

# **IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC**

**APROBAT**  
prin Ordinul IMSP IO  
nr. 112 din 23.08.2019

## **Protocol Clinic Instituțional PCI-357**

### **LIMFOAMELE NON-HODGKIN LA COPIL**

Elaborat în baza Protocolului Clinic Național PCN-357, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 895 din 29.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Limfomul non-Hodgkin la copil”

*Chișinău, 2019*

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

FEFS	fibroepifaringoscopie
FGGS	fibrogastroduodenoscopie
LDH	lactatdehidrogenază
LNH	limfoamele non-hodgkin
ORL	otorinolaringolog
PChT	polichimioterapie
PCN	protocol clinic național
RT	radioterapie
SNC	sistem nervos central
USG	ultrasonografie
p.o.	<i>per os</i>
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
s.c.	subcutan
PET CT	tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
CT	tomografie computerizată
GM-CSF	Factor stimulator al coloniilor granulomonocitare ( <i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> )
EURO-LB	European Inter-group Co-operation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL)
BFM	Grupul Berlin-Frankfurt-Munster
B-NHL	Limfomul non Hodgkin B celular și Limfomul Burkitt
B-ALL	Leucemie acută limfoblastică tip Burkitt/ B celulară
VZV	Virus Varicelo- Zosterian
CMV	Citomegalovirus
PL	Puncție lombară
Mtx	Methotrexatum
V	Faza de citoreducție (Vorfaze)

## PREFAȚĂ

Protocolul Clinic Instituțional a fost elaborat de grupul de lucru pentru elaborarea Protocoalelor Clinice Instituționale din cadrul IMSP Institutul Oncologic.

Drept temei a servit Protocolul Clinic Național PCN-357, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 895 din 29.07.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Limfomul non-Hodgkin la copil”, cu păstrarea structurii, numerotației capitolelor, tabelor, figurilor, casetelor etc., luând în considerație posibilitățile reale ale instituției.

Protocolul Clinic Instituțional PCI-357 a fost discutat și aprobat la Consiliu de Calitate IMSP Institutul Oncologic (președinte, Veronica Ciobanu) și Comitetul Farmacoterapeutic al IMSP Institutul Oncologic (președinte, C. Prepelița).

## A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Limfomul non-Hodgkin.

*Exemple de diagnostic clinic:*

1. Limfom non-Hodgkin, limfoblastic, cu afectarea ganglionilor limfatici cervicali pe stînga, stadiul I A.
2. Limfom non-Hodgkin T celular, cu afectarea ganglionilor limfatici supraclaviculari pe stînga, mediastinali, afectarea SNC (neuroleucemie) st IV A.

### A.2. Codul bolii (CIM 10): C82-C82.9, C83-C83.9, C84-C84.5, C85-C85.9

### A.3. Utilizatorii:

- instituțiile/secțiile consultative (hematologi, oncologi);
- Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie (hematologi).

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

### A.4. Scopurile protocolului:

- A facilita diagnosticarea LNH.
- A spori depistarea precoce a pacienților cu LNH.
- A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu LNH.
- A majora numărul de remisii complete și de lungă durată, cu prelungirea vieții la pacienții cu LNH.

**A.5. Data elaborării protocolului:** (aprobat prin Ordinul IMSP IO nr. 112 din 23.08.2019) în baza PCN 357 „Limfomul non-Hodgkin la copil”, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr. 895 din 29.07.2019

**A.6. Data revizuirii următoare:** în termen de pînă la 6 luni de la următoarea revizuire a PCN 357 „Limfomul non-Hodgkin la copil”

## A.9. Definițiile folosite în document

**Limfoamele non-Hodgkin (LNH)** sunt boli maligne ale țesutului limfatic rezultate din proliferarea monoclonală a limfocitelor B și T.

Față de heterogenitatea limfoamelor non-Hodgkin ale adultului, cele întâlnite la copii prezintă unele particularități: sunt limfoame difuze cu grad ridicat de malignitate, debutează frecvent multicentric [11]. Limfoamele non-Hodgkin la copii prezintă asemănări clinico-biologice și terapeutice cu leucemia acută limfoblastică de care se diferențiază doar convențional prin procentul de blaști în măduva osoasă ce nu depășește 25% în cazul limfomului.

