



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ LA ADULT

**Protocol Clinic Național
(ediția IV)**

PCN - 66

Chișinău 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 22.12.2025, proces verbal nr. 4
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1224 din 26.12.2025 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Leucemia mieloidă cronică la adult”, ediția III**

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
SUMARUL RECOMANDĂRIILOR.....	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Leucemia mieloidă cronică la adult	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): C92.1	5
A.3. Utilizatorii:	5
A.4. Obiectivele protocolului:	5
A.5. Elaborat	5
A.6. Actualizat: 2025	5
A.7., Data următoarei revizuirii: 2030	5
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la reactualizarea protocolului	5
A.9. Definițiile folosite în document.....	6
A.9. Informația epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	10
(oncolog – niveluri raional și municipal / hematolog – nivel municipal)	10
B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	13
(hematolog – nivel republican – centrele consultativ-diagnostice).....	13
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată	16
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	22
C 1.1. Algoritmul diagnostic în leucemia mieloidă cronică.....	22
C.1.2. Algoritmul de tratament al LMC	23
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR.....	23
C.2.1. Clasificarea	24
C.2.2. Profilaxia (primară, secundară, terțiară – la necesitate)	25
C.2.2.1. Factorii de risc	25
C.2.2.2. Scorul de risc	25
C.2.2.3. Definițiile răspunsului la tratament	26
C.2.2.4. Profilaxia	26
C.2.2.4.1. Profilaxia primară	26
C.2.2.4.2. Profilaxia secundară	26
C.2.2.5. Screening-ul selectiv.....	26
C.2.3. Conduita pacientului cu LMC	27
C.2.3.1. Anamneza	27
C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)	28
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice	28
C.2.7.4. Diagnosticul diferențiat	30
C.2.7.5. Criteriile de spitalizare.....	31
C.2.7.6. Tratamentul.....	31
C.2.7.7. Evoluția și prognosticul	33
C.2.7.8. Supravegherea pacienților	33
C.2.8. Stările de urgență	34
C.2.9. Complicațiile	34

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL.....	35
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	35
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	35
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, secții de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, private	36
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată.....	38
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	40
ANEXE	42
Anexa 1. Ghidul pacientului cu leucemie mieloidă cronică.....	42
Anexa 2. Recomandările de implementare în conduita pacienților cu leucemia mieloidă cronică.....	46

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AGS	analiză generală a sânge
ABS	analiză biochimică a sângelui
ALT	alaninaminotransferază
AMP	Asistența medicală primară
AMS	Asistența medicală spitalicească
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator
AST	aspartataminotransferază
FISH	hibridizare <i>in situ</i> fluorescentă (<i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
G-CSF	factorul stimulator al coloniilor granulocitare (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
IFN α-2b	Interferonum alfa-2b
ITK	inhibitorii tirozin-kinazei
LDH	lactatdehidrogenază
LMC	leucemie mieloidă cronică
MChT	monochimioterapie
MO	măduvă osoasă
PChT	polichimioterapie
ITK	inhibitorii tirozin-kinazei
RT-PCR	Reacție de polimerizare în lanț cu transcriere inversă (<i>Reverse transcription-polymerase chain reaction</i>)
TTPA	timp de tromboplastină parțial activat

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune la diagnosticul de leucemia mieloidă cronică
- (acuzele, istoricul dezvoltării simptomelor clinice și evoluția lor, examenul fizic).
- Investigațiile paraclinice pentru confirmarea diagnosticului.
- Determinarea formei clinice de leucemia mieloidă cronică.
- Tratamentul maladiei în funcție de faza clinico-hematologică și complicații prezente.
- Determinarea complicațiilor și transformărilor leucemiei mieloide cronice.
- Protocolul Clinic Național a fost actualizat. Au fost incluse metodele noi contemporane în
- diagnosticul și tratamentul pacienților cu leucemia mieloidă cronică.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat și actualizat de grupul multidisciplinar de lucru, constituit din specialiștii Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Oncologic, reprezentând o redacție nouă a protocolului alcătuit în anul 2009 (actualizat în anul 2019) în colaborare cu programul preliminar pe Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind leucemia mieloidă cronică la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Leucemia mieloidă cronică la adult

Exemple de diagnostic clinic:

1. Leucemia mieloidă cronică, faza cronică precoce, scor Sokal – risc scăzut.
2. Leucemia mieloidă cronică, faza cronică tardivă, scor Sokal – risc intermediar,
3. Leucemia mieloidă cronică, faza de accelerare, scor Sokal – risc înalt.
4. Leucemia mieloidă cronică, faza acută – criza mieloblastică.

A.2. Codul bolii (CIM 10): C92.1

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistent/ă medical/ă de familie).
- Prestatorii serviciilor de AMSA (centrele consultative raionale, asociațiile medicale teritoriale (medici hematologi, oncologi, interniști)
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, secțiile de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, medicii anatomopatologi, medicii în laborator)
- Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate (medicii hematologi, oncologi, imagiști, anatomopatologi, medicii de laborator, etc.).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A descrește rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC care sunt supuși acțiunii agenților chimici, farmacologici, iradierii ionizante în doze inacceptabile.
2. A perfecționa managementul diagnostic al pacienților cu LMC.
3. A perfecționa tratamentul de inducere și de menținere a LMC.
4. A majora rata răspunsurilor hematologice, citogenetice și moleculare complete și de lungă durată, cu creșterea supraviețuirii și calității vieții la pacienții cu LMC.
5. A reduce rata recidivelor/progresării LMC prin efectuarea tratamentului de menținere (chimioterapie de țintă, imunoterapie, polichimioterapie).
6. A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu LMC.

A.5. Elaborat: 2009

A.6. Actualizat: 2025

A.7. Data următoarei revizuirii: 2030

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la reactualizarea protocolului

Prenume, nume	Funcția, instituția
Vasile Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist în managementul sanitar, Departamentul de Hematologie, IMSP Institutul Oncologic
Maria Robu	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentina Stratan	dr. șt. biol., conf. cercet., șefă Laborator imunologie și genetică moleculară, IMSP Institutul Oncologic
Cristina Popa	doctorandă, USMF „Nicolae Testemițanu”, cercet. șt., IMSP Institutul Oncologic
Larisa Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Irina Cebanu	medic hematolog, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Victor Eftodii	dr. hab. șt. med., prof. univ., IMSP Institutul Oncologic
Dumitru Sofroni	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Catedră Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Disciplina de hematologie USMF „Nicolae Testemițanu”	Sanda Buruiană , dr. șt. med., conf. univ., șef Disciplină
Comisia științifico-metodică de profil Medicină internă USMF „Nicolae Testemițanu”	Livi Grib , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, catedră
Comisia de specialitate farmacologie clinică. Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Iuliana Albu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Centrul Național de Transfuzie a Sângelui	Silvia Roșca , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A.9. Definițiile folosite în document

Leucemia mieloidă cronică (LMC) – neoplazie clonală mieloproliferativă, care rezultă din transformarea malignă prin mutație la nivelul celulei stem pluripotente, cu menținerea capacității de diferențiere a tuturor liniilor celulare, în special a liniei granulocitare. Patologia este caracterizată prin proliferarea necontrolată a celulelor mieloide, ceea ce condiționează 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 se află la baza definirii maladiei și a stabilirii diagnosticului. Translocația t(9;22) sau cromozomul Philadelphia se găsește în 100% din celulele medulare în diviziune, servește ca markerul citogenetic al bolii și contribuie la diagnosticare și la evaluarea rezultatelor tratamentului. Identificarea genei de fuziune BCR-ABL și a transcriptelor proteinei himerice p210 și p190 cu activitatea tirozin-kinazică conturează LMC la nivel molecular. Până la de tratament se face calculul scorului de risc la diagnostic. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie și alotransplant de celule stem hematopoietice.

Gena de fuziune BCR-ABL – gena hibridă, himerică, care se formează în rezultatul fuziunii diferitor segmente ale genelor ABL (cromozomul 9) și BCR (cromozomul 22).

Obligatoriu – poartă un caracter indispensabil, are puterea de a obliga.

Recomandabil – nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.9. Informația epidemiologică

LMC prezintă o patologie oncologică relativ frecvent înregistrată în structura morbidității prin hemopatii maligne, constituind 14 – 15% din ansamblul întreg al leucemiilor și 20% din totalitatea leucemiilor la adulți și fiind una dintre cele mai severe și invalidizante maladii umane. Incidența LMC în Europa și în America de Nord constituie 1–2 cazuri la 100 000 de adulți per an [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 17, 18, 20]. Numărul total de pacienți diagnosticați cu LMC a crescut anual cu 2% în perioada anilor 2007-2016, iar numărul total de decese s-a redus anual cu 1% în perioada anilor 2008-2017 [6, 17, 18, 20]. Indicele supraviețuirii peste 5 ani s-a majorat de la 22% în mijlocul anilor 70 până la 90% curent la pacienții care urmează neconținut target-chimioterapie cu ITK de generația 1 [6, 17, 20]. În Republica Moldova morbiditatea de LMC se cifrează la 0,8-0,9 cazuri la 100 000 de populație [7, 8]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate.

Morbiditatea de LMC crește cu vârsta. În funcție de vârstă, incidența maximă este cuprinsă între 45–55 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. LMC se atestă rar la persoanele sub 18 ani și este excepțională la copiii 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 [2, 3, 7, 12, 14, 16, 20].

Cauza LMC nu este complet elucidată. 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 din Nagasaki, după explozia bombei atomice [2, 3, 12, 16, 20]. Se comunică despre impactul expunerii îndelungate la razele solare directe și acțiunii solvenților organici în patogenia acestei leucemii [3, 7, 8, 14, 20].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară C.2.2.1 C.2.2.4.1	Evitarea expunerii la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă sau iradierea solară directă sau de lungă durată (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Standard/Obligatori (C/D): - Informarea personalului de lucru expus acțiunii factorilor chimici nocivi, iradierii ionizante despre necesitatea protejării. - Informarea pacienților supuși radioterapiei despre necesitatea protejării contra efectelor secundare ale iradierii ionizante (<i>casele 2, 3 și 6</i>).
1.2. Profilaxia secundară C.2.2.4.2	După finalizarea chimio- sau/și imunoterapiei de bază și după obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, citogenetic complet și molecular complet/profund, se recurge la terapie de menținere cu Hydroxycarbamidum, Imatinibum, Nilotinibum*, Dasatinibum*, Bosutinibum*, Ponatinibum* sau Asciminibum* (în cazurile de rezistență la ITK de alte generații). Sunt contraindicate expunerile la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă și la cea solară.	Standard/Obligatori (C/D): - Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la iradierea ionizantă excesivă și la cea solară. - Supravegherea pacienților cu LMC care fac terapia de menținere cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic sau peste o zi, Imatinibum – 400–800 mg/zi sau Nilotinibum* – 600–800 mg/zi sau Dasatinibum* – 100–140 mg/zi sau Bosutinibum* – 400–500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la ITK de alte generații) (<i>caseta 7</i>).
1.3. Screening-ul selectiv C.2.2.5	<i>Examenul clinic</i> al abdomenului facilitează depistarea splenomegaliei. <i>AGS</i> permite să evidențiem precoce leucocitoza, devierea leucogramei în stânga [2, 5, 7, 8, 11, 16].	Standard/Obligatori (C/D): Determinarea în grupurile de risc ale populației a AGS, cu trombocite și cu reticulocite (<i>caseta 8</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LMC C.2.3.1-C.2.5.4	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LMC la persoanele cu splenomegalie, cu simptome ale sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase (faza acută a LMC).	Standard/Obligatori (D): - Anamneza (<i>casele 11, 12</i>). - Examenul fizic (<i>caseta 13</i>).

