



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

# **Leucemia limfocitară cronică**

**Protocol clinic național**

**PCN - 65**

**Chișinău, 2020**

**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.64 din 23.01.2020 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Leucemia limfocitară cronică”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Larisa Musteață</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ion Corcimaru</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Maria Robu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vasile Musteață</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Elena Corotaș</b>	IMSP Institutul Oncologic

**Recenzenți oficiali:**

<b>Nicolae Bacinski</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 Bezverhni</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;
<b>Svetlana Cebotari</b>	Centrul Național de Transfuzie a Sângelui

## CUPRINS

<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>4</b>
A.1. Diagnosticul: Leucemia limfocitară cronică .....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): C91.1 .....	4
A.3. Utilizatorii: .....	4
A.4. Scopurile protocolului: .....	4
A.5. Data elaborării protocolului .....	4
A.7. Data următoarei revizuirii: 2022 .....	3
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului .....	5
A.9. Definițiile folosite în document .....	5
A.10. Informație epidemiologică .....	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>6</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară .....	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	7
(oncolog – nivel raional și municipal / hematolog – nivel municipal și republican) .....	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	8
<b>C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ</b> .....	<b>11</b>
C.1.1. Algoritm diagnostic în leucemia limfocitară cronică.....	11
C.1.2. Algoritm de tratament al LLC .....	12
C.1.3. Algoritm de tratament al LLC (pacienții cu recăderi sau refractări). .....	13
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b> .....	<b>14</b>
C.2.1. Clasificarea .....	14
C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți .....	15
C.2.3. Profilaxia.....	15
C.2.4. Conduita pacientului cu LLC .....	15
C.2.5. Stările de urgență.....	26
C.2.6. Complicațiile.....	26
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOLULUI</b> .....	<b>27</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	27
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu .....	27
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale .....	28
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată.....	29
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	<b>32</b>
Anexa 1. Ghidul pacientului cu leucemie limfocitară cronică.....	32
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu leucemia limfocitară cronică.....	34
Anexa 3 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii .....	35
Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare .....	36
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora .....	40
Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine.....	42
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>41</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>LLC</b>	leucemie limfocitară cronică
<b>AGS</b>	analiză generală a sîngelui
<b>MO</b>	măduvă osoasă
<b>FISH</b>	hibridizare <i>in situ</i> fluorescentă ( <i>Fluorescence in situ hybridization</i> )
<b>i.v.</b>	intravenos

### **PREFAȚĂ**

Acest protocol a fost elaborat și actualizat în anul 2019 de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS), constituit din specialiști ai Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

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

### **A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**

#### **A.1. Diagnosticul:** Leucemia limfocitară cronică

##### *Exemple de diagnostic clinic:*

1. Leucemia limfocitară cronică, stadiul A
2. Leucemia limfocitară cronică, stadiul B
3. Leucemia limfocitară cronică, stadiul C, complicată cu anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia autoimună

#### **A.2. Codul bolii (CIM 10): C91.1**

#### **A.3. Utilizatorii:**

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, oncologi);
- instituțiile/secțiile consultative (hematologi, oncologi);
- instituțiile specializate, asistența medicală spitalicească;

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

#### **A.4. Scopurile protocolului:**

1. A perfecționa diagnosticul pacienților cu LLC.
2. A perfecționa tratamentul LLC.
3. A majora numărul de remisiuni clinico-hematologice complete și de lungă durată, cu prelungirea supraviețuirii la pacienții cu LLC.
4. A reduce rata și gradul de dizabilitate a pacienților cu LLC.

#### **A.5. Data elaborării protocolului:** 2008




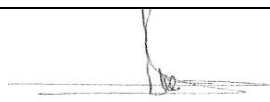
#### **A.6. Data actualizării protocolului:** 2020

#### **A.7. Data următoarei revizuirii:** 2025

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

Numele	Funcția deținută
Larisa Musteață	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”
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena Corotaș	Medic de laborator, IMSP Institutul Oncologic

### Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat

Denumirea	Numele și 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

**Leucemia limfocitară cronică** – prezintă un proces limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic îl formează limfocitele mature monoclonale funcțional necalitative.

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

### A.10. Informație epidemiologică

În structura morbidității leucemiilor LLC deține locul doi după leucemiile acute [7-9, 10, 16, 21, 22, 24]. La copii LLC nu se atestă. Aproximativ 70% dintre pacienți sunt cu vârsta de 50-70 de ani [11, 19, 21, 22]. Vârsta medie în momentul depistării maladiei este de 55 de ani. LLC mai frecvent se înregistrează la bărbați [1-3, 10, 22, 23]. Morbiditatea de LLC pe glob este neomogenă. Această leucemie destul de frecvent se înregistrează în țările europene, Canada, SUA și foarte rar în țările din Estul și Sud-Estul Asiei (India, Japonia) [10, 11, 22, 25, 26]. În SUA constituie 1,3-2,2; în Norvegia – 1,2; în Polonia – 1,0; în Japonia – 0,08. În Republica Moldova este 1,2 la 100.000 de locuitori. Morbiditatea de LLC în SUA la persoanele de rasă albă a constituit la bărbați 5,2; la femei – 2,6, iar la persoanele de origine chineză (ambele sexe) – 1,0; de origine japoneză – 0,2 [9, 10, 11, 19]. Aceste date confirmă rolul grupurilor etnice, ceea ce denotă că factorii genetici au importanță în dezvoltarea LLC [7, 8, 13, 16, 18, 19]. Cele expuse pot fi argumentate și prin existența cazurilor de LLC la persoanele din aceeași familie.

## B. PARTEA GENERALĂ

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

Descriere (măsurii)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	În LLC profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [4, 5, 11].	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia primară în LLC nu se efectuează.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LLC	Anamneza permite suspectarea LLC la persoanele în vîrsta de peste 50 de ani, cu depistarea ganglionilor limfatici periferici, intraabdominali măriți, splenomegalie, hepatomegalie și cu simptome sistemice – febră, transpirații nocturne și/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului. AGS permite determinarea leucocitozei cu limfocitoză (Grad A, Nivel Ia și Ib) [3-11, 20-25].	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (<i>caseta 5</i>).</li> <li>Examenul fizic (<i>caseta 7</i>).</li> <li>Investigațiile paraclinice (<i>caseta 8</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> </ul> </li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>caseta 9</i>).</li> </ul>
2.2. Luarea deciziei – consultația specialistului și/sau spitalizare		<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomandarea consultației la medicul hematolog a tuturor pacienților cu suspiciune la diagnosticul de LLC.</li> <li>Aprecierea necesității de spitalizare (<i>caseta 11</i>).</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
Tratamentul medicamentos	Tratamentul se efectuează în funcție de stadiul clinico-evolutiv al LLC după consultația și recomandările specialistului hematolog în condițiile de ambulatoriu sau în secțiile specializate de hematologie (Grad A, Nivel Ia și Ib) [7, 8, 17, 20].	<b>Obligatorii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamentul se efectuează după consultația și recomandările specialistului hematolog (<i>caseta 12</i>).</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>	Se va petrece în colaborare cu medicul hematolog. Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se va realiza în comun cu specialistul hematolog o dată în 3 luni.</li> </ul>

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu**  
**(oncolog – nivel raional și municipal / hematolog – nivel municipal și republican)**

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară	În LLC profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 13, 14].	<b>Recomandabil:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia primară în LLC nu se efectuează.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LLC	<p>Anamneza permite suspectarea LLC la persoanele în vîrsta de peste 50 de ani, cu depistarea ganglionilor limfatici periferici, intraabdominali măriți, a splenomegaliei, a hepatomegaliei și a simptomelor sistemice – febră, transpirații nocturne și/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului în ultimele 6 luni.</p> <p>AGS permite determinarea leucocitozei cu limfocitoză &gt; 5,0 x 10<sup>3</sup>/μL (Grad A, Nivel Ia și Ib) [3, 9-15].</p> <p>Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular denotă limfocitoză mai mult de 30%.</p> <p>Examenul histologic al MO indică 4 tipuri de infiltrare cu limfocite tumorale: interstițial, nodular, mixt și difuz (Grad A, Nivel Ia și Ib)</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (<i>caseta 5</i>).</li> <li>Examenul fizic (<i>caseta 7</i>).</li> <li>Investigațiile paraclinice (<i>caseta 8</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite.</li> <li>✓ Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular (pentru hematologi).</li> <li>✓ Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biopsatului medular (pentru hematologi).</li> <li>✓ Imunofenotipare cu anticorpi monoclonali (pentru hematologi).</li> <li>✓ Fosfataza acidă în limfocite (pentru hematologi).</li> </ul> </li> <li>Diagnosticul diferențial (<i>casetele 9</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (<i>caseta 8</i>).</li> </ul>

	[3, 9-11, 20, 22].	
2.2. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/sau spitalizare		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandarea consultației la hematolog.</li> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate.</li> <li>• Necesitatea de spitalizare va fi determinată de către hematolog în funcție de stadiul LLC, de prezența complicațiilor și de opțiunile curative existente.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
Tratamentul	Scopurile principale ale tratamentului LLC includ reducerea nivelului de proliferarea celulelor limfoide și micșorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, ale splinei, ale ficatului, obținerea remisiunii clinico- hematologice complete de lungă durată sau prelungirea vieții pacienților cu LLC (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 16, 18, 21].	<b>Obligatorii:</b> Tratamentul se efectuează după consultația medicală și conform recomandărilor hematologului, în condiții de ambulatoriu sau în staționar specializat de hematologie, ceea ce depinde de faza clinico-evolutivă, forma bolii și de prezența complicațiilor, rezultatelor examinării imunohistochimice și citogenetice ( <i>caseta 12</i> ).
<b>4. Supravegherea</b>	Se va face în colaborare cu medicul de familie	<b>Obligatoriu:</b> La obținerea remisiunii clinico-hematologice, AGS se va efectua în perioada supravegherii terapiei o dată în 3 luni, în funcție de stabilitatea indicilor hematologici*( <i>caseta 12; tabelul 3</i> ).

