ale genei de fuziune BCR-ABL, produșilor de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr și mutațiilor genei de fuziune BCR-ABL, în special a mutației T315I.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (casetele 8, 9).</li> <li>• Examenul fizic (casete 10).</li> <li>• Investigațiile paraclinice (casete 11): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pentru confirmarea LMC.</li> </ul> </li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigațiile recomandabile.</li> <li>• Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (casete 11).</li> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate.</li> </ul>
<p><b>3. Tratamentul</b></p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p> <p><b>C.2.7.6</b> <b>Algoritm C.1.2</b></p>	<p>Tratamentul de bază al LMC este cel patogenetic și include următoarele etape: reducerea proliferației celulelor mieloides, normalizarea dimensiunilor splinei, obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice complete, remisiunii moleculare majore sau complete, prevenirea recidivelor LMC, reabilitarea fizică a bolnavilor, reîncadrarea lor în viața socială [2, 3, 4, 5,</p>	<p><b>Obligatoriu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La prima etapă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Faza cronică precoce: MChT de durată cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămînă; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, sau Dasatinibum – 100 mg/zi sau Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de</li> </ul> </li> </ul>

	<p>7, 8, 11, 12, 14, 16].</p>	<p>refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxycarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie), sau Dasatinibum – 100 mg/zi sau Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată).</li> <li>✓ Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum – 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</li> <li>✓ Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</li> </ul> <p>Concentrat trombocitar (în prezența sindromului hemoragic sau a trombocitopeniei &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/l). Concentrat eritrocitar (Hb &lt; 80 g/l).</p>
--	-------------------------------	--

		<p>În cazurile de neutropenie citostatică și / sau de complicații infecțioase constatate, concomitent se indică antibioticoterapia combinată.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La a 2-a etapă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din fazele de accelerare și acută: <i>IFN α-2b</i> – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic.</li> </ul> </li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 100 mg/zi sau Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului); <i>IFN α-2b</i> – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi.</li> <li>✓ Faza de accelerare: <i>IFN α-2b</i> – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 600 mg/zi sau Nilotinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</li> <li>✓ Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a</li> </ul>

		<p>medicamentului).</p> <p>*Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi efectuat în toate fazele LMC, în cazurile de ineficacitate a opțiunilor curative anterioare (în prezent nu este accesibil în Republica Moldova).</p> <p>Concentrat trombocitar (<i>în prezența sindromului hemoragic sau a trombocitopeniei &lt; 20 x 10<sup>9</sup>/l</i>).</p> <p>Concentrat eritrocitar (<i>în prezența sindromului anemic cu Hb &lt; 8,0 g/dL</i>).</p> <p>În cazurile de neutropenie citostatică și / sau de complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia combinată.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La a 3-a etapă:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>IFN α-2b – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi, Nilotinibum – 600–800 mg/zi, sau Dasatinibum – 100–140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi în funcție de faza LMC (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum și Dasatinibum; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).</i></li> <li>După alotransplant medular se recurge la medicație imunosupresivă cu Cyclosporinum 300 mg/zi în combinație cu Imatinibum – 400 mg/zi sau IFN α-2b – 5 000 000 UI de 2–3 ori în săptămână (<i>caseta 15</i>).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>4. Externarea nivel primar de continuare a tratamentului și de supraveghere</b></p>	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal) tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor</li> <li>✓ tratamentul efectuat;</li> <li>✓ recomandările explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandările pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal).</li> </ul>

\* **Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova și nu mai este recomandat ca tratament de prima linie în faza cronică a LMC. Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi recomandat la pacienții cu mutație T315I, care este refractară la monoterapia cu ITK. Evaluarea pacientului pentru transplant medular alogen (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazul în care etapele de răspuns la tratament nu sunt realizate și în lipsa comorbidităților. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii tineri ( $\leq 55$  ani), care au un donator rudă gradul I compatibil. Alotransplantul de celule stem hematopoietice de la donatorii neînruțiți compatibili se utilizează cu eficacitate în mod similar. Majoritatea pacienților cu boala reziduală minimă după transplant medular necesită monoterapie de mentenanță cu IFN  $\alpha$ -2b sau ITK.

Produsele medicamentoase însemnate cu (\*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament chimioterapeutic de prima sau a doua linie în LMC *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C 1.1. Algoritm diagnostic în leucemia mieloidă cronică

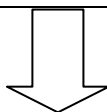
#### I. Suspectarea LMC

Splenomegalie corelată cu numărul de leucocite – faza cronică

Sindromul anemic (*astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efortul fizic, palpitații, tahicardie etc.*) – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută

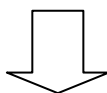
Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.*) – fazele de accelerare și acută

Sindromul de complicații infecțioase (*neutropenie febrilă, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale etc.*) – faza acută



#### II. Confirmarea LMC

1. AGS cu trombocite și cu reticulocite (*anemia normocromă și normocitară în fazele de accelerare și acută, leucocitoza cu / fără trombocitoză în faza cronică, trombocitopenia în faza acută, devierea formulei leucocitare în stînga pînă la celule blastice, asocierea eozinofilobazofilică*)
2. Examinarea citologică, citochimică și imunofenotipică (în special în fazele de accelerare și acută) ale aspiratului medular (*celularitatea aspiratului medular polimorfă și crescută cu predominarea seriei celulare granulocitare în faza cronică, crescută cu predominarea celulelor blastice în fazele de accelerare și acută*)
3. Fosfataza alcalină leucocitară (*scăzută sau absentă*)
4. Lactatdehidrogenaza (*crescută*)
5. Examinarea citogenetică a aspiratului medular și sîngelui periferic (*translocția t (9; 22) sau cromozomul Philadelphia*)
6. Determinarea prin nested/multiplex PCR și RT-PCR a markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale (*transcriptele p210, p190, p230 ale genei himerice de fuziune BCR-ABL, produșii de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr, mutașii genei de fuziune BCR-ABL, în special mutașia T315I*)
7. Înainte de orice tratament se face calculul scorului de risc la diagnostic



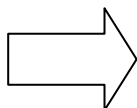
#### III. Determinarea cauzei LMC

1. Anamneza (*expunere la iradierea ionizantă, expunere îndelungată la razele solare directe*)
2. Dozimetria individuală (*în cazurile de expunere la iradierea ionizantă*)

## C.1.2. Algoritmul de tratament al LMC

### Etapa I

**Scopul**  
Reducerea nivelului de proliferare a celulelor mieloidă și micșorarea dimensiunilor splinei

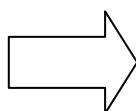


**Metoda de tratament**

Faza cronică precoce: MChT cu Busulfanumum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxycarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracțitate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum; terapia de durată). Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum – 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi. Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi.

### Etapa II

**Scopul**  
Obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice complete, remisiunii moleculare majore sau complete

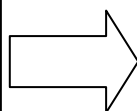


**Metoda de tratament**

Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din fazele de accelerare și acută: IFN  $\alpha$ -2b – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracțitate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum; terapia de durată); IFN  $\alpha$ -2b – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum 20 mg/m<sup>2</sup>/zi (10 zile lunar). Faza de accelerare: IFN  $\alpha$ -2b – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în caz de accesibilitate a medicamentului; terapia de durată). Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (terapia de durată). Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a opțiunilor curative anterioare (în prezent nu este accesibil în Republica Moldova).

