

Concluzii

1. În perioada activă a limfomului Hodgkin și în remisiunea parțială și de scurtă durată sarcina și nașterea influențează negativ evoluția acestui limfom.
2. În această perioadă se recomandă întreruperea sarcinii.
3. Influența negativă a limfomului Hodgkin asupra sarcinii nu a fost înregistrată.
4. Tratamentul contemporan al limfomului Hodgkin în cazurile progresării maladiei de bază după sarcină și naștere permite obținerea remisiunii complete de lungă durată.

Bibliografie

1. Horani A, Ulitsky J, Kalish Y, Safadi R. Hodgkin's disease in pregnancy // Isr Med. Assoc J. 2004 Aug;6(8):502-503.
2. Lepontre R. Maladie de Hodgkin et grossesse // Concours med., 1975, 25: 4698-4706.
3. Демина Е.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М., Ильяшенко В.В., Червонобаб Ю.В. Течение лимфогранулематоза после родов у женщин в полной ремиссии // European School of Oncology, Москва, 2000: 18-23.
4. Корчмару И.Ф., Параскова А.М. О влиянии беременности на течение лимфогранулематоза // Вопр. онкол., 1982, 7: 34-38.
5. Переслегин И.А., Филькова А.М. Лимфогранулематоз // Медицина, 1975. 270 с.
6. Чехарина Е.А., Пакулина Л.Е. Влияние беременности на течение лимфогранулематоза // Вопр. онкол., 1974, 11: 18.22.

ACTUALITĂȚI ÎN MANAGEMENTUL LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE: EXPERIENȚA IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC ȘI REVIEWUL LITERATURII

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)

Summary

Updates in the management of chronic myeloid leukemia: experience of the institute of oncology and review of literature

The contemporary management of chronic myeloid leukemia diversifies the diagnostic and curative options with respect to the level of medical assistance. The treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase and accelerated phase without complications may be realized in the outpatient department or in daily stationary. The treatment of chronic myeloid leukemia in the accelerated phase with complications (bleeding, thrombotic, infectious) and in the acute phase should be realized in the specialized departments of hematology. The drug Imatinib Mesylate constitutes the first-line therapeutic option in the chronic phase and in the accelerated phase, being superior to the conventional chemotherapy and α -Interferon due to the possibility of achievement of a fast complete clinico-hematologic response, complete cytogenetic response and due to the considerable increase of a life quality and longevity of patients.

Rezumat

Managementul contemporan al leucemiei mieloide cronice diversifică opțiunile diagnostice și curative în funcție de nivelul asistenței medicale. Tratamentul leucemiei mieloide cronice în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul leucemiei mieloide cronice în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie. Medicamentul Imatinib Mesilat constituie opțiune terapeutică de prima linie în faza cronică și de accelerare a leucemiei mieloide cronice, fiind

net superioară în raport cu chimioterapie convențională și α -IFN prin posibilitatea atingerii răspunsului clinico-hematologic complet rapid, răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și longevității pacienților.