**Notă:** \* Examinarea citogenetică poate fi amânată la pacienții, care nu necesită tratament chimioterapeutic.

<b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsurii)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizarea</b>		<b>Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general (niveluri raional, municipal):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții în stare gravă, care necesită investigații în plan de determinare a genezei limfadenopatiei periferice, a splenomegaliei, leucocitozei, anemiei, trombocitopeniei; precum și asistență medicală pentru stoparea sau diminuarea complicațiilor hemoragice, infecțioase etc.</li> </ul>



		<p><b>Criteriile de spitalizare în secțiile hematologice (nivel republican):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cazurile în diferite stadii evolutive de LLC, cu complicații hemoragice, infecțioase; toate cazurile cu fazele clinico-hematologică desfășurată și terminală, în forma tumorală, care necesită tratament cu polichimioterapie (<i>caseta 11</i>).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LLC	<p><i>Anamnesticul</i> permite suspectarea LLC la persoanele în vîrsta de peste 50 de ani, cu depistarea ganglionilor limfatici periferici, intraabdominali măriți, a splenomegaliei, a hepatomegaliei și a semnelor sistemice – febră, transpirații nocturne și/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului.</p> <p>AGS permite determinarea leucocitozei cu limfocitoză &gt; 5 x 10<sup>3</sup>/μL.</p> <p>Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular indică limfocitoză peste 30%</p> <p>Imunofenotipare: flow citometrie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- markerii necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD79, Sig, Ciclina D1;</li> <li>- markerii pentru determinarea prognosticului: CD38, ZAP70. Citogenetica (de preferință FISH) pentru evidențierea del (17p-), del (11q-), + 12, del (13q-), TP53 mutația.</li> </ul>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<i>caseta 5</i>).</li> <li>• Examenul fizic (<i>caseta 7</i>).</li> <li>• Investigațiile paraclinice obligatorii (<i>caseta 8</i>).</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<i>casetele 9</i>).</li> </ul> <p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (<i>caseta 8</i>).</li> <li>• Consultația altor specialiști, la necesitate.</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
Tratamentul	<p>Tratamentul LLC include: reducerea nivelului de proliferare a celulelor limfoide și micșorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, a splinei, a ficatului, obținerea remisiunii clinico-hematologice completă, reabilitarea fizică și socială a pacienților (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 13-16, 18, 21].</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul LLC include chimioterapia, anticorpi monoclonali, inhibitorii căilor de semnal al receptorilor B-celulari imunomodulatori, glucocorticoizi, splenectomia, radioterapia, allotransplant de celule stem hematopoietice. Aceste metode se folosesc în funcție de stadiul clinic, forma maladiei, prezența sau lipsa aberației cromozomiale – del</li> </ul>

		<p>(17p-), del (11q-), TP53 mutației.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În cazurile cu complicații infecțioase se utilizează tratamentul antibacterian și antimicotic. La pacienții cu sindromul anemic și hemoragic, în afară de administrarea glucocorticoizilor, se efectuează transfuzia de concentrat eritrocitar și concentrat de plachete (<i>caseta 12</i>).</li> </ul>
<b>4. Externarea, nivel primar de continuarea tratamentului și de supraveghere</b>	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal) tactica ulterioară de management al pacientului.	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ diagnosticul precizat desfășurat;</li> <li>✓ rezultatele investigațiilor;</li> <li>✓ tratamentul efectuat;</li> <li>✓ recomandările explicite pentru pacient;</li> <li>✓ recomandările pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal).</li> </ul>

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### C 1.1. Algoritmul diagnostic în leucemia limfocitară cronică

#### III. Suspectarea LLC

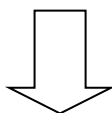
Limfadenopatie periferică, intraabdominală, splenomegalie și hepatomegalie în corelație cu numărul de leucocite – faza manifestărilor clinico-hematologice desfășurate

Simptomele sistemice: febră, transpirații nocturne și/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului.

Sindromul anemic (*astenie, vertij, acufene, cefalee, paliditate a tegumentelor, dispnee la efortul fizic, palpitații, tahicardie etc.*)

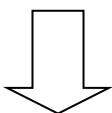
Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragie gastrointestinală etc.*)

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



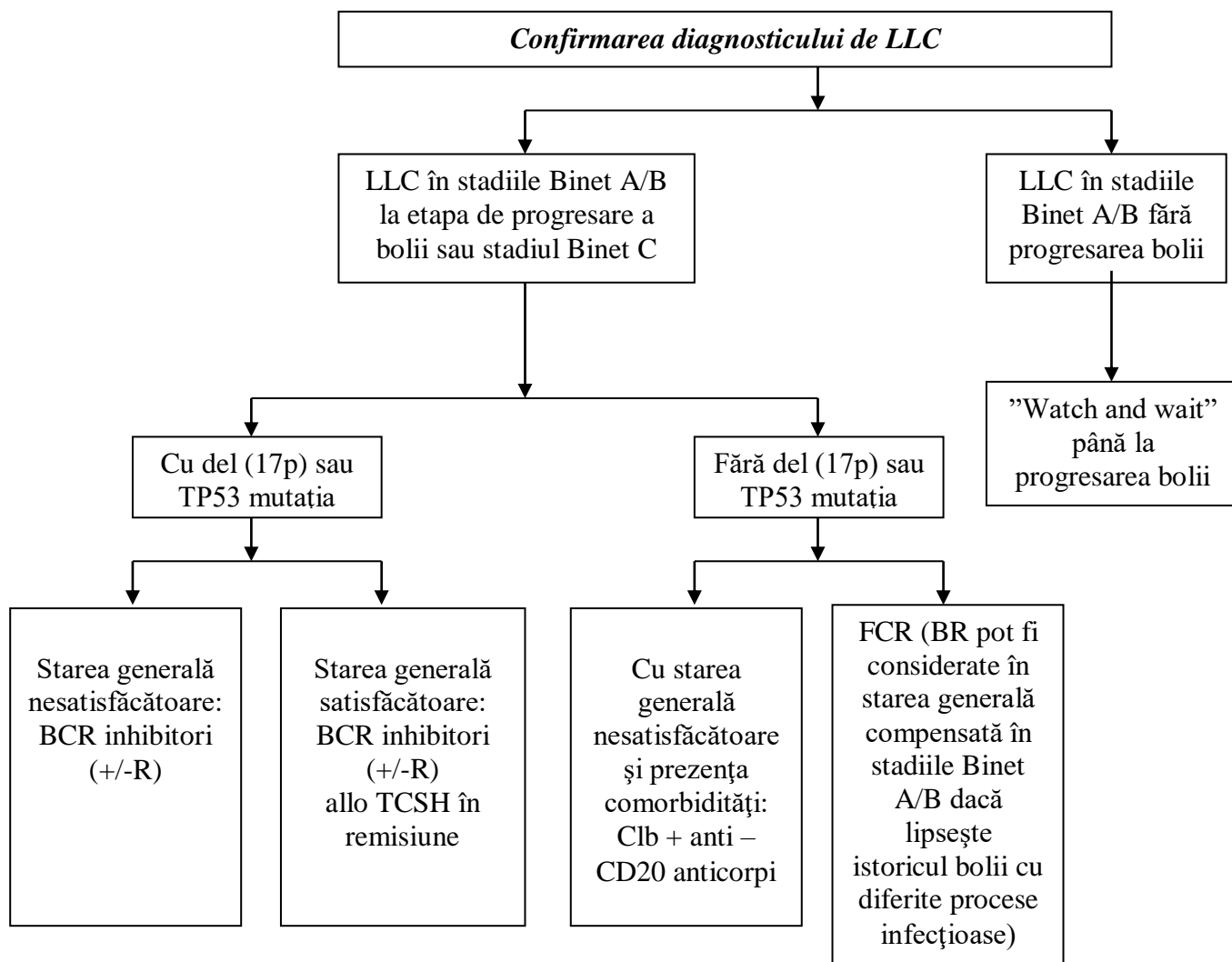
#### II. Confirmarea LLC

1. AGS cu trombocite și cu reticulocite (*anemia metaplastică sau hemolitică autoimună, leucocitoza cu limfocitoză  $>5 \times 10^3/\mu\text{L}$  în hemogramă, trombocitopenia (metaplastică sau autoimună)*)
2. Limfocitoza peste 30% în aspiratul medular, în cazurile depistate precoce (*la necesitate*)
3. Imunofenotiparea: flow citometrie
  - Markerii necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD79, Sig, Ciclina D1.
  - Markerii pentru determinarea prognosticului: CD38, ZAP70.
4. Biopsia osteomedulară și imunohistochimia – în general nu este necesară, dacă se face flow citometria.
5. Biopsia ganglionară în caz de transformarea procesului tumoral în limfom non-Hodgkin difuz B-celular din celule mari (sindromul Richter) sau limfom Hodgkin.
6. Investigațiile citogenetice (de preferință FISH) pentru evidențierea del (17p-), del (11q-), +12, del (13q-), TP53 mutației (examinarea citogenetică poate fi amânată la pacienții care nu necesită tratament la etapă de diagnosticare).



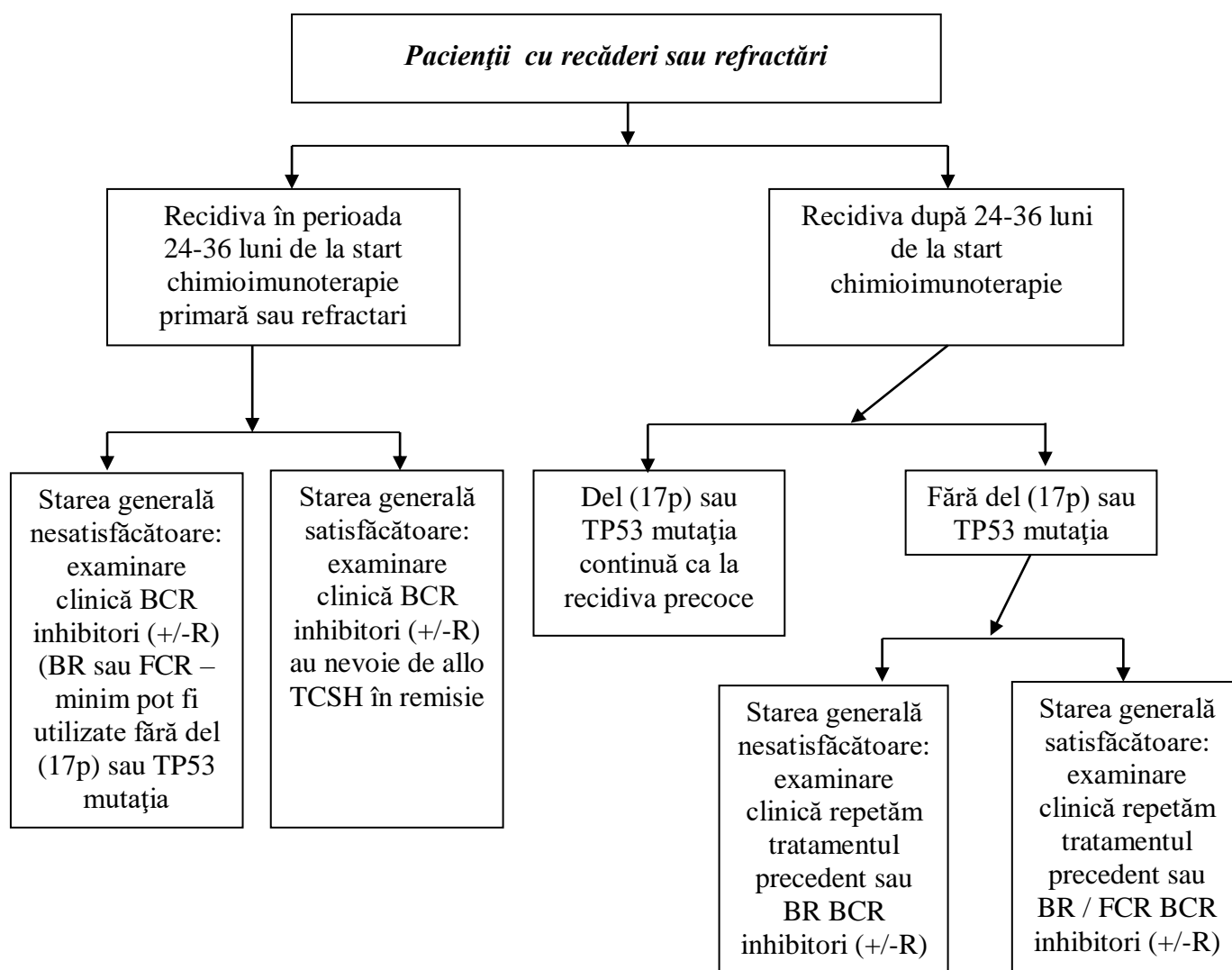
#### III. Determinarea stadiului clinic a LLC

### C.1.2. Algoritm de tratament al LLC



**Notă:** allo TCSH – transplant de celule stem hematopoietice; BCR–receptor al B-celular; BR–Bendamustinum/Rituximabumum; Clb–Chlorambucilum; FCR–Fludarabinum, Ciclofosfamidum, Rituximabumum; R– Rituximabumum.