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

## A.10. Informația epidemiologică

Limfomul non Hodgkin, ocupă locul al treilea ca frecvență printre malignitățile copilului (după leucemiile acute și tumorile cerebrale). LNH constituie 7-15% din toate tumorile maligne la copii, cu vîrstă cuprinsă între 0-15 ani[18]. Se întâlnește de 2-3 ori mai frecvente la băieți decât la fete[10]. Distribuția geografică este neuniformă, limfomul Burkitt avînd caracter endemic în Africa ecuatorială [10].

Indicele morbidității prin LNH în Republica Moldova constituie 4,1 la 100.000 de populație [1]. Tratamentul pacienților cu LNH, diagnosticați în stadiile I-II, asigură supraviețuirea de 5 ani la 85% [1, 3, 7, 9]. De aceea este necesar de diagnosticat pacienții cu LNH în stadiile I-II.

### Limfoamele limfoblastice:

- 30 % din limfoamele pediatrice din care 15-20% din numărul total sunt cu celule precursorare T și 3% sunt cu precursori B;
- malignitățile care au ca precursori limfocitele B și T au 2 modalități clinice de prezentare: fie ca o leucemie acută limfoblastică, fie ca limfoame limfoblastice, foarte asemănătoare din punct de vedere imunofenotipic și morfologic, ceea ce face dificil diagnosticul diferențial (mai ales în cazul interesării măduvei osoase). Prezența unui procent mai mare de 25 % de celule blastice în măduva osoasă, semnează diagnosticul de leucemie.

**Limfomul Burkitt** reprezintă 35-50% din LNH la copil. Limfomul Burkitt este tumora cu rata cea mai mare de proliferare celulară, timpul de înjumătățire fiind de 12-24 ore. Studiile imunohistochimice (markeri ai proliferării-Ki67 sau MIB-1) arată o activitate de proliferare impresionantă în 99% din celulele tumorale.

**Limfoamele difuze cu celule B** - reprezintă 20% din LNH la copil, sunt mai frecvente la pacienții peste 5 ani și la tineri. Cel mai frecvent au o localizare primară mediastinală, abdominală, dar se pot întâlni și la nivelul ganglionilor limfatici. Sunt cel mai frecvent asociate cu statusul de imunodeficiență (congenitală sau dobândită).

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizarea</b>	Tratamentul corect efectuat conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți cu remisiuni complete de lungă durată [1, 3, 9].	<b>Criteriile de spitalizare în secțiile profil terapeutic general (raional, municipal):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Copii cu LNH la recomandarea oncohematologului pediatru.</li> </ul> <b>Secțiile hematologice (nivel republican):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți copii cu LNH.</li> <li>• Copii cu dificultăți în stabilirea diagnosticului (caseta 9).</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LNH	Puncția ganglionului limfatic sau formațiunii tumorale. Biopsia ganglionului limfatic sau a formațiunii tumorale. În cazurile de mărire a ganglionilor limfatici mediastinali – toracotomia, toracosopia sau mediastinotomia. La pacienții cu mărire izolată a ganglionilor limfatici	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 4).</li> <li>• Examenul fizic (caseta 5).</li> <li>• Investigațiile paraclinice obligatorii (caseta 6):</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pentru confirmarea LNH.</li> </ul>

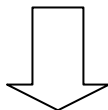
I	II	III
	-intraabdominali laparatomia sau laparoscopia, - în afectarea primară a nazofaringelui – fibro-epifaringoscopia; - în cazurile cu debut în stomac – fibrogastroduodenoscopia, etc [1, 5, 6, 7, 9].	✓ Pentru determinarea stadiului clinic al LNH[12,14]. • Diagnosticul diferențial ( <i>casetele 7, 8</i> ). <b>Recomandabil:</b> • Investigațiile recomandabile ( <i>caseta 6</i> ). • Consultația altor specialiști, la necesitate.
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LNH se efectuează în funcție de: stadiul maladiei, varianta morfologică; și prevede obținerea remisiunilor complete de lungă durată-vindecarea sau prelungirea vieții calitative a copiilor cu LNH [ 1,3, 4 7, 9]. Pacientul cu LNH după efectuarea investigațiilor complexe și stabilirea răspîndirii procesului specific se discută la consiliul alcătuit din 3 specialiști: hematolog pediatru, radioterapeut și psiholog, care vor elabora tactica ulterioară de tratament.	<b>Obligatoriu:</b> • Protocolul EURO LB 02 LNH limfoblastic sau schema R CHOP[16] • Protocolul B-NHL BFM 04 sau B-NHL Retuximabumum BFM 2004 (LNH B celular) [13,15] • ALCL 99 ( LNH anaplastic) [17] ( <i>caseta 10</i> ).
<b>4. Externare, nivel primar pentru continuarea tratamentului și pentru supraveghere</b>	La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al copilului cu LNH.	Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: ✓ Diagnosticul exact detaliat. ✓ Rezultatele investigațiilor. ✓ Tratamentul efectuat. ✓ Recomandările explicite pentru pacient. ✓ Recomandările pentru medicul de familie.

