



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

**Protocol Clinic Național
(ediția III)**

PCN - 65

Chișinău, 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 22.12.2025, proces verbal nr. 4
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1223 din 26.12.2025 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Leucemia limfocitară cronică”, ediția III**

CUPRINS

PREFAȚĂ	3
A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Leucemia limfocitară cronică	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): C91.1	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Obiectivele protocolului:	4
A.5. Elaborat	4
A.6. Actualizat: 2025	4
A.7. Data următoarei revizuirii: 2030	4
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:	4
A.9. Definițiile folosite în document.....	5
A.10. 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 municipal și republican)	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată	9
C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ	12
C 1.1. Algoritmul diagnostic în leucemia limfocitară cronică	12
C.1.2. Algoritmul de tratament al LLC	13
C.1.3. Algoritmul de tratament al LLC (pacienții cu recăderi sau refractări).	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR.....	15
C.2.1. Clasificarea	15
C.2.2. Profilaxia (primară, secundară)	17
C.2.2.1. Factorii de risc	17
C.2.2.2. Profilaxia	17
C.2.2.1.1. Profilaxia primară	17
C.2.2.1.2. Profilaxia secundară	17
C.2.3. Conduita pacientului cu LLC	17
C.2.3.1. Anamneza	18
C.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)	18
C.2.3.3. Investigațiile paraclinice	18
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial	20
C.2.3.5. Criteriile de spitalizare.....	21
C.2.3.6. Tratamentul.....	21
C.2.3.7. Evoluția și prognosticul	30
C.2.3.8. Supravegherea pacienților	30
C.2.4. Stările de urgență	30
C.2.5. Complicațiile	31

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOLULUI	32
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	32
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	32
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale	33
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată.....	34
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	36
Anexa 1. Ghidul pacientului cu leucemie limfocitară cronică	37
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu	39
leucemia limfatică cronică	39
Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii	40
Anexa 4. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare	42
Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora	43
BIBLIOGRAFIE	47

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistența medicală primară
AMS	Asistența medicală spitalicească
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator
LLC	leucemie limfocitară cronică
AGS	analiza generală a sângelui
MO	măduva osoasă
FISH	hibridizare <i>in situ</i> fluorescentă (<i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
i.v.	intravenos

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune la diagnosticul de leucemia limfatică cronică (acuzele, istoricul dezvoltării simptomelor clinice și evoluția lor, examenul fizic).
2. Investigațiile paraclinice pentru confirmarea diagnosticului.
3. Determinarea formei clinice de leucemie limfatică cronică.
4. Tratamentul maladiei în funcție de stadiul clinic și complicații prezente.
5. Determinarea complicațiilor imune și infecțioase al leucemiei limfatică cronică.
6. Protocolul Clinic Național a fost actualizat. Au fost incluse metodele noi contemporane în diagnosticul și tratamentul pacienților cu leucemia limfatică cronică.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat și actualizat de grupul de lucru, constituit din specialiști al Disciplinei de hematologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

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

A. PARTEA ÎNTRDUCTIVĂ

A.1. Diagnosticul: Leucemia limfocitară cronică

Exemple de diagnostic clinic:

1. Leucemia limfocitară cronică, stadiul A Binet, stadiul I RAI
2. Leucemia limfocitară cronică, stadiul B Binet, stadiul II RAI
3. Leucemia limfocitară cronică, stadiul C Binet, stadiul III RAI
4. Complicațiile imune (anemia hemolitică autoimună și trombocitopenia autoimună) și infecțioase (bacteriene și virale)

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

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistent/ă medical/ă de familie).
- Prestatorii serviciilor de AMSA (centrele consultative raionale, asociațiile medicale teritoriale (medici hematologi, oncologi)
- Prestatorii serviciilor de AMS.
- **Notă:** Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A îmbunătăți diagnosticul pacienților cu LLC.
2. A îmbunătăți 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. Elaborat: 2008

A.6. Actualizat: 2025

A.7. Data următoarei revizuirii: 2030

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

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Larisa Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Robu	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, specialist în managementul sanitar, Departamentul de Hematologie, IMSP Institutul Oncologic
Stela Pînzari	medic hematolog, șeful secției hematologie nr.1, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

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

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

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

A.9. Definițiile folosite în document

Leucemia limfatică cronică (LLC) – reprezintă o boală neoplazică monoclonală, caracterizată prin producerea progresivă în măduva osoasă a unor limfocite incompetente din punct de vedere funcțional, determinând acumularea acestora în sânge, ganglionii limfatici, ficatul și splina.

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

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

A.10. Informație epidemiologică

În structura morbidității globale prin leucemii LLC deține locul doi după leucemiile acute [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13], și locul unu la adulți. La copii LLC nu se atestă. Aproximativ 70% dintre pacienți sunt cu vârsta de 50-70 de ani [7, 8, 9, 10]. Vârsta medie în momentul depistării maladiei este de 55 de ani. LLC mai frecvent se înregistrează la bărbați [7, 8, 9]. Vârsta la majoritatea pacienților și stadiile avansate cresc semnificativ povara globală a bolii [18]. 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) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18]. Morbiditatea de LLC în SUA constituie 1,3-2,2, în Norvegia – 1,2, în Polonia – 1,0, în Japonia – 0,08. În Republica Moldova morbiditatea constituie 1,2 la 100.000 de locuitori [18]. Morbiditatea prin LLC în SUA la persoanele de rasă albă se înregistrează 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, ceea ce denotă că factorii genetici au importanță în dezvoltarea LLC [1, 2, 3, 7, 11]. 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	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Evitarea expunerii la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă sau iradierea solară directă sau de lungă durată (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 4, 6, 7].	Standard/Obligativ (C/D): - Informarea personalului de lucru expus acțiunii factorilor chimici nocivi, iradierii ionizante despre necesitatea protecției. - Informarea rudelor de gradul întâi ale pacienților despre necesitatea controalelor medicale profilactice (<i>caseta 4</i>)
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoc.	Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.
1.3. Screening-ul selectiv	<i>Examenul clinic</i> facilitează depistarea limfadenopatiei și splenomegaliei. <i>AGS</i> permite să evidențiem precoc leucocitoza și limfocitoză.	Standard/Obligativ (C/D): Determinarea în grupurile de risc ale populației a AGS, cu trombocite și cu reticulocite.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LLC	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LLC la persoanele în vârstă 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. <i>AGS</i> permite determinarea leucocitozei cu limfocitoză (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 3, 8, 10, 12, 13].	Standard/Obligativ (C/D): <i>Anamneza</i> (<i>caseta 5</i>). <i>Examenul fizic</i> (<i>casete 7, 8</i>). - Investigațiile paraclinice: ✓ <i>AGS</i> cu trombocite și reticulocite. <i>Diagnosticul diferențial</i> (<i>casete 10, 11</i>).
2.2. Luarea deciziei – consultul medicului specialist și/sau spitalizare		Recomandarea consultului medicului medicul hematolog a tuturor pacienților cu suspiciune la diagnosticul de LLC.

		• Aprecierea necesității de spitalizare (<i>caseta 12</i>).
3. Tratamentul		
Tratamentul medicamentos	Tratamentul se efectuează în funcție de stadiul clinico-evolutiv al LLC după consultul și recomandările medicului hematolog în condițiile de ambulatoriu sau în secțiile specializate de hematologie (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 13].	Standard/Obligatorii (D): Tratamentul se efectuează după consultul și recomandările medicului hematolog (<i>caseta 13</i>).
5. Supravegherea	Se va petrece în colaborare cu medicul hematolog. Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Standard/Obligatoriu (D): Se va realiza în comun cu medicul hematolog o dată în 3 luni.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog – nivel raional și municipal / hematolog – nivel municipal și republican)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Evitarea expunerii la factorii chimici nocivi, iradierea ionizantă excesivă sau iradierea solară directă sau de lungă durată (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 4, 6, 7].	Standard/Obligatoriu (C/D): • Informarea personalului de lucru expus acțiunii factorilor chimici nocivi, iradierii ionizante despre necesitatea protejării. • Informarea rudelor de gradul întâi ale pacienților despre necesitatea controalelor medicale profilactice (<i>caseta 4</i>)
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	Standard/Obligatoriu (D): Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.
1.3. Screening-ul selectiv	Supravegherea persoanelor din grupul de risc permite depistarea precoce a LLC.	Standard/Obligatoriu (D): • Determinarea în grupurile de risc ale

