



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

Leucemia acută la adult

Protocol clinic național

PCN-361

Chișinău, 2019

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr.1283 din 11.11.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Leucemia acută la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Maria Robu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentina Gladîș	IMSP Institutul Oncologic
Ion Corcimaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Natalia Sporîș	USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena Corotaș	IMSP Institutul Oncologic
Natalia Dobrovolschi	IMSP Institutul Oncologic
Igori Vinogradov	IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți oficiali:

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

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Leucemia acută la adult	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Scopurile protocolului:	4
A.8. Definițiile folosite în document	5
Informație epidemiologică	5
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
(oncolog - nivel raional și municipal / hematolog – nivel republican)	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	8
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	11
C 1.1. Algoritm diagnostic în leucemia acută	11
C1.2. Algoritm de tratament al LA	12
I etapă	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	14
C.2.1. Clasificarea (casetă1)	14
C.2.2. Factorii de risc nu sunt identificați	17
C.2.3. Profilaxia	17
C.2.4. Conduita pacientului cu LA	17
C.2.6. Stările de urgență	28
C.2.7. Complicațiile	29
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	29
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	29
D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	29
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale	30
D.4. Instituțiile de asistență medicală specializată spitalicească	31
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	33
ANEXE	34
Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu leucemia acută	34
Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii	35
Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare	37
Anexa 4. Componente sanguine și proprietățile acestora	38
Anexa 5. Alternative pentru transfuzia de componente sanguine	40
_Toc10200720	
BIBLIOGRAFIE	42

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AGS	analiza generală a sângelui
ALT	alaninaminotransferaza
AST	aspartataminotransferaza
ATO	arsenic trioxide
ATRA	acid all-trans retinoic
FISH	hibridizare <i>in situ</i> cu markeri fluorescenți (<i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
G-CSF	factorul stimulator al coloniilor granulocitare (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
LA	leucemiile acute
LAN	leucemie acută nelimfoblastică
LMA	leucemie mieloidă acută
LDH	lactatdehidrogenaza
MchT	monochimioterapie
MO	măduva oaselor
PChT	polichimioterapie
RT-PCR	transcriere reversă a reacției de polimerizare în lanț (<i>Reverse transcription of polymerase chain reaction</i>)
TTPA	timpul de tromboplastină parțial activat
SD	sindrom de diferențiere

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM constituit din reprezentanții Disciplinei de hematologie, Departamentul medicina internă a USMF „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Oncologic.

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Leucemia acută la adult

Exemple de diagnostic clinic:

I. Leucemia acută mieloblastică, M1.

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

A.3. Utilizatorii:

- Asistența medicală primară (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- Asistența medicală specializată de ambulator (medicii oncologi raionali, oncologi municipali, hematologi municipali, interniști, medicii de laborator);
- Asistența medicală spitalicească (secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane, secțiile de profil oncologic ale spitalelor municipale, regionale, medicii anatomopatologi, medicii de laborator);
- Instituțiile medico-sanitare publice și private specializate (medicii hematologi, oncologi, imagiști, anatomopatologi, medicii de laborator, etc.).

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

A.4. Scopurile protocolului:

A facilita diagnosticarea LA.

A spori depistarea precoce a pacienților cu LA.

A spori calitatea tratamentului pacienților cu LA.

A majora numărul pacienților cu LA în remisiune completă.

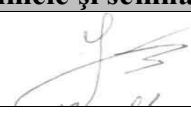

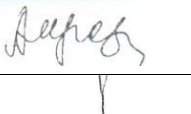
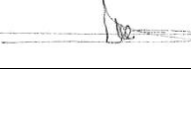
A.5. Data elaborării protocolului: 2019

A.6. Data următoarei revizuirii: 2024

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

Numele	Funcția
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentina Gladîș	d.ș.m., conferențiar cercetător, colaborator științific superior, Laboratorul de chimioterapie și hematologie IMSP Institutul Oncologic.
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Natalia Sporîș	asistent universitar, Disciplină Hematologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena Corotaș	medic laborant principal, Laboratorul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic
Natalia Dobrovolschi	medic laborant, IMSP Institutul Oncologic
Igori Vinogradov	șef secție Hematologie Nr.4, 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 Experți al MSMPS	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Leucemia acută este un proces tumoral, clonal, substratul morfologic al cărui îl constituie celulele blastice care pierd capacitatea de diferențiere și maturare.

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

Informație epidemiologică.

Leuceemiile acute se dezvoltă la persoanele de orice vârstă [1,2,3,4,5,6,12,17]. LA constituie 2,7% din totalitatea bolilor oncologice, fiind unele dintre cele mai severe boli [1,2,3,4,14]. În structura morbidității leucemiilor LA dețin locul înalt [1,2,3,4,5,6,7]. Cel mai frecvent se înregistrează la bărbați [1,2,3,4,6,7,9,14,1,17]. Morbiditatea LA pe glob este neomogenă. În țările europene și SUA morbiditatea LA constituie 3-6,5 la 100 000, în timp ce în America de Sud, Japonia – 1,0-3,0 la 100 000 [7,8,9,13,14,17]. Morbiditatea LA în Republica Moldova este 2,4 la 100 000 locuitori [7]. La adulți predomină LA nelimfoblastice (85%) [3,4,7,13,14,15,17].

Concepția modernă de patogenie a LA a servit ca bază pentru elaborarea metodelor principale noi de tratament ce au contribuit la majorarea procentului de remisiuni complete și chiar de vindecare a pacienților cu LA. Acest tratament asigură supraviețuirea de 5 ani la 50-55 % dintre bolnavii de LA limfoblastice și 34-46% – nelimfoblastice [5,6,7,8,11,12,16,17].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LA profilaxia primară nu se efectuează, deoarece nu este determinată definitiv cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3,4,7,17]	
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu se efectuează	
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LA	Anamneza permite suspectarea LA la persoanele cu simptomele sindromului anemic, hemoragic, proliferativ și complicațiilor infecțioase (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3,4,5,6,7,8,14,16].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (casetele 2,3) Examenul fizic (caseta 5) Investigațiile paraclinice (caseta 6) <ul style="list-style-type: none"> ✓ AGS cu trombocite și reticulocite
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> Consultația specialistului hematolog a tuturor pacienților cu suspiciune la diagnosticul de LA
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul se efectuează de către hematolog sau conform recomandărilor hematologului.	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> Pațienților cu LA se efectuează în staționarul hematologic. La nivel raional și municipal conform recomandărilor hematologului (caseta 6).
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Obligatoriu: AGS cu reticulocite în primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare lună, următorii 3 ani – peste 3 luni, după 5 ani – de 2 ori pe an.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog - nivel raional și municipal / hematolog – nivel republican)		
Descriere (măsură)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LA profilaxia primară nu se efectuează, deoarece nu este determinată definitiv cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3,4,7]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu este elaborată	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară nu se efectuează.
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LA	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LA la persoanele cu simptome ale sindromului anemic, hemoragic, proliferativ și de complicații infecțioase. <i>Sindroamele anemic, hemoragic, proliferativ și de complicații infecțioase</i> sunt specifice pentru leucemiile acute. <i>AGS</i> permite determinarea anemiei normocrome și normocitare, leucocitozei sau leucopeniei, trombocitopeniei, prezența celulelor blastice. <i>Puncția MO cu examenul citologic, citochimic și imunofenotipic al aspiratului</i> permite confirmarea morfologică a LA și a variantei LA.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>casetele 2,3,4</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 5</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 6</i>) <ul style="list-style-type: none"> ✓ AGS cu trombocite și reticulocite ✓ Puncția MO cu examenul citologic și citochimic, (hematolog) • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 7,8</i>) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Investigații suplimentare speciale (indicate de medicii hematologi) (<i>caseta 6</i>)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<ul style="list-style-type: none"> • La suspectarea diagnosticului de LA obligatoriu se va indica consultația hematologului. • Consultația altor specialiști la necesitate. • Aprecierea necesității de spitalizare (<i>caseta 9</i>).
3. Tratamentul		

3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LA se efectuează în secțiile specializate de hematologie în funcție de varianta morfologică și prevede obținerea remisiunii complete de lungă durată sau prelungirea duratei vieții pacienților cu LA (Grad A, Nivel Ia și Ib)[1,2,3,4,5,7,8,12,13,14,15,16].	Obligativ: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul pacienților cu LA se efectuează în staționarul hematologic. • La nivelul raional și municipal – conform recomandărilor hematologului (<i>caseta 11</i>).
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în colaborare cu medicul de familie.	Obligativ: <ul style="list-style-type: none"> • La obținerea remisiunii clinico-hematologice complete AGS se va efectua în primii 2 ani fiecare 4-5 săptămâni în dependență de stabilitatea indicilor hematologici (<i>caseta 11</i>)