### Etapa III

**Scopul**  
Prevenirea recidivelor/progresării LMC, reabilitarea fizică și socială a bolnavilor



**Profilaxia secundară**

IFN  $\alpha$ -2b – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi, Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum – 100–140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi în funcție de faza LMC (terapia de durată). După alotransplant de celule stem hematopoietice se recurge la medicație imunosupresivă cu Cyclosporinum – 300 mg/zi în combinație cu Imatinibum – 400 mg/zi sau cu IFN  $\alpha$ -2b – 5 000 000 UI de 2–3 ori în săptămână.

## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificarea LMC

- Juvenilă
- Adultă

**Tabelul 1. Clasificarea LMC conform fazelor maladiei** [1, 2, 3, 4, 10, 14, 16]

Criteriile	Cronică (precoce și tardivă)	Accelerare	Acută (criza blastică)
Splenomegalia	Controlabilă	Persistentă sau progresantă refractară	Persistentă sau progresantă refractară
Afectările extramedulare	---	---	Prezente
Celule blastice (%)	≤ 10	≥ 10	≥ 30 (≥ 20 [4,10,13])
Bazofile + eozinofile (%)	≤ 20	≥ 20	
Numărul absolut de trombocite (10 <sup>9</sup> /L)	În normă sau controlabil	Trombocitoza necontrolabilă ≥ 1000 sau trombocitopenia persistentă nerelaționată de terapie < 100	Trombocitopenia persistentă < 100
Numărul de leucocite (10 <sup>9</sup> /L)	Controlabil	Leucocitoza persistentă refractară sau dublare în 5 zile	---
Aspecte citogenetice	Evoluția clonală	Evoluția clonală, aberațiile cromozomiale noi (al 2-lea Ph, trisomia 8, isocromozom 17q, trisomia 19, complex karyotype sau aberațiile 3q26.2)	Evoluția policlonală
Anemia	---	Refractară	Refractară
Criteriul provizoriu de răspuns la ITK		Indicatorii hematologici, citogenetici și moleculari de refracteritate la doi ITK consecutiv, apariția a două și mai multe mutații în gena BCR/ABL1 în perioada terapiei cu ITK	



## C.2.2. Factorii de risc

### Caseta 2. Factori de risc

- Iradierea ionizantă a personalul medical din radioterapie/radiologie care activează fără protecție adecvată.
- Angajații instituțiilor, ai întreprinderilor industriale și ai gospodăriilor agricole, expuși iradierii ionizante excesive.
- Pacienții tratați cu radioterapie.
- Populația după o emisie de radioizotopi.
- Persoanele expuse acțiunii îndelungate a razelor solare directe.

## C.2.3. Scorul de risc

### Caseta 3. Calculul scorului de risc (se face la diagnostic înainte de tratament)

Scorul Sokal	
Scor	=Exp.[0-0116 (vârsta-43,4 ani) +0,0345 (dimensiunile splinei-7,51) +0,188 ([numărul de trombocite/700] <sup>2</sup> -0,563) +0,0887 (procentaj de celule blastice-2,1)
Riscul scăzut	< 0,8
Riscul intermediar	0,8 – 1,2
Riscul înalt	> 1,2

## C.2.4. Definițiile răspunsului la tratament

### Caseta 4. Criteriile de evaluare a răspunsului la tratament

- Remisiunea clinico-hematologică completă: Regresia splenomegaliei, absența granulocitelor imature, numărul leucocitar < 10 x 10<sup>9</sup>/L, bazofile < 5%, numărul trombocitar < 450 x 10<sup>9</sup>/L în AGS.
- Răspunsul citogenetic minimal: 66 – 95% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic minor: 36 – 65% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic major (parțial): 1 – 35% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic complet: absența metafazelor pozitive la Ph-cromozom în măduva osoasă.
- Răspunsul molecular major (optim): transcriptele genei de fuziune BCR/ABL ≤ 0,1% (IS).
- Răspunsul molecular complet: transcriptele nedectabile ale genei de fuziune BCR/ABL în 2 probe consecutive ale sîngelui.

## C.2.5. Profilaxia

### C.2.5.1. Profilaxia primară

#### Caseta 5. Profilaxia primară

- Dozimetrie individuală la persoanele expuse iradierii ionizate în cadrul activității profesionale.
- Evitarea expunerii la iradierea ionizantă în doze limitrofe, la razele solare directe pe o perioadă îndelungată.

### C.2.5.2. Profilaxia secundară

#### Caseta 6. Profilaxia secundară

După finalizarea tratamentului de inducție și după obținerea remisiunii complete se recurge la:

- Terapia de întreținere cu *IFN  $\alpha$ -2b* – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic.
- MChT de întreținere cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână sau Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic/peste o zi în faza cronică a LMC.
- PChT de reinducție cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m<sup>2</sup>/zi, pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale LMC.
- MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi în funcție de faza LMC.
- MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum – 100–140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi în funcție de faza LMC.
- PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC.
- Evitarea expunerii la iradierea ionizantă.
- Evitarea expunerii îndelungate la razele solare directe.

## C.2.6. Screening-ul

#### Caseta 7. Grupul de risc de dezvoltare a LMC

- Angajații instituțiilor medicale, întreprinderilor industriale expuși acțiunii iradierii ionizante.
- Pacienții oncologici și cei cu spondilita anchilozantă supuși radioterapiei.

**Notă:** Se va efectua analiza generală a sîngelui: la persoanele angajate în instituțiile menționate o dată în 6 luni.

## C.2.7. Conduita pacientului cu LMC

#### Caseta 8. Obiectivele procedurilor de diagnosticare în LMC

- Confirmarea splenomegaliei
- Evaluarea
- Confirmarea sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase, în fazele de accelerare și acută ale bolii
- Determinarea în AGS a leucocitozei cu / fără trombocitoză în faza cronică, trombocitopeniei în faza acută, devierii formulei leucocitare în stînga pînă la celule blastice, asocierii eozinofilo-bazofilice.
- Determinarea în aspiratul MO a celularității polimorfe și crescute cu predominarea seriei celulare granulocitare în faza cronică, crescute cu predominarea celulelor blastice în faza de accelerare și acută a bolii
- Determinarea nivelului scăzut sau absenței fosfatazei alcaline leucocitare, nivelului crescut de LDH
- Determinarea translocăției t(9; 22) sau cromozomului Philadelphia la examinarea citogenetică a

aspiratului medular și a sângelui periferic

- Determinarea prin nested/multiplex PCR și RT-PCR a markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale (*gena de fuziune BCR-ABL responsabilă de producerea transcriptelor himerice p210, p190, p230, produși de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr, mutațiile genei de fuziune BCR-AB, în special mutația T315I*)

#### **Caseta 9. Procedurile de diagnosticare în LMC**

- Anamnesticul
- Examenul clinic
- AGS + trombocite + reticulocite cu determinarea activității fosfatazei alcaline în neutrofile
- ABS cu determinarea nivelului LDH
- Puncția MO (în special, în fazele de accelerare și acută) cu examenele citologic, citochimic și imunofenotipic (inclusiv și a sângelui venos)
- Examenul citogenetic al aspiratului medular, determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale prin \*FISH , nested/multiplex PCR sau RT-PCR cantitativ
- Investigarea privind factorii de risc – recomandabil (*anexa 1*)  
\* **Notă:** în prezent această investigație în Republica Moldova nu este validată și nu se aplică pentru diagnosticarea LMC.

