

10. **Van Steensel B., Henikoff S.** *Epigenomic profiling using microarrays*. BioTechniques 35: 346-357, 2003.
11. **Wong I.** *Aberrant p15 promoter methylation in adult and childhood acute leukemias of nearly all the morphologic subtypes: potential prognostic implications*. Blood, 95: 1942-1949, 2000.
12. **Wong I.** *Detection of aberrant p16 methylation in the plasma and serum of liver cancer patients*. Cancer Res., 59: 71-3, 1999.
13. **Wong I.** *Frequent p15 promotor methylation in tumor and peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients*. Clin. Cancer. Res., 6: 3516-21, 2000.
14. **Wong I.** *Methylation profiling of human cancers in blood: molecular monitoring and prognostication (Review)*. International Journal of Oncology 19: 1319-1324, 2001.
15. **Wong I.** *Quantitative analysis of tumor-derived methylated p16INK4a sequences in plasma, serum, and blood cells of hepatocellular carcinoma patients*. Clin. Cancer. Res., 9: 1047-52, 2003.

REZULTATELE NEMIJLOCITE ALE TRATAMENTULUI LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE CU IMATINIB MESILAT

**Vasile Musteață, Ion Corcimar, Larisa Musteață, Maria Robu,
Maria Chiu, Sanda Buruiană**

Catedra Hematologie si Oncologie a USMF „N. Testemitanu”,
IMSP Institutul Oncologic

Summary

Imatinib Mesylate is an inhibitor of tyrosine kinase activity of chimeric BCR-ABL gene, situated at chromosome 22, and has been considered as a “targeted therapy” in the management of chronic myeloid leukemia . Complete hematologic response was achieved in chronic and accelerated phases in 39 (90.6%) patients within 1 – 2 months of the therapy with Imatinib Mesylate. In patients with complete hematologic response the repeated cytogenetic examination of the bone marrow revealed the decrease of myeloid cells bearing Ph-chromosome up to 0 – 35%, that certified the major or complete cytogenetic remission.

Rezumat

Imatinib Mesilat este inhibitor al activitatii tirozinkinazice a genei himerica BCR-ABL situate pe cromozomul 22 si se considera ca „terapia în tinta” în managementul leucemiei mieloide cronice. Raspunsul clinico-hematologic complet a fost obtinut în faza cronica si accelerata la 39 (90,6%) pacienti peste 1 – 2 luni de terapie cu Imatinib Mesilat. La bolnavii cu remisiunea clinico-hematologica completa analiza citogenetica repetata a maduvei osoase a demonstrat scaderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pîna la 0 – 35%, ce indica obtinerea remisiunii citogenetice majore sau complete.

Leucemia mieloida cronica (LMC) reprezinta un proces tumoral clonal al sistemului de hematopoieza, fiind rezultat al transformarii maligne a celulei stem pluripotente, cu mentinerea diferentierii pe toate liniile celulare. LMC constituie o patologie oncologica relativ frecvent întâlnita în structura morbiditatii prin hemoblastoze, constituind 15 – 20% din toate leucemiile la adulti si fiind una dintre cele grave si invalidizante maladii umane (1,3,10,12). Patologia se caracterizeaza în special prin multiplicarea necontrolata a celulelor seriei mieloide, cu cresterea masei granulocitare totale si a celei circulante. Translocatia t (9; 22), sau cromozomul Philadelphia se evidentiaza în 100% din celulele medulare în diviziune, constituie markerul

citogenetic al bolii si contribuie la diagnostic si evaluarea rezultatelor tratamentului (1,2,3,4,5,6,11,12). Identificarea genei de fuziune BCR/ABL si a proteinei himerice p210 cu activitatea tirozin-kinazica contureaza LMC la nivel molecular (1,3,12). Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie si transplant medular alogenic (1,2,3,4,10,11,12). Imatinib Mesilat sau Glivec® este inhibitor al tirozinkinazei, produse de gena himerica BCR-ABL situata pe cromozomul 22 si se considera ca „terapia în tinta” (5). Imatinib Mesilat se aplica cu succes în toate fazele LMC, cel mai înalt raspuns clinico-hematologic si citogenetic fiind atins în faza cronica a patologiei. Totodata cercetarile demonstrative privitor la eficacitatea nemijlocita si inofensivitatea medicatiei cu Glivec® sunt reflectate în literatura periodica pe specialitate insuficient, majoritatea din aceste fiind bazate pe numarul neînsemnat de cazuri. Nu este relatata dinamica clinico-hematologica pe fond de terapie cu Imatinib Mesilat în raport cu chimioterapie conventionala. Nu s-au elaborat definitiv principiile de dozare a medicamentului în functie de eficacitatea si durata chimioterapiei anterioare si de datele examenarilor citogenetice si moleculare ale maduvei osoase. Se întreprind studiile clinice pentru evaluarea raspunsului la doze înalte de Imatinib Mesilat (2). Cele expuse au servit ca argumente întemeiate pentru realizarea studiilor în domeniul diagnosticului si tratamentului cu Glivec® al LMC.

