



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

Limfoamele non-Hodgkin la adult

Protocol clinic național

PCN - 64

Chișinău, 2019

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr. 1285 din 11.11.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Limfoamele non-Hodgkin la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Maria Robu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	USMF „Nicolae Testemițanu”
Sanda Buruiană	USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Tomacinschi	USMF „Nicolae Testemițanu”
Nina Bogdanscaia	IMSP Institutul Oncologic
Piotr Tuzlucov	IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți oficiali:

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

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul: Limfomul non-Hodgkin	4
<i>Exemple de diagnostic clinic: Limfom non-Hodgkin, folicular tipul citologic II cu afectarea ganglionilor limfatici cervicali pe stânga, stadiul I A</i>	<i>4</i>
A.2. Codul bolii (CIM 10): C83	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Scopurile protocolului:	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data actualizării: 2018.....	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. 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 rațional și municipal/hematolog - republican).....	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	8
C.1. ALGORITMI DE CONDUCERE	10
C.1.1. Algoritm diagnostic în Limfomul non-Hodgkin	10
C.1.2. Algoritm de tratament al Limfomului non-Hodgkin.....	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	12
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți	13
C.2.3. Profilaxia.....	13
C.2.4. Conduita pacientului cu Limfom non-Hodgkin.....	13
C.2.4.1. Anamneza	14
Caseta 4. Aspecte ce trebuie examinate la suspjecția LNH	14
C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)	15
Caseta 5. Datele fizice în LNH	15
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice	16
Caseta 6. Investigațiile în LNH.....	16
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	17
Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LNH cu alte limfadenopatii	17
Caseta 8. Momente cheie în diagnosticul diferențial	18
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	18
Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților de LNH	18
C.2.4.6. Tratamentul LNH.....	18
Caseta 10. Principiile de tratament	18
C.2.4.7. Evoluția și prognosticul.....	23
C.2.4.8. Supravegherea pacienților.....	24
Caseta 12. Supravegherea pacienților de LNH	24
C.2.5. Stările de urgență.....	24
C.2.6. Complicațiile.....	24
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	25
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	25
D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	25
D.4. Instituția de asistență medicală specializată spitalicească:	25
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	27
ANEXE.....	28
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Limfom non-Hodgkin.....	28
Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii	29
Anexa 3. CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE.....	31
Anexa 4. Componente sanguine și proprietățile acestora.....	33
Anexa 5. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine	35
BIBLIOGRAFIA.....	36

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

LNH	Limfoamele non-Hodgkin
PChT	Polichimioterapie
RT	Radioterapie
G-CSF	Factorul stimulator al coloniilor granulocitare (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
ORL	Otorinolaringolog
SNC	Sistemul nervos central
USG	Ultrasonografie
FGDS	Fibrogastroduodenoscopia
FEGS	Fibroepifaringoscopia
PCN	Protocol clinic național
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
CT	Tomografie computerizată
PET/CT	Tomografie computerizată cu emisie de pozitroni

PREFAȚĂ

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

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Limfomul non-Hodgkin

Exemple de diagnostic clinic: Limfom non-Hodgkin, folicular tipul citologic II cu afectarea ganglionilor limfatici cervicali pe stânga, stadiul I A

A.2. Codul bolii (CIM 10): C83

A.3. Utilizatorii:

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

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

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea LNH
2. A spori depistarea precoce a pacienților de LNH
3. A spori calitatea tratamentului LNH
4. A majora numărul de remisiuni complete și de lungă durată cu prelungirea supraviețuirii la pacienții de LNH

A.5. Data elaborării protocolului: 2009



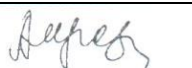

A.6. Data actualizării: 2019

A.7. Data următoarei revizuirii 2024

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

Numele	Funcția deținută
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Larisa Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Sanda Buruiană	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Victor Tomacinschi	asistent universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Nina Bogdansaia	Cercetător științific principal, laborator științific imunogenetic și morfologia tumorilor, IMSP Institutul Oncologic
Piotr Tuzlucov	Șef laborator Oncologie Radiologică, IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

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

A.8. Definițiile folosite în document

Limfoamele non-Hodgkin sunt tumori maligne, care se dezvoltă din celulele hemopoietice situate extramedular.

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

A.9. Informație epidemiologică

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) prezintă una din cele mai frecvente forme de hemoblastoze (2, 3, 7). În ultimii ani nivelul morbidității LNH are tendință spre creștere considerabilă în toată lumea (1,9). Fiind monoclonale după originea sa, aceste tumori diferă mult prin morfologia celulară, evoluția clinică și sensibilitatea diversă la tratament. LNH afectează persoanele de orice vârstă, inclusiv și copiii (1, 2, 7). Morbiditatea LNH crește cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele de vârstă de peste 60 ani (3, 4, 7). Indicele morbidității a LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populație (9). Tratamentul pacienților de LNH diagnosticați în stadiile locale supuși tratamentului asigură supraviețuirea de 5 ani la 75-77% (2, 4, 7, 9). De aceea este necesar de diagnosticat pacienții cu LNH în stadiile locale.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LNH profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [4, 5, 6].	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în LNH nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu se efectuează	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundară nu se efectuează.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LNH	Anamneza permite suspectarea LNH la persoanele cu prezența unui singur ganglion limfatic în creștere sau câtorva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând) sau prezența unei formațiuni tumorale în orice organ sau țesut(Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 4, 7].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 4</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 5</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 6</i>) ✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții suspecți la LNH se trimit la consultația hematologului.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LNH se efectuează de către hematolog sau conform recomandărilor hematologului.	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul LNH conform recomandărilor hematologului.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sîngelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an (<i>caseta 12</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog - nivel raional și municipal/hematolog - republican)		
Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LNH profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [4, 5, 6].	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în LNH nu se efectuează
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu este elaborată.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în LNH nu se efectuează
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LNH	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> permite suspectarea LNH la persoanele cu prezența măririi unui singur ganglion limfatic în creștere sau câtorva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând), sau prezența unei formațiuni tumorale în orice organ sau țesut. Puncția ganglionului limfatic mărit sau formațiunii tumorale permite confirmarea citologică a LNH (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 3, 7, 8, 9]. • Biopsia ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale permite confirmarea histologică și imunohistochimică a LNH și variantei morfologice (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 6, 9, 14]. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Anamneza</i> (caseta 4) • Examenul fizic (caseta 5) • Investigațiile paraclinice (caseta 6) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite ✓ Puncția ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale ✓ Biopsia ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale ✓ Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a LNH (caseta 6) • Diagnosticul diferențial (casetele 7,8)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultației specialistului hematolog pacienților cu LNH. Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Consultația altor specialiști în dependență de necesitate • Aprecierea necesității spitalizării (caseta 9)
3. Tratamentul		

3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LNH se efectuează în funcție de stadiul maladiei, variantei morfologice și prevede obținerea remisiunilor complete de lungă durată sau prelungirea duratei vieții pacienților de LNH (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 4, 7, 9,10,11,12,13].	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul pacienților cu LNH se efectuează în staționarul hematologic. La nivel raional și municipal conform recomandărilor hematologului. (caseta 10)
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsurile)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul corect conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți cu remisiuni complete de lungă durată (Grad A, Nivei Ia și Ib) [2, 4, 9,10,11,12,13].	Criterii de spitalizare în secții profil terapeutic general (raional, municipal): <ul style="list-style-type: none"> Pacienții cu LNH la recomandarea hematologului. Secții hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu LNH Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor ordinului nr.1022 din 30.12.2015 (caseta 9)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LNH	Puncția ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale. Biopsia ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale. În cazurile de mărire a ganglionilor limfatici mediastinali – toracotomia sau mediastinotomia. La pacienții cu mărirea izolată a ganglionilor limfatici intraabdominali – laparatomia afectarea primară a nazofaringelui – fibroepifaringoscopia, stomacului – fibrogastroduodenoscopia, etc. cu cercetarea	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 4) Examenul fizic (caseta 5) Investigațiile paraclinice (caseta 6) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru confirmarea LH ✓ Pentru determinarea stadiului clinic al LH Diagnosticul diferențial (casetele 7, 8)

