



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

Limfomul Hodgkin la copil

Protocol clinic național

PCN-358

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.896 din 29.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Limfomul Hodgkin la copil”**

Elaborat de colectivul de autori:

Rodica Golban	IMSP Institutul Oncologic
Irina Plaschevici	IMSP Institutul Oncologic
Maria Robu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimar	USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Cotonet	IMSP Institutul Oncologic
Inga Chemencedji	IMSP Institutul Oncologic
Natalia Lișița	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.

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data revizuirii protocolului.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoane care au participat la elaborarea protocolului.....	5
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ	7
B.1. Nivel de asistență medicală primară	7
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu	
(oncolog – niveluri raional și municipal / hematolog – nivel republican)	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	11
C.1.1. Algoritm diagnostic în limfomul Hodgkin	11
C.1.2. Algoritm de tratament al limfomului Hodgkin.....	12
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	13
C.2.1. Clasificarea	13
C.2.2. Factorii de risc	14
C.2.3. Profilaxia	14
C.2.4. Conduita pacientului cu Limfom Hodgkin.....	14
C.2.4.1. Anamneza	14
C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective).....	15
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice	16
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	17
C.2.4.5. Criteriile de spitalizare.....	18
C.2.4.6. Tratamentul LH.....	18
C.2.4.7. Evoluția și prognosticul.....	22
C.2.4.8. Supravegherea pacienților	22
C.2.5. Stările de urgență	22
C.2.6. Complicațiile (subiectele protocoalelor separate).....	22
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	23
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	23
D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	23
D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulatoriu și spitalicească:	24
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	25
ANEXE	26
Anexa 1. Ghidul pacientului cu limfom Hodgkin.....	26
Anexa 2. Fișa standartizată de audit medical bazat pe criterii pentru PCN Limfomul Hodgkin copil.....	28
Anexa 3. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN „Limfomul Hodgkin la copil”.....	30
Anexa 4. Componente sanguine și proprietățile acestora	31
Anexa 5. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine.....	31
BIBLIOGRAFIE	32

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

LH	Limfom Hodgkin
PChT	Polichimioterapie
RT	Radioterapie
ORL	Otorinolaringolog
G-CSF	Factor stimulator al coloniilor granulocitare (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
EURO Net PHL C1	Protocol EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group. First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents
PET/ CT	tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
CT	tomografie computerizată
p.o.	per os
i.v	intravenos
Gy	Gray
Ds	Doza sumară
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
USG	Ultrasonografie

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, (MSMPS RM) constituit din reprezentanții secției hematologie pentru copii IMSP Institutul Oncologic și Disciplinei de hematologie a USMF „N. Testemițanu”.

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Limfomul Hodgkin la copil

Exemple de diagnostic clinic: Limfomul Hodgkin, varianta scleroză nodulară cu afectarea ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari pe stînga, mediastinali, stadiul II Ab.

A.2. Codul bolii (CIM 10): C81

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, oncologi);
- instituțiile/secțiile consultative (hematologi, oncologi);
- Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie (hematologi pediatri).

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

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea pacienților cu LH.
2. A spori depistarea precoce a pacienților cu LH.
3. A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu LH.
4. A majora numărul de pacienți cu LH, în remisiune completă.

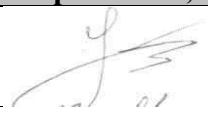

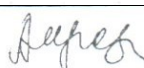
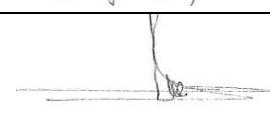
A.5. Data elaborării protocolului: 2019

A.6. Data revizuirii protocolului: 2024

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

Numele	Funcția
Rodica Golban	medic hematolog pediatru, secția Hematologie pentru copii IMSP Institutul Oncologic
Irina Plaschevici	Sef sectie Hematologie pentru copii IMSP Institutul Oncologic
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimar	d.h.ș.m., Profesor Universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Intrnă USMF „Nicolae Testemițanu”
Cotoneț Larisa	Sef sectie Radioterapie I IMSP Institutul Oncologic
Inga Chemencedji	Șef secție anatomie patologică IMSP Institutul Oncologic
Natalia Lisița	Șef secție Oncologie Pediatrică, medic oncopediatru

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

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

A.9. Definițiile folosite în document

- **Limfomul Hodgkin (LH):** este o tumoră malignă a țesutului limfatic, caracterizată histologic prin prezenta celulelor tipice – celule Reed-Sternberg– situate într-un mediu de celule inflamatorii .

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

A.10. Informația epidemiologică

Limfomul Hodgkin se dezvoltă la persoanele de orice vârstă, în același timp și la copii. Mai frecvent se dezvoltă la copii cu vârsta de peste 5 ani, foarte rar se întâlnește la copiii până la 5 ani [1, 5, 6,8]. În ansamblu, incidența bolii este estimată la 4,5% la /100.000/ la copiii sub 15 ani, dar la adolescenți este cea mai frecventă tumoră malignă (16% din cancerle grupei de vârstă 15-19 ani) [8].

Sunt publicate cazuri de limfom Hodgkin la câțiva membri din aceeași familie, însă riscul real de îmbolnăvire îl au doar gemenii [1, 6]. Morbiditatea acestei maladii nu variază esențial în diferite zone geografice de pe Glob. În SUA morbiditatea este de 2,8 la 100.000 de locuitori, în Federația Rusă – 2,3 [1, 6]. Excepție face Japonia, unde limfomul Hodgkin se înregistrează mult mai rar (0,3 la 100.000 de locuitori) [3]. Indicele morbidității în Republica Moldova constituie 1,47 cazuri la 100.000 locuitori, la bărbați (1,53), fiind mai înalt decât la femei (1,06) [1].

Concepția modernă de patogenie a limfomului Hodgkin a servit ca bază pentru elaborarea metodelor principale noi de tratament ce au contribuit la vindecarea unui procent înalt de pacienți cu limfom Hodgkin. Acest tratament asigură supraviețuirea de 10 ani la > 80% dintre bolnavii cu limfom Hodgkin în stadiile locale [4, 7]. De aceea este necesar de depistat pacienții cu limfom Hodgkin în stadiile locale.

A. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LH profilaxia primară nu se efectuează, deoarece nu este identificată cauza [2, 5].	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în LH nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundara nu se efectuează	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia secundara nu se efectuează
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LH	<i>Anamneza</i> permite suspectarea LH la copiii cu prezența unui singur ganglion limfatic în creștere sau a câtorva ganglioni limfatici într-o zonă, care au apărut consecutiv (pe rând), sau prezența a mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv [1, 2, 4].	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. Luarea deciziei versus consultația specialistului și/ sau spitalizare		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților suspecti de LH li se recomandă consultația hematologului.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LH se efectuează de către oncohematolog pediatru sau conform recomandărilor făcute de oncohematologul pediatru.	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul LH se efectuează de către hematolog în secție specializată.
4. Supravegherea		
	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către oncohematolog pediatru și depistarea precoce a recidivelor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sîngelui cu reticulocite și cu trombocite în primii 2 ani de remisiune completă, peste fiecare 3 luni; în următorii 3 ani – peste 6 luni; după 5 ani – o dată în an (<i>caseta 10</i>).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu (oncolog – niveluri raional și municipal / hematolog – nivel republican)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LH profilaxia primară nu se efectuează, deoarece nu este identificată cauza [2, 5].	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia primară în LH nu se efectuează (casetele 2, 3).
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară nu este elaborată.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia primară în LH nu se efectuează (casetă 4).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LH	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea LH la persoanele cu prezența măririi unui singur ganglion limfatic în creștere sau a câtorva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând) sau prezența a mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv. Puncția ganglionului limfatic mărit permite confirmarea citologică a LH [1, 2, 4]. Biopsia ganglionului limfatic permite confirmarea histologică a LH a variantei morfologice [1, 2, 4, 5, 6, 7]. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (casetă 4). Examenul fizic (casetă 5). Investigațiile paraclinice (casetă 6): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sîngelui cu trombocite. ✓ Puncția ganglionului limfatic ✓ Biopsia ganglionului limfatic. ✓ Investigațiile pentru determinarea gradului de răspîndire a LH (casetă 6). Diagnosticul diferențial (casetele 7, 8).
2.2. Luarea decizii versus consultația specialistului și/ sau spitalizare		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandarea pacienților cu LH a consultației la hematolog pediatru. Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști în funcție de necesitate. Evaluarea necesității în spitalizare (casetă 9).

3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LH se efectuează în funcție de stadiul maladiei și prevede remisiunea completă (îndeosebi în stadiile locale).	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul copiilor cu LH se efectuează în secție specializată.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii constă în monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog pediatru și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în colaborare cu medicul de familie.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sîngelui cu reticulocite și cu trombocite în primii 2 ani de remisiune completă, peste fiecare 3 luni; următorii 3 ani – peste 6 luni; după 5 ani – o dată în an. Usg organelor abdominale o dată la 3 luni TC cu substanța de contrast a regiunilor necesare și/sau Pet CT
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul adecvat conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de copii cu LH vindecați, îndeosebi în stadiile locale [4, 7].	Criteriile de spitalizare În secții profil terapeutic general (raional, municipal): <ul style="list-style-type: none"> Copiii cu LH, la recomandarea oncohematologului pediatru. În secția hematologie pediatrică (nivel republican): <ul style="list-style-type: none"> Toți copiii cu LH. Copiii cu dificultăți în stabilirea diagnosticului (caseta 9).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LH	Diagnosticul se confirmă prin puncția și biopsia ganglionului limfatic cu cercetarea morfologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară. În cazurile de mărire izolată a ganglionilor limfatici mediastinali – toracotomia sau mediastinoscopia. La copiii cu mărirea izolată a ganglionilor limfatici intraabdominali – laparotomia [1, 2, 4, 5, 6, 7]. TC, PET CT-metoda de elecție pentru determinarea gradului de raspîndire a procesului specific.	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).

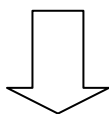
		<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigațiile recomandate (<i>caseta 6</i>). • Consultația altor specialiști, la necesitate.
3. Tratamentul	<p>Tratamentul LH se efectuează în funcție de stadiul de evoluție a maladiei și prevede obținerea remisiunii complete de durată (îndeosebi în stadiile locale) .</p> <p>Pacientul cu LH după efectuarea investigațiilor complexe și stabilirea răspândirii procesului specific se discută la consiliul alcătuit din 3 specialiști: hematolog pediatru, radioterapeut și psiholog, care vor elabora tactica ulterioară de tratament.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <p>Tratament conform programului în dependența de gradul de răspândire a procesului și vârsta copilului (<i>caseta 10</i>).</p>
4. Externare, nivelul primar de continuare a tratamentului și de supraveghere	<p>La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al pacientului.</p>	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul exact detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor; ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacienți și părinți; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm diagnostic în limfomul Hodgkin

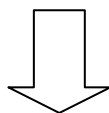
I. Suspectarea LH

Prezența unui ganglion limfatic în creștere sau a câtorva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv, sau a mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv



II. Confirmarea LH

1. Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite (*fără modificări specifice*)
2. Puncția ganglionului limfatic (*confirmare citologică*)
3. Biopsia ganglionului limfatic cu cercetarea histologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară.



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

C.1.2. Algoritm de tratament al limfomului Hodgkin

Etapa I

Scopul
De a obține remisiune completă

Metoda de tratament

- **În Stadiile locale I- II**, cu pronostic favorabil, se efectuează 2-4 cicluri de PChT în combinație cu Radioterapie la focare și la obținerea remisiunii complete (PET/CT negativ), se finalizează tratamentul specific .
- **În stadiile locale (I-II), cu pronostic nefavorabil**, se efectuează 4-6 cicluri de PChT în combinație cu Radioterapie la focarele primar afectate, și la obținerea remisiunii complete (PET/CT negativ) se finalizează tratamentul specific .
- În stadiile III-IV se efectuează 6-8 cicluri de PChT în combinație cu Radioterapie la focarele primar afectate, și la obținerea remisiunii complete (PET CT negativ) se finalizează tratamentul specific .