#### **C.2.7.1. Anamneza**

##### **Caseta 10. Aspectele ce trebuie examinate la suspecția LMC**

- Depistarea semnelor clinice ale splenomegaliei (senzație de greutate, disconfort și dureri în hipocondrul sau în hemiabdomenul stîng, mărirea hemiabdomenului stîng în volum)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic (astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie etc.) – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.) – fazele de accelerare și acută
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale etc.) – fazele de accelerare și acută

##### **Caseta 11. Recomandări pentru evaluarea cauzei LMC**

- Determinarea condițiilor de muncă (expunere la iradierea ionizante, razele solare directe în perioada 5–15 ani pînă la debutul LMC)
- Evaluarea regimului de radioterapie anterior administrată (în perioada 5–15 ani pînă la debutul LMC)

#### **C.2.7.2. Examenul fizic (datele obiective)**

##### **Caseta 12. Datele obiective în LMC**

- Semne clinice ale splenomegaliei (palparea polului inferior al splinei în hipocondrul sau în hemiabdomenul stîng, suprafața splenică netedă, mobilitatea splinei în timpul actului de respirație, prezența incizurii lienale, sunetul percutor mat la percuția hipocondrului sau a hemiabdomenului stîng)
- Semne clinice ale sindromului anemic (paliditate a tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, dispnee)

- Semne clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii etc.)
- Semne clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, hiperemie a istmului faringian, mărirea dură a amigdalelor palatine cu hiperemie, ulceratii și cu depuneri, sunetul percutor submat sau mat, la percucia plămînilor, diminuare a respirației, raluri uscate și umede la auscultarea plămînilor, infiltrație perianală dură cu hiperemie etc.)

### C.2.7.3. Investigațiile paraclinice

#### Caseta 13. Investigațiile în LMC

##### **Investigațiile de confirmare a LMC (investigații obligatorii)**

- AGS + trombocite + reticulocite, cu determinarea activității fosfatazei alcaline în neutrofile
- Puncția MO cu examenele citologic, citochimic și imunofenotipic (inclusiv și a sângelui venos), în special în fazele de accelerare și acută (se va efectua de către hematolog)
- Examenul citogenetic al aspiratului medular, determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale prin \*FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR  
\* **Notă:** în prezent această investigație în Republica Moldova nu este validată și nu se aplică pentru diagnosticarea LMC.

##### **Investigațiile de determinare a cauzei LMC (investigații opționale)**

- Dozimetria individuală (în cazurile de expunere la iradiere ionizantă)

##### **Investigațiile recomandabile**

- Analiza biochimică a sîngelui: ureea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, ALT, AST, LDH, fosfataza alcalină
- Analiza generală a urinei
- Ultrasonografia abdominală
- R-grafia în ansamblu a toracelui
- Irigoscopia
- Aprecierea apartenenței de grup sanguin, în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop în cazurile cu indicații pentru transfuziile de componente sanguine
- Examinarea la markerii hepatitelor virale, HIV/SIDA, RPR pînă la transfuzie, cînd ultima va fi indicată

##### **Investigațiile suplimentare speciale (pentru medicii hematologi)**

- Electrocardiografie
- Spirografie
- Coagulogramă (TTPA, protrombina, markerii activării intravasculare a coagulării și a fibrinolizei)
- Analiza urinei după Zimnițki
- R-grafia în ansamblu a toracelui
- Consultația anesteziologului



Se efectuează suplimentar

în cazurile de indicații pentru splenectomie

AGS permite determinarea anemiei, leucocitozei, trombocitozei sau a trombocitopeniei (fazele de accelerare sau acută), a devierii formulei leucocitare în stînga pînă la celule blastice. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină, a numărului de eritrocite, creșterea numărului de leucocite. O importanță deosebită o are studierea morfologică a eritrocitelor, a leucocitelor, a formulei

leucocitare pe frotiul sangvin. Se depistează celulele seriei granulocitare în diferite faze de diferențiere.

**ABS** permite determinarea nivelului crescut de LDH.

**Puncția MO cu examenele citologic și citochimic ale aspiratului medular** permite a detecta creșterea celularității din contul seriei celulare granulocitare. În faza cronică a LMC, puncția MO este mai puțin relevantă în aspect diagnostic și indică polimorfismul celular. În fazele de accelerare și acută ale LMC, examenele citologic și citochimic ale MO determină procentajul majorat și tipul de celule blastice.

**Examenul citogenetic al aspiratului medular, FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR a sîngelui venos, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale** constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcriptelor p210, p190, p230 ale genei de fuziune BCR-ABL, produșilor de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr și mutațiilor genei de fuziune BCR-ABL, în special a mutației T315I.

#### ***C.2.7.4. Diagnosticul diferențial***

**Caseta 14. Diagnosticul diferențial al LMC de alte patologii care pot evolua cu leucocitoză și cu devierea formulei leucocitare în stînga**

- Reacțiile leucemoide de tip mielod (în faza cronică precoce a LMC)
- Mielofibroza idiopatică (în faza cronică tardivă a LMC)
- Leucemia mielomonocitară cronică (în faza cronică tardivă a LMC)
- Leucemia acută (în faza de accelerare și acută a LMC)

**Caseta 15. Momente-cheie în diagnosticul diferențial**

##### ➤ **Reacțiile leucemoide de tip mielod**

- ✓ Starea generală a pacientului este determinată de patologia de bază, adesea fiind agravată
- ✓ Lipsa asociației eozinofilobazofilice în AGS
- ✓ Valori normale sau crescute ale fosfatazei alcaline în neutrofile
- ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare

##### ➤ **Mielofibroza idiopatică**

- ✓ Lipsa paralelismului între dimensiunile splinei și numărul de leucocite
- ✓ Complicațiile hematologice autoimune, sub formă de anemie hemolitică și trombocitopenie
- ✓ Devierea moderată a formulei leucocitare în stînga, cu procentajul mai mic de mielocite și de metamielocite
- ✓ Examinarea morfologică a frotiului sangvin relevă anizocitoza, poichilocitoza, macrocitoza și hipercromia în eritrocite, prezența eritrocariocitelor
- ✓ Valorile normale sau crescute ale fosfatazei alcaline în neutrofile
- ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare
- ✓ Trepanobiopsia MO denotă hiper celularitatea polimorfă, uneori fibroza de diferit grad (în fază cu fibroză), megacariocitoza
- ✓ La examinarea histologică a splinei extirpate, se determină elementele seriei granulocitare, eritrocariocitele, megacariocitele

##### ➤ **Leucemia mielomonocitară cronică**

- ✓ Prezența sindromului anemic, în asocieră cu splenomegalie, în faza desfășurată
- ✓ În AGS, se determină leucocitoza moderată, monocitoza de rînd cu metamielocite și cu mielocite
- ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hiper celularitate moderată

- ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare
- ✓ Creșterea nivelului de lizocimă în plasmă și în urină

➤ **Leucemia acută**

- ✓ Prezența sindromului hiperplastic (hepatosplenomegalie, limfadenopatie, hiperplazia amigdalelor palatine și a gingiilor etc.)
- ✓ Procentajul mare de celule blastice (peste 20%) în aspiratul medular
- ✓ Infiltrația neoplazică difuză cu celule blastice în bioptatul medular
- ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare

### C.2.7.5. Criteriile de spitalizare

#### Caseta 16. Criteriile de spitalizare a pacienților cu LMC

- Spitalizarea pacienților cu LMC nu este obligatorie în faza cronică în lipsa complicațiilor patologiei, tratamentul fiind posibil de aplicat în condițiile de ambulatoriu sau de staționar de zi. Pacienții cu faza de accelerare, refractară la chimioterapie cu alchilsulfonate și la preparatele nitrozometilureei, și cu faza acută a LMC trebuie să fie supuși tratamentului în secțiile specializate de hematologie.