### C.1.3. Algoritmul de tratament al LLC (pacienții cu recăderi sau refractări).



**Notă:** BCR – receptori a B-celulari; R – Rituximabum; BR – Bendamustina, Rituximabum; FCR – Fludarabinum, Cyclophosphamidum, Rituximabum; TCSH – allotransplant de celule stem.

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

### C.2.1. Clasificarea

#### Caseta 1. Clasificarea LLC

Există două clasificări care reflectă stadiile clinice ale LLC. Ele sunt importante în determinarea prognosticului maladiei și aprecierii rezultatelor tratamentului. Una din ele a fost propusă în anul 1975 de K.Rai cu coaut. și se folosește preponderent în S.U.A. (tabelul 2). A doua clasificare a fost publicată în anul 1981 de J.Binet cu coaut. și mai mult se utilizează în Europa (tabelul 1). Această clasificare include trei stadii – A, B și C.

Tabelul 1. Stadializarea LLC după J. Binet

Stadiul	Caracteristica	Mediana de supraviețuire (ani)
A	Conținutul hemoglobinei mai înalt de 10,0 g/dL, numărul trombocitelor mai mare de $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ , mărirea ganglionilor limfatici în 1-2 zone anatomiche*	> 10
B	Conținutul hemoglobinei mai înalt de 10,0 g/dL, numărul trombocitelor mai mare de $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ , mărirea ganglionilor limfatici în 3 și mai multe zone anatomiche	> 8
C	Conținutul hemoglobinei mai jos de 10,0 g/dL, numărul trombocitelor mai mic de $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ în asociere cu mărirea ganglionilor limfatici în 1 sau câteva zone și indiferent de mărirea dimensiunii organelor	6,5

Tabelul 2. Stadializarea LLC după K. Rai

Stadiile	Caracteristica	Prognosticul	Mediana de supraviețuire (ani)
0	Limfocitoză > $5,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ în sângele periferic, mai înaltă de 40% în măduva oaselor	Favorabil	> 10
I	Limfocitoză + mărirea ganglionilor limfatici	Intermediar	> 8
II	Limfocitoză + splenomegalie și (sau) hepatomegalie, indiferent de mărirea ganglionilor limfatici	Intermediar	
III	Limfocitoză + conținutul hemoglobinei mai jos de 11,0 g/dL, indiferent de mărirea ganglionilor limfatici și a organelor.	Nefavorabil	6,5
IV	Limfocitoză + numărul de trombocite mai mic de $100,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ indiferent de prezența anemiei, mărirea ganglionilor limfatici și a organelor.	Nefavorabil	

**Notă:** \*Stadializarea Binet consideră 5 zone drepte arii limfatice: ganglionii limfatici cervicali (1), ganglionii limfatici axilali (2), ganglionii limfatici inghinali (3), splina (4), ficatul (5).

### **Caseta 2. Clasificarea LLC în funcție de evoluția clinică**

- LLC, forma benignă
- LLC, forma tumorală
- LLC, forma lienală
- LLC, forma osteomedulară
- LLC, forma T-celulară
- LLC, forma cu tricholeucocite (în ultimii ani se descrie și se consideră ca o entitate nosologică de sine stătătoare)

### **C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți**

### **C.2.3. Profilaxia**

Profilaxia primară și secundară nu este elaborată (nu se efectuează)

### **C.2.4. Conduita pacientului cu LLC**

#### **Caseta 3. Obiectivele procedurilor de diagnosticare în LLC**

- Depistarea prezenței ganglionilor limfatici periferici, splenomegaliei și a hepatomegaliei
- Confirmarea prezenței leucocitozei și limfocitozei  $> 5,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  în hemogramă
- Determinarea reacției pozitive la fosfataza acidă în limfocite
- Aprecierea limfocitozei mai mult de 30% în aspiratul medular, în cazurile depistate precoce

#### **Caseta 4. Procedurile de diagnosticare în LLC**

- Anamnezic
- Examenul clinic
- AGS + trombocite + reticulocite
- Puncția MO cu examenele citologic și histologic ale aspiratului medular  
Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biopsatului medular  
Imunofenotipare cu anticorpi monoclonali.
- Biopsia osteomedulară și imunohistochimia – în general nu este necesară dacă se face flow-citometria.
- Biopsia ganglionară în caz de transformare a procesului tumoral în limfom non-Hodgkin difuz B-celular din celule mari (sindromul Richter) sau limfom Hodgkin.
- Citogenetica (de preferință FISH) pentru evidențierea del (17-), del (11q-), +12, del (13q-), TP53 mutația (examinarea citogenetică poate fi amânată la pacienții care nu necesită tratament la etapa de diagnosticare).

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

#### **Caseta 5. Aspectele ce trebuie examinate la suspectarea LLC**

- Depistarea ganglionilor limfatici periferici, intraabdominali.
- Depistarea splenomegaliei și a hepatomegaliei.
- Apariția simptomelor sistemice: febră, transpirații nocturne și/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului.
- Sindromul anemic, caracterizat prin: astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efort fizic, paliditate a tegumentelor, tahicardie, palpitații – în orice stadiu.
- Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, existaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, hematurie – în orice stadiu.
- Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, pneumonie, infecții perianale, abcese, septicemie – în orice stadiu.

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

#### ***Caseta 7. Datele obiective în LLC***

- Semne clinice ale limfadenopatiei periferice și intraabdominale (palparea ganglionilor limfatici periferici, care sunt simetrici, indolori și de o consistență dur-elastică, palparea ganglionilor limfatici intraabdominali). În perioada terminală – ganglionii limfatici capătă o consistență dură, pot fi afectate amigdalele palatine, nazofaringele, oasele (sindromul Richter).
- Semne clinice ale splenomegaliei (palparea polului inferior al splinei în hipocondrul sau în hemi-abdomenul stîng) și ale hepatomegaliei.
- Semne clinice ale sindromului anemic (paliditatea sau paliditate cu nuanță icterică a tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex, dispnee).
- Semne clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale etc.).
- Semne clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, hiperemia istmului faringian, mărirea doloară a amigdalelor palatine cu hiperemie, ulceratii și cu depuneri, sunetul percutor submat sau mat la percuția plămînilor, diminuarea respirației, ralurile uscate și umede, la auscultarea plămînilor, infiltrația perianală doloară cu hiperemie etc.)

### ***C.2.4.3. Investigațiile paraclinice***

#### ***Caseta 8. Investigațiile în LLC***

##### ***Investigațiile pentru confirmarea LLC (investigații obligatorii)***

- AGS + trombocite + reticulocite
- Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular
- Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biopstatului medular
- Imunofenotipare: flow citometrie
  - markeri necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, Sig, ciclina D1.
  - markeri pentru determinarea prognosticului: CD38, ZAP70.
- Biopsia ganglionară în caz de transformarea procesului tumoral în limfom non-Hodgkin difuz B-celular din celule mari (sindromul Richter) sau limfom Hodgkin.
- Fosfataza acidă în limfocite.

##### ***Investigațiile recomandate***

- Analiza generală a urinei
- Analiza biochimică a sîngelui: ureea, creatinina, bilirubina, transaminazele, amilaza, glicemia în sînge, lactatdehidrogenaza.
- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop
- Examinarea la HIV/SIDA pînă la hemotransfuzie, cînd ultima va fi indicată.
- Determinarea antigenilor hepatitelor B și C, citomegalovirusului.
- Ecografia cardiacă (în vederea tratamentului cu antracicline).
- Dozarea imunoglobulinelor serice.
- Imunofixare – în caz de creștere a unei clase de imunoglobuline serice sau în caz de progresia a LLC.
- Determinarea anticorpilor antieritrocitari (test Combs direct, aglutinina la rece).
- Citogenetica (de preferință FISH) pentru evidențierea del (17p-), del (11q-), +12, del (13q-), TP53 mutației (examinarea poate fi amînată la pacienții care nu necesită tratament la etapa de diagnosticare).

##### ***Investigațiile suplimentare speciale (pentru hematologi)***

- Beta-2-microglobulina.
- Coagulograma (timpul de coagulare, timpul de tromboplastină parțial activat, testul protrombinic, fibrinogenul, D-dimerii).
- Tomografia computerizată, Rezonanța magnetică nucleară – în caz de boala „bulky” neevidențiazabilă clinic, suspiciune la afectarea sistemului nervos central, etc.



- Radiografia în ansamblu a toracelui.
- Examenul ultrasonografic al organelor cavității abdominale.
- Electrocardiografia.
- Spirografia (la necesitate, la splenectomie).
- Analiza urinei după Zimnițki (la necesitate, la splenectomie).
- Analiza moleculară – statusul mutațional al porțiunii variabile a genei pentru lanțurile grele ale imunoglobulinelor (IGHV).
- Markerii tumorali specifici, biopsia tumorală – în caz de suspiciune a unei două neoplazii.
- Bacteriologie, virusologie – în funcție de evoluție clinică, în caz de suspiciune de infecții.