	<i>Examenenele clinic și ultrasonografic</i> ale abdomenului facilitează depistarea precoce a limfadenopatiei și splenomegaliei. <i>AGS</i> permite să evidențiem precoce leucocitoză și limfocitozei.	populației: ✓ AGS cu trombocite și cu reticulocite. ✓ Ultrasonografia abdominală (<i>caseta 5</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LLC	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LLC la persoanele în vârstă 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. <i>AGS</i> permite determinarea leucocitozei cu limfocitoză $> 5,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 4-8]. Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular denotă limfocitoză mai mult de 30%. Examenul histologic al MO indică 4 tipuri de infiltrare cu limfocite tumorale: interstițial, nodular, mixt și difuz (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 8].	Standard/Obligativ (D): • Anamneza (<i>casete 5, 6, 7</i>). • Examenul fizic (<i>caseta 8</i>). • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 9</i>): ✓ AGS cu trombocite și reticulocite. ✓ Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular (pentru hematologi). ✓ Trepanobiopsia MO cu examenul histologic al biopsatului medular (pentru hematologi). ✓ Imunofenotipare cu anticorpi monoclonali (pentru hematologi). ✓ Fosfataza acidă în limfocite (pentru hematologi). • Diagnosticul diferențial (<i>casete 10, 11</i>). Recomandabil: • Investigațiile suplimentare speciale (indicate de hematologi) (<i>caseta 9</i>).
2.2. Luarea deciziei versus consultul medicului specialist și/sau spitalizare		• Recomandarea consultului medicului hematolog. • Consultul altor medici specialiști, la necesitate. • Necesitatea de spitalizare va fi determinată de către hematolog în funcție de stadiul LLC, de prezența complicațiilor și de opțiunile curative existente.
3. Tratamentul		

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) [7, 8, 10, 11, 12, 13].	Standard/Obligatorii (D): Tratamentul se efectuează după consultația medicală și conform recomandărilor hematologului, în condiții de ambulatoriu sau în staționarul specializat de hematologie, ceea ce depinde de faza clinico-evolutivă, forma bolii și de prezența complicațiilor, rezultatelor examinării imunohistochimice și citogenetice (caseta 12).
4. Supravegherea	Se va face în colaborare cu medicul de familie	Standard/Obligatoriu (D): La obținerea remisiunii clinico-hematologice, AGS se va efectua în perioada supravegherii terapiei o dată în 3 luni, în funcție de stabilitatea indicilor hematologici * (caseta 12; tabelul 3).

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

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată		
Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea		Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general (niveluri raional, municipal): 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.
		Criteriile de spitalizare în secțiile hematologice (nivel republican): Cazurile în diferite stadii evolutive de

		LLC, cu complicații hemoragice, infecțioase; cazurile cu fazele B și C (după Clasificarea J. Binet), cu formațiuni tumorale masive sau splenomegalie marcantă, care necesită tratament cu polichimioterapie sau radioterapie sau splenectomie; spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor cadrului legal(<i>caseta 11</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LLC	<i>Anamnesticul</i> permite suspectarea LLC la persoanele în vârstă 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. AGS permite determinarea leucocitozei cu limfocitoză $> 5 \times 10^3/\mu\text{L}$. Puncția MO cu examenul citologic al aspiratului medular indică limfocitoză peste 30%. Imunofenotipare: citometria în flux - markerii necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, CD79, Sig, Ciclina D1; - markerii pentru determinarea prognosticului: CD38, ZAP70. Citogenetica (de preferință FISH) pentru evidențierea del (17p-), del (11q-), + 12, del (13q-), TP53 mutația.	Standard/Obligativ (D): • Anamneza (<i>casete 5, 6, 7</i>). • Examenul fizic (<i>caseta 8</i>). • Investigațiile paraclinice obligatorii (<i>caseta 9</i>). • Diagnosticul diferențial (<i>casete 10, 11</i>). Recomandabil: • Investigațiile suplimentare speciale (indicate de medic hematolog) (<i>caseta 9</i>). • Consultul altor medici specialiști, la necesitate.
3. Tratamentul		
Tratamentul	Tratamentul LLC include: reducerea nivelului de proliferare a celulelor limfoide	Standard/Obligativ (D): • Tratamentul LLC include chimioterapia,

	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) [4, 6, 7, 10, 11, 12, 13].	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 (17p-), del (11q-), TP53 mutației. • 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 deplasmatic și concentrat de plachete (<i>casete 12, 13</i>).
4. Externarea, nivel primar de continuarea tratamentului și de supraveghere	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal) tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor; ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie și pentru hematolog (niveluri raional, municipal).

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Algoritmul diagnostic în leucemia limfocitară cronică

III. Suspectarea LLC

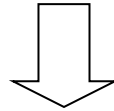
Limfadenopatie periferică, intraabdominală, splenomegalie și hepatomegalie în corelație cu numărul de leucocite – faza manifestărilor clinico-hematologice desfășurate

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.*)

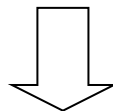
Sindromul hemoragic (*peteșii și echimoze pe piele și pe mucoase, gingivoragii, epistaxis, hemoragie gastrointestinală etc.*)

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



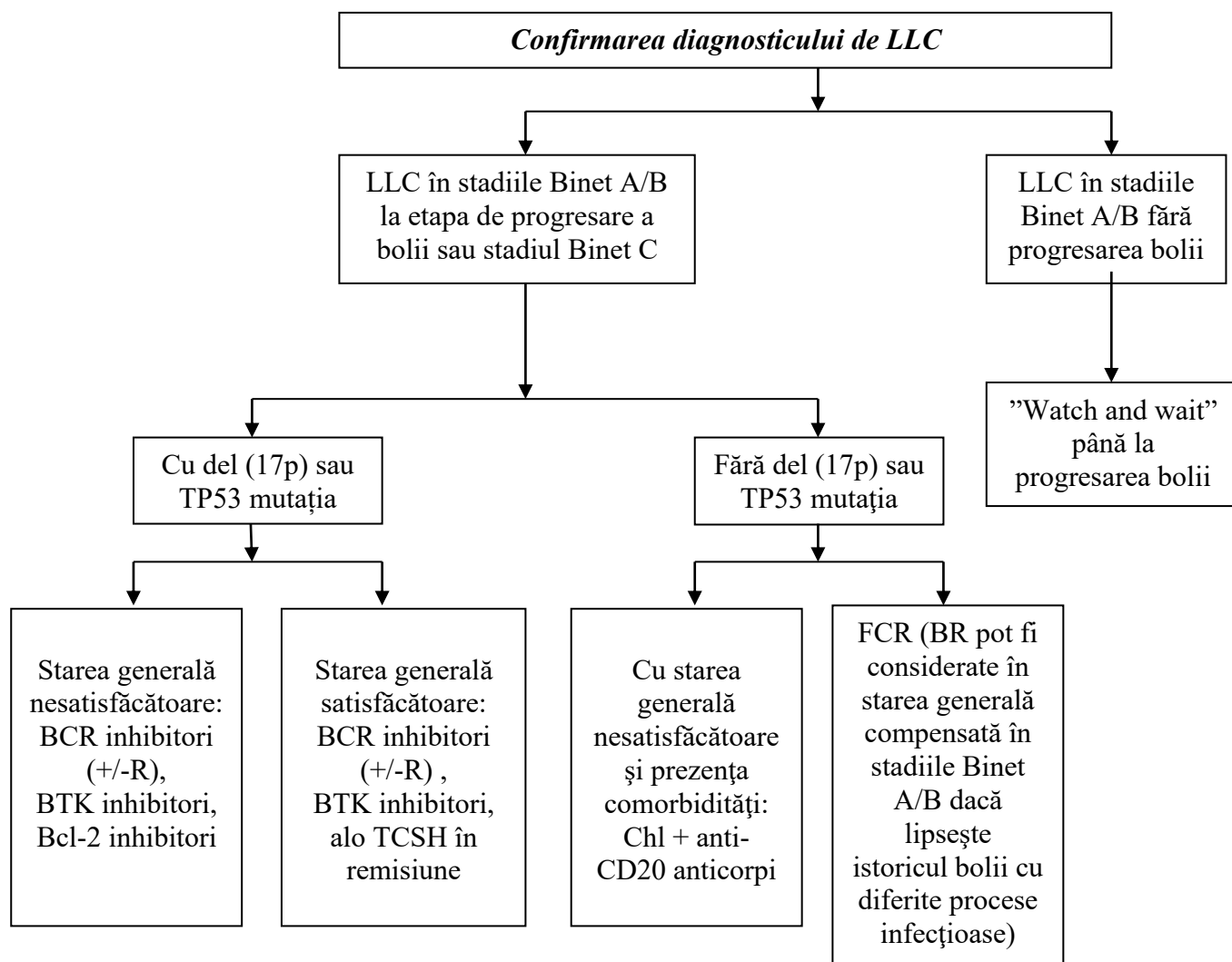
II. Confirmarea LLC

1. AGS cu trombocite și 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: citometrie în flux
 - Markerii necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, CD79, Sig, Ciclina D1.
 - Markerii pentru determinarea prognosticului: CD38, ZAP70.
4. Biopsia osteomedulară și imunohistochimia – în general nu este necesară, dacă se face citometria în flux.
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).