### C.2.7.6. Tratamentul

#### Caseta 17. Principiile de tratament medicamentos în LMC

- Tratamentul LMC poate fi efectuat atât în condiții de ambulatoriu și de staționar de zi, cât și în staționarul specializat de hematologie, fapt care depinde de faza clinico-evolutivă a bolii și de prezența complicațiilor.
- Luând în considerație concepția clonală de patogenie a hemoblastozelor, ca tratament de elecție a LMC se consideră chimio- sau / și imunoterapia, urmate de alotransplant de celule stem hematopoietice în cazurile de ineficacitatea lor.
- Scopurile principale ale tratamentului LMC înrolează reducerea proliferării celulelor mieloide și micșorarea dimensiunilor splinei, obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice majore sau complete, remisiunii moleculare majore sau complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică a bolnavilor și reîncadrarea lor în viața socială.
- **La 1 etapă**, în scopul reducerii proliferării mieloide și al micșorării dimensiunilor splinei, se utilizează următoarele opțiuni curative, în funcție de faza LMC:
  - Faza cronică precoce: MChT cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (după posibilități). Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Hydroxicarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi ; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi (după posibilități).
  - Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxicarbamidum – 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
  - Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.

- **La a 2-a etapă** de tratament, pentru obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și a remisiunii citogenetice majore sau complete, se recurge la:
  - Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din faza de accelerare și acută: *IFN  $\alpha$ -2b* – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic; *IFN  $\alpha$ -2b* – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum – 100 mg/zi, Bosutinibum – 500 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum).
  - Faza de accelerare: *IFN  $\alpha$ -2b* 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum 20 mg/m<sup>2</sup>/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum– 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
  - Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum – 140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum– 45 mg/zi.
- **La a 3-a etapă**, în scopul profilaxiei recidivării procesului leucemic, se aplică:
  - Terapia de întreținere cu *IFN  $\alpha$ -2b* – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic.
  - MChT de întreținere cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână sau Hydroxicarbamidum – 0,5–1 g zilnic / peste o zi în faza cronică a LMC în cazurile de medicație axată numai pe obținerea răspunsului clinico-hematologic.
  - PChT de reinducere/mentenanță cu Hydroxicarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m<sup>2</sup>/zi pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale LMC.
  - MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400–800 mg/zi în funcție de faza LMC.
  - MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum – 100–140 mg/zi, Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi în funcție de faza LMC.
  - PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC.
- **Alotransplantul de celule stem hematopoietice** poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a chimio- și a imunoterapiei și în prezența donatorului HLA-compatibil (la moment nu este accesibil în Republica Moldova). După medicația cu Imatinibum, transplantul medular alogeneic trebuie să fie considerat ca opțiune curativă de elecțiune în lipsa răspunsului complet hematologic, citogenetic și molecular, respectiv peste 3, 12 și peste 18 luni [1, 2, 3, 5, 9, 10, 15, 16].
- **Tratamentul hemotransfuzional de suport** are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar, rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindroamelor anemic și hemoragic. Transfuziile de concentrat eritrocitar sunt indispensabile în cazurile de scăderea nivelului de Hb sub 80 g/l, cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de concentrat trombocitar sunt indicate în perioada medicației citoreductive în trombocitopenie < 10 x 10<sup>9</sup>/l, chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr. 5. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 6), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.
- **Tratamentul hemostatic:**
  - Preparate angioprotectoare (*până la suprimarea sindromului hemoragic*): Etamsylatum – 2 comprimate x 3 ori/zi, Acidum ascorbicum + Rutosidum– 2 comprimate x 3 ori/zi; sol. Etamsylatum – 12,5%–2-4 ml x 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore; sol. Acidum ascorbicum – 10%–5-10 ml, i.v., în fiecare 12 ore.
  - Preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum 5% – 100 ml, peroral sau i.v.; Acidum tranexamicum 500 mg – 1 comprimat 3-4 ori/zi.
  - Tratament local – aplicații locale (epistaxis, gingivoragii) sau administrări perorale (hemoragii

gastrointestinale) de Trombinum (125–250 UI) + Acidum aminocaproicum 5% (100 ml) + Epinefrinum 0,1% (1 ml).

- Glucocorticoizi: Prednisolonum – 30–60 mg/zi, peroral sau Dexamethasonum – 4-8 mg, i.v., în fiecare 8-12 ore.
- **Tratamente antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ):**
- Neutropenia febrilă, pe fundal de chimio-, imunoterapie, complicații infecțioase, prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată, indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergistă de start cuprinde aminoglicozide în doze terapeutice standarde (Amikacinum, Gentamicinum, Vancomycinum) și β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Kalii clavulanas). Eficientă poate fi considerată și combinația cu includere a altor preparate: Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum – 960 mg x 2 ori/zi, peroral, Amoxicillinum – 1,0 x 3 ori/zi, peroral, Ciprofloxacinum – 500 mg x 2 ori/zi, peroral. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspectele de sensibilitate/rezistență microbiologică a microflorii din staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, a gradului leucopeniei, de răspunsul la tratament etc.
- Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a \*Amphotericinum (în prezent nu este accesibil în Republica Moldova), dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amfotericina parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazolum, Itraconazolum sau cu Caspofunginum în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se pot utiliza: Fluconazolum – 150–300 mg/zi, per os, Nystatinum – 500000 UI x 4 ori/zi, per os.
- Cure scurte de G-CSF (Filgrastimum etc.) în doză de 5 μg/kg/zi pot fi recomandate subcutanat pentru managementul leucopeniei de gradul 4, după medicația cu Imatinibum.

### C.2.7.7. Evoluția și prognosticul

În faza cronică a LMC pe fundal de medicație cu *IFN α-2b*, răspunsul clinico-hematologic complet poate fi obținut în 81% din cazuri, răspunsul citogenetic complet – în 26% [12]. Supraviețuirea peste 5 ani a bolnavilor tratați cu *IFN α-2b* constituie 57%, fiind superioară supraviețuirii pacienților tratați cu chimioterapie (42%) [12]. În tratamentul chimioterapeutic, convențional longevitatea medie a pacienților cu LMC variază între 4–5 ani, la 30% dintre ei depășind 10 ani [2]. Totodată, sunt descrise cazurile cu o durată a vieții de 15–20 de ani. Durata crizei blastice constituie, în medie 4,5 luni, cu extreme de 0,5–15 luni. Până la faza de accelerare, calitatea vieții bolnavilor este satisfăcătoare, cu păstrarea capacității de muncă. Transplantul medular, precum și ITK sunt opțiunile curative de vindecare a pacienților cu leucemie mieloidă cronică, în faza cronică [2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16].