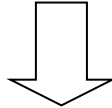
	morfologica, imunohistochimica, citogenetica, moleculara (Grad A, Nivel Ia și Ib) [2, 5, 6, 7, 9, 10, 11].	
		Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Investigații recomandate (<i>caseta 6</i>) • Consultația altor specialiști, la necesitate
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LNH se efectuează în funcție de stadiul maladiei, variantei morfologice și prevede obținerea remisiunilor complete de lungă durată cu prelungirea vieții calitative a pacienților de LNH (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • În stadiile locale (I-II) 3 cicluri de PChT+RT la focarul primar + 3 cicluri de PChT • În stadiile III-IV 6-12 cicluri de PChT cu iradiere ulterioară a focarelor reziduale (<i>caseta 10</i>)
4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diagnosticul exact detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritm diagnostic în Limfomul non-Hodgkin

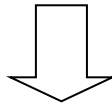
I. Suspectarea LNH

Prezența unui ganglion limfatic în creștere sau câtorva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând), sau a unei formațiuni tumorale în orice organ sau țesut



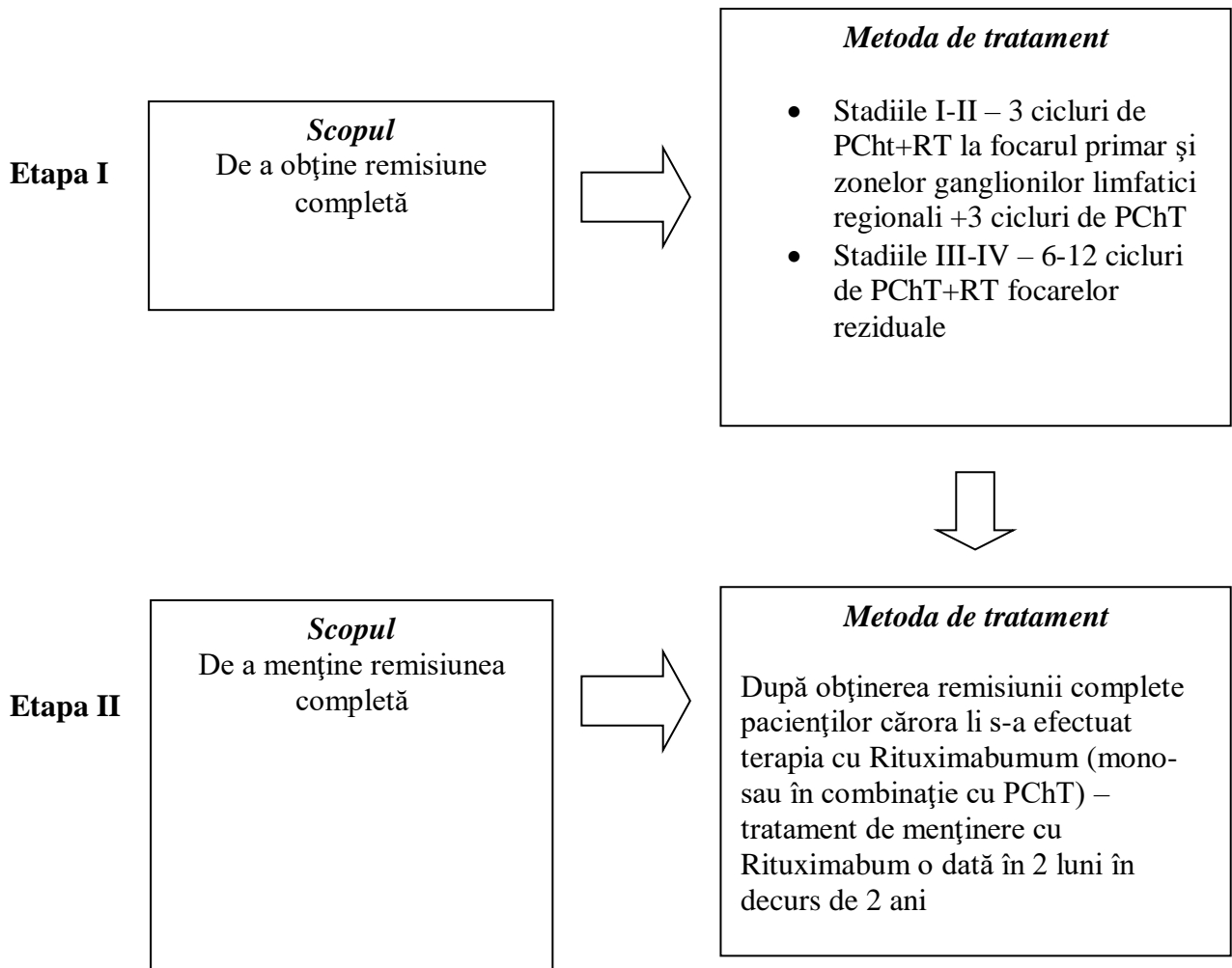
II. Confirmarea LNH

1. Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite (*fără modificări specifice – când nu este afectată măduva osoasă. În cazurile de afectare a măduvei osoase în LNH agresive în hemogramă pot fi celule blastice, în variantele indolente-prolimfocite, limfocite*)
2. Puncția ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale (*confirmare citologică*)
3. Biopsia ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale (*confirmarea histologică, imunohistochimică a LNH și a variantei morfologice*)
4. Trepanobiopsia măduvei oaselor
5. Puncția măduvei oaselor
6. Imunohistochimie
7. Cercetare citogenetică și moleculară



III. Determinarea gradului de răspândire a LNH (stadiul clinic), a prezenței semnelor de intoxicare generală și semnelor biologice

C.1.2. Algoritm de tratament al Limfomului non-Hodgkin



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea tumorilor țesutului limfoid (OMS, 2016)

Tumorile mature B-celulare (periferice)

Leucemia limfocitară cronică / limfom limfocitic cu celulă mică
Leucemie prolimfocitară B-celulară
Limfom splenic cu celula B din zona marginală
Leucemie cu celule păroase (trihice)
Limfom / leucemie splenică, neclasicabilă.
Limfom limfoplasmocitar
Boala lanțurilor grele
Mielom plasmocitar
Plasmocitom solitar al oaselor
Plasmocitom extraosos
Limfom extranodal cu celula B din zona marginală tip MALT
Limfom nodal din zona marginală
Limfom pediatric nodal din zona marginală
Limfom folicular
Tipul pediatric al limfomului folicular
Limfomul din celulele zonei mantalei
Limfomul B-celular difuz din celule mari (DLBCL), MOS.
Limfom T-celular bogat în celule B mari
Limfom DLBCL al sistemului nervos central
DLBCL primar al pielei
EBV pozitiv a persoanelor în vârstă
DLBCL asociat cu inflamație cronică
Granulomatos limfoid
Limfom mediastinal din celule B mari
Limfom intravascular din celule B mari
ALK limfom pozitiv din celule B mari
Limfom plasmoblastic
Limfom din celule B mari dezvoltat în HHVB asociat multicentric
Boala Castleman
Limfom primar al seroaselor
Limfomul Burkitt
Limfom B-celular neclasificabil cu semne intermediare dintre limfomul difuz din B-celule mari și limfomul Burkitt
Limfom B-celular neclasificabil cu semne intermediare dintre limfomul din B celule mari și limfomul classic Hodgkin
Unități nozologice provizorii