Tratamentul formelor refractare sau recidiva Limfomului Hodgkin:

4 blocuri de PChT în doze mari: IEP sau DHAP sau IGV urmată de transplant autolog de celule stem* (TACS) sau alotransplant.

Etapa II

Scopul
De a menține remisiunea completă

La finalizarea tratamentului, evidența pacientului o data la 3 luni în decurs de 2 ani, ulterior o data la 6 luni în decurs de 3 ani.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. *Clasificarea limfomului Hodgkin:*

Clasificarea morfologică a Limfomului Hodgkin (conform clasificării OMS din 2016) [9,10]:

I. Forma nodulară cu predominare limfoidă

II. Forma clasică

- Predominare limfoidă
- Scleroză nodulară
- Celularitate mixtă
- Depleție limfoidă

Clasificarea clinică internațională (1971) Ann-Arbor (SUA) [9,10]:

- Stadiul I – Afectarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unui singur organ extralimfatic (IE).
- Stadiul II – Afectarea a două sau a mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmei (II) sau afectarea unui organ extralimfatic și a uneia sau a 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 unuia ori a mai multor organe extralimfatică sau țesuturi, cu afectarea ganglionilor limfatici.

Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit în funcție de prezența sau de absența simptomelor de intoxicare generală în A (fără simptome de intoxicare generală) și în 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 dintre aceste semne).

În funcție de prezența sau de absența semnelor biologice de activitate a procesului patologic, în „a” (absența acestor semne) și în „b” (prezența lor). Semnele biologice de activitate a procesului patologic includ: accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (> 30 mm/oră), hiperfibrinogenemia, α –hiperglobulinemia, mărirea concentrației haptoglobulinei și a ceruloplasminei. Pentru constatarea activității LH este suficient ca cel puțin doi din acești indici să depășească cifrele indicate.

C.2.2. Factorii de risc: nu sunt identificați

C.2.3. Profilaxia

Profilaxia primară și cea secundară nu se efectuează.

C.2.4. Conduita pacientului cu limfom Hodgkin

Caseta 2. *Obiectivele procedurilor de diagnosticare în LH*

- Depistarea prezenței formațiunii tumorale
- Aprecierea dinamicii evoluției procesului patologic
- Constatarea consecutivității în apariția ganglionilor limfatici, în zona tumorală primară
- Determinarea consecutivității în răspândirea procesului tumoral în alte zone de ganglioni limfatici
- Cercetarea morfologică a formațiunii tumorale
- Cercetarea imunohistochimică, citogenetică și moleculară

Caseta 3. Procedurile de diagnosticare în LH

- Anamnestic
- Examenul clinic
- Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția formațiunii tumorale, cu cercetare citologică (mai rar)
- Biopsia formațiunii tumorale, cu cercetarea histologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară a tumorii
- Investigarea în plan de determinare a gradului de răspîndire a LH

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Aspecte care trebuie examinate la suspjecția LH

- Depistarea zonei tumorale
- Determinarea dinamicii evoluției tumorale
- Precizarea consecutivității în apariția ganglionilor limfatici măriți, în zona primară (apariția lor pe rînd)
- Depistarea consecutivității în extinderea LH în alte zone de ganglioni limfatici

C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective):

Caseta 5. Datele fizice în LH

- Manifestările clinice ale LH depind de localizarea inițială a focarului tumoral și de gradul de răspîndire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic) în momentul de stabilire a diagnosticului.
- În 95-98% din cazuri, focarul primar al LH se dezvoltă în ganglionii limfatici.
- Mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici este simptomul precoce și, timp îndelungat, unicul simptom al LH.
- Cel mai frecvent primul focar tumoral apare în ganglionii limfatici cervicali (50%) și în cei supraclaviculari (25%). Ganglionii limfatici axilari și mediastinali servesc drept punct de plecare a maladiei mai rar – în 13% și în 10%, respectiv. Foarte rar primul focar se dezvoltă în ganglionii limfatici inghinali (<5%), retroperitoniali și abdominali (0,6-7,5%). Prin urmare, predomină dezvoltarea LH în ganglionii limfatici, preponderent în cei periferici (80-85%), de aceea LH poate fi considerat ca o tumoare cu focar primar vizual, care permite depistarea acestei maladii în stadiile precoce.
- Ganglionii limfatici afectați sunt indolori și neaderenți la țesuturile adiacente.
- În stadiile I-II-III, la examenul obiectiv se depistează numai limfadenopatie.
- Mărirea ganglionilor limfatici mediastinali poate provoca tuse uscată, dispnee și poate conduce la sindromul de compresiune a venei cave superioare. Aceste simptome servesc ca motiv pentru examinarea radiologică, care depistează afectarea ganglionilor limfatici mediastinali
- Ganglionii limfatici retroperitoniali pot concrește rădăcinile nervilor spinali și măduva spină, cu dureri în regiunea respectivă, pareză sau paraplegie.
- Prezența unei formațiuni tumorale, dimensiunile căreia sunt în creștere; consecutivitatea apariției (apariția pe rînd) a ganglionilor limfatici în zona primară; consecutivitatea extinderii procesului tumoral în alte zone de ganglioni limfatici (cînd sunt prezente cîteva formațiuni care au apărut nu concomitent, dar pe rînd) denotă un

proces specific, inclusiv LH.

- Afectarea primară a țesutului pulmonar, a pleurei, a oaselor, a tractului gastrointestinal, a ficatului și a altor organe și țesuturi are loc rar. Organele menționate pot fi incluse în procesul tumoral ca rezultat al generalizării LH (stadiul IV). Frecvent la diseminarea LH se afectează ficatul (30-80%), splina (65-80%), țesutul pulmonar (20-44%), oasele (20-25%), măduva osoasă (10%). Alte organe și țesuturi sunt incluse în procesul de generalizare foarte rar.
- Pe măsura generalizării LH apar și simptomele de intoxicare generală care au o mai mare importanță în formularea prognosticului (prezența lor presupune un prognostic nefavorabil).