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul corect conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți cu remisiuni complete de lungă durată (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3,4,5,6,8,9,10,11,13,14].	Criteria de spitalizare în secții profil terapeutic general (raional, municipal): <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu LA la recomandarea hematologului Secții hematologice <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu LA • Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului • Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor ordinului nr.1022 din 30.12.2015 (<i>caseta 9</i>)
2. Diagnosticul		

<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de LA</p>	<p>AGS + trombocite + reticulocite. Puncția măduvei oaselor cu examinarea citologică, citochimică și imunofenotipare. Trepanobiopsia măduvei oaselor cu cercetarea histologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3,4,7].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 2,3) • Examenul fizic (casete 5) • Investigațiile paraclinice (casete 4) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru confirmarea LA • Diagnosticul diferențial (casetele 7,8) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații recomandabile (casete 4) • Consultația altor specialiști, la necesitate
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Tratamentul LA se efectuează în funcție de varianta morfologică și prevede obținerea remisiunilor complete de lungă durată, cu prelungirea vieții calitative a pacienților cu LA (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1,2,3,4,7,8,11,12,14,15].</p>	<p>Obligatoriu</p> <p>Tratamentul de LAL: Inducerea remisiunii: Programa ALL-BFM 90, Protocolul terapiei „LAL -2005” Protocol „LAL 2009”. Terapia de menținere: PChT RACOP, COAP, COMP cu intreruperea de 4-5 săptămâni – 2 ani. Tratamentul neuroleuceiiei (casete 10)</p> <p>Tratamentul LAM: Inducerea remisiunii complete: 2-4 cicluri PChT „7+3” sau „5+2” cu intreruperea între cicluri 3-4 săptămâni. La pacienții ≥60 ani, pacienții în stare foarte gravă ciclul de doze mici de Cytarabinum în zilele 14,21 sau 28. Profilaxia neuroleuceiiei. Consolidarea remisiunii: 2 cicluri PChT „7+3” sau „5+2”, sau HD-ARA-C, HAM cu interval de intrerupere 4-5 săptămâni. Tratamentul de menținere în perioada de remisiune: cicluri PChT „5+2”, Cytarabinum + mercaptopurină sau</p>

		<p>Cytarabinum + Cyclophosphamidum cu intrerupere între cicluri 6 săptămâni în decurs de 3 ani.</p> <p>Tratamentul LAM M3.</p> <p>Inducerea remisiunii complete: ATRA + 2 cicluri de PChT „5+2” sau „7+3” sau idarubicină.</p> <p>Consolidarea: 2-3 cicluri PChT „7+3” sau „5+2”+ ATRA.</p> <p>Profilaxia neuroleucemiei.</p> <p>Tratamentul de menținere:</p> <p>Cicluri de PChT „5+2”sau Cytarabinum + Cyclophosphamidum sau Cytarabinum + mercaptopurină și ATRA 15 zile fiecare 3 luni cu intrerupere 4-5 săptămâni în decurs de 3 ani.</p> <p>La pacienții rezistenți la tratamentul efectuat sau recidive ale LA va fi efectuate PChT după schemele de PchT: RACOP, COAP, COMP.</p> <p>În cazurile rezistente ale tratamentului sau recidive ale LA la pacienții cu vârsta până la 45 ani se poate de efectuat transplantul medular sau cu celule stem .</p>
<p>4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere</p>	<p>La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie și hematologul raional/municipal tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor; ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandări explicite pentru pacient; ✓ recomandări pentru medicul de familie și hematologul raional/municipal.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Algoritm diagnostic în leucemia acută

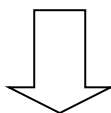
I. Suspectarea LA

Sindromul anemic (*astenie, vertij, acufene, cefalee, dispnee la efort fizic, palpitații, paliditatea tegumentelor, tahicardie, etc.*)

Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- și metroragii, etc.*)

Sindromul proliferativ (*hepatomegalie, splenomegalie, mărirea ganglionilor limfatici periferici, infiltrarea gingiilor, amigdalelor palatine, pielii, SNC*)

Sindromul de complicații infecțioase și intoxicare generală (*stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, etc.*)



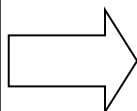
II. Confirmarea LA

1. AGS cu trombocite și reticulocite (*anemie normocromă și normocitară, leucocitoză sau leucopenie, trombocitopenie, prezența celule blastice*)
2. Punctatul medular (*prezența $\geq 20\%$ celule blastice*)
3. Examinarea citochimică a punctatului medular (*peroxidază, lipide (reacția cu sudan negru), glicogen (reacția PAS) și esterază nespecifică*).
4. Determinarea markerilor imunologici și citogenetiici pentru elaborarea factorilor de prognostic:
Imunofenotiparea leucemiei acute limfoblastice: cIg, sIg, CD1, CD3, CD4, CD7, CD8, CD9, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CL57.
Imunofenotiparea leucemiei acute mieloide: CD11, CD13, CD14, CD15, CD33, CD36, CD41, CD42, CD65, HLA-DR.
5. Trepanobiopsia măduvei oaselor cu cercetarea histologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară.

C1.2. Algoritmul de tratament al LA

I etapă

Scopul
De a obține remisiune completă



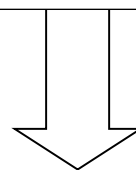
Metoda de tratament.

LAL:
Protocolul terapiei „LAL-2005”
Protocol „LAL-2009”.

LAM:
2-4 cicluri PChT „7+3”
La pacienții ≥ 60 ani, pacienții în starea foarte gravă – doze mici de citarabină în zilele 14,21 sau 28.

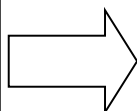
LAM M3:
Inducerea remisiunii complete: ATRA + 2-4 cicluri PChT „5+2” sau „7+3” sau idarubicină.

- ✓ Intereruperea între cicluri – 3-4 săptămâni.
- ✓ Profilaxia neuroleucemiei cu introducerea intratecală citarabinei 40 mg, metotrexat 15 mg, dexametazonă 4 mg.
- ✓ concentrat trombocitar (*în prezența sindromului hemoragic sau trombocitopeniei* $< 20 \times 10^9/l$),
- ✓ concentrat eritrocitar (Hb $< 9,0$ g/dL).
- ✓ în cazurile de neutropenie citostatică terapia antibacterială conform florei și sensibilității.



II etapă

Scopul
Consolidarea remisiunii complete



Metoda de tratament.

LAL:
Programa ALL-BMF 90,
Protocolul terapiei „LAL-2005”
Protocol „LAL-2009”.

LAM:

- ✓ 2 cicluri PChT „7+3” sau „5+2”.
- ✓ sau HD-ARA-C,
- ✓ sau HAM.

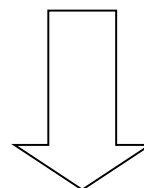
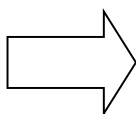
LAM M3:
2-3 cicluri PChT „7+3” sau „5+2” + ATRA.

- ✓ Interval de întrerupere – 4-5 săptămâni.

Transplantul medular alogenic poate fi efectuat în toate fazele LMC în cazurile refractare și recidive.

III etapă

Scopul
Tratamentul de menținere a
remisiunii complete



Metoda de tratament.

LAL:

PChT RACOP 5 zile, COAP, COMP cu întrerupere
4-5 săptămâni - 2 ani.

LAM:

Cicluri PChT „5+2” sau cicluri: citarabină 100 mg x
2 ori/zi i.v. 1-7 zi cu mercaptopurină 50 mg/m² x
2ori/zi per os 1-3 zile.

LAM M3:

Cicluri PChT „5+2” sau citarabină + ciclofosfamidă
sau citarabină + mercaptopurină cu intrerupere 4-5
săptămâni între cicluri și ATRA 15 zile fiecare 3
luni în decurs de 3 ani.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea (casetă1)

Caseta 1. Clasificarea FAB a leucemiilor acute.