**Notă:** Investigațiile pot fi efectuate în condiții de ambulatoriu sau de staționar, în funcție de starea pacientului.

**AGS** în majoritatea cazurilor este suficientă pentru confirmarea diagnosticului de LLC. În perioada inițială conținutul hemoglobinei, numărul de eritrocite și de trombocite este normal. Foarte rar pot apărea anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia autoimună. În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, se dezvoltă anemia metaplastică de diferit grad sau hemolitică autoimună. Pentru concretizarea genezei anemiei, e necesar a determina numărul de reticulocite. Datele expuse despre cauzele de anemizare se referă și la dezvoltarea trombocitopeniei, care poate fi metaplastică și autoimună. În scopul aprecierii originii autoimune a anemiei se efectuează testul Coombs direct. Numărul de leucocite și limfocite, de obicei, corelează cu gradul de dezvoltare a maladiei. Cifrele leucocitelor în faza inițială depășesc norma și sunt pînă la  $30,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ , iar în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, pot atinge  $500,0-600,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Limfocitoza în perioada incipientă constituie 50-60%, ulterior se stabilizează la cifrele de pînă la 90%. Limfocitele în varianta clasică a LLC sunt mici, cu cromatina nucleului condensată și cu citoplasma foarte îngustă. Se depistează și umbrele Gumprecht (limfocite semidistruse). Există și o populație de limfocite mai mari, cu cromatina mai dispersată, uneori cu nucleoli (< 10%), numite ca prolimfocite. Proporția acestor limfocite poate crește mult în stadiile avansate. În cazurile depistate precoce, cînd leucocitoza și limfocitoza sunt puțin majorate, în stabilirea diagnosticului are importanță studierea punctatului medular, în care celule limfocitare trebuie să constituie mai mult de 30%. Deoarece în perioada inițială tratamentul specific nu se administrează, în majoritatea cazurilor nu se efectuează puncția MO, însă pacientul se supraveghează, cu investigația analizei sîngelui periferic în fiecare lună sau o dată în 2 luni. Tendința de creștere a leucocitozei și a limfocitozei, confirmă diagnosticul de LLC. Pe lîngă aspiratul efectuat de rutină, examenul histologic al MO relevă 4 tipuri lezionale: I – Interstițial (limfocite infiltrate printre celulele medulare normale). II – Nodular (prezența în țesutul medular normal a nodulilor formați din limfocite mature, noduli mai mari decît foliculii limfoizi fiziologici). III – Mixt (combinația tipurilor I și II). IV – Difuz (limfocitele formează o pînză extrem de densă care înlocuiește aproape complet țesutul hemopoietic și adipocitele). Infiltrația limfocitară, de tipurile III și IV, indică, în general, un prognostic nefavorabil. La pacienții cu varianta B-celulară pe suprafața limfocitelor leucemice se depistează expresia antigenilor CD19, CD20, CD23 și CD5. La peste 50% din bolnavi se observă hipogamaglobulinemia: preponderent IgA, mai tîrziu IgM și IgG. Studiul imunoelectroforetic al proteinelor în sînge în peste 50% din cazuri demonstrează prezența componentei monoclonale – cel mai des IgM.

#### ***C.2.4.4. Diagnosticul diferențial***

##### ***Caseta 9. Diagnosticul diferențial al LLC de alte procese limfoproliferative***

- Mononucleoza infecțioasă
- Limfocitoza infecțioasă asimptomatică
- Limfoamele non-Hodgkin indolente
- Leucemia cu tricholeucocite

##### ***Caseta 10. Momente-cheie în diagnosticul diferențial***

- **Mononucleoza infecțioasă**
  - ✓ La pacienții cu mononucleoza infecțioasă, limfocitele sunt de dimensiuni mari cu cromatina mai puțin condensată și cu citoplasma bine pronunțată (abundentă), de regulă, bazofilă.
- **Limfocitoza infecțioasă asimptomatică**
  - ✓ La pacienții cu limfocitoza asimptomatică modificările în hemogramă nu sunt stabile și au tendință spre regresare.
- **Limfoamele non-Hodgkin indolente**
  - ✓ La pacienții cu limfoamele non-Hodgkin indolente, se depistează focarul primar tumoral, din care procesul se răspândește în alte zone anatomice, nefiind generalizat în debutul maladiei.
  - ✓ Limfoamele non-Hodgkin se caracterizează prin absența corelației de leucocitoză și de limfocitoză, cu dimensiunile formațiunilor tumorale, comparativ mai mari față de numărul de leucocite.
  - ✓ La pacienții cu limfoamele non-Hodgkin, procentul leucocitozei în hemogramă deseori nu corespunde celui din mielogramă.
  - ✓ La pacienții cu limfoamele non-Hodgkin, limfocitele după structura morfologică mai mult corespund prolimfocitelor.
  - ✓ După tratamentul cu succes al limfoamelor non-Hodgkin, leucocitoza din hemogramă adesea dispare, fapt ce nu se observă în cazurile de LLC.
  - ✓ Imunofenotiparea cu anticorpii monoclonali.
- **Leucemia cu tricholeucocite**
  - ✓ Simptomul clinic principal al tricholeucemiei este splenomegalia. Limfadenopatia este prezentă foarte rar și este nesemnificativă.
  - ✓ Dat fiind prezența granulocitopeniei, frecvent se dezvoltă complicațiile infecțioase.
  - ✓ În AGS se atestă pancitopenie cu limfocitoză. Limfocitele tumorale au particularități morfologice deosebite. Nucleul acestui tip de limfocite are cromatina mai puțin compactă față de limfocitele înregistrate în forma clasică a LLC. Celulele sunt mai mari, cu citoplasma bine evidențiată. De la citoplasmă pornesc prelungiri în formă de perișori. Citochimic aceste celule se caracterizează prin reacția pozitivă la fosfataza acidă, care nu este inhibată de tartratul de sodiu.
  - ✓ Imunofenotiparea cu anticorpii monoclonali.

#### **C.2.4.5. Criteriile de spitalizare**

##### **Caseta 11. Criteriile de spitalizare a pacienților cu LLC**

- Pacienții cu LLC, complicată de anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia autoimună.
- Pacienții cu LLC, complicată de procese infecțioase.
- Pacienții cu formațiuni tumorale mari, care necesită polichimioterapie și radioterapie.
- Pacienții cu LLC, care necesită splenectomie.
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului.
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor legislației în vigoare

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

##### **Caseta 12. Principiile de tratament medicamentos în LLC**

- Tratamentul LLC poate fi efectuat atât în condiții de ambulatoriu și de staționar de zi, cât și în staționarul specializat de hematologie, fapt care depinde de faza clinico-evolutivă, de forma bolii și de prezența complicațiilor.
- Tratamentul LLC include chimioterapia, imunoterapia, glucocorticosteroizii, splenectomia, radioterapia, allotransplant de celule stem hematopoietice, tratamentul transfuzional de suport, tratamentele antibacterian și antimicotic.
- Scopurile principale ale tratamentului LLC înrolează reducerea proliferării celulelor limfoide și micșorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, ai splinei, ai ficatului; obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică a bolnavilor și reîncadrarea lor în viața socială.
- În varianta clasică a LLC, stadiile 0, I-II Rai sau stadiile A și B Binet tratamentul specific nu se

administrează, se efectuează numai controlul clinic și hematologic în dinamică o dată în 3 luni (tactica expectativă ("watch and wait"). Tratamentul se va începe în momentul când apar complicații sau are loc progresia bolii.

#### **Criteriile de începere a tratamentului citostatic:**

1. Prezența semnelor generale (transpirații nocturne, scădere în greutate > 10%, febra 38°C fără semne de infecție).
2. Anemie și trombocitopenie progresive.
3. Anemie sau trombocitopenie autoimună refractară la glucocorticosteroizi.
4. Mase tumorale mari a ganglionilor limfatici (> 10 cm) și/sau hepato-/splenomegalie importantă (> 6cm sub rebord).
5. Infecții frecvente cu/sau fără hipogamaglobulinemie.
6. Timp de dublare al limfocitelor < 6 luni (numai la pacienții cu limfocite > 30,0·10<sup>3</sup>/μL).

#### **Modalități terapeutice**

##### **I. Pacienților cu prezența criteriilor de începere a chimioterapiei < 70 ani**

1. Tratamentul de linia 1 la pacienți fără del (17-), del (11q-) cu/sau TP53 mutația :
  - a) Fludarabinum+ Cyclophosphamidum+Rituximabum (FCR) 8 cure (testul Coombs pozitiv înainte de începerea tratamentului este o contraindicație relativă pentru tratamentul cu Fludarabinum);
  - b) Fludarabinum+ Cyclophosphamidum (FC) 8 cure (în caz de lipsă de Rituximabum);
  - c) Bendamustinum\* +Rituximabum 6 cure (dacă lipsește istoricul cu prezența infecțiilor);
  - d) Doze mari de MetilPrednisolonum cu/sau fără Rituximabum în funcție de toleranță;
  - e) Pentostatinum\*+ Cyclophosphamidum +Rituximabum 1-6 cure.
2. Tratamentul de linia 1 la pacienții cu prezența del (17-), del (11q-) cu/sau fără TP53 mutația :
  - a) Anti – CD52 anticorpii monoclonali Alemtuzumabum\*;
  - b) Inhibitorii căilor de semnal al receptorilor B-celulari (Bruton's tirozin kinaza inhibitor) cu/sau fără Rituximabum:
    - Ibrutinibum\* cu/sau fără Rituximabum;
    - Idelalisibum\* cu/sau fără Rituximabum;Tratamentul cu Ibrutinibum\* sau Idelalisibum\* trebuie continuat până la recăderea bolii sau intoleranța preparatului.
  - c) La pacienții cu vârstă sub 65 ani cu del (17-), del (11q-) cu/sau fără TP53 mutația în remisiune clinico-hematologică după utilizarea inhibitorilor receptorilor B-celulelor se utilizează allotransplant de celule stem hematopoietice în prezența donatorului HLA-compatibil.

##### **II. Pacienților cu prezența criteriilor de începere a chimioterapiei > 70 ani, sau mai tineri care nu tolerează analogii de purine sau care au comorbidități semnificative:**

- 1) Clorambucil cu/sau fără Rituximabum;
- 2) COP, R-COP;
- 3) Mini-CHOP, R-mini-CHOP;
- 4) Rituximabum;
- 5) Bendamustinum\* cu/sau fără Rituximabum;
- 6) Clorambucil + Ofatumumabum\*;
- 7) Clorambucil + Obinutumumabum\*;
- 8) Ibrutinibum;
- 9) Idelalisibum\*cu/sau fără Rituximabum;
- 10) Lenalidamidum\* cu/sau fără Rituximabum;
- 11) Doze mari de MetilPrednisolonum cu/sau fără Rituximabum în funcție de toleranță.

##### **III. Tratamentul de linia a 2-a la pacienții cu recăderi sau refractari:**

1. Pacienții cu recăderi peste 2-3 ani de la finisarea tratamentului inițial – se poate repeta aceeași schemă de tratament;
2. Pacienții cu recăderi până la 2-3 ani de la tratamentul inițial sau refractari la tratamentul inițial:
  - a) Alemtuzumabum\* - la pacienții cu recăderi sau refractari la care au apărut mutațiile del (17-), del

- (11q-);
- b) Obinutuzumabum\* sau Ofatumumabum\*- la pacienții cu recăderi sau refractari la Alemtuzumabum;
  - c) Doze mari de MetilPrednisolonum cu/sau fără Rituximabum;
  - d) Bendamustinum;
  - e) R-COP, R-CHOP;
  - f) Cladribinum\*;
  - g) Lenalidamidum\* cu Rituximabum;
  - h) Ibrutinibum\* cu/sau fără Rituximabum - la pacienții cu mutația del (17-);
  - i) Idelalisibum\*;
  - j) Venotoclaxum\*, sau Venotoclaxum\* cu Obinutuzumab\*;
  - k) Se poate lua în discuție autotransplantul de celule stem hematopoietice în prezența donatorului HLA-compatibil.

