

ARTICOL DE SINTEZĂ

Spectrul epidemiologic și managementul diagnostic al leucemiei mieloide cronice – actualități și realizări

Vasile Musteață^{1,2*}

¹ Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”;

² Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic; Chișinău, Republica Moldova

Data primirii manuscrisului: 21.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.12.2021

***Autor corespondent:**

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

Disciplina de hematologie, IMSP Institutul Oncologic,

str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

Tel.: +373 79516841, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

SYNTHESIS ARTICLE

Epidemiological spectrum and diagnostic management of chronic myeloid leukemia – actualization and milestones

Vasile Musteata^{*1,2}

¹ Discipline of hematology, SUMPh „Nicolae Testemițanu”;

² Department of Hematology, Institute of Oncology; Chisinau, Republic of Moldova

Data primirii manuscrisului: 21.08.2021

Data acceptării spre publicare: 08.12.2021

***Corresponding author:**

Vasile Musteata, PhD, associate professor,

Discipline of hematology, IMSP Institutul Oncologic,

str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

Tel.: +373 79516841, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

Titlu scurt: Managementul diagnostic al leucemiei mieloide cronice

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rămân neconturate strategia de diagnostic al leucemiei mieloide cronice în contextul pandemiei cu COVID-19 prin coronavirus de tip nou, precum și corelațiile epidemiologice între aceste maladii severe.

Ipoteza de cercetare

A fost desfășurat studiul calitativ, secundar, analitic – sinteza narativă a literaturii pentru a identifica caracteristicile epidemiologice și tendințele managerial-diagnostice actuale ale leucemiei mieloide cronice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În calitate de premieră sunt sumarizate și sistematizate recomandările privind managementul diagnostic contemporan al leucemiei mieloide cronice în contextul epidemiologic actual.

Brief title: Diagnostic management of chronic myeloid leukemia

What is unknown on the tackled subject so far

The diagnostic strategy in chronic myeloid leukemia in the context of the pandemic with COVID-19 by new type coronavirus, as well as the epidemiological correlations between these severe diseases remain unclear.

Research hypothesis

The qualitative, secondary, analytical study was performed - the narrative synthesis of the literature in order to identify the epidemiological characteristics and current trends of diagnostic management in chronic myeloid leukemia.

Innovation contribution to the scientific literature in the field

As a premiere, recommendations on contemporary diagnostic management of chronic myeloid leukemia are summarized and systematized in the current epidemiological context.

Rezumat

Introducere: Leucemia mieloidă cronică (LMC) cuprinde 15 – 20% din toate cazurile de leucemii la adulți, fiind cel mai frecvent înregistrată neoplazie mieloproliferativă cronică, cu un statut imunocompromis la pacienții în fazele avansate. În literatura periodică internațională se stipulează despre susceptibilitatea sporită a pacienților cu tumori maligne față de infecția cu SARS-CoV-2, însă estimările respective sunt controversate, și nu este determinat riscul de contagiune în funcție de tipul histopatologic al hemopatiilor. Scopul studiului a fost evaluarea comparativă a particularităților epidemiologice actuale și a randamentului contemporan de diagnosticare a LMC pentru optimizarea tacticii managerial-diagnostice în contextul pandemiei cu infecția COVID-19.

Material și metode: A fost realizat un studiu analitic, calitativ, secundar – revista narativă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Sunt identificate și selectate 53 surse primare relevante, semnificative după scorul de impact, cu extragerea și analiza consecventă și științifică a datelor.

Rezultate: LMC variază între 0,8 – 2,0 cazuri la 100 mii de populație. Numărul total de pacienți diagnosticați cu LMC a crescut anual cu 2% în perioada anilor 2007-2016. Între anii 1990-2017, cazurile de incidență au scăzut cu 34,9% în chintilele cu SDI ridicat, fiind în creștere cu peste 60% în chintilele cu SDI scăzut, SDI mediu-mic și mediu. În anul 2017 s-a constatat nivelul comparativ crescut de incidență standardizată pe vârstă de decese (ASDR) (0,6 la 100 mii de populație, 95% UI) și rată standardizată pe vârstă (ASR) de DALYs (disability-adjusted life-years sau ani de viață ajustați la dizabilități) (16,71 la 100 mii de populație, 95% UI) în chintile cu SDI scăzut. Prin analiza RT-PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR-ABL p210 în celulele sangvine studiile publicate pun în evidență variațiile mari ale acesteea: 21.84 – 100% IS. FISH și PCR sunt capabili să detecteze variante rare de genă BCR-ABL și puncte de întrerupere care trec neobservate de citogenetica convențională.

Concluzii: În pofida trendului de scădere per total a ASIR, ASDR și DALYs standardizate pe vârstă din contul chintilelor cu SDI înalt, povara LMC se menține stabilă din cauza sporului crescut al populației în țările în curs de dezvoltare și a îmbătrânirii populației în țările dezvoltate. Managementul pacienților cu LMC primar diagnosticați, cu factorii de risc crescut, trebuie să includă supravegherea sporită prin prisma infectării de SARS-CoV-2, cu posibilitatea izolării protective și testării la infecția COVID-19. Managementul diagnostic al pacienților cu LMC include investigațiile morfologice, citogenetice și molecular-genetice ale sângelui periferic și măduvei osoase indiferent de faza clinico-evolutivă, metode confirmative rezolutive fiind FISH și RT-PCR.

Cuvinte cheie: leucemia mieloidă cronică, incidența, mortalitatea, DALYs, infecția cu COVID-19, supraviețuirea, management, diagnostic molecular-genetic.

Introducere

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie o neoplazie clonală a sistemului hematopoietic, care rezultă din trans-

Abstract

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) comprises 15-20% of all leukemia cases in adults, being the most common chronic myeloproliferative neoplasm, with the patients' immunocompromised status in the advanced phases. The international periodical literature stipulates the increased susceptibility of patients with malignant tumors to SARS-CoV-2 infection, but the contagion risk is not determined in regards to the histological type of hematologic malignancies. The aim of the study was the comparative evaluation of the current epidemiological patterns and the contemporary diagnostics output in CML, axed on the optimization of tactics of diagnosis management in the context of the pandemic with COVID-19 infection.

Materials and methods: An analytical, qualitative, secondary study was performed – the narrative review of literature in the form of a synthesis article. Fifty three relevant primary sources were identified and selected, according to the significance of the impact score, with the subsequent and scientific data extraction and analysis.

Results: CML varies between 0.8 - 2.0 cases per 100000 population. The total number of patients diagnosed with CML increased annually by 2% during 2007-2016. In 2017, a comparatively high level of the age-standardized death rate (ASDR) (0.6 per 100,000 population, 95% IU) and the DALYs (disability-adjusted life-years) age-standardized rate (ASR) (16.71 per 100,000 population, 95% IU) were registered in quintiles with low SDI. By the quantitative RT-PCR analysis of blood cells for BCR-ABL p210 gene transcript, the published studies highlight its large variations: 21.84 - 100% IS. FISH and PCR are able to detect rare BCR-ABL gene variants and breakpoints that may go unnoticed by conventional cytogenetics.

Conclusions: Despite the declining overall trend of ASIR, ASDR and age-standardized DALYs at the expense of high SDI quintiles, the CML burden remains stable due to the growing population in developing countries and the aging population in developed countries. Management of patients with primary diagnosed CML, with high risk factors, should include enhanced surveillance for SARS-CoV-2 infection. Diagnostics management of patients with CML includes morphological, cytogenetic and molecular-genetic investigations of the peripheral blood and bone marrow regardless of the phase of clinical evolution, with FISH and RT-PCR as proving resolutive modalities.

Key words: chronic myeloid leukemia, incidence, death rate, DALYs, COVID-19 infection, survival, management, molecular-genetic diagnosis.