Tumori ale precursorului limfocitului B

Leucemie acută B limfoblastică / limfom limfoblastic cu B-precursor
Leucemie B limfoblastică cu anomalii genetice recurente
Neoplasme T-celulare și NK celule mature
Leucemie prolimfocitară din T-celule
Limfom limfocitar cu celulă mare T granulară
Patologie cronică limfoproliferativă a NK cellule
Leucemie agresivă din NK celule
Patologie limfoproliferativă T-celulară la copii
Sistemică EBV pozitivă

Leucemie / limfom T-celulară la adult
 Limfom asemănător cu hidrona după vaccinare
 Limfom extraganglionar, tip nasal, cu cellule T/NK
 Limfom T-celular asociat cu enteropatie
 Limfom hepatosplenic T-celular
 Limfom tip paniculit subcutanat cu celula T
 Mycosis fungoides / Sindromul Sezary
 Patologie limfoproliferativă T-celulară CD 30 pozitivă cu afectarea primară a pielii
 papulosis lymphomatoid
 Limfom primar cutanat anaplazic cu celulă mare T
 Limfom T-celular primar cutanat gama-delta
 Limfom primar cutanat CD-8 pozitiv agresiv epidermotrofic citotoxic
 Limfom T-celular primar cutanat CD 4 celulă mică / medie
 Limfom din T-celule, periferic
 Limfom angioimunoblastic T-celular
 Limfom anaplastic din celule mari (ALCL), ALK positive
 Limfom anaplastic din celule mari, ALK negative
 Unități nozologice provizorii

Clasificarea clinică internațională (1971, Ann-Arbor (SUA))

- Stadiul I – Afectarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unui singur organ extralimfatic (IE)
- Stadiul II – Afectarea a două sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II) sau afectarea unui organ extralimfatic și a unei sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmei (IIE)
- Stadiul III – Afectarea a două sau a mai multor regiuni ganglionare pe ambele părți ale diafragmei (III), care poate fi însoțită de afectarea localizată a unui organ extralimfatic (IIIE) sau de afectarea splinei (IIIS) ori a ambelor (IIISE)
- Stadiul IV – Afectarea difuză sau diseminată a unui ori a mai multor organe extralimfatice sau țesuturi cu afectarea ganglionilor limfatici

Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală în A (fără simptome de intoxicare generală) și B (cu simptome de intoxicare generală): febră mai înaltă de 38°C, transpirație nocturnă pronunțată, pierdere ponderală de 10% și mai mult în ultimele 6 luni – este suficientă prezența unuia din aceste semne).

C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți

C.2.3. Profilaxia

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

C.2.4. Conduita pacientului cu Limfom non-Hodgkin

Caseta 2. Obiectivele procedurilor de diagnostic în LNH

- Depistarea prezenței formațiunii tumorale
- Aprecierea dinamicii evoluției procesului patologic
- Constatarea consecutivității apariției ganglionilor limfatici în zona tumorală primară
- Cercetarea morfologică a formațiunii tumorale

Caseta 3. Procedurile de diagnostic în LNH

- Anamnestice
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția formațiunii tumorale cu cercetarea citologică
- Biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea histologică, imunohistochimică, citogenetică, biologia

moleculară a tumorei

- Investigarea în plan de determinare a gradului de răspândire a LNH
- Puncția măduvei oaselor
- Trepanobiopsia măduvei oaselor

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Aspecte ce trebuie examinate la suspecția LNH

- Depistarea zonei tumorale
- Determinarea dinamicii evoluției tumorale
- Concretizarea consecutivității apariției ganglionilor limfatici măriți în zona primară (apariția lor pe rând)

C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 5. Datele fizice în LNH

- Manifestările clinice ale LNH depind de localizarea inițială a focarului tumoral și gradul de răspândire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic) și varianta morfologică
- La copii se dezvoltă numai LNH agresive, preponderent varianta limfoblastică. La adulți predomină variantele agresive, însă cu vârsta are loc o creștere a frecvenței LNH indolente, atingând la vârsta de peste 60 de ani aproximativ aceeași frecvență
- Focarul primar al tumorii poate să se dezvolte în orice organ, care conține țesut limfatic
- La adulți cel mai frecvent LNH primar afectează ganglionii limfatici (52-55%). În aceste cazuri mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici și apariția lor consecutivă în zona primară prezintă un simptom important al LNH
- La adulți predomină afectarea ganglionilor limfatici periferici (33-35%) după care urmează cei retroperitoniali și abdominali (7-8%), rar LNH se dezvoltă în ganglionii limfatici mediastinali (2,5-5,7%)
- Mărirea ganglionilor limfatici mediastinali poate provoca tuse, de obicei, uscată, dispnee și poate conduce la sindromul de compresie a venei cava superioară. Aceste simptome servesc ca motiv pentru examinarea radiologică, care depistează afectarea ganglionilor limfatici mediastinali. În LNH cu debutul în ganglionii limfatici mediastinali predomină variantele agresive
- Ganglionii limfatici retroperitoniali pot concrește rădăcinile nervilor spinali și măduva spinală cu dureri în regiunea respectivă, pareză sau paraplegie. De asemenea predomină LNH agresive
- Frecvent LNH primar se dezvoltă extranodal (42-45%). Cele mai frecvente localizări extranodale ale LNH sunt inelul limfatic Waldeyer (19-20%), tractul gastrointestinal (17-19%) după care urmează splina (4-6%). În alte organe și țesuturi (pielea, oasele, țesuturi moi, pleura, țesutul pulmonar, glanda mamară, ovarul, corpul uterului, prostata, orbita, sistemul nervos central etc.) primar LNH se dezvoltă rar (de la 0,8 până la 3-4%)
- Dintre diferite compartimente ale inelului limfatic Waldeyer la adulți predomină afectarea amigdalelor palatine (37-66%), mai rar amigdala nazofaringiană (20-31%) și foarte rar amigdala linguală (2,9-3,7%)
- În LNH cu afectarea inelului limfatic Waldeyer variantele agresive se întâlnesc aproximativ cu aceeași frecvență ca și LNH indolente
- Diferă și frecvența afectării diferitor compartimente ale tractului gastrointestinal. Frecvent la adulți este afectat stomacul (70-75%), mai rar intestinul subțire (11,8%) și colonul (8,8%). Foarte rar are loc afectarea primară a esofagului, duodenului, ficatului. În LNH digestive predomină LNH agresive
- Frecvența afectării primare a splinei crește odată cu vârsta, atingând maximum la vârsta de peste 60 de ani și preponderent se dezvoltă LNH indolente
- La copii LNH frecvent debutează extranodal (53-55%)
- Focarul primar predomină în cavitatea abdominală (55,7%) din contul afectării ganglionilor limfatici intraabdominali (30,2%) și a tractului gastrointestinal (25,5%)
- În cazurile de LNH digestive primitive la copii are loc debutul în intestin, preponderent regiunea ileocecală (77,7%). După datele noastre n-a fost nici un caz de dezvoltare a LNH în stomac, care frecvent se întâlnește la adulți
- Altă localizare frecventă întâlnită la copii este inelul limfatic Waldeyer (17%), preponderent amigdala nazofaringiană, spre deosebire de adulți la care predomină afectarea primară a amigdalelor palatine
- În ganglionii limfatici periferici LNH la copii se dezvoltă în 11,3% cazuri și ca și la adulți are loc apariția consecutivă (pe rând) a ganglionilor limfatici și mărirea lor în dimensiuni în zona primară
- Procesul tumoral în ganglionii limfatici mediastinali, în alte organe debutează rar, atât la adulți, cât și la copii
- Tabloul clinic al LNH cu dezvoltarea extranodală (la adulți și la copii) este analogic manifestărilor clinice ale unei tumori maligne a organului respectiv