Leucemiile acute limfoblastice:

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

Clasificarea imunologică LAL(EGIL,1995):

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

Clasificarea citogenetică și moleculară

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

Pre-B	
<i>t(9;22)(q34;q11.2)</i>	<i>BCR/ABL</i>
<i>t(12;21)(p13;q22)</i>	<i>ETV6/RUNX1</i>
<i>t(4;11)(q21;q23)</i>	<i>MLL/AF4</i>
<i>t(1;19)(q23;p13.3)/der(19)</i>	<i>E2a/PBX1</i>
<i>t(1;19)(q23;p13.3)</i>	
<i>t(11;19)(q23;p13.3)</i>	<i>MLL/ENL</i>
Linia T	
<i>t(5;14)(q35;q32)</i>	<i>Supraexpresia TLX3 (HOX11L2)</i>
<i>t(11;14)(p15;q11)</i>	<i>LMO1 (RBTN1) TCRD</i>
<i>t(11;14)(p13;q11)</i>	<i>LMO2/TCRD</i>
<i>t(10;14)(q24;q11)</i>	<i>TLX1 (HOX11) TCRD</i>
<i>t(7;10)(q35;q24)</i>	<i>TLX1 (HOX11) TCRB</i>
<i>t(7;19)(q35;p13)</i>	<i>TCRB/LYL1</i>

Clasificarea morfologică (FAB) LAM:

- Leucemia acută nediferențiată M₀
- Leucemia acută mieloblastică fără maturație M₁
- Leucemia acută mieloblastică cu maturație M₂
- Leucemia acută promielocitară M₃
- Leucemia acută mielomonoblastică M₄
- Leucemia acută monoblastică M₅ (M_{5a}, M_{5b})
- Leucemia acută eritroblastică M₆
- Leucemia acută megacarioblastică M₇

Clasificarea imunologică LAM

Varianta morfologică	Markerii pozitivi	Markerii negativi	Expresia nestabilă
M ₀	Tdt	CD 14, CD 15, CD41, CD 61	CD 4, CD 7, CD 13, CD 33, CD 34, HLADR
M ₁	CD 33, CD 34, HLADR	CD 14, CD 11, CD41	CD11b,CD15,CD13,
M ₂	CD 11, CD 13,CD 15, CD 33, HLADR	CD 41	CD 11b, CD 14, CD 34
M ₃	CD 9, CD 13, CD 15 CD 33	CD 34, CD 41, HLADR	CD 2, CD 11b, CD 14
M ₄	HLADR CD 13, CD 14, CD 15, CD 33, CD 2 la M 4 cu eoziofilie	CD 41	CD 34
M ₅	CD 11b, CD 13, CD 14, CD 15, CD33, HLADR	CD 41	CD 34,CD 56
M ₆	Glicoforin A	CD 11, CD 13, CD14	CD 15, CD 33, CD 34, HLADR
M ₇	CD 33, CD 41,CD 42, CD 61	CD 14, CD 15	HLADR, CD 13, CD 34

Clasificarea citogenetică și moleculară LAM

Varianta morfologică	Anomalia	Genă implicată
M ₁	t(9;22)(q34;q11) inv(3)(q21;q26) sau t(3;3) (q21;q26)	BCR/ABL
M ₂	t(8;21)(q22;q22) t(3;21) t(6;21)	AML1/ETO AML/Evii AML/MTG16 RUNXI mut
M ₃	t(15;17)(q22;q12) t(11;17) t(11;17) t(5;17) t(17;17)	PML/RARA PLZF/RARA NuMa/RARA NPM/RARA STAT5b/RARA FLT3 ITD
M ₄ Eo	inv16, t(16;16)	CBFB/MYH11
M ₄ și M ₅	t(6;11) t(9;11)	AF6/MLL AF9/MLL

	t(10;11) t(11;19) 11 q23	AF10/MLL MLL/ENL MLL/ITD
M ₆	T(3;5)	NPM/MLFI

Clasificarea O.M.S. a tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid, a 4-a ediție, 2016.

Leucemia acută mieloidă (LAM) și neoplaziile asociate:

LAM cu anomalii genetice recurente

LAM cu t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1

LAM cu inv(16)(p13.1;q22) sau t(16;16)(p.13.1;q22); CBFβ-MYH11

Leucemia acută promielocitară cu t(15;17)(q22;q22); PML-RARA

LAM cu t(9;11)(q22;q23); MLL T3-MLL

LAM cu t(6;9)(q23;q34); DEK-NUP214

LAM cu inv(3)(q21;q26.4) sau t(3;3)(q21;q26.4); RPN1-EV11

LAM (megacarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); RBM15-NKL1

LAM cu NPM1 mutant

LAM cu CEBPA mutant

Leucemia acută mieloidă cu modificări asociate cu mielodisplazie

Neoplaziile mioeloide asociate cu terapie

Leucemia acută mieloidă, nespecificată

LAM cu diferențierea minimală

LAM fără maturare

LAM cu maturare

Leucemia acută mielomonocitară

Leucemia acută mieloblastică/monocitară

Leucemia acută eritroidă

Leucemia eritroidă pură

Eritroleucemia, eritroid/mieloid

Leucemia acută megacarioblastică

Leucemia acută bazofilă

Panmieloza acută cu mielofibroză

Leucemia mieloidă asociată cu sindromul Down

Leucemiile acute cu descendență ambiguă

Leucemia acută nediferențiată

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Leucemia acută cu fenotip t(v11;q23)(q34;q11.2); MLL rearanjat

Leucemia acută cu fenotip mixt, B-mieloidă, nespecificată

Leucemia acută cu fenotip mixt, T-mieloidă, nespecificată

Leucemia/limfomul limfoblastic din celulele killeri naturali (NK)

Leucemia/limfomul B limfoblastic

Leucemia/limfomul B limfoblastic, nespecificată

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu anomalii genetice recurente

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(v;11q23); MLL rearanjat

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(12;21)(p13;q22); TEL-AML 1(ETV6-RUNX1)

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu hiperdiploidie

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu hipodiploidie

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH

Leucemia/limfomul B limfoblastic cu t(1;19)(q23;p13,3); TCF3-PBX1

Leucemia/limfomul T limfoblastic

C.2.2. Factorii de risc nu sunt identificați.

C.2.3. Profilaxia

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

C.2.4. Conduita pacientului cu LA

Caseta 2. Obiectivele procedurilor de diagnostic în LA

- Depistarea prezenței sindromului anemic, hemoragic, complicațiilor infecțioase, proliferativ.
- Confirmarea în AGS a anemiei, leucocitozei sau leucopeniei, trombocitopeniei, celulelor blastice.
- Confirmarea prezenței celulelor blastice mai mult de 20% în punctatul medular.
- Determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale.

Caseta 3. Procedurile de diagnostic în LA

- Anamnestic
- Examenul clinic
- AGS + trombocite + reticulocite
- Puncția MO cu examenul citologic și citochimic
- Examenul citogenetic al aspiratului medular, cu determinarea imunofenotipului și markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale.

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Aspecte care trebuie examinate la suspjecția LA

- Depistarea semnelor de sindromul proliferativ (mărirea ganglionilor limfatici periferici, splenomegalie, hepatomegalie, hiperplazie gingivală, afectarea pielii (leucemide), sistemul nervos central (neuroleucemie), etc.).
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului anemic (astenie, vertij, acufene, cefalee, dispnee la efort fizic, palpitații, paliditatea tegumentelor, tahicardie, etc.)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului hemoragic (peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, meno- metroragii, etc.)
- Depistarea semnelor clinice ale sindromului de complicații infecțioase (febră, stomatită, otită, angină, bronșită, pneumonie, infecții perianale, etc.)

C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 5. Datele obiective în LA

Manifestările clinice depind de gradul de dezvoltare a maladiei la momentul adresării pacientului și sunt determinate de 4 sindroame clinice: anemic, hemoragic, complicațiilor infecțioase, proliferativ.

- Sindromul anemie este cauzat de infiltrarea treptată a măduvei oaselor cu celule blastice și substituția seriei eritroide de către celulele blastice. Clinic se manifestă prin paliditatea tegumentelor, mucoaselor, tahicardie.
- Sindromul hemoragic se dezvoltă datorită substituției seriei megacariocitare de către celule blastice ca rezultat apare trombocitopenia cu semnele ei clinice: ecimoze, peteșii pe pele și mucoase, diverse hemoragii (gingivale, nazale, meno-metroragii, gastrointestinale, cerebrale).
- Sindromul complicațiilor infecțioase și intoxicare generală determinat de substituția de către celulele blastice a seriei granulocitare și se manifestă prin stomatită necrotică, angină, bronșită, pneumonie, paraproctită, etc. Semne clinice ale acestui sindrom depind de complicația infecțioasă dezvoltată la bolnavul dat.
- Sindromul proliferativ apare datorită infiltrării cu celule blastice a diferitor organe și țesuturi. Manifestările clinice ale sindromului proliferativ sunt foarte diverse. Aproximativ la 50% din bolnavi se măresc ganflionii limfatici, la 49% – ficatul, la 30% – splina. Hiperplazia gingivală are

loc în 5% din cazuri. Se poate afecta pielea (leucemide) ce se manifestă prin apariția formațiunilor papuloase de culoare roz-cianotică. Deseori, îndeosebi în varianta limfoblastică are loc afectarea specifică a sistemului nervos central (neuroleucemie) cu simptome ce depind de zona afectată și gradul de extindere a infiltrației specifice.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Caseta 6. Investigațiile în LA

Investigațiile pentru confirmarea LA (investigații obligatorii)

- AGS + trombocite + reticulocite
- Puncția MO cu examenul citologic, citochimic și imunofenotiparea.
- Trepanobiopsia măduvei oaselor la necesitate cu examinarea histologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară.
- Examenul citogenetic al aspiratului medular, cu determinarea markerilor molecular-genetici al clonelor tumorale prin FISH* sau RT-PCR* .

