

# FACTORII DE PROGNOSTIC ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Vasile Musteață

Catedra Hematologie și Oncologie a U.S.M.F. „N. Testemițanu”

(șeful catedrei – prof. univ., dr.hab.șt.med. I. Corcimaru),

IMSP Institutul Oncologic (director – prof., dr.hab.șt.med. V. Cernat),

Școala de Management în Sănătatea Publică (director – conf. univ., dr.șt.med. O. Lozan),

## Summary

### *Prognostic factors in chronic myeloid leukemia*

The current study enrolled 125 patients with chronic myeloid leukemia (CML), who had been followed up and treated at the Institute of Oncology in 2005 - 2011. The diagnosis was established in the late chronic phase in 113 ( $90.4 \pm 2.32\%$ ) cases and in the accelerated phase in 12 ( $9.6 \pm 2.02\%$ ) cases. The severity of the disease and the limited life expectation were proved by the relatively low values of the overall survival: 3- and 5-year survival made up 57.5% și 36.5%, respectively. In the GIPAP affiliated investigational batch the one-year, 2- and 3-year survival rates constituted 97%, 78% și 62%, respectively, and turned to be superior to those in the investigational batch without imatinib mesylate treatment. The median longevity ( $61.65 \pm 4.81$  years) proved to be much higher ( $P < 0.05$ ) in the age group of 40 – 49 years. The masculine gender, the diagnosis assertion within 2 and more months after the onset of CML and the ECOG-WHO score of 2 – 3 points after the induction chemotherapy may be considered as unfavorable prognostic factors.

## Rezumat

În studiu sunt înrolați 125 bolnavi de leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2011. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 ( $90,4 \pm 2,32\%$ ) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 ( $9,6 \pm 2,02\%$ ) cazuri. Severitatea maladiei și, respectiv, speranța la viața limitată se confirmă prin indicii relativi scăzuți ai supraviețuirii generale a bolnavilor: supraviețuirea generală peste 3 și 5 ani s-a cifrat corespunzător la 57,5% și 36,5%. Indicii supraviețuirii în sublotul investigațional afiliat de GIPAP peste 1 an, 2 și 3 ani au constituit respectiv 97%, 78% și 62%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional fără tratamentul cu imatinib mesylate ( $P < 0,05$ ). Media longevității ( $61,65 \pm 4,81$  ani) s-a dovedit a fi semnificativ mai mare ( $P < 0,05$ ) în grupul de vârstă 40 – 49 ani. Sexul masculin, stabilirea diagnosticului în perioada de peste 2 luni de la debutul LMC, precum și scorul ECOG-WHO 2 – 3 după chimioterapie de inducție pot fi considerate ca factori de prognostic nefavorabil

## Actualitatea

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie un proces neoplazic clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Patologia se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, cu creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Marcherul citogenetic al acestei leucemii cronice servește cromozomul Philadelphia t(9;22), care se formează în urma translocăției reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22 [2,4,5,16,18,22]. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular [2,4,22,23].

LMC prezintă o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemoblastoze, cuprinzând 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele grave și invalidizante maladii umane [2,3,4,6,14,15]. Studiul literaturii mondiale pe temă a demonstrat că incidența LMC în Europa și America de Nord poate varia între 0,6 – 2 cazuri la

100 000 de adulți pe an [2,3,5,6,7,14,15,17,22]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,6 cazuri la 100 000 de populație [5,12,13]. În România LMC are o incidență de 200 noi cazuri pe an [1,3,11]. Aproximativ 4600 cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004 în SUA, și în 1570 cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic. În România sunt afectați aproximativ 1500 de pacienți, iar dintre aceștia aproximativ jumătate sunt incluși în tratamentul cu imatinib mesylate [1,11]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește cu vîrstă, cu incidența maximă cuprinsă între 25 – 50 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [3,4,5,7,10,14,15,22,23]. În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată ocazional prin analiza generală a sîngelui (leucocitoză, devierea leucogramei în stînga) și ultrasonografia abdominală (splenomegalie), ce explică diagnosticarea ei preponderent tardivă. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie, citochine și transplant medular alogenic [2,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,23].

Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie. Iradierea (în special în doze mari) se consideră un factor etiologic 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 Nagasaki după explozia bombei atomice [3,6,7,15,17,21].

Printre problemele majore ale serviciului hematooncologic, inclusiv și în domeniul leucemiilor pot fi indicate depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rîndul populației apte de muncă, gradul sporit de invaliditate, mortalitatea relativ înaltă, dezvoltarea insuficientă a serviciilor și infrastructurii sociale de suport al bolnavilor. În pofida progreselor esențiale în crearea noilor agenți chimioterapeutici, nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale LMC. Întîrzierea în administrarea chimioterapiei „de țintă” și studiarea insuficientă a factorilor de prognostic explică creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce determină managementul deficitar al LMC.

## **Obiectivele**

Identificarea și evaluarea factorilor prognostici în LMC.

## **Material și metode**

Tipul de studiu preconizat este descriptiv (integral, selectiv), axat la identificarea și analiza factorilor ce duc la diagnosticarea tardivă și defavorizează prognosticul LMC. În studiu sunt înrolați 125 bolnavi cu diferite faze ale LMC, în vîrstă cuprinsă între 19 – 81 ani (media de vîrstă –  $46,1 \pm 2,13$  ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada de timp anterior menționată. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de O.M.S. în anul 2001 [20]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sîngelui periferic. Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20 – 100%, fiind în majoritatea absolută de cazuri (54 sau 72,7%) în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 ( $90,4 \pm 2,32\%$ ) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 ( $9,6 \pm 2,02\%$ ) cazuri. Majoritatea pacienților (74 sau 59,2%) au fost calificați și aprobați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). GIPAP reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată program în domeniul terapiei anti-cancer axat la asigurarea tratamentului cu imatinib mesylate a pacienților cu procese neoplazice maligne [9,12,13,14,17]. În sublotul investigațional din cadrul GIPAP stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 65 (87,8%) cazuri, stadiul de accelerare și cel acut (criza blastică) – în 9 (12,2%). Pacienții

respectivi au fost supuși medicației cu imatinib mesylate [9,10,15]. În subplotul investigațional neinclus în GIPAP pacienții au primit monochimioterapie cu Busulfan, Hidroxicarbamidă și / sau  $\alpha$ -interferon în faza cronică, monochimioterapie cu Citarabină în faza de accelerare și polichimioterapie după diferite scheme în cea acută, reieșind din tipul crizei blastice.

În calitate de metode de cercetare au servit: istorică, epidemiologică, statistica decscriptivă, transfer de date, comparativă, grafică, analitică [19]. Metode de colectare a datelor au fost: anchetarea, extragerea datelor din documentația medicală, datele statisticii oficiale. În scopul evaluării factorilor, ce pot influența prognosticul în LMC, au fost studiați indicii supraviețuirii cu alcătuirea curbelor Kaplan-Meier [19].

Studiul prezentat a fost efectuat în ISMP Institutul Oncologic din Moldova în anul 2011.

### Rezultate și discuții

Am studiat longevitatea bolnavilor de LMC în funcție de durata stabilirii diagnosticului (Fig. 1).