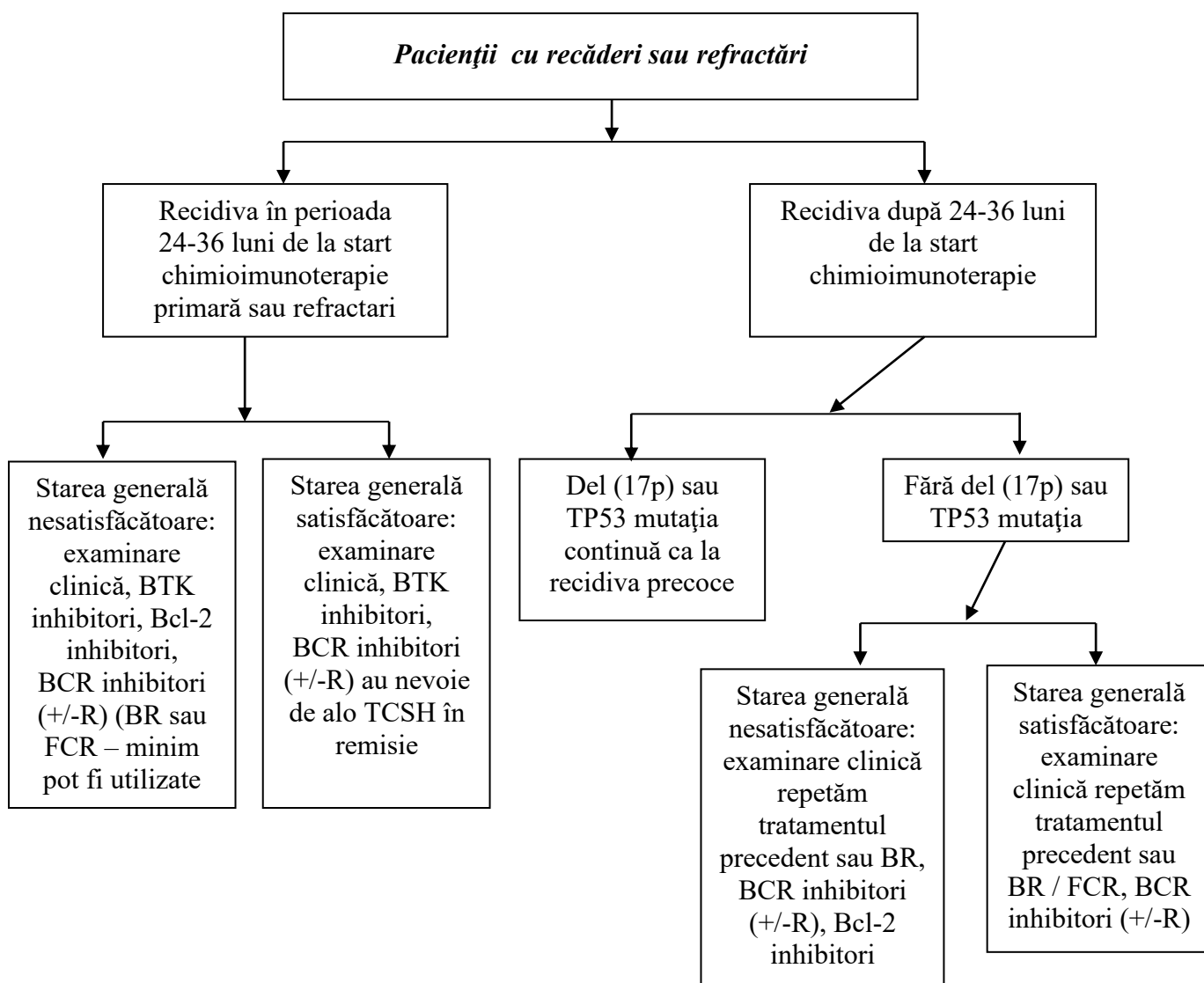
III. Determinarea stadiului clinic a LLC

C.1.2. Algoritmul de tratament al LLC



Notă: TCSH* – transplant de celule stem hematopoietice; BCR – receptor al B-celular; BTK – Bruton tyrosin kinaza; BR – Bendamustinum / Rituximabum; Chl – Chlorambucilum*; FCR – Fludarabinum, Cyclophosphamidum*, Rituximabum; R – Rituximabum.

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



Notă: BCR – receptori a B-celulari; BTK – Bruton tyrosin kinaza; R – Rituximabum; BR – Bendamustinum, Rituximabum; FCR – Fludarabinum, Cyclophosphamidum*, Rituximabum; *TCSH – transplant de celule stem hematopoietice.

* **Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova și nu este recomandat ca tratament de prima linie în LLC. Evaluarea pacientului pentru transplant medular alogen (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazul în care etapele de răspuns la tratament nu sunt realizate și în lipsa comorbidităților. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii ≤ 60 ani, care au un donator rudă gradul I compatibil. Alotransplantul de celule stem hematopoietice de la donatorii neînruțiți compatibili se utilizează cu eficacitate în mod similar.

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

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 SUA (tabelul 1). A doua clasificare a fost publicată în anul 1981 de J. Binet cu coaut. și mai mult se utilizează în Europa (tabelul 2). Această clasificare include trei stadii – A, B și C.

Tabelul 1. 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 axilari (2), ganglionii limfatici inghinali (3), splina (4), ficatul (5).

Tabelul 2. 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 anatomice*	> 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 anatomice	> 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 asocieră cu mărirea ganglionilor limfatici în 1 sau câteva zone și indiferent de mărirea dimensiunii organelor	6,5

Tabelul 3. Criteriile de determinare a bolii simptomatice sau active conform ghidurilor iwCLL [16, 17]

(1)	Evidence of progressive marrow failure as manifested by the development of, or worsening of, anemia and/or thrombocytopenia. Cut-off levels of Hb < 10g/dL or platelet counts of < 100,000/ μ L are generally regarded as indications for treatment. However, it should be pointed out that in some patients platelet counts of < 100,000/ μ L may remain stable over a long period of time; this situation does not automatically require therapeutic intervention.
(2)	Massive (i.e., ≥ 6 cm below the left costal margin) or progressive or symptomatic splenomegaly.
(3)	Massive nodes (i.e., ≥ 10 cm in longest diameter) or progressive or symptomatic lymphadenopathy.
(4)	Progressive lymphocytosis with an increase of $\geq 50\%$ over a 2-month period, or lymphocyte doubling time (LDT) of less than 6 months. LDT can be obtained by linear regression extrapolation of absolute lymphocyte counts (ALC) obtained at intervals of 2 weeks over an observation period of 2–3 months; patients with initial blood lymphocyte counts of < 30,000/ μ L may require a longer observation period to determine the LDT. Factors contributing to lymphocytosis other than CLL (e.g., infections, steroid administration) should be excluded.
(5)	Autoimmune complications including anemia or thrombocytopenia poorly responsive to corticosteroids.
(6)	Symptomatic or functional extranodal involvement (e.g., skin, kidney, lung, spine).
(7)	Disease-related symptoms as defined by any of the following: • Unintentional weight loss $\geq 10\%$ within the previous 6 months. • Significant fatigue (i.e., ECOG PS 2 or worse; cannot work or unable to perform usual activities). • Fevers $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ or 38.0°C for 2 or more weeks without evidence of infection. • Night sweats for ≥ 1 month without evidence of infection.