**IV. *Tratamentul paliativ – la pacienții cu recăderi sau refractari după mai multe luni de tratament:***

- 1) Clorambucilum;
- 2) COP;
- 3) Cyclophosphamidum 50-100 mg/zi;
- 4) Pacienților cu ganglionii limfatici periferici mari, care produc disconfort estetic sau prin compresiune dereglează funcția organelor adiacente se indică radioterapia locală în doză sumară de 20-30 Gy;
- 5) Pacienților cu splenomegalie masivă, cu dureri în splină, cu hipersplenism, restante după chimioterapie în prezența contraindicațiilor pentru splenectomie, este indicată iradierea splinei.
- 6) În cazurile de hipersplenism, splenomegalie masivă cu disconfort abdominal, complicații autoimune, cu recăderi sau refractari la glucocorticoterapie, se recomandă splenectomia.

**V. *Pacienților cu manifestări autoimune – în special anemie hemolitică autoimună sau trombocitopenie autoimună - cu /sau rară indicație de tratamentul citostatic:***

- 1) Glucocorticoizi – Prednisolonum;
- 2) Splenectomia;
- 3) Rituximabum;
- 4) Imunodepresie – Vincristinum\*, Cyclophosphamidum, Azatioprinum.

**VI. *Tratamentul de suport:***

- 1) Transfuzie de concentrat eritrocitar – se indică la pacienții cu hemoglobina < 7,0-8,0 g/dL în funcție de starea clinică.
- 2) Transfuzie de concentrat de plachete – se indică la pacienții cu trombocite < 10,0 x 10<sup>3</sup>/μL sau valori mai mari în caz de hemoragii.

La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr.5. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.6), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

3) **Tratamentul hemostatic:** Preparate angioprotectoare (pâna la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsilatum 2 picături x 3 ori/zi, Ascorutinum 2 picături x 3 ori/zi, sol. Etamsilatum 12,5% – 2-4 ml x 2-3 ori/zi fiecare 8-12 ore, sol. Acid ascorbic 10% – 5-10 ml, i.v., fiecare 12 ore; preparate antifibrinolitice: Acidum aminocaproicum 5% – 100 ml intern sau i.v.; glucocorticoizi: Prednisolonum 30 – 60 mg/zi, intern, sau Dexamethasonum 4-8 mg, i.v., fiecare 8-12 ore.

- 4) **Tratamentul antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ).**

- Neutropenia febrilă pe fundal chimioterapeutic, complicațiile infecțioase prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată, indiferent de prezența de rezultate ale investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergică de start cuprinde glicopeptide (Vancomycinum-2g/zi) și β-lactamine

(Amoxicillinum + Acidum Clavulanicum 2g/zi). Pot fi indicate următoarele preparate: Cotrimoxazolum 960 mg x 2 ori/zi, intern, Amoxicillinum 1,0 x 3 ori/zi, intern, Ciprofloxacinum 500 mg x 2 ori/zi, intern. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspectele de sensibilitate/rezistență microbială individuală. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, de răspunsul la tratament etc.

- Se recurge la administrarea i/v precoce a Amphotericinum B, dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amphotericinum B parenterală lipozomală\* poate fi înlocuită cu Cotrimoxazolum, Itraconazolum sau Caspofunginum\* în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se poate utiliza Nistatinum – 500 000 UI x 4 ori/zi, intern.

5) De rând cu remediile antimicrobiene, pe larg se folosește imunoglobulina normală umană – câte 6-9 ml i/m zilnic, timp de 2-3 săptămîni.

6) Factori de creștere:

a) Eritropoetinum (EPO) – indicată la pacienții cu hemoglobina < 9,0-11,0 g/dL, simptomatici

- EPO-alfa 40 000 u.i./săpt.

- EPO-beta 30 000 u.i./săpt.

- Darbopoetina\* 500 μg/3 săpt.

b) Filgrastimum\* – la pacienții cu neutropenie severă (< 0,5·10<sup>3</sup>/μL), febrili – 30 000 u.i./zi subcutan până la neutrofile > 1,0·10<sup>3</sup>/μL.

### ***Scheme principale de tratament***

#### **1. FC**

- Fludarabinum – 25 mg/m<sup>2</sup>, i/v, bolus în 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3

- Cyclophosphamidum – 300 mg/m<sup>2</sup>, i/v, bolus în 50 ml ser fiziologic, înainte de Fludarabinum, zilele 1-3

*Varianta cu administrarea orală:*

- Fludarabinum – 40 mg/m<sup>2</sup>, per os, zilele 1-5

- Cyclophosphamidum – 150 mg/m<sup>2</sup>, per os, zilele 1-5

Ciclurile se repetă la 28 zile, în total 6-8 cicluri.

#### **2. FlyCyD**

- FC + Dexamethasonum 20 mg/zi, i/vs sau per os, zilele 1-3

#### **3. FCR**

- Fludarabinum – 25 mg/m<sup>2</sup>, i/v, bolus în 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3

- Cyclophosphamidum – 300 mg/m<sup>2</sup>, i/v, bolus în 50 ml ser fiziologic, înainte de Fludarabinum, zilele 1-3

- Rituximabum – 375-500 mg/m<sup>2</sup>, i/v, ziua 1 (375 mg/m<sup>2</sup> la primul ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> la ciclurile următoare). Înaintea începerii tratamentului cu Rituximabum este necesară premedicație cu glucocorticosteroizi și antihistaminice. Ciclurile se repetă la 28 zile, în total 6-8 cicluri.

#### ***Măsurile de suport profilactice asociate cu FC și FCR***

- Alopurinolum – 300 mg/zi, per os (sau 100 mg/zi în cazul insuficienței renale severe), la primele 2 cicluri (pe parcursul chimioterapiei).

- Profilaxie cu aciclovir dacă a avut istoric de zona zoster sau reactivare a virusului Varicelo-Zosterian.

- Profilaxia infecției cu pneumocistis carinii-cotrimoxazol 480 mg de două ori pe zi, pe parcursul tratamentului și încă 8 săptămîni după terminarea acestuia.

- În cazul insuficienței renale (clearance creatininic 30-60 ml/min) dozele de citostatice se reduc la 50%.

- Nu se administrează cura la un clearance creatininic < 30 ml/min.

- Dacă la timpul începerii curei următoare neutrofilele sunt < 1,0·10<sup>3</sup>/μL, sau trombocitele < 75,0·10<sup>3</sup>/μL, se amână cura cu o săptămîna.

#### **4. Alemtuzumabum\* :**

- 30 mg sub cutan de 3 ori pe săptămîna; doza se crește progresiv în 3-7 zilele, se începe cu 3 mg/zi, apoi 10 mg/zi, apoi se ajunge la 30 mg sub cutan de 3 ori pe săptămîna. Tratamentul durează 6-18 săptămîni.

- Necesită monitorizare pentru reactivarea infecției citomegalovirus (CMV).

- Tratamentul cu Ganciclovir în cazul reactivării CMV.

#### **5. Clorambucilum**

a) Continuă: 2-8 mg/zi;

b) Întrerupt: 40 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1, repetat la 4 săptămîni, sau 10 mg/m<sup>2</sup>, per os zilele 1-7, repetat la 4 săptămîni;

c) Se poate asocia Prednisolonum – 20-40 mg/m<sup>2</sup>/zi, 5 zile pe lună, deși nu s-au constatat rezultate semnificativ mai bune cu Clorambucilum-Prednisolonum față de Clorambucilum.

**6. Cyclophosphamidum** continuă, 50-100 mg/zi, zilnic sau 5 zile pe săptămână în funcție de toleranță.

#### **7. COP**

- Cyclophosphamidum – 750 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Vincristinum\* – 2 mg/zi intravenos, ziua 1
- Prednisolonum – 1 mg/kg, per os, zilele 1-5  
Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 6-8 cicluri.

#### **8. R-COP (Rituximabum-COP)**

- Rituximabum – 375 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Cyclophosphamidum – 750 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Vincristinum\* – 2 mg/zi intravenos, ziua 1
- Prednisolonum – 1 mg/kg, per os, zilele 1-5  
Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 8 cicluri.

#### **9. CHOP**

- Cyclophosphamidum – 750 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Doxorubicinum – 50 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Vincristinum\* – 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max. 2 mg), intravenos, ziua 1
- Prednisolonum – 100 mg/zi, per os, zilele 1-5  
Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, în total 6-8 cicluri.

#### **10. R-CHOP**

- Rituximabum – 375 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Cyclophosphamidum – 750 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Doxorubicinum – 50 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1
- Vincristinum\* – 1,4 mg/m<sup>2</sup> (max. 2 mg), intravenos, ziua 1
- Prednisolonum – 100 mg/zi, per os, zilele 1-5  
Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, în total 6-8 cicluri.

#### **11. Cladribinum\***

- 0,14 mg/kg, în perfuzie continuă 1-7 zile, se repetă la 4 săptămâni

#### **12. Bendamustina\*- Rituximabum**

- Bendamustina – 70 mg/m<sup>2</sup>, intravenos continuă (>30 min.), zilele 1 și 2
- Rituximabum – 375 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, în ziua 0 la primul ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> la ciclurile următoare.  
Ciclurile se repetă la 28 de zile, în total 6 cicluri.

**13. Abinuzumab\*** – anti-CD20 anticorp monoclonal, se administrează intravenos în perfuzie, în ziua 1 și 2, precum și în ziua 8 și 15 a primului ciclu de tratament de 28 de zile. În ziua 1 introducem 100 mg de Obinutuzumab, dacă reacția adversă lipsește în ziua 2 introducem 900 mg. În zilele 8 și 15 administrăm câte 1000 mg. În general se planifică 2-6 cure cu introducerea preparatului în ziua 1 câte 1000 mg. Pentru reducerea riscului de apariție a reacțiilor legate de administrarea perfuziei se indică tratamentul intravenos cu glucocorticosteroizi (Prednisolonum 100 mg sau 20 mg Dexamethasonum) finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Obinutuzumab, analgezice/antipiretice (paracetamol 1000 mg) și antihistaminice (difenhidramină 50 mg) orale cu cel puțin 30 min înainte de administrarea perfuziei în ziua 1 a ciclului. Premedicația se repetă la zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și la ziua 1 al ciclurilor 2-6.