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal neoplasm of the hematopoietic system, which results from the malignant transformation of the pluripotent stem cell, with the continuous ability to differentiate to all cell lines [1-5]. According to the contemporary bibliographic references, CML is characterized by the uncontrolled multiplication

formarea malignă a celulei stem pluripotente, cu capacitatea neconținută de diferențiere către toate liniile celulare [1-5]. Conform referințelor bibliografice contemporane LMC se caracterizează prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creșterea masei granulocitare circulante și totale, și cuprinde 15 – 20% din toate cazurile de leucemii la adulți și fiind cel mai frecvent înregistrată hemopatie mieloproliferativă cronică [1, 3, 5-9]. LMC a fost prezumtiv descrisă și recunoscută ca o entitate nozologică distinctivă de Craigie D. în anul 1845 [10-11]. În anul 1865 a fost documentată utilizarea arsenicului (soluția Fowler) în tratamentul LMC. Concepția de neoplazie mieloproliferativă cronică ca reper morfologic și patogenetic al LMC a fost introdusă de Dameshek în anul 1951 [12]. Morbiditatea prin LMC crește cu vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 45 și 60 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă [6, 13]. Sunt relatări în literatura periodică internațională despre susceptibilitatea sporită a pacienților cu neoplazii maligne față de infecția cu SARS-CoV-2 și incidența crescută a acesteia (1% [UI 95%, 0,6, 1,7%] în raport cu populația aparent sănătoasă (0.1% [0, 0,12%]), însă estimările respective sunt controversate, și nu este determinat riscul de contagiune în funcție de tipul hemopatiilor maligne [14-16]. Creșterea indicilor morbidității în populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă a LMC în contextul epidemiologic actual și nivelul semnificativ de dizabilitate în fazele avansate ale maladiei pot fi considerate ca subiecte majore ale hematologiei și sănătății publice, ce a argumentat necesitatea cercetării aspectelor epidemiologice și managerial-diagnostice ale acesteia.

Scopul studiului a fost evaluarea comparativă a particularităților epidemiologice actuale și a randamentului contemporan de diagnosticare a LMC pentru optimizarea tacticii managerial-diagnostice în contextul pandemiei cu infecția COVID-19.

Materiale și metode

A fost realizat un studiu analitic, calitativ, secundar – revista narativă a literaturii sub formă de articol de sinteză. Articolul a sumarizat și a sistematizat diferite studii primare, dedicate aspectelor epidemiologice și diagnostice ale LMC. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor din sursele bibliografice internaționale de specialitate și ale statisticii oficiale privind neoplazia mieloproliferativă malignă respectivă. Pentru realizarea scopului formulat, au fost căutate publicațiile științifice medicale din baza de date GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari, după cuvintele-cheie: „leucemie mieloidă cronică”, „incidența”, „prevalența”, „mortalitatea”, „supraviețuirea”, „management”, „diagnostic”, „COVID-19”. Au fost studiate peste 70 surse bibliografice de referință. Sunt identificate și selectate 53 surse primare relevante, semnificative după scorul de impact, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a subiectului pus în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. Intenționând minimalizarea erorilor, inițial s-a produs un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor ele-

of myeloid series cells, with the increasing circulating and total granulocyte load, comprises 15 - 20% of all cases of leukemia in adults, being the most common chronic myeloproliferative hemopathy [1, 3, 5-9]. CML was presumably described and recognized as a distinctive nosological entity by Craigie D. in 1845 [10-11]. In 1865, the use of arsenic (Fowler's solution) in the treatment of CML was documented. The concept of chronic myeloproliferative neoplasm as a morphological and pathogenetic landmark of CML was introduced by Dameshek in 1951 [12]. CML morbidity increases with age, with a maximum incidence between 45 and 60 years, which indicates the predominant involvement of a workable population [6, 13]. There are the reports in the international periodical literature about the increased susceptibility of patients with malignant neoplasms to SARS-CoV-2 infection and its increased incidence (1% [95% IU, 0.6, 1.7%]) as compared to the apparently healthy population (0.1% [0, 0.12%]), but these estimations are controversial, and the contagion risk is not determined in regards to the type of hematological malignancy [14-16]. The increased incidence rates in the working-age population, commonly late diagnosis of CML in the current epidemiological context and the significant level of disability in advanced stages of the disease can be considered as major topics of hematocology and public health, which argued the need to study its epidemiological and managerial-diagnostic aspects.

The aim of the study was the comparative evaluation of the current epidemiological patterns and the contemporary diagnostics output in CML, axed on the optimization of tactics of diagnosis management in the context of the pandemic with COVID-19 infection.

Materials and methods

An analytical, qualitative, secondary study was performed – the narrative review of literature in the form of a synthesis article. The article summarized and systematized various primary studies, dedicated to the epidemiological and diagnostic aspects of CML. The accumulation of information for this research was accomplished by analyzing data from the specialized international bibliographic sources and official statistics on the respective malignant myeloproliferative neoplasm. In order to achieve the formulated aim, the scientific medical publications were searched over the GoogleSearch, PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Hinari database, by the keywords: “chronic myeloid leukemia”, “incidence”, “prevalence”, “mortality”, “survival”, “management”, “diagnosis”, “COVID-19”. More than 70 bibliographic sources of reference have been studied. Fifty three relevant primary sources were identified and selected, according to the significance of the impact score, with the scientific, reproducible and transparent approach to the subject under discussion, with the subsequent data extraction and analysis. Intending to minimize errors, a copy of the data extraction sheet was initially produced, listing all the elements to be extracted from the primary studies [17]. In order to diversify the conclusions,

mentelor ce urmează a fi extrase din studiile primare [17]. În scopul diversificării concluziilor rezultatele studiilor de peste hotare au fost completate de datele publicate ale cercetărilor din Republica Moldova. Realizând cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă sinteza narativă a datelor.

Actualitățile și realizările privind diagnosticul LMC au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte:

- incidența și mortalitatea prin LMC în funcție de aria geografică și nivelul indicelui social-demografic;
- povara globală a bolii;
- expunerea pacienților cu LMC la risc de infectare cu SARS-CoV2;
- randamentul investigațiilor morfologice, imunologice, citogenetice și moleculare în managementul diagnostic al LMC.

Importanța practică a studiului constă în evidențierea aspectelor prioritar de diagnostic al LMC, evaluarea riscului de infectare a bolnavilor de LMC cu SARS-CoV2 și în atenuarea efectelor negative ale pandemiei COVID-19 asupra managementului LMC.

Rezultate și discuții

Aspectele epidemiologice și manageriale ale LMC sunt relatate de referințele bibliografice internaționale neunivoc și continue să stimuleze atât interes științific, cât și practic. Datele cercetărilor epidemiologice sumarizate atestă despre depistarea LMC în orice vârstă, cu media de 50 de ani la momentul stabilirii diagnosticului. Rezultatele studiilor publicate atestă că aproximativ 2,5% de cazuri cu LMC sunt atribuite grupului de vârstă sub 20 ani [18], 7,4% - grupului de vârstă între 20 - 34 ani și 33% - categoriilor de vârstă sub 40 ani, ce denotă rata ponderabilă a pacienților tineri [6, 13, 19]. Incidența LMC variază între 0,8 - 2,0 cazuri la 100 mii de populație. Institutul Național de Sănătate (National Institutes of Health) a estimat numărul cazurilor diagnosticate *de novo* în SUA la 8950 și numărul deceselor de la această maladie la 1080 în 2017. Numărul total de pacienți diagnosticați cu LMC a crescut anual cu 2% în perioada anilor 2007-2016, iar numărul total de decese s-a micșorat anual cu 1% în perioada anilor 2008-2017 [20]. Indicele supraviețuirii peste 5 ani s-a majorat de la 22% în mijlocul anilor 70 până la 90% curent la pacienții care urmează necentenit target-chimioterapie cu inhibitorii tirozinkinazei de generația 1 [21]. LMC predominant afectează persoanele de sex masculin, raportul bărbați : femei fiind 1,3-1,7 : 1. Studiul dezvoltării LMC în funcție de categoria de vârstă a argumentat distingerea formelor juvenile și adulte a maladii.

La nivel global în anul 2016 leucemiile au cauzat 10,2 milioane DALYs (disability-adjusted life-years sau ani de viață ajustați la dizabilități), depășind indicele respectiv pentru limfoamele maligne (6,8 milioane DALYs) [22]. Considerăm relevant studiul poverii globale a bolii din anul 2017, care a analizat și a sistematizat datele despre incidența și mortalitatea anuală a LMC, DALYs, factorii atributivi de risc, precum și informația despre vârsta, distribuție geografică și după sex. Studiul GBD 2017 a divizat țările lumii în cinci chintile de indice social-demografic (SDI). Sunt identificate 5 chin-

the results of foreign studies were supplemented by the published research data from the Republic of Moldova. Carrying out a qualitative research, the narrative synthesis of data was undertaken.

The updates and milestones regarding the diagnosis of CML were studied in the light of the following aspects:

- incidence and mortality by CML in regard of the geographical area and the level of the social-demographic index (SDI);
- the global burden of the disease (GBD);
- the exposure of CML patients to the risk of SARS-CoV2 infection;
- the output of morphological, immunological, cytogenetic and molecular investigations in the diagnostic management of CML.

The practical importance of the study lies in highlighting the priority diagnosis aspects of CML, assessing the risk of infection of CML patients with SARS-CoV2 and reducing the negative effects of the COVID-19 pandemic on the management of CML.