### C.2.7.8. Supravegherea pacienților

#### Caseta 18. Supravegherea pacienților cu LMC

- Pacienții cu LMC necesită o supraveghere sistematică de către hematolog din Centrele Consultativ-Diagnostice, precum și de medicul de familie pentru depistarea precoce a unei recidive eventuale sau a complicațiilor posibile ale chimio-, imunoterapiei (leucopenia cu complicațiile infecțioase, trombocitopenia cu sindrom hemoragic).
- În perioada de inducție a remisiunii AGS, se va efectua o dată în săptămână. În decursul tratamentului de întreținere sau de reinducție, se solicită efectuarea AGS o dată în lună sau în funcție de stabilitatea indicilor hematologici [2, 5].
- Pe fundal de medicație cu ITK, examenul citogenetic al aspiratului medular este indicat o dată în 3–6 luni în primul an de tratament sau până la obținerea răspunsului citogenetic complet. După atingerea răspunsului citogenetic complet, se solicită examenul citogenetic al MO o dată în 12 luni și RT-PCR cantitativ pentru determinarea genei de fuziune BCR-ABL o dată în 3–6 luni [1, 2, 3, 5,



10, 14, 16].

- Lipsa răspunsului hematologic, citogenetic și molecular complet, respectiv peste 3, 12 și peste 18 luni de medicație cu ITK, constituie indicație pentru generația următoare de ITK sau transplant medular alogenic [1, 2, 3, 5, 9, 10, 15, 16].

### C.2.8. Stările de urgență

#### Caseta 19. Stările de urgență în LMC

- Infarct splenic în cazurile de splenomegalie marcantă cu hiperleucocitoză și cu hipertrombocitoză. În plan de tratament sunt indicate: repausul la pat, antibioticoterapia (cefalosporine de generația a 3-a sau a 4-a: Ceftriaxonum – 2–3 g/zi i.v., Cefoperazonum – 2–4 g/zi, i.v. etc.; aminoglicozide în doze terapeutice standarde (Amikacinum, Gentamicinum); glicopeptide (Vancomycinum – 2 g/zi); peniciline semisintetice: Ampicillinum – 8 – 10 g/zi;  $\beta$ -lactamine combinate: Amoxicillinum + Acidum clavulanicum – 2 g/zi); medicația analgezică convențională, remediile antiinflamatorii nesteroidiene (Ibuprofenum, Diclofenacum, Naproxenum) și antiagregantele (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxifyllinum, Dipyridamolum).
- Tromboze vasculare în cazurile de hipertrombocitoză. Se recurge la medicația cu remedii antiagregante (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxifyllinum, Dipyridamolum), anticoagulante cu acțiunea directă (Heparini natrium, Nadroparini calcium, Enoxaparini natrium).
- Precoma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar.
- Sindromul hemoragic pronunțat (epistaxis persistent, meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, iminență de hemoragie cerebrală etc.). În plan de tratament se vor administra zilnic transfuzie de concentrat trombocitar din calcul o doză/10 kg corp, de plasmă proaspăt congelată înjet, medicamentele angioprotectoare (Etamsylatum 12,5% – 4 ml, i.v., în fiecare 8–12 ore), glucocorticoizi (Dexamethasonum – 8 mg, i.v., în fiecare 8–12 ore).
- Șocul toxicoseptic. În plan de tratament se va administra zilnic antibioticoterapia combinată, reieșind din datele investigațiilor bacteriologice. Cele mai eficace sunt combinațiile cefalosporinelor de generația a 3-a sau a 4-a sau a penicinelor semisintetice cu aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum), glicopeptide (Vancomycinum 2 g/zi) sau carbapeneme (Imipenemum – 2 g/zi, Meropenemum – 2–4 g/zi). Concomitent sunt indispensabile transfuziile de plasmă proaspăt congelată, de preparate cu o acțiune hemodinamică, medicația parenterală cu remediile antifungice, antienzimatice.

### C.2.9. Complicațiile

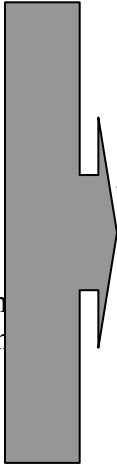
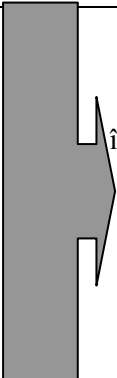
#### Caseta 20. Complicațiile LMC

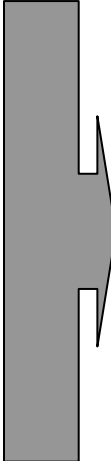
- Complicațiile infecțioase, în fazele de accelerare și acută (bronhopneumonie acută, otită acută, paraproctită acută, abcese, septicemie etc.).
- Complicațiile hemoragice, în fazele de accelerare și acută (meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, hemoragie cerebrală etc.).
- Complicațiile tromboticovasculare în cazurile de hipertrombocitoză și de hiperleucocitoză (infarctul splenic, trombozele vaselor retiniene, mezenteriale, ale corpului cavernos).
- Complicațiile metabolice (criză de gută, nefropatie urică).

