

nașterea în timpul remisiunii complete nu au influență negativă asupra prognosticului limfomului Hodgkin.

Concluzii

1. Evoluția clinică a limfomului Hodgkin la bolnavele ce au dus sarcina și au născut după radioterapie conform programului radical sau desfășurat, depinde de perioada maladiei când a survenit sarcina.
2. În perioada procesului tumoral activ, în timpul remisiunii incomplete și de scurtă durată, riscul recidivei și progresării bolii este foarte înalt. În această perioadă se recomandă insistent întreruperea sarcinii.
3. În perioada remisiunii complete și stabile, 4-5 și mai mulți ani, riscul apariției recidivei este minimal. În această perioadă este posibilă păstrarea sarcinii. Influențe negative a sarcinii și nașterii, în această perioadă, asupra prognosticului limfomului Hodgkin nu s-au depistat.

Bibliografia

1. Anselmo A.P., Cavalieri E., Enrici R.M., Pescarmon E., Juerrise V., Paesano R., Pachi A., Mandelli F. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management // *Fetal Diagn. Ther.* 1999 Mar-Apr; 14 (2): 102-103.
2. Horani A., Ulitsky T., Kalish V., Sofadi R. Hodgkin's disease in pregnancy // *Isr. Med. Assoc. T.* 2004 Aug; 6 (8): 502-503.
3. Thomas R.M.; Reekham M.Y., The investigation and management of Hodgkin's disease in the pregnant patient // *Cancer (Philad)*, 1976, 38: 1443-1451.
4. 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.*
5. Демина Е.А., Волкова М.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М., Ильяшенко В.В., Червонобаб Ю.В., Флейшман Е.В. Качество жизни больных лимфогранулематозом: проблемы и их решение // *European School of Oncology, Москва, 2000: 2- 13.*
6. Корчмару И.Ф., Параскова А.М. О влиянии беременности на течение лимфогранулематоза // *Вопр. онкол.*, 1982, 7: 34-38.

GLIVEC® - OPȚIUNEA CURATIVĂ DE ELECTIE ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Vasile Musteață

Catedra Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie
a U.S.M.F. „N. Testemițanu”

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

Institutul Oncologic din Moldova (director – prof. univ., dr.hab.șt.med. D. Sofroni)

Summary

Glivec® - selected treatment option in chronic myeloid leukemia

The combined screening for Ph-chromosome and BCR-ABL p210 oncogene is highly useful for the diagnosis assertion, as well as for the reliable evaluation of response to treatment in patients with chronic myeloid leukemia. Glivec® is an inhibitor of tyrosine kinase activity of BCR-ABL and used successfully in all phases of chronic myeloid leukemia, leading to the highest clinico-hematologic and cytogenetic response in chronic phase. Complete hematologic response had been obtained in the late chronic and accelerated phases in 18 (81.8%) patients within 1 – 2 months of the therapy with Imatinib Mesylate and proved to be superior ($p < 0.05$) to that achieved with conventional chemotherapy and IFN- α . GIPAP improved the standards of diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in Republic of Moldova.

Rezumat

Detectarea în comun a Ph cromozomului, genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p 210 este de importanță practică majoră atât pentru diagnosticul leucemiei mieloide cronice, cât și pentru evaluarea sigură a răspunsului la tratament. Glivec® este inhibitor al tirozinkinazei și se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloide cronice, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind atins în faza cronică a maladiei. Răspunsul clinico-hematologic complet a fost obținut în faza cronică tardivă și accelerată la 18 (81,8%) pacienți peste 1 – 2 luni de terapie cu Imatinib Mesylate și s-a dovedit net superior ($p < 0.05$) celui constatat pe fond de chimioterapie convențională și IFN- α . GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al leucemiei mieloide cronice în Republica Moldova.