Results and discussions

The epidemiological and management issues of CML are related ambiguously by the international bibliographic references and continue to stimulate both scientific and practical interest. The data from summarized epidemiological studies attest to the detection of CML at any age, with an average of 50 years at the time of diagnosis. The results of the published studies show that approximately 2.5% of cases with CML are attributed to the age group under 20 years [18], 7.4% - to the age group between 20 - 34 years and 33% - to the age groups under 40 years, which denotes the ponderable rate of young patients [6, 13, 19]. The incidence of CML varies between 0.8 - 2.0 cases per 100000 population. The National Institutes of Health estimated the number of cases diagnosed *de novo* in the United States at 8950 and the number of deaths from this disease at 1080 in 2017. The total number of patients diagnosed with CML increased annually by 2% during 2007-2016, and the total number of deaths decreased annually by 1% during the years 2008-2017 [20]. The 5-year survival rate years increased from 22% in the mid-70s to 90% currently in patients undergoing continuous chemotherapy with 1st generation tyrosine kinase inhibitors [21]. CML predominantly affects males, the male:female ratio being 1.3-1.7:1. The study of the development of CML according to age category argued the distinction between juvenile and adult forms of the disease.

Globally, in 2016 leukemias caused 10.2 million DALYs (disability-adjusted life-years), exceeding the respective index for malignant lymphomas (6.8 million DALYs) [22]. It is worth of consideration the study of the global burden of disease in 2017, which analyzed and systematized data on the incidence and annual mortality of CML, DALYs, risk attributive factors, as well as information on age, geographical distribution and sex. The GBD 2017 study divided the countries of the world into five quintiles of SDI. Five quin-

tile de SDI (înalt, înalt-mediu, mediu, jos-mediu, scăzut) și 21 regiuni geografice. Cu referire la LMC, povara globală a bolii a variat semnificativ de la țară la țară din cauza diferitor posibilități de screening precoce, accesibilității noilor agenți antineoplazici și resurselor medicale [23-24]. Pentru a descrie povara CML au fost analizate cazurile de incidență anuală, cazurile de deces, DALYs și rata corespunzătoare standardizată pe vârstă (ASR). Modificările procentuale anuale estimate (EAPC) au fost calculate pe baza ASR și utilizate pentru a cuantifica tendința ASR. În anul 1990 incidența standardizată pe vârstă (ASIR) a fost superioară (1,34 la 100 mii de populație) în chintile cu SDI înalt. Până în anul 2017 s-a înregistrat o tendință dramatizantă de creștere a ASIR în chintile cu SDI scăzut (0,65 la 100 mii de populație, 95% UI), care au depășit chintile cu SDI înalt (0,53 la 100 mii de populație, 95% UI). Referitor la distribuție geografică, în anul 2017 Europa de Vest cu incidență de $61,62 \times 10^2$ (95% UI) de cazuri și Asia de Sud cu incidență de $80,44 \times 10^2$ (95% UI) de cazuri au rămas în topul celei mai mari incidențe dintre regiunile lumii. În același an în aceste zone geografice s-a constatat cel mai numărul de decese și DALYs – respectiv $42,45 \times 10^2$ (95% UI) și $66,60 \times 10^2$ (95% UI), $68,46 \times 10^3$ (95% UI) și $207,79 \times 10^3$ (95% UI). În anul 1990 incidența standardizată pe vârstă de decese (ASDR) (0,92 la 100 mii de populație, 95% UI) și ASR de DALYs (24,23 la 100 mii de populație, 95% UI) au dominat în chintilele cu SDI înalt. În anul 2017 s-a constatat situația diametral opusă, cu nivel comparativ crescut de ASDR (0,6 la 100 mii de populație, 95% UI) și ASR de DALYs (16,71 la 100 mii de populație, 95% UI) în chintile cu SDI scăzut. Studiul a evidențiat că ASIR ($\rho = -0,610$, $p < 0,01$), ASDR ($\rho = -0,471$, $p < 0,01$) și rata DALYs standardizată în funcție de vârstă ($\rho = -0,403$, $p < 0,01$) în 1990 a fost corelată negativ cu EAPC corespunzătoare. Corelațiile între SDI și EAPC de incidență ($\rho = -0,509$, $p < 0,01$), decese ($\rho = -0,620$, $p < 0,01$) și DALYs ($\rho = -0,632$, $p < 0,01$) au fost considerabil negative. Prin aceasta, studiul de referință a demonstrat un trend mai rapid de descreștere a ASR în țările cu referințe mai mari ale rezervorului de bază ale bolii în 1990 sau cu SDI mai înalt în 2017. Așadar, tendințele privind povara LMC relevate de studiul GBD au oferit informații importante pentru promovarea serviciilor medicale și a sănătății publice. În pofida trendului de scădere per total a ASIR, ASDR și DALYs standardizate pe vârstă din conținutul chintilelor cu SDI înalt, povara LMC se menține stabilă din cauza sporului crescut al populației în țările în curs de dezvoltare și a îmbătrânirii populației în țările dezvoltate [22]. Între anii 1990-2017, cazurile de incidență au scăzut cu 34,9% în chintilele cu SDI ridicat, fiind în creștere cu peste 60% în chintilele cu SDI scăzut, SDI mediu-mic și mediu. Țările în curs de dezvoltare, astfel, continue să suporte povara ponderabilă a LMC, la ce contribuie și accesul redus la tratament cu inhibitorii tirozinazei [25]. Se rezumă despre relaționarea tendințelor epidemiologice ale LMC cu vârstă și sex, ceea ce exercită un impact asupra factorilor de decizie politică [23]. Îmbătrânirea, direct proporțională reducerii funcției celulelor stem hematopoietice, este considerat un factor esențial asociat cu leucemogeneza [26, 27]. Supravie-

tiles of SDI (high, high-medium, medium, low-medium, low) and 21 geographical regions have been identified. With regard to CML, the GBD has varied significantly from country to country due to different possibilities for early screening, accessibility of new antineoplastic agents and medical resources [23-24]. In order to describe the CML burden, annual incidence cases, death cases, DALYs and the corresponding age-standardized rate (ASR) were analyzed. The estimated annual percentage changes (EAPC) were calculated on the ASR base and used to quantify the ASR trend. In 1990, the age-standardized incidence rate (ASIR) was higher (1.34 per 100000 population) in quintiles with high SDI. By 2017, there was a dramatic upward trend of ASIR in low SDI quintiles (0.65 per 100000 population, 95% IU), which exceeded high SDI quintiles (0.53 per 100000 population, 95% IU). Regarding the geographical distribution, in 2017 Western Europe with an incidence of 61.62×10^2 (95% IU) of cases and South Asia with an incidence of 80.44×10^2 (95% IU) of cases remained in the top of the higher incidences among regions of the world. In the same year in these geographical areas the highest number of deaths and DALYs was found - respectively 42.45×10^2 (95% IU) and 66.60×10^2 (95% IU), 68.46×10^3 (95% IU) and 207.79×10^3 (95% IU). In 1990 the age-standardized death rate (ASDR) (0.92 per 100000, 95% IU) and the ASR of DALYs (24.23 per 100000, 95% IU) proved to be superior in quintiles with high SDI. In 2017, the situation was diametrically opposed, with a comparatively high level of ASDR (0.6 per 100000 population, 95% IU) and ASR of DALYs (16.71 per 100000 population, 95% IU) in quintiles with low SDI. The study found that ASIR ($\rho = -0.610$, $p < 0.01$), ASDR ($\rho = -0.471$, $p < 0.01$) and age-standardized DALYs rate ($\rho = -0.403$, $p < 0.01$) in 1990 manifested negative correlation with the corresponding EAPC. The correlations between SDI and EAPC incidence ($\rho = -0.509$, $p < 0.01$), deaths ($\rho = -0.620$, $p < 0.01$) and DALYs ($\rho = -0.632$, $p < 0.01$) were also considerably negative. Herewith, the referring study could demonstrate a faster decreasing trend of ASR in countries with bulkier disease reservoir baseline in 1990 or with higher SDI in 2017. Therefore, the trends in the CML burden revealed by the GBD study provided important information for the promotion of medical services and public health. Despite the declining overall trend of ASIR, ASDR, and age-standardized DALYs in quintiles with high SDI, the CML burden remains stable due to increased population growth in developing countries and an aging population in developed countries [22]. Between 1990-2017, the incidence decreased by 34.9% in quintiles with high SDI, increasing by over 60% in quintiles with low SDI, medium-small and medium SDI. Developing countries, thus, continue to bear the heavy burden of CML due to contribution of their reduced access to treatment with TKIs [25]. It is summarized about the relationship between the epidemiological trends of CML with age and gender, which has an impact on policy-makers [23]. Aging, directly proportional to the reduction of hematopoietic stem cell function, is considered an essential

țuirea pacienților cu LMC este legată de vârstă, care servește un factor esențial pentru selectarea opțiunilor de tratament [28-29]. Chintilele cu SDI mai înalt și populația îmbătrânită au demonstrat o proporție mai semnificativă de pacienți cu vârsta peste 70 de ani. Bărbații au constituit un grup de risc mai mare pentru dezvoltarea LMC comparativ cu femeile, iar raportul bărbați/femei a variat între 1,2 și 1,7 [30-31]. Se evocă, precum supraviețuirea generală superioară, statutul hormonal al femeilor, factorii genetici și de mediu ar putea avea impact asupra distribuției pe vârste a pacienților cu LMC [32-33]. Totodată, în chintilele cu SDI scăzut, ASDR și DALYs la femei au depășit indicatorii respectivi la bărbați în 2017. Studiile epidemiologice au constatat la sexul feminin din țările cu venituri mici o tendință de creștere a mortalității din cauza opțiunilor inadecvate de screening și tratament precoce [24, 32-33].