Obiectivele cercetării

Studierea rezultatelor nemijlocite si efectelor secundare ale medicatiei cu Imatinib Mesilat în LMC.

Material și metode de cercetare

În studiul au fost înclusi 43 bolnavi (barbati – 22, femei – 21) în vârsta cuprinsa între 15 – 61 ani (media de vârsta – 41,8 ani), cu diferite faze ale LMC, care s-au aflat sub supravegherea Centrului Hematologic al Institutului Oncologic din Moldova în perioada anilor 2007 – 2009. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu Clasificarea Internationala a Neoplazmelor Mieloide propusa de O.M.S. în anul 2001 (9). Stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 30 (69,8%) cazuri, stadiul de accelerare – în 6 (13,9%) si cel acut (criza blastica) – în 7 (16,3%). Pacientii au fost calificati si aprobati pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) dupa efectuarea examenarilor citogenetice si moleculare ale maduvei osoase (7,8). Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20 – 100%, fiind în majoritatea absoluta de cazuri (74,7%) în peste 75% de elemente celulare ale maduvei osoase. Gena himerica BCR-ABL p210 s-a detectat în celulele medulare la toti bolnavii, la 3 (6,9%) din ei fiind determinata si gena BCR-ABL p190. În cadrul GIPAP pacientii au urmat medicatie cu Imatinib Mesilat (7,8). Doza medicamentului a fost selectata în functie de stadiul clinico-hematologic evolutiv al bolii, constituind 400 mg în faza cronica, 600 mg în faza de accelerare si 800 mg în criza blastica (4,5,6,7,11,12). Medicatie de start cu Imatinib Mesilat au primit 7 (16,2%) pacienti primari. În 36 (83,8%) cazuri Imatinib Mesilat a fost administrat în lipsa raspunsului clinico-hematologic complet sau a celui citogenetic la chimioterapie conventionala si la recidiva procesului leucemic. În scopul monitorizarii raspunsului citogenetic la pacienti peste 6 – 8 luni de tratament se efectua examinarea repetata a celulelor medulare la Ph-cromozom si gena BCR-ABL p210 (4,6,10,12).

Rezultate obținute și discuții

Simptomele clinice si aspectele hematologice ale bolii au fost determinate de faza LMC si raspunsul la tratament anterior în cazurile secundare. Totodata semnele care au condus la depistarea patologiei s-au datorat splenomegaliei si modificarilor specifice la examenul sângelui periferic. În grupul pacientilor înrolati în GIPAP perioada de la stabilirea diagnosticului de LMC pâna la începutul medicatiei cu Imatinib Mesilat a oscilat între 1 – 59 luni (media – 24,7 luni). La 5 (11,6%) bolnavi LMC s-a diagnosticat incidental în timpul

examenului clinico-hematologic profilactic sau adresarii la medic din cauza complicatiilor infectioase sub forma de pneumonie acuta. Dimensiunile splinei au variat de la palparea polului lienal inferior la nivelul rebordului costal stâng pîna la crista iliaca. În 2 cazuri splenomegalia s-a evidentiat numai la examenul cu ultrasunete al organelor cavitatii abdominale. Splina la palpare a fost putin dolora, cu suprafata neteda si consistenta dur-elastica. La 14 (32,6%) bolnavi s-a depistat si hepatomegalia, marginea inferioara a ficatului fiind palpabila cu 0,5 – 5 cm de sub rebordul costal drept.

În hemograma numarul de leucocite a variat între 12,2 – 315,0 x 10⁹/l, de trombocite – 180,0 – 2340,0 x 10⁹/l. În aspiratele medulare seria granulocitara a fost cuprinsa între 34,0 – 86,4%, celulele blastice – 1 – 69%.

Raspunsul clinico-hematologic complet a fost obtinut în faza cronica tardiva si accelerata la 39 (90,6%) pacienti peste 1 – 2 luni de terapie cu Imatinib Mesilat. Micsorarea splenomegaliei, scaderea leucocitozei si trombocitozei s-a dovedit mai rapida în raport cu chimioterapia anterioara cu Busulfan, atingînd 50% din valorile dimensionale initiale în perioada de 7 – 10 zile. În cazurile de medicatie cu Glivec® tendinta spre atingerea precoce a remisiunii complete a fost observata în faza cronica a LMC, cu perioada scurta de la debutul maladiei pîna la confirmarea diagnosticului, cu leucocitoza si trombocitoza moderate. Într-un caz cu criza blastica de tip limfoblastic cu remisiunea clinico-hematologica completa si raspunsul citogenetic minor dupa polichimioterapie pe fond de Imatinib Mesilat s-a obtinut raspunsul citogenetic si molecular complet. La 1 (2,5%) bolnav cu criza blastica de tip monoblastic s-a constatat remisiunea clinico-hematologica partiala. Numai în 3 (6,9%) cazuri de criza blastica a LMC nu s-a obtinut raspunsul clinico-hematologic la tratament. La bolnavii cu remisiunea clinico-hematologica completa analiza citogenetica repetata a maduvei osoase, efectuata peste 6 – 8 luni de medicatie cu Glivec®, a demonstrat scaderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pîna la 20 – 35%, ce indica obtinerea remisiunii citogenetice majore. În 3 (6,9%) cazuri peste 12 luni de tratament s-a constatat eradicarea completa a clonei celulare medulare purtatoare de Ph-cromozom. S-a ameliorat semnificativ calitatea vietii pacientilor, ce a permis continuarea activitatii profesionale la cei plasati în cîmpul muncii. De mentionat, ca la bolnavii tratati cu chimioterapie conventionala pîna la medicatie cu Glivec® s-a obtinut raspunsul citogenetic minimal, ce s-a confirmat prin examinarea citogenetica a maduvei osoase în procesul încluderii lor în GIPAP.