C.2.4.3. *Investigațiile paraclinice*

Caseta 6. *Investigațiile în LH*

Investigații pentru confirmarea LH (investigații obligatorii)

- Analiza generală a sîngelui periferic cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția ganglionului limfatic (cercetarea citologică)
- Biopsia ganglionului limfatic cu cercetarea histologică (obligator) se înlătură ganglionul limfatic cu o vechime mai mare, deoarece în ganglionii limfatici, recent afectați, este posibil ca structura morfologică tipică a maladiei să nu fie formată.
- În cazurile de afectare izolată a ganglionilor limfatici mediastinali sau abdominali – intervenție chirurgicală și anume- toracotomie, laparatomie explorativă, cu cercetare histologică a tumorii.
- Imunohistochimie
- Cercetare citogenetică și moleculară

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

- Examenul ultrasonografic la toate grupurile de ganglioni limfatici periferici și ai cavității abdominale,
- CT; RMN cerebral, a gîtului, torace, abdomen, pelvis, oaselor; PET CT (pentru determinarea gradului de răspîndire a procesului specific)- inițial, în perioada de tratament și post- tratament,
- Radiografia cutiei toracice în două proiecții cu tomografia mediastinului ,
- Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
- Scintigrafia oaselor (la necesitate),
- Radiografia oaselor la apariția durerilor în oase,

Investigații recomandabile:

- Analiza generală a urinei
- Ureea, creatinina, glucoza în sînge, Bilirubina totală și fracțiile ei, aminotransferazele, lactadehidrogenaza, proteina totală, determinarea ionilor de K, Na, Ca
- Imunoglobulinele A, G, M. Recomandat includerea examenelor serologice pentru anticorpi: VZV, EBV, CMV, HSV, HIV, toxoplasmoză, hepatită A, B, C (HCV-PCR).
- Coagulograma: timpul de coagulare a sîngelui, timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA), protrombina, fibrinogenul, markerii activării intravasculare a coagulării și a₂ fibrinolizei – D-dimerii, testul cu o-fenantrolină α –globulinele, fibrinogenul
- Apatența de grup sanguin, în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop.
- Consultația ORL-istului (nazofaringele, amigdalele palatine).
- Consultația ginecologului (pentru fete)
- Electrocardiografie, echocardiografie Electroencefalografia

- Electroencefalografie (optional)
- USG și hormonii glandei tiroide pre- și post- tratament

Analiza generală a sîngelui, în cazurile fără afectarea măduvei osoase, fără modificări specifice. O importanță practică o are creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, care caracterizează activitatea procesului tumoral. Afectarea specifică a măduvei oaselor se manifestă prin pancitopenie (anemie, leucopenie, trombocitopenie). Prin **metoda de trepanobiopsie** se constată prezența metastazelor LH în măduva oaselor. Diagnosticul LH se consideră confirmat numai după **investigarea morfologică** a ganglionilor limfatici afectați (puncția și biopsia), cu prezența în preparatul morfologic a celulelor specifice cu multe nuclee, numite celule Sternberg-Reed. Este strict necesară investigația histologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară pentru identificarea corectă a variantei morfologice.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LH cu alte limfadenopatii

- Limfoamele non-Hodgkin
- Afectarea ganglionilor limfatici în leucemiile acute
- Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici
- Limfadenita tuberculoasă
- Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici

Caseta 8. Momente-cheie în diagnosticul diferențial

- **În Limfoamele non-Hodgkin**, de asemenea, este caracteristică consecutivitatea afectării ganglionilor limfatici în focarul primar, însă de multe ori lipsește consecutivitatea extinderii procesului tumoral în alte zone de ganglioni limfatici. Frecvent (42-45%) limfoamele non-Hodgkin debutează extralimfatic (inelul limfatic Waldayer, tractul gastrointestinal etc.). Diagnosticul definitiv este posibil numai pe baza examinării citologice și a celei histologice a formațiunii tumorale^[13].
- **În afectarea ganglionilor limfatici în leucemiile acute**, decisive sunt rezultatele de examinare a sîngelui periferic și a măduvei osoase, care depistează substratul celular al leucemiei respective.
- **Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici**, de obicei, se asociază cu manifestări clinice de afectare a organului în care s-a dezvoltat cancerul. Proprietățile fizicale ale ganglionilor limfatici de metastaze nu permit a stabili diagnosticul. Sunt necesare puncția și biopsia ganglionului limfatic.
- **Limfadenita tuberculoasă**, în stadiul incipient al maladiei, se caracterizează prin afectarea unuia sau a câtorva ganglioni limfatici într-o zonă anatomică. Diagnosticul definitiv este posibil numai pe baza examinării citologice și a celei histologice a ganglionului limfatic.
- **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 care vizează pielea, tunicile mucoase, amigdalele, dinții; inclusiv la infecții virale respiratorii acute etc. Spre deosebire de LH sau de alte limfadenopatii specifice, în cazurile de hiperplazie reactivă lipsește consecutivitatea de afectare a ganglionilor limfatici, aceștea se măresc concomitent într-o zonă sau în multe zone anatomice. Zona de afectare primară lipsește. Ulterior, dimensiunile ganglionilor limfatici măriți se micșorează.

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților de LH

- Toți pacienții de LH
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului

C.2.4.6. Tratamentul Limfomului Hodgkin :

Caseta 10. Principiile de tratament:

Tratamentul LH la copii este individualizat și este în funcție de de gradul de răspândire a procesului tumoral (stadiul clinic) și starea pacientului. Metodele principale de tratament includ chimioterapie și radioterapie [4,5,8,14].

Scopul tratamentului chimioterapic este vindecarea completă a copiilor ce suferă de LH.