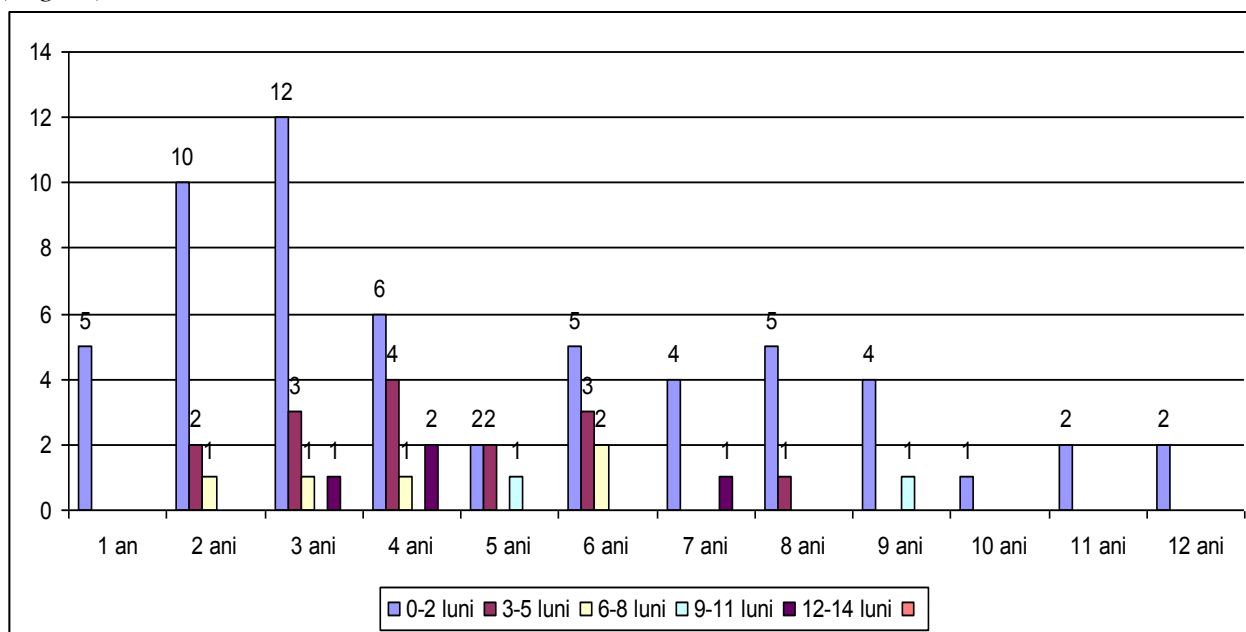


Figura 1. Longevitatea bolnavilor de LMC în funcție de durata stabilirii diagnosticului (luni)

S-a constatat că longevitatea pacienților este invers proporțională duratei de stabilire a diagnosticului de LMC (coeficientul corelației canonice fiind  $-0,003$ ).

Am analizat repartizarea pacienților cu LMC în funcție de restabilirea capacității de muncă și gradul de invalidizare, ce prezintă interes practic pentru Sănătate Publică (Tab. 1).

Rezultatele înregistrate denotă predominarea pînă la finisarea tratamentului de inducție a bolnavilor cu capacitatea de muncă total pierdută (57 sau  $67,9 \pm 5,10\%$ ) și gradul 2 de invalidizare (51 sau  $60,7 \pm 5,33\%$ ), ce caracterizează LMC ca o maladie invalidizantă.

Severitatea maladei și, respectiv, speranța la viața limitată se confirmă prin indicii relative scăzuți ai supraviețuirii generale a bolnavilor de LMC (Fig. 2). Supraviețuirea generală peste 3 și 5 ani s-a cifrat corespunzător la 57,5% și 36,5%.

Tabelul 1. Repartizarea pacienților cu leucemie mieloidă cronică în funcție de restabilirea capacității de muncă și gradul de invalidizare

Capacitatea de muncă	Numărul de bolnavi		Numărul de bolnavi invalidizați conform gradului de invalidizare					
	abs.	%	1		2		3	
			abs.	%	abs.	%	abs.	%
Complet restabilă	5	6,0 ± 2,58	–	–	–	–	–	–
Temporar pierdută	22	26,2 ± 4,80	–	–	–	–	–	–
Total pierdută	57	67,9 ± 5,10	4	4,8 ± 2,32	51	60,7 ± 5,33	2	2,4 ± 1,66
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100,0%</b>	<b>57 sau 67,9 ± 5,10%</b>					

