



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA**

# **Leucemia acută la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN-359**

**Chișinău, 2019**

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2  
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova  
nr. 897 din 29.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Leucemia acută la copil”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Irina Plaschevici</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Maria Robu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ion Corcimaru</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Rodica Golban</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Larisa Cotoneț</b>	IMSP Institutul Oncologic
<b>Elena Corotaș</b>	IMSP Institutul Oncologic

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinschi</b>	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
<b>Tamara Andrușca</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
<b>Zinaida Bezverhnî</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
<b>Svetlana Cebotari</b>	Centrul Național de Transfuzie a Sângelui

<b>CUPRINS</b> .....	2
<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....	3
<b>A.PREFERANȚĂ</b> .....	3
A.1 Diagnosticul.....	4
A.2 Codul bolii (CIM 10).....	4
A.3 Utilizatorii.....	4
A.4 Scopurile protocolului.....	4
A.5 Data elaborării protocolului.....	4
A.6 Data următoarei revizuirii.....	4
A.7 Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului.....	4
A.8. Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat.....	5
A.9 Definițiile folosite în document.....	5
A.10 Informație epidemiologică.....	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	7
B.1 Nivel de asistența medicală primară și asistența medicală de urgență.....	7
B.2 Nivel de asistența medicală specializată de ambulator (Centrul Consultativ Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic).....	9
B.3 Nivel de asistența medicală spitalicească.....	11
..	
<b>C.1.ALGORITMI DE CONDUITĂ</b> .....	13
C.1.1 Algoritm diagnostic în LA.....	14
C.1.2. Algoritm de tratament al LAL.....	15
C.1.3. Algoritm de tratament al LAN.....	17
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR</b> .....	19
C.2.1. Clasificarea.....	19
C.2.2. Factori de risc.....	23
C.2.3. Profilaxia.....	23
C.2.3.1 Profilaxia primară.....	23
C.2.3.2 Profilaxia secundară.....	23
C.2.4. Conduita pacientului cu LA.....	23
C.2.4.1. Anamneza.....	24
C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective).....	24
C.2.4.3. Investigații paraclinice.....	25
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	27
C.2.4.5. Criterii de spitalizare.....	27
C.2.4.6. Tratamentul.....	28
C.2.4.7. Evoluția și prognosticul.....	44
C.2.4.8. Supravegerea pacienților.....	44
C.2.5. Stările de urgență.....	45
C.2.6. Complicațiile.....	45
<b>D.RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	46
D.1. Instituțiile de asistență medicală de urgență.....	46
D.2. Instituțiile de asistență medicală primară.....	46
D.3. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator.....	47
D.4. Instituțiile/secțiile de asistență medicală spitalicească: Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie.....	48
<b>E: INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	51
<b>ANEXE</b> .....	51
Anexa1. Gidul pentru părinții copilului (pacientului) cu LA.....	51
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduită pacienților cu LA.....	53
Anexa 3 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteria pentru PCN Leucemia acută la copil.....	54
Anexa4. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN „Leucemia acută la copil.....	55
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora.....	56
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	57

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>LA</b>	Leucemie acută
<b>LAL</b>	Leucemie acută limfoblastică
<b>LAN</b>	Leucemie acută non-limfoidă
<b>AGS</b>	analiza generală a sîngelui
<b>AGB</b>	analiza generală biochimică
<b>ALT</b>	alaninaminotransferaza
<b>AST</b>	aspartataminotransferaza
<b>LDH</b>	lactatdehidrogenaza
<b>ATRA</b>	acid all-trans retinoic
<b>FISH</b>	hibridizare <i>in situ</i> cu markeri fluorescenți ( <i>Fluorescence in situ hybridization</i> )
<b>PCR</b>	<i>polymerase chain reaction</i> - reacția polimeraze în lanț
<b>MRD</b>	<i>Boala reziduală minimă</i>
<b>G-CSF</b>	factorul stimulator al coloniilor granulocitare ( <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>RMN</b>	Rezonanța Magnetică Nucleară
<b>LCR</b>	Lichidul cefalorahidian
<b>PL</b>	Puncția lombară
<b>USG</b>	Ultrasonografie
<b>PET /CT</b>	Tomografia cu emisie pozitronică
<b>MO</b>	măduva osoasă
<b>RT-PCR</b>	transcriere reversă a reacției de polimerizare în lanț ( <i>Reverse transcription of polymerase chain reaction</i> )
<b>IO</b>	Institutul Oncologic
<b>Methotrexatum</b>	metotrexat
<b>MP</b>	mercaptopurin
<b>Cytarabinum</b>	citarabin

### A.PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al RM (MS RM), constituit din reprezentanții secției hematologie pediatrică IMSP Institutul Oncologic și disciplinei de hematologie USMF „N.Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale și protocoale internaționale, protocolul național privind leucemia acută la copil.

#### A.1. Diagnosticul: Leucemia acută la copil

**Exemple de diagnostic clinic:** 1. Leucemia acută limfoblastică pre-pre B (CD10-, clg-, slgμ-).

Sindrom hemoragic cutanat. Afectarea sistemul nervos central (SNC). Neuroleucemie forma tumorală.

2. Leucemie acuta mieloblastica M2 (FAB). Sindrom hemoragic: hemoragii nazale, cutanate.

#### A.2. Codul bolii (CIM 10): C91 , C-92, C-93, C-94 .

### A.3. Utilizatorii:

- AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie, medici pediatri);
- AMS (secțiile pediatrie ale spitalelor raionale, municipale și republicane, medicii anatomopatologi);
- AMSA (medici pediatri, oncologi raionali, medicii imagiști, medicii anatomopatologi)
- Institutul Oncologic (medici hematologi pediatri, oncologi, hematologi, imagiști, radioterapeuți, chimioterapeuți, anatomopatologi etc.).

### A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea LA.
2. A spori depistarea precoce a copiilor cu LA.
3. A spori calitatea tratamentului copiilor cu LA.
4. A majora numărul copiilor cu LA în remisiune completă de lungă durată cu prelungirea supraviețuirii și vindecarea pacienților cu LA.

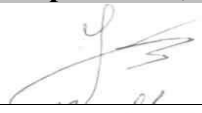

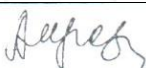
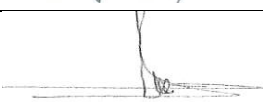
### A.5. Data elaborării protocolului: 2019

### A.6. Data următoarei revizuirii: 2024

### A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Ira Plaschevici	Sef sectie Hematologie pentru copii IMSP Institutul Oncologic
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., Profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Rodica Golban	Medic oncohematolog, secția Hematologie pentru copii, IMSP Institutul Oncologic
Larisa Cotonet	Șef sectie Radioterapie I, IMSP Institutul Oncologic
Elena Corotaș	medic laborant principal, Laboratorul hematologic, IMSP Institutul Oncologic

### A.8. Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Persoana responsabilă, semnătura
Comisia științifico-metodică de profil Oncologie și radioterapie; hematologie și hemotransfuzie	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experti al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

## A.9. Definițiile folosite în document:

Leuceмиile acute (LA) - sunt un grup heterogen de boli maligne ale sistemului hemopoetic, caracterizate prin proliferarea necontrolată a unei clone de celule imature (blastice), blocate în maturație, care înlocuiesc țesutul hematopoetic normal și poate invada teritoriile extramedulare. Proliferarea se poate produce pornind de la o celulă mieloidă sau limfoidă.

LA sunt clasificate în două mari categorii: mieloblastice și limfoblastice.

Terminul de LA mieloblastică include proliferări de linia mieloidă granulocitară, monocitară, eritrocitară, megacariocitară, termenul alternativ pentru denumirea lor comună fiind LA non-limfoide (LAN).

Terminul de LA limfoblastică include proliferări de linia limfoidă și termenul alternativ pentru denumirea lor comună fiind LA limfoblastică (LAL).

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

## A.10. Informație epidemiologică.

Leuceмиile acute în rândul copiilor au o frecvență de 34% din totalul cancerelor pediatrice [1,2,3].

LA sunt împărțite în două grupe mari: **leucemie acută limfoblastică (LAL)** care este cea mai frecventă formă a copilului și constituie 80-85% de cazuri și **leucemie acută nelimfoblastică (LAN)** care constituie 15-20% [2,3,21]. LA la copil se dezvoltă preponderent la vîrstă 2-6 ani. Incidența este mai mare la băieți față de fete (2-2,5:1), [1,2,21,23,24]

Concepția modernă de patogenie a LA a servit ca bază pentru elaborarea metodelor principale noi de tratament ce au contribuit la majorarea procentului de remisiuni complete de lungă durată și chiar de vindecare a pacienților cu LA. Acest tratament asigură supraviețuirea de peste 5-10 ani la  $\geq 80-90\%$  bolnavii de LAL și  $\geq 50\%$  LA N [2,6,21,24].

## B. PARTEA GENERALĂ

### B.1. Nivel de asistență medicală primară și asistență medicală de urgență

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1.Profilaxia</b>		
1.1 Profilaxia primară	La LA profilaxia primară nu se efectuează, deoarece nu este indentificată cauza.[1,2,5,6]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La LA profilaxia primară nu se efectuează.</li> </ul>
1.2 Profilaxia secundară	La LA profilaxia secundară nu se efectuează.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La LA profilaxia secundară nu se efectuează.</li> </ul>
<b>2.Diagnosticul</b>		
2.1.Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LA	Anamneza permite suspectarea LA la copiii cu simptomele : -sindromului anemic, -sindromului hemoragic, -sindromului proliferativ, - complicațiilor infecțioase și intoxicare [1,2,5,6,24]	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 5)</li> <li>• Examenul fizic (caseta 6)</li> <li>• Analiza generală sîngelui cu trombocite</li> <li>• Investigatiile paraclinice (caseta 7)</li> </ul>
2.2. Luarea deciziei versus Consultația specialistului și/sau spitalizare		<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuturor copiilor cu suspecți la LA se recomandă consultația oncohematologului pediatru.</li> <li>• AGS cu trombocite</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul medicamentos	În sindromul anemic (Hb<75 g/l) transfuzia concentratului eritocitar, În sindromul hemoragic transfuzia concentratului de plachete, plasma proaspătă congelată, preparate hemostatice La infecțiile bacteriene tratament antibacterial Tratamentul LA se efectuează de către oncohematolog pediatru sau conform recomandărilor făcute de oncohematolog-pediatru .	<b>Obligatoriu:</b> Tratamentul LA la copil conform recomandărilor făcute de oncohematolog pediatru .

<b>4.Supavegherea</b>	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către oncohematolog pediater,cuparea sindromului hemoragic și transferarea pentru tratament specific in secția oncohematologie pentru copii,depistarea precoce a recedivelor.	<b>Obligatori</b> în perioadă tratamentului de menținere , în decurs de 2,5 ani la băieți și 2 ani la fete: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AGS cu trombocite o dată în 2 săptămîni</li> <li>• Hemoglobina și leucocitele de 2 ori în săptămîna</li> <li>• Analiza biochimica a sîngelui o dată în 2 luni</li> </ul> Dupa 2,5 ani de tratamentului de menținere: <ul style="list-style-type: none"> <li>• AGS cu trombocite o dată în 3 luni în decurs de un an, ulterior o dată în an</li> </ul>
-----------------------	--	--

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu  
(Centrul consultativ diagnostic - oncopediatru, oncohematolog pediater)**

Descriere (măsur)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1.Profilaxia</b>		
1.1 Profilaxia primară	În LA profilaxia primară nu se efectuează,deoarece nu este indentificată cauza [ 1,2,16,22,24,25,26 ]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În LA profilaxia primară nu se efectuează.</li> </ul>
1.2 Profilaxia secundară	În LA profilaxia secundară nu se efectuează.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În LA profilaxia secundară nu se efectuează.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LA	Anamneza permite suspectarea LA la copiii cu simptomele <ul style="list-style-type: none"> <li>• sindromului anemic</li> <li>• sindromului hemoragic</li> <li>• sindromului proliferativ,</li> <li>• complicațiilor infecțioase și intoxicare</li> <li>• AGS permite determinarea anemiei normocrome și normocitare, leucocitozei sau leucopeniei, trombocitopeniei, prezența celulelor blastice.</li> <li>• Puncția măduvei oaselor (MO) cu examenul citologic,citochimic al aspiratului permite confirmarea morfologică a LA [ 1,2,3,5,9].</li> </ul>	<b>Obligatori:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 5)</li> <li>• Examenul fizic (caseta 6)</li> <li>• AGS cu trombocite</li> <li>• Puncția MO cu examenul citologic și citochimic</li> <li>• Investigațiile paraclinice (caseta 7 )</li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 8)</li> </ul>



2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația oncohematologului pediatru</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația altor specialiștilor în funcție de necesitate</li> <li>• Aprecierea necesității de spitalizare(<i>caseta 10</i>)</li> </ul>
<b>2. Tratamentele</b>		
2.1. Tratamentele medicamentoase	<p>Tratamentele LA se efectuează în secția oncohematologie pediatrică în funcție de varianta morfologică, imunofenotipare, genetică și grupul de risc.[1,2,7,10,11,12,16]</p> <p>Prevede obținerea remisiunii complete de lungă durată și recuperarea pacienților cu LA .</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentele pacienților cu LA se efectuează în staționarul hematologic.</li> <li>• La nivelul raional și municipal(tratament de menținere)- conform recomandărilor oncohematologului pediatru (<i>caseta11</i>).</li> </ul>
<b>3. Supravegherea</b>	<p>Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către oncohematolog pediatru și depistarea precoce a recidivelor.</p> <p>Supravegherea se va face în colaborare cu medicul de familie, medic oncolog raional.</p>	<p><b>Obligatoriu:</b> în perioadă tratamentul de menținere , în decurs de 2,5 ani la băieți și 2 ani la fete necesită la locul de trai :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AGS cu trombocite o dată în 2 săptămâni</li> <li>• Hemoglobina și leucocitele de 2 ori în săptămâna</li> <li>• Analiza biochimică a sîngelui o dată în 2 luni</li> <li>• Primele 9 luni spitalizarea în secția hematologie pediatrică sau în staționar de zi pentru PL fiecare 6 săptămâni, în total №6</li> <li>• Analiza biochimică a sîngelui o dată în 2 luni</li> </ul> <p>Dupa 2,5 ani de tratament de menținere la locul de trai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AGS cu trombocite o dată în 3 luni în decurs de un an, ulterior o dată în 6 luni.</li> <li>• Control la hematolog o dată în 6 luni.</li> </ul>