Algoritmul C.1.1	Din toate leucemiile <i>splenomegalia izolată de durată</i> este caracteristică pentru faza cronică a LMC, <i>sindroamele anemic, hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru faza acută a LMC și pentru leucemiile acute [2, 7, 12, 14, 16, 17]. <i>AGS</i> permite determinarea anemiei normochrome și normocitare, a leucocitozei, a devierii leucogramei în stânga până la celule blastice. <i>ABS</i> permite determinarea nivelului crescut de lactatdehidrogenază. <i>Examenul ultrasonografic al abdomenului</i> facilitează depistarea splenomegaliei incipiente.	- Investigațiile paraclinice (<i>caseta 14</i>). ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite. ✓ ABS cu lactatdehidrogenaza. ✓ Examenul ultrasonografic al abdomenului. - Diagnosticul diferențial (<i>casetele 16, 17</i>).
2.2. Luarea deciziei – consultul medicului specialist și/sau spitalizare		Standard/Obligativ (D): - Recomandarea consultului la medicul hematolog a tuturor pacienților cu suspiciune la diagnosticul de LMC. - Aprecierea necesității de spitalizare în staționarul specializat de hematologie (<i>caseta 18</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.7.6 Algoritmul C.1.2	Tratamentul se efectuează în funcție de faza clinico-evolutivă a LMC după consultația și recomandările specialistului hematolog în condițiile de ambulatoriu (Centrele Consultativ-Diagnostice) sau în secțiile specializate de hematologie. Tratamentul LMC, în fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi aplicat în condițiile de ambulatoriu sau în staționarul de zi, în faza de accelerare, asociată de complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) sau în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 6, 8, 10, 11, 14, 16].	Standard/Obligativ (D): Tratamentul se efectuează după consultul și recomandările medicului hematolog. Tratamentul LMC în faza de accelerare și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie (<i>caseta 19</i>).
4. Supravegherea C.2.5.8	Se va petrece în colaborare cu medicul hematolog. Scopul supravegherii este monitorizarea	Standard/Obligativ (D):

	tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Se va realiza în comun cu medicul hematolog odată în 1-2 luni (după caz). După obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, citogenetic complet și a răspunsului molecular complet/profund, AGS se va efectua în perioada terapiei de menținere, la fiecare 2–4 săptămâni în funcție de stabilitatea indicilor hematologici (<i>caseta 20</i>).
--	---	---

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic oncolog – niveluri raional și municipal / hematolog – nivel municipal)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia C.2.3		
1.1. Profilaxia primară C.2.3.1	Evitarea expunerii la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Standard/Obligatori (D): Efectuarea controlului profilactic la persoanele expuse factorilor de risc 1-2 ori per an în colaborare cu alți specialiști (<i>caseta 8</i>).
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2	După finalizarea chimio- sau / și a imunoterapiei de bază și după obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, citogenetic complet și molecular complet/profund, se recurge la terapia de menținere cu Hydroxycarbamidum, Imatinibum, Nilotinibum*, Bosutinibum*, Ponatinibum* sau Asciminibum* (în cazurile de rezistență la ITK de alte generații) sau cu IFN α -2b. Sunt contraindicate expunerile la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară. Tratamentul de menținere se va administra la indicația hematologului.	Standard/Obligatori (D): - Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară. - Administrarea de durată a terapiei de menținere cu Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi în faza cronică a LMC (<i>caseta 7</i>). - Administrarea PChT de menținere cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi în faza de accelerare a LMC. - Administrarea terapiei de menținere cu Interferonum alfa-2b 5 000 000 UI/m² zilnic. - MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi, Nilotinibum* – 600–800 mg/zi, Dasatinibum* – 100–140 mg/zi, Bosutinibum* – 400–500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi în funcție de faza LMC

		sau răspunsul anterior la tratamente (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).
1.3. Screening-ul selectiv C.2.4	Supravegherea persoanelor din grupul de risc permite depistarea precoce a LMC. <i>Examenele clinic și ultrasonografic</i> ale abdomenului facilitează depistarea precoce a splenomegaliei. <i>AGS</i> permite să evidențiem precoce leucocitoză, devierea formulei leucocitare în stânga [3, 5, 7, 8, 11, 14, 16].	Standard/Obligativ (D): • Determinarea în grupurile de risc ale populației: ✓ <i>AGS</i> cu trombocite și cu reticulocite (<i>caseta 8</i>) ✓ Ultrasonografia abdominală.
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LMC C.2.5.1-C.2.5.4 Algoritmul C.1.1	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LMC la persoanele cu splenomegalie, simptome ale sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase. Dintre toate leucemiile, <i>splenomegalia izolată de durată</i> este caracteristică pentru faza cronică a LMC, <i>sindroamele anemic, hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru faza acută a LMC și pentru leucemiile acute. <i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și celei normocitare, leucocitozei, devierii formulei leucocitare în stânga până la celule blastice. <i>ABS</i> permite determinarea nivelului crescut al LDH. Grad A, Nivel Ia și Ib. <i>Examenul ultrasonografic al abdomenului</i> facilitează depistarea splenomegaliei incipiente. <i>Puncția MO cu examenele citologic și citochimic ale aspiratului medular</i> permite a detecta creșterea celularității din contul seriei celulare granulocitare. În faza de accelerare și în cea acută ale LMC <i>examenul citologic și citochimic ale MO</i> determină procentajul majorat și tipul de celule blastice (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Standard/Obligativ (D): • <i>Anamneza (casele 11, 12).</i> • <i>Examenul fizic (caseta 13).</i> • <i>Investigațiile paraclinice (caseta 14).</i> ✓ <i>AGS</i> cu trombocite și cu reticulocite. ✓ <i>ABS</i> cu determinarea LDH. ✓ <i>Puncția MO</i> cu examenele citologic și citochimic, în special, în fazele de accelerare și acută (hematolog). • <i>Diagnosticul diferențial (casele 16, 17).</i> Recomandabil: • <i>Investigațiile suplimentare speciale (indicate de medicul hematolog) (caseta 15).</i>

2.2. Luarea deciziei versus consultului medicului specialist		• La suspectarea diagnosticului de LMC obligatoriu se va indica consultul medicului hematolog. • Consultul altor medici specialiști, la necesitate.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.5.6 <i>Algoritmul C.1.2</i>	Tratamentul LMC, fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau de staționar de zi (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Standard/Obligatori (D): • Faza cronică precoce: MChT de durată cu Hydroxycarbamidum – 1-1,5 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum* – 600 mg/zi (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza cronică tardivă: MChT cu Hydroxycarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum* – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie) (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum 50 – 100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 2 g/zi <i>sau</i> MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum* – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 100–140 mg/zi, Bosutinibum* – 400-500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la ITK de alte generații; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). • Tratamentul hemostatic (până la suprimarea sindromului hemoragic). • Medicația cu antiagregante și cu anticoagulate (în cazurile de hiperleucocitoză și de trombocitoză). • Tratamentele antibacterian și antimicotic (pacienții cu complicații infecțioase) (<i>caseta 19</i>).
4. Supravegherea C.2.5.8	Se va face în colaborare cu medicul de familie.	Standard/Obligatori (D): La obținerea remisiunii clinico-hematologice complete și citogenetice majore AGS se va efectua în perioada

		terapii de întreținere, la fiecare 2–4 săptămâni în funcție de stabilitatea indicilor hematologici (<i>caseta 20</i>).
--	--	--

**B.3. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
(medic hematolog – nivel republican – centrele consultativ-diagnostice)**

Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia C.2.2.4		
1.1. Profilaxia primară C.2.2.4.1	Evitarea expunerii la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă (Grad A, Nivel Ia și Ib).	Standard/Obligatori (C/D): Efectuarea controalelor profilactice la persoanele expuse factorilor de risc 1-2 ori per an în colaborare cu alți medici specialiști (<i>caseta 8</i>).
1.2. Profilaxia secundară C.2.2.4.2	După finalizarea chimio- sau / și a imunoterapiei de bază și după obținerea răspunsului clinico-hematologic complet și citogenetic complet, răspunsului molecular complet/profund se recurge la terapia de menținere cu Hydroxycarbamidum, Imatinibum, Nilotinibum*, Dasatinibum*, Bosutinibum*, Ponatinibum*, Asciminibum* sau cu <i>IFN α-2b</i> . Sunt contraindicate expunerile la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară. Tratamentul de menținere se va administra la indicația hematologului.	Standard/Obligatori (D): • Informarea pacienților despre necesitatea suspendării expunerii la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă sau la cea solară. • Administrarea de durată a terapiei de menținere cu Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi în faza cronică a LMC (<i>caseta 7</i>). • Administrarea PChT de menținere cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 0,5–1 g zilnic sau peste o zi în faza de accelerare a LMC. • Administrarea terapiei de menținere: cu Interferonum alfa-2b 5 000 000 UI/m² zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi, Nilotinibum* – 600–800 mg/zi, Dasatinibum* – 100–140 mg/zi, Bosutinibum* – 400–500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* (în cazurile de rezistență la ITK de alte generații) – 80 mg/zi în funcție de faza LMC sau răspunsul anterior la tratamente (terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului).

1.3. Screening-ul selectiv C.2.2.5	Supravegherea persoanelor din grupul de risc permite depistarea precoce a LMC. Examenul clinic și ultrasonografic ale abdomenului facilitează depistarea precoce a splenomegaliei. AGS permite să evidențiem precoce leucocitoză, devierea leucogramei în stânga [3, 5, 7, 8, 11, 14, 16].	Standard/Obligativ (C/D): • Determinarea în populația a grupului de risc: ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite (caseta 8). ✓ Ultrasonografia abdominală.
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LMC C.2.5.1-C.2.5.4 Algoritm C.1.1	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LMC la persoanele cu splenomegalie, simptome ale sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase. Dintre toate leucemiile, <i>splenomegalia izolată de durată</i> este caracteristică pentru faza cronică a LMC, <i>sindroamele anemic, hemoragic și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru faza acută a LMC și pentru leucemiile acute. <i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și celei normocitare, leucocitozei, devierii formulei leucocitare în stânga până la celule blastice. <i>ABS</i> permite determinarea nivelului crescut de LDH. <i>Examenul ultrasonografic al abdomenului</i> facilitează depistarea splenomegaliei incipiente. <i>Puncția MO cu examenele citologic și citochimic ale aspiratului medular</i> permit de a detecta creșterea celularității din contul seriei celulare granulocitare. În faza de accelerare și în cea acută ale LMC, <i>examenele citologic și citochimic ale MO</i> permit aprecierea procentajului și a orientării liniei de diferențiere a celulelor blastice, iar <i>examenul imunofenotipic al sângelui venos și al aspiratului medular</i> permite confirmarea liniei celulare și caracterizarea detaliată a profilului imunofenotipic. <i>ABS</i> permite determinarea nivelului crescut de	Standard/Obligativ (D): • Anamneza (casele 11,12). • Examenul fizic (caseta 13). • Investigațiile paraclinice (caseta 14). ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite. ✓ ABS cu determinarea LDH. ✓ Puncția MO cu examenele citologic și citochimic, în special, în fazele de accelerare și acută (hematolog). ✓ Examinările citogenetice și moleculare ale sângelui periferic și MO. • Diagnosticul diferențial (casele 16, 17). Recomandabil: • Investigațiile suplimentare speciale (indicate de medicul hematolog) (caseta 15).