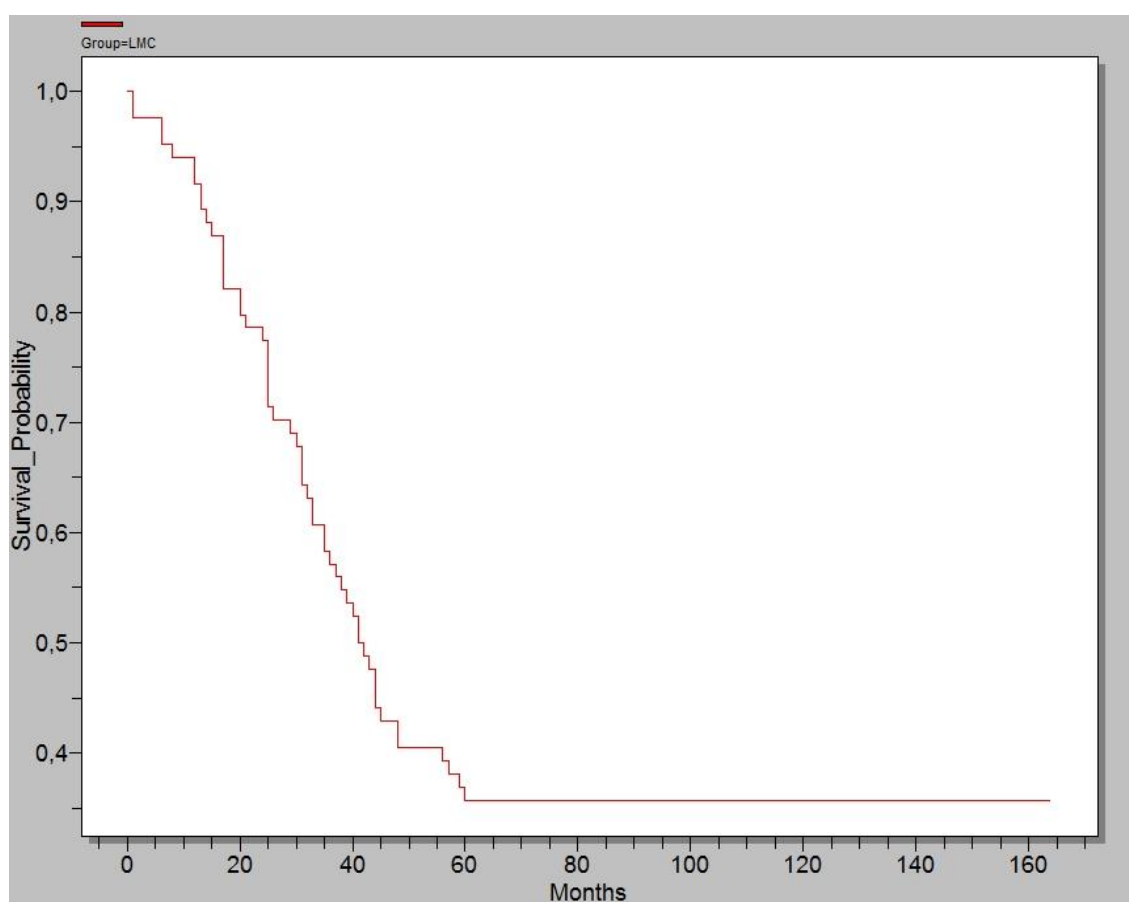


Figura 2. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică

Am cercetat indicii longevității pacienților cu LMC de la debutul maladiei în funcție de zona geografică de trai (Tab. 2).

Tabelul 2. Longevitatea bolnavilor de LMC în funcție de zona geografică de trai (luni)

Zona geografică	Limitele longevității (luni)	P ± ES%	p
Nord	1 – 130	58,6 ± 5,74	< 0,05
Centru	6 – 164	50,2 ± 8,31	> 0,05
Est	13 – 131	53,7 ± 9,71	> 0,05
Sud	1 – 97	37,6 ± 7,08	< 0,05

Din rezultatele obținute se poate constata că longevitatea bolnavilor de LMC din zona de Nord al republicii este net superioară celei a bolnavilor cu locul de trai în raioanele sudice ( $p < 0,05$ ).