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 translocației reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22 [1,2,4,5,16,20,21]. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozinkinazică conturează LMC la nivel molecular [2,4,19,21]. Morbiditatea prin LMC variază între 0,6 – 1,6 cazuri la 100000 de populație [2,4,16,20,21]. LMC constituie o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemoblastoze, constituind 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele grave și invalidizante maladii umane [2,4,5,20,21]. Cauza LMC nu este bine cunoscută. Iradierea (în special în doze mari) pare să reprezinte un factor favorizant. Argumentele sunt de ordin statistic: incidența crescută la personalul medical din radioterapie / radiologie care au activat fără protecție adecvată, la pacienții tratați cu radioterapie și în populația din Hiroshima și Nagasaki după explozia bombei atomice [2,4,5,14,16,20,21]. Nu sunt evidențiate dovezi demonstrative și argumentate precum că agenții chimici sau virusuri ar reprezenta factori favorizanți ai LMC. Sunt identificate 3 stadii clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [6,7,9,12,14,19]. În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată ocazional prin analiza generală a sîngelui. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie, citochine și transplant medular alogenic [1,2,3,4,5,7,8,9,10,11,12,13,19,20]. Transplantul medular, precum și inhibitorii tirozinkinazei sunt opțiunile curative de vindecare a pacienților cu leucemie mieloidă cronică în faza cronică [2,3,4,5,7,13,14]. Imatinib Mesilat sau Glivec® este inhibitor al tirozinkinazei, produse de gena himerică BCR-ABL situată pe cromozomul 22 și se consideră ca „terapia în țintă” [7]. Glivec® a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie în multe instanțe ca tratament de prima linie a LMC [2,3,4,5,7,8,9,12,14]. Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) prezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată program în domeniul terapiei anti-cancer axat la asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesilat a pacienților cu procese neoplazice maligne [8,11,12,15]. Totodată cercetările demonstrative privind la eficacitatea nemijlocită și inofensivitatea medicației cu Glivec® sunt reflectate în literatura periodică pe specialitate insuficient, majoritatea din aceste fiind bazate pe numărul neînsemnat de cazuri. Nu este relatată dinamica clinico-hematologică pe fond de terapie cu Imatinib Mesilat în raport cu chimioterapia convențională. Nu s-au elaborat definitiv principiile de dozare a medicamentului în funcție de eficacitatea și durata chimioterapiei anterioare și de datele examinărilor citogenetice și moleculare ale măduvei osoase. Se întreprind studii clinice pentru evaluarea răspunsului la doze înalte de Imatinib Mesilat [3]. Lipsesc un algoritm optim de conduită a pacienților cu diferite faze ale LMC. Cele expuse au servit ca argumente întemeiate pentru realizarea studiilor în domeniul diagnosticului și tratamentului LMC.

Obiectivele

Studierea literaturii științifice mondiale în domeniul LMC; elaborarea algoritmului eficient de conduită a bolnavilor de LMC în Republica Moldova; studierea rezultatelor nemijlocite și la distanță ale medicației cu Imatinib Mesilat în LMC.

Material și metode

Tipul de studiu realizat este descriptiv (integral, cu elemente de studiu selectiv). Sunt utilizate următoarele metode de cercetare: istorică, epidemiologică, analitică, transfer de date, statistica descriptivă [17]. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin anchetarea, extragerea datelor din documentația medicală, analiza datelor literaturii mondiale și ale statisticii oficiale [17]. Au fost studiate 21 surse bibliografice de referință. În studiul au fost incluși 154 bolnavi (bărbați – 58, femei – 96) în vârstă cuprinsă între 14 – 74 ani (media de vârstă – 40,7 ani), cu diferite faze ale LMC, care s-au aflat sub supravegherea Centrului Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 2000 – 2009. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu Clasificarea Internațională a Neoplazmelor Mieloide propusă de O.M.S. în anul 2001 [6,18]. Stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 76 (49,4%) cazuri, stadiul de accelerare și cel acut (criza blastică) – în 78 (50,6%). În funcție de rezultatele examinărilor citogenetice și moleculare ale celulelor medulare 63 pacienți (bărbați – 30, femei – 33) au fost calificați și aprobați pentru GIPAP [11,12,15]. Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20 – 100%, fiind în majoritatea absolută de cazuri (74,7%) în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Gena himerică BCR-ABL p210 s-a detectat în celulele medulare la toți bolnavii, la 3 (4,8%) din ei fiind determinată și gena BCR-ABL p190. În subplotul investigațional din cadrul GIPAP stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 47 (74,6%) cazuri, stadiul de accelerare și cel acut (criza blastică) – în 16 (25,4%). Pacienții respectivi au urmat medicație cu Imatinib Mesilat [9,11,12,15]. Doza medicamentului a fost selectată în funcție de stadiul clinico-hematologic evolutiv al bolii, constituind 400 mg în faza cronică, 600 mg în faza de accelerare și 800 mg în criza blastică [1,4,5,7,8,9,19,20,21]. Medicație de start cu Imatinib Mesilat au primit 8 (12,7%) pacienți primari. În 55 (87,3%) cazuri Imatinib Mesilat a fost administrat în lipsa răspunsului clinico-hematologic complet sau a celui citogenetic la chimioterapie convențională și la recidiva procesului leucemic. În scopul monitorizării răspunsului citogenetic la pacienți peste 6 – 8 luni de tratament se efectua examinarea repetată a celulelor medulare la Ph-cromozom și gena BCR-ABL p210 [5,9,12,14,16,19]. În subplotul investigațional neinclus în GIPAP pacienții au primit monochimioterapie cu Busulfan, Hidroxicarbamidă și / sau α -Interferon (α -IFN) în faza cronică, monochimioterapie cu Citarabină în faza de accelerare și polichimioterapie după diferite scheme în ceea ce privește, reieșind din tipul crizei blastice.