### B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizarea</b>	Tratamentul corect conform programelor internaționale, contribuie la majorarea numărului de pacienți cu remisiuni complete de lungă durată și recuperare [ 9,10,11,15 ]	<b>Criterii de spitalizare în secția oncohematologie pediatrică :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu LA</li> <li>• Copii cu dificultăți în stabilirea diagnosticului</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AGS + trombocite</li> <li>• Puncția măduvei oaselor cu examinarea citologică și citocimie</li> <li>• Imunofenotiparea celulelor blastice măduvei oaselor prin citometrie de flux pentru confirmarea diagnosticului, monitorizarea răspunsului la tratament și detectarea bolii minime reziduale (MRD) a LA</li> <li>• Genetica moleculară măduvei oaselor ( metoda FISH sau PCR )</li> <li>• Citogenetica a măduvei oaselor (cariotip)</li> <li>• Puncția lombară cu examenarea citologică și biochimică a lichidului cefalorahidian [ 1,2,3,4,5,6,22 ,24 ]</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 5)</li> <li>• Examenul fizic (caseta 6)</li> <li>• Investigațiile paraclinice pentru confirmarea diagnosticului (caseta 7 )</li> <li>• Diagnosticul diferențial (casetele 8)</li> </ul> <b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate</li> <li>• Investigații recomandabile (caseta 7)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		

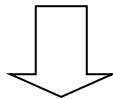
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dupa confirmare si determinarea tipului leucemiei acute se discută la consiliul de trei specialisti (heamatolog pediatru, psiholog, radioterapeut ),care elaborează tactica de tratament.</li> <li>• Tratamentul LA se efectuează în funcție de varianta morfologică,grupelor de risc, MRD și prevede obținerea remisiunii complete de lungă durată, cu prelungirea vieții și recuperarea pacienților cu LA [ 6,8,9,10,11,22 ].</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu</b> comform deciziei consiliului din trei specialisti se indică tratamentul .</p> <p><b>Tratamentul LAL:</b> Protocole:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ALL BFM 2000,</li> <li>• Interfant 06 ( la copiii pîna la 1 an)</li> <li>• ALL BFM REZ 2002 (la copii rezistenți la tratament conform protocolul ALL BFM 2000 sau la recedive)</li> </ul> <p><b>Tratamentul LAN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocol AML BFM 2004</li> <li>• FLAG-IDA (la recedive)</li> </ul> <p>În cazurile rezistente ale tratamentului sau de recidivele la toate variante LA se efectuează transplantul medular cu celule stem .</p>
<p><b>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere</b></p>	<p>La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie și oncolog tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul exact detaliat</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor</li> <li>✓ tratamentul efectuat;</li> <li>✓ recomandări explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandări pentru medicul de familie ,oncolog</li> </ul>

## **C 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ**

### ***C 1.1. Algoritmul de diagnostic al leucemiei acute***

#### ***I.Suspectarea LA***

- 1.Sindromul anemic (cefalee, fatigabilitate, dispnee la efort fizic, paliditatea tegumentelor, palpitații etc.)
- 2.Sindromul proliferativ (limfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrarea gingilor, amigdalelor palatine, SNC, osalgii,etc.).
- 3.Sindromul hemoragic (petehii pe piele și mucoase, epistaxis, gingivoragii, hemoragii nazale etc.)
- 4.Sindromul complicațiilor infecțioase și de intoxicare (febra, mucozita, pneumonie, bronșită etc.)



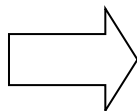
#### ***II.1.Confirmarea LA***

1. Analiza generală a sîngelui cu trombocite (se depisrează anemie, trombocitopenie, neutropenie, celule blastice sau limfocitoza)
2. Puncția măduvei oaselor (se depisrează un număr anumit de celule blastice. Procentul de blaști necesar pentru diagnosticul pozitiv de LA este 20% și mai mult).
3. Citochimia celulelor blastice a măduvei oaselor (reacția la glicogen (PAS), lipide, peroxidaza, esteraza nespecifica).
4. Imunofenotiparea celulelor maduvei oaselor prin citometrie de flux (IFCF)  
Determinarea expresiei antigenilor pe suprafața celulară. Panelul trebuie să permită deosebirea LAN de LAL, stabilirea apartenenței la o linie (mieloidă, monocitară, megacariocitară, eritrocitară, respectiv B sau T), evidențierea indexului bolii minime reziduale.
5. Genetica moleculară. Determinarea markerilor molecular-genetici al clonelor tumorale.
6. Citogenetica - teste FISH. Analiza citogenetică a probei de aspirat medular are o valoare esențială întrucât anomaliile cromozomiale detectate au valoare prognostica și influențează strategia terapeutică.
7. Biologie moleculară. Analiza oferă informații suplimentare despre mutația genelor. Prezența lor este asociată unui prognostic sever.
8. Puncția lombară. Determinarea celulelor blastice în LCR.
9. RMN a encefalului cu substanța de contrast (confirmarea afectării SNC) la necesitate
10. RMN a cutiei toracice cu substanța de contrast (confirmarea afectării mediastinului, țesutul pulmonar) la necesitate
11. RMN a abdomenului cu substanța de contrast (confirmarea afectării ganglionii limfatici abdominali, retroperitoneali) la necesitate.
12. PET /CT (Tomografia cu emisie pozitronică) a corpului.

## C 1.2. Algoritmul de tratament al leucemia acută limfoblastică

### Etapa I

**Scopul**  
De a obține  
remisiune completă



**Metoda de tratament.**

**LAL:**  
Protocolul **ALL BFM-2000**

- Protocolul I faza I

Protocolul **Interfant 06**,

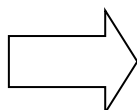
- bloc Induction

Protocolul **ALL BFM REZ 2002**  
( la copii rezistenti la ALL BFM-2000 sau la recediva LAL)

- blocul F1
- blocul F2

### Etapa II

**Scopul**  
de consolidare a  
remisiunii complete



**Metoda de tratament.**

**LAL:**  
Protocolul **ALL BFM-2000**

- Protocolul I, faza II
- protocol M
- protocolul II
- radioterapia craniană.

Protocolul **Interfant 06**

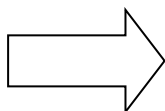
- blocul IB
- blocul MARMA
- blocul OCTADAD
- blocul MANT
- radioterapia craniană.

Protocolul **ALL BFM REZ 2002**

- protocol II-IDA sau 3 blocuri R2,R1,R2
- blocurile R1,R2,R1, R2, R1
- radioterapia craniană
- transplantul medular alogeneic după al 6 bloc R1 în cazurile de ineficacitate a opțiunilor curative anterioare .

### Etapa III

**Scopul**  
de a menține  
remisiunea completă



#### Metoda de tratament.

##### **LAL:**

##### **Protocolul ALL BFM-2000**

După 2 săptămâni de întrerurere după protocolul II terapie de menținere timp de 2,5 ani de la obținerea remisiunii complete :

- Mercaptopurinum -zilnic
- Metotrexatum o dată pe săptămâna
- Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum
- de 3 ori în săptămâna
- intratecal Methotrexatum fiecare 6 săptămâni în decursul primelor 9 luni al terapie de menținere

##### **Protocol Interfant 06**

După 2 săptămâni de întrerupere a blocului **MAINT** se indică terapie de menținere 104 săptămâni de la debutul bolii :

- Mercaptopurinum zilnic
- Metotrexatum o dată în săptămâna
- Intratecal Cytarabinum și Methotrexatum în primele 3 săptămâni ale terapiei de menținere la 1, 8 și a 15 zi

##### **Protocolul ALL BFM REZ 2002**

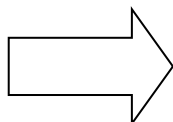
După 2 săptămâni de pauză al ultimului bloc R1 sau după radioterapia craniană se indică terapia de menținere în decurs de 2,5 ani de la obținerea remisiunii complete :

- Mercaptopurinum zilnic
- Metotrexatum o dată în săptămână
- Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum 3 ori în săptămâna
- intratecal Metotrexatum fiecare 6 săptămâni în decursul primilor 6 luni al terapiei de

### C 1.3. Algoritmul de tratament al leucemia acută nelimfoblastică

#### Etapa I

**Scopul**  
De a obține  
remisiune completă



**Metoda de tratament.**

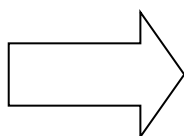
**LAN**  
**Variantele :** M1,M2,M4,M5,M6,M7

Protocolul **AML BFM 2004**

- blocul ADxE

#### EtapaII

**Scopul**  
de consolidarea  
remisiunii completă



**LAN**  
**Variantele :** M1,M2,M4,M5,M6,M7  
Protocolul **AML BFM 2004**

- Blocul **HAM**
- Blocul **AI**
- blocul **haM**
- blocul **HAE**
- radioterapia craniană (la afectarea SNC)

**LA M3 :**  
Protocolul **AML BFM 2004**

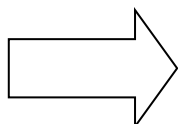
- blocul **HAM**
- blocul **AI**
- blocul **haM**
- blocul **HAE**
- radioterapia craniană (la afectarea SNC)
- **ATRA** (Vesanoid) 14 zile fiecare 7 zile de pauză
- transplantul medular alogeneic după blocul **haM** în cazurile de ineficacitate a opțiunilor curative anterioare.

**LAN : la toate forme rezistente, și recedive**  
Protocol **FLAG –Ida**

- 1-2 cicluri **FLAG –Ida**. după care obligatoriu transplantul medular alogeneic.

### Etapa III

**Scopul**  
de a menține  
remisiunea completă



#### **LAN**

**Variantele :**M1,M2,M4,M5,M6,M7

#### **Protocolul AML BFM 2004**

Peste 4 săptămîni după ultimul **bloc HAE** se indică terapie de menținere în decurs de un an :

- thioguanina zilnic ,
- blocuri cu Cytarabinum cîte 4 zile fiecare 28 de zile , Nr-12
- PL cu administrare intratecală de Cytarabinum fiecare 28 de zile, în total nr4

#### **LAM3:**

#### **Protocolul AML BFM 2004**

Peste 4 săptămîni după ultimul **bloc HAE** se indică terapie de menținere în decurs de 1an :

- Thioguaninum\* zilnic
- blocuri cu Cytarabinum cîte 4 zile fiecare 28 de zile ,nr12
- PL cu administrare intratecală Cytarabinum fiecare 28 de zile, total nr 4
- ATRA (Vesanoid)\* 14 zile fiecare 3 luni



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificarea leucemiilor acute.

##### I. Clasificarea morfologică (FAB) LAL:

- varianta limfoblastică L1
- varianta limfoblastică L2
- varianta limfoblastică L3

##### II. Clasificarea imunologică LAL (EGIL, 1995):

Linia	Citoplasmă	Markerii pozitivi	Markerii negativi
<b>Linia B</b>			
B I (pro-B)	CD 79a	CD19, CD22	CD10, cμ, slg
B II (comună)	CD 79a	CD19, CD22, CD10	cμ, slg
B III (pre-B)	CD 79a	CD19, CD22, cμ	slg
B IV (B matur)	CD 79a	CD19, CD22, slg	
<b>Linia T</b>			
T I (protimocite)	CD3	CD7	Anti marceri T
T II (timocite imature)	CD3	CD7, CD5, CD2	CD1, CD3
T III (T cortical)	CD3	CD1a	CD3
T IV (T matur)	CD3	CD3	CD1

##### III. Clasificarea citogenetică și moleculară [26]

Anomalia	Gena implicată
<b>Linia B</b>	
B matur	
<i>t(8;14)(q24; q32)</i>	<i>MYC/IGH</i>
<i>t(2;8)(p12; q24)</i>	<i>MYC/IGK</i>
<i>t(2;22)(q24; q11)</i>	<i>MYC/IGL</i>

Pre-B	
<i>t(9;22)(q34; q11.2)</i>	<i>BCR/ABL</i>
<i>t(12;21)(p13; q22)</i>	<i>ETV6/RUNX1</i>
<i>t(4;11)(q21; q23)</i>	<i>MLL/AF4</i>
<i>t(1;19)(q23; p13.3)/der(19)</i>	<i>E2a/PBX1</i>
<i>t(1;19)(q23; p13.3)</i>	

<i>t(11;19)(q23;p13.3)</i>	<i>MLL/ENL</i>
<b>Linia T</b>	
<i>t(5;14)(q35;q32)</i>	<i>Supraexpresia TLX3(HOX11L2)</i>
<i>t(11;14)(p15;q11)</i>	<i>LMO1(RBTN1)TCRD</i>
<i>t(11;14)(p13;q11)</i>	<i>LMO2/TCRD</i>
<i>t(10;14)(q24;q11)</i>	<i>TLX1(HOX11) TCRD</i>
<i>t(7;10)(q35;q24)</i>	<i>TLX1(HOX11) TCRB</i>
<i>t(7;19)(q35;p13)</i>	<i>TCRB/LYL1</i>

### ***I. Clasificarea morfologică (FAB ) LAM:***

- Leucemia acută nediferențiată M0
- Leucemia acută mieloblastică fără maturație M1
- Leucemia acută mieloblastică cu maturație M2
- Leucemia acută promielocitară M3
- Leucemia acută mielomonoblastică M4
- Leucemia acută monoblastică M5( M5a, M5b)
- Leucemia acută eritroblastică M6
- Leucemia acută megacarioblastică M7

### ***II. Clasificarea imunologică LAM***

<i>Varianta morfologică</i>	<i>Markerii pozitivi</i>	<i>Markerii negativi</i>	<i>Expresia nestabilă</i>
<b>M0</b>	Tdt	CD14,CD15,CD41, CD61	CD4,CD7,CD13, CD33,CD34,HLADR
<b>M1</b>	CD33, CD34,HLADR	CD14,CD11,CD41	CD11b,CD15,CD13,
<b>M2</b>	CD11, CD13,CD15, CD33,HLADR	CD41	CD11b,CD14, CD34,
<b>M3</b>	CD9,CD13,CD15, CD33,	CD34,CD41,HLADR	CD2,CD11b,CD14,
<b>M4</b>	HLADR CD13,CD14,CD15, CD33, CD2 la M4cu eoziofilie	CD41	CD34
<b>M5</b>	CD11b,CD13,CD14, CD15, CD33, HLADR	CD41	CD34,CD56
<b>M6</b>	Glicoforin A	CD11,CD13,CD14	CD15,CD33,CD34, HLADR
<b>M7</b>	CD33,CD41,CD42,	CD14,CD15	HLADR, CD13,CD34