În contextul epidemiologic actual prezintă interes atât științific cât și practic major asocierea infecției COVID-19 cu LMC, pe fundal de un statut aparent imunocompromis al pacienților cu hemopatia malignă respectivă. Aspectele epidemiologice și evolutive ale infecției COVID-19 la pacienții cu LMC sunt reflectate în literatura internațională contemporană controversat [34].

Conform rezultatelor studiului multicentric CANDID 110 cazuri de LMC din 20 țări au fost raportate către iCMLf (Fundatia internațională de leucemie mieloidă cronică), în special din cele europene – 61%, asiatice – 15%, sud-americeane – 12%, nord-americeane – 10%, africane – 2% și oceanice – 1%. Patruzeci și șase doctori-hematologi au raportat numai 91 (0,7%) cazuri de infecție COVID-19 din 12236 pacienți cu LMC, aflați sub supravegherea lor, ce ne poate sugera că statutul imun în faza cronică a LMC nu este un factor favorizant în dezvoltarea acestei maladii virale severe [35]. Vârsta pacienților cu diagnosticul de COVID-19 a variat între 18–89 ani, cu media de 54 ani, care a depășit media de vârstă în populația totală cu LMC, raportată în majoritatea studiilor [5, 6, 36]. Timpul mediu de la confirmarea diagnosticului de LMC până la dezvoltarea infecției COVID-19 a fost 7 ani, cu extreme cuprinse între 0,5–25 ani. Autorii au relatat că din toți pacienții infectați 77 (70%) au urmat chimioterapia standardă cu inhibitorii tirozinkinazei, 33 (30%) au întrerupt-o în perioada diagnosticării și tratamentului infecției și 18 (16%) nu au fost tratați cu chimioterapie din diferite motive. Infecția COVID-19 a evoluat asimptomatic în 8 (7%) cazuri, în forma ușoară fără spitalizare – în 49 (45%), medie cu spitalizare – în 19 (17%), gravă cu tratament în unitățile de terapie intensivă – în 19 (17%), fiind de severitate nedeterminată în 15 (14%) cazuri. Decesul de la COVID-19 s-a constatat la 12 (10,9%) pacienți. Supraviețuirea a fost analizată în funcție de sex, vârstă, protocol de chimioterapie, comorbidități, tratament anti-COVID-19 și nivel de dezvoltare economică a țării. Analiza univariațională a demonstrat rata mortalității mai înaltă la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani (60% vs 7% la cei sub 75 ani, $p < 0.001$), forma severă a infecției (63% vs 0% în forme non-severe, $p < 0.001$) și la pacienții vârstnici de peste 75 ani tratați cu generația

factor associated with leukemogenesis [26-27]. The survival of patients with CML is age-related, which serves as a key factor in the selection of treatment options [28-29]. Quintiles with higher SDI and an aging population showed a more significant proportion of patients over 70 years of age. Males formed a higher risk group for developing CML as compared to females, and the male:female ratio ranged from 1.2 to 1.7 [30-31]. It is evoked, such as higher overall survival, the hormonal status of females, genetic and environmental factors could have an impact on the age distribution of patients with CML [32-33]. At the same time, in quintiles with low SDI, the ASDR and DALYs in women exceeded the respective indicators in males in 2017. Epidemiological studies found in females from the low-income countries a tendency of mortality increase due to the inadequate early screening and treatment [24, 32-33].

In the current epidemiological context, the association of COVID-19 infection with CML is of both scientific and practical interest, taken into account an apparently immunocompromised status of patients with this myeloproliferative neoplasm. The epidemiological and evolution aspects of COVID-19 infection in patients with CML are reflected controversially in the contemporary international literature [34].

According to the results of the CANDID multicenter study, 110 cases of CML from 20 countries were reported to iCMLf (International Chronic Myeloid Leukemia Foundation), especially from European - 61%, Asians - 15%, South Americans - 12%, North Americans - 10%, African - 2% and Oceanic - 1%. Forty-six haematologists reported only 91 (0.7%) cases of COVID-19 infection in 12236 patients with CML under their supervision, which may suggest that immune status in chronic phase of CML is not a contributing factor in the development of this severe viral disease [35]. The age of patients diagnosed with COVID-19 ranged from 18 to 89 years, with a mean age of 54, which exceeded the mean age in the total CML population reported in the majority of studies [5, 6, 36]. The mean time from confirmation of CML diagnosis to the development of COVID-19 infection was 7 years, with the limits ranging between 0.5-25 years.

The authors reported that of all infected patients, 77 (70%) received standard chemotherapy with TKIs, 33 (30%) discontinued it during the diagnosis and treatment of the infection, and 18 (16%) were not treated with chemotherapy due to different reasons. COVID-19 infection progressed asymptotically in 8 (7%) cases, in mild form without hospitalization - in 49 (45%), medium with hospitalization - in 19 (17%), severe with treatment in intensive care units - in 19 (17%), being of indetermined severity in 15 (14%) cases. Death from COVID-19 was found in 12 (10.9%) patients. The survival was analyzed according to sex, age, chemotherapy protocol, comorbidities, anti-COVID-19 treatment and level of economic development of the country. Univariate analysis showed a higher mortality rate in patients aged ≥ 75 years (60% vs 7% in those under 75 years, $p < 0.001$), severe form of infection (63%

1 de inhibitori ai tirozinkinazei (25% vs 3% pe fundal de generația 2 de inhibitori ai tirozinkinazei vs 0% la cei fără terapie cu inhibitorii tirozinkinazei, $p=0.003$).

Într-un alt studiu efectuat pe 125 de pacienți spitalizați cu hemopatii maligne s-a constatat o rată de 10 percentile (6, 17%) de cazuri de infecție cu COVID-19, însă niciunul dintre subiecții vizati nu a fost diagnosticat cu LMC [15]. În pofida rezultatelor acestui studiu în același an în perioada pandemiei cu infecția SARS-CoV-2 au fost studiate 530 de cazuri cu LMC din 29 centre medicale ale Asociației Anti-Cancer din Hubei (China) [37]. Cinci pacienți au dezvoltat infecția cu COVID-19, prevalența acestei maladii, astfel, a constituit 0,9% (Intervalul de confidențialitate 95%, 0,1, 1,8%), depășind de nouă ori indicatorul respectiv (0,1% (0, 0,12%)) în populația sănătoasă, însă fiind inferior celui de 10% (6, 17%) raportat la bolnavii spitalizați cu alte hemopatii maligne și de 7% (4, 12%) la prestatorii sănătoși de servicii medicale. Evoluția procesului infecțios în cazurile cu LMC s-a dovedit a fi tipică atât ce privește tabloul clinic, cât și cel imagistic la tomografia computerizată a toracelui. Co-variații asociate cu un risc crescut de a dezvolta COVID-19 în rândul pacienților cu LMC au fost expunerea la persoanele infectate cu SARS-CoV-2 ($P = 0,037$), lipsa răspunsului hematologic complet ($P = 0,003$) și comorbiditățile ($P = 0,024$). Totodată majorarea riscului de dezvoltare a infecției cu COVID-19 a fost observată la pacienții cu fazele avansate ale LMC ($P = 0,004$) în pofida obținerii răspunsului cytogenetic complet sau răspunsului molecular major în momentul expunerii la SARS-CoV-2. În cadrul tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei infecția cu COVID-19 s-a dezvoltat la unul din 21 bolnavi pe fundal de medicație cu generația a 3-a, la 3 din 346 pe fundal de medicație cu imatinib mesylate și la niciunul din 162, care au primit generația a 2-a ($P = 0.096$). Din datele respective se poate sugera, că generațiile 1 și 2 de inhibitori de tirozinkinază se asociază cu riscul redus de îmbolnăvire cu COVID-19, fapt ce infirmă evaluările corespunzătoare din studiul anterior analizat. Altele co-variații ca vârsta și durata tratamentului cu inhibitorii tirozinkinazei nu au fost asociate cu riscul crescut de dezvoltare a infecției cu COVID-19. Se poate recapitula că pacienții cu factori identificați de risc crescut în plan managerial trebuie să beneficieze de supravegherea sporită prin prisma infectării de SARS-CoV-2, cu posibilitatea izolării protective și testării.

