

Leucemia mieloida cronica

Definitie :

Leucemia mieloida cronica (LMC) este o boala maligna a CSH pluripotente caracterizata prin proliferarea S. granulocitare in toate stadiile de maturatie si prezenta Cr. Philadelphia (Ph1) si / sau a rearanjamentului BCR-ABL, anomalie citogenetica cu rol patogenetic dovedit.

Capacitatea de diferentiere a granulocitelor nu este pierduta, in sg. periferic exista un nr crescut de granulocite si precursori imaturi ocazional celule blastice (deviatie la stanga a FL).

Epidemiologie :

LMC este o neoplazie mieloproliferativa cronica, reprezinta 15 - 20% din leucemiile adultului.

Incidenta este de 1,5 cazuri noi pe an la 100.000 de indivizi, creste progresiv cu varsta.

Varsta medie la dg. este in jurul a 55 de ani, este rara la copii (3-5% din leucemiile copilului).

Este mai frecventa la sexul masculine (1,5:1).

La pacientii tineri se poate constata o forma agresiva de LMC (F. accelerate sau in criza blastica).

Etiopatogeneza :

In producerea LMC este dovedita implicarea radiatiilor ionizante.

Factori precum expunerea la benzen, fumatul, diversi virusi, ar avea un posibil rol patogenetic.

Markerul specific al bolii este Cr. Ph1, un cromozom 22 scurtat rezultat din translocatii reciproce, t (9;22), t (q34;q11), intre bratele lungi ale Cr. 9 (oncogene ABL) si 22 (oncogene BCR).

El este prezent in 90 - 95% din cazurile de LMC.

Translocatia t (9;22) duce la formarea unei gene de fuziune hibride BCR-ABL, raspunzatoare (prin sinteza unui ARN mesager de fuziune) de producerea unei proteine cu Gr. de 210 kd numita p 210, proteina cu intensa activitate tirozin-kinazica.

Proteina p 210 activeaza cascade de semnale intracelulare ce influenteaza procesul de crestere si diferentiere celulara. Celulele cu translocatia BCR-ABL scapa de sub controlul fiziologic asupra cresterii si diferentierii celulare si devin celule leucemice (CL).

Transcriptul BCR-ABL are un efect antiapoptotic, celulele Ph1 scapa procesului natural de apoptoza (moarte celulara programata).

Se ajunge la o proliferare MO anormala si necontrolata a celulelor Ph 1 +, cu afectare a liniei mieloide, cu cresterea masei granulocitare totale (cu implicarea liniilor eritroida si limfoida), cu eliberarea in circulatie de celulele precursorare (leucocitoza) si migrarea lor catre localizari extramedulare (splina, ficat, tesuturi).

Distrugerea concomitenta a unui nr. mare de granulocite duce la hiperuricemie.

Granulocitele aparent mature, au o citoplasma imatura biochimic, un continut scazut de FAL ca expresie a unui deficit de maturatie enzimatic.

Aspecte clinice :

LMC are o evolutie in doua F: una cronica si alta de acutizare (transformare blastica).

Adesea, este o a treia F., intermediara, F. de accelerare.

1.Faza cronica :

Boala debuteaza insidios, cu evolutie mult asimptomatica.

Cand cifra de leucocite nu depaseste 30.000/mm³, LMC poate fi asimptomatica, o **descoperire intamplatoare** (hemograma).

Simptomele nespecifice apar dupa cateva luni de evolutie a bolii.

Ele pot cuprinde :

- astenie
- fatigabilitate
- scadere ponderala
- balonari
- senzatie de jena sau greutate in hipocondrul stang (splenomegalia)
- mai rar dureri osoase vagi (stern, coaste, vertebre)
- transpiratii accentuate
- subfebrilitati ca expresie a unui hipermetabolism.

Uneori, **debutul este aparent brusc**, prin complicatii:

- infarct splenic
- crize de guta
- colica renala
- priapism
- hemoragii retidiene
- tromboze
- sindrom de leucostaza (L: 200 - 300.000/mm³) cu manifestari neurologice (paralizii de nervi cranieni, vertij, S.

Ménière, diplopie, AVC)

- insuficienta respiratorie acuta.