A fost analizat impactul factorului de participare în GIPAP cu tratamentul cu Glivec® asupra prognosticului la bolnavii de LMC (Fig. 3). Am constatat, că indicii supraviețuirii în sublotul investigațional afiliat de GIPAP peste 12, 24 și 36 luni au constituit respectiv 97%, 78% și 62%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional fără tratamentul cu imatinib mesylate ( $P < 0,05$ ).

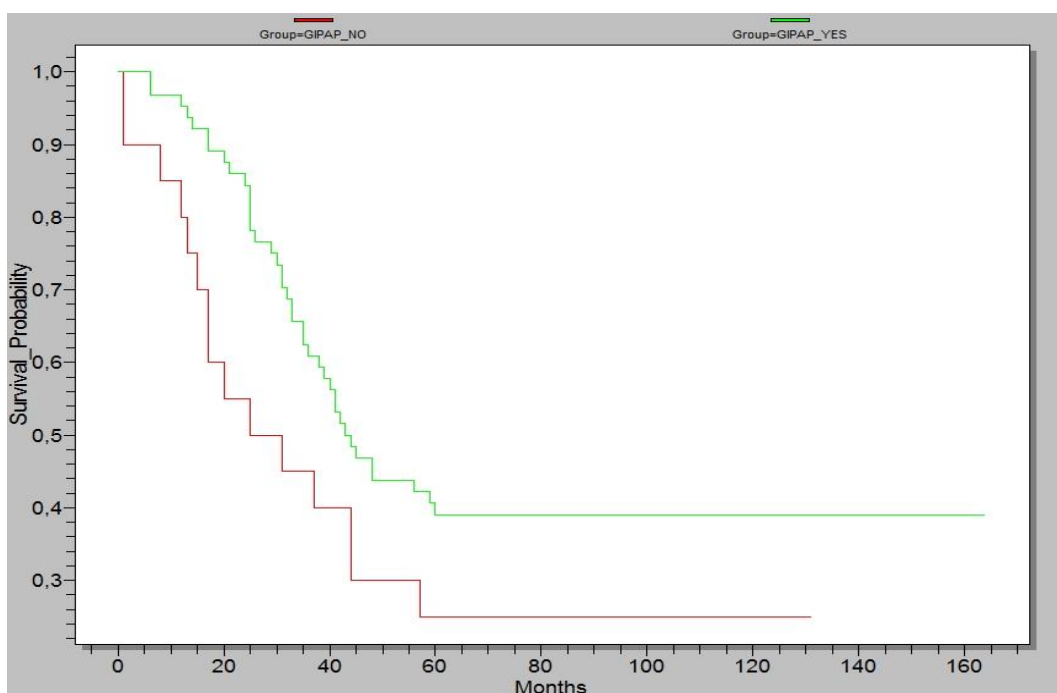


Figura 3. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de participare în GIPAP și tratamentul cu imatinib mesylate