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

#### Personal:

- medic de familie

<p><b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• asistenta medicului de familie</li> <li>• medic de laborator și laborant cu studii medii</li> </ul> <p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• laborator de diagnostic clinic</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiagregante: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acidum acetylsalicylicum</li> <li>✓ Dipyridamolum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> <li>✓ Amoxicillinum + Acidum clavulonicum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nystatinum</li> <li>✓ Fluconazolum</li> </ul> </li> </ul> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">  <p>în cazurile soldate cu complicații</p> </div>
<p><b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• internist</li> <li>• chirurg</li> <li>• otorinolaringolog</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic</li> <li>• medic imagist</li> <li>• ginecolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimici.</li> </ul> <p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui</li> <li>• sală pentru investigațiile radiologice</li> <li>• aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• laborator de diagnostic clinic pentru determinarea AGS, a indicilor biochimici</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiagregante: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acidum acetylsalicylicum</li> <li>✓ Dipyridamolum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> </ul> </li> </ul> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">  <p>în cazurile soldate cu complicații</p> </div>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum)      cu complicații</li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fluconazolum</li> <li>✓ Nystatinum</li> </ul> </li> <li>• Glucocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiinflamatoare nesteroidiene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ibuprofenum</li> <li>✓ Diclofenacum</li> <li>✓ Naproxenum</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, secții de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, private</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• internist</li> <li>• chirurg</li> <li>• otorinolaringolog</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic</li> <li>• medic imagist</li> <li>• ginecolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui</li> <li>• sală pentru investigații radiologice</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea AGS, a coagulogramei</li> <li>• laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici, a fierului seric</li> <li>• laborator bacteriologic</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acidum aminocaproicum</li> <li>✓ Acidum tranexamicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate dezagregante: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pentoxifyllinum</li> <li>✓ Dipyridamolum</li> <li>✓ Acidum acetylsalicylicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate anticoagulante cu acțiunea directă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nadroparini calcium</li> <li>✓ Enoxaparini natrium</li> </ul> </li> </ul> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">  <p>în cazurile cu complicații</p> </div>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Heparini natrium <span style="float: right;">i</span></li> <li>• Preparate antibacteriene:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Fluorochinolone (Ciprofloxacinum, Levofloxacinum)</li> <li>✓ Cefalosporine de generațiile a 3–4 (Ceftriaxonum, Cefoperazonum)</li> <li>✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum)</li> <li>✓ β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum)</li> <li>✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum)</li> <li>✓ Glicopeptide (Vancomycinum)</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Itraconazolum</li> <li>✓ Fluconazolum</li> <li>✓ Nystatinum</li> </ul> </li> <li>• Glucocorticoizi:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiinflamatoare nesteroidiene:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ibuprofenum</li> <li>✓ Diclofenacum</li> <li>✓ Naproxenum</li> </ul> </li> <li>• Componente sanguine:             <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat trombocitar (în sindrom hemoragic)</li> <li>✓ Plasmă proaspătă congelată (în sindrom hemoragic)</li> <li>✓ Concentrat eritocitar deleucocitat sau deplazmatizat (în cazurile de anemizare marcantă cu decompensare somatică)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b><i>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematologi</li> <li>• medici de laborator specialiști în hematologie</li> <li>• medici de laborator specialiști în biochimie</li> <li>• medici de laborator specialiști în imuno-, citogenetică</li> <li>• medici de laborator specialiști în microbiologie</li> <li>• chirurg</li> <li>• otorinolaringolog</li> <li>• medici imagiști</li> <li>• endoscopiști</li> <li>• ginecologi</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> <li>• medici specialiști în diagnostic funcțional</li> </ul> <p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ac pentru puncția MO</li> <li>• ac pentru trepanobiopsia MO</li> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui</li> <li>• sală cu aparataj pentru investigații radiologice</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop)</li> <li>• laborator hematologic echipat cu aparataj pentru efectuarea FISH și a RT-PCR</li> <li>• coagulometru</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicația citoreductivă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hydroxycarbamidum</li> <li>✓ *Busulfanum</li> <li>✓ Cytarabinum</li> <li>✓ Mercaptopurinum</li> </ul> </li> <li>• Citochine pentru imunoterapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <i>IFN α-2b</i></li> </ul> </li> <li>• Chimioterapia „de țintă”: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Imatinibum</li> <li>✓ Nilotinibum</li> <li>✓ *Dasatinibum</li> <li>✓ *Bosutinibum</li> <li>✓ *Ponatinibum</li> </ul> </li> <li>• Preparate hemostatice derivate din sânge: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Trombinum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiagregante: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pentoxifyllinum</li> <li>✓ Dipyridamolum</li> <li>✓ Acidum acetylsalicylicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate anticoagulante cu o acțiune directă: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nadroparini calcium</li> <li>✓ Enoxaparini natrium</li> <li>✓ Heparini natrium</li> </ul> </li> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsylatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acidum aminocaproicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Levofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine de generațiile 3–4 (Ceftriaxonum, Cefoperazonum)</li> <li>✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum)</li> <li>✓ β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum)</li> <li>✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum)</li> <li>✓ Glicopeptide (Vancomycinum)</li> <li>✓ Carbapeneme (Imipenemum, Meropenemum)</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Fluconazolum</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Itraconazolum</li> <li>✓ *Amphotericinum lipozomal</li> <li>✓ Nystatinum</li> <li>• Glucorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiinflamatoare nesteroidiene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ibuprofenum</li> <li>✓ Diclofenacum</li> <li>✓ Naproxenum</li> </ul> </li> <li>• Componente sanguine: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat eritocitar deleucocitat sau deplasmatizat (în cazurile de anemizare marcantă cu decompensare somatică)</li> <li>✓ Plasmă proaspăt congelată (în sindrom hemoragic)</li> <li>✓ Concentrat trombocitar (în sindrom hemoragic, profilaxia sindromului hemoragic la medicație citoreductivă, pe fundal de trombocitopenie severă).</li> </ul> </li> <li>• Factorii stimulatori ai coloniilor granulocitare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Filgrastimum (în neutropenii postcitostatice cu infecții sistemice severe, fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase).</li> </ul> </li> </ul>
--	--

\***Notă:** Produsele medicamentoase însemnate cu (\*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament chimioterapeutic de prima sau a doua linie în leucemia mieloidă cronică *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

**E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A descrește rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC care sunt supuși supuși acțiunii agenților chimici, farmacologici, iradierii ionizante în doze inacceptabile	1.1. Proporția persoanelor/pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC cărora li s-a limitat/suspendat iradierea ionizantă, agentul chimic, farmacologic hazardos pentru sistemul hematopoietic pe parcursul unui an	Numărul persoanelor/pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC cărora li s-a limitat/suspendat iradierea ionizantă, agentul chimic, farmacologic hazardos pentru sistemul hematopoietic pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de persoane/pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea LMC care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A ameliora diagnosticarea LMC	2.1. Ponderea persoanelor din grupul de risc, cărora li s-a efectuat <i>screening</i> -ul LMC, conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemia mieloidă cronică la adult</i> , pe parcursul unui an	Numărul de persoane din grupul de risc, cărora li s-a efectuat <i>screening</i> -ul LMC, conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemia mieloidă cronică la adult</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc de dezvoltare a LMC care se află la evidența medicului de familie și a medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		2.2. Ponderea pacienților diagnosticați în faza cronică, precoce și tardivă, a LMC, pe parcursul unui	Numărul de pacienți, diagnosticați în faza cronică, precoce și tardivă, a LMC, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC (toate fazele), care se află sub supravegherea medicului de familie și a medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
3.	A perfecționa tratamentul de inducție a LMC	3.1. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă”, medicația citoreductivă și/sau	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă”,	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
		imunoterapia, cu normalizarea AGS și a mielogramei în decurs de 3 luni, pe parcursul unui an	medicația citoreductivă și/sau imunoterapia cu normalizarea AGS și a mielogramei în decurs de 3 luni, pe parcursul ultimului an x 100	de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		3.2. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă” sau/și imunoterapia, cu dispariția Ph-cromozomului și a genei de fuziune BCR-ABL, respectiv în 12 și în 18 luni, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă” sau/și imunoterapia cu dispariția Ph-cromozomului și a genei de fuziune BCR-ABL, respectiv în 12 și 18 luni, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
4.	A reduce rata recidivării și a eradica recidivele LMC prin efectuarea tratamentului de întreținere (chimioterapie de țintă, imunoterapie, polichimioterapie)	4.1. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		4.2. Ponderea pacienților cu recidiva/progresarea LMC, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu recidiva/progresarea LMC, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an



Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
5.	A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu LMC	5.1. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a abrogat gradul de dizabilitate, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a abrogat gradul de dizabilitate, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog , pe parcursul ultimului an
		5.2. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a redus gradul de dizabilitate, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a redus gradul de dizabilitate, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an

## ANEXE

### **Anexa 1. Ghidul pacientului cu leucemie mieloidă cronică**

#### **Întroducere**

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu leucemie mieloidă cronică în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu leucemie mieloidă cronică, familiilor acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și de tratament al leucemiei mieloidice cronice în Serviciul de Sănătate.

#### **Indicațiile din ghidul pentru pacienți include:**

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană suferă de leucemie mieloidă cronică;
- ✓ modul în care factorii de risc, faza bolii, gradul de afectare a hematopoiezei, aberațiile cromozomiale pot influența evoluția leucemiei mieloidice cronice;
- ✓ opțiunile curative în tratamentul leucemiei mieloidice cronice;
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu leucemie mieloidă cronică.

#### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să țină cont de necesitățile și de preferințele dvs. personale. Aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante să vă trateze cu respect, sensibilitate, și loialitate și să vă explice pe înțeles ce este leucemia mieloidă cronică și care este tratamentul care vi se recomandă.