- La etapele de generalizare a LNH procesul tumoral poate afecta orice organ și orice țesut. Frecvent au loc metastaze în măduva osoasă
- Afectarea măduvei oaselor și leucemizarea la adulți mai frecvent se înregistrează la bolnavii de LNH indolente (55-62%) și mai rar la LNH agresive (21,6-25%), preponderent în cazurile de localizare primară a LNH în splină, ganglionii limfatici mediastinali, periferici și inelul limfatic Waldeyer. Este necesar de menționat că în cazul LNH mediastinale frecvent au loc determinările în SNC
- La copii afectarea măduvei osoase frecvent are loc în cazurile de LNH mediastinali (80%), inelul limfatic Waldeyer și anume amigdala nazofaringiană (63,6%) și ganglionii limfatici periferici (50%)
- Spre deosebire de adulți, la copii frecvent au loc metastaze în sistemul nervos central indiferent de localizarea focarului primar al LNH, însă frecvența lor este mai mare în cazurile de LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici mediastinali (60%) și intraabdominali (50%)
- Se observă o corelație dintre ritmul de generalizare a maladiei și varianta morfologică. Mărirea rapidă a dimensiunilor ganglionilor limfatici și ritmul înalt de generalizare are loc în cazurile de LNH agresive
- Pe măsura generalizării procesului tumoral în organism apar simptomele de intoxicație generală – febră, pierdere ponderală, transpirație care sunt mai frecvente la pacienții cu LNH agresive
- Prezența unei formațiuni tumorale, dimensiunile căreia sunt în creștere, consecutivitatea apariției (apariția pe rând) a ganglionilor limfatici în zona primară denotă despre un proces specific inclusiv LNH

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 6. Investigațiile în LNH

Investigații pentru confirmarea LNH (investigații obligatorii)

- Analiza generală a sângelui periferic cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale cu cercetare citologică
- Biopsia ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale cu cercetarea histologică (pentru biopsie trebuie de înlăturat ganglionul limfatic de durată cea mai mare, deoarece în ganglionii limfatici cu termen mic de afectare poate să nu fie formată structura morfologică tipică a maladiei)
- În cazurile de afectare izolată a ganglionilor limfatici mediastinali ori intraabdominali- intervenție chirurgicală (toracotomia, mediastinoscopia, laparatomia explorativă) a stomacului – FGDS, nazofaringelui – FEGS cu cercetare histologică a tumorii
- Imunohistochimie
- Imunofenotipare prin flow-citometrie (în cazurile de leucemizare)
- Careotip, FISH, analiza moleculară

Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a LH (stadiul clinic) (investigații obligatorii)

- Examenul ultrasonografic la toate grupurile de ganglioni limfatici periferici și cavității abdominale
- Radiografia cutiei toracice în două proiecții cu tomografia mediastinului
- Tomografia computerizată și RMN a organelor cutiei toracice, abdomen, pelvis, a encefalului, oaselor
- PET/CT – pentru determinarea extinderii bolii și evaluarea post-tratament
- Puncția măduvei oaselor
- Trepanobiopsia măduvei oaselor
- Puncție lombară cu examen citologic a lichidului cefalorahidian
- Scintigrafia oaselor (la necesitate)
- Radiografia oaselor la apariția durerilor în oase
- Fibroepifaringoscopia, fibrogastroduodenoscopia
- Fibrocolonoscopia, laparoscopia – după necesitate

- α_2 – globulinele, fibrinogenul, haptoglobina, celuloplasmina
- Consultația ORL (nazofaringele, amigdalele palatine)
- Consultația ginecologului (pentru femei)
- Cercetarea lichidului cefalorahidian la necesitate

Investigații recomandabile

- Investigarea Heliobakter Pylori în limfoamele gastrice
- Electrocardiografia și ecocardiografia
- Analiza generală a urinei
- Ureea, creatinina, glucoza în sânge
- Bilirubina, aminotransferazele, lactadehidrogenaza, proteina generală
- Coagulograma
- Determinarea ionilor de K, Na, Ca
- HIV
- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop
- Markerii hepatitelor virale

USG și hormonii glandei tiroide până la tratament și post-tratament

Analiza generală a sângelui în cazurile fără afectarea măduvei osoase, fără modificări specifice. Importanță practică are creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, care caracterizează activitatea procesului tumoral. Complicarea LNH cu anemie hemolitică autoimună simptomatică are ca urmare micșorarea conținutului hemoglobinei și a numărului de eritrocite, apariția reticulocitozei. Modificări în analiza sângelui apar la pacienții cu afectarea măduvei osoase și leucimizare. În cazurile de LNH agresive în hemogramă apar celule blastice, în LNH indolente-prolimfocite și limfocite.

Puncția sternală ne confirmă afectarea măduvei osoase prin prezența celulelor caracteristice pentru varianta morfologică depistată la bolnav.

Trepanobiopsia depistează focare de afectare a măduvei osoase. Diagnosticul de LNH se consideră confirmat numai după investigarea morfologică, imunohistochimică a formațiunii tumorale.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LNH cu alte limfadenopatii

- Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici
- Limfomul Hodgkin
- Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici
- Leucemia limfocitară cronică

Caseta 8. Momente cheie în diagnosticul diferențial

- **Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici**

- ✓ Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici prezintă cea mai frecventă formă de limfadenopatii benigne. Ele pot avea un caracter de reacție regională a ganglionilor limfatici în caz de existență a unui focar de infecție în regiunea pielii, tunicilor mucoase, amigdalelor, dinților, infecții virale respiratorii acute, etc.
- ✓ Spre deosebire de LNH sau alte limfadenopatii specifice în cazurile de hiperplazie reactivă lipsește consecutivitatea de afectare a ganglionilor limfatici, ei se măresc concomitent într-o zonă sau în mai multe zone anatomice. Zona de afectare primară lipsește. Ulterior dimensiunile ganglionilor limfatici măriți se micșorează.

- **Limfomul Hodgkin**

- ✓ În limfomul Hodgkin de asemenea este caracteristică consecutivitatea afectării ganglionilor limfatici în focarul primar, însă este prezentă și consecutivitatea extinderii procesului tumoral în alte zone de ganglioni limfatici. În 98% din cazuri focarul primar al limfomului Hodgkin se dezvoltă în ganglionii limfatici și rar debutează extralimfatic. Diagnosticul definitiv este posibil numai pe baza examinării citologice și histologice a formațiunii tumorale.

- **Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici**

- ✓ Metastazele cancerului în ganglionii limfatici, de obicei, se asociază cu manifestări clinice de afectare a organului în care s-a dezvoltat cancerul. Proprietățile fizice ale ganglionilor limfatici de metastaze nu permit de a stabili diagnosticul. Sunt necesare puncția și biopsia ganglionului limfatic.