Foarte rar, boala este dg doar in F. de metamorfozare blastica, situatie in care **sunt prezente:**

- sangerari
- petesii
- echimoze
- febra asociata infectiilor
- dureri osoase

- **Examenul clinic :**

Splenomegalia creste in paralel cu cifra leucocitara, depaseste cu cel putin 5 cm rebordul costal stang in momentul dg; la peste 50% cazuri, poate atinge dimensiuni gigante (8-10 kg, pana la creasta iliaca si jumatatea dreapta a abdomenului), este ferma, nedureroasa, producand fenomene de compresie intraabdominala; **hepatomegalie progresiva** (hematopoieza extramedulara ce apare in splina); **paloarea mucotegumentara**, uneori **dureri la compresiunea sternului**.

- **Examinari paraclinice in F. cronica:**

-hemograma: hiperleucocitoza ($100.000-300.000/\text{mm}^3$; valori sub $50.000/\text{mm}^3$ pot fi intalnite la debutul bolii); anemie moderata, normocroma, normocitara; in 40-50% cazuri poate fi prezenta trombocitoza ($500-600.000/\text{mm}^3$).

-frotiul periferic este caracteristic: prezenta tuturor stadiilor de maturatie granulocitara, de la mieloblasti, mielocite, metamielocite (deviere la stanga), la granulocitele nesegmentate si segmentate, uneori granulocite hipersegmentate. Bazofilia este constanta, 5 - 15%, in LMC cu bazofile putand atinge 30 - 40%.

-fosfataza alcalina leucocitara (scorul FAL) este scazuta sau absenta in toate cazurile de LMC in F. cronica, ea crescand in F accelerate sau de F blastica

Mielograma:

MO: hipercelulara, cu predominanta granulocitelor (80 - 90%), cu prezenta tuturor formelor de maturatie si deviere la stanga similara cu cea deschisa in frotiul periferic; S. eritrocitara este procentual redusa, iar S.megacariocitara este hiperplazica in majoritatea cazurilor.

BOM releva fibroza reticulina, de grad moderat.

Mielograma ofera posibilitatea evidentierii Cr.Ph1.

Investigatii citogenetice si moleculare: evidentiarea Cr. Ph1 din MO (la 90-95% cazuri) si/sau a rearanjamentului BCR-ABL (MO sau din sg. periferic; in majoritatea cazurilor Ph1 negative la debutul LMC, tehnici RT-PCR sau FISH pot evidenta gena hibrida BCR-ABL.

Au fost identificate doua F. ale mutatiei BCR-ABL: b2a2RNA (70% cazuri) si b3a2RNA (30% cazuri); ultima se asociaza cu o F. cronica mai scurta, trombocitoza si supravietuire mai redusa.

Pe langa Cr. Ph1, in 10-15% cazuri, pot fi constatate anomalii aditionale (Cr. Ph1 dublu, trisomie 8, deletie Y), incidenta acestora creste pe parcursul evolutiei bolii.

Modificari biochimice: hiperuricemie, cresterea LDH, histaminemiei, Vit. B12 serice.

Anomaliile biochimice apar ca urmare a turnover-ului crescut al celulelor mieloide, a terapiei citostatice si explica diateza urica (litiaza renala, nefropatia urica, artrita urica), frecventa crescuta a ulcerului gastric/duodenal, pruritul, urticarial la frig.

Diagnosticul : este pus pe baza hiperleucocitozei, a FL cu deviere la stanga (pana la mieloblasti) a S. granulocitare, bazofiliei, splenomegaliei marcate.

Confirmarea dr este adusa de evidentiarea Cr. Ph1 sau a transcriptului BCR-ABL.

Diagnostic diferencial :

1.Celelalte neoplazii mieloproliferative cronice (Ph1 negative), indeosebi mielofibroza idiopatica (MI).

In MI leucocitoza nu depaseste, 40-50.000/mm³ se asociaza cu o splenomegalie voluminoasa; semne de hematopoieza extramedulara (eritrocite in picatura, eritroblasti, fragmente de megacariocite), in MO hematopoieza este redusa prin proliferarea fibroblastica; FAL este normala sau crescuta, iar Cr. Ph1 este absent.

In ***Trombocitemia esentiala (TE)*** si in ***Policitemia vera (PV)*** este prezenta trombocitoza pronuntata, respectiv poliglobulia; apar fenomene tromboembolice si hemoragice, leucocitoza este moderata, fara devierea la stanga a formulei leucocitare.