**14. Ofatumumabum\*** – anticorp monoclonal poate fi indicată la pacienții cu LLC în asociere cu Clorambucilum sau Bendamustinum care nu au primit acest tratament anterior și care nu sunt eligibili pentru tratamentul de bază cu Fludarabinum. Ofatumumabum\* poate fi administrată în asociere cu Fludarabinum și Cyclophosphamidum în tratamentul pacienților cu recăderi. Ofatumumabum\* trebuie utilizată numai sub supravegherea unui medic specialist în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare. În timpul administrării Ofatumumabum\* pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista debutul reacțiilor cauzate de perfuzie, incluzând sindromul de eliberare a citokinelor, în special în timpul administrării primei perfuzii. Cu 30 de minute – 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Ofatumumabum\* pacienților li se va administra întotdeauna premedicație conform următoarelor scheme:

- administrare pe cale orală de paracetamol (acetaminofenum) 1000 mg;
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de 50 mg difenhidramină;
- administrare pe cale intravenoasă de glucocorticosteroizi (50 mg Prednisolonum).

După prima și a doua perfuzie, dacă pacientul nu prezintă o reacție adversă severă la medicament, pentru perfuziile ulterioare se poate omite premedicația cu un glucocorticosteroid, în funcție de decizia medicului.

Pentru LLC netratată anterior, doza recomandată Ofatumumabum\* și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, pentru minim 3 cicluri, până la obținerea celui mai bun răspuns sau până la un maxim de 12 cicluri (la fiecare 28 de zile).

Pentru LLC recedivantă, doza recomandată și schema de administrare este de 300 mg în ziua 1, urmată de 1000 mg în ziua 8 (ciclul 1), fiind urmată de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor ulterioare, la intervale de 4 săptămâni, timp de până la maxim 6 cicluri.

**15. Ibrutinibum\*** se utilizează ca inhibitor a căilor de semnal al receptorilor B-celulelor („Bruton’s tirozin kinaza inhibitor”) și se administrează la pacienții cărora li s-a efectuat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de prima linie în prezența deleției 17p- sau mutației TP53 la pacienții la care chimioimunoterapia nu este indicată. Doza recomandată în tratament este 420 mg (3 capsule) o dată în zi cu un pahar de apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. Ibrutinib poate fi administrat în asociere cu Rituximabum.

**16. Idelalisibum\*** – din grupul inhibitorii moleculelor mici, blochează căile de semnal al receptorilor B-celulelor („Bruton’s tirozin kinaza inhibitor”). Idelalisib se administrează câte 150 mg, per oral 2 ori/zi, zilnic până la progresia bolii sau în funcție de toleranță. Reacțiile adverse: neutropenie, reacții alergice, hepatotoxicitate, diaree, colită, hipertensiune arterială, perforație intestinală, pneumonite și toxicitatea embrio-fetală. Poate fi utilizat cu Rituximabum.

**17. Venetoclaxum\*** se utilizează ca inhibitor al moleculelor mici al Bcl2 și se recomandă la pacienții cu recăderi sau refractari. Se administrează în doza de 400 mg, zilnic până la progresia LLC sau în funcție de toleranță. Doza inițială în prima săptămână constituie 20 mg/zi. Ulterior doza se crește încet până la 400 mg/zi. Reacțiile adverse: fibrilația atrială, hemoragii (contraindicat în combinație cu cardiomagnil, varfarina etc.)

**18. HDMP (High-dose MethylPrednisolonum) sau HDMP-R**

- MetilPrednisolonum se administrează în doză 1,0 g/m<sup>2</sup>/zi 5 zile pe săptămână fiecare 28 zile în funcție de toleranță. Poate fi utilizat în asociere cu Rituximabum.

**19. Lenalidamidum\*** – imunomodulator, care intensifică eficacitatea Rituximabumului. Utilizarea Lenalidamidum cu Rituximabum are acțiuni de target la micromediu:

a) - Lenalidamidum\* – doza inițială 5 mg/zi, per os, zilnic. Peste 1-2 săptămâni doza crește de la 5 mg până la 25 mg/zi, care se utilizează 1-21 zile fiecare 28 zile până la obținerea remisiunii complete moleculare sau toleranță neacceptabilă.

- Alopurinolum – 300 mg, per os, zilnic, 14 zile, care se începe cu 2-3 zile până la administrarea Lenalidamidum\*.

b) - Lenalidamidum\* se continuă câte 10 mg/zi, zilele 1-28, ulterior doza/zi se crește la fiecare 28 zile până la 25 mg/zi. Tratamentul se continuă până la progresarea bolii sau în funcție de toleranță.

c) - Lenalidamidum\* – 25 mg/zi, per os, zilele 1-21.

- Rituximabum–375 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie, zilele 1, 8 și 15 ciclul 1, ulterior și zilele 1 și 15-a, ciclurile 2-6.

**20. Pentostatium\* cu Cyclophosphamidum și Rituximabum (PCR)**

a) - Pentostatium\* 2 mg/m<sup>2</sup>, i/v, ciclurile 1-6,

- Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ciclurile 1-6,

- Rituximabum 100 mg/m<sup>2</sup>, i/v în 1 zi și 375 mg/m<sup>2</sup>, zilele 3 și 5 al ciclului 1, mai departe 375mg/m<sup>2</sup>, în 1 zi ale ciclurilor 2-6,

În total 6 cicluri fiecare 21 zile.

- Alopurinolum 300 mg/zi, per os, 1-5 zile ale ciclului 1,

- Cotrimoxazolum 960 mg 2 ori/zi, 1 an în perioada chimioterapiei,

- Aciclovir 800 mg, per os, 1 an în perioada chimioterapiei,
- b) - Pentostatinum\* 4 mg/m<sup>2</sup>, i/v, în 1 zi a ciclurilor 1-6,
- Cyclophosphamidum 600 mg/m<sup>2</sup>, i/v, în 1 zi a ciclurilor 1-6,
- Rituximabum 375 mg/m<sup>2</sup>, i/v, în 1 zi ale ciclurilor 2-6,
- Cotrimoxazolum 960 mg 2 ori/zi intern, 1 an în perioada chimioterapiei,
- Aciclovir 800 mg, intern, 1 an în perioada chimioterapiei,
- Filgrastimum

Ciclul se repetă peste 3 săptămâni, în total 6 cicluri.

#### **21. CFAR**

- Cyclophosphamidum – 250 mg/m<sup>2</sup>/zi, intravenos, zilele 3-5,
- Fludarabinum – 25 mg/m<sup>2</sup>/zi, intravenos, zilele 3-5,
- Alemtuzumabum\* – 30 mg, intravenos, zilele 1, 3 și 5,
- Rituximabum 375 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 2,

Ciclul se repetă la 28 zile, în total 6 cicluri.

- Alopurinolum 300 mg/zi, per os, zilele 1-7 ale ciclului 1,
- Pegfilgrastimum,
- Cotrimoxazolum 960 mg 2 ori/zi intern, până la 2 luni după chimioterapie,
- Vilganciclovir până la 2 luni după chimioterapie,

#### **22. FCR-mini**

- Fludarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>, per os, zilele 1-3,
- Cyclophosphamidum – 150 mg/m<sup>2</sup>, per os, zilele 1-3,
- Rituximabum – 375-500 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1 (375 mg/m<sup>2</sup> la primul ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> la ciclurile următoare, ziua 1).

Ciclul se repetă la 29 zile, în total 6-8 cicluri.

#### **23. R-FCM**

- Fludarabinum – 25 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie, zilele 1-3,
- Cyclophosphamidum – 200 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie, zilele 1-3,
- Mitoxantronum – 6 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie, ziua 1,
- Rituximabum – 375 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1

Ciclul se repetă la 29 zile, în total 6-8 cicluri.

#### **24. CMC**

- Cladribinum\* – 0,12 mg/kg/zi, în perfuzie continuă, zilele 1-3,
- Mitoxantronum\* – 10 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1,
- Cyclophosphamidum – 650 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1,

Ciclul se repetă la 29 zile, în total 6 cicluri.

#### **25. R-CD**

- Cyclophosphamidum – 750 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie, ziua 1,
- Dexamethasonum – 12 mg/m<sup>2</sup>, intravenos sau per os, zilele 1-7,
- Rituximabum – 375 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, ziua 1 la 1 ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> la ciclurile următoare, în perfuzie continuă în ziua 1 a fiecărui ciclu.

Ciclurile se repetă la 29 zile, în total 6-8 cicluri.

#### **26. FBR**

- Fludarabinum – 20 mg/m<sup>2</sup>, intravenos, zilele 2-4 (ciclu 1), apoi zilele 1-3 la ciclurile următoare,
- Bendamustină\* – 30 mg/m<sup>2</sup>, în perfuzie, zilele 1-3 (după Fludarabină),
- Rituximabum – 375 mg/m<sup>2</sup>, în ziua 1 în perfuzie, la 1 ciclu, apoi 500 mg/m<sup>2</sup> în perfuzie ziua 1 la ciclurile următoare.

Ciclul se repetă la 29 zile, în total 6-8 cicluri.

Evaluarea răspunsului la tratament se efectuează conform criteriilor, propuse de Grupul de lucru Internațional pe LLC în anul 2008 (tabelul 3).

**Notă:**\* preparatul nu este înregistrat în RM.

**Tabelul 3**



<b>Evaluarea răspunsului la tratament</b>			
<b>Criteria</b>	<b>Eficacitatea la tratament</b>		
	<b>Remisiunea completă</b>	<b>Remisiunea parțială</b>	<b>Progresarea</b>
Criteriile, care determină volumul tumorului: Limfadenopatia Hepatomegalia Splenomegalia Limfocite	Lipsește > 1,5 cm Lipsește Lipsește < 4,0·10 <sup>3</sup> /μL	Micșorare ≥ 50% Micșorare ≥ 50% Micșorare ≥ 50% Micșorare ≥ 50% de la nivelul inițial	Creștere ≥ 50% Creștere ≥ 50% Creștere ≥ 50% Creștere ≥ 50% de la nivelul inițial
Măduva oaselor	Normocelulară, <30% al limfocitelor, lipsesc focare de afectare. Dacă măduva oaselor este hipocelulară – remisiunea neevaluată	Micșorarea infiltratului osteomedular sau afectării nodulare la 50%	
Criteriile, care determină activitatea funcțională a măduvei oaselor: Trombocite Hemoglobina Neutrofile	> 100,0·10 <sup>3</sup> /μL > 11,0 g/dL 1,5·10 <sup>3</sup> /μL	> 100,0·10 <sup>3</sup> /μL sau creștere ≥50% de la nivelul inițial > 11,0 g/dL sau creștere ≥50% de la nivelul inițial > 1,5·10 <sup>3</sup> /μL sau creștere >50% de la nivelul inițial	Micșorare ≥ 50% de la nivelul inițial (legat de LLC) Micșorare la 2,0 g/dL de la nivelul inițial (legat de LLC)

#### **C.2.4.7. Evoluția și prognosticul**

Durata medie de viață a pacienților cu LLC variază de la 3,5 până la 6 ani. Markerii prognosticului nefavorabil sunt:

1. Stadiile generalizate (C și III-IV) după K. Rai și J. Binet.
2. Dublarea numărului de limfocite în ultimele 12 luni.
3. Afectarea difuză și mixtă a măduvei osoase (după examenul histologic).
4. Creșterea numărului de prolimfocite în hemogramă.
5. Răspunsul insuficient la chimioterapie.
6. Nivelul înalt al β 2-microglobuline.
7. Prezența mutației la nivelul genului p 53 (tip mutant al genului p↑ 53).
8. Factori de prognostic favorabil:
  - Status IGHV mutant (< 98% homologie față de conformația „germ-line”)
  - CD38 < 30%, ZAP 70 < 20%
  - Del (13q-) ca unica anomalie
9. Factori de prognostic favorabil:
  - Status IGHV non-mutant (> 98% homologie față de conformația „germ-line”)
  - CD38 ≥ 30%, ZAP 70 ≥ 20%
  - del (11q-), del (17q-).