## C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

### C.1.1. Algoritmul de diagnostic în limfoamele non-Hodgkin

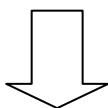
#### I. Suspectarea LNH

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



#### II. Confirmarea LNH

1. Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite (fără modificări specifice – cînd nu este afectată măduva osoasă. În cazuri de afectare a măduvei osoase, în LNH agresive, în hemogramă pot fi depistate celule blastice.
2. Puncția ganglionului limfatic sau a formațiunii tumorale (*confirmare citologică*)
3. Biopsia ganglionului limfatic sau a formațiunii tumorale (*confirmarea histologică a LNH și a variantei morfologice*).
4. Puncția măduvei oaselor-medulograma.
5. Trepanobiopsia măduvei oaselor (la necesitate)
6. Imunohistochimia.
7. Cercetarea citogenetică și moleculară.



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

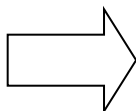


### C 1.2. Algoritm de tratament al Limfomului non Hodgkin:

**Etapa I**

**Scopul**

De a obține remisiune completă.



**Metoda de tratament.**

**LNH limfoblastic:**

Protocol „EURO-LB 2002” I- protocol [16].

Sau tratament de alternativă:

R-CHOP:

- în stadiile locale (I-II), 3 cicluri de PChT+RT la focarul primar și zonelor ganglionilor limfatici regionali + 3 ciclurilor de PChT.
- în stadiile (III-IV), 6-12 cicluri de PChT.

**LNH tip Burkitt sau B celular**

Protocol „B-NHL BFM”, bloc A<sup>4</sup>, AA<sup>24</sup>[13,15]:.

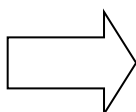
**LNH anaplastic:**

Protocol „ALCL 99” prefaza, blocul AM<sub>1</sub>, BM<sub>1</sub>, [17].

**Etapa II**

**Scopul**

de consolidare a remisiunii complete



**Metoda de tratament.**

**LNH limfoblastic:**

- Protocolul „EURO-LB 2002” I protocol, II faza, protocol M, II protocol, radioterapia craniană sau punctii lombare N6 (la fiecare 6 săptămâni). +Radioterapie la focar (în cazul în care rămân rezidualganglioni limfatici)[16].
- Sau R-CHOP (6-12 cicluri de PChT) + Radioterapie la focar.

**LNH tip Burkitt sau B celular:**

- Protocolul „B-NHL BFM”, blocuri A<sup>1</sup>, B<sup>1</sup>, AM<sub>1</sub>, B<sup>4</sup>A<sup>4</sup>, B<sup>24</sup>, AA<sup>24</sup>, BB<sup>24</sup>, CC[13,15].

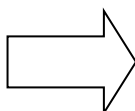
**LNH anaplastic:**

- Protocolul „ALCL 99” blocul AM<sub>2,3</sub>, BM<sub>2,3</sub>, [17].

**Etapa III**

**Scopul**

menținerii remisiunii complete, vindecare.



**Metoda de tratament.**

**LNH limfoblastic[16]:**

- Protocolul „EURO-LB 2002” După 2 săptămâni de întrerurare de la protocol II, terapie de menținere timp de 2 ani de la obținerea remisiunii complete cu Mercaptopurin și Methotrexatum pe fondal de Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum.

- Protocol „ALCL 99” Vinblastin o dată la 7 zile (săptăminal) –timp de un an de zile[17].