- În stadiile locale (I-II), cu pronostic favorabil, se efectuează 2-4 cicluri de PChT ABVD sau Protocolul EURO Net PHL C1[12]: 2 cicluri OEPA+2 cicluri COPDAC, în combinație cu Radioterapie la focar (focarele afectate), DS -21-28Gy.
- În stadiile locale (I-II), cu pronostic nefavorabil, se efectuează 4-6 cicluri de PChT ABVD sau se continuă Protocolul EURO Net PHL C1[12]: 2 cicluri OEPA+4 cicluri COPDAC (la băieți) și COPP (la fetițe), în combinație cu Radioterapie la focar (focarele afectate), DS -21-28Gy [11].
- În stadiile III-IV se efectuează 6-8 cicluri de PChT: Protocolul EURO Net PHL C1[12]: 2 cicluri OEPA+4-6 cicluri COPDAC (la băieți) și COPP (la fetițe), sau 6-8 cicluri ABVD, sau COPP/ABV.

I. Protocol EURO Net PHL C1:

Blocul OEPA :

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
Vincristinum*	1.5 mg/m ² i.v (doza max 2 mg)	8;15-a zi
Doxorubicinum	40 mg/m ² , infuzie i.v 1-6 ore.	1;15-a zi
Etoposidum	125 mg/m ² , infuzie i.v 1-2 ore	1-5 zile
Prednisolonum	60 mg/m ² , per os sau i.v.	1-15-a zile

Blocul COPDAC (la băieți):

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua
Vincristinum*	1.5 mg/m ² i.v (doza max 2 mg)	1; 8-a zi
Dacarbazinum	250 mg/m ² , infuzie i.v 15-30min	3-a zi
Cyclophosphamidum*	500 mg/m ² , infuzie i.v 1-2 ore Mesna *(Urometixan)- 400 mg/m ² i.v- la 0, 4, 8 ore de la adm. de Ciclophosphamidum*.	1;8-a zi
Prednisolonum	40 mg/m ² /zi, per os sau i.v.	1-15-a zile

Blocul COPP(la fetițe):

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
Vincristinum*	1.5 mg/m ² i.v (doza max 2 mg)	1 și a 8-a zi
Cyclophosphamidum*	500 mg/m ² infuzie i.v – 1 oră	1 și a 8-a zi
Procarbazinum	100mg/m ² per os, în 2-3 doze	1-15 zile
Prednisolonum	40 mg/m ² /zi, per os sau i.v. în 3 doze	1-14-zile

- Pauza între blocuri este de 14 zile.
- De la ultimul bloc de PChT până la cura de radioterapie-pauză 3-4 săptămâni.
- **Radioterapie la focar** : DS -21-28 Gy la zonele primar afectate

II. Blocul ABVD:

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
Vinblastinum*	6 mg/m ² i.v	1;15-a zi
Bleomycinum	10mg/m ² /zi -i.v sau infuzie i.v 30 min.	1;15-a zi
Doxorubicinum	25 mg/m ² , infuzie i.v 1-6ore	1-15-a zi
Dacarbazinum	375mg/m ² , infuzie i.v . 15-30min	1;15-a zi

- **Radioterapie la focar** : DS -21 Gy la zonele primar afectate

Tratamentul LH refractar și în recăderi:

La majoritatea copiilor cu LH refractar sau recidivat tratamentul de elecție este considerat chimioterapia în doze mari (PChT COPP/ABV, IGEV, DHAP, ICE), urmată de transplant autolog de celule stem (TACS) sau alotransplant.

1.Schema COPP/ABV:

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
Vincristinum*	1.4 mg/m ² i.v (doza max 2 mg)	1-a zi
Bleomycinum	10mg/m ² /zi -i.v sau infuzie i.v 30 min.	8-a zi
Vinblastinum*	6 mg/m ² i.v	8-a zi
Cyclophosphamidum*	600 mg/m ² infuzie i.v –o oră	1-a zi
Doxorubicinum	35 mg/m ² , infuzie i.v 1-6ore	8-a zi
Procarbazinum	100mg/m ² per os	1-7 zile
Prednisolonum	40 mg/m ² /zi, per os sau i.v.	1-14-a zile

2.Blocul IEP:

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
Ifosfamidum*	2000mg/m ² (infuzie 22 ore)	1-5zi
Mesna*	-700 mg/m ² - i.v- la ora 0 - de la administrarea de Ifosfamidum. -2000 mg/m ² - infuzie 24 ore	1-7 zi
Etoposidum	125mg/m ² infuzie 1-2 ore	1-7 zi .
Prednisolonum	100mg/m ² /zi -doza devizată în 3 prize	1-5 zi

- Paralel se efectuează dezintoxicare, Soluții de hidratare, timp de 24 ore – 3000 ml/m²/zi

3. Blocul DHAP:

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
Cisplatinum	100 mg/m ² (dizolvat in 500-1000 mL Na Cl 0.9%)	1 zi
Cytarabinum	2 g/m ² infuzie i.v (dizolvat în 250 ml NaCl 0.9%, interval 12 ore total 2 doze).	2 zi
Dexamethasonum	40 mg per os	1 –4 zi

- Ciclul se repeta la fiecare 21 zile (se recomandă- 4 cicluri)

4. Blocu IGEV:

Ifosfamidum*	2000 mg/m ² - infuzie i.v 2 ore	1, 2, 3 și 4 zi
Mesna*	(700mg/m ²) i.v înainte de adm. de Ifosfamidum, la 4 și 8 ore după Ifosfamidum (3 doze în zi)	1, 2, 3 și 4 zi
Gemcitabinum	800 mg/m ² infuzie i.v cu durata de 30 min	1 și a 4-a zi
Vinorelbinum	20 mg/m ² i.v lent	1-a zi
Prednisolonum	100mg per os	1-4-a zi

Ciclul se repeata la fiecare 21 zile (se recomanda- 4 cicluri)

- În cazurile în care nu este posibil de efectuat aluto- sau allotransplant*, se efectuează radioterapie la zonele reziduale.
- Pacienților care Imunohistochimic se determina CD 20 poz, în schemele de tratament se include Retuximabum.
- Determinarea eficacității tratamentului se efectuează prin PET/CT (înainte de inițierea tratamentului, după 2 sau 4 cicluri, în dependență de stadiul bolii, și la finalizarea tratamentului).