#### **C.2.4.8. Supravegherea pacienților**

##### **Caseta 13. Supravegherea pacienților cu LLC**

- Pacienții cu LLC necesită o supraveghere sistematică o dată în 3 luni a hematologului, precum și a medicului de familie pentru depistarea precoce a unei recidive eventuale și a prezenței complicațiilor posibile autoimune sau infecțioase o dată în lună.
- În perioada chimioterapiei sistematice (inducție a remisiunii), AGS se va efectua o dată în săptămână. În decursul supravegherii se solicită efectuarea AGS o dată în lună sau în funcție de stabilitatea

indicilor hematologici.

### C.2.5. Stările de urgență

#### Caseta 14. Stările de urgență în LLC

- Precoma și coma anemică. În plan de tratament se va efectua transfuzia de concentrat eritrocitar deplasmatizat (la posibilitate).
- Sindromul hemoragic pronunțat (epistaxis persistent, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, eminență de hemoragie cerebrală etc.). În plan de tratament se vor administra zilnic transfuziile de concentrat trombocitar din calcul o doză/10 kg corp, de plasma proaspăt congelată, remediile angioprotectoare (Etamsilatum 4 ml, intravenos, în fiecare 8-12 ore), glucocorticoizi (Dexamethasonum 8 mg, intravenos, fiecare 8-12 ore).
- Șocul toxicoseptic. În plan de tratament se va administra zilnic antibioticoterapia combinată, reieșind din datele investigațiilor bacteriologice. Cele mai eficace sunt combinațiile cefalosporinelor de generația a 3-a sau a 4-a (Ceftriaxonum 2-3 g/zi, i.v., Cefoperazonum 2-4 g/zi, i.v. etc) cu glicopeptide (Vancomycinum 2 g/zi) sau  $\beta$ -lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanic 2g/zi), precum și a carbapemem (Imipenemum 2 g/zi, Meropenemum 2-4 g/zi) cu Amicacinum, 15 mg/kg/zi. Concomitent, sunt indispensabile transfuziile de plasma proaspăt congelată, medicația parenterală cu remediile antifungice (Cotrimoxazolum), imunoglobulina normală umană – câte 6-9 ml, intramuscular, zilnic, timp de 2-3 săptămâni.

### C.2.6. Complicațiile

#### Caseta 15. Complicațiile LLC

LLC frecvent este asociată cu:

- Complicațiile infecțioase bacteriene și virale (pneumonie acută, otită acută, paraproctită acută, abcese, septicemie, Herpes Zoster, etc.).
- Complicațiile imune
  - c) anemia hemolitică autoimună
  - d) trombocitopenia autoimună

## D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicul de familie;</li> <li>• asistenta medicului 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 clinic standard pentru determinarea AGS</li> <li>• laborator biochimic standard</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilat</li> <li>✓ Ascorutin</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cotrimoxazol</li> <li>✓ Amoxicilină</li> <li>✓ Ciprofloxacina</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nistatin</li> <li>✓ Ketokonazol</li> </ul> </li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• internist;</li> <li>• chirurg;</li> <li>• otorinolaringolog;</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• ginecolog;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.</li> </ul>
	<b>Aparate, utilaj:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui;</li> <li>• sală pentru investigații radiologice;</li> <li>• aparat pentru ultrasonografie;</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea AGS;</li> <li>• laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilat</li> <li>✓ Ascorutin</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cotrimoxazol</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aminoglicozide:</li> <li>✓ Gentamicinum</li> <li>✓ Amicacinum</li> <li>• Glucopeptide: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vancomycinum.</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ketokonazolium</li> <li>✓ Nistatinum</li> </ul> </li> <li>• Glucocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• internist;</li> <li>• chirurg;</li> <li>• otorinolaringolog;</li> <li>• medic de laborator clinic și biochimic;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• ginecolog;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, ale orofaringelui;</li> <li>• sală pentru investigații radiologice;</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizare de: AGS, coagulogramă;</li> <li>• laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici;</li> <li>• laborator bacteriologic.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilatium</li> <li>✓ Ascorutinum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acidum aminocaproicum.</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cotrimoxazolium.</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine de generațiile a 3–4-a.</li> <li>✓ Ceftriaxonum</li> <li>✓ Cefoperazonum</li> <li>✓ Peniciline combinate: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ampicillinum + Sulbactamum</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Aminoglicozide: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Gentamicinum</li> <li>✓ Amicocinum</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucopeptide: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vancomycinum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ketokonazolum</li> <li>✓ Amfotericinum B.</li> <li>✓ Nistatinum</li> </ul> </li> <li>• Glucocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum</li> <li>✓ Prednisolonum</li> </ul> </li> <li>• Preparatele sângelui: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Concentrat trombocitar .</li> <li>✓ Plasmă proaspăt congelată.</li> <li>✓ Concentrat eritocitar.</li> </ul> </li> </ul>
<b>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematologi;</li> <li>• medici de laborator specialiști în hematologie;</li> <li>• medici de laborator specialiști în biochimie;</li> <li>• medici de laborator specialiști în imunologie;</li> <li>• medici de laborator specialiști în microbiologie;</li> <li>• chirurg;</li> <li>• otorinolaringolog;</li> <li>• medici imagiști;</li> <li>• endoscopiști;</li> <li>• ginecologi;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic;</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic;</li> <li>• medici specialiști în diagnosticul funcțional.</li> </ul>
	<p><b>Aparate, utilaj</b> (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acul pentru puncția MO;</li> <li>• acul pentru trepanobiopsia MO;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui;</li> <li>• sală cu aparataj pentru investigații radiologice;</li> <li>• sală cu aparat pentru ultrasonografie;</li> <li>• sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop);</li> <li>• laborator hematologic echipat cu aparataj pentru imunofenotipare;</li> <li>• coagulometru.</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medicație antitumorală: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Clorambucilum</li> <li>✓ Cyclophosphamidum</li> <li>✓ Vincristinum*</li> <li>✓ Doxorubicinum</li> <li>✓ Adriablastinum</li> <li>✓ Fludarabinum.</li> <li>✓ Mitoxantronum*</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Bendamustinum*</li> <li>✓ Cladribinum</li> <li>✓ Pentostatinum</li> <li>• Anticorpi monoclonali: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rituximabum</li> <li>✓ Alemtuzumabum*</li> <li>✓ Lenalidamidum*</li> <li>✓ Obinutuzumabum*</li> <li>✓ Ofatumumabum*</li> <li>✓ Ibrutinibum*</li> <li>✓ Idelalisibum*</li> <li>✓ Venoteclaxum*</li> </ul> </li> <li>• Preparate hemostatice derivate din sânge: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Trombinum*</li> <li>✓ Peliculă de fibrină*</li> </ul> </li> <li>• Preparate angioprotectoare: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etamsilatum</li> <li>✓ Acidum ascorbicum <i>sau</i> Ascorutinum.</li> </ul> </li> <li>• Preparate antifibrinolitice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Acidum aminocaproicum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antibacteriene: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cotrimoxazolum</li> <li>✓ Amoxicillinum</li> <li>✓ Ciprofloxacinum</li> <li>✓ Cefalosporine de generațiile a 3–4-a: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ceftriaxonum</li> <li>✓ Cefoperazonum</li> </ul> </li> <li>✓ Peniciline combinate: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Amoxicillinum + Acidum clavulanicum.</li> </ul> </li> <li>✓ Glucopeptide: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Vancomycinum</li> </ul> </li> <li>✓ Carbapeneme: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Imipenemum*</li> <li>✓ Meropenemum*</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Preparate antifungice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ketokonazolum</li> <li>✓ Cotrimoxazolum</li> <li>✓ Caspofunginum</li> <li>✓ Itraconazolum</li> <li>✓ Amfotericina B lipozomală*</li> <li>✓ Nistatinum</li> </ul> </li> <li>• Preparate antivirale și antiherpetice: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Valganciclovir*.</li> </ul> </li> <li>• Glucocorticoizi: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dexamethasonum.</li> <li>✓ Prednisolonum.</li> <li>✓ MetilPrednisolonum.</li> </ul> </li> <li>• Factori de creștere: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Eritropoetina (EPO).</li> <li>✓ EPO-alfa.</li> <li>✓ EPO-beta.</li> </ul> </li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Darbopoetina*.</li><li>✓ Filgrastimum</li><li>✓ Pedfilgastim.</li><li>• Preparatele sângelui:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Concentrat eritocitar.</li><li>✓ Plasmă proaspăt congelată.</li><li>✓ Concentrat de plachete.</li></ul></li></ul>
--	--

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A perfecționa diagnosticul și tratamentul primar al pacienților cu LLC	1.1. Ponderea pacienților cu LLC, la care s-a efectuat tratamentul primar (în %)	Numărul de pacienți, la care s-a efectuat tratamentul primar pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu LLC, supuși tratamentului de către medicul de familie, pe parcursul ultimului an
2.	A perfecționa tratamentul LLC	2.1. Ponderea pacienților cu LLC în perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, la care s-a efectuat tratamentul (în %)	Numărul de pacienți cu LLC în perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, la care s-a efectuat tratamentul, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LLC care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A reduce rata recidivării la pacienții cu LLC prin efectuarea terapiei de menținere	3.1. Ponderea pacienților cu LLC în perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, la care s-a efectuat tratamentul (în %)	Numărul de pacienți cu LLC în perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, la care s-a efectuat tratamentul pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LLC care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an

### **Anexa 1. Ghidul pacientului cu leucemie limfocitară cronică**

#### **Introducere**

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

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament a leucemiei limfocitare cronice în Serviciul de Sănătate. Ghidul ne oferă prezentarea în detalii a maladii, analizele și tratamentul necesar. Despre aceasta vă vor informa medicul de familie și/sau asistenta medicală.

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

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană suferă de leucemie limfocitară cronică.
- ✓ opțiunile curative în tratamentul leucemiei limfocitare cronice.
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu leucemie limfocitară cronică.