Tabelul 4. Scorul prognostic CLL-IPI [14].

Categoria CLL-IPI	Supraviețuirea globală la 5 ani	Consecințe potențiale clinice	Puncte
<i>Risc scăzut</i>	93,2%	Nu tratați.	1
<i>Risc intermediar</i>	79,3%	Nu tratați decât dacă boala este cu adevărat simptomatică.	2–3
<i>Risc înalt</i>	63,3%	Tratamentul este indicat, cu excepția cazului în care boala este asimptomatică.	4–6
<i>Risc foarte înalt</i>	23,3%	Dacă trebuie să tratați, nu utilizați chimioterapie, ci mai degrabă vizați terapii țintite sau trialuri clinice.	7–10

- ✓ deleția 17p și/sau mutație TP53 (denumită în mod colectiv disfuncție TP53) – 4p;
- ✓ statusul mutațional al regiunii variabile a lanțului greu de imunoglobulină nonmutat (uIGHV) – 2p;
- ✓ 2-microglobulina serică ($> 3,5$ mg/dl) – 2p;
- ✓ stadiul clinic Rai I–IV – 1p;
- ✓ vârsta (prag: 65 ani) – 1p.

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 nozologică de sine stătătoare)

C.2.2. Profilaxia (primară, secundară)

C.2.2.1. Factorii de risc

Caseta 3. *Factori de risc*

- Expunerea profesională la iradiere ionizantă excesivă, în special în rândul angajaților instituțiilor, întreprinderilor industriale și gospodăriilor agricole.
- Expunerea profesională la agenți chimici nocivi, inclusiv erbicide și pesticide.
- Antecedente familiale de LLC sau alte hemopatii maligne (rude de gradul I).

C.2.2.2. Profilaxia

C.2.2.1.1. *Profilaxia primară*

Caseta 4. *Profilaxia primară*

- Dozimetrie individuală la persoanele expuse iradierii ionizate în cadrul activității profesionale.
- Evitarea expunerii la agenții chimici nocivi.
- Controale medicale periodice la medici de familie a rudelor de gradul întâi ale pacienților cu LLC sau alte hemopatii maligne.

C.2.2.1.2. *Profilaxia secundară*

- Terapie de menținere după obținerea răspunsului clinico-hematologic.

C.2.3. Conduita pacientului cu LLC

Caseta 5. *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 6. *Procedurile de diagnosticare în LLC*

- Anamnestice
- Examenul clinic
- AGS + trombocite + reticulocite
- Puncția MO cu examenele citologice și histologice 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.2.3.1. Anamneza

Caseta 7. 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.2.3.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 8. 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 stâng) 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, ulcerații și cu depuneri, sunetul percutor submat sau mat la percuția plămânilor, diminuarea respirației, ralurile uscate și umede, la auscultarea plămânilor, infiltrația perianală doloară cu hiperemie etc.).

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 9. 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 biopsatului medular
- Imunofenotipare: citometrie în flux, imunofluorescență
 - markeri necesari pentru diagnostic: kappa/lambda, CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, 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 sângelui: ureea, creatinina, bilirubina, transaminazele, amilaza, glicemia în sânge, lactatdehidrogenaza.

- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop.
- Examinarea la HIV/SIDA până la hemotransfuzie, când 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 Coombs direct, aglutinina la rece).
- Citogenetica (de preferință FISH) pentru evidențierea del (17p-), del (11q-), +12, del (13q-), TP53 mutației (examinarea poate fi amânată 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” neevidențiable 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 ambulator sau de staționar, în funcție de starea pacientului.

AGS în majoritatea cazurilor este suficientă pentru confirmarea preliminară a 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 (II-IV, B-C), 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 până 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 până 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, când 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%. În perioada inițială tratamentul specific nu se administrează, însă pacientul se supraveghează, cu investigația analizei sângelui periferic în fiecare lună sau o dată în 2 luni. Tendința de creștere a leucocitozei și a limfocitozei, confirmă diagnosticul de LLC [18]. Pe lângă 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 decât foliculii limfoizi fiziologici). III – Mixt (combinația tipurilor I și II). IV – Difuz (limfocitele formează o pânză 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 târziu IgM și IgG. Studiul imunoelectroforetic al proteinelor în sânge în peste 50% din cazuri demonstrează prezența componentei monoclonale – cel mai des IgM.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 10. Diagnosticul diferențial al LLC de alte procese limfoproliferative

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

Caseta 11. 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 prin citometrie în flux sau imunofluorescență.
- ✓ **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 prin citometrie în flux sau imunofluorescență.

C.2.3.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 12.

Criteriile de spitalizare în secțiile de profil terapeutic general (niveluri raional, municipal):

- Pacienții în starea gravă, care necesită investigații în plan de determinare a genezei limfadenopatiei periferice, a splenomegaliei, leucocitozei, anemiei, trombocitopeniei.
- Pacienții care necesită asistență medicală pentru stoparea sau diminuarea complicațiilor hemoragice, infecțioase etc.
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor ordinului nr.1022 din 30.12.2015

Criteriile de spitalizare a pacienților cu LLC în secțiile hematologice (nivel republican):

- 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 ordinului nr.1022 din 30.12.2015

C.2.3.6. Tratamentul

Stadiul scăzut/intermediar (Stadiul I, II Rai sau A-B Binet)

Atitudinea terapeutică în cazul bolnavilor asimptomatici sau cu afectare minimă constă în monitorizarea bolnavului, cu analize de laborator și examen clinic la interval de 3–12 luni (*watch and wait*), pentru aprecierea progresiei indolente sau rapide (I, A) [3, 4, 14].

Pacienții fără criteriile de inițiere ale tratamentului iwCLL 2018 vor fi monitorizați la 6–12 luni dacă au CLL-IPI *scăzut* sau *intermediar* și la 3–6 luni dacă au CLL-IPI *înalt* sau *foarte înalt*.

Inițierea tratamentului se face în momentul în care există indicații clare de boală activă (I, A) conform recomandărilor iwCLL 2018:

- apariția simptomelor B (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, fatigabilitate extremă);
- complicații datorate creșterii adenopatiilor > 10 cm sau hepato/splenomegaliei > 6 cm sub rebordul costal;
- scăderea nivelului hemoglobinei (Hb) sau trombocitelor în sângele periferic prin infiltrare medulară;
- timpul de dublare a numărului de limfocite < 6 luni sau progresie > 50% în 2 luni (numai la pacienții cu > 30.000 limfocite/ μ l);
- citopenii non-imune sau anemie autoimună și/sau trombocitopenie cu răspuns slab la terapiile convenționale;
- determinare extranodală simptomatică sau funcțională;

Creșterea numărului de limfocite în afara altor criterii de progresie nu reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului. Prezența del 17p / mutației TP53 fără alte condiții de progresie nu reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului.

Stadiul intermediar (II Rai sau B Binet) / avansat (III–IV Rai sau C Binet)

Pacienții cu boală avansată sau intermediară activă sunt propuși pentru inițierea terapiei după efectuarea analizelor recomandate înainte de tratament. Strategia de tratament se elaborează în funcție de tipul de pacient și factorii genetici de risc [3, 4, 14].

Caseta 13. 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 convențională și targetată, 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 > 30,0x10³/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: este orientat în funcție de statusul de fitness al pacientului (fit = fizic activ, fără probleme majore de sănătate, funcție renală normală).

La pacienți cu comorbidități (de exemplu, Cl creatinină sub 70 ml/min) sau vârstnici (> 65 ani) și considerați less-fit, trebuie să fie considerat ca scop creșterea toleranței și eficacității tratamentului. În prezent, se utilizează terapiile targetate, respectiv inhibitori covalenți de brutonkinază (Ibrutinibum, Acalabrutinibum*, Zanubrutinibum), de bcl-2 (Venetoclaxum*) sau de PI3PK (Idelalisibum*) +/- anticorpi monoclonali anti CD20, respectiv Rituximabum sau Obinutuzumabum, atât în prima linie, cât și în recidivă. În prezent sunt utilizate și combinațiile de terapii targetate, inclusiv cu adăugarea de anticorpi monoclonali anti-CD20.

A. medicație continuă:

- Acalabrutinibum* ± Obinutuzumabum (1) până la progresie sau intoleranță;
- Zanubrutinibum* monoterapie (1) până la progresie sau intoleranță;
- Ibrutinibum monoterapie (1) până la progresie sau intoleranță;
- Venetoclaxum* monoterapie la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapie cu inhibitor BTK [V, A] până la progresie sau intoleranță.