■ Tratamenul complicațiilor și terapia de suport:

1. Terapie de substituție (Anemie severă, sindrom hemoragic, trombocitopenie severă):

- Anemie severa - se va transfuza concentrat eritrocitar. Recomandabil - concentrate de eritrocite, când cifrele hemoglobinei sunt de circa 70 g/l (indicator standard pentru transfuzie), dar, indicațiile se fac în funcție de starea fiecărui pacient în parte. Doza recomandată este de 10-15 ml/kg timp de 3-4 ore.
- Trombocitopenie, sindrom hemoragic – se va transfuza concentratul de plachete. Recomandabil - concentrat de trombocite, când trombocite sunt în jur de $20 \times 10^9 / l$ - $30 \times 10^9 / l$, în caz de hemoragii (nazale, gastrice, ale mucoaselor, cutanate) sau în cazul necesității efectuării unor manipulații (punții, trepanobiopsie sau instalarea cateterului subclav).

Înainte de a aplica o transfuzie de component sanguin consultați proprietățile acestora în anexa nr.4 și nr.6. Obligativ înaintea de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. 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 (numai în situații excepționale).

2. Agranulocitoza și neutropenie febrilă ca rezultat al chimoterapiei (temperatura orală/rectală $\geq 38.5^\circ C$ sau axilară $\geq 38.0^\circ C$, neutrofilele $< 0.5 \times 10^9 / l$ sau hipotermia ($T < 35^\circ C$)).

Investigațiile necesare în neutropenie febrilă:

▪ Probe de recoltat:

- Hemocultura, coprocultura în caz de diaree (incl. Clostridium difficile-toxin), urocultura, exudat nazofaringian, precum și culturi din alte produse patologice sugerate de examenul clinic (spută, leziuni cutanate, sau de la nivelul cateterului, LCR etc), Procalcitonina – la indicație, în caz de febra cu hemoculturi persistent negative.

▪ Evaluare imagistica:

Radiografie toracica ± sinusuri, ecografie abdomen, eventual CT toraco-abdominal ± sinusuri, la necesitate RMN/CT craniu, USG abdominală (la pacienții ce nu raspund la tratamentul antibacterian indicat cu menținerea febrei).

Tratamentul neutropeniei febrile:

linie 1: Piperacillinum/ Tazobactamum sau Cefoperazonum /Sublactamum

linia 2: Piperacillinum/ Tazobactamum sau Cefoperazonum /Sublactamum + Amikacinum

linia 3: Cefoperazonum/ Sublactamum+Amikacinum+Vancomycin

linia 4: Cefalosporine generația III (Ceftazidimum, Ceftriaxonum) + Amikacinum + Vancomycinum.

linia 5: monoterapie cu Meropenemum sau Imipenemum/Cilastatinum

linia 6: Meropenemum sau Imipenemum/Cilastatinum +Amikacinum+ Vancomycinum

linia 7: Meropenemum +Amikacinum+Vancomycinum+ antimicotic sistemic (Fluconazolom sau Intraconazolom sau Amphotericinum B lipozomalum*).

! Sindromul febril persistent (peste 28-48 ore pe fodalul unei terapii antibacteriene) cere obligator următoarea linie de tratament antibacterial.

La necesitate se indică - factor de creștere Filgrastimum: G-CSF 5 μg/kg/zi s.c. în 1 doză sau în cazuri excepționale G-CSF 5μg/kg/zi infuzie i.v. (4h).

În dependență de tipul infecției, pot fi asociate și alte grupe de antibiotice, antimicotice, antivirale – este analizat fiecare caz în parte.

- Profilaxia, tratamentul enteropatiei Paramomicinum, nifuroxazidum, metronidasolum.

3. Varicella Zoster sau Herpes Simplex – în cazul când pacientul s-a aflat în contact cu acest virus sau când suportă mucosită gr III-IV în perioada de tratament citostatic, se administrază: Aciclovirum 40 - 80 mg/kg/zi p.o. divizat în 4 doze timp de 7 zile.

- Tratamentul infecției cu Herpes Zoster și Herpes Simplex: Aciclovirum i.v. 1 500 mg/m²/zi, i.v. (peste 1 h) în 3 doze. Durata tratamentului de la 5 la 21 de zile (în dependență de severitatea infecției).

4. Infecții fungice locale (mucozite, stomatite candidoase, esofagite) sau generalizate, se indică:

▪ Fluconazolom: 6-12mg/kg/zi i/v sau per os,

▪ Intraconazolom: 5-7.5mg/kg/zi per os,

▪ Voriconazolom*: infuzie i/v - 14 mg/kg/zi(2-12ani) și 12mg/kg/zi-2 zile, apoi 8mg/kg/zi per os: 200mg/zi (2-12ani), peste 12 ani cu masa peste 40kg-400mg/zi (doza max. în primele 2 zile 800mg)

▪ Amfotericină B lipozomalum* per os: Vârsta <3 ani 400 mg /zi în 4 doze = de 4 ori 1 ml, după> 3 ani 800 mg/zi în 4 doze = de 4 ori 2 ml suspensie sau infuzie cu Amphotericinum B* - inițial 0.1 - 0.25 mg/kg/zi max. 1 (-1.5) mg/kg/zi, i.v. (4h) în Glucosum - 5% .

▪ Jugularea sindromului algic se efectuează cu preparate antalgice, la necesitate antalgice opioide.

5. Profilaxia Pneumocystis Carinii (este obligatorie pe toată perioada de tratament cu citostatice): Sulfamethoxazolom + Trimethoprimum per os (25/5mg/kg/zi), 2 ori pe zi- 3 zile în săptămâna.

În Pneumonie cu Pneumocystis Carinii: Trimethoprimum/Sulfamethoxazolom: 15 - 20mg/kg/zi Trimethoprimum și 75 - 100 mg/kg/zi Sulfamethoxazolom în 3 - 4 doze i.v sau p.o.

6. Gastrite, gastroduodenite, ulcere gastrice sau duodenale – se pot dezvolta în perioada de tratament citostatic, mai ales risc crescut este în perioada de administrare a corticosteroizilor (prednisolonum sau dexamethasonum). Se indică: Ranitidinum i.v. 2 mg/kg/zi, i.v. în 2 doze și /sau 4 mg/kg/zi p.o. în 2 doze; În cazul în care predomină dureri gastrice se asociază: Omeprazolom i.v. 0.25 mg/kg/zi i.v. în 1 doza și/sau 0.5-1 mg/kg/zi p.o. 2 doze sau Pantoprazolom.