Investigațiile recomandabile

- Analiza biochimică a sângelui: urea, creatinina, bilirubina, fracțiile proteice, ALT, AST, LDH, fosfataza alcalină
- Analiza generală a urinei
- Ultrasonografia abdominală
- R-grafia în ansamblu a toracelui
- Coagulograma
- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop
- Examinarea la markerii hepatitelor virale, HIV/SIDA până la transfuzie, când ultima va fi indicată
- Electrocardiografie la necesitate

AGS permite determinarea anemiei, leucocitozei sau leucopeniei, trombocitopeniei, prezența celulelor blastice.

Puncția MO permite de a detecta prezența celulelor blastice $\geq 20\%$, examenul citologic și citochimic al MO determină varianta LA.

Examenul citogenetic al aspiratului medular cu determinarea markerilor molecular-genetici ai clonelor tumorale constituie metoda definitivă de confirmare a diagnosticului de LA.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 7. Diagnosticul diferențial

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

Caseta 8. Momente cheie în diagnosticul diferențial

Anemia aplastică

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

Metastaze ale cancerului în măduva oaselor

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

Mononucleoza infecțioasă

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

Leucemia mieloidă cronică, faza acută

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

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților cu LA

- Toți pacienții cu leucemie acută
- Pațienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor ordinului nr.1022 din 30.12.2015

C.2.4.6. Tratamentul

Caseta 10. Principiile de tratament medicamentos în LA.

- Scopul tratamentului LA prevede eradicarea completă a clonei tumorale.
- Metodele de tratament includ chimioterapia, transplantul medular, radioterapia la neuroleucemie.
- În prezent tratamentul LA se efectuează conform anumitor programe elaborate în corespundere cu varianta morfologică a LA.

Tratamentul LA indiferent de varianta morfologică include următoarele etape: inducerea remisiunii, consolidarea remisiunii, profilaxia neuroleucemiei, tratamentul de menținere în perioada de remisiune.

Tratamentul LA limfoblastice.

Tratamentul în LA limfoblastice:

Tratament pentru pacienții de vârstă până la 30 ani.

Programa ALL-BMF 90 include Protocolul I cu 2 faze,

Protocolul M și Protocolul II cu 2 faze și tratamentul de menținere:

Protocolul I

Faza 1

Metotrexatum intratecal 15 mg în zilele 1,15,29
 Prednisolonum 60 mg/m² per os în zilele 1-28
 Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 8,15,22 și 29
 Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. în zilele 8,15,22, și 29
 Asparaginasum 10.000 UI i.v. în zilele 12,15,18,21,24,27,30 și 33
 Famotidinum 20 mg
 Alopurinolum 600 mg/zi
 Ascorutinum 6 pastile/zi
 Ondansetronum 8 mg i.v. în zilele 1,8,15,22

Faza 2

Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. în zilele 36 și 64
 Mercaptopurinum 60 mg/m² per os în zilele 36-63 (în total 28 zile)
 Cytarabinum 75 mg/m² i.v. 4 blocuri câte 4 zile: 38-41, 45-48, 52-55, 59-62
 Metotrexatum intratecal 15 mg în zilele 45 și 59
 Ondansetronum i.v. în zilele 36 și 64

Alopurinolum 600 mg/zi per os

Tratament hemotransfuzional:

Concentrat eritrocitar

Concentrat de plachete

Plasmă proaspăt congelată

La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr.4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

În perioada de agranulocitoză:

a) Decontaminarea selectivă perorală a tractului gastro-intestinal și profilaxia infecțiilor micotice:

- Ciprofloxacinum 1 g
- Flucanazolum per os 200 mg
- Cotrimoxazolum 480 mg – 6 tab/zi

b) Antibioticoterapia parenterală:

- Cefoperazonum 1 g de 2 ori i.v.
- Amikacinum i.m. 75 mg/zi Sau
- Cefazolinum i.v. 3 g/zi
- Gentamicinum i.v. 240 mg/zi

c) Alimentare parenterală:

- Combinatie aminoacizi+electroliti 500 ml în fl.
- **Intralipid** 500 ml în fl.
- Sol.Glucosae 10% - 500 ml.

Protocol M

Se începe peste 2 săptămâni după finalizarea Protocolului I și se prelungește 8 săptămâni:

Mercaptopurinum 25 mg/m² per os în zilele 1-56

Metotrexatum 1 g/m² i.v. în zilele 8,22,36 și 56

Calcium folinate* i.v. (p.o.) peste 48 ore și 54 ore de la începutul infuziei Metotrexatum în doza de 15 mg/m²

Metotrexatum intratecal peste 1-2 ore de la începutul infuziei Metotrexatum în doza de 15 mg/zi în zilele 8,22,36 și 50.

Protocolul II

Se începe peste 2 săptămâni după finalizarea Protocolului M

Faza 1

Dexametazonum 10 mg/m² per os, i.v., i.m. în trei prize în zilele 1-21 cu micșorarea dozei în jumătate la fiecare 3 zile

Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 8,15,22 și 29

Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. în zilele 8,15,22 și 29

Asparaginasum 10 000 UI i.v. în zilele 8,11,15 și 18

Famotidinum 20 mg per os

Alopurinolum 6 tab/zi per os

Faza 2

Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. în ziua 36

Tioguaninum* 60 mg/m² per os în zilele 36-49 (în total 14 zile)

Cytarabinum 75 mg/m² i.v. în zilele 38,39,40,41 și 45,46,47,48

Metotrexatum intratecal 15 mg în zilele 38 și 45

Tratamentul de mentinere

Se începe peste 2 săptămâni după finalizarea Protocolului II.

Are durată de 24 luni la începutul Protocolului I:

Mercaptopurinum 50 mg/m² per os zilnic
Metotrexatum 20 mg/m² per os odată în săptămână
Fiecare 2 luni intratecal:
Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg

Tratamentul pentru adulți (vârsta > 30 ani)

Protocolul 04/89 BMFT modificat de Centrul Hematologic al A.Ș.M. a Federației Ruse

Faza 1

Inducerea remisiunii (1-4 săptămâni de tratament)

Metotrexatum intratecal 15 mg
Dexametazonum 4 mg în 1-a zi intratecal
Prednisolonum 60 mg/m² per os în zilele 1-28
Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 1,8,15,22
Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 1,8,15,22
Asparaginasum 10 000 UI în zilele 15-28
Famotidinum 20 mg per os
Alopurinolum 600 mg/zi
Ascorutinum 6 tab/zi
Ondansetronum 8 mg i.v. în zilele 1,8,15,22

Intratecal (4 punctii în prima fază de inducere):

Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg

Faza 2

De inducere a remisiunii (5-8 săptămâni de tratament)

Cyclophosphamidum 650 mg/m² i.v. în zilele 1,15, 28
Mercaptopurinum 60 mg/m² per os în zilele 1-28
Cytarabinum 75 mg/m² i.v. în zilele 3-6, 10-13, 17-20, 24-27
Ondansetronum 8 mg i.v. în zilele 1,15,28

Tratament hemotransfuzional:

Concentrat eritrocitar
Concentrat de plachete
Plasmă proaspăt congelată

La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr.4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

În perioada de agranulocitoză:

Decontaminarea selectivă perorală a tractului gastro-intestinal și profilaxia infecțiilor micotice:

Flucanazolom 200 mg per os
Cotrimoxazolom 480 mg – 6 tab/zi
Antibioticoterapia parenterală:
Cefoperazonum 1 g de 2 ori i.v.
Amikacinumi.m. 75 mg/zi

Sau

Cefazolinum i.v. 3 g/zi

Gentamicinum i.v. 240 mg/zi
Alimentare parenterală:
Combinatie aminoacizi+electroliți - 500 ml în fl.
Intralipid 500 ml în fl.
Sol.Glucozae 10% - 500 ml.