Rezultate obținute și discuții

Studiul literaturii mondiale pe temă a demonstrat că incidența LMC în Europa și America de Nord constituie 1 – 2 cazuri la 100 000 de adulți pe an [2,4,5,14,15,16,20,21]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,6 cazuri la 100 000 de populație [4,11,12]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește cu vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 25 – 50 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. La majoritatea bolnavilor înrolați în studiile chimioterapeutice vârsta variază între 50 – 60 ani, cu media \approx 53 ani. LMC este rară sub 18 ani și excepțională sub 5 ani (când se descrie forma „juvenilă”, atipică). S-a constatat o predominanță ușoară a pacienților de sex masculin (bărbați : femei = 1,4 : 1). Nu s-au raportat transmiteri de la un caz la altul și nu s-au descris cazuri familiale [1,2,4,5,16,20]. Aproximativ 4600 cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004, și în 1570 cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic.

Prezintă interes experiența mondială publicată în tratamentul LMC, care reflectă rezultatele aplicării diferitelor opțiuni curative. În faza cronică a LMC pe fond de medicație cu α -IFN răspunsul clinico-hematologic complet poate fi obținut în 81% de cazuri, răspunsul citogenetic complet – în 26% [16]. Supraviețuirea peste 5 ani a bolnavilor tratați cu α -IFN constituie 57%, fiind superioară celei în cazurile cu chimioterapie (42%) [1,5,16]. În cadrul tratamentului chimioterapeutic convențional longevitatea medie a pacienților cu LMC variază

între 4 – 5 ani, la 30% din ei depășind 10 ani [4]. Totodată sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15 – 20 ani. Durata crizei blastice constituie în mediu 4,5 luni, cu extreme de 0,5 – 15 luni. Imatinib mesilat se aplică cu succes în toate fazele LMC, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind atins în faza cronică a patologiei. Remisiunea clinico-hematologică completă pe fond de medicație cu Imatinib Mesilat poate fi obținută în timp de 1 – 2 luni. Spre deosebire de chimioterapie convențională și α -IFN Imatinib Mesilat contribuie la atingerea remisiunii citogenetice majore în 65 – 85% și celei complete în 45 – 80% de cazuri [5]. Supraviețuirea fără recidive constituie 89% peste 18 luni de tratament cu Imatinib Mesilat. Până la faza de accelerare calitatea vieții bolnavilor este satisfăcătoare cu păstrarea capacității de muncă.

Managementul LMC în țările în decurs de dezvoltare derulează cu implimentarea GIPAP, care a fost lansat în anul 2001 de Novartis Pharma AG ca program de donație și înrolează bolnavii cu diferite faze ale leucemiei mieloide cronice, leucemie acută limfoblastică și tumori gastro-intestinale stromale (GIST) maligne [8,9,14,15]. Identificarea și recomandarea instituțiilor medicale, evaluarea și calificarea pacienților pentru GIPAP, suportul informațional și logistic sunt efectuate de TMF și Axios International. Novartis Pharma AG este responsabilă de aprobarea instituțiilor medicale pentru GIPAP și de expedierea loturilor de medicament în calitate de donație (11,15). Peste 280 centre medicale de referință specializate în hematologie / oncologie sunt implicate în acest program internațional. De la momentul lansării GIPAP a aprovizionat cu Imatinib Mesylate mai mult de 10000 pacienți din peste 80 țări, care nu aveau alte accesuri la acest remediu eficient și bine tolerat.

Studiul efectuat în cadrul IMSP Institutul Oncologic a demonstrat că simptomele clinice și aspectele hematologice ale bolii au fost determinate de faza LMC și răspunsul la tratament anterior în cazurile secundare. Totodată semnele care au condus la depistarea patologiei s-au datorat splenomegaliei și modificărilor specifice la examenul sângelui periferic. În grupul pacienților înrolați în GIPAP perioada de la stabilirea diagnosticului de LMC până la începutul medicației cu Imatinib Mesilat a oscilat între 1 – 59 luni (media – 24,7 luni). La 6 (9,5%) bolnavi LMC s-a diagnosticat incidental în timpul examenului clinico-hematologic profilactic sau adresării la medic din cauza complicațiilor infecțioase sub formă de pneumonie acută. Dimensiunile splinei au variat de la palparea polului lienal inferior la nivelul rebordului costal stâng până la crista iliacă. În 3 cazuri splenomegalia s-a evidențiat numai la examenul cu ultrasunete al organelor cavității abdominale. Splina la palpate a fost puțin dură, cu suprafața netedă și consistența dur-elastică. La 21 (33,3%) bolnavi s-a depistat și hepatomegalia, marginea inferioară a ficatului fiind palpabilă cu 0,5 – 7 cm de sub rebordul costal drept.