## C.1.2. Clasificarea

### Caseta 1. Clasificarea tumorilor țesutului limfatic (OMS, 2008)

#### 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 neclasicabil 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 pielei 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

### **Caseta 1.1**

#### **Stadializarea limfomului non-Hodgkin la copii după St. Jude :**

<b>St. I</b>	O singură tumoră extraganglionară sau regiune ganglionară (cu excepția mediastinului și abdomenului) .
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>St. II</b>	O singură tumoră extraganglionară cu afectarea ganglionilor regionali. Două regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului. Două tumori extraganglionare cu sau fără afectarea ganglionilor regionali de aceeași parte a diafragmului. Tumoră primară a tractului gastrointestinal cu sau fără afectarea ganglionilor mezenterici.
<b>St. III</b>	Două tumori extraganglionare pe ambele părți ale diafragmului Două sau mai multe regiuni ganglionare pe ambele părți ale diafragmului. Toate tumorile primare intratoracice (Mediastin, timus, pleura). Toate tumorile intraabdominale extinse. Tumorile paraspinale sau epidurale .
<b>St. IV</b>	Afectarea SNC și/sau a măduvei osoase

#### Clasificarea LNH Ann Arbor (1971)

<b>St I</b>	Interesarea unei singure regiuni ganglionare sau a unei singure structuri limfatice, splina, timusul sau inelul Waldeyer ori un singur sediu extraganglionar (IE).
<b>St II</b>	Interesarea a două sau mai multe regiuni ganglionare sau structuri limfatice de aceeași parte a diafragmului sau interesarea localizată, limitată, contiguă, a unui sediu extralimfatic (IIE). Numărul regiunilor anatomice interesate sunt indicate cu un subscript (de ex. II <sup>3</sup> ). Ganglionii mediastinali sunt o singură regiune ganglionară. În cazul existenței unei determinări voluminoase („bulky”), se notează stadiul II-bulky.
<b>St III</b>	Interesarea regiunilor ganglionare sau a structurilor limfatice de ambele părți ale diafragmului, sau interesarea localizată a unui sediu extralimfatic (IIIE), a splinei (IIIs) sau a ambelor (IIIEs). Stadiul III <sub>1</sub> este caracterizat prin interesare splenică, hilară, celiacă sau portală și este diferențiat de stadiul III <sub>2</sub> ce caracterizează afectarea ganglionilor paraortici, mezenterici sau iliaci.
<b>St IV</b>	Interesarea difuză sau diseminată (necontinuuă) a unuia sau mai multor organe extralimfatice cu sau fără interesare ganglionară asociată. Interesarea localizată a ficatului sau a măduvei osoase este considerată de asemenea stadiul IV.

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).

**C.1.3. Factorii de risc** -nu sunt identificați.

**C.1.4. Profilaxia** - Profilaxia primară și secundară nu este elaborată (nu se efectuează).

#### C.1.5. Conduita pacientului cu limfomul non-Hodgkin:

##### Caseta 2.

##### Obiectivele procedurilor de diagnostic în LNH:

- Depistarea prezenței de formațiuni tumorale
- Aprecierea dinamicii în evoluția procesului patologic

- Constatarea consecutivității în apariția ganglionilor limfatici în zona tumorală primară
- Cercetarea morfologică a formațiunii tumorale, imunohistochimia, cercetarea citogenetică și moleculară.

### **Caseta 3.**

#### **Procedurile de diagnostic în LNH:**

- Anamnesticul
- Examenul clinic
- Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
- Biopsie ganglionară sau din organul extranodal afectat cu cercetarea histologică

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

### **Caseta 4.**

#### **Aspecte ce trebuie examinate la suspectia LNH:**

- Depistarea zonei tumorale: se examinează toate grupele de g/l periferici, pielea, ficatul, splina, nazofaringele, testicule, se efectuează examenarea neurologică cu detectarea semnelor clinice de afectare a SNC .
- Determinarea dinamicii în evoluția tumorală
- Precizarea consecutivității în apariția ganglionilor limfatici măriți în zona primară (apariția lor pe rînd).

#### ***C.2.4.1. Examenul fizic (datele obiective)***

### **Caseta 5.**

#### ***Datele fizice în LNH:***

- Manifestările clinice ale LNH depind de localizarea inițială a focarului tumoral și de gradul de răspîndire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic) și de varianta morfologică.
- Focarul primar al tumorii poate să se dezvolte în orice organ, care conține țesut limfatic.