Prima consolidare (peste 3-4 săptămâni după terminarea fazei a 2-a de inducere)

Intratecal în prima zi a fiecărei săptămâni din cele indicate:

Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg
Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 1-3
Cytarabinum 100 mg/m² de 2 ori/zi s.c. în zilele 1-7
Cyclophosphamidum 400 mg/m² i.v. odată/zi în zilele 1-7
Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 1,7
Prednisolonum 60 mg/m² per os în zilele 1-7
Famotidinum 20 mg per os
Alopurinolum 600 mg/zi per os

Consolidarea II-a (peste 4-5 săptămâni după I-a consolidare)

Intratecal:

Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg
Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 1-3
Cytarabinum 100 mg/m² de 2 ori/zi s.c. în zilele 1-7
Cyclophosphamidum 400 mg/m² i.v. odata/zi în zilele 1-7
Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 1,7
Prednisolonum 60 mg/m² per os în zilele 1-7
Famotidinum 20 mg per os
Alopurinolum 600 mg/zi per os

Reinducerea (peste 4-5 săptămâni după consolidarea II)

Intratecal (în zilele 1 și 28):

Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg
Doxorubicinum 25 mg/m² i.v. în zilele 1,8,15,22
Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 1,8,15,22
Dexametazonum 10 mg/m² i/v în ziua a 28-a
Cyclophosphamidum 650 mg/m² i.v. odata/zi în zilele 1-7
Cytarabinum 75 mg/m² i.v. în zilele 30-33, 37-42
6-Tioguanin 60 mg/m² per os în zilele 28-42 (15 zile)
Ondansetronum 8 mg în ziua a 28-a
Famotidinum 20 mg per os
Alopurinolum 600 mg/zi per os

Tratamentul de mentinere (se efectuează în decurs de 2 ani)

Peste 4 săptămâni după reinducere, timp de 2 ani din momentul finisării reinducerii, constă în rotația următoarelor scheme de polichimioterapie peste fiecare 4 săptămâni.

RACOP

Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 1-2

Vincristinum* 2 mg i.v. 1-a zi
Dexametazonum 10 mg/m² i.v. în zilele 1-5
Ciclofosfamidum 200 mg/m² i.v. în zilele 1-5
Cytarabinum 100 mg/m² s.c. de 2 ori/zi în zilele 1-5
Alopurinolum 600 mg/zi per os
Famotidinum 20 mg per os

Acest ciclu de polichimioterapie în timp de 2 ani se va repeta de 7 ori.

COAP

Cyclophosphamidum 400 mg/m² i.v. în 1-a zi
Vincristinum* 2 mg i.v. în 1-a zi
Cytarabinum 60 mg/m² s.c. de 2 ori/zi în zilele 1-5
Prednisolonum 40 mg/m² per os în zilele 1-5
Alopurinolum 600 mg/zi per os
Famotidinum 20 mg per os

Acest ciclu de polichimioterapie în timp de 2 ani se va repeta de 7 ori.

COMP

Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. în 1-a zi
Vincristinum* 2 mg i.v. în 1-a zi
Metotrexatum 12,5 mg/m² i.v. în zilele 3-4
Prednisolonum 100 mg per os în zilele 1-5
Alopurinolum 600 mg/zi per os
Ondansetronum 8 mg i.v. prima zi.

Acest ciclu de polichimioterapie în timp de 2 ani se va repeta de 7 ori.

In aceasta perioada de 2 ani la fiecare 3 luni (de 8 ori în total) se vor administra intratecal:

Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg.

Profilaxia si tratamentul neuroleucemiei:

Profilaxia neuroleucemiei este inclusă în 2 programe expuse și se realizează prin administrarea intratecală a Metotrexatum, Citarabinum și Dexametazonum.

Pentru pacienții cu vârsta de peste 50 ani sau când pacienții nu suportă puncțiile lombare profilaxia de bază a neuroleucemiei se face prin iradiere craniană în doza de 24 Gy.

În cazurile când la prima puncție lombară se depistează neuroleucemia cele 3 preparate se utilizează de 2 ori pe săptămână în prima fază de inducere a remisiunii, iar după finalizarea fazei a 2-a de inducere se petrece iradiere craniană. Ulterior cele trei preparate în totă perioada de tratament se administrează fiecare 2 luni intratecal:

Metotrexatum 15 mg
Cytarabinum 40 mg
Dexametazonum 4 mg.

Protocolul terapiei „LAL - 2005”

Predfaza: Prednisolonum 60 mg/m² per os 1-7 zi

Puncția sternală la a 7 zi.

Prima faza de inducere (4 săptămâni)

Prednisolonum 60 mg/m² per os (sau Dexametazonum 10 mg/m² în cazurile când celule blastice sunt mai mult de 25% în măduva oaselor) în zilele 8-28,
Anularea prednisolonum (sau dexametazonum) în zilele 29-35,
Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 8,15,22, 29,
Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 8,15,22,29,
Asparaginasum 6 000 ED/m² i.v. în zilele 22-35,

Profilaxia neuroleucemiei cu introducerea intratecală de Cytarabinum 30 mg, Metotrexatum 15 mg, Dexametazonum 4 mg în zilele 0,7,14,21,28,35.

Puncția sternală la 36 zi.

A doua fază de inducere (4 săptămâni)

Cytarabinum 75 mg/m² i.v. odată/zi în zilele 38-41, 45-48, 52-55, 59-62,

Cyclophosphamidum 650 mg/m² i.v. în zilele 36, 50, 64,

Mercaptopurinum 60 mg/m² per os pe zi în zilele 36-64.

Înterupere 3-4 săptămâni între faza de inducere și consolidare.

Puncția sternală înainte de consolidare (cu examinarea moleculară).

Consolidarea: Cicilul PChT RACOP:

Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. 1-3 zile,

Cytarabinum 100 mg/m² i.v. de 2 ori/zi 1-7 zile,

Cyclophosphamidum 400 mg/m² i.v. odată/zi 1-7 zile,

Vincristinum* 2 mg i.v. 1,7 zi,

Prednizolonum 60 mg/m² per os 1-7 zile.

Înteruperea între consolidare și reinducere 4-5 săptămâni.

Reinducerea (6 săptămâni)

Dexametazonum 10 mg/m² per os 1-28 zile,

Anularea dexametazonei în zilele 29-35,

Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 1, 8,15,22,

Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 1,8,15,22,

Cytarabinum 75 mg/m² i.v. odată/zi în zilele 31-34, 38-41,

Cyclophosphamidum 650 mg/m² i.v. în zilele 29, 34,

Mercaptopurinum 60 mg/m² per os pe zi în zilele 29-43.

Puncția lombară până la ciclul de reinducere 1-3 zile.

Înterupere între reinducere și terapia de menținere 3-4 săptămâni.

Terapia de menținere

PChT RACOP, COAP, COMP cu intrerupere de 4-5 săptămâni – 2 ani.

PChT COAP:

Cyclophosphamidum 400 mg/m² i.v. prima zi,

Vincristinum* 2 mg i.v. prima zi,

Cytarabinum 60 mg/m² i.v. în zilele 1-5, prednizolon 40 mg/m² per os în zilele 1-5.

PChT COMP:

Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. prima zi,

Vincristinum* 2 mg i.v. prima zi ,

Metotrexatum 12,5 mg/m² i.v. în zilele 3,4

Prednisolonum 100 mg per os 1-5 zile.

Puncțiile lombare odată în 3 luni până la terminarea tratamentului.

Protocolul „LAL cu Rituximabum”:

Protocolul LAL 2005 + Rituximabum 375 mg/m² în zilele 7, 21, la consolidarea ciclul PChT RACOP + Rituximabum 375 mg/m² la 0 zi ciclul, la faza reinducerii Rituximabum 375 mg/m² la 0 zi.

Protocolul „LAL 2009”:

Predfaza: Prednisolonum 60 mg/m² per os 1-7 zile. Puncția sternală la a 8 zi.

Prima fază de inducere (4 săptămâni):

Prednisolonum 60 mg/m² per os (sau Dexametazonum 10 mg/m² în cazurile când celulele blastice sunt mai mult de 25% în măduva oaselor) – 8-28 zile și anularea în decurs de 7 zile,

Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. în zilele 8,15,22,

Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 8,15,22,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în zilele 29,36,

Profilaxia neuroleucemiei cu introducerea intratecală a citarabinei 30 mg, Metotrexatum 15 mg,

Dexamethasonum 4 mg în zilele 0,7,14,21,28,35.

Puncția sternală la a 36 zi.

Înterupere o săptămână.

A doua fază de inducere (4 săptămâni):

Cytarabinum 75 mg/m² i.v. odată/zi în zilele 45-48, 59-62,

Cyclophosphamidum 1 000 mg/m² i.v. în a 43 zi,

Mercaptopurinum 60 mg/m² per os pe zi în zilele 43-70,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în zilele 50,57,64.

Puncția lombară (Metotrexatum 15 mg, Cytarabinum 30 mg, dexamethazonă 4 mg) – la a 70 zi.