	<i>Examenul citogenetic al aspiratului medular (FISH, cariotipare), RT-PCR a sângelui venos/aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcripturilor himerice (produșilor acestora: p210 (transcriptii <i>b2a2/ b3a2</i>), p190 (transcriptii <i>e1a2</i>), p230 (transcriptii <i>e19a2</i>)), mutațiilor genei de fuziune BCR/ABL, în special <i>mutația de rezistență T315I</i>) [1, 5, 6, 12,16, 19, 21, 22]. Grad A, Nivel Ia și Ib.</i>	
2.2. Luarea deciziei versus consultului medicului specialist și/sau spitalizare		• La suspectarea diagnosticului de LMC obligatoriu se va indica consultația hematologului. • Consultul altor medici specialiști, la necesitate. • Necesitatea de spitalizare va fi determinat de către hematolog în funcție de faza LMC, de prezența complicațiilor, de opțiunile curative existente (<i>caseta 14</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C.2.5.6 Algoritmul C.1.2	Tratamentul LMC, fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu sau de staționar de zi. Tratamentul LMC, faza de accelerare, cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în cea acută, se efectuează în secțiile specializate de hematologie. În scopul profilaxiei sau al suprimării complicațiilor LMC (hemoragice, infecțioase, trombotice în cazurile de hiperleucocitoză și de trombocitoză, infarct splenic) până la spitalizare respectivă, pot fi administrate remediile hemostatice, angioprotectoare, antiagregante, anticoagulante, antiinflamatoare	Standard/Obligatori (D): • Faza cronică precoce: MChT cu Hydroxycarbamidum – 1-1,5 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum* – 600 mg/zi sau Dasatinibum* – 100 mg/zi, sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza cronică tardivă: MChT cu Hydroxycarbamidum – 2-4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum* – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate

	nesteroidiene și antibiotice [1, 2, 3, 5, 6, 10, 12,16, 20].	de tratament de 1-ma sau a doua linie), Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 400-500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapie de durată). Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum 50 – 100 mg/zi + Hydroxycarbamidum 2 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum* – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* sau Dasatinibum*; terapie de durată) sau (în cazurile de rezistență la ITK de alte generații; terapie de durată). • Tratatamentul hemostatic (până la suprimarea sindromului hemoragic). • Medicația cu antiagregante și cu anticoagulate (în cazurile de hiperleucocitoză și de trombocitoză). • Tratamentele antibacterian și antimicotic (pacienții cu complicații infecțioase) (<i>caseta 15</i>).
4. Supravegherea C.2.5.8	Se va face în colaborare cu medicul de familie.	Standard/Obligatoriu (D): După obținerea răspunsului clinico-hematologic complet și citogenetic complet, răspunsului molecular complet/profund AGS se va efectua în perioada terapiei de menținere, la fiecare 2–4 săptămâni în funcție de stabilitatea indicilor hematologici (<i>caseta 20</i>).

B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea C.2.7.6		Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general nivelurile (raional, municipal):

		- Pacienții în stare severă, care necesită investigații în plan de determinare a genezei splenomegaliei, a leucocitozei, a anemiei; precum și asistență medicală pentru stoparea sau diminuarea complicațiilor hemoragice, infecțioase sau trombotice Criteriile de spitalizare în secțiile hematologice (nivel republican): - Cazurile cu faza cronică a LMC, cu complicații hemoragice, infecțioase sau trombotice; toate cazurile cu fazele de accelerare și acută ale LMC, inițial suspectată la niveluri raional, municipal (<i>caseta 18</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LMC C.2.5.1-C.2.5.4 Algoritm C.1.1	<i>Depistarea precoce a LMC</i> permite inițierea tratamentului, în faza cronică sau inițială, ceea ce determină un răspuns clinico-hematologic complet și citogenetic major rapid și contribuie la prevenirea sau în diminuarea complicațiilor trombotice, hemoragice sau infecțioase, la reabilitarea fizică completă și accelerată a pacientului. <i>Splenomegalia, leucocitoza cu devierea formulei leucocitare în stînga, asocierea eozinofilobazofilică, anemia normocromă și cea normocitară în AGS, creșterea LDH în ABS, celularitatea medulară crescută din contul seriei granulocitare în aspiratul MO</i> permit să evidențiem precoce LMC [2, 3, 4, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16]. <i>Examenul citogenetic al aspiratului medular (FISH/cariotipare), RT-PCR a sînge sîngelui venos/aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale</i> constituie metode definitive de confirmare a	Standard/Obligatoriu (D): - Anamneza (<i>casetele 11,12</i>). - Examenul fizic (<i>caseta 13</i>). - Investigațiile paraclinice (<i>caseta 14</i>): ✓ Pentru confirmarea LMC. - Diagnosticul diferențial (<i>casetele 16, 17</i>). Recomandabil: - Investigațiile recomandabile. - Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (<i>caseta 15</i>). - Consultul altor medici specialiști, la necesitate.

	diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcripturilor p210 , p190 , p230 ale genei de fuziune BCR-ABL (transcripții <i>b2a2/ b3a2</i> , <i>e1a2, e19a2</i>) și mutațiile genei de fuziune BCR/ABL, în special mutația de rezistență <i>T315I</i> [1, 5, 6, 12, 16, 19, 21, 22]. Grad A, Nivel Ia și Ib.	
3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul medicamentos C.2.7.6 Algoritmul C.1.2	Tratatamentul de bază al LMC este cel patogenetic și include următoarele etape: reducerea proliferării celulelor mieleide, normalizarea dimensiunilor splinei, obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, răspunsului citogenetic complet, răspunsului molecular profund sau complet, prevenirea recidivelor LMC, reabilitarea fizică a bolnavilor, reîncadrarea lor în viața socială [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 16, 20]. Grad A, Nivel Ia și Ib.	Standard/Obligatoriu (D): • La prima etapă: ✓ Faza cronică precoce: MChT cu Hydroxycarbamidum – 1-1,5 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi, Nilotinibum* – 600 mg/zi, sau Dasatinibum* – 100 mg/zi sau Bosutinibum* – 400-500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). ✓ Faza cronică tardivă: MChT cu Hydroxycarbamidum – 2-4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum* – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie), sau Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 400-500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapia de durată). ✓ Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum – 2 g/zi; MChT cu Cytarabinum– 20 mg/m²/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 600 mg/zi, Nilotinibum* – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140

		mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). ✓ Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Concentrat plachetar (în prezența sindromului hemoragic sau a trombocitopeniei $< 20 \times 10^9/l$). Concentrat eritrocitar (în prezența sindromului anemic și anemiei cu $Hb < 80 g/l$). În cazurile de neutropenie citostatică și / sau de complicații infecțioase constatate, concomitent se indică antibioticoterapia combinată. • La a 2-a etapă: ✓ Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din fazele de accelerare și acută: <i>Interferonum alfa-2b</i> – 5 000 000 UI/m² zilnic. MChT cu Hydroxycarbamidum – 1-3 g/zi;
		MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum* – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* sau Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului); <i>Interferonum</i>

		<i>alfa-2b</i>– 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi. ✓ Faza de accelerare: <i>Interferonum alfa-2b</i>– 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 600 mg/zi, Nilotinibum* – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). ✓ Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum– 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum*– 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). *Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi efectuat în toate fazele LMC, în cazurile de ineficacitate a opțiunilor curative anterioare (în prezent nu este accesibil în Republica Moldova). Concentrat trombocitar (în prezența sindromului hemoragic sau a trombocitopeniei $< 20 \times 10^9/l$). Concentrat eritrocitar (în prezența sindromului anemic și anemiei cu $Hb < 80 \text{ g/L}$). În cazurile de neutropenie citostatică și / sau de complicații infecțioase constatate concomitent se indică antibioticoterapia combinată. • La a 3-a etapă: ✓ <i>Interferonum alfa-2b</i>– 5 000 000 UI/m² zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi, Nilotinibum* – 600–800 mg/zi, Dasatinibum* – 100–140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau
--	--	--

		Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi în funcție de faza LMC (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum* și Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). După alotransplant medular se recurge la medicație imunosupresivă cu Cyclosporinum 300 mg/zi în combinație cu Imatinibum – 400 mg/zi sau Interferonum alfa-2b– 5 000 000 UI de 2–3 ori în săptămână (<i>caseta 19</i>).
4. Externarea nivel primar de continuare a tratamentului și de supraveghere	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal) tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu (D) va conține: ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie și pentru medicul hematolog, oncolog (niveluri raional, municipal).

* **Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova și nu mai este recomandat ca tratament de prima linie în faza cronică a LMC. Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi recomandat la pacienții cu mutație T315I, care este refractară la monoterapie cu ITK. Evaluarea pacientului pentru transplant medular alogen (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazul în care etapele de răspuns la tratament nu sunt realizate și în lipsa comorbidităților. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii ≤ 60 ani, care au un donator rudă gradul I compatibil. Alotransplantul de celule stem hematopoietice de la donatorii neînruțiți compatibili se utilizează cu eficacitate în mod similar. Majoritatea pacienților cu boala reziduală minimă după transpant medular necesită monoterapie de menținere cu Interferonum alfa-2b sau ITK.

Produsele medicamentoase însemnate cu (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament chimioterapeutic de prima sau a doua linie în LMC *de novo* sau rezistentă / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

C 1.1. Algoritm diagnostic în leucemia mieloidă cronică

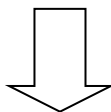
I. Suspectarea LMC

Splenomegalie corelată cu numărul de leucocite – faza cronică

Sindromul anemic (*astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efortul fizic, palpitații, tahicardie etc.*) – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută

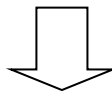
Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.*) – fazele de accelerare și acută

Sindromul de complicații infecțioase (*neutropenie febrilă, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale etc.*) – faza acută



II. Confirmarea LMC

1. AGS cu trombocite și cu reticulocite (*anemia normocromă și normocitară în fazele de accelerare și acută, leucocitoza cu / fără trombocitoză în faza cronică, trombocitopenia în faza acută, devierea formulei leucocitare în stânga până la celule blastice, asocierea eozinofilo-bazofilică*)
2. Examinarea citologică, citochimică și imunofenotipică (în special în fazele de accelerare și acută) a aspiratului medular (*celularitatea aspiratului medular polimorfă și crescută cu predominarea seriei celulare granulocitare în faza cronică, crescută cu predominarea celulelor blastice în fazele de accelerare și acută*)
3. Analiza citochimică: fosfataza alcalină leucocitară (*scăzută sau absentă*)
4. ABS: LDH (*crescută*)
5. Examinarea citogenetică a aspiratului medular și sângelui periferic (*translocția t (9; 22) sau cromozomul Philadelphia*)
6. Determinarea prin RT-PCR a markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale (*transcripții p210, p190, p230 ale genei himerice de fuziune BCR-ABL, mutațiile genei de fuziune BCR-ABL, în special mutația de rezistență T315I*).
7. Înainte de orice tratament se face calculul scorului de risc la diagnostic



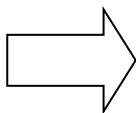
III. Determinarea cauzei LMC

1. Anamneza (*expunere la agenții chimici nocivi, iradierea ionizantă, expunere îndelungată la razele solare directe*)
2. Dozimetria individuală (*în cazurile de expunere la iradierea ionizantă*)

C.1.2. Algoritmul de tratament al LMC

Etapa I

Scopul
Reducerea nivelului de proliferare a celulelor mieleide și micșorarea dimensiunilor splinei



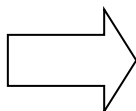
Metoda de tratament

Faza cronică precoce: MChT cu Hydroxicarbamidum – 1-1,5 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 400-500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi ((în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*; terapia de durată în caz de accesibilitate a medicamentului). Faza cronică tardivă: MChT cu Hydroxicarbamidum – 2-4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*; terapia de durată). Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50-100 mg/zi + Hydroxicarbamidum – 2 g/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m²/zi 14-21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*; terapia de durată). Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*; terapia de durată).



Etapa II

Scopul
Obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, răspunsului citogenetic complet, răspunsului molecular profund sau complet



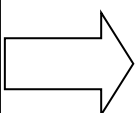
Metoda de tratament

Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din fazele de accelerare și acută: IFN α -2b – 5 000 000 UI/m² zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi (terapia de durată); MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*; terapia de durată); IFN α -2b – 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum 20 mg/m²/zi (10 zile lunar). Faza de accelerare: IFN α -2b – 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în caz de accesibilitate a medicamentului; terapia de durată). Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum** – 45 mg/ (în caz de accesibilitate a medicamentului; terapia de durată). Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a opțiunilor curative anterioare (în prezent nu este accesibil în Republica Moldova).