- **Leucemia limfocitară cronică**

- ✓ În cazurile de leucemizare a LNH indolente diagnosticul diferențial se efectuează cu leucemia limfocitară cronică
- ✓ La pacienții cu leucemie limfocitară cronică lipsește focarul primar tumoral, din care procesul se răspândește în alte zone anatomice. Se observă un paralelism dintre dimensiunile ganglionilor limfatici, ale ficatului, splinei și numărul de leucocite. Procentul limfocitelor în hemogramă corespunde celui din măduva oaselor. Limfocitele sunt mici cu cromatina nucleului condensată, citoplasma foarte îngustă. Se observă umbre ale limfocitelor distruse numite umbrele nucleare (umbre Gumprecht).

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților de LNH

- Toți pacienții cu LNH
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor legislației în vigoare

C.2.4.6. Tratamentul LNH

Caseta 10. Principiile de tratament

- Tactica tratamentului LNH trebuie să fie individualizată și este în funcție de: stadiul clinic, varianta morfologică a maladei, localizarea primară a procesului tumoral. Atitudinea terapeutică poate varia de la o simplă urmărire clinică până la tratament agresiv, inclusiv transplantul de celule stem.

Tratamentul LNH indolente

- În stadiile I și II se utilizează tratament chimioterapeutic, care include 3 cicluri de polichimioterapie cu radioterapie ulterioară locoregională în doza 36-40 Gy și încă 3 cicluri de polichimioterapie
- Schemele utilizate în tratamentul LNH indolente în stadiile locale sunt: R-COP, R-CVLP,

R-LVPP, R-CHOP. Acest tratament asigură supraviețuirea de 5 ani fără recidive la 63-82% din bolnavi. În unele cazuri se poate de efectuat doar RT locală

- În stadiile III și IV ale LNH indolente se recomandă tratamentul inițial chimioterapeutic mai puțin intensiv decât în LNH agresive. În cazurile de evoluție clinică indolentă la persoanele de vârstă peste 65 de ani și la cele cu patologii concomitente cardiovasculare, diabet zaharat, etc. se recomandă monochimioterapia cu Clorambucilum sau Cyclophosphamidum sau Vincristinum*. Clorambucilul se utilizează câte 10 mg zilnic până la doza sumară de 400 mg. Cyclophosphamidum se indică câte 200mg zilnic sau câte 400 mg peste o zi intravenos până la doza sumară de 6-8 g. Vincristinum* câte 2 mg odată în săptămână intravenos în decurs de 4 săptămâni. În unele cazuri se poate de combinat Clorambucilum câte 10 mg de 2-3 ori în săptămână cu Vinblastinum câte 10 mg odată în săptămână sau Vincristinum* câte 2 mg i.v. o dată în săptămână în decurs de 4 săptămâni. Acest tratament se poate de repetat peste fiecare 4-6 săptămâni. În cazurile de complicații autoimune la tratamentul chimioterapeutic de asociat Prednisolonum 1 mg/kg/zi.
- Pacienților cu formațiuni tumorale masive se recomandă PChT după schemele R-COP, R-LVPP, R-CVLP. În unele cazuri cu semne clinice nefavorabile – PChT R-CHOP.
- În total se administrează 6-10-12 cicluri de PChT după una din aceste scheme dacă ele sunt însoțite de eficacitate.
- În tratamentul LNH indolente în stadiile generalizate se utilizează și RT. În stadiul III se efectuează RT la toate grupurile de ganglioni limfatici care au fost afectați în doza câte 36-40 Gy. În stadiul IV RT se aplică la grupurile reziduale de ganglioni limfatici.
- În tratamentul stadiilor generalizate ale LNH indolente se utilizează Fludarabinum în calitate de monochimioterapie (25 mg/m² i.v. în perfuzie de 30 min în decurs de 5 zile la fiecare 28 zile sau în combinație cu alte chimioteraputice (vezi tabelul). În total se efectuează 6-10-12 cicluri.
- În tratamentul LNH indolente se aplică anticorpi monoclonali care au în țintă clasterii de diferențiere caracteristici pentru LNH de tip B provocând astfel inducerea directă a apoptozei celulelor neoplazice. Un remediu cu anticorpi monoclonali anti-CD 20 este preparatul Rituximabum care se utilizează ca monoterapie: Rituximabum – 375 mg/m² i.v. perf., sau Rituximabum prima introducere i.v. perf., ulterior s.c. – 1400-1600 mg odată/săptămână în decurs de 4 săptămâni, sau în asociere cu schemele de PChT utilizate, ulterior tratament de menținere câte 375 mg/m² i.v. perf., sau s.c. – 1400-1600 mg odată la 2 luni în decurs de 2 ani.

Tratamentul LNH agresive

- În stadiul I și II se utilizează tratamentul chimioradioterapeutic: 3 cicluri de PChT+RT la zonele afectate și ganglionilor regionali în doza 40-45 Gy + 3 cicluri de PChT. În calitate de tratament chimioterapeutic se recomandă schema R-CHOP considerată ca „standardul de aur” în tratamentul acestor limfoame.
- În cazurile refractare și de recăderi precoce schema CHOP poate fi înlocuită prin Schemele: CAMP, CHOEP, CAP, BACOP, COP, etc. (vezi tabelul).
- În tratamentul LNH agresive se aplică anticorpi monoclonali anti-CD20 ca Rituximabum i.v., perf. sau Rituximabum prima introducere i.v., perf. ulterior s.c.– 1400-1600 mg în combinație cu PChT CHOP (schema R-CHOP) – 6-10-12 cicluri, ulterior tratament de menținere cu Rituximabum 375mg/m² i.v., perf. sau s.c.– 1400-1600 mg odată în 2 luni în decurs de 2 ani.
- PChT în doze mari necesită anumite condiții de tratament de susținere cu includerea factorilor de creștere pentru stimularea hemopoiezei (G-CSF).
- Are importanță și localizarea focarului tumoral. În cazurile de afectare a oaselor independent de varianta morfologică la focarul de distrucție se aplică RT în doza 45-50 Gy.
- Atât în stadiile locale cât și în cele generalizate ale LNH cu afectarea tractului gastrointestinal este rațional de efectuat rezecția sectorului afectat cu tratamentul ulterior chimio-radioterapeutic după principiile generale. În cazurile de afectare primară a splinei se recomandă splenectomia cu tratament chimioradioterapeutic după principiile generale de tratament al LNH conform variantei

morfologice.