### III. Clasificarea citogenetică și moleculară LAM

<i>Varianta morfologică</i>	<b>Anomalia</b>	<b>Gena implicată</b>
<b>M1</b>	t(9;22)(q34; q11) inv(3)(q21; q26) sau t(3;3) (q21; q26)	<b>BCR/ABL</b>
<b>M2</b>	t(8;21)(q22; q22) t(3;21) t(6;21)	<b>AML1/ETO AML/Evîl AML/MTG16 RUNXI mut</b>
<b>M3</b>	t(15;17)(q22; q12) t(11;17) t(11;17) t(5;17) t(17;17)	<b>PML/RARA PLZF/RARA NuMa/RARA NPM/RARA STAT5b/RARA FLT3 ITD</b>
<b>M4 Eo</b>	inv 16 ,t(16;16)	<b>CBFB/MYH11</b>
<b>M4 si M5</b>	t(6;11) t(9;11) t(10;11) t(11;19) 11 q23	<b>AF6/MLL AF9/MLL AF10/MLL MLL/ENL MLL/ITD</b>
<b>M6</b>	T(3;5)	<b>NPM/MLFI</b>

**C.2.2. Factorii de risc nu sunt definitiv identificați.**

**C.2.3. Profilaxia primară și cea secundară nu se efectuează ( nu este elaborată)**

**C.2.4. Conduita copilului cu Leucemia Acută:**

#### **Caseta 3. Obiectivele procedurilor de diagnostic în LA:**

- Depistarea prezenței sindromului anemic, hemoragic, proliferativ, complicațiilor infecțioase și intoxicare.
- Depistarea în AGS anemie, leucocitoza sau leucopenie, trombocitopenie , celule blastice.
- Confirmarea prezenței celulelor blastice în punctatul medular mai mult de 20% .
- Imunofenotipare celulelor măduvei oaselor.
- Citogenetica celulelor măduvei oaselor.
- Genetica moleculară celulelor măduvei oaselor prin PCR sau FISH

#### **Caseta 4. Procedurile de diagnosticare a LA:**

- Anamneza
- Examenul clinic
- AGS cu trombocite
- Puncția măduvei osoase cu examenul citologic și citochimic
- Puncția lombară cu examenul citologic și biochimic
- Examenul imunofenotipic a măduvei oaselor
- Examenul citogenetic aspiratului medular – analiza cariotipului
- Genetica moleculară celulelor măduvei oaselor cu determinarea markerilor molecular-genetici a clonelor tumorale .
- RMN a encefalului cu substanța de contrast pentru confirmarea afectării SNC - la necesitate
- Radiografia toracică cu mediastinotomografia
- RMN a cutiei toracice cu substanța de contrast pentru confirmarea afectării mediastinului, țesutul pulmonar - la necesitate
- Ecografie a organelor abdominale
- RMN a abdomenului cu substanța de contrast pentru confirmarea afectării organelor și ganglionilor limfatici abdominali, retroperitoneali -la necesitate
- ECG
- Echo CG

#### **C.2.4.1. Anamneza:**

##### **Caseta 5. Aspecte care trebuie examinate la suspecția LA:**

- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic ( vertij, cefalee, dispnee, palpitații, paliditatea tegumentelor, tahicardie etc.)
- Depistarea semnelor de sindromul proliferativ ( mărirea ganglionilor limfatici periferici, splenomegalie, hepatomegalie, hiperplazie gingivală, infiltrarea testiculară, osalgii, artralгии, afectarea pielii (leucemie), pareza nervului facial (neuroleucemie), etc.
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- metroragii, etc.)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului complicațiilor infecțioase (febră, stomatită, otită, angină, bronșită, pneumonie, infecții perianale, etc.)

#### **C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)**

##### **Caseta 6. Datele obiective în LA**

Manifestările clinice depind de gradul de dezvoltare a maladiei la momentul adresării copilului și sunt determinate de sindroamele clinice: anemic, hemoragic, proliferativ, complicațiilor infecțioase și de intoxicație.

- Sindromul anemic este cauzat de infiltrarea treptată a măduvei osoase cu celule blastice și substituția seriei eritroide de către celulele blastice. Clinic se manifestă prin paliditatea tegumentelor, mucoaselor, tahicardie.
- Sindromul hemoragic se dezvoltă datorită substituției seriei megacariocitare de către celule blastice, ca rezultat apare trombocitopenia cu semne clinice: echimoze, peteșii pe piele și mucoase, diverse hemoragii (gingivale, nazale, meno-metroragii, gastrointestinale, cerebrale).
- Sindromul complicațiilor infecțioase și intoxicație generală determinat de substituția de către celulele blastice a seriei granulocitare și se manifestă prin stomatită sau mucozită necrotică, angină, bronșită, pneumonie, etc. Semnele clinice ale acestui sindrom depind de complicația

infecțioasă dezvotată la copilul dat.

- Sindromul proliferativ apare datorită infiltrării cu celule blastice a diferitor organe și țesuturi. Manifestările clinice ale sindromului proliferativ sunt foarte diverse. La 80% din copii se măresc ganflionii limfatici periferici, la 50-60%- ficatul și splina. Hiperplazia gingivală are loc în 5% din cazuri. Se poate afecta pielea (leucemide) ce se manifestă prin apariția formațiunilor papuloase de culoare roz-cianotică. Deseori, îndeosebi în varianta limfoblastică are loc afecarea specifică a sistemului nervos central (neuroleucemie) cu simptome ce depind de zona afectată și gradul de extindere a infiltrației specifice. Osalgiile și artralgiile se explică prin infiltrarea periostală, osoasă/articulară sau expansiunea medulară datorită proliferării leucemice.

### ***C.2.4.3. Investigații paraclinice:***

#### ***Caseta 7. Investigațiile în LA:***

##### ***Investigațiile pentru confirmarea LA (investigații obligatorii):***

- AGS cu trombocite
- Puncția măduvei osoase din osul iliac (2 anterioare și 2 posterioare) cu examenul citologic și citochimic
- Trepanobiopsia osului iliac la necesitate
- Puncția lombara cu examenul citologic și biochimic
- Imunofenotiparea prin citometrie in flux al aspiratului medular
- Examenul citogenetic al aspiratului medular pentru cariotiparea cromozomilor
- Genetica moleculară a clonelor tumorale prin FISH sau RT- PCR

##### ***Investigațiile recomandabile:***

- Analiza biochimică a sîngelui: urea, creatinina, acid uric, bilirubina, fracțiunile proteice, ALT, AST, LDH( creșterea LDH și acid uric corespunde unei mase tumorale mari și este un factor de prognostic negativ), fosfataza alcalină, amilaza, glucoza,
- Teste de hemostaza :
  - protrombina după QUICK
  - timpul tromboplastinei parțial activat TTPA
  - timp de trombina TT
  - fibrinogen
  - D-dimeri
  - antitrombina III
  - proteina C
  - proteina S
- Ionograma: Na, K, P, Ca, Mg
- Analiza generală a urinei
- Ultrasonografia abdominală
- Radiografia pulmonară
- Radiografia oaselor – la necesitate
- RMN a encefalului cu substanța de contrast la indicație
- Examenul fundului de ochi (afectarea specifică a retinei)
- RMN a organelor cutiei toracice cu substanța de contrast la indicație
- RMN a organelor abdomenale cu substanța de contrast la indicație
- Scintigrafia oaselor scheletului - la necesitate
- Determinarea testelor inflamatorii: proteina C reactivă
- Imunitatea umorală: IgG, IgA, IgM, Ig E, Ig D
- Determinarea grupei de sînge și Rh-factorului, Kell

- Investigațiile la infecțiile virale:
- Investigații la Citomegalovirus (CMV): IgM, IgG și ADN
- Investigații la virusul herpetic tip1/2 (HSV1,HSV2): IgM, IgG și ADN
- Investigații la virusul varicelo-zosterian (VZV): IgM, IgG și ADN
- Investigații la virusul Ebștein-Barr (EBV): IgM, IgG și ADN
- Investigații la markerii hepatitei virale B, C, D cu anticorpi
- Examinarea la markerii HIV/SIDA pînă la transfuzie, cînd ultima va fi indicată

Teste de microbiologie cu antibiograma:

- exudat faringian
- cultura exudatului nazal
- cultura secreției otice
- urocultura
- coprocultura
- cultura secreției din col/vagin
- cultura secreție din plagă (cateter central)
- hemocultura în caz de  $T > 37.8^{\circ}\text{C}$

#### Analiza generală a sîngelui depistează

- anemie normocromă, normocitară
- trombocitopenie
- numărul leucocitar crescut, normal sau scăzut (cu cât numărul inițial de leucocite este mai mare, cu atât prognosticul bolii este mai rezervat)
- prezența celulelor blastice (lipsa blastilor în sînge preferic nu exclude leucemia)

**Examenul măduvei osoase** este cheia diagnosticului **LA** și permite stabilirea diagnosticului și tipul morfologic conform clasificării FAB.

**Imunofenotiparea** prin citometrie de flux al aspiratului medular contribuie esențial la diferențierea leucemiei acute mieloblastice de cea limfoblastică. Citometrie de flux este test screening sensibil pentru diagnosticul, clasificarea, stadializarea și monitorizarea răspunsului la tratament incluzând detectarea bolii reziduale minime (MRD). Boala minimă reziduală este o metoda nouă de definire a remisiunii bolii, care este de 100 de ori mai sensibilă decît examinarea morfologică.

**Examenul citogenetic** identifică modificările cromozomiale sau moleculare, constituind metoda definitivă de confirmare a diagnosticului și prognosticului LA.

**Puncția lombară** determină prezența celulelor blastice în lichidul cefalorahidian ce confirmă afectarea specifică a sistemului nervos central – neuroleucemiei.

**Tomografia** computerizată a encefalului cu substanța de contrast permite depistarea formelor tumorale a sistemului nervos central.

**Radiografia oaselor** ajută la depistarea distrucțiilor la nivel metafizar, în zonele de creștere, osteoporoză, leziuni osteolitice corticale.

**Radiografia pulmonară** este necesară pentru a depista tumora timică în LAL-T, focar infecțios.

#### C.2.4.4. Diagnosticul diferențial:

##### Caseta 8. Diagnosticul diferențial :

- Anemiile aplastice
- Metastaze ale cancerului în măduva oaselor
- Mononucleoza infecțioasă
- Leucemia mieloidă cronică, faza acută

### **Caseta 9. Momente cheie în diagnosticul diferențial**

#### **Anemia aplastică**

Leucemiile acute care evoluează cu panhemocitopenie și absența celulelor blastice în hemogramă necesită diagnosticul diferențial cu anemiile aplastice. În cazurile de anemie aplastică sunt prezente ca și în LA sindromele: anemic, hemoragic, complicațiilor infecțioase, însă lipsește sindromul proliferativ. Punctatul medular va fi sărac în celule, nu vor fi prezente celule blastice. Diagnosticul definitiv de anemie aplastică se confirmă prin trepanobiopsia măduvei oaselor în care țesutul hematopoetic va fi substituit de către țesutul adipos.

#### **Metastaze ale cancerului în măduva oaselor**

Metastazele cancerului în măduva oaselor de obicei, se asociază cu manifestări clinice de afectare a organului în care s-a dezvoltat cancerul. Diagnosticul se confirmă morfologic (puncția sau trepanobiopsia măduvei oaselor).

#### **Mononucleoza infecțioasă**

În mononucleoza infecțioasă de obicei lipsește sindromul anemic și hematologic niciodată nu se depistează celulele blastice clasice.

#### **Leucemia mieloidă cronică, faza acută**

Dimensiunile mari ale splinei și prezența cromozomului Ph permit de a stabili faza acută a leucemiei granulocitare cronice.

### **C.2.4.5. Criterii de spitalizare**

#### **Caseta 10. Criteriile de spitalizare a copilului cu LA**

- Toți copiii cu leucemie acută confirmată morfologic (în medulograma celule blastice  $\geq 25\%$  )
- Copiii cu dificultăți în stabilirea diagnosticului

### **C.2.4.6. Tratamentul:**

#### **Caseta 11. Principiile de tratament medicamentos în LA.**

- Scopul tratamentului LA prevede eradicarea completă a clonei tumorale.
- Metodele de tratament includ chimioterapia, radioterapia craniană, transplantul medular\*.
- În prezent tratamentul LA se efectuează conform anumitor programe elaborate în corespundere cu varianta morfologică a LA.
- Tratamentul LA indiferent de varianta morfologică include următoarele etape:
  - inducerea remisiunii,
  - consolidarea remisiunii (intensificarea),
  - profilaxia afectării SNC,
  - tratamentul de menținere.

#### **Tratamentul leucemiilor acute limfoblastice:**

##### **I. Protocol ALL BFM 2000 pentru copii după 1 an:**

##### **Faza de citoreducție 1-7 zile:**

- prednisolonum 60 mg/m<sup>2</sup> per os/i/v,
- Ciclophosphamidum 100 mg/m<sup>2</sup> ( perfuzie 30 min,i/v) în leucocitoză  $> 100,0 \times 10^9/l$
- profilaxia sindromul de liza tumorală :
- reducerea hiperuricemiei-rasburicaze\* sau alopurinolum
- soluții de hidratare abundentă - 3000-5000ml/ m<sup>2</sup> cu diureza forțată (furosemidum, manitolum)
- alcalinizarea (Natrii hydrocarbonatis)

AGS la 8 zi pentru confirmarea răspunsului la prednisolonum.