B. medicație de durată limitată:

- Venetoclaxum* 12 luni + Obinutuzumabum 6 luni (1);
- Ibrutinibum 15 luni + Venetoclaxum* 12 luni;
- FCR (Fludarabinum+Cyclophosphamidum*+Rituximabum) se consideră terapia chimioimunoterapică standardă (până la 8 cure) cu cea mai mare supraviețuirea globală [I, A] comparativ cu alte combinații cu chimioterapie la pacienții fit fără comorbidități și < 65 ani și status IGHV mutat. Testul Coombs pozitiv înainte de începerea tratamentului este o contraindicație relativă pentru tratamentul cu Fludarabinum.

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- a) Fludarabinum+Cyclophosphamidum*+Rituximabum (FCR) 8 cure;

- b) Fludarabinum+Cyclophosphamidum (FC) 8 cure (în caz de lipsă de Rituximabum);
- c) Bendamustinum+Rituximabum 6 cure (dacă lipsește istoricul cu prezența infecțiilor);
- d) Methylprednisolonum 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:

La pacienți cu deleție 17p sau mutație a p53 se recunoaște rezistența la tratamentul bazat pe chimioterapie, astfel că opțiunea de tratament trebuie să depășească chimiorezistența. În prezent, se utilizează terapiile targetate, respectiv inhibitori covalenți de brutonkinază (Ibrutinibum, Acalabrutinibum, Zanubrutinibum), de bcl-2 (Venetoclaxum*) sau de PI3PK (Idelalisibum*) +/- anticorpi monoclonali anti CD20, respectiv Rituximabum sau Obinutuzumabum, atât în prima linie, cât și în recidivă [V, A], iar la pacienții fit se poate consolida răspunsul prin alo-transplant de celule stem – dacă sunt eligibili [III, B].

A. Medicație continuă:

- Acalabrutinib ± Obinutuzumabum 6 luni până la progresie sau intoleranță;
- Zanubrutinibum* monoterapie până la progresie sau intoleranță;
- Ibrutinibum monoterapie până la progresie sau intoleranță;
- Venetoclax monoterapie până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați

pentru terapia cu inhibitor BTK

• Idelalisibum* + Rituximabum (6 luni), până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru altă terapie dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [V, A].

Tratamentul cu Ibrutinibum sau Idelalisibum* trebuie continuat până la recăderea bolii sau intoleranța preparatului.

B. medicație de durată limitată:

- Venetoclaxum* 12 luni + Obinutuzumabum 6 luni;
- Ibrutinibum 15 luni + Venetoclaxum *12 luni.

Alte regimuri terapeutice recomandate:

- a) Anti-CD52 anticorpii monoclonali Alemtuzumab*;
- b) 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 alo-transplant de celule stem hematopoietice în prezența donatorului HLA-compatibil;
- c) Methylprednisolonum + Rituximabum (R) [2, A]

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) Chlorambucilum* cu/sau fără Rituximabum;
- 2) COP, R-COP;
- 3) Mini-CHOP, R-mini-CHOP;
- 4) Rituximabum;
- 5) Bendamustinum cu/sau fără Rituximabum;
- 6) Chlorambucilum* + Ofatumumabum*;
- 7) Chlorambucilum + Obinutuzumabum;
- 8) Ibrutinibum;
- 9) Idelalisibum* cu/sau fără Rituximabum;
- 10) Lenalidamidum cu/sau fără Rituximabum;
- 11) Methylprednisolonum 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) Obinutuzumabum sau Ofatumumabum* – la pacienții cu recăderi sau refractari la Alemtuzumab*;
 - b) Methylprednisolonum cu/sau fără Rituximabum;
 - c) Bendamustinum;
 - d) R-COP, R-CHOP;
 - e) Cladribinum;
 - f) Lenalidomidum cu Rituximabum;
 - g) Ibrutinibum cu/sau fără Rituximabum – la pacienții cu mutația del (17-);
 - h) Idelalisibum*;
 - i) Venetoclaxum*, sau Venetoclaxum* cu Obinutuzumabum;
 - j) 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) Chlorambucilum*;
- 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*, Azathioprinum.

VI. Tratamentul de suport:

- 1) Transfuzie de concentrat eritrocitar – se indică la pacienții cu hemoglobina < 70-80 g/L în funcție de starea clinică.
- 2) Transfuzie de concentrat de plachete – se indică la pacienții cu trombocite < 10,0 x 10³/μL sau valori mai mari în caz de hemoragii.
La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentelor 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 (până la suprimarea sindromului hemoragic): Etamsylatum 2 picături x 3 ori/zi, Acidum ascorbicum + Rutosidum 2 picături x 3 ori/zi, sol. Etamsylatum 12,5% – 2-4 ml x 2-3 ori/zi fiecare 8-12 ore, sol. Acidum ascorbicum 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) Tratatamentul antibacterian și antimicotic (se indică în scop profilactic sau curativ).
- Neutropenia febrilă, pe fundal de chimio-, imunoterapie, complicații infecțioase, prezintă indicații pentru antibioticoterapie combinată imediată, indiferent de prezența rezultatelor investigațiilor bacteriologice. Combinația sinergistă de start cuprinde aminoglicozide (Amikacinum, Gentamicinum) și glicopeptidele (Vancomycinum 2g/zi) și β -lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum). Eficientă poate fi considerată și combinația cu includerea altor preparate: Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum – 960 mg x 2 ori/zi, peroral, Amoxicillinum – 1,0 x 3 ori/zi, peroral, Ciprofloxacinum – 500 mg x 2 ori/zi, peroral. Însă selectarea definitivă a preparatelor antibacteriene depinde de aspectele de sensibilitate/rezistență microbiologică a microflorii din staționar. Durata tratamentului va depinde de prezența febrei, a gradului leucopeniei, de răspunsul la tratament etc.
 - Se recurge la administrarea intravenoasă precoce a Amphotericinum*, dacă febra persistă sau la suspiciune/confirmare a infecției fungice. Amphotericinum lipozomalum* parenteral poate fi înlocuită cu Fluconazolum, Itraconazolum sau cu Caspofunginum în cazurile de tratament specific îndelungat sau în scopul reducerii nefrotoxicității. Se poate utiliza: Fluconazolum – 150–300 mg/zi, peroral.
 - .
 - 5) De rând cu remediile antimicrobiene, pe larg se folosește Immunoglobulinum humanum normal – câte 6-9 ml intramuscular zilnic, timp de 2-3 săptămâni.
 - 6) Factori de creștere:
 - a) Eritropoetina (EPO) – indicată la pacienții cu hemoglobina < 9,0-11,0 g/dL, simptomatici
 - Epoetinum alfa 40 000 u.i./săpt.
 - Epoetinum beta 30 000 u.i./săpt.
 - Darbopoetinum 500 μ g/3 săpt.
 - b) Filgrastimum – la pacienții cu neutropenie severă (< $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$), febrili – 30 000 u.i./zi subcutan până la neutrofile > $1,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$.

Scheme principale de tratament

1. FC

- Fludarabinum – 25 mg/m², i.v., bolus în 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3
- Cyclophosphamidum – 300 mg/m², i.v., bolus în 50 ml ser fiziologic, înainte de Fludarabinum, zilele 1-3

Varianta cu administrarea orală:

- Fludarabinum – 40 mg/m², per os, zilele 1-5
 - Cyclophosphamidum – 150 mg/m², per os, zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 28 zile, în total 6-8 cicluri.

2. FlyCyD

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

3. FCR

- Fludarabinum – 25 mg/m², i.v., bolus în 10 ml ser fiziologic, zilele 1-3
- Cyclophosphamidum – 300 mg/m², i.v., bolus în 50 ml ser fiziologic, înainte de Fludarabinum, zilele 1-3
- Rituximabum – 375-500 mg/m², i.v., ziua 1 (375 mg/m² la primul ciclu, apoi 500 mg/m² 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

- Allopurinolum – 300 mg/zi, per os (sau 100 mg/zi în cazul insuficienței renale severe), la

primele 2 cicluri (pe parcursul chimioterapiei).