- În cazurile de afectare a pielii în stadiul I se poate efectua RT – 30-40 Gy. În stadiile generalizate: prospidin 100 mg/zi, i.m. sau i.v. la un ciclu 3-6 g sau metotrexat de la 25 până la 75 mg în săptămână care se poate combina cu α -interferon sau α -interferon monoterapie în doze 3 000 000-10 000 000 UI zilnic sau de 3 ori în săptămână.
- În perioada de leucemizare a LNH agresive tratamentul se efectuează după principiile tratamentului leucemiilor acute. Afectarea sistemului nervos central necesită tratament analogic celui care se aplică în cazurile de neuroleucemie (introducerea intratecală a trei preparate: metotrexat 12,5 mg/m², Cytarabinum 30 mg/m², Dexamethasonum 4 mg de 2 ori în săptămână, până la normalizarea lichidului cefalorahidian după care încă 3 introduceri intratecale).
- În cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici mediastinali la pacienții cu vârsta până la 50 de ani în tratament se includ măsurile de profilaxie a afectării sistemului nervos central cu introducerea intratecală a celor trei preparate (Metotrexatum 12,5 mg/m², Cytarabinum 30 mg/m², Dexamethasonum 4 mg) paralel cu ciclul de PChT efectuat.
- În cazurile refractare și de recidive repetate se utilizează scheme intensive de PChT (chimioterapia de salvare) cu autotransplant medular sau celule stem hemopoietice.
- În ultimii ani pentru LNH din celulele zonei de manta refractare sau în recădere se utilizează: Temsirolinus-Torisel câte 175 mg i.v. perf., 30-60 min, odată în săptămână primele 3 săptămâni, apoi 75 mg odată în săptămână un termen îndelungat.
- Ibrutinib 420-560 mg, p.o.
- Atunci când este posibil, pacienților trebuie să li se ofere varianta de a participa în studii clinice.
- La toate ciclurile de PChT se vor folosi antiemetice:
 1. Metoclopramidum 10 mg i.v. + Dexamethasonum 4 mg i.v.
 2. Ondansetronum 8 mg i.v. + Dexamethasonum 4 mg i.v.
 Aceste preparate se vor repeta după necesitate.
- Când doza de Cyclophosphamidum va depăși 1 g de folosit uroprotector Mesna* 600 mg i.v.
- Pentru profilaxia sindromului tumor-lysis la fiecare ciclu de PChT se va administra: Allopurinolum 600 mg/zi per os + în primele 2-3 zile infuzii de sol. Natrii chloridum 0,9% în volum de 3l.
- În toate cazurile de tratament cu Prednisolonum, se va administra Kalii chloridum câte 1,0 de 3 ori în zi și în calitate de H₂-histaminoblocant Ranitidinum câte 150 mg de 2 ori în zi.
- La prezența anemiei (Hb < 9,0 g/dL) – concentrat eritocitar, trombocitopeniei (tr. solitare și sindromul hemoragic) – concentrat de plachete. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritocitar sau de plachete rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr.4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr.5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

Schemele principale de PChT utilizate în tratamentul LNH

Schema și durata ciclului, periodicitatea	Denumirea preparatului	Doza și metoda de administrare	Zilele de administrare
R-COP 5 zile, 21-28 zile	Rituximabum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c.	0 sau 1
	Cyclophosphamidum	400 mg/m ² i.v.	1-5
	Vincristinum*	1,4 mg/m ² i.v.	1
	Prednisolonum	60 mg/m ² p.o.	1-5
R-LVPP	Rituximabum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c.	0 sau 1

14 zile, 14 zile	Clorambucil Vinblastinum* Procarbazină Prednisolonum	6 mg/m ² p.o. 6 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o.	În fiecare zi 1,8 În fiecare zi În fiecare zi
R-CVLP 14 zile, 14 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Vinblastinum* Clorambucilum Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 600 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o.	0 sau 1 1,8 1,8 Peste o zi În fiecare zi
Fludarabin/Ciclofosfamida 3 zile, 29 zile	Fludarabină Cyclophosphamidum	25 mg/m ² i.v. 250 mg/m ² i.v.	1-3 1-3
FCR 3 zile	Rituximabum Fludarabinum Cyclophosphamidum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 25 mg/m ² i.v., perf. 250 mg/m ² i.v.	1 1-3 1-3
R-FND 5 zile, 29 zile	Rituximabum Fludarabină Novantron Dexamethasonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 25 mg/m ² i.v., perf. 10 mg/m ² i.v. 25 mg i/v, perf.	0 sau 1 1-3 1 1-5
R-FCM 3 zile, 29 zile	Rituximabum Fludarabin Mitoxantron Cyclophosphamidum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 25 mg/m ² i.v., perf. 10 mg/m ² i.v. 150 mg/m ² , i.v., perf.	0 sau 1 1-3 1 1-3
RB 2 zile, 22 zile	Rituximabum Bendamustin	375 mg/m ² i.v., perf. 90 mg/m ² i.v., perf.	1 1,2
R-mini CHOP 5 zile, 22 zile	Rituximabum Doxorubicinum Cyclophosphamidum Vincristinum* Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 25 mg/m ² i.v., perf. 400 mg/m ² , i.v., perf. 1 mg, i.v. 40 mg/m ² , p.o.	0 sau 1 1 1 1 1-5
R- CEEP 10 zile, 29 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Etoposidum Procarbazină Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 600 mg/m ² , i.v., perf. 70 mg/m ² , i.v. 60 mg/m ² , p.o. 40 mg/m ² , p.o.	0 sau 1 1,8 1-3 1-10 1-5
R-CHOP 5 zile, 21-28 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Doxorubicinum Vincristinum* Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 750 mg/m ² i.v., perf. 50 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. 60 mg/m ² p.o.	0 sau 1 1 1 1 1-5
R-CHOEP 5 zile, 28 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Doxorubicinum Vincristinum* Etoposidum Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 750 mg/m ² i.v. 50 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² i.v. 60 mg/m ² p.o.	0 sau 1 1 1 1 1-3 1-5
COAP 5 zile, 21 zile	Cyclophosphamidum Cytarabinum Vincristinum* Prednisolonum	40 mg/m ² i.v. 50 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. 1 mg/kg p.o.	1 2-5 1 1-5
CAP	Cyclophosphamidum	400 mg/m ² i.v.	1

5 zile, 21 zile	Doxorubicinum Prednisolonum	50 mg/m ² i.v. 60 mg/m ² p.o.	1 1-5
BACOP 5 zile, 21-28 zile	Bleomicină Doxorubicinum Cyclophosphamidum Vincristinum* Prednisolonum	10 mg/m ² i.v. 50 mg/m ² i.v. 750 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. 60 mg/m ² p.o.	1,5 1 1 1 1-5
CAMP 14 zile, 28 zile	Cyclophosphamidum Metotrexatum Mercaptopurinum Prednisolonum	200 mg/m ² i.v. sau i.m. 20 mg/m ² p.o. 60 mg/m ² p.o. 40 mg/ m ² p.o.	peste o zi 1,5,9,13 1-14 1-14
VAMP 14 zile, 28 zile	Vincristinum* Metotrexatum Mercaptopurinum Prednisolonum	1,4 mg/m ² i.v. 20 mg/m ² p.o. 60 mg/m ² p.o. 40 mg/ m ² p.o.	1,8 1,5,9,13 1-14 1-14
R-CHOP 5 zile, 21 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Doxorubicinum Vincristinum* Prednisolonum	375 mg/m ² i.v. sau s.c. 750 mg/m ² i.v. 50 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² p.o. 60 mg/m ² i.v.	1 1 1 1 1-3
R-CEOP 5 zile, 22 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Etoposidum Vincristinum* Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 750 mg/m ² i.v., perf. 75 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. (sumar nu mai mult de 2mg) 40 mg/m ² p.o.	0 sau 1 1 1 1 1-5
R-CNOP 5 zile, 22 zile	Rituximabum Cyclophosphamidum Mitoxantronum Vincristinum* Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 750 mg/m ² i.v., perf. 10 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. (sumar nu mai mult de 2mg) 40 mg/m ² p.o.	0 sau 1 1 1 1 1-5
R-BAC 4 zile, 29 zile	Rituximabum Bendamustinum Cytarabinum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 70 mg/m ² i.v., perf. 800 mg/m ² i.v., perf.	1 2,3 2,3,4
VBR 22 zile, 29 zile	Rituximabum Bortezomibum Bendamustinum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 1,6 mg/m ² i.v., perf. 90 mg/m ² i.v., perf.	1,8,15,22 și ziua 1 a fiecărui ciclu 1,8,15,22 1,2
GDP 8 zile	Cisplatinum Gemcitabinum Dexamethasonum	100 mg/m ² i.v., perf. 1000 mg/m ² i.v., perf. 40 mg/m ² p.o.	1 1,8 1-4
BAEM 5 zile	Lomustinum* Cytarabinum Etoposidum Prednisolonum	100 mg/m ² p.o. 100 mg/m ² i.v., perf. 100 mg/m ² i.v., perf. 40 mg/m ² p.o.	1 1-5 (2 ori în zi) 3-5 1-5
PEPC Preparatele se	Prednisolonum Cyclophosphamidum	20 mg, p.o. 50 mg, p.o.	