Puncția sternală la a 70 zi.

Fără întrerupere.

Consolidarea I (3 săptămâni):

Dexametazonum 10 mg/m² în zilele 71-84 și anularea în decurs de 7 zile,

Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. în zilele 71,85,

Vincristinum* 2 mg i.v. în zilele 71,85,

Fără întrerupere.

Consolidarea II (2 săptămâni):

Mercaptopurinum 50 mg/m² per os în zilele 92-105,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în zilele 92,99,

Puncția lombară (Metotrexatum 15 mg, Cytarabinum 30 mg, Dexametazonum 4 mg) la a 105 zi.

Puncția sternală la a 105 zi.

Fără întrerupere.

Consolidarea III (4 săptămâni):

Mercaptopurinum 25 mg/m² per os în zilele 106-133,

Cyclophosphamidum 1000 mg/m² i.v. în ziua 106,

Cytarabinum 75 mg/m² i.v. odată/zi în zilele 108-111, 122-125,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în zilele 113,127,

Puncția sternală (examinarea moleculară) la a 133 zi.

Fără întrerupere.

Consolidarea IV (3 zile):

Metotrexatum 1,5 mg/m² i.v. 24 ore la 134 zi,

Dexametazonum 30 mg/m² i.v. în zilele 134-136,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. la 136 zi,

Înterupere 11 zile.

Consolidarea V (3 zile):

Cytarabinum 2 g/m² de 2 ori/zi i.v. la 148 zi,

Dexametazonum 30 mg/m² i.v. în zilele 148-150 zile,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în 150 zi, întrerupere 11 zile.

Terapia de menținere (2 ani)

Primele 3 cicluri PChT cu antracicline:

Dexametazonum 10 mg/m² i.v. 1-3 zile,

Doxorubicinum 45 mg/m² i.v. prima zi,

Vincristinum* 2 mg i.v. prima zi,

Metotrexatum 30 mg/m² i.v. 2,9,16,23 zile,

Mercaptopurinum 50 mg/m² per os în zilele 4-28,

Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în zilele 3,10,

(doza sumară de antracicline la sfârșitul a 3 cicluri de menținere să nu fie mai mare de 360 mg/m²)

Următoarele 4-24 cicluri de PChT:

Dexametazonum 10 mg/m² i.v. 1-3 zile,

Vincristinum* 2 mg i.v. prima zi,

Metotrexatum 30 mg/m² i.v. în zilele 2,9,16,23,
 Mercaptopurină 50 mg/m² per os 4-28 zile,
 Asparaginasum 10 000 ED/m² i.v. în zilele 3,10.
 Puncțiile lombare cu introducerea chimioteraputelor odată la 3 luni până la finalizarea tratamentului.

Tratamentul LAM (M1, M2, M4, M5)

La 1-a etapă de tratament pentru obținerea remisiunii clinico-hematologice complete citogenetice se recurge la:

Inducerea remisiunii complete: 2-4 cicluri PChT „7+3”:

Cytarabinum 100-200 mg/m² – 1-7 zile,
 Antracicline (Daunorubicinum 45-60 mg/m² sau idarubicină 10-20 mg/m² sau mitoxantronă 10-20 mg/m² – 1-3 zile.

- **PChT „5+2”:**

Cytarabinum 100-200 mg/m² – 1-5 zile,
 Antracicline (Daunorubicinum 60 mg/m² sau Idarubicinum 10-20 mg/m² sau mitoxantronă 10-20 mg/m² – 1-3 zile.

- **MChT cu**

Decitabinum (Decitabinum 20 mg/m² în zilele 1-5 i.v. cu intervalul de 4 săptămâni).

- Intererupere între cicluri – 3-4 săptămâni.
- Profilaxia neuroleucemiei cu introducerea intratecală de Cytarabinum 40 mg, Metotrexatum 15 mg, Dexametazonum 4 mg.
- concentrat de plachete (la prezența sindromului hemoragic sau trombocitopeniei < 20,0x10³/μL),
- concentrat eritrocitar (Hb < 9,0 g/dL).

La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentelor sanguini în anexa nr.4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

- La pacienții ≥ 60 ani, pacienții în stare foarte gravă – 2-6 cicluri de doze mici de Cytarabinum 10mg/m² de 2 ori/zi sub cutanat 14, 21 sau 28 zile.

La 2 etapă: consolidarea remisiunii complete:

- 2 cicluri PChT „7+3” sau „5+2”.
- sau HD-ARA-C: Cytarabinum 3 g/m² de 2 ori/zi i.v. în zilele 1,3,5,7.
- sau HAM: Cytarabinum 3 g/m² i.v. de 2 ori/zi 1-3 zile și mitoxantronă 12 mg/m² i.v. în zilele 2,3.
- Interval de întrerupere – 4-5 săptămâni.
- La pacienții ≥ 60 ani – 2-6 cicluri cu doze mici de Cytarabinum 10 mg/m² de 2 ori/zi sub cutanat în zilele 14, 21 sau 28.

Transplantul medular alogeneic poate fi efectuat în faza de consolidare a LA sau în cazurile refractare/recidive.

La etapa de menținere – în scopul profilaxiei recidivării procesului leucemic se aplică:

- cicluri PChT „5+2” și cicluri: Cytarabinum 100 mg de 2 ori/zi i.v. 1-7 zile și mercaptopurină 50mg/m² de 2 ori/zi per os 1-3 zile.
- Intererupere între cicluri 6 săptămâni, prelungirea tratamentului în decurs de 3 ani.

Tratamentul LAM M3:

Inducerea remisiunii complete începe la momentul stabilirii diagnosticului cu ATRA (acid all-trans retinoid) 45 mg/m² de 2 ori pe zi până la obținerea remisiunii complete, dar nu mai puțin de 30 zile, de la a doua zi se începe ciclul PChT „5+2” sau „7+3”, sau idarubicină 12 mg/m² în zilele 2,4,6,8.

Profilaxia sindromului de diferențiere: Dexametazonum 8 mg/zi i.v. de la începutul terapiei ATRA. La dezvoltarea SD va fi început dexametazonă 10 mg de 2 ori/zi i.v. până la jugularea sindromului. În cazurile SD sever întreruperea temporară de ATRA și se indică analgetici, diuretici.

Consolidarea: 2-3 cicluri PChT „7+3”, sau Cytarabinum 1000 mg/m² (în zilele 1,2,3,4) + idarubicină 5 mg/m² (în zilele 1,2,3,4) și ATRA 45 mg/m² 15 zile la început de fiecare ciclu de consolidare. Profilaxia neuroleucemiei la bolnavii cu leucocitoză (mai mult de 10,0x10³/μL inițial) la fiecare ciclu de consolidare introducerea intratecal de Metotrexatum 15 mg și Dexametazonum 4 mg.

Tratamentul de menținere (se efectuează în decurs de 3 ani): Cicluri de PChT „5+2” sau cicluri: Cytarabinum 100 mg de 2 ori pe zi i.v. 1-5 zile și mercaptopurină 50 mg/m² de 2 ori pe zi per os 1-3 zile sau Cytarabinum 100 mg de 2 ori pe zi i.v. 1-5 zile și Cyclophosphamidum 650 mg/m² sau Cyclophosphamidum 1000 mg/m² la a 3 zi. Întreruperea 4-5 săptămâni timp de 3 ani.

ATRA 45 mg/m² 15 zile fiecare 3 luni.

Tratamentul neuroleucemiei:

În cauzurile de depistare a citozei în lichidul cefalo-rahidian $\geq 0,003 \times 10^6/\mu\text{L}$ se constată neuroleucemie.