În majoritatea surselor bibliografice contemporane, studiilor publicate și bazate pe loturi reprezentative de cazuri sunt identificate și se constată toate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică (precoce și tardivă), de accelerare și acută [1-3, 18, 38-40]. Conform rezultatelor unui studiu din Federația Rusă, din 5655 pacienți înrolați în registrul LMC majoritatea covârșitoare (93,1%) au fost diagnosticați în faza cronică și numai 6,4% - în faza de accelerare, criza blastică fiind minoră la număr (0,4%). Repartizarea procentuală menționată a bolnavilor de LMC după faze este comparabilă cu rezultatele altor cercetări internaționale, cât și a celor autohtone (faza cronică - 92,3%, de accelerare - 7,7%) în domeniul neoplaziilor

vs 0% in non-severe forms, $p < 0.001$) and in patients over 75 years of age treated with generation 1 TKIs (25% vs 3% against the background of 2nd generation TKIs vs 0% in those without therapy with TKIs, $p = 0.003$).

Another study of 125 hospitalized patients with malignant haematological neoplasms revealed a 10 percentile rate (6, 17%) of COVID-19 infection, but none of the subjects were diagnosed with CML [15]. Despite the results of this study in the same year during the pandemic with SARS-CoV-2 infection, 530 cases of CML were studied in 29 medical centers of the Anti-Cancer Association of Hubei (China) [37]. Five patients developed COVID-19 infection, so the prevalence of this disease was 0.9% (95%, 0.1, 1.8% privacy interval), nine times exceeding that indicator (0,1% (0, 0,12%)) in the healthy population, but being lower than 10% (6, 17%) reported in the hospitalized patients with other malignant hematological neoplasms and 7% (4, 12%) - in the healthy health care providers. The evolution of the infectious process in cases with CML has proven to be typical both in terms of the clinical picture and the imaging of the chest on computed tomography. Co-variations associated with an increased risk of developing COVID-19 among patients with CML were exposure to persons infected with SARS-CoV-2 ($P = 0.037$), lack of complete hematologic response ($P = 0.003$) and comorbidities ($P = 0.024$). At the same time, the increased risk of developing COVID-19 infection was observed in patients with advanced CML ($P = 0.004$) despite obtaining a complete cytogenetic response or major molecular response at the time of exposure to SARS-CoV-2. During the treatment with TKIs, COVID-19 infection developed in one of 21 patients under the 3rd generation medication, in 3 of 346 under the imatinib mesylate medication, and in none of the 162 who received the 2nd generation ($P = 0.096$). From these data it can be suggested that generations 1 and 2 of TKIs are associated with a reduced risk of COVID-19 infection, which disapproves the corresponding evaluations from the previous study. Other co-variations such as age and duration of treatment with TKIs were not associated with an increased risk of developing COVID-19 infection. It can be recapitulated that patients with identified risk factors should benefit under the management plan from the increased surveillance in terms of SARS-CoV-2 infection, with the possibility of protective isolation and testing.

In the majority of contemporary bibliographic sources, published studies, based on representative batches of cases there are identified and registered all 3 clinical-evolutionary stages of CML: chronic (early and late), acceleration and acute [1-3, 18, 38-40].

According to the results of a study from the Russian Federation, of 5655 patients enrolled in the CML register, the vast majority (93.1%) were diagnosed in the chronic phase, only 6.4% - in the acceleration phase and minor number (0,4%) - in the blast crisis. The mentioned percentage distribution of CML patients by phases is comparable with the results of other international researches, as well as local ones (chronic phase - 92.3%, acceleration -

mieloproliferative cronice [8, 18, 21, 40]. Datele referințelor bibliografice permit de a rezuma despre perfecționări în abordarea diagnostică a fazei cronice tardive, cu sistematizarea și gruparea simptomelor clinice, rezultatelor investigațiilor și evidențierea la majoritatea pacienților a 4 sindroame: de intoxicare tumorală, de proliferare tumorală (hepato- și splenomegalie), anemic și de complicații trombotico-hemoragice [19]. Diagnosticul este fi dificil de stabilit în termeni rezonabili în 15 – 30% de cazuri de evoluție asimptomatică a fazei cronice tardive. Totodată se relatează despre asocierea fazei cronice tardive cu complicații cauzate de hiperleuco- și trombocitoză (infarct al splinei, edem al retinei, microtromboze retiniene, în corp cavernos, stupor, apoplexia ovariană, dereglări neuro-senzoriale etc.) [41-43]. Supraviețuirea medie a pacienților cu faza cronică fără tratament specific este de 3-5 ani, cu faza de accelerare – 1-2 ani [9]. Prezintă interes practic un aspect clinico-evolutiv sub formă de transformarea la 20% de pacienți a fazei cronice tardive în criza blastică fără dezvoltarea fazei de accelerare, ce impune schimbarea radicală a tacticii curativ-manageriale. Conform concepțiilor și clasificărilor contemporane hepato- și splenomegalia nu sunt considerate ca criterii de transformare a LMC în fazele avansate [1, 19]. Tabloul clinico-hematologic în faza acută corespunde tabloului clinico-hematologic al leucemiei acute, cu complicații infecțioase și hemoragice, manifestându-se în funcție de tipul morfologic și spectrul imunofenotipic al crizei blastice: mieloid (50-80%), limfoid (20-30%) sau nediferențiat ($\leq 25\%$). Supraviețuirea medie a pacienților cu faza acută variază între 3-6 luni, fiind asociată cu un statut imunocompromis și prognostic nesemnificativ mai favorabil în criza limfoblastică, ce argumentează importanța majoră de diagnosticare precoce a LMC, în special în contextul epidemiologic actual.

Conform ghidurilor și recomandărilor clinice contemporane investigațiile morfologice, citogenetice (standardă, FISH) și molecular-genetice ale sângelui periferic și măduvei osoase au devenit etapele indispensabile de management diagnostic indiferent de faza clinico-evolutivă a LMC [19, 43]. Analizele morfocitochimice (reacțiile la mieloperoxidază, lipide, PAS, α -naftilesteraza), imunofenotiparea celulelor leucemice (cu scorul unui indicator de fenotip ≥ 1) sunt practicabile și rezultative în fazele avansate. Așadar, în criza mieloblastică în celulele blastice se constată expresia fenotipului CD13, CD33, CD34, CD117 [9]. Faza acută de tip limfoblastic B-celular se confirmă în mod uzual de expresia imunofenotipului CD19, CD20, CD22. Imunofenotipul CD5, CD8, CD10 atestă criza T-limfoblastică. Conform Recomandărilor Grupului European (EuroFlow Group) pentru Clasificarea Imunologică a Leucemiilor Acute scorul sumar peste 2 puncte sunt necesare pentru determinarea liniei celulare [44]. În aspiratul medular se vizualizează clustere de celulele blastice, care depășesc 20%. În sângele periferic se depistează fragmente de nuclee megacariocitare, eritrocariocite. În unele cazuri faza acută evoluează sub formă de sarcomatizare, cu afectarea limfoganglionilor, oaselor, altor organe.

7.7%) in the field of chronic myeloproliferative neoplasms [8, 18, 21, 40]. The data of the bibliographic references allow to summarize about the improvements in the diagnostic approach to the late chronic phase, with the systematization and grouping of clinical symptoms, the results of investigations and highlighting 4 syndromes in most patients: tumor intoxication, tumor proliferation (hepato- and splenomegaly), anemic and thrombotic-hemorrhagic complications [19]. The diagnosis is difficult to establish in reasonable terms in 15-30% of cases with asymptomatic evolution of the late chronic phase. At the same time, it is reported about the association of the late chronic phase with complications caused by hyperleuko- and thrombocytosis (spleen infarction, retinal edema, retinal microthrombosis, microthrombosis in the corpus cavernosum, stupor, ovarian apoplexy, neuro-sensory disorders, etc.) [41-43]. The average survival of patients without specific treatment is 3-5 years in the chronic phase, and 1-2 years in the acceleration phase [9]. It may be considered of practical interest a clinical-evolutionary aspect of transformation of the late chronic phase into a blastic crisis in 20% of patients without the development of the acceleration phase, which requires a radical change in therapeutic management tactics. According to contemporary conceptions and classifications, hepato- and splenomegaly are not considered as criteria for transforming CML in advanced stages [1, 19]. The clinical-hematological picture in the acute phase corresponds to the clinical-hematological picture of acute leukemia, with infectious and hemorrhagic complications, manifesting itself in regard to the morphological type and immunophenotypic spectrum of the blast crisis: myeloid (50-80%), lymphoid (20-30%) or undifferentiated ($\leq 25\%$). The average survival of patients with the acute phase varies between 3-6 months, being associated with a insignificantly less unfavorable immunocompromised status and prognosis in the lymphoblastic crisis, which argues the major importance of early diagnosis of CML, especially in the current epidemiological context.