FAL este normala, iar Cr. Ph1 este absent.

Janus-Kinaza (***mutatia JAK-2***) este prezenta in 90% din cazurile de PV, in 60 -70% din cazurile de TE si in 50% din cele de MI.

2.Reactiile leucemoide (infectii bacteriene, intoxicatii, tumori solide, dupa hemoragii mari): leucocitoza moderata, usoara deviere la stanga a FL, FAL normala sau crescuta, evidenta clinica a cauzei si disparitia rc. leucemice odata cu disparitia cauzei.

3.Leucemia acuta (LAM sau LAL), in cazurile de LMC in F. de metamorfozare blastica (LMC depistata tardiv).

Lipsa splenomegaliei pronuntate, debutul clinic acut, evolutia de scurta durata, prezenta hiatusului leukemic, absenta bazofiliei, lipsa Cr. Ph1 orienteaza dg spre o LA “de novo”.

4.Leucemia mielomonocitara cronica: evolueaza cu monocitoza absoluta, mielodisplazie triliniara, absenta Cr. Ph1.

Evolutie si prognostic :

LMC are o evolutie care a suferit schimbari radicale dupa introducerea tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinaza (TKI) de la o supravietuire medie de 3 - 5 ani la o speranta de viata de 20 - 25 de ani in prezent.

Stratificarea prognostica :

Scorul Sokal a fost elaborat pentru pacientii cu LMC tratati conventional, se bazeaza pe varsta pacientului, marimea splinei, nr de trombocite si procentul de blasti in sange in momentul dg, identifica grupa de bolnavi cu:

- risc scazut (scor $< 0,8$) si RCyC 91%
- risc intermediar (scor $0,8-1,2$) si RCyC 84%
- risc crescut (scor $1,2$) si RCyC 69%.

Scorul Hasford a fost elaborate pentru pacientii tratati cu interferon alfa (α -IFN), adauga bazofilia si eozinofilia la dg la parametrii din scorul Sokal.

Modelul prognostic combinat incorporeaza modelele anterioare si un anumit nr de F. de prognostic nefavorabil:

- stadiul 1 (0-1 factori)
- stadiul 2 (2 factori)
- stadiul 3 (\geq factori)
- stadiul 4 (dg in F. blastica).

Factori de prognostic negativ a LMC:

- varsta peste 60 de ani
- prezenta simptomelor
- statusul de performanta scazut
- splenomegalia la peste 10 cm sub rebordul costal
- hepatomegalia
- un procent 3% blasti in sg. periferic sau MO
- bazofilia peste 7% in sg. periferic sau peste 3% in MO
- anemia
- trombocitopenia sau un nr de trombocite $700.000/\text{mm}^3$
- lipsa Ph1 sau a BCR-ABL
- scaderea megacariocitelor
- mielofibroza (cresterea reticulinei sau colagenului).

Dupa introducerea tratamentului tintit cu TKI, raspunsul citogenetic precoce este un important F. cu valoare prognostica;

- un raspuns citogenetic partial (PcyR) la 6 luni de tratament ofera o probabilitate de peste 80% de R. citogenetic complet (CCyR) la 2 ani

- lipsa unui CyR la 6 luni de tratament se coreleaza cu probabilitate de doar 15% de CCyR la 2 ani.

ex molecular (profilul ctogenetic) ofera informatii suplimentare cu valoare prognostica, prin prisma obtinerii unui R. molecular minor, partial sau complet.

Constatarea unui nivel sub 10% al transcriptului BCR-ABL la 3 luni de tratament se coreleaza semnificativ cu supravietuire mai buna la 5 si la 8 ani.

Faza cronică a LMC are o durata variabila (3 - 6 ani), este mai prelungita dupa introducerea TKI in tratament.

Se obtin remisiuni hematologice, citogenetice si moleculare de durata.

La un moment dat boala poate evolua inspre o LA terminala (transformare blastica), frecvent constatandu-se o F. accelerata a bolii, intermediara, neobligatorie.

Cu ajutorul noilor generatii de TKI exista speranta curabilitatii LMC.