##### **Inducerea: I Protocol**

**Faza I 1-33 zile:**

Prednisolonum 60 mg/m<sup>2</sup> per os sau i/v (sau dexamethasonum 10 mg/m<sup>2</sup> i/v la LAL- T) zilele 8-28,  
Anularea treptată a prednisolonului (sau dexamethasonum) zilele 29-35,  
Doxorubicinum 30mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în zilele 8, 15, 22 și 29,  
Vincristinum\* 1,5 mg i/v în zilele 8, 15, 22 și 29,  
Asparaginazum 5 000 U /m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2ore) în zilele 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 și 33 ,  
sau Pegaspargasum\* 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 14 și 26  
(in cauza reacțiilor alergice la Asparaginazum)

**Profilaxia neuroleucemiei** : intratecal Methotrexatum 12 mg în zilele 1, 12 și 33.

**La afectarea SNC:** intratecal în zilele 1,8,15,22 și 29: Methotrexatum -12 mg, Cytarabinum 30mg, Prednisolonum -10mg .

Puncția medulară în zilele 1,15 și 33.

**Faza II 36-64 zile**

Cytarabinum 75 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min odată pe zi ) în zilele 38-41, 45-48, 52-55 și 59-62 ,  
Cyclophosphamidum\* 1000 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în zilele 36 și 64 ,  
Mesna\* 400 mg/m<sup>2</sup> i/v înainte de cyclofosfamidum\* și peste 4 și 8 ore după Cyclophosphamidum\*  
Mercaptopurinum 60 mg/m<sup>2</sup> per os, o dată pe zi în zilele 36 - 64 .

**Profilaxia neuroleucemiei** intratecal Methotrexatum 12 mg în zilele 43 și 57.

**Tratament de suport :**

1. Terapie de substituție: concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspăt congelată strict de același grup sanguin ca la pacient .În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de evitat aplicarea componentelor sanvini de alta grupa alternativă.
2. Decontaminarea selectivă: sulfamethoxazolom+ trimethoprimum, paromomicinum, sau ciprofloxacinum, suspensie amfotericinum B\*, fluconazolom
3. Preparate antiemetice: ondansetron
4. Preparate antisecretoare:ranitidinum,omeprazolom,lanzoprozolom
5. Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore) cu diureză forțată ( furosemidum)
6. Combinație de 19 aminoacizi + electroliti (Infesol) 500 ml, 40ml/kg i/v (soluție perfuzabilă, hrană parenterală în profilaxia și terapia deficientelor proteice).

**Tratamentul complicațiilor:**

1. Complicații infecțioase pe fondal de neutropenie febrilă

Se efectuează teste de microbiologie cu antibiograma în febra > 38°C

Până la momentul obținerii rezultatului hemoculturi se începe urgent tratamentul empiric cu antibiotice.

Principii: inițierea promptă, antibiotic cu spectru larg, doza maximă, cale de administrare - parenterală:

- antibiotic de I linie 48-72 ore :
  - piperacillinum + tazobactamum (după vârsta de 2 ani) sau cefalosporine de a III-a generație (cefoperazonum +sulbactamum, ceftazidimum)
  - sau piperacillinum + tazobactamum (după vârsta de 2 ani) + amikacinum o doză unică pe zi
- antibiotic de linie II 48-72 ore după I linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generația a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum o doză unică pe zi,
  - sau cefalosporine de generație a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum ) + amikacinum +vancomycinum\*
- antibiotic de a III linie 48 -72 ore după a II linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generație a IV-a (cefepimum )
  - sau cefepimum + metronidazolom
  - sau carbapenemi (meropenemum, imipenemum + cilastatinum)+metronidazolom



- tratament antiviral (aciclovirum)
- tratament antifungic (fluconazolum, itraconazolum, amfotericinum B \*, voriconazolum\*, posaconazolum\*)
- factor de creștere G-CSF (filgrastimum)

2. Sindrom hemoragic: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilatum), trombinum (local).  
Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspăt congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternative (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).

3. Mucozite, stomatite candidoase: itraconazolum, voriconazolum, amfotericinum B\*

4. Hepatite toxice: hepatoprotectoare : ademetioninum, combinație de fosfolipide esențiale extrase din semințe de soia , inozinum ect.

5. Pancreatite toxice : aprotininum, pancreatinum.

6. Neutropenie febrilă : imunoglobuline paranterale umane.

Întreruperea după protocolul I - 2 săptămâni

### **Consolidarea:**

#### **Protocol M (1-56 zile):**

Methotrexatum 2g/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 24 ore) în grupe de risc standart în zilele 8, 22, 36 și 50

Calcium folinate\* 15mg/m<sup>2</sup> i/v peste 42, 48 și 54 ore după începutul perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea concentrației serice de Methotrexatum

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonat de sodiu 4%)

sau Methotrexatum 5g/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 24 ore) în grupe de risk înalt în zilele 8, 22, 36 și 50

Calcium folinate\* 15mg/ m<sup>2</sup> (i/v la 24 ore la începerea methotrexatum) 6-8 doze la interval 6 ore.

(în dependență de concentrația Methotrexatum în ser).

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonat de sodiu 4%)

Mercaptopurinum 60mg/ m<sup>2</sup>, per os în zilele 1-56

Intratecal: Metotrexatum 12 mg în zilele 8, 22, 36 și 50 .

Puncția medulară în 1 zi.

Întreruperea după protocolul M - 2 săptămâni

### **Reinducerea- Protocolul II :**

#### **Faza I 1-33 zile:**

Dexametasonum 10 mg/ m<sup>2</sup> i/v în zilele 1-21 ,

Anularea treptată dexamethasonului în zilele 22-29,

Doxorubicinum 30 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în zilele 8, 15, 22 și 29 ,

Vincristinum\* 1,5 mg, i/v în zilele 8, 15, 22 și 29,

Asparaginazum 10 000 U /m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în zilele 8, 11, 15 și 22 ,

**sau** PegAsparaginazum 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 14 și 26 (în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum)

#### **Profilaxia neuroleucemiei :**

Intratecal în zilele 1, 12 și 33

Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrstă.

### **În cazurile de afectare a SNC**

Intratecal în zilele 1,12,18,27 și 33

Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrsta

Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrsta

Prednisolonum 6-10 mg în funcție de vîrstă

Puncția medulară în 1 zi.

### **Faza II 36-64 zile**

Cytarabinum 75 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min) o dată în zi în zilele 36-39 și 43-46,

Cyclophosphamidum\* 1000 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în a 64-a zi,

Mesna\* 400 mg/ m<sup>2</sup> i/v înainte de cyclophosphamidum\* și peste 4 și 8 ore după cyclophosphamidum\*

Mercaptopurinum 60 mg/m<sup>2</sup> per os o data pe zi în zilele 36-49 .

Intratecal în zilele 38 și 45

Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrsta

### **În grupele cu risc înalt în faza de consolidare se administrează 6 blocuri RH**

(RH1№2 , RH2№2, RH3№2)

#### **Blocul RH1 :**

Dexametasonum 20mg/m<sup>2</sup>,i/v în zilele 1-5

Vincristinum\* 1,5mg/m<sup>2</sup>, i/v în zilele 1 și 6;

Cytarabinum 2g/m<sup>2</sup>, (i/v perfuzie 3ore la 12 ore) la a 5-a zi;

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4%);

Pyridoxini hydrochloridum , 100mg/m<sup>2</sup> , i/v înainte de cytarabinum

(profilaxia afectării SNC și periferic);

Picaturi oftalmice cu dexametasonum 1% înainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei);

Methotrexatum 5g/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 24 ore ) în 1 zi;

Calcium folinate\* 15mg/m<sup>2</sup> (i/v la 24 ore de la începerea methotrexatum) - 6 -8 doze la interval 6 ore, ( în dependență de concentrația methotrexatum în ser);

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonat de sodiu 4%)

Cyclophosphamidum\* 200mg/m<sup>2</sup>, (i/v perfuzie 30 min) în zilele 2-4;

Mesna\* 70 mg/m<sup>2</sup> i/v înainte de cyclophosphamidum\* și peste 4 și 8 ore după cyclophosphamidum\* ;

Asparaginazum 25 000 U/m<sup>2</sup>, ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 6 și 11;

**sau** PegAsparaginazum\* 2500U/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) la a 8-a zi (în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum);

Intratecal în 1 zi:Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrstă, Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă, Prednisolonum 4-10 mg în funcție de vîrstă.

Puncția medulară în 1zi.

#### **Blocul RH2 :**

Dexametasonum 20mg/m<sup>2</sup> i/v în zilele 1-5;

Vincristinum\* 1,5mg/m<sup>2</sup> i/v în zilele 1 și 6;

Methotrexatum 5g/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 24 ore) în 1 zi;

Calcium folinate 15mg/m<sup>2</sup> (i/v la 24 ore de la începerea Methotrexatum) - 6 -8 doze la interval 6 ore, (în dependență de concentrația Methotrexatum în ser);

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonatum de sodiu 4%);

Ifosfamidum\* 800 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie o oră , la 12 ore) în zilele 2-4;

Mesna\* 300 mg/m<sup>2</sup> i/v înainte de Ifosfomidum\* și peste 4 și 8 ore după Ifosfomidum\*;  
Asparaginazum 25000U/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 6,11  
**sau** PegAsparaginazum\* 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) la 8-a zi (în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum).

Intratecal în 1 zi:

Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrstă

Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă

Prednisolonum 4-10 mg în funcție de vîrstă

Puncția medulară în 1 zi

### **Blocul RH3 :**

Dexametasonum 20mg/m<sup>2</sup> i/v în zilele 1-5;

Etopozidum 100mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore) în zilele 3-5;

Cytarabinum 2g/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 3ore la 12 ore) la a 5-a zi;

Piridoxină hydrochloridum, 100mg/m<sup>2</sup> înainte de cytarabinum;

Picaturi oftalmice cu dexametasonum 1% înainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei) (profilaxie afectării SNC și periferic);

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% );

Asparaginazum 25 000U/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 6 și 11;

**sau** PegAsparaginazum\* 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) la 8-a zi (în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum);

Intratecal în 1 zi:

Methotrexatum 6-12 mg în funcția de vîrstă

Cytarabinum 16-30 mg în funcția de vîrstă

Prednisolonum 4-10 mg în funcția de vîrstă

Puncția medulară în 1 zi

### **Tratament de suport la fiecare bloc :**

1. Terapie de substituție: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilatum), trombinum (local). Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).

2. Decontaminarea selectivă: sulfamethoxazolom+ trimethoprimum , paromomicinum, sau ciprofloxacinum, suspensie amfotericinum B\*, fluconazolom

3. Preparate antiemetice: ondansetron

4. Preparate antisecretoare: ranitidinum, omeprazolom, lanzoprozolom

5. Soluțiile de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore) cu diureză forțată ( furosemidum)

6. Combinație de 19 aminoacizi + electroliti 500 ml, 40ml/kg i/v soluție perfuzabilă, hrană parenterală în profilaxia și terapia deficiențelor proteice.

### **Tratamentul complicațiilor:**

2. Complicații infecțioase pe fondal de neutropenie febrilă

Se efectuează teste de microbiologie cu antibiograma în febra > 38°C

Până la momentul obținerii rezultatului hemoculturi se începe urgent tratamentul empiric cu antibiotice.

Principii: inițierea promptă, antibiotic cu spectru larg, doză maximă, cale de administrare - parenterală:

- antibiotic de I linie 48-72 ore :
  - piperacillinum + tazobactamum ( după vîrstă de 2 ani) sau cefalosporine de a III-a generație (cefoperazonum +sulbactamum, ceftazidimum)
  - sau piperacillinum + tazobactamum( după vîrstă de 2 ani) + amikacinum o doză unică pe zi
- antibiotic de linie II 48-72 ore după I linie (febra > 38°C):

- cefalosporine de generația a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum o doză unică pe zi,
- sau cefalosporine de generație a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum + vancomycinum\*
- antibiotic de a III linie 48 -72 ore după a II linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generație a IV-a (cefepimum)
  - sau cefepimum + metronidazolul
  - sau carbapenemi (meropenemum, imipenemum + cilastatinum)+metronidazolul
- tratament antiviral (aciclovirum)
- tratament antifungic (fluconazolul, itraconazolul, amfotericinum B\*, voriconazolul\*, posaconazolul\*)
- factor de creștere G-CSF (filgrastimum)

2. Sindrom hemoragic: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilatul), trombinul (local).  
Terapie de substituție (concentrat eritrocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).

3. Mucozite, stomatite candidoase: fluconazolul, itraconazolul, voriconazolul, amfotericinum B\* posaconazolul\*

4. Hepatite toxice: hepatoprotectoare : ademitioninum, combinație fosfolipide esențiale extrase din semințe de soia, inozinum ect.

5. Pancreatite toxice : aprotininum, pancreatinum

6. Neutropenie febrilă : imunoglobuline paranterale umane.

### **Radioterapia craniană la copii cu afectarea SNC:**

Copii până la 2 ani 12 Gy

Copii după 2 ani 18 Gy

### **Transplantul medular alogenec\***

Se indică la copii cu LA :

- după prima remisiune completă: în LA la copil cu risc înalt,
- după recidivă (în a doua remisiune completă) : în recăderile medulare sau combinate precoce,
- La LA refractară și recăderile multiple .

### **Terapia de menținere**

Se indică la fete 2 ani, la băieți 2,5 ani după obținerea remisiunii complete:

Mercaptopurinum 50mg/ m<sup>2</sup> per os zilnic

Methotrexatum 20mg/ m<sup>2</sup> per os o dată în săptămână

Sulfamethoxazolul + Trimethoprimum (2-3mg/kg trimethoprimum, 10-15mg/kg sulfamethoxazolul) de 2 ori pe zi - 3 zile pe săptămână

Puncția lombară o dată în 6 săptămâni (nr 6 în total) cu administrarea intratecală Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrstă.