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie un proces neoplazic clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem pluripotente, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Morbiditatea variază între 0,6 – 1,6 cazuri la 100000 de populație (1,2,9,11,12). Patologia este caracterizată în principal prin proliferarea necontrolată a granulocitelor, ce duce la creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Prezența în sângele periferic a numărului mare de leucocite, format din segmentate și precursorii acestora în toate stadiile de diferențiere stă la baza definerii maladiei și stabilirii diagnosticului. Translocația t (9; 22), sau cromozomul Philadelphia se găsește în 100% din celulele medulare în diviziune, servește ca marker citogenetic al bolii și contribuie la diagnostic și evaluarea rezultatelor tratamentului (1,2,3,5,10,11,12). Evidențierea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p 210 cu activitatea tirozin-kinazică conturează LMC la nivel molecular (1,2). Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapia, imunoterapia, citochine și transplant medular alogenic (1,2,3,9,10,11,12). Glivec® sau Imatinib Mesylate este inhibitor al tirozinkinazei (proteinei 210), produse de gena himerică BCR-ABL situată pe cromozomul 22, fiind considerat ca „terapia de țintă” (targeted therapy). Glivec® a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie în multe instanțe ca tratament de prima linie a LMC (2,3,5,9,12). 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 Mesylate a pacienților cu procese neoplazice maligne (4,6,7). Novartis Pharma AG este responsabilă de aprobarea instituțiilor medicale pentru GIPAP și de expedierea loturilor de medicament în calitate de donație (6). Imatinib Mesylate se aplică cu succes în toate fazele LMC, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei. Totodată cercetările demonstrative privitor la eficacitatea și inofensivitatea medicației cu Glivec® sunt reflectate în literatura periodică pe specialitate insuficient, majoritatea din aceste fiind bazate pe numărul nesemnificativ de cazuri. Nu este relatată dinamica clinico-hematologică pe fond de terapie cu Imatinib Mesylate în raport cu chimioterapie convențională. Argumentele expuse ne-au îndemnat să realizăm studii în domeniul diagnosticului și tratamentului cu Glivec® al LMC.

Obiectivele cercetării

Studierea aspectelor citogenetice și moleculare de diagnostic al LMC, rezultatelor și efectelor secundare ale medicației cu Glivec®.

Material și metode de cercetare

Studiul curent a înrolat 22 pacienți (bărbați – 9, femei – 13) cu diferite faze ale LMC, care au fost incluși în GIPAP și s-au aflat sub supravegherea Centrului Hematologic al Institutului Oncologic din Moldova în perioada anilor 2006 – 2008. Media de vârstă a constituit 41,6 ani, cu extreme cuprinse între 15 și 61 ani. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu Clasificarea Internațională a Neoplazmelor Mieloide propusă de O.M.S. în anul 2001 (8). La momentul includerii în GIPAP 13 (59,1%) bolnavi s-au aflat în faza cronică a maladiei, 4 (18,2%) – în faza de accelerare și 5 (22,7%) – în criza blastică. Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20 – 100%. În 16 (72,7%) cazuri Ph cromozom

s-a depistat în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Gena himerică BCR-ABL p210 s-a detectat în celulele medulare la toți bolnavii, la 2 (9,1%) din ei fiind determinată și gena BCR-ABL p190. Doza Imatinib Mesylate 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 (3,4,5,6,11,12). 2 (9,1%) pacienți primari din start au fost supuși medicației cu Imatinib Mesylate. În 20 (90,9%) cazuri Imatinib Mesylate a fost administrat în lipsa răspunsului la chimioterapie convențională sau IFN- α și la recidiva bolii. În scopul monitorizării răspunsului citogenetic la pacienții peste 6 luni de tratament se efectua examinarea repetată a celulelor medulare la Ph-cromozom și gena BCR-ABL p210 (3,5,9).

Rezultate obținute și discuții

Perioda diagnosticul LMC – începutul medicației cu Imatinib Mesylate a oscilat între 1 – 58 luni (media – 20,6 luni). În hemogramă numărul de leucocite a variat între 19,5 – 205,0 x 10⁹/l, de trombocite – 226,8 – 2340,0 x 10⁹/l. În aspiratele medulare seria granulocitară a fost cuprinsă între 34,0 – 86,4%, celulele blastice – 1 – 69%. Răspunsul clinico-hematologic complet a fost obținut în faza cronică tardivă și accelerată la 18 (81,8%) pacienți peste 1 – 2 luni de terapie cu Imatinib Mesylate și s-a dovedit net superior ($p < 0.05$) celui constatat pe fond de chimioterapie convențională și IFN- α . Tendința spre atingerea precoce a remisiunii complete a fost observată în cazurile de faza cronică a LMC, perioada scurtă de la debutul maladiei până la confirmarea diagnosticului, cu leucocitoza și trombocitoza moderate. La 2 (9,1%) pacienți cu criza blastică și durată scurtă de tratament s-a constatat remisiunea parțială. Numai în 2 (9,1%) cazuri cu faza de accelerare și criza blastică a LMC nu s-a obținut răspuns la tratament. Efectele secundare înregistrate au fost xerostomia, prurit cutanat, angioedem, grețuri, dispepsia, abdominalgii, neutropenia și trombocitopenia, apărute în diferite combinații la 7 (31,8%) bolnavi. În general efectele secundare s-au dovedit a fi nepronunțate sau moderate în intensitate și tranzitorii. Numai în 2 (9,1%) cazuri s-a dezvoltat neutropenia profundă, ce a servit motiv pentru suspendarea temporară a tratamentului. La bolnavii cu remisiunea clinico-hematologică completă analiza citogenetică repetată a măduvei osoase, efectuată peste 6 – 8 luni de medicație cu Glivec[®], a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom până la 20 – 33%, ce denotă obținerea remisiunii citogenetice parțiale majore. S-a ameliorat semnificativ calitatea vieții pacienților, ce a permis continuarea activității profesionale la cei plasați în câmpul muncii.