2.Faza accelerata a LMC :

Se concretizeaza prin:

- aparitia rezistentei la tratament
 - cresterea progresiva a splinei
 - cresterea bazofilelor (20%)
 - a blastilor (10 -19%)
 - a promielocitelor in MO si/sau sg. periferic
 - aparitia trombocitopeniei persistente ($100.000/\text{mm}^3$) fara relatie cu tratamentul
 - a trombocitozei permanente ($100.000/\text{mm}^3$)
 - cresterea FAL
 - cresterea nr de leucocite (cu scurtarea la cateva zile a T. de dublare a leucocitelor)
 - evolutia citogenetica clonala, cu aparitia de anomalii Cr. aditionale (duplicarea Ph1, trisomia 8, trisomia 19).
- Bolnavul prezinta scadere in greutate, febra, transpiratii, dureri osoase persistente, fara alta explicatie.

3.Faza acuta (puseul blastic) a LMC :

Poate sa apara dupa F accelerata sau prin tranformarea blastica a F cronice.

Fenomenele care anunta acutizarea sunt:

- aparitia semnelor de insuficienta medulara (anemie, trombocitopenie)
- complicatii infectioase si hemoragice
- dureri osoase
- instalarea rezistentei la tratament.

In sg. periferic si/sau MO se constata o crestere $\geq 20\%$ a blastilor, iar la BOM grupuri / aglomerari de celule blastice.

Apare o LA mieloida, exista posibilitatea aparitiei unei LA limfoblastice (10 - 15% cazuri), cu adenomegalii tumorale.

Prezenta formelor intermediare (mielocite, promielocite, metamielocite) diferentiaza puseul blastic din LMC de o LA de novo (prezent hiatusul leucemic, cu lipsa progenitorilor intermediari).

Poate sa apara o proliferare blastica extra - medulara.

Criza blastica mieloida se asociaza cu anomalii cr. aditionale duplicarea Ph1, +8, il7q); in criza blastica limfoida sunt descrise anomalii ale Cr. 7.

Complicatii :

• *In faza cronica :*

- infarcte splenice subcapsulare
- compresiuni intraabdominale prin splenomegalie
- hipersplenism (agravarea anemiei si trombocitopeniei)
- leziuni osoase
- zona Zoster
- amenoree
- priapism
- ulceratii peptice cu hemoragii GI
- diateza urica
- tulburari metabolice

Apar manifestari ale leucostazei si hipervascozitatii la valori ale leucocitelor mult crescute (300.000 - 600.000/mm³).

Ex. FO poate arata un edem papilar, obstructii venoase si hemoragii.

• *In F. acuta apar complicatii hemoragice si infectioase*, principala cauza de deces.

Tratament :

Tratamentul LMC are ca obiective principale:

- scaderea masei granulocitare totale
- controlul manifestarilor hematologice ale bolii
- prevenirea progresiei bolii in F. blastica
- prelungirea duratei de viata a bolnavilor.

Tratamentul trebuie sa suprime clona Ph1+ si sa asigure un raspuns therapeutic, a unei remisiuni hematologice, citogenetice si moleculare.

Raspunsul hematologic complet (RHC) inseamna:

- normalizarea nr de leucocite si trombocite
- absenta celulelor imature in sg. periferic
- lipsa simptomelor si semnelor clinice
- disparitia splenomegaliei palpabile.

Un **raspuns citogenetic complet (RCyC)** consta in absenta evidentierii Cr, Ph1, iar **raspunsul molecular complet (RMC)** prin lipsa detectabilitatii transcriptiei BCR-ABL prin RT-PCR (scaderea cu peste 4,5 log a acestuia comparativ cu valoarea mediana pretratament); o scadere cu 3 log a BCR-ABL caracterizeaza un raspuns molecular major.

Atitudinea terapeutica trebuie adaptata F. evolutive a bolii.

1.Tratamentul in faza cronica a LMC :

- **Terapia suportiva** presupune:

- combaterea leucocitozei (leucocite $300.000/mm^3$): administrarea de Hydroxiuree, leucafereza
- combaterea trombocitozei: administrarea de Hydroxiuree, Anagrelid, afereza
- prevenirea S. de liza tumorală (Allopurinol).

Peste 90% dintre pacientii cu LMC sunt dg. in F cronica.

- **Modalitatile de tratament** au fost variate (arsenic, iradierea splenica, fosforul radioactiv, monochimioterapie cu Busulfan sau Hidroxiuree), altele au intentie curative (transplant de CSH, chimioterapia combinata, α -IFN).