According to contemporary clinical guidelines and recommendations, morphological, cytogenetic (standard, FISH) and molecular-genetic examinations of peripheral blood and bone marrow have become indispensable steps of diagnostic management regardless of the clinical-evolutionary phase of CML [19, 43]. Morphocytochemical analyzes (reactions for myeloperoxidase, lipids, PAS, α -naphthylesterase), immunophenotyping of leukemic cells (with a score of a phenotype indicator ≥ 1) are practicable and resultant in the advanced stages. Therefore, the expression of the phenotype CD13, CD33, CD34, CD117 is found in blast cells in the myeloblastic crisis [9]. The acute B-cell lymphoblastic phase is usually confirmed by the expression of the immunophenotype CD19, CD20, CD22. The immunophenotype CD5, CD8, CD10 assesses the T-lymphoblastic crisis. According to the Recommendations of the European Group (EuroFlow Group) for Immunological Classification of Acute Leukemias the summary score over 2 points is necessary for the determination of the cell

De subliniat, că LMC a fost prima neoplazie malignă identificată în asociere cu aberația cromozomială [13]. În anul 1960 savanții din SUA G. Nowell și D. Hungerford au detectat în celulele măduvei osoase la pacienții cu LMC translocația $t(9;22)(q34;q11)$ sau cromozomul Philadelphia (Ph-cromozom) [4], care se formează în rezultatul translocației reciproce între brațele lungi ale cromozomilor 9 și 22 și se evidențiază în toate liniile celulare medulare în diviziune. Aberația cromozomială respectivă constituie markerul citogenetic al LMC, asigură un diagnostic cert și, conform studiilor publicate în literatura periodică internațională, se determină în dinamică prin examenul citogenetic convențional sau FISH pentru evaluarea obiectivă a răspunsului citogenetic la tratament cu inhibitorii tirozinkinazelor [6, 39, 48]. În studiile publicate rata celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a variat între 20 – 100% [13, 18]. În majoritatea absolută de cazuri (72,7%) Ph-cromozom a fost depistat în peste 70% de elemente celulare ale măduvei osoase, asigurând un diagnostic rapid și cert. Dincolo de simpla translocare reciprocă între cromozom 9 și 22, aproximativ 5-10% din cazurile de LMC pot avea alte variante de Ph-translocații. Aceste variante simple implică una sau mai multe cromozomi în plus față de 9 și 22, cromozomul 22 fiind mereu în schimbare. Modificările secundare sau alte rearanjamente cromozomiale criptice complexe în BCR-ABL1 pot fi observate în 9-16% dintre pacienții cu LMC [45, 46]. Totodată, 30-50% din variantele cromozomiale în LMC prezintă gene fuzionate care pot fi detectate numai prin tehnici moleculare precum FISH sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) [47]. Merită atenție, că evoluția clonală a LMC cu transformarea fazei cronice în faza de accelerare poate fi asociată cu apariția aberațiilor cromozomiale suplimentare, în special a trisomiei 8, izocromozomului 17 și duplicatului Ph-cromozomului [9]. Aceste aberații citogenetice sunt considerate ca criterii diagnostice a fazei de accelerare și trebuie aplicate în diagnosticul diferențial cu faza cronică și leucemia acută.

Identificarea genei himerice de fuziune BCR-ABL și a transcriptelor p210, p190 și p230 cu activitatea tirozinkinazică profilează LMC la nivel molecular. Datorită formării oncogenului de fuziune BCR-ABL1 activitatea tirozinkinazică a porțiunii ABL1 crește, servind ca trigger-factor al malignizării fenotipului. În oncogenul BCR se intercalează punctul de întrerupere, care generează translocația $t(9;22)(q34;q11)$ în LMC și implică exonele e12-e16 (cunoscute ca b1-b5) în regiunea majoră (M-bcr). Proteina p210 – produsul de transcripție în regiunea majoră (M-bcr) – se depistează la majoritatea pacienților cu LMC și este responsabilă de fenotipul clasic al LMC. Proteina p190 se formează în urma rearanjării regiunii m-bcr, reflectă producerea transcriptului e1a2, se determină mai rar în LMC și denotă o evoluție defavorabilă a maladiei, adesea cu rezistența la chimioterapie. Mai puțin frecvent se identifică produsul de transcripție p230 în regiunea μ -bcr, care se asociază cu progresarea lentă a maladiei. BCR-ABL oncogen acționează prin semnalizarea mitogenică, influențează degradarea proteozom-mediată, alterând cascada

line [44]. Blast cell clusters are seen in the medullary aspirate, which exceed 20%. Fragments of megakaryocyte nuclei and erythrocytes are detected in the peripheral blood. In some cases the acute phase evolves in the form of sarcomatization, affecting the lymph nodes, bones, other organs.

It should be noted that CML was the first malignant neoplasm identified in association with chromosomal aberration [13]. In 1960, USA scientists G. Nowell and D. Hungerford detected translocation $t(9;22)(q34;q11)$ in bone marrow cells in CML patients, named as the Philadelphia chromosome (Ph-chromosome) [4], which is formed as a result of mutual translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22. It is distinguishable in all dividing medullary cell lines. This chromosomal aberration is the cytogenetic marker of CML, ensures a definitive diagnosis and, according to studies published in the international periodical literature, has to be determined by conventional cytogenetic examination or FISH during patient follow-up for objective evaluation of cytogenetic response to the treatment with TKIs [6, 39, 48]. In published studies, the rate of Ph-chromosome-positive bone marrow cells ranged from 20 to 100% [13, 18]. In the absolute majority of cases (72.7%) Ph-chromosome was detected in over 70% of bone marrow cellular elements and could ensure a quick and reliable diagnosis. Beyond simple mutual translocation between chromosomes 9 and 22, approximately 5-10% of CML cases may have other types of Ph-translocations. These simple types involve one or more chromosomes in addition to 9 and 22, with chromosome 22 always changing. Secondary changes or other complex cryptic chromosomal rearrangements in BCR-ABL1 can be observed in 9-16% of patients with CML [45, 46]. At the same time, 30-50% of chromosomal types in CML represent fused genes that can be detected only by molecular techniques such as FISH or polymerase chain reaction (PCR) [47]. It is worth noting that the clonal evolution of CML with the transformation of the chronic phase into the acceleration phase may be associated with the appearance of additional chromosomal aberrations, especially trisomy 8, isochromosome 17 and Ph-chromosome duplicate [9]. These cytogenetic aberrations are considered as diagnostic criteria for the acceleration phase and should be applied in the differential diagnosis with chronic phase and acute leukemia.

Identification of the chimeric BCR-ABL fusion gene and transcripts p210, p190 and p230 with tyrosine kinase activity profiles CML at the molecular level. Due to the formation of the BCR-ABL1 fusion oncogene, the tyrosine kinase activity of the ABL1 portion increases, serving as a trigger-factor of the malignant transformation of the phenotype. The breakpoint is inserted in the BCR oncogene, which generates the translocation $t(9;22)(q34;q11)$ in CML and involves the e12-e16 exons (known as b1-b5) in the major region (M-bcr). The p210 protein - the major transcription product (M-bcr) - is found in most patients with CML, being responsible for the classic CML pheno-

de transmitere a semnalelor și menținând constant activă creșterea celulară. Celulele leucemice proliferază, cu extinderea treptată în cavitățile medulare și reducerea clonei de celule hematopoietice normale, ce se poate determina procentual cu precizie prin îmbinarea examenului citomorfologic, FISH și RT-PCR al aspiratului medular.