### **Tablou clinic:**

**Limfomul non-Hodgkin la copii** este de obicei rapid progresiv. În proces pot fi implicați: cel mai frecvent ganglionii limfatici, sistemul nervos central, de asemenea splina, ficatul, foarte rar stomacul, peritoneul, rinichii, ovarele, timusul, pleura, pericardul, tegumentele, oasele și alte organe. Semnele clinice ale pancitopeniei (sindromul anemic, sindromul hemoragic și febra neutropenică) apar tardiv în evoluția bolii, ca expresie a invaziei măduvei osoase[14].

De asemenea pot apărea, manifestări sistemice: febră nejustificată ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), transpirațiile profuze și scăderea ponderală (cu  $>10\%$  din greutatea normală în ultimele 6 luni).

1. **Limfomul Burkitt:** debutează cel mai frecvent abdominal cu dureri, grețuri, vomă și creșterea în volum a abdomenului datorită unei mase tumorale palpabile și asocierii ascitei. Invazia peretelui abdominal poate provoca ocluzie intestinală prin obstrucția lumenului sau invaginație intestinală. Afectarea capului și gâtului este o altă modalitate de debut a limfomului Burkitt, leziunile fiind la nivelul inelului limfatic Waldeyer (hipertrofie amigdaliană asimetrică) sau al sinusurilor paranazale (obstrucție nazală). Afectarea SNC se manifestă prin: hipertensiune intracraniană, paralizii de nervi cranieni sau paraplegie [10,11].
2. **Limfomul limfoblastic cu celule T:** debutează prin adenopatii cervicale cu creștere rapidă și mase mediastinale voluminoase asimptomatice (descoperite radiologic) sau manifestate prin fenomene de compresiune traheobronșică cu tuse rebelă, dispnee și wheezing[10,11].
3. **Limfomul limfoblastic cu precursori B** - prezintă leziuni localizate, mai ales cutanate (la nivelul scalpului), ganglionii limfatici sau la nivelul oaselor[11,18].
4. **Limfomul difuz cu celule mari tip B** debutează cel mai frecvent în ganglionii limfatici.
5. **Limfomul anaplazic cu celule mari:** poate debuta cu febră, scădere ponderală, adenopatii, ganglioni limfatici subcutanați și țesutul osos[11].
6. **Limfomul mediastinal primar cu celule B:** debutează cu afectarea ganglionilor limfatici mediastinali cu interesarea frecventă a măduvei osoase[11].

### **C.2.4.2. Investigațiile paraclinice:**

#### **Caseta 6. Investigații pentru confirmarea LNH (investigații obligatorii)[14,13,15,16,17]:**

- Analiza generală a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
- Biopsia ganglionară sau din procese tumorale extraganglionare cu cercetarea histologică
- În cazurile de afectare izolată a ganglionilor limfatici mediastinali, intraabdominali – intervenție chirurgicală (toracotomia, toracosopia, laparatomia, laparoscopia explorativă), cu cercetare histologică
- Examenul citologic al colecțiilor seroase (pleurală, peritoneală) poate de asemenea să confirme diagnosticul
- Imunohistochimia sau citometria de flux sunt indispensabile pentru precizarea

diagnosticului și stabilirea tipului imunologic de limfom, contribuind esențial la decizia terapeutică (TdT, CD79a, HLA-DR, CD19, CD22, CD10, CD34, CD3, CD1a, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD 20)

- Cariotip, FISH, cercetarea citogenetică și moleculară

**Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a LNH**

**(stadiul clinic) (investigații obligatorii)**

- Examenul ultrasonografic la toate grupurile de ganglioni limfatici și ai cavității abdominale
- USG glandei tiroide ( pînă la și după tratament)
- Radiografia cutiei toracice în două proiecții cu tomografia mediastinului
- Tomografia computerizată a organelor cutiei toracice și a cavității abdominale
- PET CT (înainte de tratament și după 4 cure de PChT)
- RMN
- Puncția măduvei osoase - medulograma
- Puncția lombră (pentru a determina afectarea SNC)
- Trepanobiopsia măduvei osoase (la necesitate)
- Scintigrafia oaselor ( la cei cu suspiciune de determinări osoase)
- Radiografia oaselor la apariția durerilor în oase
- Fibroepifaringoscopia
- Laparoscopia –la necesitate
- Fibrogastroscoopia-cu identificarea Helicobacter Pylori (HP) in LNG gastrice
- Consultatia med.neurologului (suspiciune de determinări SNC)-obligator
- Consultația ginecologului (pentru fetițe)- la necesitate.