## **II. Tratamentul LAL la copii pînă la 1 an.**

### **Protocol INTERFANT 06:**

#### **Inducerea: 36 zile**

Vincristinum\* 1,5 mg/m<sup>2</sup> i/v în zilele 1,8,15 și 22

Asparaginazum 10 000U/ m<sup>2</sup>(i/v perfuzie 2 ore) în zilele 15,18,22,25,29,33 zi sau PegAsparaginazum\* 2500U/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) la a 22-a și a 33-a zi (în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum)

Cytarabinum 75mg/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min) în zilele 8-21

Doxorubicinum 30mg/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie o oră) în zilele 8 și 9

sau Doxorubicinum liposomal 30mg/m<sup>2</sup>(i/v perfuzie o oră) în zilele 8 și 9

Prednisolonum 60mg/ m<sup>2</sup> i/v în zilele 1-8

Dexametasonum 6mg/ m<sup>2</sup> i/v în zilele 8-36

**Tratamentul neuroleucemiei** (la debutul maladiei):

Intratecal în zilele 1, 8, 22 și 29: Methotrexatum 6-8 mg în funcție de vîrstă

Intratecal a 15 zi: Cytarabinum 15-20mg în funcție de vîrstă

### **Consolidare:**

#### **Protocolul IB 29 zile:**

Cyclophosphamidum\* 1000 mg/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 1, 29

Mesna \* 400 mg/ m<sup>2</sup> i/v înainte de ciclophosphamidum\* și peste 4 și 8 ore după ciclophosphamidum\*

Cytarabinum 75mg/ m<sup>2</sup> ( i/v 3 perfuzie 30 min) în zilele 3-6, 10-13, 17-20, 24-27

Mercaptopurinum 60mg/m<sup>2</sup> per os în zilele 1-29

Intratecal în zilele 1, 29: Methotrexatum 6-8mg în funcție de vîrstă

Intratecal a 15-a zi: Cytarabinum 15-20mg în funcție de vîrstă

#### **Blocul MARMA 29 zile**

PegAspargasum\* 2500 U/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) a 23-a zi

Cytarabinum 3g/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 3ore la 12 ore ) în zilele 15,16,22 și 23

Pyridoxini hydrochloridum ,100mg/m<sup>2</sup> inainte de cytarabinum

Picături oftalmice cu dexametasonum 1% inainte de cytorabinun (profilaxia conjunctivitei) (profilaxie afectării SNC și periferic)

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% )

Methotrexatum 5g/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 24 ore ) în zilele 1,8

Calcium folinate\*15mg/m<sup>2</sup> (i/v la 24 ore de la începerea Methotrexatum) - 6 -8 doze la interval 6 ore, ( în dependență de concentrația Methotrexatum în ser).

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonatum de sodiu 4%)

Mercaptopurinum 25mg/m<sup>2</sup> per os în zilele 1-15

Intratecal în zilele 2, 9- Methotrexatum 6-8mg în funcție de vîrstă, Prednisolonum 6-8mg în funcție de vîrsta.

### **Reinducerea:**

#### **Blocul OCTADA(D) 50 zile:**

Vincristinum\* 1,5 mg/m<sup>2</sup> i/v în zilele 1,8,15 și 22

PegAspargasum\* 2500U/m<sup>2</sup>, ( i/v perfuzie 2 ore) în 1 zi

Cytarabinum 75mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 30 min) în zilele 2-5, 9-12, 16-19, 23-26

Cyclophosphamidum\* 500mg/2 ( i/v perfuzie o oră) în zilele 36,49

Mesna\* 300 mg/m<sup>2</sup> i/v - înainte și peste 4 și 8 ore după Cyclophosphamidum\*

Doxorubicinum 30mg/ m<sup>2</sup>( i/v perfuzie o ora) în zilele 1,8,15 și 22

sau Doxorubicinum liposomal 30mg/m<sup>2</sup>(i/v perfuzie o oră) în zilele 1,8,15 și 22

Tioguaninum\* 60mg/ m<sup>2</sup> per os în zilele 1-28

Dexamethasonum 6mg/ m<sup>2</sup>, i/v în zilele 1-22

Intratecal în zilele 1,15:

Cytarabinum 15-20 mg în funcție de vîrstă,

Prednisolonum 6-8 mg în funcție de vîrstă.

#### **Blocul ADE 10 zile**

Cytarabinum 100mg/ m<sup>2</sup>(i/v perfuzie 30 min la 12 ore) în zilele 1-10

Etoposidum 100mg/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie o oră) în zilele 1-5

Doxorubicinum 30mg m<sup>2</sup> (i/v perfuzie o oră ) în zilele 1, 3 și 5

sau Doxorubicinum liposomal 30mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie o oră) în zilele 1,3 și 5

Intratecal în 1 zi: Cytarabinum 15-20 mg în funcție de vîrstă.

#### **Blocul MAE 10 zile**

Cytarabinum 100mg/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 30 min la12 ore ) în zilele 1-10

Etoposidum 100mg/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie o oră) în zilele 1-5

Metoxantronum 6-12mg/ m<sup>2</sup>( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 1,3 și 5

Intratecal în 1 zi: Methotrexatum 6-8 mg în funcție de vîrstă.

#### **Tratament de suport la fiecare bloc :**

1. Terapie de substituție: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum,etamsilatum),trombinum (local).

Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar in hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentilor sanvini de grupa alternative (doar Plasma proaspătă congelata de gr.O(I) Rh negativ(-)).

2. Decontaminarea selectivă: sulfamethoxazolum+ trimethoprimum , paromomicinum, sau ciprofloxacinum, suspensie amfotericinum B\*, fluconazolum

3. Preparate antimimetice: ondansetron

4. Preparate antisecretoare:ranitidinum,omeprazolum,lanzoprozolum

5.Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore) cu diureză forțată ( furosemidum)

6. Combinație de 19 aminoacizi + electroliti 500 ml, 40ml/kg i/v solutie perfuzabila, hrană parenterala in profilaxia si terapia deficientelor proteice

#### **Tratamentul complicațiilor:**

1.Complicații infectioase pe fondal de neutropenie febrilă

Se efectuează teste de microbiologie cu antibiograma în febra > 38°C

Până la momentul obținerii rezultatului hemoculturi se incepe urgent tratamentul empiric cu antibiotice.

Principii: inițierea promptă, antibiotic cu spectru larg, doza maxima, cale de administrare - parenterală:

- antibiotic de I linie 48-72 ore :
  - peniciline semisintetice (amoxicillinum + acidum clavulanicum și etc.) sau cefalosporine de a III-a generație (cefoperazonum +sulbactamum, ceftazidimum)
  - sau cefalosporine de a III-a generație + amikacinum o doza unica pe zi
- antibiotic de linie II 48-72 ore după I linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generația a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum o doza unica pe zi,
  - sau cefalosporine de generație a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum ) + amikacinum +vancomycinum\*
- antibiotic de a III linie 48 -72 ore după a II linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generație a IV-a (cefepimum )
  - sau cefepimum + metronidazolum
  - sau carbapenemi (meropenemum, imipenemum + cilastatinum)+metronidazolum
- tratament antiviral (aciclovirum)
- tratament antifungic (fluconazolum, itraconazolum, amfotericinum B\* ,voriconazolum\*, posaconazolum\*)
- factor de creștere G-CSF (filgrastimum)

2. Sindrom hemoragic: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilat, trombinum (local). Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr O(I) Rh negativ(-)).
3. Mucozite, stomatite candidoase: fluconazolum, itraconazolum, voriconazolum, amfotericin B\*, posaconazolum\*
4. Hepatite toxice: hepatoprotectoare : ademetioninum , combinație fosfolipide esențiale extrase din semințe de soia , inozinum ect.
5. Pancreatite toxice : aprotininum .
6. Neutropenie febrilă : imunoglobuline paranterale umane.

### **Transplantul medular alogen\***:

Se indică la copii cu LA :

- după prima remisiune completă: în LA la copil cu risc înalt,
- după recidivă (în a doua remisiune complete ): în recăderile medulare sau combinate precoce,
- La LA refractară și recăderile multiple .

### **Terapia de menținere 104 săptămâni :**

- Mercaptopurinum 50mg/ m<sup>2</sup> per os zilnic
- Methotrexatum 20mg/m<sup>2</sup> per os o dată în săptămână
- Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum (2-3mg/kg trimethoprimum, 10-15mg/kg sulfamethoxazolum) per os de 2 ori în zi, 3 zile pe săptămână ( luni, marți, mercuri )
- Intratecal în săptămânile 1 și a 15-a: Methotrexatum 6-8 mg în funcție de vîrstă  
Prednisolonum 6-8 mg în funcție de vîrstă
- Intratecal a 8-a săptămîna: Cytarabinum 15-20 mg în funcție de vîrstă

După finalizarea tratamentului de menținere în primul an, pacienții cu LA, trebuie să se prezinte la oncohematolog pediatru o dată la 6 luni.

În următorii 4 ani o dată în luni .

## **III. Tratamentul formelor refractare și recidive de LAL:**

### **Protocolul ALL-REZ BFM 2002:**

#### **Inducerea:**

#### **Blocul F1 - 5 zile:**

Vincristinum\* 1,5 mg/ m<sup>2</sup> i/v în 1 zi

Methotrexatum 1g/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 24 ore ) în 1 zi

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonat de sodiu 4%)

Asparaginazum 10 000U/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) a 4-a zi

PegAsparaginazum\* 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v 2 ore ) în cauza reacțiilor alergice la Asparaginazum

Dexamethasonum 20mg/ m<sup>2</sup> i/v sau p/o în zilele 1-5

Calcium folinate\* 15mg/ m<sup>2</sup> i/v peste 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de methotrexatum.

Intratecal în 1 zi: Methotrexatum 6-12mg în funcție de vîrstă

Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă

Prednisolonum 6-10 mg în funcție de vîrstă

## **Bloc F2 - 5 zile:**

Vincristinum\* 1,5 mg/ m<sup>2</sup> i/v în 1 zi  
Asparaginazum 10 000U/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) a 4-a zi  
PegAsparaginazum\* 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v 2 ore ) in cauza reacțiilor alergice la Asparaginazum  
Cytarabinum 3g/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 3 ore la 12 ore) în zilele 1,2  
Pyridoxini hydrochloridum , 100mg/ m<sup>2</sup> inainte de cytarabinum  
(profilaxie afectării SNC și periferic)  
Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% )  
Picături oftalmice cu dexametasonum 1% inainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei)  
Dexamethasonum 20mg/ m<sup>2</sup> i/v sau p/o în zilele 1-5  
Intratecal: în 1 zi  
Methotrexatum 10-12mg în funcție de vîrstă  
Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă  
Prednisolonum 6-10 mg în funcție de vîrstă

## **Protocolul II-IDA 43 zile:**

### **I faza 22 zile :**

Vincristinum\* 1,5mg/m<sup>2</sup> i/v în zilele 8, 15, 22 și 29  
Idarubicinum\* 6mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie o oră) în zilele 8, 15, 22 și 29  
Asparaginazum 10 000 U/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 1, 6, 12 și 17  
PegAsparaginazum\* 2500U/ m<sup>2</sup> ( i/v 2 ore ) în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum  
Dexamethasonum 6mg/ m<sup>2</sup> i/v sau per os în zilele 1-22

### **II faza 14 zile:**

Cyclophosphamidum\* 1000 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) a 29-a zi  
Mesna 300 mg/ m<sup>2</sup> i/v înainte și după 4 și 8 ore după de administrarea Cyclophosphamidum\*  
Cytarabinum 75mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min ) în zilele 31-34, 38-41  
Mercaptopurinum 60mg/m<sup>2</sup> per os în zilele 29-43  
Intratecal faza I si faza II în zilele 1, 15, 31 și 38  
Methotrexatum 10-12mg în funcție de vîrstă  
Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă  
Prednisolonum 6-10 mg in în funcție de vîrstă

## **Blocul R1 6 zile ( în total nr 3)**

Vincristinum\* 1,5 mg/ m<sup>2</sup> i/v în zilele 1,6  
Asparaginazum 10 000U/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) a 6-a zi  
PegAsparaginazum\* 2500U/ m<sup>2</sup> (i/v 2 ore ) in cauza reacțiilor alergice la Asparaginazum  
Cytarabinum 2g/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 3ore la 12 ore ) în zilele 2, 5;  
Pyridoxini hydrochloridum (Vit.B6), 100mg/m<sup>2</sup> înainte de cytarabinum (profilaxie afectării SNC și periferic)  
Picături oftalmice cu dexametasonum 1% inainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei)  
Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4%)  
Methotrexatum 1g/ m<sup>2</sup>( i/v perfuzie 24 ore ) în 1 zi  
Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/ m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonatum de sodiu 4%)  
Calcium folinate\* 15mg/ m<sup>2</sup>(i/v peste 42,48,54 ore după începutul perfuziei de methotrexatum)  
Mercaptopurinum 100 mg/ m<sup>2</sup> p.o. în zilele 1-5  
Dexamethasonum 20mg/ m<sup>2</sup> i/v sau p/o în zilele 1-6



Intratecal în 1 zi: Methotrexatum 6-12mg în funcție de vîrstă,  
Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă,  
Prednisolonum 6-10 mg în funcție de vîrstă.

### **Blocul R2 6 zile ( în total №2)**

Vindezinum 3 mg/m<sup>2</sup> (sau Vincristinum 1,5 mg/m<sup>2</sup>) i/v în 1 zi  
Asparaginazum 10 000U/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) a 6-a zi  
sau PegAsparaginazum\* 2500U/m<sup>2</sup> ( i/v 2 ore ) în cazul reacțiilor alergice la Asparaginazum  
Methotrexatum 1g/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 24 ore ) în 1 zi  
Calcium folinate\* 15mg/m<sup>2</sup> (i/v peste 42,48,54 ore după începutul perfuziei de methotrexatum)  
Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% și hidrocarbonat de sodiu 4%)  
Doxorubicinum 35mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie o oră ) a 5-a zi  
sau Doxorubicinum liposomal 35mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) a 5-a zi  
Ifosfamidum\* 400 mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 1-5  
Mesna\* 300 mg/m<sup>2</sup> înainte și după 4 și 8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*  
Thioguaninum 100 mg/m<sup>2</sup> p.o. în zilele 1-5  
Dexamethasonum 20mg/m<sup>2</sup> i/v sau p/o în zilele 1-6  
Intratecal în 1 zi: Methotrexatum 6-12mg în funcție de vîrstă,  
Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă,  
Prednisolonum 6-10 mg în funcție de vîrstă.

### **Tratament de suport după fiecare bloc:**

1. Terapie de substituție: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilatum), trombinum (local).  
Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentilor sanvini de grupa alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).
2. Decontaminarea selectivă: sulfamethoxazolum+ trimethoprimum , paromomicinum, sau ciprofloxacinum, suspensie amfotericinum B\*, fluconazolum
3. Preparare antiemetice: ondansetron
4. Preparare antisecretoare: ranitidinum, omeprazolum, lanzoprazolum
5. Soluțiile de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore) cu diureză forțată ( furosemidum)
6. Combinație de 19 aminoacizi + electroliti (Infesol) 500 ml, 40ml/kg i/v soluție perfuzabilă, hrană parenterală în profilaxia și terapia deficiențelor proteice.