În hemogramă numărul de leucocite a variat între $12,2 - 315,0 \times 10^9/l$, de trombocite – $180,0 - 2340,0 \times 10^9/l$. În aspiratele medulare seria granulocitară a fost cuprinsă între 34,0 – 86,4%, celulele blastice – 1 – 69%.

Experiența acumulată în managementul LMC în IMSP Institutul Oncologic atestă ca tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

Răspunsul clinico-hematologic complet a fost obținut în faza cronică tardivă și accelerată la 49 (77,8%) pacienți peste 1 – 2 luni de terapie cu Imatinib Mesilat. Micșorarea splenomegaliei, scăderea leucocitozei și trombocitozei s-a dovedit mai rapidă în raport cu chimioterapia anterioară cu Busulfan, atingând 50% din valorile dimensionale inițiale în perioada de 7 – 10 zile. În cazurile de medicație cu Glivec® tendința spre atingerea precoce a remisiunii complete a fost observată în faza cronică a LMC, cu perioada scurtă de la debutul maladiei până la confirmarea diagnosticului, cu leucocitoză și trombocitoză moderate. Într-un caz cu criza blastică de tip limfoblastic cu remisiunea clinico-hematologică completă și răspunsul citogenetic minor după polichimioterapie pe fond de Imatinib Mesilat s-a obținut răspunsul citogenetic și molecular complet. Numai în 5 (7,9%) cazuri de criză blastică a LMC nu s-a obținut răspunsul clinico-hematologic la tratament. La bolnavii cu remisiunea clinico-

hematologică completă analiza citogenetică repetată a măduvei osoase, efectuată peste 6 – 8 luni de medicație cu Imatinib mezilat, a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pînă la 5 – 35%, ce indică obținerea remisiunii citogenetice majore. În 9 (14,3%) cazuri peste 12 – 18 luni de tratament s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. De menționat, că la majoritatea absolută a bolnavilor (80%) tratați cu chimioterapie convențională pînă la medicație cu Imatinib mesilat s-a obținut răspunsul citogenetic minor (Ph-cromozom 60 – 100%), fiind confirmat prin examinarea citogenetică a măduvei osoase în procesul încluderii lor în GIPAP.

Conform criteriilor ECOG-WHO a fost studiată dinamica calității vieții bolnavilor de LMC în funcție de metoda aplicată de tratament (Tab. 1).

TABELUL 1. Calitatea vieții bolnavilor de LMC în funcție de metoda aplicată de tratament

Scorul conform criteriilor ECOG-WHO	Lotul bolnavilor supuși chimioterapiei convenționale (%)		Lotul bolnavilor supuși chimioterapiei cu Imatinib Mesilat (%)	
	pînă la tratament	după tratament	pînă la tratament	după tratament
0 (activitatea normală)	---	---	---	50
1	19	9,5	15	32,5
2	47,6	52,4	47,5	12,5
3	33,3	28,7	37,5	2,5
4	---	4,7	---	---
5 (autodeservirea este imposibilă)	---	4,7	---	---

Spre deosebire de chimioterapia convențională pe fond de medicație cu Imatinib mesilat s-a ameliorat semnificativ calitatea vieții pacienților, ce a permis continuarea sau reluarea activității profesionale la cei plasați în câmpul muncii (ECOG-WHO scor – 0). S-a determinat diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) între nivelul calității vieții (0-1 conform criteriilor ECOG-WHO) după medicație cu Imatinib mesilat (82,5% de bolnavi) și chimioterapie convențională (9,5% de bolnavi).

A fost realizat studiul longevității pacienților cu LMC în funcție de opțiunea curativă utilizată (Tab. 2).