Etapa III

Scopul
Prevenirea recidivelor/progresării LMC, reabilitarea fizică și socială a bolnavilor



Profilaxia secundară

IFN α -2b – 5 000 000 UI/m² zilnic; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400-800 mg/zi, Nilotinibum – 600-800 mg/zi, Dasatinibum* – 100-140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi în funcție de faza LMC (terapia de durată). După alotransplant de celule stem hematopoietice se recurge la medicație imunosupresivă cu Cyclosporinum – 300 mg/zi în combinație cu Imatinibum – 400 mg/zi sau cu IFN α -2b – 5 000 000 UI de 2-3 ori în săptămână.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea LMC

- Juvenilă
- Adultă

Tabelul 1. Clasificarea LMC conform fazelor maladiei [1, 2, 3, 4, 10, 14, 16, 17, 20]

Criteriile	Cronică (precoce și tardivă)	Accelerare	Acută (criza blastică)
Splenomegalia	Controlabilă	Persistentă sau progresantă, refractară	Persistentă sau progresantă, refractară
Afectările extramedulare	---	---	Prezente
Celule blastice (%)	≤ 10	≥ 10	≥ 20
Bazofile + eozinofile (%)	≤ 20	≥ 20	
Numărul absolut de trombocite ($\times 10^9/L$)	În normă sau controlabil	Trombocitoza necontrolabilă ≥ 1000 sau trombocitopenia persistentă nerelaționată de terapie < 100	Trombocitopenia persistentă < 100
Numărul de leucocite ($\times 10^9/L$)	Controlabil	Leucocitoza persistentă refractară sau dublare în 5 zile	---
Aspecte citogenetice	Evoluția clonală	Evoluția clonală, aberațiile cromozomiale noi (al 2-lea Ph, trisomia 8, isocromozom 17q, trisomia 19, complex karyotype sau aberațiile 3q26.2)	Evoluția policlonală
Anemia	---	Refractară	Refractară
Criteriul provizoriu de răspuns la ITK		Indicatorii hematologici, citogenetici și moleculari de rezistență la doi ITK consecutiv, apariția a două și mai multe mutații în gena BCR/ABL1 în perioada terapiei cu ITK	

C.2.2. Profilaxia (primară, secundară, terțiară – la necesitate)

C.2.2.1. Factorii de risc

Caseta 2. Factori de risc

- Expunerea profesională la iradiere ionizantă, în special în rândul personalului medical din radiologie și radioterapie care activează fără protecție adecvată.
- Expunerea ocupațională la iradiere ionizantă excesivă în instituții, întreprinderi industriale și gospodării agricole.
- Expunerea profesională sau ambientală la agenți chimici nocivi, inclusiv pesticide, erbicide și alte substanțe toxice.
- Antecedente de tratament prin radioterapie.
- Expunerea populației la radioizotopi în urma unor emisii radioactive.
- Expunerea îndelungată la radiațiile solare directe.
- Expunerea cronică la agenți chimici nocivi

C.2.2.2. Scorul de risc

Caseta 3. Calculul scorului de risc (se face la diagnostic înainte de tratament)

Scorul Sokal	
Scor	= Exp. [0-0116 (vârsta – 43,4 ani) + 0,0345 (dimensiunile splinei – 7,51) + 0,188 ([numărul de trombocite/700] ² – 0,563) + 0,0887 (procentaj de celule blastice – 2,1)
Riscul scăzut	< 0,8
Riscul intermediar	0,8 – 1,2
Riscul înalt	> 1,2

Caseta 4. Calculul scorului de risc (se face la diagnostic înainte de tratament)

Scor Euro (Hasford)	
Scor	= 0,666 (când vârsta > 50 years) + (0,042 × dimensiunile splinei) + 1.0956 (când numărul de trombocite > 1500 × 10 ⁹ /L) + (0,0584 × procentaj de celule blastice) + 0,20399 (când procentajul de bazofile > 3%) + (0,0413 × procentajul de eozinofile) × 100
Riscul scăzut	≤780
Riscul intermediar	781-1480
Riscul înalt	>1480

C.2.2.3. Definițiile răspunsului la tratament

Caseta 5. Criteriile de evaluare a răspunsului la tratament

- Răspunsul clinico-hematologic complet: Regresia splenomegaliei, absența granulocitelor imature, numărul leucocitar $< 10 \times 10^9/L$, bazofile $< 5\%$, numărul trombocitar $< 450 \times 10^9/L$ în AGS.
- Răspunsul citogenetic minimal: 66 – 95% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic minor: 36 – 65% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic major (parțial): 1 – 35% de metafaze ale măduvei osoase pozitive la Ph-cromozom.
- Răspunsul citogenetic complet: absența metafazelor pozitive la Ph-cromozom în măduva osoasă.
- Răspunsul molecular major: transcripții genei de fuziune BCR/ABL $\leq 0,1\%$ (IS).
- Răspunsul molecular profund: transcripții genei de fuziune BCR/ABL $\leq 0,01\%$ (IS).
- Răspunsul molecular complet: transcripții nedetectabili ai genei de fuziune BCR/ABL în 2 probe consecutive ale sângelui.

C.2.2.4. Profilaxia

C.2.2.4.1. Profilaxia primară

Caseta 6. Profilaxia primară

- Dozimetrie individuală la persoanele expuse iradierii ionizate în cadrul activității profesionale.
- Evitarea expunerii la agenții chimici nocivi, iradierea ionizantă în doze limitrofe, la razele solare directe pe o perioadă îndelungată.

C.2.2.4.2. Profilaxia secundară

Caseta 7. Profilaxia secundară

După finalizarea tratamentului de inducție și după obținerea remisiunii complete se recurge la:

- Terapia de menținere cu *Interferonum alfa-2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic.
- MChT de menținere cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic/peste o zi în faza cronică a LMC.
- PChT de reinducție cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m²/zi, pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale LMC.
- MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi în funcție de faza LMC.
- MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum* – 100–140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi în funcție de faza LMC.
- PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC.
- Evitarea expunerii la iradierea ionizantă.
- Evitarea expunerii îndelungate la razele solare directe.
- Evitarea expunerii la agenții chimici nocivi.

C.2.2.5. Screening-ul selectiv

Caseta 8. Grupul de risc de dezvoltare a LMC

- Angajații instituțiilor medicale și întreprinderilor industriale, expuși acțiunii iradierii ionizante.
- Pacienții oncologici și pacienții cu spondilită anchilozantă cu antecedente de tratament prin radioterapie.
- Persoanele expuse acțiunii agenților chimici nocivi.

Notă: Se va efectua analiza generală a sângelui: la persoanele angajate în instituțiile menționate o dată în 6 luni.

C.2.3. Conduita pacientului cu LMC

Caseta 9. Obiectivele procedurilor de diagnosticare în LMC

- Confirmarea splenomegaliei.
- Evaluarea.
- Confirmarea sindroamelor anemic, hemoragic și de complicații infecțioase, în fazele de accelerare și acută ale bolii.
- Determinarea în AGS a leucocitozei cu / fără trombocitoză în faza cronică, trombocitopeniei în faza acută, devierii leucogramei în stânga până la celule blastice, asocierii eozinofilo-bazofilice.
- Determinarea în aspiratul MO a celularității polimorfe și crescute cu predominarea seriei celulare granulocitare în faza cronică, crescute cu predominarea celulelor blastice în faza de accelerare și acută a bolii.
- Determinarea nivelului scăzut sau absenței fosfatazei alcaline leucocitare, nivelului crescut de LDH.
- Determinarea translocăției t(9; 22) sau cromozomului Philadelphia la examinarea citogenetică (cariotipare, FISH) a aspiratului medular și a sângelui periferic.
- Determinarea prin RT-PCR a markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale pentru (gena de fuziune BCR-ABL responsabilă de producerea transcripților himerici (produșilor acestora): **p210** (transcripții *b2a2/ b3a2*), **p190** (transcripții *e1a2*), **p230** (transcripții *e19a2*) și mutațiile genei de fuziune BCR/ABL, în special mutația de rezistență *T315I*))

Caseta 10. Procedurile de diagnosticare în LMC

- Anamnesticul
- Examenul clinic
- AGS + trombocite + reticulocite cu determinarea activității fosfatazei alcaline în neutrofile
- ABS cu determinarea nivelului LDH
- Puncția MO (în special, în fazele de accelerare și acută) cu examenele citologic, citochimic și imunofenotipic (inclusiv și a sângelui venos)
- Examenul citogenetic al aspiratului medular (FISH/cariotiparea), determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale prin RT-PCR cantitativ
- Investigarea privind factorii de risc – recomandabil (*anexa 1*)

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 11. Aspectele ce trebuie examinate la suspjecția LMC

- Depistarea semnelor clinice ale splenomegaliei (senzație de greutate, disconfort și dureri în hipocondrul sau în hemiabdomenul stîng, mărirea hemiabdomenului stîng în volum)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic (astenție, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efort fizic, palpitații, tahicardie etc.) – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii etc.) – fazele de accelerare și acută
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale etc.) – fazele de accelerare și acută

Caseta 12. Recomandări pentru evaluarea cauzei LMC

- Determinarea condițiilor de muncă (expunere la iradierea ionizantă, razele solare directe, agenții chimici nocivi în perioada 5–15 ani până la debutul LMC)

- Evaluarea regimului de radioterapie anterior administrată (în perioada 5–15 ani până la debutul LMC)

C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 13. Datele obiective în LMC

- Semne clinice ale splenomegaliei (palparea polului inferior al splinei în hipocondrul sau în hemiabdomenul stâng, suprafața splenică netedă, mobilitatea splinei în timpul actului de respirație, prezența incizurii lienale, sunetul percutor mat la percuția hipocondrului sau a hemiabdomenului stâng)
- Semne clinice ale sindromului anemic (paliditate a tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, dispnee)
- Semne clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii etc.)
- Semne clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, hiperemie a istmului faringian, mărirea doloară a amigdalelor palatine cu hiperemie, ulceratii și cu depuneri, sunetul percutor submat sau mat, la percuția plămânilor, diminuare a respirației, raluri uscate și umede la auscultarea plămânilor, infiltrație perianală doloară cu hiperemie etc.)

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 14. Investigațiile în LMC

Investigațiile de confirmare a LMC (investigații obligatorii)

- AGS + trombocite + reticulocite, cu determinarea activității fosfatazei alcaline în neutrofile
- Puncția MO cu examenele citologic, citochimic și imunofenotipic (inclusiv și a sângelui venos), în special în fazele de accelerare și acută
(se va efectua de către hematolog)
- Examenul citogenetic al aspiratului medular (FISH/cariotipare), determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale prin RT-PCR
- Analiza biochimică a sângesângelui: LDH
- Ultrasonografia abdominală

Investigațiile de determinare a cauzei LMC (investigații opționale)

- Dozimetria individuală (în cazurile de expunere la iradiere ionizantă)

Investigațiile recomandabile

- Analiza biochimică a sângesângelui: ureea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, ALT, AST, fosfataza alcalină
- Analiza generală a urinei
- Röntgenografia în ansamblu a toracelui
- Irigoscopia
- Aprecierea apartenenței de grup sanguin, în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop în cazurile cu indicații pentru transfuziile de componente sanguine
- Examinarea la markerii hepatitelor virale, HIV/SIDA, RPR până la transfuzie, când ultima va fi indicată

Investigațiile suplimentare speciale (pentru medicii hematologi)

- Electrocardiografie
- Spirografie
- Coagulogramă

(TTPA, protrombina, markerii activării intravascular a coagulării și a fibrinolizei, splenectomie D-dimere)
chirurgicală



Se efectuează suplimentar
în cazurile de indicații pentru
sau altă intervenție

- Analiza urinei după Zimnițki
- R-grafia în ansamblu a toracelui
- Consultul medicului anesteziolog

AGS permite determinarea anemiei, leucocitozei, trombocitozei sau a trombocitopeniei (fazele de accelerare sau acută), a devierii leucogramei în stânga până la celule blastice. Se observă micșorarea conținutului de hemoglobină, a numărului de eritrocite, creșterea numărului de leucocite. O importanță deosebită o are studierea morfologică a eritrocitelor, a leucocitelor, a formulei leucocitare pe frotiul sangvin. Se depistează celulele seriei granulocitare în diferite faze de diferențiere.

ABS permite determinarea nivelului crescut de LDH.

Puncția MO cu examenele citologic și citochimic ale aspiratului medular permite a detecta creșterea celularității din contul seriei celulare granulocitare. În faza cronică a LMC, puncția MO este mai puțin relevantă în aspect diagnostic și indică polimorfismul celular. În fazele de accelerare și acută ale LMC, examenele citologic și citochimic ale MO determină procentajul majorat și tipul de celule blastice.

Examenul citogenetic al aspiratului medular, FISH, RT-PCR a sângelui venos, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcripților p210, p190, p230 ale genei de fuziune BCR-ABL, produșilor de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr și mutațiilor genei de fuziune BCR-ABL, în special a mutației T315I.