- Puncțiile lombare cu introducerea de Metotrexatum 15 mg, Cytarabinum 30 mg, Dexametazonum 4 mg cu intervalul 2-3 zile până la dezvoltarea citopeniei pronunțate (leucocite $\leq 1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombocite $\leq 20,0 \times 10^3/\mu\text{L}$). La normalizarea analizei lichidului cefalo-rahidian puncțiile lombare se efectuează odată în săptămână în decurs de 3 săptămâni.
- În faza II de inducere – odată în săptămână.
- La consolidare – în zilele 78, 91, 105, 120.
- La terapia de menținere – odată în 2 luni.
- Dacă citoza se menține mai mult de $0,003 \times 10^6/\mu\text{L}$ după 5 puncții – radioterapie craniană în doză de 24 Gr.
- **Transplantul medular alogenic** poate fi efectuat în faza de consolidare a LA sau în cazurile refractare/recidive.
- **Tratamentul hemotransfuzional de suport** are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau de plachete rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. Transfuziile de concentrat eritrocitar sunt indispensabile la scăderea nivelului de Hb sub 8,0 g/dL, cu decompensare somatică. Transfuziile profilactice de concentrat de plachete sunt indicate în perioada medicației citoreductive în trombocitopenie $< 10,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, chiar dacă sindromul hemoragic nu este evident. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentelor sanguini în anexa nr.4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.
- **Tratamentul hemostatic:**
 - Preparate angioprotectoare (până la stoparea sindromului hemoragic): Etamsilatum 2 comp de 3 ori/zi, Ascorutinum 2 comp de 3 ori/zi, sol. Etamsilatum 12,5% – 2-4 ml de 2-3 ori/zi fiecare 8-12 ore, sol. Acidum ascorbicum 10% – 5-10 ml i.v. fiecare 12 ore.
 - Preparate antifibrinolitice: Acidum ε-aminocaproicum 5% 100 ml peroral sau i.v.
 - Tratament local – aplicații locale (în epistaxis, gingivoragii) sau administrări perorale (în hemoragii gastro-intestinale) de Trombină (125-250 UI) + Acidum ε-aminocaproicum 4% (100 ml) + Adrenalinum 0,1% (1 ml).
 - Hormonii glucocorticosteroizi: Prednisolonum 30-60 mg/zi per os, sau Dexametazonum 4-8 mg i.v. fiecare 8-12 ore.
- **Tratamentul antibacterian și antimicotic** (se indică în scop profilactic sau curativ):

- Neutropenia febrilă pe fondal de chimio-, imunoterapie, complicațiile infecțioase prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergică de start cuprinde aminoglicozide (Amicacinum, Kanamicinum) și β -lactamine (Amoxicillinum cu clavulanat de potasiu). Eficacitatea poate fi considerată și combinația cu includerea altor preparate: Cotrimoxazolum 960 mg de 2 ori/zi, per os, Amoxicillinum 1,0 de 3 ori/zi, per os, Ciprofloxacinum 500 mg de 2 ori/zi, per os. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriale depinde de aspecte de sensibilitate/rezistență microbiologică ale fiecărui staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, gradul leucopeniei, răspunsul la tratament, etc.
 - Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a Amfotericinum dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amfotericinum parenterală lipozomală poate fi înlocuită cu Fluconazolum, Itraconazolum sau Caspofunginum în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se poate utiliza: Ketokonazolum 0,2 de 2 ori/zi per os, Nistatinum 500 000 UI de 4 ori/zi per os.
- Cure scurte de G-CSF (Filgrastimum, etc.) în doză de 5 μ g/kg/zi pot fi recomandate subcutan pentru managementul leucopeniei de gradul 4 după PChT.

Tratamentul pacienților refaceți și cu recidive ale LA

LAL: PChT după schemele PChT RACOP, COAP, COMP.

LAM: PChT „7+3”, HAM: Cytarabinum 3 g/m² i.v. 2 ori pe zi 1-3 zile și mitoxatronă 12 mg/m² i.v. în zilele 2,3, sau HA+HSDI/M: Cytarabinum 3gr/m² odată pe zi i.v. 1-5 zile, mitoxatronă 80 mg/m² i.v. la a 5 zi, neupogen 0,3 ml de la leucopenia profundă până la numărul de leucocite 0,5x10⁹/l; doze mici de Cytarabinum 10 mg/m² de 2 ori/zi subcutanat 1-28 zile.

LAM M3: Cicluri PChT ca și în cazurile de recidivă a LAM + ATRA 45 mg/m² 1-14 zile. ATRA 25mg/m² pe zi seara + ATO 0,08 mg/kg i.v. cu sol. Glucozae 5% dimineața până la primirea remisiunii complete (5-6 săptămâni). ATO 0,15 mg/kg i.v. cu Sol. Glucozae 5% până la primirea remisiunii complete (5-6 săptămâni). Consolidare cu ciclul de PChT „7+3”. Terapia de menținere: 5 cicluri: ATO 0,1 mg/kg i.v. cu sol. Glucozae 5% în 1-14 zile + ATRA 45 mg/m² 15-22 zile.

C.2.4.7. Evoluția și prognosticul

Evoluția LA este severă, însă variabilă. După stabilirea diagnosticului evoluția depinde de răspunsul la tratamentul efectuat. La bolnavii de LAL cu remisiuni complete supraviețuirea de 5 ani constituie 50-55%, la pacienții cu LAN – 34-46,7%. Sunt cazuri de vindicare completă.

În cazurile lipsei eficacității de la tratamentul efectuat prognosticul este nefavorabil și evoluția bolii are un sfârșit letal.

C.2.4.8. Supravegherea pacienților

Caseta 11. Supravegherea pacienților cu LA

- Pacienții cu LA după finalizarea tratamentului cu remisiune completă, se află sub supravegherea hematologului.
- În primul an pacienții cu LA trebuie să se prezinte la hematolog peste fiecare lună. În următorii 3 ani peste fiecare 3 luni, iar după 5 ani – odată în an.
- La fiecare prezentare la consultația hematologului se efectuează AGS + trombocite, primii 2-3 ani puncția sternală odată în 3 luni.

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 12. Stările de urgență în LA

- Precomă sau comă anemică.
- Sindromul hemoragic pronunțat (epistaxis persistent, meno-, metroragie, hemoragie gastrointestinală, macrohematurie, iminență de hemoragie cerebrală, etc.)

C.2.7. Complicațiile

Caseta 12. Complicațiile LA

- Neutropenia febrilă.
- Enteropatie agranulocitară.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistentă medicală de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator de diagnostic clinic
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilat ✓ Ascorutin • Preparate antibacteriene <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cotrimoxazol ✓ Amoxicilin ✓ Ciprofloxacin • Preparate antifungice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Nistatin
D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic internist • medic chirurg • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • medic ginecolog • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui • sală pentru investigații radiologice • aparat pentru ultrasonografie • laborator de diagnostic clinic pentru determinarea AGS, indicilor biochimici
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilat ✓ Ascorutin ✓ Acidum ascorbicum • Preparate antibacteriale <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cotrimoxazol

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Amoxicillinum ✓ Ciprofloxacinum ✓ Aminoglicozide • Preparate antifungice ✓ Nistatinum • Hormonii corticosteroizi ✓ Dexametazonum ✓ Prednisolonum • Preparate antiinflamatoare nesteroidiene ✓ Ibuprofenum ✓ Diclofenacum ✓ Naproxenum 	<p>în cazurile cu complicații</p>
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic internist • medic chirurg • medic otorinolaringolog • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • medic ginecolog • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic 	
	<p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui • sală pentru investigații radiologice • sală cu aparat pentru ultrasonografie • laborator clinic standard pentru determinarea AGS, coagulogramei • laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici, fierului seric • laborator bacteriologic 	
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate angioprotectoare ✓ Etamsilatam ✓ Ascorutinum ✓ Acidum ascorbicum • Preparate antifibrinolitice ✓ Acid ε-aminocaproicum • Preparate antibacteriale ✓ Cotrimoxazolum ✓ Amoxicillinum ✓ Ciprofloxacinum în cazurile cu complicații ✓ Cefalosporine de generația a 3 – 4-a (Cefoperazonum) ✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum, Augmentinum) Aminoglicozide (Amicacinum, Kanamicinum) • Preparate antifungice 	

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fluconazolum ✓ Nistatinum • Hormonii corticosteroizi ✓ Dexametasonum ✓ Prednisolonum • Componenti sangvini ✓ Concentrat de plachete (în sindrom hemoragic) ✓ Plasmă proaspăt congelată (în sindrom hemoragic) ✓ Concentrat eritrocitar (la anemizare marcantă cu decompensare somatică)
<p><i>D.4. Instituțiile de asistență medicală specializată spitalicească</i></p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici hematologi • medici de laborator specialiști în hematologie • medici de laborator specialiști în biochimie • medici de laborator specialiști în imuno-, citogenetică • medici de laborator specialiști în microbiologie • medic chirurg • medic otorinolaringolog • medici imagiști • medici endoscopiști • medici ginecologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional
	<p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • acul pentru puncția MO • acul pentru trepanobiopsia MO • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • set pentru examinarea cavității nazale, orofaringelui • sală cu aparataj pentru investigații radiologice • sală cu aparat pentru ultrasonografie • sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop) • laborator hematologic echipat cu aparataj pentru efectuarea FISH și RT-PCR • coagulometru
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicația citoreductivă <ul style="list-style-type: none"> ATRA ATO ✓ Doxorubicinum ✓ Cyclophosphamidum ✓ Idarubicinum ✓ L-asparaginaza ✓ Mitixtronum ✓ Cytarabinum ✓ Mercaptopurinum