TABELUL 2. Longevitatea bolnavilor de LMC în funcție de metoda aplicată de tratament

Longevitatea (luni)	Lotul bolnavilor supuși chimioterapiei convenționale (%)	Lotul bolnavilor supuși medicației cu Imatinib mesilat după chimioterapie convențională (%)	Lotul bolnavilor supuși medicației cu Imatinib mesilat (%)
≤ 12	44.1	26.5	16,7
13 - 36	23.5	70.6	83,3
37 - 60	17.7	2.9	---
≥ 61	14.7	---	---

S-a constatat că longevitatea bolnavilor de LMC tratați din start cu Imatinib Mesilat a fost net superioară indicelui respectiv în cazurile de chimioterapie convențională cu / fără medicație ulterioară cu Imatinib Mesilat.

În rezultatul studierii literaturii periodice internaționale, evaluării dinamice a datelor clinico-hematologice și imagistice, precum și a rezultatelor tratamentului pacienților cu LMC din subloturile investigate s-a conturat următorul algoritm de conduită în oncopatologia respectivă, care înglobează algoritmul diagnostic (Fig. 1) și cel de tratament (Fig. 2).

În calitate de indicatori pentru monitorizarea implimentării algoritmului de tratament pot fi utilizate: proporția pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă”, medicația citoreductivă și/sau imunoterapia cu normalizarea analizei generale a sîngelui și mielogramei în decurs de 3 luni, pe parcursul unui an; proporția pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă” sau/și imunoterapia cu dispariția Ph-cromozomului și genei de fuziune BCR-ABL respectiv în 12 și 18 luni, pe parcursul unui an; proporția pacienților cu LMC, la care s-a menținut răspuns clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet pe parcursul unui an; proporția pacienților cu LMC, la care s-a abrogat sau s-a redus gradul de invalidizare, pe parcursul unui an.