### **Tratamentul complicațiilor:**

1. Complicații infecțioase pe fondal de neutropenie febrilă  
Se efectuează teste de microbiologie cu antibiograma în febra > 38°C  
Până la momentul obținerii rezultatului hemoculturi se începe urgent tratamentul empiric cu antibiotice.  
Principii: inițierea promptă, antibiotic cu spectru larg, doza maximă, cale de administrare - parenterală:

- antibiotic de I linie 48-72 ore :
  - piperacillinum + tazobactamum ( după vârsta de 2 ani) sau cefalosporine de a III-a generație (cefoperazonum +sulbactamum, ceftazidimum)
  - sau piperacillinum + tazobactamum ( după vârsta de 2 ani) + amikacinum o doza unică pe zi
- antibiotic de linie II 48-72 ore după I linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generația a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum o doza unică pe zi,
  - sau cefalosporine de generație a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum ) + amikacinum +vancomycinum\*

- antibiotic de a III linie 48 -72 ore după a II linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generație a IV-a (cefepimum )
  - sau cefepimum + metronidazolom
  - sau carbapenemi (meropenemum, imipenemum + cilastatinum)+metronidazolom
- tratament antiviral (aciclovirum)
- tratament antifungic (fluconazolom, itraconazolom, amfotericinum B \*,voriconazolom\*, posaconazolom\*)
- factor de creștere G-CSF (filgrastimum)

2. Sindrom hemoragic: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum,etamsilatam),trombinum (local).  
Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternative (doar Plasma proaspătă congelata de gr.O(I) Rh negativ(-)).

3. Mucozite, stomatite candidoase: fluconazolom,itraconazolom,voriconazolom, amfotericinum B\*, posaconazolom\*)

4. Hepatite toxice: hepatoprotectoare : ademetioninum , combinatie fosfolipide esențiale extrase din semințe de soia ,inozinum ect.

5. Pancreatite toxice : aprotininum .

6. Neutropenie febrilă : imunoglobuline paranterale umane.

### **Radioterapie craniana în afectarea SNC:**

până la 2 ani - 12 Gy

după la 2 ani - 18 Gy

### **Transplantul medular alogenic\***

Se indică la copiii cu LA :

- după prima remisiune completă: în LA la copil cu risc înalt,
- după recidivă (în a doua remisiune complete ) : în recăderile medulare sau combinate precoce,
- La LA refractară și recăderile multiple .

### **Tratament de menținere :**

După obținerea remisiunii complete tratamentul de menținere se efectueaza la fete în decurs 2 ani, la băieți 2,5 ani.

- Mercaptopurinum 50mg/m<sup>2</sup> zilnic
- Methotrexatum 20mg/m<sup>2</sup> o dată în săptămână
- Etoposidum\* 50 mg/m<sup>2</sup> timp de 10 zile fiecare 6 săptămâni
- Sulfamethoxazolom + Trimethoprimum (2-3mg/kg trimethoprimum 10-15mg/kg ,sulfamethoxazolom) 2 ori pe zi 3 zile pe săptămâna (luni, marți, mercuri )
- Puncția lombară o dată în 6 săptămâni (nr. 6 în total) cu administrarea intratecală a Methotrexatum 6-12 mg în funcție de vîrstă

### **Tratamentul LAN:**

### **Tratamentul după program AML BFM-2004:**

#### **Faza de citoreducție - 7zile:**

Tioguaninum\* 40mg/m<sup>2</sup> p.o în zilele 1, 2, 3, 4, 5, 6 și 7

Cytarabinum 40mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min.) în zilele 2, 3, 4, 5, 6 și 7

Hydroxycarbamidum (hidroxiuree) 15mg/ m<sup>2</sup> p.o în zilele 3-7

Profilaxia sindromului de liza tumorală :

- reducerea hiperuricemiei - rasburicase\* sau alopurinolum

- hidratarea abundentă - 3000-5000ml/m<sup>2</sup> cu diureza forțată (furosemidum, manitolum)
- alcalinizarea (Hidrocarbonat de sodiu)

### **Blocul AIE - 8 zile:**

Cytarabinum 100mg/ m<sup>2</sup>/ ( i/v perfuzie 48 ore) în zilele 1,2

Cytarabinum 100mg/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min la 12 ore) în zilele 3-8

Pyridoxini hydrochloridum , 100mg/m<sup>2</sup> înainte de cytarabinum (profilaxie afectării SNC și periferic)

Picături oftalmice cu dexamethasonum 1% înainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei)

Etoposidum 150mg/ m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 6, 7 și 8

Idarubicinum\* 12mg/ m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 3, 5 și 7

Intratecal în 1 zi: Cytarabinum 20-40 mg în funcție de vîrstă.

### **Blocul AdxE - 8 zile:**

Cytarabinum 100mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 24 ore) în zilele 1,2

Cytarabinum 100mg/m<sup>2</sup>, ( i/v perfuzie 30 min la 12 ore) în zilele 3-8

Doxorubicinum liposomal 80mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 3, 5 și 7

Piridoxină clorhidrat (Vit.B6) ,100mg/m<sup>2</sup> înainte de Cytarabinum (profilaxia encefalopatiei și neuropatiei periferice)

Picături oftalmice cu dexamethasonum 1% înainte de Cytarabinum (profilaxia conjunctivitei)

Etoposidum 150mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 6, 7 și 8

Intratecal în 1 zi: Cytarabinum 20-40 mg în funcție de vîrstă

### **Blocul HAM - 8 zile:**

Cytarabinum 3g/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 3 ore la 12 ore ) în zilele 1-3

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu Clorura de potasiu 4 % )

Pyridoxini hydrochloridum , 100mg/m<sup>2</sup> înainte de Cytarabinum (profilaxia encefalopatiei și neuropatiei periferice)

Picături oftalmice cu dexamethasonum 1% înainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei)

Mitoxantronum 10mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 3, 4

Intratecal în 1 zi :

Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă

### **Blocul AI - 6 zile:**

Cytarabinum 500mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 48 ore) în zilele 1-4

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% )

Pyridoxini hydrochloridum ,100mg/m<sup>2</sup> înainte de cytarabinum (profilaxie encefalopatiei și neuropatiei periferice)

Picături oftalmice cu dexamethasonum 1% înainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei)

Idarubicinum\* 7mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 3, 5;

Intratecal în 1 zi: Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă.

### **Blocul haM - 6 zile:**

Cytarabinum 1g/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore la 12 ore) în zilele 1-3;

Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzia 24 ore cu clorura de potasiu 4% );

Pyridoxini hydrochloridum,100mg/m<sup>2</sup> înainte de cytarabinum (profilaxie encefalopatiei și neuropatiei periferice);

Picături oftalmice cu dexamethasonum 1% înainte de cytarabinum (profilaxia conjunctivitei);

Etoposidum 125 mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 2-5 ;

Intratecal în 1 zi: Cytarabinum 16-30 mg în funcție de vîrstă.

### **Tratament suportiv după fiecare bloc :**

1. Terapie de substituție: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilat, trombinum (local). Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).
2. Decontaminarea selectivă: sulfamethoxazol + trimethoprim, paromomicin, sau ciprofloxacina, suspensie amfotericin B\*, fluconazol
3. Preparat antiemetice: ondansetron
4. Preparat antisecretoare: ranitidin, omeprazol, lansoprazol
5. Soluții de hidratare 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore) cu diureză forțată ( furosemid)
6. Combinație de 19 aminoacizi + electroliti (Infesol) 500 ml, 40ml/kg i/v soluție perfuzabilă, hrană parenterală în profilaxia și terapia deficiențelor proteice.

### **Tratamentul complicațiilor:**

1. Complicații infecțioase pe fondal de neutropenie febrilă

Se efectuează teste de microbiologie cu antibiogramă în febra > 38°C

Până la momentul obținerii rezultatului hemoculturi se începe urgent tratamentul empiric cu antibiotice.

Principii: inițierea promptă, antibiotic cu spectru larg, doză maximă, cale de administrare - parenterală:

- antibiotic de I linie 48-72 ore :
  - piperacilin + tazobactam ( după vârsta de 2 ani) sau cefalosporine de a III-a generație (cefoperazon + sulbactam, ceftazidim)
  - sau piperacilin + tazobactam ( după vârsta de 2 ani) + amikacin o doză unică pe zi
- antibiotic de linie II 48-72 ore după I linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generația a III-a (cefoperazon + sulbactam, ceftazidim) + amikacin o doză unică pe zi,
  - sau cefalosporine de generația a III-a (cefoperazon + sulbactam, ceftazidim) + amikacin + vancomicin\*
- antibiotic de a III linie 48 -72 ore după a II linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generația a IV-a (cefepim)
  - sau cefepim + metronidazol
  - sau carbapenemi (meropenem, imipenem + cilastatin) + metronidazol
- tratament antiviral (aciclovir)
- tratament antifungic (fluconazol, itraconazol, amfotericin B \*, voriconazol \*, posaconazol \*)
- factor de creștere G-CSF (filgrastim)

2. Sindrom hemoragic: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilat, trombinum (local). Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupa alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).

3. Mucozite, stomatite candidoase: fluconazol, itraconazol, voriconazol, amfotericin B\*, posaconazol\*)

4. Hepatite toxice: hepatoprotectoare : ademetionin, combinație fosfolipide esențiale extrase din semințe de soia, inozin ect.

5. Pancreatite toxice : aprotinin .

6. Neutropenie febrilă : imunoglobuline paraterale umane.

### ***Transplantul medular alogen\****

Se indică la copii cu LA :

- după prima remisiune completă: în LA la copil cu risc înalt,
- după recidivă (în a doua remisiune complete ): în recăderile medulare sau combinate precoce,
- La LA refractară și recăderile multiple .

#### **Radioterapie craniana cu scop profilactic:**

- independent de vîrstă doza sumară 12 Gy

#### **Radioterapie craniana în cazurile de afectarea SNC**

Copii cu vîrsta :

- 1,5-2 ani -15 Gy
- 2-3 ani -18 Gy
- după 3 ani 18 Gy

#### **Tratament de mentinere în decurs de 12 luni:**

- Tioguaninum\* 40mg/m<sup>2</sup> p.o. zilnic
- Cytarabinum 40mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 30 min ) blocuri de 4 zile fiecare 4 săptămîni;
- Intratecal : Cytarabinum 15-20 mg în săptămănele 1,4,8 și 16.

### **Tratamentul LAM M3 după program AML BFM-2004:**

#### **La blocurile ADxE, AI, haM se adaugă:**

Tretinoinum\* 25mg/m<sup>2</sup> per os în zilele 1-14 ,18-31, 38-51

La blocul HAE- Tretinoinum\* 25mg/m<sup>2</sup> per os 14 zile.

#### **Tratament de suport după fiecare bloc:**

1. Terapie de substituție: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum,etamsilatum),trombinum (local). Terapie de substituție (concentrat eritocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentilor sanvini de grupa alternative (doar Plasma proaspătă congelata de gr.O(I) Rh negativ(-)).
2. Decontaminarea selectivă: Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum , paromomicinum, sau ciprofloxacinum, suspensie amfotericinum B\*, fluconazolum
3. Preparate antiemetice: ondansetron
4. Preparate antisecretoare:ranitidinum,omeprazolum,lanzoprozolum
- 5.Soluții de hidratarea 3000- 5000 ml/m<sup>2</sup> (perfuzie 24 ore) cu diureză forțată ( furosemidum)
6. Combinație de 19 aminoacizi + electroliti , 40ml/kg i/v solutie perfuzabila, hrană parenterala in profilaxia si terapia deficientelor proteice.

#### **Tratamentul complicațiilor:**

1.Complicații infectioase pe fondal de neutropenie febrilă

Se efectuează teste de microbiologie cu antibiograma în febra > 38°C

Până la momentul obținerii rezultatului hemoculturi se incepe urgent tratamentul empiric cu antibiotice.

Principii: inițierea promptă, antibiotic cu spectru larg, doza maxima, cale de administrare - parenterală:

- antibiotic de I linie 48-72 ore :
  - piperacillinum + tazobactamum ( după vîrsta de 2 ani) sau cefalosporine de a III-a generație (cefoperazonum +sulbactamum, ceftazidimum)
  - sau piperacillinum + tazobactamum ( după vîrsta de 2 ani) + amikacinum o doza unica pe zi
- antibiotic de linie II 48-72 ore după I linie (febra > 38°C):

- cefalosporine de generația a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum o doză unică pe zi,
- sau cefalosporine de generație a III-a (cefoperazonum + sulbactamum, ceftazidimum) + amikacinum + vancomycinum\*
- antibiotic de a III linie 48 -72 ore după a II linie (febra > 38°C):
  - cefalosporine de generație a IV-a (cefepimum)
  - sau cefepimum + metronidazolul
  - sau carbapenemi (meropenemum, imipenemum + cilastatinum)+metronidazolul
- tratament antiviral (aciclovirum)
- tratament antifungic (fluconazolul, itraconazolul, amfotericin B \*, voriconazolul\*, posaconazolul\*)
- factor de creștere G-CSF (filgrastimum)

2. Sindrom hemoragic: preparate hemostatice (acidum ascorbinicum, etamsilatul), trombinul (local).  
Terapie de substituție (concentrat eritrocitar, concentrat de plachete, plasmă proaspătă congelată) strict de aceeași grupă sanguină ca la pacient. În situații excepționale, doar în hemoragii masive, de acceptat transfuzarea componentelor sanvini de grupă alternativă (doar Plasma proaspătă congelată de gr.O(I) Rh negativ(-)).

3. Mucozite, stomatite candidoase: fluconazolul, itraconazolul, voriconazolul, amfotericin B

4. Hepatite toxice: hepatoprotectoare : ademetioninul ,combinatie fosfolipide esențiale extrase din semințe de soia ,inozinul ect.