administrează zilnic sau 5 zile în săptămână sau peste o zi până la scăderea leucocitelor $<3,0 \times 10^9/l$	Etoposidum Procarbazine	50 mg, p.o. 50 mg, p.o.	
Mini BEAM 6 zile	Carmustinum* Etoposidum Cytarabinum Melphalan*	60 mg/m ² i.v., perf. 75 mg/m ² i.v., perf. 100 mg/m ² i.v., perf. 30 mg/m ² i.v.	1 2-5 2-5 (2 ori în zi) 6
DA-R-EPOCH 5 zile	Rituximabum Etoposidum Doxorubicinum Vincristinum* Cyclophosphamidum Prednisolonum	375 mg/m ² i.v., perf. sau s.c. 50 mg/m ² i.v. 10 mg/m ² i.v. 0,4 mg/m ² i.v. 750 mg/m ² i.v. 60 mg/m ² p.o.	0 1-4 (infuzia neîntreruptă 96 ore) 1-4 (infuzia neîntreruptă 96 ore) 1-4 (infuzia neîntreruptă 96 ore) 5 1-5 (2 ori în zi)

C.2.4.7. Evoluția și prognosticul

Caseta 11. Evoluția și prognosticul

- Evoluția LNH este severă cu generalizare ganglionară, interesare de organe vitale, apariție de insuficiențe parinchimatoase și sfârșit letal.
Factorii de agravare a prognosticului ce trebuie luați în considerație la diagnostic sunt
 - √ Forma histologică (gradul de malignitate)
 - √ Vârsta: etatea de peste 60 ani agravând prognosticul
 - √ Dimensiunile tumorii: formațiuni cu diametre peste 7-10cm au o evoluție mai severă
 - √ Creșterea LDH
- Tratamentele moderne au adus îmbunătățiri remarcabile în evoluția și prognosticul acestor afecțiuni
- Formele morfologice indolente deși cu generalizare relativ rapide au o evoluție și supraviețuire mai îndelungată
- Formele morfologice agresive au prognostic sever. Însă în cazurile diagnosticate în stadiile locale (I-II) se pot obține prin tratament remisiuni de lungă durată, echivalente cu vindecări
- În stadiile avansate (III-IV) aplicarea tratamentelor moderne a mărit substanțial procentul de remisiuni complete, cu prelungirea supraviețuirilor
- Un alt factor de agravare a prognosticului în LNH îl prezintă complicațiile autoimune, în special anemia hemolitică autoimună, uneori și trombocitopenie autoimună
- Factori de prognostic sever sunt de asemenea afectarea măduvei oaselor și determinările în SNC
- Infecțiile legate de scăderea imunității corelată de boală sau de tratamentele specifice reprezentând factori de agravare supraadăugați

C.2.4.8. Supravegherea pacienților

Caseta 12. Supravegherea pacienților de LNH

- Pacienții de LNH după finisarea tratamentului se află la supravegherea hematologului
- În primii 2 ani pacienții trebuie să se prezinte la hematolog peste fiecare 3 luni, în următorii 3 ani peste fiecare 6 luni, iar după 5 ani – o dată în an.
- La fiecare prezentare la consultație la hematolog în condiții de ambulator se efectuează analiza generală a sîngelui, USG organelor cavității abdominale. Radiografia cutiei toracice cu tomografia mediastinului primii 2 ani se efectuează la fiecare 6 luni, ulterior – o dată în an.

C.2.5. Stările de urgență

Caseta 13. Stările de urgență în LNH

- Sindromul de compresie a venei cava superioară

C.2.6. Complicațiile

Caseta 14. Complicațiile

- Infecții bacteriene
- Complicații autoimune (anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună)

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
<p>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oncologi • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți specialiști (la necesitate) <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
<p>D.4. Instituția de asistență medicală specializată spitalicească:</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici hematologi • medici de laborator specialiști în hematologie • medici de laborator în biochimie • medici imagiști • medici endoscopiști • medici ginecologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional • medici chirurghi gastrologi, chirurgie toracală, oncologie generală • medici ORL • specialiști morfologi (histologi, citologi) <hr/> <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acul pentru puncție sternală • acul pentru puncție lombară • acul pentru puncție pleurală • acul pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf

	<ul style="list-style-type: none"> • ultrasonograf • cabinet radiologic • cabinet endoscopic • laborator hematologic • laborator morfologic (histologic și citologic) • aparate pentru iradiere la distanță cu Co⁶⁰
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cyclophosphamidum ✓ Vincristinum* ✓ Vinblastinum* ✓ Procarbazine ✓ Clorambucilum ✓ Doxorubicinum ✓ Bleomicinum ✓ Mercaptopurinum ✓ Fludarabinum ✓ Metotrexatum ✓ Cytarabinum ✓ Etoposidum ✓ Rituximabum ✓ Prospidinum ✓ Mitoxantronum ✓ Bendamustinum ✓ Bortezomibum ✓ Cisplatinum ✓ Gemcitabinum ✓ Lomustinum* ✓ Carmustinum* ✓ Ibrutinibum ✓ Temsirolimus* ✓ α-interferon ✓ Factorul stimulator al coloniilor granulocitare (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>) (G-CSF) ✓ Prednisolonum ✓ Dexamethasonum ✓ Metoclopramidum ✓ Ondansetronum ✓ Allopurinolum ✓ Sol. Clorură de sodiu 0,9% ✓ Kalii chloridum ✓ Ranitidinum ✓ Mesna*

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu LNH	Ponderea pacienților suspecți la LNH la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an (în %)	1.1. Numărul pacienților cu LNH confirmat pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspecți la LNH care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori depistarea precoce a pacienților cu LNH	Ponderea pacienților cu LNH care au fost diagnosticați în stadiile locale (I-II) pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu LNH diagnosticați în stadiile locale (I-II) pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LNH care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A îmbunătăți tratamentul pacienților cu LNH	3.1. Ponderea pacienților cu LNH la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN LNH, pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu LNH cărora li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN LNH pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LNH care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A majora numărul pacienților cu LNH în remisiune completă	4.1. Ponderea pacienților cu LNH în remisiune completă, pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu LNH în remisiune completă, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LNH care se află la evidența medicului specialist (hematolog/oncolog) și medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Limfom non-Hodgkin

(ghid pentru pacient)

Introducere

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

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

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană are limfom non-Hodgkin
- ✓ prescrierea tratamentului pentru limfomul non-Hodgkin
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu limfom non-Hodgkin

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

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

Limfomul non-Hodgkin

Limfomul non-Hodgkin este o tumoare malignă a țesutului limfatic.

Cauzele nu sunt bine determinate.

Manifestările limfomului non-Hodgkin

Manifestările clinice ale limfoamelor non-Hodgkin depind de localizarea inițială a focarului tumoral, gradul de răspândire al procesului tumoral în organism (stadiul clinic) și varianta morfologică.