Efectele secundare uzual înregistrate au fost mialgiile, xerostomia, pruritul cutanat, angioedemul, greturile, dispepsia, abdominalgiile, neutropenia si trombocitopenia, aparute în diferite combinatii la 15 (34,9%) bolnavi. În general aceste efecte secundare s-au dovedit a fi nepronuntate sau moderate în intensitate si tranzitorii. Totodata la 5 (11,6%) pacienti, supusi anterior monochimioterapiei cu Busulfan, s-au dezvoltat neutropenia si trombocitopenia profunda, care s-a prelungit 3 – 5 luni, ce a servit ca indicatie pentru suspendarea temporara a tratamentului cu Glivec® si efectuarea transfuziilor de concentrat eritrocitar deplasmatic si concentrat trombocitar la aparitia respectiv a sindromului anemic marcant si hemoragic. La restabilirea indicilor hemogramei a fost reluat tratamentul cu Imatinib Mesilat în doza de 300 mg/zi, cu ajustarea ulterioara a dozei la stadiul LMC în lipsa citopeniilor profunde. Un pacient, care a evoluat cu hematotoxicitate de gradul 4 pe fond de terapie cu Glivec® nemonitorizata adecvat la domiciliu, a decedat din cauza complicatiilor infectioase si hemoragice. De subliniat, ca la bolnavii, tratati cu Glivec® în calitate de prima optiune curativa, hematotoxicitatea de gradul 3 – 4 nu s-a înregistrat.

Concluzii

Medicamentul Imatinib Mesilat constituie optiune terapeutica de prima linie în faza cronica si de accelerare a LMC, fiind net superioara în raport cu chimioterapie conventionala prin posibilitatea atingerii raspunsului clinico-hematologic complet rapid si a raspunsului citogenetic complet. Incidenta scazuta de efecte secundare atesta tolerabilitatea satisfacatoare a medicamentului, ce permite administrarea lui atît în conditii de stationar cît si de ambulator.

Pacientii cu LMC, supusi initial medicatiei cu Busulfan, necesita monitorizare mai frecventa (1 – 2 ori în saptamîna) a indicilor hematologici pentru depistarea precoce a pancitopeniei si preîntîmpinarea dezvoltarii hematotoxicitatii de gradul 3 – 4 prin ajustarea dozei de Imatinib Mesilat.

Bibliografie

1. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., *Leucemia mieloidă cronică*. In: Colita D., “Medicina Interna. Hematologie. Partea a II-a”. Bucuresti: Editura medicala, 1999: 48 – 68.
2. 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.
3. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., “Hematologie”. Chisinau: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
4. 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.
5. 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.
6. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
7. Musteata 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.
8. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
9. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002; 100: 2292 – 2302.
10. Williams M.E., Kahn M.J., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 199.
11. Î añëÿê Ç.Ă., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Ãàéäóêî âà Ñ.Î . “Ãâî àòî êî ãîà òà òðáîí ñò óçîî êî ãîà”. Êèÿ: ÃĬ Ö «Òðè êððàî êè», 2001: 239 – 251.
12. Òððèèí à Á.Ă., *Хронический миелолейкоз*. In: Âî ðî áü, â À.È. Ðóêîî âî ãñòâî î î ãâî àòî êî ãèè. Ì î ñèââ: Í ùð äèàî ää, 2003: 251 – 264.

CARACTERISTICA CLINICO-HEMATOLOGICĂ ŞI REZULTATELE TRATAMENTULUI LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARE ÎN FUNCŢIE DE VÂRSTĂ

Valentina Gladâş, Ion Corcimaru, Maria Robu, Iurie Chelea, Irina Mocanu
Catedra Hematologie si Oncologie a USMF „N.Testemitanu”, Institutul Oncologic

Summary

The clinico-hematological features and results of treatment of acute promyelocytic leukemia have been studied in 62 patients according to age (up to 50 years and over 50 years old). No peculiarities of clinical evolution have been noted in the mentioned groups according to age.