Caseta 15. Evaluările diagnostice de bază recomandate de Ghidurile ELN 2023, ESMO 2017 și NCCN 2024 [5, 10, 21, 22]

ELN 2023	ESMO 2017/2018	NCCN 2024
1. Examenul fizic, cu referințe la dimensiunile splinei și ficatului; 2. Hemoleucograma completă cu diferențierea microscopică; 3. Examenul citogenetic al sângelui venos sau măduvei osoase; 4. FISH în caz de examenul citogenetic negativ la cromozomul Ph; 5. Reacția calitativă RT-PCR pentru detectarea transcripților BCR-ABL1 și identificarea tipului de transcript; 6. Reacția cantitativă RT-PCR, în special pentru monitoring molecular; 7. Panel de secvențiere de generație următoare (NGS) pentru gene mieloide și limfoide; nu este recomandat pentru LMC în fază cronică, dar este sugerat pentru LMC în fază blastică de novo. 8. Electrocardiograma; 9. Profilul biochimic standard și serologia pentru hepatita B.	1. Hemoleucograma completă cu diferențierea microscopică; 2. Citologia măduvei osoase; 3. Cariotiparea măduvei osoase; 4. RT-PCR calitativă/cantitativă; 5. Analiza mutațională în faza de accelerare sau faza acută.	1. Anamneza și examenul fizic, inclusiv palparea splinei; 2. Hemoleucograma completă cu diferențierea microscopică; 3. Profilul biochimic; 4. Aspiratul de măduvă osoasă și biopsia pentru evaluare morfologică și citogenetică; 5. Reacția cantitativă RT-PCR pentru detectarea transcripților BCR-ABL1 și identificarea tipului de transcript; 6. Panelul hepatitei B.

C.2.7.4. Diagnosticul diferențiat

Caseta 16. Diagnosticul diferențial al LMC de alte patologii care pot evolua cu leucocitoză și cu devierea formulei leucocitare în stînga

- Reacțiile leucemoide de tip mielod (în faza cronică precoce a LMC)
- Mielofibroza primară (în faza cronică tardivă a LMC)
- Leucemia mielomonocitară cronică (în faza cronică tardivă a LMC)
- Leucemia acută (în faza de accelerare și acută a LMC)

Caseta 17. Momente-cheie în diagnosticul diferențial

- **Reacțiile leucemoide de tip mielod**
 - ✓ Starea generală a pacientului este determinată de patologia de bază, adesea fiind agravată
 - ✓ Lipsa asociației eozinofilo-bazofilice în AGS
 - ✓ Valori normale sau crescute ale fosfatazei alcaline în neutrofile
 - ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare
 - ✓ Lipsa transcripților genei de fuziune BCR/ABL în sângele venos
- **Mielofibroza primară**
 - ✓ Lipsa paralelismului între dimensiunile splinei și numărul de leucocite
 - ✓ Complicațiile hematologice autoimune, sub formă de anemie hemolitică și trombocitopenie
 - ✓ Devierea moderată a leucogramei în stînga, cu procentajul mai mic de mielocite și de metamielocite
 - ✓ Examinarea morfologică a frotiului sangvin relevă anizocitoza, poichilocitoza, macrocitoza și hiperchromia în eritrocite, prezența eritrocariocitelor
 - ✓ Valorile normale sau crescute ale fosfatazei alcaline în neutrofile
 - ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare
 - ✓ Lipsa transcripților genei de fuziune BCR/ABL în sângele venos
 - ✓ Detectarea mutațiilor JAK2, MPL sau CALR prin investigații de genetică moleculară
 - ✓ Trepanobiopsia MO denotă hiper celularitatea polimorfă, uneori fibroza de diferit grad (în fază cu fibroză), megacariocitoza
 - ✓ La examinarea histologică a splinei extirpate, se determină elementele seriei granulocitare, eritrocariocitele, megacariocitele
- **Leucemia mielomonocitară cronică**
 - ✓ Prezența sindromului anemic, în asociere cu splenomegalie, în faza desfășurată
 - ✓ În AGS, se determină leucocitoza moderată, monocitoza de rînd cu metamielocite și cu mielocite
 - ✓ Puncția și trepanobiopsia MO denotă hiper celularitate moderată
 - ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare
 - ✓ Creșterea nivelului de lizocimă în plasmă și în urină
- **Leucemia acută**
 - ✓ Prezența sindromului hiperplastic (hepatosplenomegalie, limfadenopatie, hiperplazia amigdalelor palatine și a gingiilor etc.)
 - ✓ Procentajul mare de celule blastice (peste 20%) în aspiratul medular
 - ✓ Infiltrația neoplazică difuză cu celule blastice în biopsatul medular
 - ✓ Lipsa Ph-cromozomului în celulele medulare

C.2.7.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 18. Criteriile de spitalizare a pacienților cu LMC

- Spitalizarea pacienților cu LMC nu este obligatorie în faza cronică în lipsa complicațiilor patologice, tratamentul fiind posibil de aplicat în condițiile de ambulatoriu sau de staționar de zi. Pacienții cu faza de accelerare, refractară la chimioterapie, cu complicații, și cu faza acută a LMC trebuie să fie supuși tratamentului în secțiile specializate de hematologie.

C.2.7.6. Tratamentul

Caseta 19. Principiile de tratament medicamentos în LMC

- Tratamentul LMC poate fi efectuat atât în condiții de ambulator și de staționar de zi, cât și în staționarul specializat de hematologie, fapt care depinde de faza clinico-evolutivă a bolii și de prezența complicațiilor.
- Cele mai importante scopuri ale terapiei cu ITK sunt prevenirea progresiei bolii în fazele de accelerare și acută, atingerea fie a unui răspuns molecular (MR2.0) ($\leq 1\%$ BCR::ABL1 IS, care corespunde răspunsului citogenetic complet), fie a unui răspuns molecular major (MMR) ($\leq 0.1\%$ BCR::ABL1 IS) în decurs de 12 luni de la terapia cu ITK de primă linie [21, 22].
- Luând în considerație concepția clonală de patogenie a hemopatiilor maligne, ca tratament de elecție a LMC se consideră chimio- sau / și imunoterapia, urmate de alotransplant de celule stem hematopoietice în cazurile de ineficacitatea acestora.
- Obiectivele principale ale tratamentului LMC constituie reducerea proliferării celulelor mieloide și micșorarea dimensiunilor splinei, obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, răspunsului citogenetic complet, răspunsului molecular profund sau complet, prevenirea recidivelor și transformării în fazele avansate, ameliorarea calității vieții, reabilitarea fizică a bolnavilor și reîncadrarea lor în viața socială.
- **La 1 etapă**, în scopul reducerii proliferării mieloide și al micșorării dimensiunilor splinei, se utilizează următoarele opțiuni curative, în funcție de faza LMC:
 - Faza cronică precoce: MChT cu Hydroxycarbamidum – 1-1,5 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi, Nilotinibum – 600 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 400-500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (după posibilități). Faza cronică tardivă: MChT cu Hydroxycarbamidum – 2-4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum, Dasatinibum* și Bosutinibum*, terapia de durată, la accesibilitatea preparatelor).
 - Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum – 2 g/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m²/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi.
 - Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi.
- **La a 2-a etapă** de tratament, pentru obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, răspunsului citogenetic complet, răspunsului molecular profund sau complet se recurge la:
 - Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din faza de accelerare și acută: *Interferonum alfa-2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic; *Interferonum alfa-2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma linie) sau 800 mg/zi, Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de rezistență la Imatinibum, Nilotinibum, Bosutinibum* sau Dasatinibum*).

- Faza de accelerare: *Interferonum alfa-2b* 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum 20 mg/m²/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi.
- Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic/profilul imunofenotipic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, Dasatinibum* – 140 mg/zi, Bosutinibum* – 500–600 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi.
- **La a 3-a etapă**, în scopul profilaxiei recidivelor procesului leucemic, se aplică:
 - Terapia de întreținere cu *Interferonum alfa-2b* – 5 000 000 UI/m² zilnic.
 - MChT de menținere Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic / peste o zi în faza cronică a LMC în cazurile de medicație axată numai pe obținerea răspunsului clinico-hematologic.
 - PChT de reinducere/menținere cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m²/zi pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale LMC.
 - MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400–800 mg/zi în funcție de faza LMC.
 - MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600–800 mg/zi, Dasatinibum* – 100–140 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi în funcție de faza LMC.
 - PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC. Conform datelor literaturii pe specialitate și experienței mondiale publicate, tratamentul cu ITK poate fi sistat peste 2 ani după obținerea răspunsului molecular profund/complet la pacienții cu faza cronică la stabilirea diagnosticului de LMC și durata tratamentului cu ITK cel puțin 3 ani. Conform prevederilor ghidurilor internaționale monitorizarea molecular-genetică se face odată în 2 luni pe parcursul primului an de „treatment-free remission” pentru depistarea precoce a recidivelor moleculare. Decizia asupra suspendării tratamentului trebuie luată după discuția cu pacienții, cu explicarea riscului de recidivă moleculară și acordul acestora.
- **Alotransplantul de celule stem hematopoietice** poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a chimio- și a imunoterapiei și în prezența donatorului HLA-compatibil (la moment nu este accesibil în Republica Moldova). După medicația cu Imatinibum, transplantul medular alogeneic trebuie să fie considerat ca opțiune curativă de elecțiune în lipsa răspunsului complet hematologic și citogenetic, răspunsului molecular complet/profund, respectiv peste 3, 12 și peste 18 luni [1, 2, 3, 5, 9, 10, 15, 16].
- **Tratamentul hemotransfuzional de suport** are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar, rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindroamelor anemic și hemoragic. Transfuziile de concentrat eritrocitar sunt indispensabile în cazurile de scăderea nivelului de Hb sub 80 g/l, cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de concentrat de plachete sunt indicate în perioada medicației citoreductive în trombocitopenie < 10x10⁹/l, chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentelor sanguine în anexa nr. 5. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 6), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.
- **Tratamentul hemostatic:**
 - Preparate angioprotectoare (*până la suprimarea sindromului hemoragic*): Etamsylatum – 2 comprimate x 3 ori/zi, Acidum ascorbicum + Rutosidum – 2 comprimate x 3 ori/zi; sol. Etamsylatum 2,5% – 2–4 ml x 2–3 ori/zi, în fiecare 8–12 ore; sol. Acidum ascorbicum 10% – 5–10 ml, i.v., în fiecare 12 ore.
 - Preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum 5% – 100 ml, peroral sau i.v.; Acidum tranexamicum 500 mg – 1 comprimat 3–4 ori/zi.
 - Tratament local – aplicații locale (epistaxis, gingivoragii) sau administrări perorale (hemoragii gastrointestinale) de Trombinum (125–250 UI) + Acidum aminocaproicum 5% (100 ml) + Epinefrinum 0,1% (1 ml).

- Glucocorticoizi: Prednisolonum – 30-60 mg/zi, peroral sau Dexamethasonum – 4-8 mg, i.v., în fiecare 8-12 ore.
- **Tratamente antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ):**
- Neutropenia febrilă, pe fundal de chimio-, imunoterapie, complicații infecțioase, prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată, indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergistă de start cuprinde aminoglicozide (Amicocinum, Gentamicinum) și glicopeptidele (Vancomycinum 2g/zi) și β -lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum). Eficientă poate fi considerată și combinația cu includerea altor preparate: Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum – 960 mg x 2 ori/zi, peroral, Amoxicillinum – 1,0 x 3 ori/zi, peroral, Ciprofloxacinum – 500 mg x 2 ori/zi, peroral. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspectele de sensibilitate/rezistență microbiologică a microflorii din staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, a gradului leucopeniei, de răspunsul la tratament etc.
- Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a *Amphotericinum (în prezent nu este accesibil în Republica Moldova), dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amfotericina parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazolum, Itraconazolum sau cu Caspofunginum în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se poate utiliza: Fluconazolum – 150–300 mg/zi, peroral.
- Cure scurte de G-CSF (Filgrastimum etc.) în doză de 5 μ g/kg/zi pot fi recomandate subcutanat pentru managementul leucopeniei de gradul 4, după medicația cu ITK sau polichimioterapie.
- Etapele de monitorizare molecular-genetică a BCR/ABL^{1S} la 3, 6 și 12 luni se referă în mod specific la eficacitatea ITK și la oportunitatea schimbării tratamentului pentru a obține răspunsuri mai profunde [22].