- Profilaxie cu Aciclovirum dacă a avut istoric de zona zoster sau reactivare a virusului Varicelo-Zosterian.
- Profilaxia infecției cu pneumocistis carinii-Clotrimazolum 480 mg de două ori pe zi, pe parcursul tratamentului și încă 8 săptămâni 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 $< 1,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, sau trombocitele $< 75,0 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, se amână cura cu o săptămână.

4. **Chlorambucilum***

- a) Continuă: 2-8 mg/zi;
- b) Întrerupt: 40 mg/m², ziua 1, repetat la 4 săptămâni, sau 10 mg/m², per os zilele 1-7, repetat la 4 săptămâni;
- c) Se poate asocia Prednisolonum – 20-40 mg/m²/zi, 5 zile pe lună, deși nu s-au constatat rezultate semnificativ mai bune cu Chlorambucilum*-Prednisolonum față de Chlorambucilum*.

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

6. **COP**

- Cyclophosphamidum – 750 mg/m², i.v., ziua 1
 - Vincristinum – 2 mg/zi i.v., ziua 1
 - Prednisolonum – 1 mg/kg, per os, zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 6-8 cicluri.

7. **R-COP (Rituximabum-COP)**

- Rituximabum – 375 mg/m², i.v., ziua 1
 - Cyclophosphamidum – 750 mg/m², i.v., ziua 1
 - Vincristinum – 2 mg/zi i.v., ziua 1
 - Prednisolonum – 1 mg/kg, per os, zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, 8 cicluri.

8. **CHOP**

- Cyclophosphamidum – 750 mg/m², i.v., ziua 1
 - Doxorubicinum – 50 mg/m², i.v., ziua 1
 - Vincristinum – 1,4 mg/m² (max. 2 mg), i.v., ziua 1
 - Prednisolonum – 100 mg/zi, per os, zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, în total 6-8 cicluri.

9. **R-CHOP**

- Rituximabum – 375 mg/m², i.v., ziua 1
 - Cyclophosphamidum – 750 mg/m², i.v., ziua 1
 - Doxorubicinum – 50 mg/m², i.v., ziua 1
 - Vincristinum – 1,4 mg/m² (max. 2 mg), i.v., ziua 1
 - Prednisolonum – 100 mg/zi, per os, zilele 1-5
- Ciclurile se repetă la 3 săptămâni, în total 6-8 cicluri.

10. **Cladribinum**

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

11. **Bendamustinum - Rituximabum**

- Bendamustinum – 70 mg/m², i.v. continuă (> 30 min.), zilele 1 și 2
 - Rituximabum – 375 mg/m², i.v. în ziua 0 la primul ciclu, apoi 500 mg/m² la ciclurile următoare.
- Ciclurile se repetă la 28 de zile, în total 6 cicluri.

12. **Obinutuzumabum** – anti-CD20 anticorp monoclonal, se administrează i.v. 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 Obinutuzumabum, 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 i.v. cu glucocorticosteroizi (Prednisolonum 100 mg sau 20 mg Dexamethasonum) finalizată cu cel puțin 1 oră înainte de administrarea perfuziei cu Obinutuzumabum, analgezice/antipiretice (Paracetamolum 1000 mg) și antihistaminice (Diphenhydraminum 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.

13. Ofatumumabum* – anticorp monoclonal poate fi indicată la pacienții cu LLC în asociere cu Chlorambucilum* 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 Paracetamolum 1000 mg;
- administrare pe cale orală sau intravenoasă de Diphenhydraminum 50 mg;
- 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.

14. 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. Ibrutinibum poate fi administrat în asociere cu Rituximabum.

15. Idelalisibum* – din grupul inhibitorii moleculelor mici, blochează căile de semnal al receptorilor B-celulelor („B-cell receptor inhibitor”). Idelalisibum* 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.

16. Venetoclaxum* este BH3-mimetic, se utilizează ca inhibitor al moleculelor mici al Bcl-2 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.)

17. Methylprednisolonum sau HDMP-R

- Methylprednisolonum se administrează în doză 1,0 g/m²/zi 5 zile pe săptămână fiecare 28 zile în funcție de toleranță. Poate fi utilizat în asociere cu Rituximabum.

18. Lenalidomidum – imunomodulator, care intensifică eficacitatea Rituximabum. Utilizarea Lenalidomidum cu Rituximabum are acțiune de țintă la micromediu:

- a) - Lenalidomidum – 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.
 - Allopurinolum – 300 mg, per os, zilnic, 14 zile, care se începe cu 2-3 zile până la administrarea de Lenalidomidum.
- b) - Lenalidomidum 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) - Lenalidomidum – 25 mg/zi, per os, zilele 1-21.
 - Rituximabum – 375 mg/m², în perfuzie, zilele 1, 8 și 15 ciclul 1, ulterior și zilele 1 și 15-a, ciclurile 2-6.

19. Pentostatinum cu Cyclophosphamidum și Rituximabum (PCR)

- a) – Pentostatinum* 2 mg/m², intravenos, ciclurile 1-6,
 - Cyclophosphamidum 600 mg/m², intravenos, ciclurile 1-6,
 - Rituximabum 100 mg/m², intravenos în 1 zi și 375 mg/m², zilele 3 și 5 al ciclului 1, mai departe 375mg/m², în 1 zi ale ciclurilor 2-6,
- În total 6 cicluri fiecare 21 zile.
- Allopurinolum 300 mg/zi, per os, 1-5 zile ale ciclului 1,
 - Clotrimazolum 960 mg 2 ori/zi, 1 an în perioada chimioterapiei,
 - Aciclovirum 800 mg, per os, 1 an în perioada chimioterapiei,
- b) – Pentostatinum* 4 mg/m², intravenos, în 1 zi a ciclurilor 1-6,
 - Cyclophosphamidum 600 mg/m², intravenos, în 1 zi a ciclurilor 1-6,
 - Rituximabum 375 mg/m², intravenos, în 1 zi ale ciclurilor 2-6,
 - Clotrimazolum 960 mg 2 ori/zi intern, 1 an în perioada chimioterapiei,
 - Aciclovirum 800 mg, intern, 1 an în perioada chimioterapiei,
 - Filgrastimum.

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

20. CFAR

- Cyclophosphamidum – 250 mg/m²/zi, intravenos, zilele 3-5,
- Fludarabinum – 25 mg/m²/zi, intravenos, zilele 3-5,
- Alemtuzumab* – 30 mg, intravenos, zilele 1, 3 și 5,
- Rituximabum 375 mg/m², intravenos, ziua 2,

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

- Allopurinolum 300 mg/zi, per os, zilele 1-7 ale ciclului 1,
- Pegfilgrastimum,
- Clotrimazolum 960 mg 2 ori/zi intern, până la 2 luni după chimioterapie,
- Valganciclovirum* până la 2 luni după chimioterapie,

21. FCR-mini

- Fludarabinum – 20 mg/m², per os, zilele 1-3,
- Cyclophosphamidum – 150 mg/m², per os, zilele 1-3,
- Rituximabum – 375-500 mg/m², intravenos, ziua 1 (375 mg/m² la primul ciclu, apoi 500 mg/m² la ciclurile următoare, ziua 1).

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

22. R-FCM

- Fludarabinum – 25 mg/m², în perfuzie, zilele 1-3,
- Cyclophosphamidum – 200 mg/m², în perfuzie, zilele 1-3,
- Mitoxantronum* – 6 mg/m², în perfuzie, ziua 1,
- Rituximabum – 375 mg/m², intravenos, ziua 1

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

23. CMC

- Cladribinum* – 0,12 mg/kg/zi, în perfuzie continuă, zilele 1-3,
 - Mitoxantronum* – 10 mg/m², intravenos, ziua 1,
 - Cyclophosphamidum – 650 mg/m², ziua 1,
- Ciclul se repetă la 29 zile, în total 6 cicluri.

24. R-CD

- Cyclophosphamidum – 750 mg/m², în perfuzie, ziua 1,
- Dexamethasonum – 12 mg/m², intravenos sau per os, zilele 1-7,
- Rituximabum – 375 mg/m², intravenos, ziua 1 la 1 ciclu, apoi 500 mg/m² la ciclurile următoare, în perfuzie continuă în ziua 1 a fiecărui ciclu.

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

25. FBR

- Fludarabinum – 20 mg/m², intravenos, zilele 2-4 (ciclu 1), apoi zilele 1-3 la ciclurile următoare,
- Bendamustinum – 30 mg/m², în perfuzie, zilele 1-3 (după Fludarabinum),
- Rituximabum – 375 mg/m², în ziua 1 în perfuzie, la 1 ciclu, apoi 500 mg/m² 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).