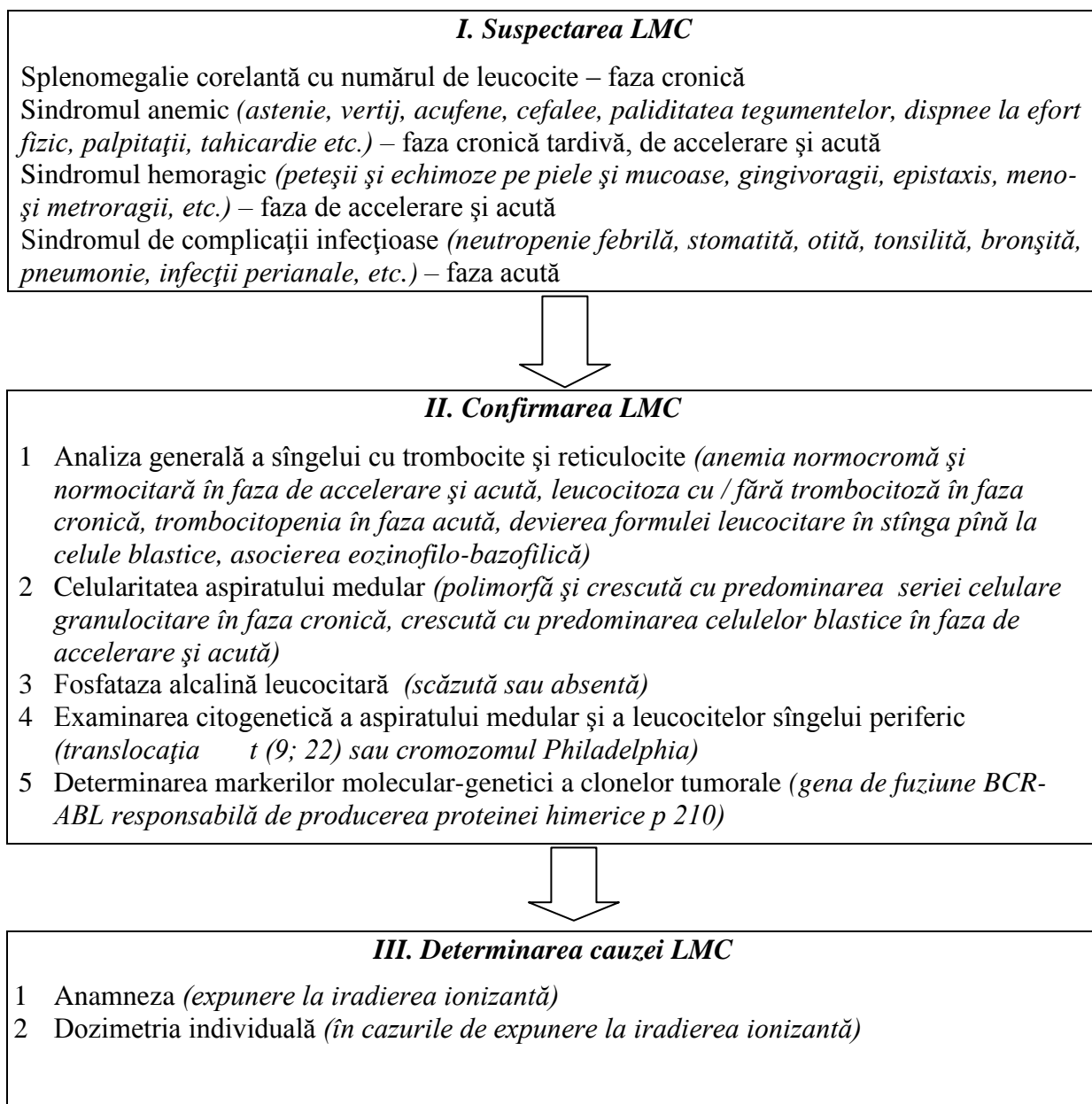


FIGURA 1. Algoritm diagnostic în LMC

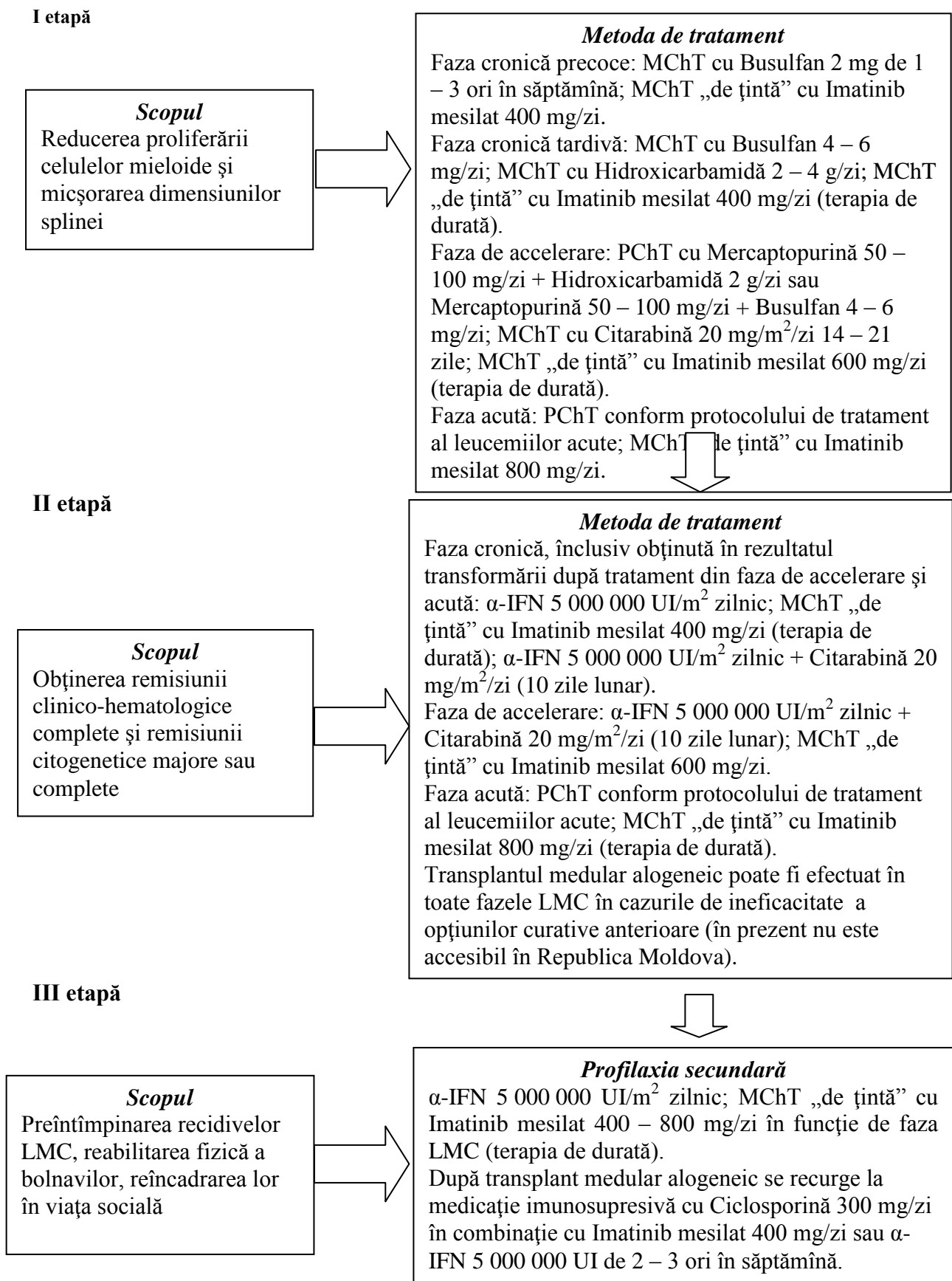


FIGURA 2. Algoritm de tratament în LMC

Concluzii

Managementul contemporan al LMC diversifică opțiunile diagnostice și curative în funcție de nivelul asistenței medicale. Determinarea concomitentă a Ph cromozomului, genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p 210 / p 190 este de importanță practică majoră atât pentru diagnosticul LMC, cât și pentru evaluarea autentică a răspunsului la tratament. Tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie. Medicamentul Imatinib Mesilat constituie opțiune terapeutică de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională și α -IFN prin posibilitatea atingerii răspunsului clinico-hematologic complet rapid, răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și longevității pacienților.

Bibliografie

1. 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.
2. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., *Leucemia mieloidă cronică*. In: Coliță D., “Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a”. București: Editura medicală, 1999: 48 – 68.
3. 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.
4. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., “Hematologie”. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
5. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
10. Kosmidis P.A., Schrijvers D., André F., Rottey S., *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005: 158 p.
11. Musteață V., Corcimaru 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.
12. Musteață V., Corcimaru I., *Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova*. Archives of the Balkan Medical Union, 2008; 43 (3): 154 – 155.
13. Niederwieser D., *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
14. 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.

15. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
16. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.
17. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chişinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
18. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. *Blood*, 2002; 100: 2292 – 2302.
19. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.
20. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
21. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

PARTICULARITĂȚILE UNOR PROFILURI METILICE ALE PROMOTORULUI GENEI *p15*

LA PACIENȚII CU CANCER TIROIDIAN

Victor Popescu ¹, Andrei Țâbârnă ², Cristina Butovscaia ¹

Laboratorul de Genetică al USMF „Nicolae Testemițanu” ¹

Catedra Hematologie și Oncologie a USMF „Nicolae Testemițanu” ²

Summary

Peculiarities of some methylic profiles of p15 gene promoter in patients with thyroid cancer

In this study we have obtained some methylic profiles in DNA extracted from normal tissue and thyroid malignant tumors (various morphologic subtypes). We have identified differences in the methylic profile of *p15* gene promoter of the thyroid tumors compared with the profile of normal thyroid cells (peritumoral tissue). In conclusion we sustain that MM methylic profile of *p15* gene promoter can be used as a high-risk molecular marker for the examined person who can be affected with thyroid cancer referring the day of sample collection.

Rezumat

În cadrul studiului au fost obținute unele profiluri metilice atât la nivelul ADN-ului extras din țesutul normal al glandei tiroide cât și din tumori maligne ale glandei tiroide (diverse subtipuri morfologice). Au fost identificate diferențe ale profilului metilic la nivelul promotorului genei *p15* al celulelor din tumori în comparație cu profilul celulelor normale (țesutul peritumoral). S-a conchis că profilul metilic MM la nivelul promotorului genei *p15* poate servi ca marker molecular al riscului sporit către cancer tiroidian, raportat la ziua prelevării probei biologice.

Introducere

În diverse tumori umane a fost detectată metilarea aberantă a genei *p16* [Wong I., 2000; Hoque M et al., 2005]. Gena *p15* care este poziționată în situsul cromozomial 9p21, în apropierea genei *p16*, la fel, se caracterizează adeseori printr-un grad avansat al metilării în neoplazmele umane [Gronbaek K et al., 1998]. A fost stabilită corelația între hipermetilarea promotorului genelor *p15/p16* și stoparea transcripției în celulele neoplazice [Gonzalzo M et al., 1998].

Alterările profilurilor epigenetice și genetice în cancer adeseori includ hipometilarea la nivelul întregului genom, hipermetilarea locală a genelor supresoare de tumori sau a genelor