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Metotrexatum ✓ Rituximabum ✓ Vincristinum* • Preparate hemostatice derivate din sânge <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trombină • Preparate angioprotectoare <ul style="list-style-type: none"> ✓ Etamsilatam ✓ Acidum ascorbicum ✓ Ascorutinum • Preparate antifibrinolitice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Acidum ε-aminocaproicum • Preparate antibacteriale <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cotrimoxazolum ✓ Amoxicillinum ✓ Ciprofloxacinum ✓ Cefalosporine de generația a 3 – 4-a (Ceftriaxonum, Cefoperazonum) ✓ Peniciline semisintetice (Ampicillinum, Augmentinum) ✓ Aminoglicozide (Amicacinum, Kanamicinum) ✓ Imepeneme (Imipenemum, Meropenemum) • Preparate antifungice <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fluconazolum ✓ Itraconazolum ✓ Amfotericinum lipozomală ✓ Nistatinum • Hormonii corticosteroizi <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dexametazonum ✓ Prednisolonum • Preparate antiinflamatoare nesteroidiene <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ibuprofenum ✓ Diclofenacum ✓ Naproxenum • Componenti sangvini <ul style="list-style-type: none"> ✓ Concentrat eritrocitar ✓ Plasmă proaspăt congelată ✓ Concentrat de plachete • Factorii stimulatori ai coloniilor granulocitare <ul style="list-style-type: none"> ✓ Filgrastimum ✓ Neipogenum <p>Metoclopromidum Odansetronum Alopurinolum Sol.Clorură de potasiu Famotidinum Pancretinum</p>
--	--

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

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita diagnosticarea pacienților cu LA	Ponderea persoanelor suspecți de LA, la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an (în %)	1.1 Numărul de pacienți cu LA confirmat, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți la LA care se află la evidența medicului specialist(hematolog/oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea tratamentului acord pacienților de LA	2.1. Ponderea pacienților cu LA, la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemie acută la adult</i> , pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți de LA, cătora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Leucemie acută la adult</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LA care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an
3.	A majora numărul de pacienți cu LA, în remisiune completă	3.1. Ponderea pacienților cu LA în remisiune completă, pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu LA în remisiune completă, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LA care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și medic de familie, pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu leucemia acută

Leucemia acută la adult

Întroducere

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

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

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

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

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

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

Leucemia mieloidă acută

Leucemia acută prezintă o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității hemoblastozelor, substratul morfologic îl constituie celulele blastice.

Manifestările clinice ale leucemiei acute

Manifestările clinice ale LA depind de gradul de dezvoltare la momentul stabilirii diagnosticului și în tabloul clinic deosebit. Sindroamele clinice:

1. Sindromul anemic se caracterizează prin astenie, fatigabilitate, vertij, dispnee la efort fizic palpitații, paliditatea tegumentelor, tahicardie.
2. Sindromul hemoragic: peteșii și echimoze pe piele și mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragii conjunctivale, gastrointestinale, meno- și metroragii, cerebrale, etc.
3. Sindromul de complicații infecțioase: febră, stomatită, otită, tonsilită, bronșită, pneumonie, infecții perianale, abcese, sepsis, etc.
4. Sindromul proliferativ: limfadenopatia, hepatomegalia, splenomegalia, infiltrarea specifică a gingiilor, pielei (leucemide), sistemului nervos central (neuroleucemie), etc.

Diagnosticul de leucemie acută se stabilește în baza anamnezei, manifestărilor clinice și se confirmă în mod obligatoriu morfologic prin examenele de laborator: analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite, puncția măduvei oaselor cu examenul citologic, citochimic și citogenetic al aspiratului medular.

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

Tratamentul

Tratamentul leucemiei acute se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

Luând în considerație concepția clonală de patogenie a hemoblastozelor, ca tratament de elecție a leucemiei acute se consideră chimio- sau/și imunoterapia, urmate de transplant medular alogenic în cazurile refractare.

Scopul principal al tratamentului leucemiei acute este obținerea remisiunii clinico-hematologice complete, preântâmpinarea recidivelor, reabilitarea fizică a bolnavilor și reîncadrarea lor în viața socială.

În LAL se efectuează protocoalele „LAL 2005”, „LAL+Rituximabum”, „LAL 2009”.

În LAM: cicluri de PChT „7+3”, „5+2”, HD-ARA-C sau HAM. La pacienții ≥ 60 ani cicluri cu doze mici de ARA-C.

În LAM M3: cicluri de PChT ca și în LAM+ATRA.

Tratamentul neuroleucemiei.

Transplantul medular alogenic este rațional de efectuat în LA în cazurile refractare.

Tratamentul hemotransfuzional de suport are caracter substitutiv. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau de plachete rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic.

- Tratamentul hemostatic până la stoparea sindromului hemoragic.
- Tratamentul antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ).

Efecte adverse pot fi mielosupresia, boala citostatică, fibroza pulmonară și medulară, deranjament abdominal, hepatita toxică, febra, mialgiile, „sindromul de diferențiere” la M3, boala grefa-contra-gazdei în cazurile de transplant medular alogenic.

Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN LEUCEMIA ACUTĂ LA ADULT		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
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
INTERNAREA		
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
DIAGNOSTICUL		
14	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
15	Efectuarea metodelor pentru determinarea tipului LA	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
19	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9
20	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
21	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9
22	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
TRATAMENTUL		
25	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă = 3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; la domiciliu = 8; necunoscut = 9
26	Evaluarea scorului de risc al LA	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4
27	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; corticosteroizi = 2; chimioterapie = 3; transplant medular = 4; necunoscut = 9
28	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9

32	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; remisiune parțială = 2; ameliorare clinico-hematologică = 3; fără efect = 4; progresare = 5; complicații = 6; necunoscut = 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4
35	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 3. 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 nivelelor de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din metaanaliza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel 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	Corespundere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau 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 4. Componente sanguine și proprietățile acestora

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

	(CEA)	din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 250 ± 50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 300 ± 50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatic (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 ± 50 gr.
2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)		
2.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi anti-eritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente sanguine plasmatic		
3.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența		

grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea ”validat”.		
3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300±50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de 10-20±5gr.

Anexa 5. 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
<i>ABO/Rh/Kell pacient</i>								
0 Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg						
0 Rh negativ Kell negativ/pozitiv	0 Rh neg Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg						
A Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	A Rh poz Kell neg	A Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	0 Rh neg Kell neg	A Rhpoz * Kell neg	0 Rhpoz * Kell neg				
B Rh pozitiv Kell negativ/pozitiv	B Rh poz Kell neg	B Rh neg Kell neg	0 Rh poz Kell neg	0 Rh neg Kell neg				
B Rh negativ	B	0	B	0				

Kell negativ/pozitiv	Rh neg Kell neg	Rh neg Kell neg	Rhpoz * Kell neg	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	
AB0 pacient	1-a	a 2-a
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>AB0/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	ABRh negativ			

	Kell negativ			
<i>Concetratul 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>Concetratul 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. Acute Myelogenous Leukemia, Guidebook: a comprehensive guide to symptoms, treatment, research, and support, 2012, p.51.
2. American Cancer Society. Leukemia- Acute Myeloid (Myelogenous), Guide, 2015, p.170.
3. American Cancer Society. Leukemia- Acute Lymphocytic (Adults), Guide, 2015, p.47.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2012*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2012.
5. Appelbaum FR. Acute myeloid leukemia in adults. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2008:2215-2234.
6. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1; 28(4): 556-61.
7. Corcimaru I. Hematologie, Chișinău, 2007:155-178.
8. Dohner H., Estey E.H., Amadori S. and al. Diagnosticul and management of acute myeloid leukemia in adults > recommendations from an international expert panel, on behalf of the European. *Blood*. 2012, 115:453-474.
9. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010; 116:1165-1176.
10. Gore SD, Gojo I, Sekeres MA, et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20; 28(6):1047-53.
11. Lo-coco F., Avvisati G., Vignetti M and al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-200 trial of the GIMEMA Group. *Blood*, 2010, 116:3171-3179.
12. Marks DI. Treating the “older” adult with acute lymphoblastic leukemia. In: *Hematology*, 2010. American Society of Hematology Education Program Book. 2010:13-20.
13. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment. 2011.

14. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. 2011.
15. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 2002;100:2292-2302.
16. Zuckerman T., Ganyel C., Tallman M.S., Rowe J.M. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia, *Blood*, 2012, 120:1993-2002.
17. Савченко В.Г. Програмное лечение лейкозов, Москва, 2008: стр.484.
18. Arber, Daniel A., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, 127,20: 2391-2405.
19. Swerdlow, Steven H., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, 127, 20: 2375-2390.