#### **Leucemia mieloidă cronică**

*Leucemia mieloidă cronică (LMC)* constituie un proces tumoral clonal mieloproliferativ, care rezultă din transformarea malignă prin mutație la nivelul celulei stem pluripotente, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Patologia este caracterizată, în special, prin proliferarea necontrolată a granulocitelor, ceea ce condiționează creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Prezența în sângele periferic a numărului mare de leucocite, format din segmentate și precursorii acestora în toate stadiile de diferențiere stă la baza definirii maladiei și a stabilirii diagnosticului. Translocația t (9;22) sau cromozomul Philadelphia se găsește în 100% din celulele medulare în diviziune, servește ca marker citogenetic al bolii și contribuie la diagnosticare și la evaluarea rezultatelor tratamentului. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p 210 cu activitatea tirozin-kinazică conturează LMC la nivel molecular.

*LMC* prezintă oncopatologie relativ frecvent înregistrate în structura morbidității prin hemopatii maligne, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai severe și invalidizante maladii umane. Incidența *LMC* în Europa și în America de Nord constituie 1–2 cazuri la 100 000 de adulți per an. În Republica Moldova morbiditatea de *LMC* se cifrează la 0,6–0,84 cazuri la 100 000 de populație. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate.

Morbiditatea de *LMC* crește cu vârsta. În funcție de vârstă incidența maximă este cuprinsă între 25–50 de ani. *LMC* se atestă rar la persoanele sub 18 ani și este excepțională la copiii sub 5 ani (când 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.

**Cauzele dezvoltării *LMC*** nu sunt complet elucidate. Iradierea (în special, în doze mari) pare să reprezinte un factor 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 din Nagasaki după explozia bombei atomice. Se comunică despre impactul expunerii îndelungate la razele solare directe în patogenia acestei. Nu sunt relatate dovezi demonstrative și argumentate precum că agenții chimici sau virusuri ar reprezenta factorii favorizanți ai *LMC*.

## Manifestările *LMC*

Leucemia mieloidă cronică *se manifestă* prin:

1. Splenomegalie progresivă și corelată cu numărul de leucocite – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută.
2. Sindromul anemic se caracterizează prin astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efortul fizic, paliditate a tegumentelor, tahicardie, palpitații – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută.
3. Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, hematurie – fazele de accelerare și acută.
4. Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, abcese, septicemie – mai frecvent faza acută.

**Diagnosticul** de *LMC* se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite, puncția măduvei osoase cu examenele citologice și citochimice, investigațiile citogenetice ale aspiratului medular, nested/multiplex PCR sau RT-PCR a sîngelui venos/aspiratului medular.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu dvs. și să vă comunice metodele de tratament.

## Tratamentul

Tratamentul *LMC* în fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu sau de staționar de zi. Tratamentul leucemiei mieloidă cronice, în faza de accelerare, cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

Luînd în considerație concepția clonală de patogenie a hemopatiilor maligne, ca tratament de elecție al leucemiei mieloidă cronice se consideră chimio- sau / și imunoterapia, urmate de transplantul medular alogeneic în cazurile de ineficacitatea lor (în prezent nu este accesibil).

Scopurile principale ale tratamentului în leucemia mieloidă cronică înrolează reducerea proliferării celulelor mieloidă și micșorarea dimensiunilor splinei, obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice complete, remisiunii moleculare majore sau complete, prevenirea recidivelor/progresării, reabilitarea fizică și socială a pacienților.

La 1 etapă, în scopul reducerii nivelului de proliferare de mieloidă și al micșorării dimensiunilor splinei, se utilizează următoarele opțiuni curative în funcție de faza leucemiei mieloidă cronice:

- Faza cronică precoce: MChT cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi sau Nilotinibum – 600 mg/zi, sau \*Dasatinibum – 100 mg/zi \*Bosutinibum – 500 mg/zi sau \*Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).
- Faza cronică tardivă: MChT cu Busulfanum – 4–6 mg/zi; chimioterapia cu Hydroxycarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie în cazurile de refracteritate la Imatinibum), sau Dasatinibum – 100 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).
- Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum – 2 g/zi sau Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Busulfanum – 4–6 mg/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).
- Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).

La a 2-a etapă de tratament, pentru obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și a remisiunii citogenetice majore sau complete, se recurge la:

- Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din fazele de accelerare și acută: *IFN α-2b* – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic; *IFN α-2b* – 5 000 000 UI/zi + Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie; în cazurile de refracteritate la Imatinibum) sau Dasatinibum – 100 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).
- Faza de accelerare: *IFN α-2b* – 5 000 000 UI/m<sup>2</sup> zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi sau Nilotinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).
- Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum – 140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum).

La a 3-a etapă, în scopul profilaxiei recidivării procesului leucemic, se aplică:

- Terapie de întreținere cu *IFN α-2b* – 5 000 000 UI UI/m<sup>2</sup>.
- MChT de întreținere cu Busulfanum – 2 mg de 1–3 ori în săptămână sau Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic / peste o zi în faza cronică a leucemiei mieloide cronice în cazurile de medicație axată numai pe obținerea răspunsului clinico-hematologic.
- PChT de reinducție cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m<sup>2</sup>/zi pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale leucemiei mieloide cronice.
- MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi în funcție de faza leucemiei mieloide cronice.
- MChT „de țintă” cu Nilotinibum 600–800 mg/zi sau Dasatinibum – 100–140 mg/zi sau Bosutinibum – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum – 45 mg/zi în funcție de faza leucemiei mieloide cronice și răspunsul la tratamentele anterioare (în cazurile de refracteritate).
- PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a leucemiei mieloide cronice.

\*Alotransplantul de celule stem hematopoietice este rațional de efectuat în toate fazele leucemiei mieloidă cronică în cazurile de ineficacitate a chimio- și a imunoterapiei și în prezența donatorului HLA-compatibil.

Tratamentul hemotransfuzional de suport are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzia de concentrat eritrocitar sau trombocitar, rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindroamelor anemic și hemoragic. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr. 4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

Tratamentul hemostatic (în fazele de accelerare și acută):

- Preparate angioprotectoare (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsylatum – 2 comprimate x 3 ori/zi, Acidum ascorbicum + Rutosidum – 2 comprimate x 3 ori/zi, sol. Etamsylatum – 12,5% – 2-4 ml x 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore, sol. Acidum ascorbicum 10% – 5–10 ml, i.v. în fiecare 12 ore.
- Preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum 5% – 100 ml, peroral sau i.v., Acidum tranexamicum 500 mg, peroral în fiecare 6-8 ore.
- Tratament local – aplicații locale sau administrări perorale de Trombinum (125–250 UI) + Acidum aminocaproicum 5% (100 ml) + Epinefrinum 0,1% (1 ml).
- Glucocorticoizi: Prednisolonum 30–60 mg/zi, peroral sau Dexamethasonum 4-8 mg, i.v., în fiecare 8-12 ore.

Tratamentele antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ, în fazele de accelerare și acută):

- Neutropenia febrilă pe fundal de chimio-, imunoterapie, complicațiile infecțioase prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată, indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergistă de start cuprinde aminoglicozide (Amikacinum) și  $\beta$ -lactamine (Amoxicillinum + Kalii clavulanas). Eficacitatea poate fi considerată și combinația cu includerea altor preparate: Sulfamethoxazolium + Trimethoprimum – 960 mg x 2 ori/zi, peroral; Amoxicillinum + Kalii clavulanas – 1,0 x 3 ori/zi, peroral; Ciprofloxacinum – 500 mg x 2 ori/zi, *per os*. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspecte de sensibilitate/rezistență microbiologică a fiecărui staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, gradului leucopeniei, răspuns la tratament etc.