7. În hepatite toxice postmedicamentoase se indică hepatoprotectori_ Vitaminele grupei B, dezintoxicare, ect.

8. În Grețuri, vome: Ondansetronum – 5mg/m² de 2 ori în zi, poate fi administrat deasemenea Metoclopramidum, Dexamethasonum.

C.2.4.7. Evoluția și prognosticul

Caseta 11. Evoluția și prognosticul:

- Evoluție favorabilă și prognostic favorabil – în stadiile I și II în absența factorilor nefavorabili, care sunt:
 - 1) vârsta (preadolescenți și adolescenți)
 - 2) lărgirea umbrei mediastinului din contul măririi ganglionilor limfatici mai mult decât 1/3 din diametrul cutiei toracice (așa-numitul index mediastinal – toracic > 0,35); 3) afectarea a 4 și a mai multor regiuni de ganglioni limfatici;
 - 4) accelerarea VSH mai mult de 50 mm/oră sau mai mult de 30 mm/oră, în cazurile cu simptome de intoxicare generală.
- Evoluție nefavorabilă și prognostic rezervat – stadiile I și II, cu prezența factorilor nefavorabili (1-4) sau stadiul IIIA, cu ori fără prezența factorilor nefavorabili (1-4).
- Evoluție progresantă și prognostic nefavorabil – stadiile III B și IV.

C.2.4.8. Supravegherea pacienților

Caseta 12. Supravegherea pacienților de LH:

- Pacienții de LH după finisarea tratamentului se află sub 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 ambulatoriu se efectuează: analiza generală a sîngelui, conținutul fibrinogenului, examenul ultrasonografic al organelor cavității abdominale. Radiografia cutiei toracice cu tomografia mediastinului în primii 2 ani se efectuează la fiecare 6 luni, PET CT – o dată în an, ulterior – o dată în an- primii doi ani după tratament, sau CT la același interval de timp.

C.2.5. Stările de urgență:

Caseta 13. Stările de urgență în LH:

- Sindromul de compresiune a venei cave superioare, compresia traheobronșică

C.2.6. Complicațiile (subiectele protoalelor separate)

Caseta 14. Complicațiile:

- Infecții bacteriene, virale, fungice
- Neutropenia febrilă
- Gastrite, gastroduodenite, ulcere gastroduodenale, enteropatie, enterocolită neutropenică
- Osteopenie, osteonecroză, osteoporoză
- Hepatite toxice
- Mucosite, Stomatite
- Alopecie
- Hemoragie

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU

RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistentă a medicului de familie; • medic de laborator și laborant cu studii medii. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop; • tonometru; • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite.
<p>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</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). <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop; • tonometru; • cabinet radiologic; • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite.
<p>D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulatoriu și spitalicească: Centrul Hematologic al IMSP Institutului Oncologic</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hematologi; • medici de laborator specialiști în hematologie; • medici de laborator în biochimie; • medici imagiști; • medici endoscopiști; • ginecologi; • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic; • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic; • medici specialiști în diagnostic funcțional; • chirurghi-gastrologi, chirurgie toracală; • ORL-iști; <p>specialiști morfologi (histologi, citologi).</p> <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • ultrasonograf; • cabinet radiologic; • cabinet endoscopic; • laborator hematologic; • laborator morfologic (histologic și citologic);

<p>D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulatoriu și spitalicească: Centrul Hematologic al IMSP Institutului Oncologic</p>	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bleomycinum. ✓ Cyclophosphamidum* ✓ Cisplatinum ✓ Cytarabinum ✓ Dacarbazinum ✓ Doxorubicinum ✓ Etoposidum ✓ Ifosfamidum* ✓ Gemcitabinum ✓ Procarbazineum ✓ Retuximabum ✓ Vinblastinum* ✓ Vincristinum* ✓ Vinorelbinum ✓ Amikacinum ✓ Allopurinolum ✓ Amphotericinum B * ✓ Aciclovirum ✓ Cefoperazonum + Sublactamum ✓ Ceftriaxonum ✓ Ceftazidinum ✓ Imipenemum ✓ Imipenemum/Cilastatinum ✓ Meropenemum ✓ Dexamethasonum ✓ Fluconazolum ✓ Intraconazolum ✓ Mesna* ✓ Metoclopramidum ✓ Metronidasolum ✓ Natrii hydrocarbonatis ✓ Ondasetronum ✓ Omeprasolum / Pantoprazolum ✓ Piperacillinum + Tazobactamum ✓ Prednisolonum ✓ Ranitidinum ✓ Sol. Natrii Chloridum 0,9%. ✓ Sol. Glucosum 5% ✓ Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum ✓ Vancomycinum ✓ Voriconazolum*
--	---

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

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

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

ANEXE

Anexa 1 Ghidul pacientului cu limfom Hodgkin

Introducere

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul copiilor cu limfomul Hodgkin în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu Limfomul Hodgkin, familiilor acestora și celor care doresc să afle mai multe informații despre această afecțiune.

Indicațiile din ghidul pentru pacienți includ:

- modul în care medicii trebuie să stabilească, dacă un copil suferă de limfomul Hodgkin;
- prescrierea tratamentului în limfomul Hodgkin;
- modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu limfomul Hodgkin.

Asistența medicală de care trebuie să beneficieze familia copilului sau copilul:

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiază, trebuie să fie în deplin volum. Familia copilului are dreptul să fie informată să ia decizii împreună cu cadrele medicale care va trata copilul. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații accesibile și relevante să vă trateze cu respect, sensibilitate și loialitate, și să explice pe înțeles ce este Limfomul Hodgkin și care este tratamentul adecvat.

Familia copilului trebuie să fie informată despre diagnosticul, tratamentul, rezultatele așteptate la tratament, riscurile în perioada de tratament.

Limfomul Hodgkin

Limfomul Hodgkin este o tumoare malignă a țesutului limfatic.

Cauzele nu sunt bine determinate.