Tabelul 3**Evaluarea răspunsului la tratament**

<i>Criterii</i>	<i>Eficacitatea la tratament</i>		
	<i>Remisiunea completă</i>	<i>Remisiunea parțială</i>	<i>Progresarea</i>
Criteriile, care determină volumul tumorului: Limfadenopatia Hepatomegalia Splenomegalia Limfocite	Lipsește > 1,5 cm Lipsește Lipsește < 4,0·10 ³ /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	> 100,0·10 ³ /μL	> 100,0·10 ³ /μL sau creștere ≥50% de la nivelul inițial	Micșorare ≥ 50% de la nivelul inițial (legat de LLC)
Hemoglobina	> 11,0 g/dL	> 11,0 g/dL sau creștere ≥50% de la nivelul inițial	Micșorare la 2,0 g/dL de la nivelul inițial (legat de LLC)
Neutrofile	1,5·10 ³ /μL	> 1,5·10 ³ /μL sau creștere >50% de la nivelul inițial	

* **Notă:** În prezent alotransplantul de celule stem hematopoietice nu este accesibil în Republica Moldova și nu este recomandat ca tratament de prima linie în LLC. Evaluarea pacientului pentru transplant medular alogen (în special, discuția cu un specialist în transplant, care poate cuprinde inițierea tipizării HLA) este recomandată în cazul în care etapele de răspuns la tratament nu sunt realizate și în lipsa comorbidităților. Opțiunea curativă respectivă trebuie luată în considerare la bolnavii ≤ 60 ani, care au un donator rudă gradul I compatibil. Alotransplantul de celule stem hematopoietice de la donatorii neînruțiți compatibili se utilizează cu eficacitate în mod similar.

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

C.2.3.7. 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 $\uparrow$ 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 $\geq 30\%$, ZAP 70 $\geq 20\%$
 - del (11q-), del (17q-).

C.2.3.8. Supravegherea pacienților

Caseta 14. 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.2.4. Stările de urgență

Caseta 15. 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 de plachete din calcul o doză/10 kg corp, de plasma proaspăt congelată, remediile angioprotectoare (Etamsylatum 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 β -lactamine combinate (Amoxicillinum + Acidum clavulanicum 2 g/zi), precum și a carbapemem (Imipenemum* 2 g/zi, Meropenemum 2-4 g/zi) cu Amikacinum, 15 mg/kg/zi. Concomitent, sunt indispensabile transfuziile de plasma proaspăt congelată, medicația parenterală cu remediile antifungice (Clotrimazolum), Immunoglobulinum humanum normal – câte 6-9 ml, intramuscular, zilnic, timp de 2-3 săptămâni.

C.2.5. Complicațiile

Caseta 16. *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

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: • medicul de familie; • asistenta medicului de familie; • medic în laborator și laborant cu studii medii. Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea AGS • laborator biochimic standard Medicamente pentru prescriere: • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum. ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum. • Preparate antibacteriene: ✓ Clotrimazolum. ✓ Amoxicillinum. ✓ Ciprofloxacinum. • Preparate antifungice: ✓ Nystatinum.
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: • medic internist; • medic chirurg; • medic otorinolaringolog; • medic în laborator clinic și biochimic; • medic imagist; • medic ginecolog; • asistente medicale; • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic. Aparate, utilaj: • fonendoscop; • tonometru; • set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui; • sală pentru investigații radiologice; • aparat pentru ultrasonografie; • laborator clinic standard pentru determinarea AGS; • laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici. Medicamente pentru prescriere: • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum. ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum. ✓ Acidum ascorbicum. • Preparate antibacteriene: ✓ Clotrimazolum. ✓ Amoxicillinum. ✓ Ciprofloxacinum. • Aminoglicozide:

	✓ Gentamicinum. ✓ Amikacinum. - Glucopetide: ✓ Vancomycinum. • Preparate antifungice: ✓ Nystatinum. • Glucocorticoizi: ✓ Dexamethasonum. ✓ Prednisolonum.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de profil general ale spitalelor raionale, municipale	Personal: • medic internist; • medic chirurg; • medic otorinolaringolog; • medic în laborator clinic și biochimic; • medic imagist; • medic ginecolog; • asistente medicale; • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic.
	Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor): • fonendoscop; • tonometru; • set pentru examinarea cavității nazale, ale orofaringelui; • sală pentru investigații radiologice; • sală cu aparat pentru ultrasonografie; • laborator clinic standard pentru realizare de: AGS, coagulogramă; • laborator standard biochimic pentru determinarea indicilor biochimici; • laborator bacteriologic.
	Medicamente: • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum. ✓ Acidum ascorbicum + Rutosidum. ✓ Acidum ascorbicum. • Preparate antifibrinolitice: ✓ Acidum aminocaproicum. • Preparate antibacteriene: ✓ Clotrimazolum. ✓ Amoxicillinum. ✓ Ciprofloxacinum. - Cefalosporine de generațiile a 3–4-a. ✓ Ceftriaxonum. ✓ Cefoperazonum. - Peniciline combinate: ✓ Ampicillinum + Sulbactamum. - Aminoglicozide: ✓ Gentamicinum. ✓ Amikacinum. - Glucopetide: ✓ Vancomycinum. • Preparate antifungice:

În cazurile de

complicații

În cazurile de

	✓ Amphotericinum B*. ✓ Nystatinum. Glucocorticoizi: ✓ Dexamethasonum. ✓ Prednisolonum. • Preparatele sângelui: ✓ Concentrat de plachete. ✓ Plasmă proaspăt congelată. ✓ Concentrat eritrocitar deplasmatizat.	complicații
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească specializată	Personal: • Medici hematologi; • medici în laborator specialiști în hematologie; • medici în laborator specialiști în biochimie; • medici în laborator specialiști în imunologie; • medici în laborator specialiști în microbiologie; • medici chirurg; • medici 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 diagnosticul funcțional.	
	Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor): • acul pentru puncția MO; • acul pentru trepanobiopsia MO; • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • set pentru examinarea cavității nazale, a orofaringelui; • sală cu aparataj pentru investigații radiologice; • sală cu aparat pentru ultrasonografie; • sală cu aparataj endoscopic (fibrogastroduodenoscop); • laborator hematologic echipat cu aparataj pentru imunofenotipare; • coagulometru.	
	Medicamente: • medicație antitumorală: ✓ Chlorambucilum*. ✓ Cyclophosphamidum. ✓ Vincristinum. ✓ Doxorubicinum. ✓ Fludarabinum. ✓ Mitoxantronum*. ✓ Bendamustinum. ✓ Cladribinum*. ✓ Pentostatinum*. • Anticorpi monoclonali: ✓ Rituximabum.	

	✓ Obinutuzumabum. ✓ Ofatumumabum*. • Inhibitori BTK: ✓ Ibrutinibum. • Inhibitori BCR: ✓ Idelalisibum*. • Inhibitori Bcl-2: ✓ Venoteclaxum*. • Imunomodulatori: ✓ Lenalidomidum. • Preparate hemostatice derivate din sânge: ✓ Trombinum ✓ Fibrină (preparat). • Preparate angioprotectoare: ✓ Etamsylatum. ✓ Acidum ascorbicum <i>sau</i> Acidum ascorbicum + Rutosidum. • Preparate antifibrinolitice: ✓ Acidum aminocaproicum. • Preparate antibacteriene: ✓ Clotrimazolum. ✓ Amoxicillinum. ✓ Ciprofloxacinum. - Cefalosporine de generațiile a 3–4-a: ✓ Ceftriaxonum. ✓ Cefoperazonum. - Peniciline combinate: ✓ Amoxicillinum + Acidum clavulanicum. - Glucopeptide: ✓ Vancomycinum. - Carbapeneme: ✓ Imipenemum*. ✓ Meropenemum • Preparate antifungice: ✓ Clotrimazolum. ✓ Caspofunginum. ✓ Itraconazolum. ✓ Amphotericinum B lipozomalum*. ✓ Nystatinum. • Preparate antivirale și antiherpetice: ✓ Valganciclovirum*. • Glucocorticoizi: ✓ Dexamethasonum. ✓ Prednisolonum. ✓ Methylprednisolonum. • Factori de creștere: ✓ Eritropoetinum (Epoetinum). ✓ Epoetinum alfa. ✓ Epoetinum beta. ✓ Darbopoetinum alfa. ✓ Filgrastimum ✓ Pegfilgrastimum.
--	--