Cure scurte de G-CSF (Filgrastimum etc.) în doză de 5  $\mu$ g/kg/zi pot fi recomandate *subcutanat* pentru managementul leucopeniei de gradul 4, după medicație cu Imatinibum.

**Efectele adverse** pot fi mielosupresia, boala citostatică, fibroza pulmonară și cea medulară, deranjamentul abdominal, hepatita toxică, febra, mialgiile, boala grea-contragazdei în cazurile de transplant medular alogenic.

\***Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova și nu mai este recomandat ca tratament de prima linie în faza cronică a leucemiei mieloidă cronică. Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi recomandat la pacienții cu mutație T315I, care este refractară la monoterapia cu ITK. Evaluarea pacientului pentru transplant medular alogen (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazul în care etapele de răspuns la tratament nu sunt realizate și în lipsa comorbidităților. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii tineri ( $\leq 55$

ani), care au un donator rudă gradul I compatibil. Alotransplantul de celule stem hematopoietice de la donatorii neînrușiți compatibili se utilizează cu eficacitate în mod similar. Majoritatea pacienților cu boala reziduală minimă după transplant medular necesită monoterapie de mentenanță cu IFN  $\alpha$ -2b sau ITK.

Produsele medicamentoase însemnate cu (\*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament chimioterapeutic de prima sau a doua linie în leucemia mieloidă cronică *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

## ***Anexa 2. Recomandările de implementare în conduita pacienților cu leucemia mieloidă cronică***

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul de medic de familie și de interniști, a *screening*-ului LMC la persoanele din grupul de risc (*vezi caseta 3*), cu efectuarea analizei generale desfășurate a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite, a ultrasonografiei abdominale.
2. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul asistenței medicale specializate de ambulatoriu și a asistenței medicale spitalicești a examenului citogenetic al aspiratului medular, FISH, nested/multiplex PCR sau RT-PCR a sîngelui venos/aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale, care constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcriptelor p210, p190, p230 ale genei de fuziune BCR-ABL, produșilor de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr și mutațiilor genei de fuziune BCR-ABL, în special a mutației T315I.
3. Considerăm necesară aprovizionarea bolnavilor de leucemie mieloidă cronică cu medicația citoreductivă (Busulfanum, Hidoxicarbamidă, Cytarabinum) și citostatică „de țintă” (Imatinibum, sau Nilotinibum sau Dasatinibum sau Bosutinibum sau Ponatinibum), citochine (Interferonum alfa-2b), componente sanguine (concentrat eritrocitar, concentrat trombocitar, plasma proaspăt congelată).
4. Considerăm necesară asigurarea bolnavilor de LMC cu opțiunea de alotransplant de celule stem hematopoietice, fiind o metodă curativă de elecție la pacienții cu vîrsta sub 55 de ani, refractari la chimio- și la imunoterapie, în prezența donatorului HLA-compatibil și în lipsa comorbidităților.

**Anexa 3**

<b>FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN-66 LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ LA ADULT</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact, e-mail
<b>INTERNAREA</b>		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 5; adresare directă = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9
9	Numarul internărilor	primară = 1; secundară = 2; mai mult de două ori = 3;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA:); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; terapie intensivă = 2; alte secții = 3; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
14	Faza LMC a pacientei/lui la internare	cronică precoce = 1; cronică tardivă = 2; accelerare = 3; acută = 4; necunoscut = 9
15	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea fazei LMC	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9

<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologul municipal = 5; necunoscut = 9
21	Efectuarea profilaxiei primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardivă = 2; necunoscut = 9
23	Face parte pacienta din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
24	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
25	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
27	Evaluarea scorului de risc al LMC	nu = 0; da = 1; risc scăzut = 2; risc intermediar = 3; risc înalt = 4; necunoscut = 9
28	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; chimioterapie = 2; imunoterapie = 3; radioterapie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9
29	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
31	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
33	Rezultatele tratamentului	remisiune moleculară = 1; remisiune citogenetică = 2; remisiune hematologică = 3; ameliorare clinico-hematologică = 4; progresare = 5; complicații = 6; necunoscut = 9
34	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
35	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
36	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9
37	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9



#### Anexa 4. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN-66

##### Puterea aplicativă a gradelor de recomandare

Puterea aplicată	Cerințe
Standard (obligatoriu)	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare (recomandabil)	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune (opțional)	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

##### Puterea științifică a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III

##### Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

## Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
<b>1. Componente sanguine eritrocitare</b>		
<b>1.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
<b>1.2 Proprietăți specifice:</b>		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50-0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 <sup>9</sup> sau 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5-0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 <sup>9</sup> sau 1,0x10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
<b>2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)</b>		
<b>2.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
<b>2.2 Proprietăți specifice:</b>		

2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de pînă la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de pînă la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de $50 \pm 5$ gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^9$ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $0,3 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $200 \pm 50$ gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de pînă la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $200 \pm 50$ gr.
<b>3. Componente sanguine plasmatic</b>		
<b>3.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea ”validat”.		
<b>3.2 Proprietăți specifice:</b>		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate $300 \pm 50$ gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de $10-20 \pm 5$ gr.

## Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sanguine

### A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
AB0/Rh/Kell pacient								
0 Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg				
AB Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/pozitiv	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz* Kell neg	A Rhpoz* Kell neg	B Rhpoz* Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

\* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

\* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

### B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatice și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

### C) Componente plachetare (trombocitare)

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de trombocite standard</i>				
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concentratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*</i>				
<i>AB0 pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concentratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de</i>				

<i>plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

\*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell

## BIBLIOGRAFIE

- Baccarani M., Deininger M., Rosti G. et al. *European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013*. Blood, 2013; 122: 872 – 884.
- Cervera E., Godinez F., Sosa R. et al. Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia. Journal of Cancer Therapy, 2013; 4: 747 – 764.
- 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. 8<sup>th</sup> Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
- Cortes J. E., Kantarjian H. *How I treat newly diagnosed chronic phase CML*. Blood, 2012; 120 (7): 1390-1397.
- ESMO Guidelines Committee. *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017; 28 (4): iv41 – iv51.
- Jabbour E., Kantarjian H. *Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring*. Am. J. Hematol., 2018; 93: 442 – 459.
- Musteață V. *Managementul contemporan al pacienților cu leucemia mieloidă cronică: revista literaturii și experiența IMSP Institutul Oncologic din Moldova*. În: Buletin al Academiei de Științe din Moldova – Științe Medicale. Chișinău, 2013; 4 (40): 211 – 216.
- Musteață V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. In: Journal of BUON. Athens, Greece, 2010; 15: 188 – 189.
- Niederwieser D. *H SCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5<sup>th</sup> Edition. Paris: Herissey, 2008: 388–396.
- O’Brien S., Radich J.P., Deininger M. et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>). Chronic myelogenous leukemia. Version 3.2014*. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014: 1–96.
- Pfaffmann M., Hochhaus A., Lauseker M. et al. *Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia*. Leukemia, 2011; 25 (9): 1433–1438.
- Richard R. E., Linenberger M. *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178–189.
- Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4<sup>th</sup> Edition*. IARC Press, Lyon, 2008.
- Timothy P. Hughes, David M. Ross. Junia V. Melo. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1–66.
- 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.
- Туркина А. Г. *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А. И., Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251–264.