5. Pancreatite toxice : aprotininul .

6. Neutropenie febrilă : imunoglobuline paranterale umane.

### **Transplantul medular alogen\***:

Se indică la copii cu LA :

- după prima remisiune completă: în LA la copil cu risc înalt,
- după recidivă (în a doua remisiune completă) : în recăderile medulare sau combinate precoce,
- La LA refractară și recăderile multiple .

### **Radioterapie craniana cu scop profilactic:**

- Independent de vârsta doză sumară 12 Gy

### **Radioterapie craniana în cazurile de afectare a SNC**

Copii cu vârsta ;

- 1,5-2 ani -15 Gy
- 2-3 ani -18 Gy
- după 3 ani 18 Gy

**Tratament de mentinere 12 luni:** vezi programul AML BFM 2004, adaugător tretinoinul\* 25mg/m<sup>2</sup>per os 14 zile fiecare 3 luni.

### **Tratamentul LAN după program "5+2" și "7+3"**

#### **I. Inducerea remisiunii: ciclul de chimioterapie "5+2"**

Cytarabinul 100mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 30 min ) în zilele 1-5;

Doxorubicinul 45mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie o oră ) în zilele 1, 2;

sau **ciclul "7+2"**Cytarabinul 100mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie 30 min ) în zilele 1-7;

Doxorubicinul 45mg/m<sup>2</sup> ( i/v perfuzie o oră ) în zilele 1-3;

## **II . Consolidarea remisiunii ciclul "5+2" nr. 3.**

**Tratament de suport** - vezi programul AML BFM 2004.

**Tratamentul complecațiilor:** vezi programul AML BFM 2004.

**Transplantul medular alogeneic\*** vezi programul AML BFM 2004.

**Radioterapie craniana cu scop profilactic:** vezi programul AML BFM 2004

**Radioterapie craniana în cazurile de afectare a SNC** :vezi programul AML BFM 2004

## **III . Reinducerea în decurs de 3 ani după schemele:**

1. "5+2" nr 3 pe an (vezi inducerea remisiunii).

2. "5+Cph"nr 3 pe an:

Cytarabinun 100mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min) în zilele 1-5

Cyclophosphamidum\* 650 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în 1zi

Mesna 300 mg/m<sup>2</sup> înainte și după 4 și 8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\* .

3. "COAP" nr 3 pe an:

Cytarabinum 100mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min) în zilele 1-5

Cyclophosphamidum\* 650 mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore) în 1 zi

Mesna\* 300 mg/m<sup>2</sup> înainte și după 4 și 8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*

Vincristinum\* 1,5 mg/m<sup>2</sup> i/v în 1 zi

Prednisolonum 40mg/m<sup>2</sup> i/v sau per os în zilele 1-5

**Tratament de suport** -vezi programul AML BFM 2004.

**Tratamentul complecațiilor:** vezi programul AML BFM 2004.

## **Tratamentul LAN în recedive și formele refractare conform protocolului**

### **FLAG-Ida:**

Fludarabinum 30mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 30 min) în zilele 2-6;

Cytarabinum 200mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 2-6;

Idarubicinum 8mg/m<sup>2</sup> (i/v perfuzie 2 ore ) în zilele 4-6;

Filgrastinum 5mg/kg s/c în 1 zi și până la recuperarea neutrofilelor (neutrofile >500 mmc).

**După 1-2 cicluri FLAG-Ida - transplantul medular alogenic\*.**

### C.2.4.7. Evoluția și prognosticul

- **Evoluția și prognosticul LA variază și depinde de mulți factori:**

- vârsta copilului
- numărul de leucocite
- morfologia celulelor blastice
- subtipul FAB (tip T, tip B, M0, M5, etc)
- traslocațiile cromozomiale
- afectarea SNC
- răspunsul la tratament

- **Prognosticul este rezervat la copiii :**

- cu vârsta până la un an și după 10 ani,
- cu numărul de leucocite mai mult de  $100 \times 10^9/l$ ,
- cu translocația Philadelphia (9;22) (q34;q11),
- cu leucemie tip T sau B (Berkit),
- cu afectarea SNC,
- cu efect parțial la 8 și 15 zi de tratament.

Prognosticul depinde și de varianta morfologică LA (LAL sau LAN). În funcție de acești factori de prognostic se stabilește o stratificare a riscului de recădere care permite alegerea strategiei terapeutice, orientând eventual spre o abordare mai agresivă.

Rata de supraviețuire a copiilor a crescut simțitor datorită progreselor în metodele de diagnostic și tratament. Durata remisiunilor complete de peste 7 ani (vindecare) la copiii cu LAL conform datelor literaturii constituie 80-90%. În Moldova acești indicii sunt egali cu 83%.

Vindecarea copiilor cu LAM în Europa, USA constituie 50-60%. În țara noastră pînă la 40-50%. În cazul lipsei eficacității de la tratamentul efectuat prognosticul este nefavorabil și evoluția bolii are un sfârșit letal.

### C.2.4.8. Supravegherea pacienților:

#### Caseta 11. Supravegherea pacienților cu LA:

1. Pacienții cu LAL în remisiune completă după finalizarea tratamentului intensiv (inducerea remisiunii, consolidare și intensificare) se află sub supravegherea oncohematologului pediatru. În primul an al tratamentului de menținere la copiii cu LAL se efectuează puncție lombară fiecare 6 săptămîni cu administrarea Methotrexatum. În total se administrează 6 PL.

În următorii 1-1,5 ani copilul se prezintă la oncohematolog pediatru fiecare 2 luni și prezintă Analiza generală a sîngelui, analiza biochimică a sîngelui.

După finalizarea tratamentului de menținere (la fete în decurs de 2 ani și la băieți 2,5ani), copiii trebuie să se prezinte o dată în 6 luni, iar după 5 ani o dată în an.

Puncția măduvei oaselor se efectuează la finalizarea tratamentului intensiv și tratamentului de menținere.

2. Pacienții cu LAN după finalizarea tratamentului intensiv (inducerea remisiunii, consolidare și intensificare) se află sub supravegherea oncohematologului pediatru.

În decursul primului an tratamentului de menținere copilul se spitalizează în secția oncohematologie pediatrică fiecare 4 săptămîni pentru blocul de cytarabinum și PL cu administrarea de cytarabinum intratecal.

După finalizarea tratamentului de menținere la copil se efectuează puncția măduvei oaselor.

În următorii 3 ani copilul se prezintă la oncohematolog pediatru fiecare 6 luni cu AGS, iar după 5 ani o dată în an.



### **C.2.5. Stările de urgență**

#### **Caseta 12. Stările de urgență în LA**

- ✓ Precoma sau coma anemică
- ✓ Sindrom hemoragic pronunțat

### **C.2.6. Complicațiile**

#### **Caseta 13. Complicațiile LA**

- Neutropenia febrilă.
- Agranulocitoza citostatică
- Enteropatie și enterocolită postcitostatică.
- Stomatita și mucozita candidoasă.
- Pneumonie bacteriană
- Pneumonie candidoasă (aspergiloză).
- Neuropatie după vicristină
- Diabet zaharat (după terapia cu corticosteroizi și asparaginază)
- Paraproctită
- Necroza aseptică articulațiilor mari (după tratamentul cu corticosteroizi)

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<i>D.1. Instituțiile de asistență medicală de urgență</i>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de urgență</li> <li>• pediatru</li> <li>• asistentă medicală de urgență</li> <li>• medic de laborator și laborant cu studii medii</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• laborator de diagnostic clinic, biochimic</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilat</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine generație II-III (cefazolinum,ceftriaxonum,cefoperazonum/sulbactamum, ceftazidimum)</li> </ul> </li> <li>• La sindrom hemoragic: concentrat de plachete,plasmă proaspătă congelată</li> <li>• La sindrom anemic : concentrat eritrocitar</li> </ul>
<i>D.2. Instituțiile de asistență medicală primară</i>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie</li> <li>• pediatru</li> <li>• asistentă medicală de familie</li> <li>• medic de laborator și laborant cu studii medii</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• laborator de diagnostic clinic, biochimic</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilat</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine generație II-III (cefazolinum,ceftriaxonum,cefoperazonum/sulbactamum, ceftazidimum)</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>D.3.</b> <b><i>Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic pediatru</li> <li>• medic chirurg</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medic ginecolog</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> </ul> <p><b>Aparate, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop</li> <li>• tonometru</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui</li> <li>• sală pentru investigații radiologice</li> <li>• aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• laborator de diagnostic clinic pentru determinarea AGS, AGB</li> <li>• aparat pentru efectuarea TC și RMN</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilat</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine generația II-III (cefazolinum,ceftriaxonum,cefoperazonum +sulbactam,ceftazidime)</li> </ul> </li> <li>• Preparate antiinflamatoare nesteroidiene la necesitate. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ibuprofenum</li> <li>✓ Naproxenum</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: right;">în cazurile cu complicații</p>

<p><b>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească:</b>  <b>Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medic hematolog pediatru</li> <li>• medic de laborator specialist în hematologie</li> <li>• medic de laborator specialist în biochimie</li> <li>• medic specialist în laborator de imunofenotipare</li> <li>• medic de laborator specialist în imunologie și genetică</li> <li>• medic de laborator specialist în microbiologie</li> <li>• medic chirurg</li> <li>• medic anesteziolog-reanimatolog</li> <li>• medic otorinolaringolog</li> <li>• medic imagist</li> <li>• medic endoscopist</li> <li>• medic ginecolog</li> <li>• medic neurolog pediatru</li> <li>• asistente medicale</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul hematologic</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic</li> <li>• medici specialiști în diagnostic funcțional</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acul pentru puncția MO</li> <li>• acul pentru puncția lombară</li> <li>• acul pentru trepanobiopsia MO</li> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• monitorul</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, otoorofaringelui</li> <li>• sală cu aparataj pentru investigații radiologice</li> <li>• sală cu aparataj pentru scanarea oaselor și organele interne</li> <li>• sală cu aparataj pentru TC și RMN</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie</li> <li>• sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop)</li> <li>• sală cu aparataj pentru investigații imunofenotipice</li> <li>• laborator imunologic echipat cu aparataj pentru efectuarea FISH și RT-PCR</li> <li>• coagulometru</li> <li>• safeu cu ventilare pentru dezolvarea substanții citostatice</li> </ul>

**Medicamente:**

- **Medicamente citostatice**
  - ✓ Doxorubicinum
  - ✓ Doxorubicinum lipozomal
  - ✓ Idarubicinum\*
  - ✓ Mitoxantronum
  - ✓ Vincristinum\*
  - ✓ Asparaginazum
  - ✓ PrgAsparaginazum\*
  - ✓ Cyclophosphamidum\*
  - ✓ Cytarabinum
  - ✓ Fludarabinum
  - ✓ Mercaptopurinum
  - ✓ Thioguaninum\*
  - ✓ Methotrexatum
  - ✓ Vindezinum\*
  - ✓ Ifosfamidum\*
  - ✓ Etoposidum
  - ✓ Tretinoinum\*
- **Preparate hemostatice derivate din sânge**
  - ✓ Trombinum\*
- **Preparate angioprotectoare**
  - ✓ Etamsilatam
  - ✓ Acidum ascorbicum
- **Preparate antifibrinolitice**
  - ✓ Acidum aminocaproicum
- **Preparate antibacteriene pentru decontaminarea intestinului:**
  - ✓ Paromomicinum
  - ✓ Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum
  - ✓ Ciprofloxacinum
  - ✓ Fluconazolum
  - ✓ Amfotericinum B (per os)
- **Preparate antibacteriale în cazul complecatilor infectioase:**
  - ✓ Cefalosporine a III-IV-a generați (cefoperazonum+ sulbactamum, ceftazidimum,cefepimum)
  - ✓ Piperacillinum+ tazobactamum
  - ✓ Peniciline semisintetice (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum și etc.)
  - ✓ Aminoglicozide (Amikacinum)
  - ✓ Vancomycinum
  - ✓ Carbapenemi (Imipenemum + Cilastatinum, Meropenemum, etc.)
- **Preparate antivirale**
  - ✓ Acilovirum
- **Preparate antifungice**
  - ✓ Fluconazolum
  - ✓ Itraconazolum
  - ✓ Voricanazolum\*
  - ✓ Amfotericinum B\* i/v perfuzie
  - ✓ Amfotericinum lipozomalum
- **Hormonii corticosteroizi**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> <li>• Preparate antiinflamatoare nesteroidiene <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ibuprofenum</li> <li>✓ Diclofenacum</li> <li>✓ Naproxenum</li> </ul> </li> <li>• Imunoglobuline paranterale <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Imunoglobulinum umanum</li> </ul> </li> <li>• Componenti sanguini <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat eritocitar</li> <li>✓ Plasmă proaspătă congelată</li> <li>✓ Concentrat de plachete</li> </ul> </li> <li>• Factorii stimulatori ai coloniilor granulocitare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Filgrastimum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antimetice <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ondansetronum</li> </ul> </li> <li>• Hiperurecemie <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Allopurinolum</li> <li>✓ Rasburicasum*</li> </ul> </li> <li>• Sol. Natrii Hydrocarbonatis 4%</li> <li>• Antidot pentru metotrexat <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Calcium folinate*</li> </ul> </li> <li>• Preparate antisecretoare <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ranitidinum</li> <li>✓ Omeprazolum</li> <li>✓ Lansoprazolum</li> </ul> </li> <li>• Fermeți <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pancreatinum</li> </ul> </li> <li>• Preparate pentru profilaxia cistitei gemoragice <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mesna*</li> </ul> </li> </ul>
--	---

*\*Medicamentele nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar se recomandă de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi.*

## E: INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita diagnosticarea pacienților cu LA	Ponderea pacienților suspecți de LA, la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an în %	1.1. Numărul de pacienți cu LA confirmat, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți la LA care se află la evidența medicului specialist (hematolog/ oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților de LA	3.1. Ponderea pacienților de LA, la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemie acută la adult</i> , pe parcursul unui an în %	Numărul de pacienți de LH, cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemie acută la copil</i> pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți de LA care se află la evidența medicului specialist (hematolog/ oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an
3.	A majora numărul de pacienți cu LA, în remisiune completă	4.1. Ponderea pacienților de LA în remisiune completă, pe parcursul unui an în %	Numărul de pacienți de LA în remisiune completă, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți de LA care se află la evidența medicului specialist (hematolog/ oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an

## ANEXE

### *Anexa 1. Ghidul pentru părinții copilului (pacientul) cu leucemie acută*

#### **Leucemia acută la copil**

##### **Întroducere**

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul la copiii cu leucemie acută limfoblastică și nelimfoblastică în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate parintilor copiilor cu leucemie acută, dar poate fi util și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în serviciul de sănătate.