C.2.7.7. Evoluția și prognosticul

Numărul total de cazuri diagnosticate cu LMC s-a majorat anual cu 2% în perioada anilor 2007-2016, iar numărul total de decese s-a redus anual cu 1% în perioada anilor 2008-2017 [7,18]. În faza cronică a LMC pe fundal de medicație cu *IFN α -2b*, răspunsul clinico-hematologic complet poate fi obținut în 81% din cazuri, răspunsul citogenetic complet – în 26% [12]. Supraviețuirea peste 5 ani a bolnavilor tratați cu *Interferonum alfa-2b* constituie 57%, fiind superioară supraviețuirii pacienților tratați cu chimioterapie (42%) [12]. În tratamentul chimioterapeutic convențional supraviețuirea medie a pacienților cu LMC variază între 4–5 ani, la 30% dintre ei depășind 10 ani [2]. Totodată, sunt descrise cazurile cu o durată a vieții de 15–20 de ani. Durata crizei blastice constituie, în medie 4,5 luni, cu extreme de 0,5–15 luni. Indicele supraviețuirii peste 5 ani s-a majorat de la 22% în mijlocul anilor 70 până la 95% curent la pacienții care urmează neconținut target-chimioterapie cu ITK de generația 1 [1, 6, 17, 18, 20]. Până la faza de accelerare, calitatea vieții bolnavilor este satisfăcătoare, cu păstrarea capacității de muncă. Transplantul medular, precum și ITK sunt opțiunile curative de vindecare a pacienților cu LMC în faza cronică [2, 3, 5, 7, 9, 10, 12, 14, 16].

C.2.7.8. Supravegherea pacienților

Caseta 20. Supravegherea pacienților cu LMC

- Pacienții cu LMC necesită o supraveghere sistematică de către hematolog din Centrele Consultativ-Diagnostice, precum și de oncolog raional, medic de familie pentru depistarea precoce a unei recidive eventuale sau a complicațiilor posibile ale chimio-, imunoterapiei (leucopenia cu complicațiile infecțioase, trombocitopenia cu sindrom hemoragic).
- În perioada de inducție a remisiunii AGS, se va efectua odată în săptămână. În decursul tratamentului de menținere sau de reinducție, se solicită efectuarea AGS odată în lună sau în funcție de stabilitatea indicilor hematologici [2, 5].
- Pe fundal de medicație cu ITK, examinările citogenetice (cariotipare, FISH) ale aspiratului medular sau sângelui venos este indicat odată în 3–6 luni în primul an de tratament sau până la obținerea răspunsului citogenetic complet. După atingerea răspunsului citogenetic complet, examinările

citogenetice respective se solicită odată în 12 luni și RT-PCR cantitativ pentru determinarea transcripturilor genei de fuziune BCR-ABL o dată în 3–6 luni [1, 2, 3, 5, 10, 14, 16].

- Pe fundal de medicație cu ITK, examenul molecular-genetic al sângelui venos este indicat o dată în 3–6 luni în primul an de tratament sau până la obținerea răspunsului molecular complet/profund. După atingerea răspunsului molecular complet/profund, se poate recomanda examenul molecular-genetic al sângelui venos pentru determinarea transcripturilor genei de fuziune BCR-ABL odată în 6 luni [1, 2, 3, 5, 10, 14, 16].
- Lipsa răspunsului hematologic, citogenetic și molecular complet/profund, respectiv peste 3, 12 și peste 18 luni de medicație cu ITK, constituie indicație pentru generația următoare de ITK sau transplant medular alogeneic [1, 2, 3, 5, 9, 10, 15, 16].

C.2.8. Stările de urgență

Caseta 21. Stările de urgență în LMC

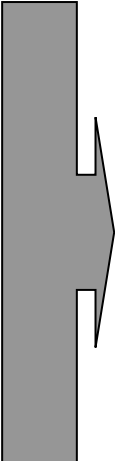
- Infarct splenic în cazurile de splenomegalie marcantă cu hiperleucocitoză și cu hipertrombocitoză. În plan de tratament sunt indicate: repausul la pat, terapia antibacteriană (fluorochinolone, cefalosporine de generația a 3-a sau a 4-a: Ceftriaxonum – 2–3 g/zi i.v., Cefoperazonum – 2–4 g/zi, i.v. etc.; aminoglicozide în doze terapeutice standarde (Amikacinum, Gentamicinum); glicopeptide (Vancomycinum – 2 g/zi); peniciline semisintetice: β -lactamine combinate: Amoxicillinum + Acidum clavulanicum – 2 g/zi); medicația analgezică convențională, remediile antiinflamatorii nesteroidiene (Ibuprofenum, Diclofenacum, Naproxenum) și antiagregantele (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxifyllinum, Dipyridamolum).
- Tromboze vasculare în cazurile de hipertrombocitoză. Se recurge la medicația cu remedii antiagregante plachetare (Acidum acetylsalicylicum, Pentoxifyllinum, Dipyridamolum), anticoagulante cu acțiunea directă injectabile (Heparini natrium, Nadroparini calcium, Enoxaparin natrium) și orale (Rivaroxabanum).
- Precoma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzie de concentrat eritrocitar.
- Sindromul hemoragic pronunțat (epistaxis persistent, meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, iminență de hemoragie cerebrală etc.). În plan de tratament se vor administra zilnic transfuzie de concentrat trombocitar din calcul o doză/10 kg corp, de plasmă proaspăt congelată în jet, medicamentele angioprotectoare (Etamsylatum 12,5% – 4 ml, i.v., în fiecare 8–12 ore), glucocorticoizi (Dexamethasonum – 8 mg, i.v., în fiecare 8–12 ore).
- Șocul toxico-septic. În plan de tratament se va administra zilnic terapia antibacteriană combinată, reieșind din datele investigațiilor bacteriologice. Cele mai eficace sunt combinațiile cefalosporinelor de generația a 3-a sau a 4-a sau penicinelor semisintetice β -lactamine cu aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum), glicopeptide (Vancomycinum 2 g/zi), fluorochinolone sau carbapeneme (Imipenemum* – 2 g/zi, Meropenemum – 2–4 g/zi). Concomitent sunt indispensabile transfuziile de plasmă proaspăt congelată, de preparate cu o acțiune hemodinamică, medicația parenterală cu remediile antifungice, antienzimatice.

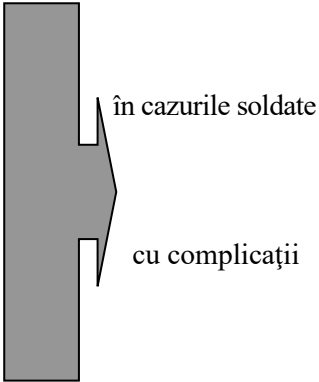
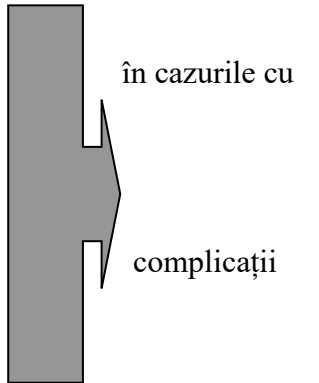
C.2.9. Complicațiile

Caseta 22. Complicațiile LMC

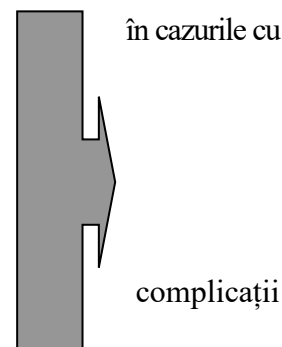
- Complicațiile infecțioase, în fazele de accelerare și acută (bronhopneumonie acută, otită acută, paraproctită acută, abcese, septicemie etc.).
- Complicațiile hemoragice, în fazele de accelerare și acută (meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, hemoragie cerebrală etc.).
- Complicațiile tromboticovasculare în cazurile de hipertrombocitoză și de hiperleucocitoză (infarctul splenic, trombozele vaselor retiniene, mezenteriale, ale corpului cavernos).
- Complicațiile metabolice (criză de gută, nefropatie urică).

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: • medic de familie • asistenta medicului de familie • medic în laborator și laborant cu studii medii Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • laborator de diagnostic clinic Medicamente pentru prescriere: • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum • Preparate antiagregante plachetare: ✓ Acidum acetylsalicylicum ✓ Dipyridamolum • Preparate antibacteriene: ✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum ✓ Amoxicillinum + Acidum clavulanicum ✓ Ciprofloxacinum • Preparate antifungice: ✓ Nystatinum ✓ Fluconazolum  în cazurile cu complicații
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: • medic internist • medic chirurg • medic otorinolaringolog • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • medic ginecolog • medic hematolog • medic oncolog • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic. Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui • sală pentru investigațiile radiologice • aparat pentru ultrasonografie • laborator de diagnostic clinic pentru determinarea AGS, a indicilor biochimici

	Medicamente: • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum ✓ Acidum ascorbicum • Preparate antiagregante plachetare: ✓ Acidum acetylsalicylicum ✓ Dipyridamol • Preparate antibacteriene: ✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum ✓ Amoxicillinum ✓ Ciprofloxacinum ✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum) • Preparate antifungice: ✓ Fluconazolum ✓ Nystatinum • Glucocorticoizi: ✓ Dexamethasonum ✓ Prednisolonum • Preparate antiinflamatoare nesteroidiene: ✓ Ibuprofenum ✓ Diclofenacum ✓ Naproxenum • Preparate antifibrinolitice: ✓ Acidum aminocapronicum ✓ Acidum tranexamicum • Medicația citoreductivă: ✓ Hydroxycarbamidum ✓ Mercaptopurinum • Citochine pentru imunoterapie: ✓ Interferonum alfa-2b  
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale, secții de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, private	Personal: • medic internist • medic chirurg • medic otorinolaringolog • medic în laborator clinic și biochimic • medic imagist • medic ginecolog • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor): • fonendoscop • tonometru • set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui • sală pentru investigații radiologice • sală cu aparat pentru ultrasonografie • laborator clinic standard pentru determinarea AGS, a coagulogramei • laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici, a fierului seric

	• laborator bacteriologic Medicamente: • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum ✓ Acidum ascorbicum • Preparate antifibrinolitice: ✓ Acidum aminocaproicum ✓ Acidum tranexamicum • Preparate antiagregante plachetare: ✓ Pentoxifyllinum ✓ Dipyridamolum ✓ Acidum acetylsalicylicum • Preparate anticoagulante cu acțiunea directă: ✓ Nadroparini calcium ✓ Enoxaparini natrium ✓ Heparini natrium ✓ Rivaroxabanum • Preparate antibacteriene: ✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum ✓ Amoxicillinum ✓ Fluorochinolone (Ciprofloxacinum, Levofloxacinum) ✓ Cefalosporine de generațiile a 3–4 (Ceftriaxonum, Cefoperazonum) ✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum) ✓ β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum) ✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum) ✓ Glicopeptide (Vancomycinum) • Preparate antifungice: ✓ Itraconazolum ✓ Fluconazolum ✓ Nystatinum • Glucocorticoizi: ✓ Dexamethasonum ✓ Prednisolonum • Preparate antiinflamatoare nesteroidiene: ✓ Ibuprofenum ✓ Diclofenacum ✓ Naproxenum • Componente sanguine: ✓ Concentrat de plachete (în sindrom hemoragic) ✓ Plasmă proaspătă congelată (în sindrom hemoragic) ✓ Concentrat eritrocitar deleucocitat sau deplazmatizat (în cazurile de anemizare marcantă cu decompensare somatică)
--	--



D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată	Personal: • medici hematologi • medici în laborator specialiști în hematologie • medici în laborator specialiști în biochimie • medici în laborator specialiști în imuno-, citogenetică • medici în laborator specialiști în microbiologie • medic chirurg • medic otorinolaringolog • medici imagiști • medici endoscopiști • medici ginecologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional
	Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor): • ac pentru puncția MO • ac pentru trepanobiopsia MO • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui • sală cu aparataj pentru investigații radiologice • sală cu aparat pentru ultrasonografie • sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop) • laborator hematologic echipat cu aparataj pentru efectuarea FISH și a RT-PCR • coagulometru
	Medicamente: • Medicația citoreductivă: ✓ Hydroxycarbamidum ✓ Cytarabinum ✓ Mercaptopurinum • Citochine pentru imunoterapie: ✓ IFN α-2b • Chimioterapie „de țintă”: ✓ Imatinibum - Nilotinibum ✓ Dasatinibum* ✓ Asciminibum* ✓ Bosutinibum* ✓ Ponatinibum* • Preparate hemostatice derivate din sânge: ✓ Trombinum • Preparate antiagregante: ✓ Pentoxifyllinum ✓ Dipyridamolum ✓ Acidum acetylsalicylicum • Preparate anticoagulante cu o acțiune directă:

	✓ Nadroparini calcium ✓ Enoxaparini natrium ✓ Heparini natrium ✓ Rivaroxabanum • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum ✓ Acidum ascorbicum ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum • Preparate antifibrinolitice: ✓ Acidum aminocaproicum ✓ Acidum tranexamicum • Preparate antibacteriene: ✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum ✓ Amoxicillinum ✓ Ciprofloxacinum ✓ Levofloxacinum ✓ Cefalosporine de generațiile 3–4 (Ceftriaxonum, Cefoperazonum) ✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum) ✓ β-lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum) ✓ Aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum) ✓ Glicopeptide (Vancomycinum) ✓ Carbapeneme (Imipenemum*, Meropenemum) • Preparate antifungice: ✓ Fluconazolum ✓ Itraconazolum ✓ *Amphotericinum lipozomal ✓ Nystatinum • Glucorticoizi: ✓ Dexamethasonum ✓ Prednisolonum • Preparate antiinflamatoare nesteroidiene: ✓ Ibuprofenum ✓ Diclofenacum ✓ Naproxenum • Componente sanguine: ✓ Concentrat eritrocitar deleucocitat sau deplasmătizat (în cazurile de anemizare marcantă cu decompensare somatică) ✓ Plasmă proaspăt congelată (în sindrom hemoragic) ✓ Concentrat de plachete (în sindrom hemoragic, profilaxia sindromului hemoragic la medicație citoreductivă, pe fundal de trombocitopenie severă). • Factorii stimulatori ai coloniilor granulocitare: ✓ Filgrastimum (în neutropenii postcitostatice cu infecții sistemice severe, fără răspuns la preparate antibacteriene și antifungice intravenoase).
--	--

în cazurile cu
complicații

în cazurile cu
complicații

***Notă:** Medicamentele însemnate cu (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament chimioterapeutic de prima sau a doua linie în leucemia mieloidă cronică *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Obiectivele protocolului	Măsura atingerii obiectivelor	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A descrește rata persoanelor din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC care sunt supuși acțiunii agenților chimici nocivi, farmacologici, iradierii ionizante în doze inacceptabile	Proporția persoanelor/pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC cărora li s-a limitat/suspendat iradierea ionizantă, agentul chimic, farmacologic hazardos pentru sistemul hematopoietic pe parcursul unui an	Numărul persoanelor/pacienților din grupul de risc pentru dezvoltarea LMC cărora li s-a limitat/suspendat iradierea ionizantă, agentul chimic, farmacologic hazardos pentru sistemul hematopoietic pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de persoane/pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea LMC care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A ameliora diagnosticarea LMC	2.1. Ponderea persoanelor din grupul de risc, cărora li s-a efectuat <i>screening</i> -ul selectiv al LMC, conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemia mieloidă cronică la adult</i> , pe parcursul unui an	Numărul de persoane din grupul de risc, cărora li s-a efectuat <i>screening</i> -ul selectiv al LMC, conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemia mieloidă cronică la adult</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc de dezvoltare a LMC care se află la evidența medicului de familie și a medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		2.2. Ponderea pacienților diagnosticați în faza cronică, precoce și tardivă, a LMC, pe parcursul unui	Numărul de pacienți, diagnosticați în faza cronică, precoce și tardivă, a LMC, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC (toate fazele), care se află sub supravegherea medicului de familie și a medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
3.	A perfecționa tratamentul de inducție a LMC	3.1. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă”, medicația citoreductivă și/sau imunoterapia, cu normalizarea AGS și a mielogramei în decurs de 3 luni, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă”, medicația citoreductivă și/sau imunoterapia cu normalizarea AGS și a mielogramei în decurs de 3 luni, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		3.2. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a efectuat chimioterapia „de țintă” sau/și	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a efectuat	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub

Nr.	Obiectivele protocolului	Măsura atingerii obiectivelor	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
		imunoterapia, cu dispariția Ph-cromozomului și a genei de fuziune BCR-ABL, respectiv în 12 și în 18 luni, pe parcursul unui an	chimioterapia „de țintă” sau/și imunoterapia cu dispariția Ph-cromozomului și a genei de fuziune BCR-ABL, respectiv în 12 și 18 luni, pe parcursul ultimului an x 100	supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
4.	A reduce riscul și rata recidivelor LMC prin efectuarea tratamentului de menținere (target-chimioterapie, imunoterapie, polichimioterapie)	4.1. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a menținut răspunsul clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		4.2. Ponderea pacienților cu recidiva/progresarea LMC, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu recidiva/progresarea LMC, la care s-a obținut al 2-lea răspuns clinico-hematologic, citogenetic și molecular complet, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
5.	A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu LMC, a spori reabilitarea lor fizică	5.1. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a abrogat gradul de dizabilitate, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a abrogat gradul de dizabilitate, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an
		5.2. Ponderea pacienților cu LMC, la care s-a redus gradul de dizabilitate, pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu LMC, la care s-a redus gradul de dizabilitate, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LMC care se află sub supravegherea medicului de familie și medicului hematolog, pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pacientului cu leucemie mieloidă cronică

Întroducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul persoanelor cu leucemie mieloidă cronică în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu leucemie mieloidă cronică, familiilor acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și de tratament al leucemiei mieloid cronice în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacienți include:

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană suferă de leucemie mieloidă cronică;
- ✓ modul în care factorii de risc, faza bolii, gradul de afectare a hematopoiezei, aberațiile cromozomiale pot influența evoluția leucemiei mieloid cronice;
- ✓ opțiunile curative în tratamentul leucemiei mieloid cronice;
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu leucemie mieloidă cronică.

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să țină cont de necesitățile și de preferințele dvs. personale. Aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante să vă trateze cu respect, sensibilitate, și loialitate și să vă explice pe înțeles ce este leucemia mieloidă cronică și care este tratamentul care vi se recomandă.

Leucemia mieloidă cronică

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie un proces tumoral clonal mieloproliferativ, care rezultă din transformarea malignă prin mutație la nivelul celulei stem pluripotente, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. Patologia este caracterizată, în special, prin proliferarea necontrolată a granulocitelor, ceea ce condiționează creșterea masei granulocitare totale și a celei circulante. Prezența în sânge/sângele periferic a numărului mare de leucocite, format din segmentate și precursorii acestora în toate stadiile de diferențiere stă la baza definirii maladiei și a stabilirii diagnosticului. Translocția t (9;22) sau cromozomul Philadelphia se găsește în 100% din celulele medulare în diviziune, servește ca marker citogenetic al bolii și contribuie la diagnosticare și la evaluarea rezultatelor tratamentului. Identificarea genei de fuziune BCR/ABL și a proteinei himerice p 210 cu activitatea tirozin-kinazică conturează LMC la nivel molecular.

LMC prezintă oncopatologie relativ frecvent înregistrată în structura morbidității prin hemopatii maligne, constituind 15–20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai severe și invalidizante maladii umane. Incidența *LMC* în Europa și în America de Nord constituie 1–2 cazuri la 100 000 de adulți per an. În Republica Moldova morbiditatea de *LMC* se cifrează la 0,84-0,9 cazuri la 100 000 de populație. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii nu sunt înregistrate.

Morbiditatea prin *LMC* crește cu vârsta. În funcție de vârstă incidența maximă este cuprinsă între 45–55 de ani. *LMC* se atestă rar la persoanele sub 18 ani și este excepțională la copiii 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 transmițeri de la un caz la altul și nu s-au descris cazuri familiale.

Cauzele dezvoltării LMC nu sunt complet elucidate. 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 din Nagasaki după explozia bombei atomice. Se comunică despre impactul expunerii îndelungate la agenții chimici nocivi și razele solare directe în patogenia LMC.

Manifestările LMC

Leucemia mieloidă cronică *se manifestă* prin:

1. Splenomegalie progresivă și corelantă cu numărul de leucocite – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută.
2. Sindromul anemic se caracterizează prin astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efortul fizic, paliditate a tegumentelor, tahicardie, palpitații – fazele cronică tardivă, de accelerare și acută.
3. Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, hematurie – fazele de accelerare și acută.
4. Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, abcese, septicemie – mai frecvent faza acută.

Diagnosticul de LMC se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și este confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite, puncția măduvei osoase cu examenele citologice și citochimice, investigațiile citogenetice ale sângelui venos/aspiratului medular, RT-PCR a sângelui venos/aspiratului medular.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu dvs. și să vă comunice metodele de tratament.

Tratamentul

Tratamentul LMC în fazele cronică și de accelerare, fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu sau de staționar de zi. Tratamentul leucemiei mieloidă cronică, în faza de accelerare, cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

Luînd în considerație concepția clonală de patogenie a hemopatiilor maligne, ca tratament de elecție al leucemiei mieloidă cronică se consideră chimio- sau / și imunoterapia, urmate de transplantul medular alogeneic în cazurile de ineficacitatea lor (în prezent nu este accesibil).

Scopurile principale ale tratamentului în leucemia mieloidă cronică înrolează reducerea proliferării celulelor mieloidă și micșorarea dimensiunilor splinei, obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, remisiunii citogenetice complete, remisiunii moleculare majore sau complete, prevenirea recidivelor/progresării, reabilitarea fizică și socială a pacienților.

La 1 etapă, în scopul reducerii nivelului de proliferare mieloidă și a micșorării dimensiunilor splinei, se utilizează următoarele opțiuni curative în funcție de faza leucemiei mieloidă cronică:

- Faza cronică precocă: MChT cu Hydroxycarbamidum 1-1,5 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi sau Nilotinibum – 600 mg/zi, sau Dasatinibum* – 100 mg/zi Bosutinibum* – 400-500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).

- Faza cronică tardivă: MChT cu Hydroxycarbamidum – 2–4 g/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie în cazurile de refracteritate la Imatinibum), sau Dasatinibum* – 100 mg/zi sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*).
- Faza de accelerare: PChT cu Mercaptopurinum – 50–100 mg/zi + Hydroxycarbamidum – 2 g/zi; MChT cu Cytarabinum – 20 mg/m²/zi 14–21 zile; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi, Nilotinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum* – 140 mg/zi sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*).
- Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum* – 140 mg/zi sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum sau Dasatinibum*).

La a 2-a etapă de tratament, pentru obținerea răspunsului clinico-hematologic complet, răspunsului citogenetic complet și a răspunsului molecular profund/complet, se recurge la:

- Faza cronică, inclusiv obținută în rezultatul transformării după tratament din fazele de accelerare și acută: *Interferonum alfa-2b*– 5 000 000 UI/m² zilnic; *Interferonum alfa-2b*– 5 000 000 UI/zi + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 400 mg/zi; MChT „de țintă” cu Nilotinibum – 600 mg/zi sau 800 mg/zi (în calitate de tratament de 1-ma sau a doua linie; în cazurile de refracteritate la Imatinibum) sau Dasatinibum* – 100 mg/zi, Bosutinibum* – 500 mg/zi, Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum, Nilotinibum, Dasatinibum* sau Bosutinibum*).
- Faza de accelerare: *Interferonum alfa-2b*– 5 000 000 UI/m² zilnic + Cytarabinum – 20 mg/m²/zi (10 zile lunar); MChT „de țintă” cu Imatinibum – 600 mg/zi sau Nilotinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum* – 140 mg/zi sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Nilotinibum).
- Faza acută: PChT conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în funcție de tipul morfologic al crizei blastice; MChT „de țintă” cu Imatinibum – 800 mg/zi, sau Dasatinibum* – 140 mg/zi sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi (în cazurile de refracteritate la Imatinibum și Dasatinibum*).