Mărirea în dimensiuni a ganglionilor limfatici este cel mai precoce și timp îndelungat unicul simptom al limfoamelor non-Hodgkin, în cazurile de localizare a focarului primar în ganglionii limfatici periferici. Debutul limfoamelor non-Hodgkin în ganglionii limfatici are loc în 52-55%.

În cazurile de debut al limfoamelor non-Hodgkin în ganglionii limfatici mediastinali poate fi tuse, dispnee ce servesc ca motiv de adresare la medic pentru examinarea radiologică care depistează afectarea ganglionilor limfatici mediastinali.

Ganglionii limfatici retroperitoniali măriți pot concrește rădăcinile nervilor spinali și măduva spinală cu dureri în regiunea respectivă a coloanei vertebrale. Examenul ultrasonografic sau tomografia computerizată depistează ganglionii retroperitoniali și/sau abdominali măriți. Tabloul clinic al LNH cu debutul extranodal este analogic manifestărilor clinice ale unei tumori maligne a organului respectiv.

Diagnosticul de limfom non-Hodgkin se poate suspecta la prezența unui singur ganglion limfatic în creștere sau câțiva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând), sau prezența unei formațiuni tumorale în orice organ sau alt țesut. Însă diagnosticul de limfom non-Hodgkin se

confirmă în mod obligatoriu morfologic prin punctia și biopsia ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

Tratamentul include efectuarea chimioterapiei și radioterapiei.

În stadiile locale (I-II) se efectuează 3 cicluri de PChT+RT la focarul primar și zonele ganglionilor limfatici regionali + 3 cicluri de PChT.

În stadiile III-IV – 6-12 cicluri de PChT cu iradierea ulterioară a focarelor reziduale.

La persoanele în vârstă avansată, cu patologii concomitente grave se aplică numai monochimioterapia și/sau radioterapia.

La adulți în cazurile de limfom non-Hodgkin mediastinal și la copii independent de localizarea focarului primar în programul de tratament este necesar de inclus măsurile de profilaxie a SNC

Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN LIMFOAMELE NON-HODGKIN LA ADULT		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data(ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
INTERNAREA		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă=7; alte instituții=8; necunoscut = 9
9	Numarul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul in alte secții	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut=9 terapie intensivă=2; alte secții=3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu=0; da=1; necunoscut=9
DIAGNOSTICUL		
14	Stadiul LNH a pacientei/lui la internare	St.I=1; St.II=2; St. III=3; St. IV=4; necunoscut = 9
15	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului, tipului LNH	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut=9;

16	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului LNH	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut= 9;	
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu=0; da=1; nu a fost necesar= 5; necunoscut = 9;	
18	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut=9;	
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut = 9	
	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă=1; screening=2; centrul consultativ=3; oncologul raional=4; hematologul municipal=6; necunoscut=9	
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9	
23	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
24	Managementul starilor de urgență	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut=9	
25	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	TRATAMENTUL		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă = 3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; la domiciliu = 8; necunoscut = 9	
27	Evaluarea scorului de risc al LNH	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal=2; risc intermediar=3; risc maximal=4	
28	Tratamentul etiopatogenetic	nu=0; da=1; chimioterapie=2; imunoterapie=3; radioterapie=4; transplant medular=5; necunoscut=9	
29	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
30	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
31	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu=0; da=1; nu a fost necesar=5; necunoscut=9	
33	Rezultatele tratamentului	remisiune completă=1; remisiune parțială=2; fără efect=3; progresare=4; complicații=6; necunoscut=9	
34	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
35	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4	
36	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;	
37	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA);	
		data decesului (ZZ: LL: AAAA);	

Anexa 3. CLASIFICAREA PUTERII APLICATIVE A GRADELOR DE RECOMANDARE

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

Clasificarea nivelelor de dovezi/de evidențe

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

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

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

Anexa 4

Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50- 0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)		
2.1 Informații generale - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin		

după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între $45 - 85 \times 10^9$, mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la $0,05 \times 10^9$ și de eritrocite de până la $0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 150 ± 50 gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de 200×10^{11} , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze este de 200 ± 50 gr.
3. Componente sanguine plasmatice		
3.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea "validat".		
3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatice normale, factori stabili de coagulare, albumina și imunoglobuline, în mediu, nu mai puțin de 50g/l din concentrația totală de proteine. 100 gr de produs conține nu mai puțin de 70 UI de factor VIII și cantități cel puțin similare de alți factori de coagulare, precum și inhibitori naturali prezenți. Greutate 300 ± 50 gr.
3.2.2	Crioprecipitat (CPF8)	O unitate (doză) de produs conține cea mai mare parte din factorul VIII, factorul Willebrand, fibrinogen, factorul XIII și fibronectină, prezente în plasma proaspăt prelevată și/sau separată. Fiecare unitate conține factorul VIII nu mai puțin de 70 UI la unitate și fibrinogen nu mai puțin de 140 mg la unitate. Cantitatea unei doze este de $10-20 \pm 5$ gr.

Anexa 5

Alternative pentru transfuzia de componente sangvine

A) Componente eritrocitare

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

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

* În situații care pun în pericol viața pacientului, la decizia medicul/clinician autorizat unitatea de component 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 imunoglobulina umană anti Rhesus.

B) Componente plasmatică, inclusiv crioprecipitat

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

A	A	AB
B	B	AB
AB	AB	

C) Componente plachetare (trombocitare)

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

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

BIBLIOGRAFIE:

1. Childhood. Non-Hodgkin Lymphoma.
www.cancer.gov/templates/doc.aspx?version=patient&viewid=c06eb5
2. Corcimaru Ion. Limfoamele ne Hodgkiniene//Hematologie, 2007, 252-277.
3. Gociu M. Limfoamele maligne ne Hodgkiniene. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1999, p. 394-470.
4. Detailed Guide: Lymphoma Non-Hodgkin. www.documents.cancer.org/178.00/178.00.pdf
5. Non-Hodgkin's Lymphoma "Professional Guide to Diseases."
www.wrongdiagnosis.com/n/non_hodgkins_lymphoma/book-diseases-7a.htm
6. Non-Hodgkin's Lymphoma.
www.health.rytimes.com/health/guide/disease/non-hodgkins-lymphoma/overview.html.
7. Robu M. Limfoamele ne Hodgkiniene. Chișinău, 2003, 55.
8. Воробьев А. И. и соавт. Лимфоопролиферативные заболевания. Руководство по гематологии (под ред. А. И. Воробьева). Издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, том 2, стр. 40-131.
9. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология (под ред. М.А. Волковой). Москва, «Медицина», 2001, стр. 336-375.
10. Protocoale de diagnostic și tratament în Hematologie/sub red.: conf. dr. Andrei Cucuianu. – Ed a 2-a, rev. – Cluj-napoca: Casa cărții de știință, 2014 ISBN 978-606-17-0496-5.
11. NCCN Guidelines Version 3. 2013 Non-Hodgkin's Lymphoma.
<http://www.nccn.org/professionals/physiangls/pdf/nhl.pdf>
12. Bouabdallah K., Ribrag V., Terriou L. et.al. Temsirolimus in the treatment of mantle cell lymphoma: frequency and management of adverse effects. Curr. Opin. Oncol., 2013, 25 Suppl. 2:S 1-12.
13. Cameron F., Stanford M. Ibrutinib: first global approval. Drugs 2014, 74 (2), 263-271.
14. Swerdlow S., Campo E., Pileri S. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016, 127 (20), 2375-2390