Manifestările clinice ale limfoamelor Hodgkin

Tabloul clinic este în funcție de localizarea focarului primar și gradul de răspândire a procesului tumoral.

- Creșterea în volum a ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului, a axilei sau din zona inghinală, deși boala poate debuta mai rar și cu afectarea organelor extralimfatice;
- pierdere în greutate semnificativă sau mai puțin semnificativă, febra sau subfebrilitate, însoțita sau nu de frisoane
- transpirație abundentă,
- prurit cutanat.

Diagnosticul de limfom Hodgkin se poate suspecta la prezența unui singur ganglion limfatic în creștere sau a câtorva ganglioni limfatici într-o zonă, în care au apărut consecutiv (pe rând), sau la prezența unei formațiuni tumorale în orice organ sau țesut. Însă diagnosticul de limfom Hodgkin se confirmă în mod obligatoriu morfologic prin puncția și prin biopsia ganglionului limfatic sau a formațiunii tumorale.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate, medicul trebuie să discute rezultatele cu familia copilului și să vă comunice tactica de tratament.

Tratamentul:

Tratamentul este individualizat fiecărui copil în funcție de stadiul bolii și de starea pacientului, precum și afecțiunile asociate bolii hematologice.

- În Stadiile locale I- II , cu pronostic favorabil, se efectuează 2-4 cicluri de PChT în combinație cu Radioterapie la focare și la obținerea remisiunii complete se finalizează tratamentul specific .
- În stadiile locale (I-II), cu pronostic nefavorabil, se efectuează 4-6 cicluri de PChT în combinație cu Radioterapie la focare, și la obținerea remisiunii complete se finalizează tratamentul specific .
- În stadiile III-IV se efectuează 6-8 cicluri de PChT în combinație cu Radioterapie la focare, și la obținerea remisiunii complete se finalizează tratamentul specific .
- *Tratamentul formelor refractare sau recidivate a LH:* 4 blocuri de PChT în doze mari: IEP sau DHAP sau IGV urmată de transplant autolog de celule stem (TACS)* sau alotransplant*.
- După finalizarea tratamentului intensiv, copilul trebuie să fie supravegheat de medical de familie, medical oncolog, medicul hematolog pediatru.

Anexa 2

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN Limfomul Hodgkin la copil		
	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; secundară = 4; mai mult de două ori = 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
DIAGNOSTICUL		
14	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
15	Efectuarea metodelor pentru determinarea tipului LH la copii	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
19	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă=1; screening=2; centrul consultativ=3 oncologul raional = 4; hematologului municipal=5; necunoscut = 9
20	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
21	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardiv = 2; necunoscut = 9
22	Face parte pacientul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
25	TRATAMENTUL	
	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP =1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu =6; necunoscut = 9
26	Evaluarea scorului de risc al LH	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4 ; necunoscut = 9

27	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 corticosteroizi = 2; chimioterapie = 3; transplant medular = 4; necunoscut = 9
28	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
32	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; remisiune parțială = 2; ameliorare clinico-hematologică = 3; fără efect=4; progresare = 5; complicații=6; necunoscut= 9.
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientului = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
35	Supravegherea pacientului	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; institutul oncologic = 5; necunoscut = 9
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
37		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 3

Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN „Limfomul Hodgkin la copii”

Puterea aplicativă a gradelor de recomandare

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

Puterea științifică a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespundere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau Ib First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents EuroNet-PHL-C1 Protocol.End: 29.01.2013. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 2011
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 Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Improving the Therapeutic Index. Short Title:Advances in Pediatric Hodgkin Lymphoma. Kara M. Kelly, M.D. Columbia University Medical Center, New York, N.Y. www.bloodjournal.org October 31, 2017.

Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

Anexa 4**Componente sanguine și proprietățile acestora**

Nr. d/o	Denumire	proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi 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 deplasmalizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate 200 ± 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, 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 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 5

Alternativă 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
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 plasmatice, inclusiv crioprecipitat

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

C) Componente plachetare (trombocitare)

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
<i>Concentrat de trombocite standard</i>				
<i>AB0/Rh/Kell pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	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>AB0 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>AB0 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. Corcimaru Ion. Limfomul Hodgkin. Hematologie, 2007, 240-252.
2. Clinical Practice Guidelines for the Diagnoses and Management of Lymphoma, 2005.
3. Gociu M. Boala Hodgkin. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1999, p. 367-393.
4. Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Improving the Therapeutic Index. Short Title: Advances in Pediatric Hodgkin Lymphoma. Kara M. Kelly, M.D. Columbia University Medical Center, New York, N.Y. www.bloodjournal.org October 31, 2017.
5. Hodgkin Lymphoma (Hodgkin's Disease). By Carol S. Portlock, MD, Professor of Clinical Medicine; Attending Physician, Lymphoma Service, Weill Cornell University Medical College; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology.
6. Дёмина Е. А. Лимфогранулематоз. Клиническая онкогематология (под редакцией М. А. Волковой), Москва, «Медицина», 2001, с. 314-335.
7. Каверзнева М. М. et al. Лимфогранулематоз. Руководство по гематологии (под редакцией А.И. Воробьева). Издательство и Ньюдиомед», Москва, 2003, том. 2, с.131-150.
8. Gheorghe Popa: „Manual de oncohematologie pediatrică“, Casa Cărții de Știință Cluj-Napoca, 2007, p-78,79,80
9. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi55–vi58, 2011, doi:10.1093/annonc/mdr378 . www.esmo.org.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of the committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwoods meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
11. Pediatric Hodgkin Lymphoma. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, Kluge R, Körholz D. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 20;33(27):2975-85. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853. Epub 2015 Aug 24. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304892
12. First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents EuroNet-PHL-C1 Protocol. End: 29.01.2013. www.kinderkrebsinfo.de
13. Медицинский совет, Научно-практический журнал для врачей, Онкология N 6 2017, „ Дифференциальная диагностика лимфом средостения “, 124-131
14. Медицинский совет, Научно-практический журнал для врачей, Онкология N 6 2017, „ Ранняя токсичность программной терапии лимфомы Ходжкина у детей “, 160-165