**Recomandabil:**

- Analiza generală a urinei
- Analiza biochimică a sîngelui:acidul uric, ureea, creatinina, Glucoza în sînge, bilirubina totală și fracțiile ei, ALT, AST, fosfataza alcalina, lactadehidrogenaza, proteina totală, albumina,  $\alpha$  – amilaza, determinarea ionilor de K, Na, Ca, fosfor, Mg.
- Imunoglobulinele A, G, M.
- La toti pacientii: HIV, examenele serologice pentru anticorpi hepatită A, B, C,
- La cazuri selectate: anticorpi anti-EBV, anticorpi anti-HPV, (HCV-PCR) examene serologice pentru anticorpi VZV, EBV, CMV, toxoplasmoză.
- Coagulograma: timpul de coagulare a sîngelui, timpul de tromboplastină parțial activat (TTPA), protrombina, fibrinogenul, markerii activării intravasculare a coagulării și a fibrinolizei – D-dimerii, testul cu o-fenantrolină  $\alpha$  –globulinele.
- Apratenența de grup sanguin, în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop.
- Consultația med.ORL (în afectarea nazofaringelui, amigdalelor palatine).
- ECG, Echocardiografia , EEG.
- Consultația med. Endocrinolog – în cazul afectării glandei tiroide.

**C.2.4.3. Diagnosticul diferențial**

**Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LNH cu alte limfadenopatii**

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

**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, a tunicilor mucoase, a amigdalelor, a dinților, a infecțiilor virale respiratorii acute etc.

Spre deosebire de LNH sau de 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 în baza examinării citologice și celei histologice ale formațiunii tumorale.

• **Metastazele 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 a stabili diagnosticul. Sunt necesare puncția și biopsia ganglionului limfatic.

**C.2.4.4. Criteriile de spitalizare**

**Caseta 9.**

**Criteriile de spitalizare a pacienților cu LNH**

- Toți copiii cu LNH
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului

**C.2.4.6. Tratamentul Limfomului Non- Hodgkin.**



### **Caseta 10. Principiile de tratament**

- Tactica tratamentului LNH depinde de: stadiul clinic, varianta morfologică a maladii, localizarea primară a procesului tumoral și trebuie să fie individualizată.
- Scopul tratamentului LNH prevede eradicarea completă a clonei tumorale.
- Metodele de tratament includ chimioterapia, radioterapia zonelor afectate sau craniană, transplantul medular.
- În prezent tratamentul LNH se efectuează conform anumitor programe elaborate pentru LNH.
- Tratamentul LNH include următoarele etape: inducerea remisiunii, consolidarea remisiunii, profilaxia neuroleucemiei, tratamentul de menținere în perioada remisiunii.

### **Tratamentul LNH limfoblastic:**

#### **Protocolul EURO-LB 02:**

Protocolul dat va fi aplicat la toți pacienții cu LNH limfoblastic. În grupul cu risc înalt, vor fi incluși pacienții cu afectarea SNC - Methotrexatum 5gr/m<sup>2</sup> (numai cu monitorizarea obligatorie a Methotrexatumului în sânge), în cazul în care nu poate fi monitorizat Methotrexatum în sânge, copii vor fi tratați cu Methotrexatum 2 gr/m<sup>2</sup>, în grupul de risc standard.

#### ➤ **Inducerea:**

##### ○ **Faza de citoreducție :**

- Prednisolonum - 60 mg/m<sup>2</sup> per os sau i.v, 1-7 zile,
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/ zi (infuzie continuă 24 de ore) 7 zile, la necesitate diureza forțată.

- Profilaxia sindromului de liza tumorală (Allopurinolum 10mg/kg per os 7-10 zile sau Rasburcace\* 0,2mg/kg/zi -3 zile, la necesitate se prelungește perioada de administrare). AGS la 8 zi pentru aprecierea a răspunsului la Prednisolonum.