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

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

#### **Leucemia limfocitară cronică**



*Leucemia limfocitară cronică* constituie un proces limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic îl formează limfocitele mature. În structura morbidității leucemiilor deține locul doi după leucemiile acute. La copii leucemia limfocitară cronică nu se înregistrează. Aproximativ 70% dintre pacienți sunt în vîrsta de 50-70 de ani. Vîrsta medie, în momentul depistării maladiei, este de 55 de ani. Leucemia limfocitară cronică mai frecvent se înregistrează la bărbați. Maladia destul de frecvent se atestă în țările europene, Canada, SUA și, foarte rar, se înregistrează în țările din Asia de Est și de Sud-Est (India, Japonia). Morbiditatea prin leucemie limfocitară cronică în SUA constituie 1,3-2,2; în Norvegia – 1,2; în Polonia – 1; în Japonia – 0,08. Morbiditatea de acest tip de leucemie în Republica Moldova este de 1,2 cazuri la 100 000 de locuitori. În SUA, conform datelor despre morbiditatea prin tumorile maligne studiate în 11 state, în perioada anilor 1973-1977, morbiditatea prin leucemie limfocitară cronică la persoanele de rasă albă a constituit la bărbați 5,2; la femei – 2,6, iar la persoanele de origine chineză (ambele sexe) – 1,0; de origine japoneză – 0,2. Aceste date confirmă rolul grupurilor etnice ce denotă factorul genetic important în dezvoltarea leucemiei limfocitare cronice.

### **Manifestările leucemiei limfocitare cronice**

Leucemia limfocitară cronică *se manifestă* prin:

1. Creșterea ganglionilor limfatici periferici, intraabdominali, a splinei, ficatului, corelantă cu numărul de leucocite – stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate.
2. Apariția simptomelor sistemice: febră, transpirații nocturne și/sau scădere cu peste 10% din greutatea corpului.
3. Sindromul anemic se caracterizează prin astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efort fizic, paliditate a tegumentelor, tahicardie, palpitații – stadiul inițial de manifestări clinico-hematologice desfășurate și stadiul terminal.
4. Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, hematurie – în oricare stadiu.
5. Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, abcese, septicemie – în fiecare stadiu.

**Diagnosticul** de leucemie limfocitară cronică se stabilește în baza de: anamneză, manifestări clinice; și este confirmat prin examenele de laborator: analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite, puncția măduvei osoase cu examenul citologic, uneori prin examenul histologic al biopstatului medular, imunofenotipare cu anticorpi monoclonali, citogenetice (examinarea citogenetică poate fi amînată la pacienții care nu necesită tratament).

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

### **Tratamentul**

Tratamentul leucemiei limfocitare cronice poate fi efectuat în condiții de ambulatoriu și în staționarul specializat de hematologie, fapt care depinde de: faza clinico-evolutivă, forma bolii și prezența complicațiilor. Tratamentul maladiei include chimioterapia, radioterapia, corticosteroizii, imunoterapia, splenectomia, transplantul medular alogenic, tratamentele transfuzional de suport, antibacterian și antimicotic.

Scopurile principale ale tratamentului în leucemia limfocitară cronică presupune reducerea nivelului de proliferare a celulelor limfoide și micșorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, al splinei, al ficatului, obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, prevenirea recidivelor, reabilitarea fizică și socială a bolnavilor.

În stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice, pacienții au o supraviețuire similară cu cea a populației de control și nu trebuie tratați, deoarece boala poate rămîne în acest stadiu cîțiva ani, o parte din cazuri depășind 15-20 de ani de evoluție fără tratament. Este însă necesar un control clinic și hematologic o dată la 3 luni. Dacă se înregistrează semne de progresie a bolii, se inițiază

tratamentul primar chimioterapie, care include diverse scheme de polichimioterapie în asociere cu imunoterapie. La pacienții sub 65 de ani cu del (17p-), del (11q-) și TP53 mutația în remisiunea clinico-hematologică după utilizarea inhibitorilor receptorilor B-celulelor poate fi efectuat allotransplant de celule stem hematopoietice în prezența donatorului HLA-compatibil.

În perioada manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, se utilizează Clorambucil, timp de 3-4 săptămâni, Clorambucil cu Prednisolonum, Cyclophosphamidum, polichimioterapia COP (Cyclophosphamidum, Vincristinum\*, Prednisolonum), CHOP (Cyclophosphamidum, Adriablastină, Vincristinum\*, Prednisolonum), Fludarabin fosfat sau Fludarabin fosfat + Cyclophosphamidum; radioterapia, splenectomia etc. În ultimii ani se utilizează tratamentul cu: Cladribină, Pentostatină, Rituximabum, Alemtuzumab, Lenalidomida.

Tratamentul transfuzional de suport are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau trombocitar, rolul decisiv îl are starea generală a pacientului, gradul de exprimare a sindroamelor anemic și hemoragic. Se utilizează suplimentar corticosteroizi, plasma proaspăt congelată, preparatele angioprotectoare (Etamsilat, Ascorutin, Dicinon), antifibrinolitice (Acid aminocaproic 5% – 100 ml peroral sau intravenos).

Tratamentele antibacterian și antimicotic se indică sub supravegherea hematologului, în scop profilactic sau curativ.

**Efecte adverse** pot fi mielosupresiunea, boala citostatică, deranjamentul abdominal, hepatita toxică, febra, boala grea-contragazdei, în cazurile de allotransplant de celule stem hematopoietice.

## ***Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu leucemia limfocitară cronică***

1. Considerăm necesară aprovizionarea bolnavilor de leucemie limfocitară cronică cu medicația citoreductivă (Clorambucil, Vincristinum\*, Cyclophosphamidum, Fludarabin fosfat, Adriablastină, Cladribin, Pentostatin, Lenalidamid, Bendamustin, Ibrutinib, Idelalisib, Obinutuzumab, Ofatumumabum\*, Venoteclax, Mitoxantrona, Rituximabum și Alemtuzumab, componenți sangvini (concentrat de eritrocite deplasmatizate, concentrat trombocitar, plasma proaspăt congelată).
2. Considerăm necesară implementarea allotransplantului de celule stem hematopoietice, fiind obținute curativă de elecție la pacienții sub 65 de ani, refractari la chimio- și imunoterapie.

### Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

<i>Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN leucemia limfocitară cronică</i>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
<b>INTERNAREA</b>		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă = 7; alte instituții = 8; necunoscut = 9
9	Numarul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
14	Stadiul LLC a pacientei/lui la internare	St.I=1; St.II=2; St.III=3; St.IV=4; necunoscut=9;
15	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului, tipului LLC	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului LLC	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă=1; screening=2; centrul consultativ= 3; oncologul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9
23	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
24	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
25	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>TRATAMENTUL</b>		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă = 3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; la domiciliu = 8; necunoscut = 9

27	Evaluarea scorului de risc al LLC	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4
28	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; chimioterapie = 2; imunoterapie = 3; radioterapie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9
29	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
31	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
33	Rezultatele tratamentului	remisiune completă=1; remisiune parțială=2; fără efect = 3; progresare=4; complicații=6; necunoscut=9
34	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
35	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4
36	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;
37	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

#### Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

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

#### Clasificarea nivelurilor de dovezi/de evidențe

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

### Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

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

### Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
<b>1. Componente sanguine eritrocitare</b>		
<b>1.1 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, 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 $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $200 \pm 50$ 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 anti-eritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de pastrare 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 plasmatic</b>		
<b>3.1 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, calificativul anticorpi anti-eritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de pastrare și mențiunea "validat".		
<b>3.2 Proprietăți specifice:</b>		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic 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.

**Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine**

**A) Componente eritrocitare**

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

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

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

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

**B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat**

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

AB	AB	
----	----	--

### C) Componente plachetare (trombocitare)

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de trombocite standard</i>				
<i>ABO/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0Rh pozitiv Kell negativ	0Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	ARh pozitiv Kell negativ	ARh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	ARh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	BRh pozitiv Kell negativ	BRh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	BRh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	ABRh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
<i>Concentratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
<i>Concentratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>ABO pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

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



## BIBLIOGRAFIE

1. Awan F.T., Kharfan-Dabaja M.A. Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematopoietic Cell Transplantation for Malignant Condition*, 1019:185-190.
2. Browman G. P., Levine M. N., Mohide E. A., et al. Fludarabine in intermediate – and high-risk chronic lymphocytic leukemia. *National Guideline Clearinghouse*, 2007; 10(1): 1-14.
3. Browman G. P., Levine M. N., Mohide E. A. et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *National Guideline Clearinghouse*, 2007; 10(1): 1-12.
4. Brugiatelli M., Bandini G., Barosi G. et al. Guidelines for chronic lymphocytic leukemia. *Hematologica*, 2006; 91(12): 1662-1673.
5. Burger J.A., Sivina M., Kim E., et al. Randomized trial of ibrutinib VS ibrutinib plus Rituximabum in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019; 133:1011-1019.
6. Burger J.A., Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18(3):148-167.
7. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Practice Guideline. LYHE-007*, 2014.
8. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *NCC Guidelines in Oncology*, 2018.
9. Cheson B., Bennett J., Grever M. et al. National Cancer Institute Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Blood*, 1996; 87: 4990-4997.
10. Ciocoiu A. V. Leucemia limfocitară cronică. *Tratat de Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a (sub redacția Radu Păun)*. Editura medicală, București, 1999, p. 330-343.
11. Corcimar I. Leucemia limfocitară cronică. *Hematologie. Centrul Editorial Poligrafic Medicina, Chișinău*, 2007, p. 208 – 218.
12. Cortes J. E., O’Brien S., Weiss M. A. Chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. Eighth Edition*, 2004: 787–797.
13. Densmore J., Williams M. *Lymphoproliferative diseases. American Society of Hematology. Self – Assessment Program. Secondary Edition*, 2005: 197-229.
14. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. et.al. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26(5): 100-107.
15. Gologan R. Leucemia limfocitară cronică: particularități de diagnostic și tratament. *Viața Medicală*. 2017; 47: 4-28.
16. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013; 101С.
17. Hagor Kantarjian. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Evolution to Non-Chemotherapy Treatment. Leukemia*, 2015.
18. Johnston J. Chronic lymphocytic leukemia. *Wintrobe’s Clinical Hematology*, 1999, 10th Edition, vol. 2: 2405-2427.
19. *Lymphomas. ESMO Pocket Guidelines*, 2015: 94-105.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Fludarabine monotherapy for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *National Guideline Clearinghouse, London*, 2007, 10(1): 1-15.
21. Oscier D., Fegan C., Hillmen P. et al. Guideline on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia // *British Journal of Hematology*, 2004; 125: 294-317.
22. Robak T., Matutes E., Catovsky D. et.al. Hiary Cell leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26(5): 78-84.
23. Rozman C. et al. Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333:1052-1057.
24. Silber R., Stahl R. Chronic lymphocytic leukemia and related diseases. *Hematology Welliams W. J.*, 1990, p. 1005-1025.

25. Воробьёв А. И., Бриллиант М. Д., Кременецкая А. М. Лимфопролиферативные заболевания. Руководство по гематологии, том 2 (под ред. А.И. Воробьёва). Издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, с. 40-96.
26. Чатлин Р., Гоилд Д. Хронический лимфоцитарный лейкоз. Внутренние болезни. Редактор первого издания Харрисон Т. под ред. Браунвальда Е. и др. Москва, «Медицина», 1996, том 7: 698-701.