Concluzii

Detectarea în comun a Ph cromozomului, genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p 210 este de importanță practică majoră atât pentru diagnosticul LMC, cât și pentru evaluarea sigură a răspunsului la tratament. Glivec[®] se poate considera o opțiune curativă de elecție în faza cronică tardivă și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională și imunoterapie prin posibilitatea atingerii răspunsului clinico-hematologic și citogenetic complet. Rata scăzută de efecte secundare denotă tolerabilitatea satisfăcătoare a acestui medicament, ce permite administrarea lui în condiții și de staționar și de ambulator. GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al LMC în Republica Moldova.

Bibliografie

1. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., *Leucemia mieloidă cronică*. In: Coliță D., “Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a”. București: Editura medicală, 1999: 48 – 68.
2. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., “Hematologie”. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic *Medicina*, 2007: 178 – 189.
3. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur, R; Coia, LR; Hoskins, WJ et al., “Cancer Management: A Multidisciplinary Approach”. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
4. Durosinmi 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.

5. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
6. 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.
7. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
8. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. *Blood*, 2002; 100: 2292 – 2302.
9. Williams M.E., Kahn M.J., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 199.
10. Гусева С.А., Телегеев Г.Д., Топольницкий В.С., *Реальдирон (Альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике*. Киев: Логос, 2002 : 12 – 38.
11. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
12. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

PLASMACITOMUL SOLITAR.

TABLOUL CLINIC ȘI TRATAMENTUL

Victor Munteanu², Sanda Buruiană², Aliona Dănilă¹

Catedra Hematologie și Oncologie a USMF „N. Testemițanu”¹,
Institutul Oncologic²

Summary

Solitary plasmacytoma. Clinical signs and treatment

Data about 8 patients (4 males and 4 females) with solitary plasmacytoma are described. The median age at diagnosis was 51,3 years (range 20-73 years). Three patients had a solitary plasmacytoma of the bone, 5 had solitary extramedullary plasmacytoma. Of 3 cases with solitary plasmacytoma of the bone spinal column (Th 5-6) in one patient was affected, in other tibia with pathological fracture, in the third left scapula. Of 5 cases with solitary extramedullary plasmacytoma in three patients tumoral focus appeared in nasal submucosis, in one patient larynx was affected, in one female cervix was affected. The clinical manifestations were determined by localization of primary tumor. The signs of general intoxication were absent.

The treatment included 3 cycles of chemotherapy COP or CHOP, locoregional radiotherapy (40-44 Gy) followed by 3 cycles of the same chemotherapy. Of 8 patients 7 finished the treatment with achievement of complete remission. In 6 patients the remission has been lasting one year, one year and 3 months, 5, 6, 7 and 8 years respectively. One patient with solitary plasmacytoma of the bone after achievement of complete remission has disappeared.

The authors consider that combined chemoradiotherapy of solitary plasmacytoma ensured excellent results.

Rezumat

Sunt descrise datele despre 8 pacienți (4 bărbați și 4 femei) cu plasmacitom solitar. Vârsta medie 51,3 de ani (20-73 de ani). Trei bolnavi au fost cu plasmacitom solitar al oaselor, 5 – cu plasmacitom solitar extramedular. Din cele 3 cazuri cu plasmacitom solitar al oaselor la un bolnav au fost afectate vertebrele Th 5-6, la altul tibia cu fractură patologică, la al treilea omoplatul de stânga. Din 5 pacienți cu plasmacitom solitar extramedular focarul tumoral în 3 cazuri a apărut în submucoasa nasală, la un bolnav a fost afectat laringele. La o pacientă a fost