Durata F cronice a fost in functie de tratament: de la 2-3 ani (Hydroxiuree sau Busulfan) la 9 -10 ani tratamentului cu α -IFN.

Revolutionarea tratamentului LMC s-a produs cu **Inhibitorilor de tirozin-kinaza (TKI)** cu efect tintit pe mecanismul patogenetic al bolii: Imatinib Mesylate, in tratament din 1999, dupa 2005 TKI de generatia a doua, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, iar recent TKI de generatia a treia: Ponatinib.

a) LMC cu risc scazut sau intermediar :

Terapia standard pentru LMC este reprezentata de TKI.

Tratamentul initial (de prima linie) se incepe cu oricare dintre TKI: Imatinib, Dasatinib, Nilotinib.

Se administreaza per oral, pentru o durata nedeterminata .

-Imatinib mesylate, tablete a 100 mg, se administreaza in doza unica de 400 mg/zi, cu sansa obtinerii rapide (3 saptamani) a unui RHC, a unui raspuns RCyC la 6 luni si a unui RMC la 18 luni de tratament.

Efectele secundare sunt rare, de intensitate redusa: pancitopenie, dureri sau crampe musculare, retentie hidrica, edeme periferice, rash cutanat, cresterea enzimelor hepatice.

-Dasatinib tablete de 50 mg sau 70 mg, se administreaza in doza unica de 100 mg/zi (rar 140mg/zi); pancitopenia (trombocitopenia) si aparitia de efuziuni pleurale sunt principalele efecte secundare.

-Nilotinib tablete de 100 mg, se administreaza 2x300 mg/zi, fara a se amesteca cu alimentatia.

Efecte secundare importante sunt pancitopenia,diareea, pusee de pancreatita acuta, prelungirea intervalului Q-T pe ECG.

Inainte de inceperea tratamentului cu Imatinib se va administra terapie citoreductoare cu Hidroxiuree.

Cazurile rezistente sau recazute dupa tratamentul cu Imatinib, doza se creste la 600-800 mg/zi, sau se trece pe TKI de generatia a doua: Dasatinib 100 mg/zi sau Nilotinib 600 mg/zi.

Comparativ cu Imatinib, TKI de a doua generatie sunt inhibitori mai puternici ai BCR-ABL si produc rate crescute ale RMM si ale RCyC si o reducere a ratelor de progresie a bolii.

Raspunsul precoce la tratamentul cu TKI pledeaza pentru un dg. mai favorabil al bolii.

Daca nu se obtine raspunsul dorit la tratamentul cu un TKI, se schimba tratamentul cu un alt TKI de prima linie sau se aplica alte terapii.

Rezistenta la tratamentul cu Imatinib poate sa apara prin supraexprimarea BCR-ABL sau prin aparitia unor mutatii.

In aceste situatii, Dasatinib si Nilotinib (Bosutinib, aprobat doar ca tratament de linie a doua) pot fi eficiente impotriva mutatiilor (cu exceptia mutatiei T315I).

Pierderea raspunsului therapeutic impune detectarea posibilelor mutatii, la baza rezistentei terapeutice.

Ponatinib este TKI de generatia a treia, cu activitate impotriva tuturor mutatiilor BCR-ABL, singurul eficient in rezistenta mutatia T315I, optiunea terapeutica la pacientii iresponsivi la cel putin doua medicamente TKI; are un risc crescut de complicatii tromboembolice.

La pacientii cu LMC in F cronica care prezinta (rar) **intoleranta la tratamentul initial (de prima linie)** se recurge la : Bosutinib 500 mg/zi per os; Ponatinib 45 mg/zi, la cei fara indicatie de alt TKI; α - IFN pegylat cu administrare saptamanala s.c.; transplant de CSH.

Definitia raspunsului optimal la tratamentul cu TKI in LMC:

- | | | |
|-----------------------------|--------------|--------------------|
| - la 3 luni: | BCR-ABL 10% | sau/si Ph+ 35% |
| - la 6 luni: | BCR-ABL 1% | sau/si absenta Ph+ |
| - la 12 luni: | BCR-ABL 0,1% | |
| - oricand la peste 12 luni: | BCR-ABL 0,1% | |

Lipsa unui RHC la 3 luni, a oricarui Rcy la 6 luni, a unui RCyC la 12 luni, precum si a unui RM cu BCR-ABL 10% la 6 luni, impune schimbarea TKI.