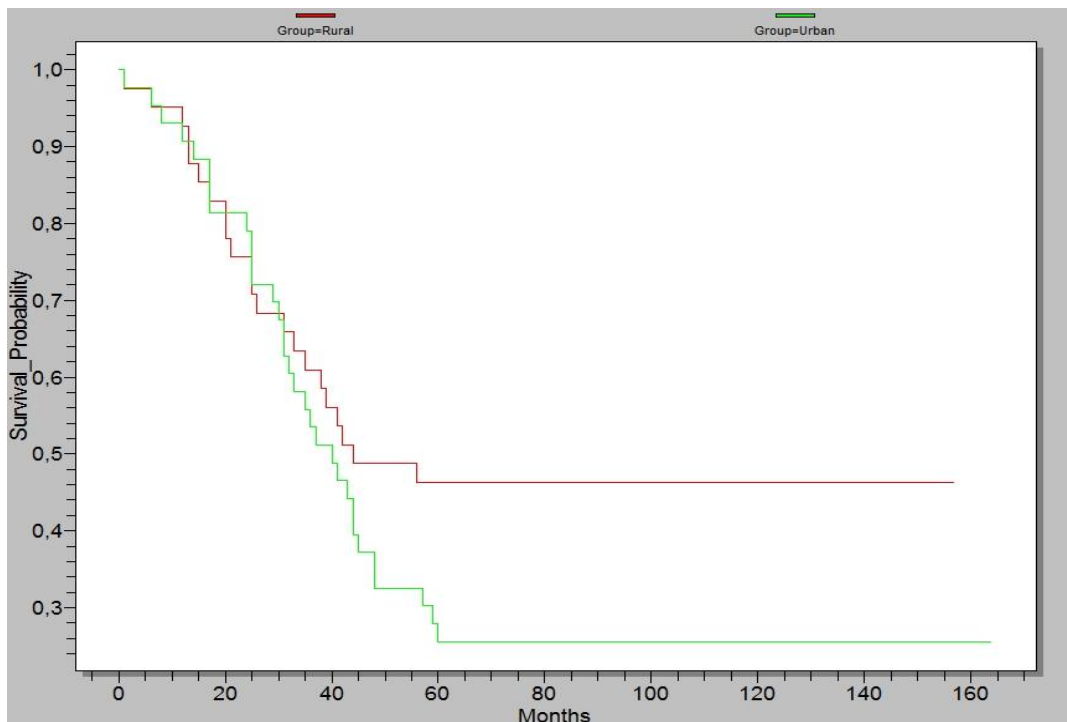


Figura 4. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică din populația urbană și rurală

Am studiat indicii supraviețuirii pacienților cu LMC în funcție de sex. Diferența semnificativă ( $P < 0,05$ ) a indicilor de supraviețuire între bărbați (51%) și femei (66%) s-a înregistrat peste 36 luni, ce denotă sexul masculin ca factorul prognostic nefavorabil.

Diferența semnificativă a indicilor supraviețuirii între bolnavii de LMC din populația urbană și rurală nu s-a constatat ( $p > 0,05$ ) (Fig. 4), ce poate fi explicată de prestarea serviciilor diagnostice și curative specializate în conformitate cu standardele unice într-o singură instituție medicală – IMSP Institutul Oncologic. Lipsa acestei diferențe indică importanța centralizării serviciului hematologic în Republica Moldova în cadrul unui centru medical de performanță.

A fost evaluată longevitatea bolnavilor de LMC în funcție de vârstă, în care s-a diagnosticat maladia respectivă (Fig. 5).

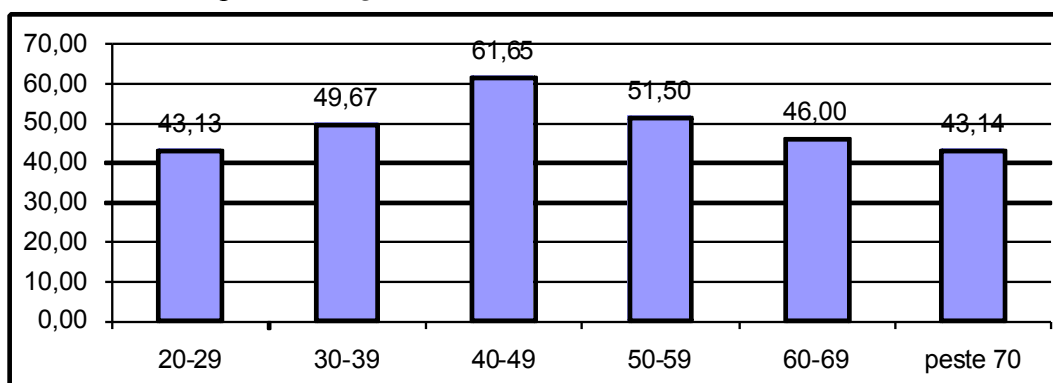


Figura 5. Longevitatea bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de vârsta stabilirii diagnosticului

Media longevității ( $61,65 \pm 4,81$  ani) s-a dovedit a fi semnificativ mai mare ( $p < 0,05$ ) în grupul de vârstă 40 – 49 ani. Longevitatea scăzută s-a înregistrat la bolnavii din grupurile de

vârstă 20 – 29 ani ( $43,13 \pm 2,80$  ani) și peste 70 ani ( $43,14 \pm 3,92$  ani). Datele înregistrate permit de a considera apartenența acestor grupuri de vârstă ca factor prognostic nefavorabil.