	• Preparatele sângelui: ✓ Concentrat eritrocitar. ✓ Plasmă proaspăt congelată. ✓ Concentrat de plachete.
--	---

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului primar al pacienților cu LLC	Ponderea pacienților cu LLC, la care s-a efectuat tratamentul primar.	Numărul de pacienți, la care s-a efectuat tratamentul primar pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu LLC aflați sub supravegherea și tratamentul medicului de familie, pe parcursul ultimului an
2.	Creșterea proporției pacienților cu LLC incluși în tratamentul	Ponderea pacienților cu LLC în perioada manifestărilor clinico-hematologice active, la care s-a efectuat tratamentul	Numărul de pacienți cu LLC în perioada manifestărilor clinico-hematologice active, la care s-a efectuat tratamentul, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LLC aflați la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	Reducerea ratei recidivării la pacienții cu LLC prin aplicarea terapiei de menținere	Ponderea pacienților cu LLC aflați în remisie, la care s-a efectuat tratamentul de menținere	Numărul de pacienți cu LLC aflați în remisie, la care s-a efectuat tratamentul de menținere pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LLC aflați 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 limfatică cronică în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu leucemie limfatică 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 limfatică cronică în Serviciul de Sănătate. Ghidul ne oferă prezentarea în detalii a maladiei, 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 limfatică cronică.
- ✓ opțiunile curative în tratamentul leucemiei limfatică cronică.
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu leucemie limfatică 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 limfatică cronică și care este tratamentul care vi se recomandă.

Leucemia limfatică cronică

Leucemia limfatică 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 vârstă de 50-70 de ani. Vârsta medie, în momentul depistării maladiei, este de 55 de ani. Leucemia limfatică 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 limfatică 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 limfatică cronică

Leucemia limfatică 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 limfatică 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 biopsatului medular, imunofenotipare cu anticorpi monoclonali, citogenetice (examinarea citogenetică poate fi amânată 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 limfatică cronică 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 limfatică 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 limfatică cronică, pacienții au o supraviețuire similară cu cea a populației de control și nu trebuie tratați, deoarece boala poate rămâne în acest stadiu câțiva 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 asocieri 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 Chlorambucilum*, timp de 3-4 săptămâni, Chlorambucilum* cu Prednisolonum, Cyclophosphamidum, polichimioterapia COP (Cyclophosphamidum, Vincristinum, Prednisolonum), CHOP (Cyclophosphamidum, Adriablastinum, Vincristinum, Prednisolonum), Fludarabini phosphas sau Fludarabini phosphas + Cyclophosphamidum; radioterapia, splenectomia etc. În ultimii ani se utilizează tratamentul cu: Cladribinum, Pentostatinum*, Rituximabum, Alemtuzumab*, Lenalidomidum.

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 (Etamsylatum, Acidum ascorbicum + Rutosidum, Etamsylatum), antifibrinolitice (Acidum aminocaproicum 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 grefa-contra-gazdei, în cazurile de alo-transplant de celule stem hematopoietice.

Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu leucemia limfatică cronică

1. Considerăm necesară aprovizionarea bolnavilor de leucemie limfatică cronică cu medicația citoreductivă (Chlorambucilum*, Vincristinum, Cyclophosphamidum, Fludarabini phosphas, Adriablastinum, Cladribinum, Pentostatinum*, Lenalidamidum, Bendamustin, Ibrutinibum, Idelalisibum*, Obinutuzumabum, Ofatumumabum*, Venoteclaxum*, Mitoxantronum*, Rituximabum și Alemtuzumab*, componenți sangvini (concentrat de eritrocite deplasmatizate, concentrat trombocitar, plasma proaspăt congelată).
2. Considerăm necesară implimentarea alo-transplantului de celule stem hematopoietice, fiind obțiune curativă de elecție la pacienții sub 65 de ani, refractari la chimio- și imunoterapie.

Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

	Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN leucemia limfocitară cronică		
	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	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9	
4	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2	
5	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2	
	INTERNAREA		
6	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	
7	Numărul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6 ;	
8	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9	
9	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9	
10	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3	
11	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	DIAGNOSTICUL		
12	Stadiul LLC a pacientei/lui la internare	St.I = 1; St.II = 2; St. III = 3; St. IV = 4; necunoscut = 9	
13	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului, tipului LLC	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
14	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului LLC	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
15	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
16	Consultul altor medici specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
17	Investigații indicate de către alți medici specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
18	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening selectiv = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9	
19	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	

20	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9	
21	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
22	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
23	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	TRATAMENTUL		
24	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă = 3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; la domiciliu = 8; necunoscut = 9	
25	Evaluarea scorului de risc al LLC	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4	
26	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; chimioterapie = 2; imunoterapie = 3; radioterapie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9	
27	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
28	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
29	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
30	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
31	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; remisiune parțială = 2; fără efect = 3; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9	
32	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
33	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4	
34	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;	
35	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9	
		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 nivelelor de dovezi/de evidențe

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

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

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

Anexa 5. Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrat eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca $2,5 - 3,0 \times 10^9$ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280 ± 50 gr.
1.2.2	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 $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 250 ± 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 antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete doza standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică includ 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentrat de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentrat de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de

		până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente sanguine plasmatică		
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 plasmatică normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300 ± 50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 6. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine**A) Componente eritrocitare**

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

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

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

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze Immunoglobulinum humanum noanti Rhesus.

B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

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

C) Componente plachetare

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

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

BIBLIOGRAFIE

1. Burger J.A., Sivina M., Kim E., et al. Randomized trial of Ibrutinib VS Ibrutinib plus Rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019; 133:1011-1019.
2. Chronic Lymphocytic Leukemia. Clinical Practice Guideline. LYHE-007, 2014.
3. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. NCC Guidelines. Version 1, 2026. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
4. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E. et.al. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann. Oncol.* 2021. 32 (1):23-33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
5. Foucar K., Fileini B., Catovschi D., Stein H. Hairy cell leukemia. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.). World Health Organisation Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC 2008:188-189.
6. Gologan R. Leucemia limfocitară cronică: particularități de diagnostic și tratament. *Viața Medicală*. 2017; 47: 4-28.
7. Greer J.P., Glader B., Arber D.A., Means R.T., List A.F., Appelbaum F.R., Dispenzieri A., Fehniger T.A. (eds.). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 14th ed. 2019.
8. Lymphomas. ESMO Pocket Guidelines, 2015: 94-105.
9. Quest G.R., Johnston J.B. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. *Best Pract. Clin. Haematol* 2015.
10. Robak T., Matutes E., Catovsky D. et.al. Hairy Cell leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann. Oncol.*, 2015, 26(5): 78-84.
11. Troussard X., Cornet E. Hairy cell leukemia. 2018: Update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am. J. Haematol.* 2017; 92:1382-1390.
12. Coriu D. Ursuleac I. Sindroame limfoproliferative cronice. *Hematologia clinică în practica medicală*. EDITURA MEDICALĂ, București, 2021. P 287.
13. Shadman M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA*. 2023; 329 (11): 918-932. doi: 10.1001/jama.2023.1946.
14. Societatea Română de Hematologie. Ghid de diagnostic și tratament în leucemia limfocitară cronică / limfomul cu celulă mică. https://www.srh.org.ro/wp-content/uploads/2025/10/Brosura-12_Ghid-de-diagnostic-si-tratament-in-leucemia-limfocitara-cronica_BT.pdf
15. Musteață V. Clinical features, diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia (methodical guidelines for students). Chisinau: CEP Medicina, 2021, 36 p.
16. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. “iwCLL Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment, and Supportive Management of CLL”. *Blood*. 2018; 131: 2745-2760.
17. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *American Journal of Hematology*. 2025; 100:450–480. <https://doi.org/10.1002/ajh.27546>
18. Musteață V. Epidemiological Landscape of Hematological Malignancies: Global Trends and Health Estimations. In: Rafik Karaman. *Current Progress in Medicine and Medical Research*. Vol. 1. BP International, 2023, pp. 149-168. ISBN 978-81-19315-87-1. https://www.researchgate.net/publication/373363541_Current_Progress_in_Medicine