Monitorizarea raspunsului citogenetic si molecular:

- la dg: ex citogenetic (Ph+) si evaluarea BCR-ABL
- **in timpul tratamentului:**
- determinarea transcriptului BCR-ABL (RQ-PCR) la fiecare 3 luni pana la obtinerea MMR (BCR-ABL % sau MR 3,0 log)
- apoi la fiecare 3 - 6 luni
- si/sau ex. citogenetic din MO la 3, 6 , 12 luni pana la obtinerea RCyC
- apoi la fiecare 12 luni.

Dupa obtinerea RCyC se va face doar monitorizarea moleculara.

- in caz de lipsa de raspuns sau progresia bolii: RQ - PCR, analize mutationale si ex citogenetic al MO.

In F. blastica se va face imunofenotipare.

Durata tratamentului cu TKI :

Nu se cunoaste durata tratamentului cu TKI si daca acesta poate fi intrerupt in siguranta.

Faptul ca TKI nu pot eradica clona de CL impune continuarea pe o durata nedeterminata a tratamentului.

In studii clinice recente se opreste tratamentul la bolnavii care sunt de cel putin doi ani in RMC, cu monitorizarea atenta a evolutiei.

Scopul final al tratamentului vizeaza inlaturarea MRD, cu obtinerea unei remisiuni fara nevoie de tratament.

Alte optiuni terapeutice:

Monochimioterapie cu hidroxiuree (1-3 g/zi; capsule a 500 mg) se utilizeaza:

- fie de la inceput
- fie inaintea tratamentului cu Imatinib (sau alt TKI) sau a tratamentului cu α -IFN
- fie cand se instaleaza rezistenta la tratamentul cu un TKI.

La pacientii care nu pot urma tratament cu TKI, Hidroxiureea este tratamentul de baza.

Produce remisiuni bune, necesita administrare continua.

Efecte secundare sunt tulburarile iritative GI; pe termen lung are efect leucemogen.

Alfa-interferonul, cu activitate antitumorală și imunomodulatoare, duce la obținerea de RHC în 50-70% cazuri și RCyC în 10-20% cazuri.

Se administrează s.c. în doze de 3 MUI/m² de 3 ori pe săptămână timp îndelungat (6-12 luni).

Poate reprezenta terapia inițială a unei LMC în lipsa TKI la care un TKI nu este indicat :

- din cauza comorbidităților sau a medicației concomitente
- se poate administra la pacienții refractari sau intoleranți la tratamentul cu TKI
- se poate asocia cu TKI (în cazul scăderii răspunsului)
- α -IFN reprezintă o opțiune în sarcină.

Principalele efecte secundare ale α -IFN sunt :

- manifestări de tip gripal
- rash cutanat
- prurit
- fenomene depresive.

Asocierea ARA-C+ α -IFN poate fi o modalitate de tratament pentru intoleranța la un TKI, până la trecerea la TKI de altă generație.

b) LMC cu risc crescut :

La acesti pacienti, tratamentul se va incepe cu un TKI, dupa schema amintita mai sus.

Dupa obtinerea RH si RC, indeosebi la pacienti tineri, se poate transplant allogen de CSH.

In cazul lipsei de raspuns tratamentul cu un TKI se recurge la transplantul allogen de CSH sau se poate trece la tratamentul cu un alt TKI inainte de efectuarea transplantului.

2.Tratamentul LMC in faza accelerate :

Se poate recurge la polichimioterapie de tipul Hidroxiuree + Ara - C asociata tratamentului cu Imatinib sau cu TKI de generatia a doua; boala poate fi reduca in F. cronica.

Se va avea in vedere cat mai rapid la transplantul allogen de CSH dupa un pretratament cu TKI.

3.Tratamentul F. blastice a LMC : este similar cu cel aplicat in LA (mieloide sau limfoblastice), dar cu rezultate mai slabe si supravietuiri reduse.

Combinatiilor de polichimioterapie se poate asocia un TKI.

Allotransplantul de CSH este indicat si in F. blastica, dar supravietuirile de durata sunt rareori obtinute.