La a 3-a etapă, în scopul profilaxiei recidivării procesului leucemic, se aplică:

- Terapie de menținere cu *Interferonum alfa-2b*– 5 000 000 UI UI/m².
- MChT de menținere cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g zilnic / peste o zi în faza cronică a LMC în cazurile de medicație axată numai pe obținerea răspunsului clinico-hematologic.
- PChT de reinducție cu Hydroxycarbamidum – 0,5–1 g/zi + Cytarabinum – 10–20 mg/m²/zi pentru o perioadă de 10 zile ale fiecărei luni, în fazele cronică și de accelerare ale LMC.
- MChT „de țintă” cu Imatinibum– 400–800 mg/zi în funcție de faza leucemiei mieloid cronice.
- MChT „de țintă” cu Nilotinibum 600–800 mg/zi sau Dasatinibum* – 100–140 mg/zi sau Bosutinibum* – 500 mg/zi sau Ponatinibum* – 45 mg/zi sau Asciminibum* – 80 mg/zi în funcție de faza LMC și răspunsul la tratamentele anterioare (în cazurile de refracteritate).
- PChT de reinducție conform protocolului de tratament al leucemiilor acute în faza acută a LMC.

Alotransplantul de celule stem hematopoietice este rațional de efectuat în toate fazele LMC în cazurile de ineficacitate a chimio- și a imunoterapiei și în prezența donatorului HLA-compatibil.

Tratamentul hemotransfuzional de suport are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzia de concentrat eritrocitar deleucocitat sau trombocitar, rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindroamelor anemic și hemoragic. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentelor sanguini în anexa nr. 4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va

recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

Tratamentul hemostatic (în fazele de accelerare și acută):

- Preparate angioprotectoare (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsylatum – 2 comprimate x 3 ori/zi, Acidum ascorbicum + Rutosidum – 2 comprimate x 3 ori/zi, sol. Etamsylatum – 12,5% – 2-4 ml x 2-3 ori/zi, în fiecare 8-12 ore, sol. Acidum ascorbicum 10% – 5–10 ml, i.v. în fiecare 12 ore.
- Preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum 5% – 100 ml, peroral sau i.v., Acidum tranexamicum 500 mg, peroral în fiecare 6-8 ore.
- Tratament local – aplicații locale sau administrări perorale de Trombinum (125–250 UI) + Acidum aminocaproicum 5% (100 ml) + Epinephrinum 0,1% (1 ml).
- Glucocorticoizi: Prednisolonum 30–60 mg/zi, peroral sau Dexamethasonum 4-8 mg, i.v., în fiecare 8-12 ore.

Tratamentele antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ, în fazele de accelerare și acută):

- Neutropenia febrilă pe fundal de chimio-, imunoterapie, complicațiile infecțioase prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată, indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergistă de start cuprinde aminoglicozide (Amikacinum) și β -lactamine (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum). Eficiență poate fi considerată și combinația cu includerea altor preparate: Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum – 960 mg x 2 ori/zi, peroral; Amoxicillinum + Acidum clavulanicum – 1,0 x 3 ori/zi, peroral; Ciprofloxacinum – 500 mg x 2 ori/zi, *per os*. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspecte de sensibilitate/rezistență microbiologică a fiecărui staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, gradului leucopeniei, răspuns la tratament etc.

Cure scurte de G-CSF (Filgrastimum etc.) în doză de 5 μ g/kg/zi pot fi recomandate *subcutanat* pentru managementul leucopeniei de gradul 4, după medicație cu Imatinibum.

Efectele adverse pot fi mielosupresia, boala citostatică, fibroza pulmonară și cea medulară, deranjamentul abdominal, hepatita toxică, febra, mialgiile, boala grea-contragazdei în cazurile de transplant medular alogeneic.

***Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova și nu mai este recomandat ca tratament de prima linie în faza cronică a leucemiei mieloide cronice. Alotransplantul de celule stem hematopoietice poate fi recomandat la pacienții cu mutație T315I, care este refractară la monoterapia cu ITK. Evaluarea pacientului pentru transplant medular alogen (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazul în care etapele de răspuns la tratament nu sunt realizate și în lipsa comorbidităților. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii tineri (≤ 55 ani), care au un donator rudă gradul I compatibil. Alotransplantul de celule stem hematopoietice de la donatorii neînruțiți compatibili se utilizează cu eficacitate în mod similar. Majoritatea pacienților cu boala reziduală minimă după transplant medular necesită monoterapie de menținere cu Interferonum alfa-2b sau ITK.

Produsele medicamentoase însemnate cu (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor, însă conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept tratament chimioterapeutic de prima sau a doua linie în leucemia mieloidă cronică *de novo* sau refractară / recidivantă, unele fiind accesibile datorită programelor internaționale de donație a medicamentelor.

Anexa 2. Recomandările de implementare în conduita pacienților cu leucemia mieloidă cronică

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul de medic de familie și de interniști, a screening-ului leucemiilor, în special a LMC la persoanele din grupul de risc (*vezi caseta 3*), cu efectuarea analizei generale desfășurate a sângelui cu trombocite și cu reticulocite, a ultrasonografiei abdominale.
2. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul asistenței medicale specializate de ambulator și a asistenței medicale specializate spitalicești a examenului citogenetic al aspiratului medular, FISH, RT-PCR a sângelui venos/aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale, care constituie metode definitive de confirmare a diagnosticului de LMC, prin depistarea Ph-cromozomului, transcripților p210, p190, p230 ale genei de fuziune BCR-ABL, produșilor de transcripție b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2, m-bcr/M-bcr și mutațiilor genei de fuziune BCR-ABL, în special a mutației T315I.
3. Considerăm necesară aprovizionarea bolnavilor de LMC cu agenți antineoplazici citoreductivi (Hidoxycarbamidum, Cytarabinum, Mercaptopurinum) și „de țintă” (Imatinibum, Nilotinibum, Dasatinibum*, Bosutinibum*, Ponatinibum*, etc.), citochine (Interferon alfa-2b), componente sanguine (concentrat eritrocitar deleucocitat, concentrat trombocitar, plasma proaspăt congelată).
4. Considerăm necesară asigurarea bolnavilor de LMC cu opțiunea de alotransplant de selule stem hematopoietice, fiind o metodă curativă de elecție la pacienții cu vârstă sub 60 de ani, refractari la chimio- și la imunoterapie, în prezența donatorului HLA-compatibil și în lipsa comorbidităților.

Anexa 3

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN-66 LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ LA ADULT		
	Criteriile evaluate	Codificarea rezultatelor
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
INTERNAREA		
7	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 5; adresare directă = 6; alte instituții = 7; necunoscut = 9
8	Numarul internărilor	primară = 1; secundară = 2; mai mult de două ori = 3;
9	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA:); ora (00:00); necunoscut = 9
10	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
11	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; terapie intensivă = 2; alte secții = 3; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
12	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
DIAGNOSTICUL		
13	Faza LMC a pacientei/lui la internare	cronică precoce = 1; cronică tardivă = 2; accelerare = 3; acută = 4; necunoscut = 9
14	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
15	Efectuarea metodelor pentru determinarea fazei LMC	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
19	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening selectiv = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologul municipal = 5; necunoscut = 9

20	Efectuarea profilaxiei primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
21	Etapă stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardivă = 2; necunoscut = 9
22	Face parte pacienta din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
	TRATAMENTUL	
25	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
26	Evaluarea scorului de risc al LMC	nu = 0; da = 1; risc scăzut = 2; risc intermediar = 3; risc înalt = 4; necunoscut = 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; chimioterapie = 2; imunoterapie = 3; radioterapie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9
28	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
32	Rezultatele tratamentului	remisiune moleculară = 1; remisiune citogenetică = 2; remisiune hematologică = 3; ameliorare clinico-hematologică = 4; progresare = 5; complicații = 6; necunoscut = 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
35	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 4. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN-66**Puterea aplicativă a gradelor de recomandare**

Puterea aplicată	Cerințe
Standard (obligatoriu)	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare (recomandabil)	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune (opțional)	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Clasificarea nivelelor de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din metaanaliza unor revii sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.
Nivel V	Serii de cazuri și opinii ale experților.

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi I a sau I b
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III
Grad C	În baza unor dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu, atunci când lipsesc studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad D	În baza unor recomandări bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid sau protocol.	Nivel de dovezi V

Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrat eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrat eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50-0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5-0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0x10 ⁶ celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare		
2.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
2.2 Proprietăți specifice:		

2.2.1	Concentrat de plachete doza standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentrat de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentrat de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente sanguine plasmatice		
3.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea ”validat”.		
3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300 ± 50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 6. Alternativă pentru transfuzia de componente sanguine**A) Componente eritrocitare**

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	<i>1-a</i>	<i>a 2-a</i>	<i>a 3-a</i>	<i>a 4-a</i>	<i>a 5-a</i>	<i>a 6-a</i>	<i>a 7-a</i>	<i>a 8-a</i>
0 Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ Kell negativ/pozitiv	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	B Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg				
AB Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	AB Rh poz Kell neg	A Rh poz Kell neg	B Rh poz Kell neg	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg		
AB Rh negativ Kell negativ/pozitiv	AB Rh neg Kell neg	A Rh neg Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	AB Rhpoz * Kell neg	A Rhpoz * Kell neg	B Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz* Kell neg

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component eritrocitar Rh pozitiv poate fi eliberat pacienților de Rh negativ.

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

Informație despre pacient	Componente plasmatice și crioprecipitat și gradul de prioritate în aplicarea alternativă	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
0	0	AB
A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

C) Componente plachetare

Informație despre pacient	Componente de plachete și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
Concentrat de plachete doza standard				
AB0/Rh/Kell pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
Concetratul de plachete de afereză în plasmă sau amesticul de concentrat de plachete în plasma*				
AB0 pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
Concetratul plachetar de afereză în soluție aditivă sau amesticul de concentrate de plachete în soluție de aditiv*				
AB0 pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

*Nu se va lua în considerație apartenența de grup sanguin după sistemul Rhesus și Kell

BIBLIOGRAFIE

1. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34: 966-984.
2. 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.
3. Cortes J.E., Silver R.T., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia. In: Holland-Frei Cancer Medicine, 2022: 1-11. <https://doi.org/10.1002/9781119000822.hfcm116.pub2>.
4. Cortes J. E., Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. *Blood*, 2012; 120 (7): 1390-1397.
5. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017; 28 (4): iv41 – iv51.
6. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am. J. Hematol.* 2024; 99 (11): 2191-2212. <https://doi.org/10.1002/ajh.27443>
7. Musteața V. Leucemia mieloidă cronică. In: Sofroni D., Ghidirim N., Miron L. ș.a. „Tratat de oncologie”. Chișinău. ÎS FEP „Tipografia Centrală”, 2020: 1036 p.
8. Musteața V. Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova. In: *Journal of BUON*. Athens, Greece, 2010; 15: 188 – 189.
9. 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.
10. 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. doi: 10.6004/jnccn.2018.0071
11. Pffirmann M., Hochhaus A., Lauseker M. et al. Recommendations to meet statistical challenges arising from endpoints beyond overall survival in clinical trials on chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 2011; 25 (9): 1433–1438.
12. Stahl M. Chronic myeloid leukemia. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program, 9th Edition. Blackwell Publishing, 2023: 425-447.
13. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 2022, 2023; 36: 1720–1748.
14. Hughes T.P., Ross D.M., Melo J.V. Handbook of chronic myeloid leukemia. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1-66. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-08350-6>
15. 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.
16. 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.
17. Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia, 2nd ed. Springer Nature Switzerland AG, 2021: 273 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-71913-5>
18. Du M., Chen W., Liu K. et al. The Global Burden of Leukemia and Its Attributable Factors in 204 Countries and Territories: Findings from the Global Burden of Disease 2019 Study and Projections to 2030. *Hindawi Journal of Oncology*. 2022: 1-14. <https://doi.org/10.1155/2022/1612702>
19. Dorfman L.E., Floriani M.A., Oliveira T.M., Cunegatto B., Rosa R.F., Zen P.R. 3. 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: 83-91. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20180015>
20. Rinaldi I., Winston K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. *Journal of Blood Medicine*. 2023; 14: 261-277. doi: 10.2147/JBM.S382090
21. Shah N.P., Bhatia R., Altman J.K. et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024; 22 (1): 43-69. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0007>.
22. Apperley J.F., Milojkovic D., Cross N.C.P. et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025; 39: 1797-1813. <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02664-w>.