FISH și PCR sunt capabili să detecteze variante rare de genă BCR-ABL și puncte de întrerupere care trec neobservate de citogenetica convențională, cu specificitate și sensibilitate mai înalte, pe lângă un diagnostic rapid. Aceste tehnici sunt mai sensibile și mai importante nu numai pentru diagnosticul și evaluarea răspunsului la tratament, dar și pentru diferențierea de alte neoplazii mieloproliferative cronice. Autorii rezum, că FISH este recomandat pentru diagnostic în cazurile în care Ph-cromozomul nu este detectabil de citogenetica clasică. Tehnici precum PCR cantitativă în regimul timpului real (RQ-PCR) sau PCR cu transcripția inversă (RT-PCR) sunt metode de elecție atât pentru un diagnostic precis, cât și pentru determinarea bolii reziduale minimale după transplantul medular datorită sensibilității lor superioare, permițând diagnosticarea precoce a recidivei bolii și fiind mai eficiente în determinarea răspunsului la tratament în raport cu metodele clasice [49]. Dacă celulele medulare nu pot fi obținute, examenul citogenetic al cromozomilor bandați poate fi substituită cu FISH interfață a celulelor sanguine, utilizând sonde duale de fuziune dual color care permit detectarea BCR-ABL + nucleu. Analiza cromozomilor bandați este necesară pentru detectarea anomaliilor cromozomiale suplimentare. FISH poate deveni necesar în determinarea variantelor de translocării [50]. RT-PCR calitativă se efectuează pe ARN extras din măduva osoasă sau din celule sanguine proaspăt colectate. Se identifică tipul transcrierii, fie e14a2, fie 13a2 (cunoscut și sub numele de b3a2 și b2a2), sau mai rar e19a2 sau e1a2, indicând greutatea proteinei BCR-ABL (p210, mai rar p230 sau p190). Prin analiza RT-PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR-ABL p210 în celulele sangvine studiile publicate pun în evidență variațiile mari ale acesteea: 21.84 – 100% IS [5, 36, 40, 51]. Prin multiplex PCR, ca regulă, se detectează produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr). Studiile analizate relevă că în majoritatea cazurilor (69,8%) expresia transcriptelor genei himerice BCR-ABL se identifică în peste 65% de elemente celulare ale măduvei osoase [48]. Într-un studiu este menționat un aspect fenomenal de diagnostic molecular, precum RT-PCR cu sensibilitatea de 10^{-8} identifică himerismul BCR-ABL1 la 25-30% de adulți aparent sănătoși [9]. Se stipulează ipoteza, că BCR-ABL1 poate fi nu unica aberație genetică necesară pentru dezvoltarea LMC. Expresia anormală a JunB, unui component al activatorului familiei protein 1 de factori de transcripție, poate exercita un impact în patogeniza LMC datorită modulării inițierii, progresării și mentenanței programului de diferențiere mieloidă [52]. Totodată se recapitulează, că RT-Q-PCR în regimul timpului real nu este opțiunea diagnostică de prima linie și poate fi necesară pentru monitorizarea răs-

type. The p190 protein is formed following the rearrangement of m-bcr region, reflects the production of e1a2 transcript. It is less frequently determined in CML and denotes an unfavorable evolution of the disease, commonly with resistance to chemotherapy. The transcription product p230 is rarely identified in μ -bcr region, being associated with slow disease progression. Oncogenic BCR-ABL acts by mitogenic signaling, influences proteasome-mediated degradation, altering the signal transmission cascade and constantly keeping cell growth active. Leukemic cells proliferate, with gradual expansion into the medullary cavities and reduction of the clone of normal hematopoietic cells, what may be precisely determined as a percentage by combining the cytomorphological examination, FISH and RT-PCR of the medullary aspirate.

In addition to fast diagnosis, FISH and PCR are able to detect rare BCR-ABL gene variants and breakpoints that go unnoticed by conventional cytogenetics, with higher specificity and sensitivity. These techniques are more sensitive and important not only for the diagnosis and evaluation of the response to treatment, but also for the differentiation from other chronic myeloproliferative neoplasms. The authors summarize that FISH is recommended for diagnosis in cases where the Ph-chromosome is not detectable by classical cytogenetics. Techniques such as quantitative real-time PCR (RQ-PCR) or reverse transcription PCR (RT-PCR) serve as methods of choice for both accurate diagnosis and determination of minimal residual disease after bone marrow transplantation due to their superior sensitivity, allowing early diagnosis of the disease relapse and being more effective in determining the response to treatment as compared to classical methods [49]. If the bone marrow cells cannot be obtained, cytogenetic examination of the banded chromosomes can be substituted by FISH blood cell interphase, using dual color fusion probes that allow the detection of BCR-ABL+ nuclei. Banded chromosome analysis is required to detect additional chromosomal abnormalities.

FISH may become mandatory in determining translocation variants [50]. Qualitative RT-PCR is performed on RNA extracted from the bone marrow or freshly collected blood cells. The type of transcription is identified, either e14a2 or 13a2 (also known as b3a2 and b2a2), and less often e19a2 or e1a2, indicating the weight of the BCR-ABL protein (p210, less often p230 or p190). By RT-PCR analysis of quantitative determination of the chimeric BCR-ABL p210 gene in blood cells, the published studies highlight its large variations: 21.84 - 100% IS [5, 36, 40, 51]. Multiplex PCR, as a rule, detects the transcription product in the major region (M-bcr). The analyzed studies reveal that in most cases (69.8%) the expression of BCR-ABL chimeric gene transcripts is identified in over 65% of bone marrow cellular elements [48]. One study mentions a phenomenal aspect of molecular diagnosis, as RT-PCR with a sensitivity of 10^{-8} identifies BCR-ABL1 chimerism in 25-30% of apparently healthy adults [9]. It is hypothesized that BCR-ABL1 may not be the only genetic aberration required for the development of CML. Abnormal expression of JunB, a compo-

punsului la tratament [39, 53]. Acestea sunt recomandări pentru elaborarea managementului diagnostic.

Concluzii:

1. LMC se caracterizează print afecatarea categoriilor de vârstă apte de muncă, evoluție agresivă în fazale avansate, cu supraviețuirea considerabil scăzută, un statut imunocompromis și contaminarea mai frecventă de infecția COVID-19, ce denotă importanța majoră de diagnosticarea precoce.

2. În pofida trendului de scădere per total a ASIR, ASDR și DALYs standardizate pe vârstă din contul chintilelor cu SDI înalt, povara LMC se menține stabilă din cauza sporului crescut al populației în țările în curs de dezvoltare și a îmbătrânirii populației în țările dezvoltate

3. Rata mortalității în cazurile de asociere a LMC cu infecția COVID-19 este mai înaltă la pacienții cu vârstă \geq 75 ani, fazele avansate, forma severă a infecției și la cei vârstnici de peste 75 ani tratați cu generația 1 de inhibitori ai tirozininkinazei.

4. Managementul pacienților cu LMC primar diagnosticat, cu factorii de risc crescut, trebuie să includă supravegherea sporită prin prisma infectării de SARS-CoV-2, cu posibilitatea izolării protective și testării la infecția COVID-19 în scopul elaborării tacticii personalizate de target-chimioterapie și selectării optime a generației de inhibitori ai tirozininkinazei.

5. Managementul diagnostic al pacienților cu LMC include investigațiile morfologice, citogenetice și moleculare-genetice ale sângelui periferic și măduvei osoase indiferent de faza clinico-evolutivă, metode confirmative rezolutive fiind FISH și RT-PCR.

6. FISH se recomandă a fi inclus în traseul managerial-diagnostic al pacienților în cazurile în care examenul citogenetic clasic nu detectează Ph-cromozomul sau aberațiile cromozomiale adiționale, în special în fazele de accelerare și acută ale LMC.

Declarația conflictului de interese

Autorul declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non-financiare pentru datele și informațiile prezentate în manuscris.

ment of the activator of the protein 1 family of transcription factors, may have an impact on the pathogenesis of CML due to modulating the initiation, progression, and maintenance of the myeloid differentiation program [52]. Nevertheless, it is recapitulated that real time RT-Q-PCR is not the first-line diagnostic option and may be required for monitoring the response to treatment [39, 53]. These are recommendations for arranging the diagnosis management.

Conclusions

1. CML is characterized by the involvement of the workable age categories, aggressive evolution in advanced phases, with considerably low survival, an immunocompromised status and more frequent contamination by COVID-19 infection, which indicates the major importance of early diagnosis.

2. Despite the declining overall trend of ASIR, ASDR and age-standardized DALYs at the expense of high SDI quintiles, the CML burden remains stable due to the growing population in developing countries and the aging population in developed countries.

3. The mortality rate in cases of CML associated with COVID-19 infection is higher in patients \geq 75 years of age, advanced CML phases, severe form of infection and in those over 75 years of age treated with 1st generation TKIs.

4. Management of patients with primary diagnosed CML, with high risk factors, should include enhanced surveillance for SARS-CoV-2 infection, with the possibility of protective isolation and testing for COVID-19 infection in order to develop personalized target chemotherapy tactics and optimal selection of the generation of TKIs.