Pentru Sănătatea Publică de importanță practică majoră se poate considera posibilitatea reabilitării fizice și psihice a bolnavilor de LMC pe fond și după tratamentul chimioterapeutic, cu reîncadrarea lor ulterioară în viața socială și în câmpul muncii. Reabilitarea fizică este reflectată de indicatorii statutului somatic al bolnavilor oncologici în conformitate cu criteriile ECOG-WHO [28,89,95]. Am evaluat statusul somatic al pacienților cu LMC pînă și după tratamentul în funcție de opțiunile curative disponibile, în special ce se referă la medicație cu imatinib mesylate în cadrul GIPAP (Tab. 3).

Tabelul 3. Impactul programului GIPAP asupra reabilitării fizice a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică reflectate de statutul somatic conformitate cu criteriile ECOG-WHO

Programul de management	Numărul de bolnavi		Statusul somatic				P
			Până la tratament		După tratament		
	abs.	%	Limitele scorului	P ± ES%	Limitele scorului	P ± ES%	
GIPAP	64	76,2	1 - 3	$1,7 \pm 0,08$	0 - 2	$0,25 \pm 0,06$	< 0,01
Chimioterapia convențională	20	23,8	1 - 3	$2,1 \pm 0,16$	0 - 3	$1,1 \pm 0,22$	< 0,01

Din datele prezentate în tabel rezultă că în raport cu managementul convențional înrolarea bolnavilor de LMC în GIPAP și efectuarea medicației cu imatinib mesylate a ameliorat semnificativ ( $p < 0,001$ ) statusul somatic (limitele scorului 0 – 2,  $P \pm ES\% = 0,25 \pm 0,06$ ). Reabilitarea fizică a pacienților și, prin urmare, ameliorarea calității vieții au permis continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii.

Am analizat longevitatea pacienților cu LMC în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratamentul chimioterapeutic (Tab. 4).

Tabelul 4. Longevitatea bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratament

Scorul ECOG-WHO	Limitele longevității, luni	P ± ES%, luni
0	4 – 162	$51,6 \pm 4,63$
1	9 – 156	$46,2 \pm 8,92$
2	1 – 66	$31,8 \pm 11,62$
3	2 – 43	$26,5 \pm 16,50$

Rezultatele obținute indică longevitatea crescută la pacienții cu ameliorarea considerabilă a statusului somatic ( $P \pm ES\% = 46,2 \pm 8,92$  luni) sau reabilitarea fizică completă ( $P \pm ES\% = 51,6 \pm 4,63$  luni) obținută pe fond de chimioterapie, ce sugerează necesitatea imperioasă în tratament axat la vindecare și restabilirea capacității de muncă.

Anchetarea pacienților a permis de a identifica unele lacune în acordarea asistenței medicale la diferite nivele (Tab. 5).

Tabelul 5. Lacunele identificate în acordarea asistenței medicale în Republica Moldova

Lacuna	Numărul total de cazuri	Numărul de cazuri de manifestare		Coeficientul corelației canonice	Ierarhizarea
		abs.	%		
Efectuarea neregulată a analizei generale a sângelui la adresare în instituțiile asistenței medicale primare	84	36	42,9	0,400	1
Interpretare incorectă a analizei generale a sângelui la adresare în instituțiile asistenței medicale primare sau spitalicești	84	32	38,1	0,354	2
Calitatea scăzută de efectuare a analizei generale a sângelui la adresare în instituțiile asistenței medicale primare sau spitalicești	84	11	13,1	0,277	3
Înscrierile în liste de așteptare pentru efectuarea analizei generale a sângelui și a examinărilor imagistice la adresare în instituțiile asistenței medicale primare	84	6	7,1	0,237	4
Examinările clinice, imagistice și hematologice incomplete la adresare în instituțiile asistenței medicale specializate de ambulator și a celei spitalicești până la trimitere în IMSP Institutul Oncologic	84	6	7,1	0,237	4
Adresabilitatea joasă a populației la medic de familie (odată în 1,5 – 2 ani)	84	44	52,4	0,117	5