##### **Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:**

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă un pacient-copil are leucemie acută
- ✓ opțiunile curative în tratamentul leucemiei acute
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient-copil cu leucemie acută

##### **Asistența medicală de care trebuie să beneficiați părinții**

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea copilului Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este leucemia acută și care este tratamentul cel mai potrivit pentru copil Dvs.

**Leucemiile acute** reprezintă proliferari necontrolate de celule maligne, imature (celule blastice) din sistemul hematopoietic. Proliferarea necontrolată a celulelor blastice, care se produce în LA este rezultatul alterării mecanismelor de control și reglare a creșterii și diferențierii celulare. Aceste mecanisme sunt reglate de gene. Alterarea acestor gene duce la transformarea malignă a celulelor. La momentul actual există o serie de tehnici specifice (de citogenetica, imunofenotipare, genetic moleculară), care permit studierea acestor gene. În acest fel se pot detecta modificările care permit stabilirea diagnosticului și clasificarea tipului de leucemie iar tratamentul va fi orientat conform aceste modificări.

##### **Tipurile de leucemie acută**

În baza caracteristicilor celulelor blastice pot fi identificate mai multe tipuri de LA.

Astfel, precizarea tipului de LA presupune o serie de tehnici complementare :

- Examen morfologic- observarea celulelor blastice la microscop
- Examen citochimic –colorarea specifică a celulelor blastice
- Examenul imunofenotipic prin citometrie de flux – detectarea unor proteine pe suprafața celulelor blastice
- Examen citogenetic – identificarea unor modificări specifice la nivelul cromozomilor celulelor blastice.  
Examen de biologie moleculară – identificarea modificărilor de la nivelul genelor celulelor blastice

Stabilirea tipului specific de LA este esențială pentru alegerea conduitei terapeutice ulterioare,



predicția răspunsului la tratament și pentru stabilirea prognosticului bolii.

### **Manifestările clinice ale leucemiei acute**

Manifestările clinice ale LA sunt în funcție de gradul dezvoltării maladii la momentul adresării pacientului la medic. În tabloul clinic pot fi următoarele sindroame clinice:

1. sindromul anemic, care se manifestă clinic prin vertij, cefalee, dispnee, palpitații, paliditatea tegumentelor, tahicardie, etc.
2. sindromului hemoragic - peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, menometroragii, etc.
3. sindromul proliferativ - mărirea ganglionilor limfatici periferici, splenomegalie, hepatomegalie, hiperplazie gingivală, infiltrarea testiculară, dureri osoase, artralgie, afectarea pielii (leucemide), pareza nervului facial (neuroleucemie), etc.
4. sindromului complicațiilor infecțioase și de intoxicare - febră, stomatită, otită, angină, bronșită, pneumonie, infecții perianale, etc.

### **Diagnosticul de leucemie acută**

*Diagnosticul* de LA poate fi suspectat în bază anamnezei, datelor clinice, însă se confirmă în baza substratului morfologic – prezența celulelor blastice în analiza generală a sângelui și punctatului medular cu cercetarea citologică, citochimică, imunofenotipică, citogenetică a aspiratului medular. După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute cu Dumnevoastră și să vă comunice metodele de tratament.

### **Tratamentul**

Scopul tratamentului LA este eradicarea completă a clonei tumorale. Tratamentul constă în administrarea preparatelor citostatice, adică, medicamente care au capacitatea de a distruge celule tumorale (blastice). Tratamentul citostatic depinde de tipul de leucemie acută. Mai mult, pe lângă chimioterapie, mai sunt și alte aspecte importante precum necesitatea transfuziilor de concentrat eritrocitar și trombocitar, tratamentul cu antibiotice pentru a controla efecte secundare produse de citostatice. În toate țările este necesar consimțământul scris al pacientului (părinților) pentru efectuarea tratamentului sau unor manopere necesare precum montarea unui cateter venos central sau pentru efectuarea unei biopsii osoase.

În general, tratamentul impune montarea unui cateter venos central (vena subclavia), prin care vor fi administrate toate medicamentele și vor fi efectuate recoltările de sânge pentru analize, evitându-se astfel multiple puncții ale venelor periferice.

În toate tipurile de LA, tratamentul cuprinde mai multe faze. Prima fază este inducția remisiunii complete, a doua fază consolidarea și profilaxia neuroleucemiei și a treia fază este faza de menținere.

Durata tratamentului (incluzând toate aceste faze) este de lungă durată (până la 3 ani).

Etapele principale ale tratamentului intensiv (faza de inducție și faza de consolidare) sunt efectuate în staționarul hematologic cu perioade de externare de 1-2 săptămâni între faze. Este foarte important ca programul de tratament să fie respectat cu strictețe, fără prelungirea duratei de pauză dintre administrările preparatelor citostatice. Tratamentul de menținere de obicei se efectuează în condiții de ambulator.

Tratamentul LA este programat. Pentru tratamentul **LAL** se utilizează protocoalele: ALL BFM 2000, ALL REZ BFM 2002, Interfant 2006.

Pentru tratamentul **LAN** se utilizează protocoalele: AML BFM 2004, FLAG, "5+2", "7+3".

Transplantul de celule stem hemopoetice este indicat doar în cazurile selectate de LA, cele cu risc crescut, la recidive.

Tratamentul transfuzional are caracter de substituție.

Tratamentul antimicotic se indică în scop profilactic și curativ.

Tratamentul antibacterian la diferite complicații infecțioase.

Efecte adverse pot fi : greața și vărsăturile, hemoragii nazale, cutanate, intestinale, diferite infecțiile (pneumonia, bronșita, paraproctita, angina), mucozita cavității bucale și a intestinului, paresteziile (după vincristină) și etc.

## ***Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților( părinților) cu LA***

Aflarea diagnosticul de leucemie ,produce cel mai dese un șoc emoțional puternic și este posibil sa va simțiți neputincios și disperat. Va veni întreba “de ce copilul meu”.Urmatoarele sugestii va vor ajuta sa acceptați mai ușor diagnosticul și boala:

- Încercați să vă informați despre boala
- Impărtașiți-vă problemele cu echipa medicală
- Ascultați de sfaturile medicului hematolog curant
- Aveți întotdeauna grija de copilul dumnevoastră. Evitați contactul cu personae bolnave și chiar contactul direct cu alte personae aparent sănătoase (de exemplu prin sărut).
- După tratament.supravegheați-vă copilul și nu ezitați să vă contactați medical curant dacă suspectați la copil vreo problema.Spre exemplu,dacă copilul are febra mergeți la un consult.

Anexa 3

<b>FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN Leucemia acută la copil</b>		
<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>	
<b>1</b>	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
<b>2</b>	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
<b>3</b>	Numărul fișei medicale	
<b>4</b>	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/	data(ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
<b>5</b>	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
<b>6</b>	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
<b>7</b>	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
<b>INTERNAREA</b>		
<b>8</b>	Instituția medicală unde a fost at ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă = 7; alte instituții = 8; necunoscut = 9 99
<b>9</b>	Numarul internărilor	primară = 3; secundară = 4; mai mult de două ori = 6 ;
<b>10</b>	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
<b>11</b>	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
<b>12</b>	Transferul in alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 secție intensivă = 2; alte secții = 3
<b>13</b>	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
<b>14</b>	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>15</b>	Efectuarea metodelor pentru determinarea tipului LA	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>16</b>	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>17</b>	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>18</b>	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>		
<b>19</b>	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologului municipal=5; necunoscut = 9
<b>20</b>	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>21</b>	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardiv = 2; necunoscut = 9
<b>22</b>	Face parte pacientul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9

23	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
	<b>TRATAMENTUL</b>	
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 LA	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc m risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4 ; necunoscut = 9
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 cortic corticosteroizi = 2; chimioterapie = 3; transplant medul medular = 4; 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 completă = 1; remisiune parțială = 2; ameliorare clinico-hematologică = 3; fără efect=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; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientului = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
35	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; institul oncologic = 5; necunoscut = 9
36	Supravegherea pacientei/lui	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
37	Data externării/transferului sau decesului	data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

#### Anexa 4.

### Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN „Leucemia acuta la copil”

#### 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.
Opțiuni (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.

#### Puterea științifică a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespundere
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 Ia sau Ib ALL-BFM 2000 Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie Therapieprotokoll,Fassung vom 01. Dezember 2008 mit den Amendments Studienleitung:Univ.-Prof. Dr. Helmut GadnerDr., Georg Mann St. Anna Kinderspital Zentrum fürKinder- und Jugendheilkunde Kinderspitalg. AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Dr. M. Dworzak, U. Creutzig, Multizentrische Therapieoptimierungsstudie, version 2011 Studienprotokoll INTERFANT 06, Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit akuter lymphoblastischer oder biphänotypischer Leukämie Gadner, G. Mann, A. Attarbaschi, Internationales ,Wien, version 2007.
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 <u>Blood Cancer J.</u> 2016 .Published online 2016 Jul 1. doi: myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update <u>I De Kouchkovsky</u> and <u>M Abdul-Hay</u>

#### Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri 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 III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

## Anexa 5

### Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	proprietăți
<b>1. Componente sanguine eritrocitare</b>		
<b>1.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa 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.		
<b>1.2 Proprietăți specifice:</b>		
1.2.1	Concentrate 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 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate 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 <sup>9</sup> 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 <sup>9</sup> sau 1,0 x 10 <sup>6</sup> 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 <sup>9</sup> sau 1,0 x 10 <sup>6</sup> 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 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 <sup>6</sup> 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 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmalizat (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 1,0 x 10 <sup>6</sup> celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
<b>2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)</b>		
<b>2.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa 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.		

<b>2.2 Proprietăți specifice:</b>		
2.2.1	Concentrat de plachete, 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 $50 \pm 5$ 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 $200 \times 10^9$ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză de leucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , 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 $200 \pm 50$ gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete de leucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , 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 $200 \pm 50$ gr.
<b>3. Componente sanguine plasmatice</b>		
<b>3.1 Informații generale</b> - 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 anti-eritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea "validat".		
<b>3.2 Proprietăți specifice:</b>		
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 $300 \pm 50$ 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.

## BIBLIOGRAFIE:

1. А.Г.Румянцева,Е.В.Самочатова,Гематология/онкология детского возраста, Практическое руководство по детским болезням, IVтом, Москва, 2004:стр.21-22, 518-556.
2. А.Attarbaschi,G.Mann,H.Gadner- Acute lymphoblastische leucämie,Oncologie,Wien 2011, p.16-19
3. John J Hutter, Childhood leucemia, Pediatrics Review,vol.31,№6,2010,234-240
4. J.E Rubnity, A.T Look,Molecular genetics of childhood leukemia// J Pediatr Hematol/Oncol. 2008,v.20.p.1-11
5. J.M Ribera, Ghidul Pacientului cu leucemie acuta limfoblastica, Department Head si JM Sancho, Department of Clinical Hematology,Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, ,2007
6. G.Popa,Manual de oncohematologie pediatrică,Casa Cărții de Știință,Cluj-Napoca, 2007
7. Vardiman J.W.,Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization ( WHO) classification of the myeloid neoplasms.Blood,2002;100:2292-2302.
8. A. Cucuianu, Protocole de diagnostic și tratament in hematologie, Institutul Oncologic "Ion Chiricuță"Cluj-Napoca, Secția Hematologie ,2014
9. H. Gadner, G. Henze G. Mann, U. Pötschger, Internationales Studienprotokoll ALL-REZ BFM 2002, Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie,Berlin,version 2008.
10. H. Gadner, G. Mann, A. Attarbaschi, Internationales Studienprotokoll INTERFANT 06, Internationales kooperatives Behandlungsprotokoll für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit akuter lymphoblastischer oder biphänotypischer Leukämie ,Wien, version 2007.
11. H. Gadner, Internationales Studienprotokoll ALL-BFM 2000, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie,Wien.version 2008.
12. *Laughton S., Ashton L., Kwan E. et al.*Early Responses to Chemotherapy of Normal and Malignant Hematologic Cells are Prognostic in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol.23. — P. 2264–2271.
13. *B.LAbbott, J.E. Rubnitz, X. Tongetal.*Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. // Leukemia. – 2003. – v.17 – pp. 2090–2096
14. *Creutzig, M. Zimmermann, D. Reinhardt et al.*Early death and treatment related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. // J Clin Oncol – 2004 – v.22 – pp. 4384–4393.
15. Dr. M. Dworzak, U. Creutzig, Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,version 2011
16. *A.M. Slats, R.M. Egeler, A. Van Der Does-Van den Berg et al.* Causes of death other than progressive leukemia in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. // Leukemia – 2005 – v.19 – pp. 537–544
17. *U. Creutzig, D. Reinhardt.* Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A European view. // Br J Hematol – 2002 – v.118 – pp.365–377
18. *A.R. Chen, T.A. Alonzo, W.G. Woods, R.J. Arceci.* Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? An American view. // Br J Hematol – 2002 – v.118 – pp.378–384
19. *K. Whealhy.* Current controversies: which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? A statistician view. // Br J Hematol – 2002 – v.118 – pp.351–356.



20. *Schlenk RF, Frohling S, Dohner H et al*; AML Study Group Ulm. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia* – 2004 – 18:1798–1803.
21. SP Hunger, X Lu, M Devidas , etal: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the Children's Oncology Group *J Clin Oncol* 30. 2012, 1663– 1669.
22. K. Yamaji, T Okamoto, S Yokota , etal: Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group *Pediatr Blood Cancer* 55,2010 ,1287– 1295.
23. *Jurnal Of Clinical Oncology*, Childhood Acute lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration, 2015
24. C. Dita, A. Coliță, Valoarea examenelor de laborator în LAL la copil, 2012
25. Leucemie acuta mieloidă- Ghid pentru pacienți, ESMO-ACF, 2011
26. I De Kouchkovsky<sup>1</sup> and M Abdul-Hay *Blood Cancer J.* 2016 Jul; 6(7): e441. Published online 2016 Jul 1. doi: [10.1038/bcj.2016.50](https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50) myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'