5. Diagnostic management of patients with CML includes morphological, cytogenetic and molecular-genetic investigations of the peripheral blood and bone marrow regardless of the phase of clinical evolution, with FISH and RT-PCR as proving resolutive modalities.

6. FISH is recommended to be included in the diagnostics management pathway of patients in cases where the classical cytogenetic examination does not detect Ph-chromosome or additional chromosomal aberrations, especially in the acceleration and acute phases of CML.

Declaration of conflicting interests

The author declares that he is not in conflict of financial or non-financial interests for the data and information presented in the manuscript.

Referințe / references

1. Baccarani M., Deininger M., Rosti G. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013; 122: 872-884.
2. Cortes E. J., List A., Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. *et al.* *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York, CMP Healthcare Media, 2004, pp. 773-786.
3. Cortes J.E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*, 2012; 120 (7): 1390-1397.
4. Corcimaru I. Leucemia granulocitară cronică. In: Corcimaru I.. *"Hematologie"*. Chișinău: Centrul Editorial-Poli-grafic Medicina, 2007, pp. 178-189.
5. 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.
6. Buyukasik Y., C. Haznedaroglu I.C, ILHAN O. Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *International Journal of Hematology and Oncology*, 2010; 20 (2), Suppl. 1: 1-12.
 7. Al-Achkar W., Moassass F., Youssef N., Wafa A. Correlation of p210 BCR-ABL transcript variants with clinical, parameters and disease outcome in 45 chronic myeloid leukemia patients. *Journal of BUON*, 2016; 21(2): 444-449.
 8. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am. J. Hematol.*, 2018; 93: 442-459.
 9. Quintas-Cardama A., Cortes J.E. Chronic Myeloid Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 2006; 81 (7): 973-988.
 10. Goldman J.M., Daley G.Q. Chronic Myeloid Leukemia — A Brief History. In: *Myeloproliferative Disorders. Hematologic Malignancies*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007, pp. 1-12.
 11. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place consequent on the presence of purulent matter in the blood. *Edinb. Med. Surg. J.*, 1845; 64: 400-413.
 12. DAMESHEK W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951; 6: 372-375.
 13. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T. M. *et al.* The role of cytogenetics and molecular biology in the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic myeloid leukemia *J Bras. Patol. Med. Lab.*, 2018; 54 (2): 83-91.
 14. Kutikov A., Weinberg D.S., Edelman M.J. *et al.* A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, 2020; 172 (11):756-758.
 15. He W., Chen L., Yuan G. *et al.* COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*, 2020; 34 (6): 1637-1645.
 16. Liang W., Guan W., Chen R. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.*, 2020; 21: 335-7.
 17. Tintiuc D., Badan V., Raevschi E. *et al.* Biostatistica și metodologia cercetării științifice. Chișinău: CEP Medicina, 2011, 344 p.
 18. Musteata V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. *Journal of BUON*, 2010; 15: 188-189.
 19. Turkina A.G., Zaritskii A.U., Shuvaev V.A., Chelysheva E.Yu., Lomaia E.G. *et al.* Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*, 2017; 10(3): 294-316.
 20. Cancer.Net Editorial Board. Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types>. 2020.
 21. Musteata V., Stratan V., Catrinici L. *et al.* Management of elderly patients with chronic myeloproliferative hemopathies. *The Moldovan Medical Journal*, 2020; 63 (6): 12-15.
 22. Fitzmaurice C. *et.al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.*, 2018; 4(11): 1553-1568.
 23. Ning L., Hu C.H., Lu P. *et al.* Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Exp. Hematol. Oncol.*, 2020; 9 (29): 1-14.
 24. Lin L., Yan L., Liu Y. *et al.* Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. *J. Hematol. Oncol.*, 2019; 12 (96): 1-21.
 25. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. *et al.* Life expectancy of patients with chronic Myeloid Leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J. Clin. Oncol.*, 2016; 34: 2851-2857.
 26. De Haan G., Lazare S.S. Aging of hematopoietic stem cells. *Blood*, 2018; 131: 479-487.
 27. Verovskaya E.V., Dellorusso P.V., Passegué E. Losing sense of self and surroundings: hematopoietic stem cell aging and Leukemic transformation. *Trends Mol. Med.*, 2019; 25: 494-515.
 28. Kaiser A., Schmidt M., Huber O. *et al.* SIRT7: an influence factor in healthy aging and the development of age-dependent myeloid stem-cell disorders. *Leukemia*, 2020; 34: 2206-2216.
 29. Radich J.P., Deininger M., Abboud C.N. *et al.* Chronic Myeloid Leukemia, Version 12019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2018; 16: 1108-1135.
 30. Berger U., Maywald O., Pfirrmann M. *et al.* Gender aspects in chronic myeloid leukemia: long-term results from randomized studies. *Leukemia*, 2005; 19:984-9.
 31. Höglund M., Sandin F., Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann. Hematol.*, 2015; 94 (Suppl 2): S241-247.
 32. Torre L.A., Islami F., Siegel R.L. *et al.* Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.*, 2017; 26: 444-457.
 33. Islami F., Torre L.A., Drope J.M. *et al.* Global cancer in women: cancer control priorities. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2017; 26: 458-470.
 34. Gale R.P., Opelz G. Is there immune surveillance against chronic myeloid leukaemia? Possibly, but not much. *Leuk. Res.*, 2017; 57: 109-111.
 35. Rea D., Mauro M.J., Cortes J.E. *et al.* COVID-19 in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML): Results from the International CML Foundation (icmlf) CML and COVID-19 (CANDID) Study. *Blood*, 2020; 136 (Suppl 1): 46-47.
 36. Musteata V. Clinico-laboratory pertinences and management of relapsed and refractory chronic myeloid leukemia. *Journal of BUON*. 2021; 26 (3): 1165-1168.
 37. Weiming L., Danyu W., Jingming G. *et al.* COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 2020; 34: 1799-1804.
 38. 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.
 39. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017; 28 (4): iv. 41-51.
 40. Hughes T.P., Ross D.M., Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. Springer International Publishing Switzerland, 2016, pp. 1-66.
 41. Kapur S., Wax M., Miles L., Hussain A. Permanent senso-

- rineural deafness in a patient with chronic myelogenous leukemia secondary to intracranial hemorrhage. *Case Rep. Hematol.*, 2013; 2013 (894141): 1-8.
42. Gokce M., Unal S., Bayrakçi B., Tuncer M. Chronic myeloid leukemia presenting with visual and auditory impairment in an adolescent: an insight to management strategies. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, 2010; 26 (3): 96-98.
43. Musteață V. Leucemia mieloidă cronică. In: Sofroni D., Ghidirim N., Miron L. ș.a. „*Tratat de oncologie*”. Chișinău. ÎS FEP „Tipografia Centrala”, 2020, pp. 1036.
44. Francesco M. Immunophenotyping of Acute Leukemias – From Biology to Clinical Application. *Flow Cytometry - Select Topics, IntechOpen*. 2016. <https://www.intechopen.com/books/flow-cytometry-select-topics/immunophenotyping-of-acute-leukemias-from-biology-to-clinical-application>.
45. Radich J.P. A primer on molecular testing in chronic myeloid leukemia (PCR for Poets). *Am. J. Hematol. Onc.*, 2014; 10 (1): 11-5;
46. Trevisan P., Rosa R.F.M., Rosa R.C.M. et al. Cytogenetics of leukemias: identifying genetic abnormalities with clinical and prognostic significance. *Br. J. Med. Med. Res.*, 2014; 4 (12): 2296-2311.
47. Fabarius A., Kalmanti L., Dietz C.T. et al. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann. Hematol.*, 2015; 94 (12): 2015-2024.
48. Musteață V. Profilul epidemiologic, citogenetic și molecular al leucemiei mieloide cronice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017. 4 (56): 72-78.
49. Tantiworawit A., Kongjarern S., Rattarittamrong E. et al. Diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia: Chiang Mai University Experience. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2016; 17(4): 2159-2164.
50. Testoni N., Marzocchi G., Luatti S. et al. Chronic myeloid leukemia: a prospective comparison of interphase fluorescence in situ hybridization and chromosome. banding analysis for the definition of complete cytogenetic response: a study of the GIMEMA CML WP. *Blood*, 2009; 114: 4939-4943.
51. Musteata V. Insights in the epidemiology and management approaches in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia Research*, 2017, 61 (1): 38-39.
52. Liebermann D.A., Gregory B., Hoffman B. AP-1 (Fos/Jun) transcription factors in hematopoietic differentiation and apoptosis. *Int. J. Oncol.*, 1998; 12: 685-700.
53. Müller M.C., Cross N.C., Erben P. et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*, 2009; 23: 1957-1963.

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:Vasile Musteață, <https://orcid.org/0000-0002-9471-7170>