Din tabelul prezentat rezultă, că cele mai des menționate lacune (13,1 – 42,9% de cazuri, cu coeficiente de corelație canonică respectiv 0,277 – 0,400) pe parcursul acordării serviciilor medicale au fost atribuite efectuării neregulate sau necalitative a analizelor generale ale sângelui periferic, precum și interpretării lor incorecte.

### Concluzii

5. Diagnosticul de LMC este stabilit preponderent în faza cronică tardivă, ce poate fi explicată prin adresabilitatea întârziată a bolnavilor și lipsa screeningului la nivelul asistenței medicale primare.
6. LMC este cvazi-constant asociată cu capacitatea de muncă scăzută sau total pierdută, ce ridică probleme de reabilitare fizică și socială a pacienților.
7. Neîncadrarea pacienților în GIPAP și a medicației cu imatinib mesylate în programul de tratament, sexul masculin, grupurile de vârstă a bolnavilor 20 – 29, 60 – 69 și peste 70 ani, stabilirea diagnosticului în perioada de peste 2 luni de la debutul LMC, precum și scorul ECOG-WHO 2 – 3 după chimioterapie de inducție sunt factori de prognostic nefavorabil, ce se confirmă prin indicii net inferiori ai supraviețuirii și longevității.



8. Medicamentul imatinib mesylate poate fi considerat ca opțiune terapeutică de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională și  $\alpha$ -interferon prin posibilitatea atingerii răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și longevității pacienților.
9. Vizitele oportune ale medicului de familie cu efectuarea analizei generale a sîngelui, ultrasonografiei abdominale și efectuarea screeningului la nivelul asistenței medicale primare în special la persoane cu risc potențial crescut de îmbolnăvire pot contribui la depistarea precoce a LMC și, ca rezultat, la creșterea eficacității tratamentelor și restabilirea capacității de muncă.

### Bibliografie

1. Agerpres. *Știri externe*. 2010, 22 octombrie.
2. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2006; 108 (6):1809 – 1820.
3. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., *Leucemia mieloidă cronică*. In: Coliță D., “Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a”. București: Editura medicală, 1999: 48 – 68.
4. Castagnetti F., Palandri F., Amabile M. et al., *Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party*. Blood, 2009; 113 (15): 3428 – 3434.
5. Corcimar I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimar I., “Hematologie”. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
6. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8<sup>th</sup> Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
7. Cortes J.E., Talpaz M., O'Brien S. et al., *Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal*. *Cancer*, 2006; 106(6): 1306 – 1315.
8. Dressman M.A., Malinowski R., McLean L.A. et al., *Correlation of major cytogenetic response with a pharmacogenetic marker in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib (STI 571)*. Clin. Cancer Res., 2004; 10: 2265 – 2271.
9. Durosini M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. et al., *Preliminary experience with imatinib mesylate therapy of Ph+ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria*. Journal of Clinical Oncology, 2005; 23 (16S): 3216.
10. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
11. Marinovici M. In: *Viața sănătoasă*. Jurnalul național. 2010, 24 septembrie.
12. Musteață V., Corcimar I., Sofroni M. et al., *GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008; 2 (16): 226 – 228.
13. Musteață V., Corcimar I., *Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova*. Archives of the Balkan Medical Union, 2008; 43 (3): 154 – 155.
14. Niederwieser D., *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5<sup>th</sup> Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
15. O'Brien S., Berman E., Devetten M.P. et al., *Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009*. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008: 1 – 47.
16. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
17. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.

18. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Fleming D.A. et al., *Chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard to ionizing radiation*. Radiation Research, 2007; 167: 222 – 232.
19. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chişinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
20. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002; 100: 2292 – 2302.
21. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML)*. Hematology Practice Guideline. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.
22. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
23. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264