##### ○ **I Protocol faza 1 (1-33 zile)**

- Prednisolonum -60 mg/m<sup>2</sup> per os sau i.v/ zi, administrat în 3 prize - 8-28 zile (sau dexamethazon 10 mg/m<sup>2</sup> în LNH T celulare sau la pacienții care nu au răspuns adecvat la Prednisolonum - la ziua a 8-a) . Anularea Prednisolonum (sau dexamethazonum) se efectuează treptat– 29-35 zile (se reduce doza cu 50% la fiecare 3 zile),
- Doxorubicinum - 30 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v, timp de 1 oră la - a 8, 15, 22, 29-a zi,
- Vincristinum \*- 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v.bolus, la a 8,15,22,29 –a zi (doza maximă 2mg),
- Asparaginasum - 10 000 U /m<sup>2</sup> infuzie i.v, timp de 1-2 ore, la a 12,15,18,21,24,27,30,33-a zi ( în cazul reacțiilor alergice la Asparaginasum se administrează Pegaspargasum\* 2500U/ m<sup>2</sup> infuzie intravenoasă 2 -4ore )
- Profilaxia neuroleucemiei: administrarea intratecală - Methotrexatum la 1, 12, 33-a zi (doza conform vârstei, tab.1)
- În cazul afectării SNC se administrează triplă terapie intratecal: Methotrexatum, Cytarabinum , Prednisolonum la 1, 12, 18, 27, 33-a zi (doza conform vârstei tab.1)
- Puncția medulară în perioada I protocol, se efectuează la 1-a și 33-a zi.

##### ○ **I Protocol -faza 2 (36-64 zile)**

- Cytarabinum - 75 mg/m<sup>2</sup> i.v.o dată pe zi, în 38-41, 45-48, 52-55, 59-62 zile,
- Cyclophosphamidum\* - 1000 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. cu durată de 1-2 ore, la 36, 64-a zi, obligator cu Mesna\* 400mg/m<sup>2</sup> i.v, la 0; 4; 8 ore de la administrarea de Cyclophosphamidum\*; Soluții de hidratare 3000ml/m<sup>2</sup> (infuzie continuă 24 de ore).
- Mercaptopurinum -60 mg/m<sup>2</sup>/zi per os, la 36-a până la 64-a zi (în total 28 de zile).
- Profilaxia neuroleucemiei, administrarea intratecală de Methotrexatum la 45, 59-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

#### ➤ **Consolidarea :**

##### ○ **Protocolul M (1-56 zile):**

- Methotrexatum - 2g/m<sup>2</sup> infuzie i.v.continuuă timp de 24 ore, la a 8, 22, 36, 50-a zi (în grupul de tratament cu risc standart) sau Methotrexatum - 5g/m<sup>2</sup> infuzie continuuă, timp de 24 ore la 8,22,36,50-a zi - în grupul cu risc înalt (cu monitorizarea concentrației de Methotrexatum în sânge-obligator).
- Soluții de hidratare 3000 ml/m<sup>2</sup> –paralel cu infuzia de Methotrexatum –în total perfuzie continuuă timp de 96 ore:Sol. Natrii Chloridum 0.9%, Glucosum 5% , clorura de potasiu 4%, Natrii hydrocarbonatis 4% (cu controlul indicilor sangvini și biochimici, ionogramei).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v/ per administrare, la 42, 48, 54-a oră după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Mercaptopurinum -25mg/m<sup>2</sup> per os, la 1-56-a zi.
- Intratecal Methotrexatum la 8, 22, 36, 50-a zi (sau la 9,23,37,51-a zi) (doza conform vârstei tab.1).
- Puncția medulară se efectuează la necesitate.
- Întreruperea după protocol M – 14 zile.

➤ **Reinducerea :**

○ **Protocolul II:**

● **Protocolul II faza 1 ( 1-33 zile):**

- Dexamethasonum - 10 mg/m<sup>2</sup>/zi per os sau i.v., 1-21 zile. Anularea dexamethazonului se efectuează treptat – 22-29 zile ( micșorarea dozei cu 50% la fiecare 3 zile),
- Doxorubicinum - 30 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, la 8, 11, 15, 18-a zi,
- Vincristinum\* - 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v, la 8,15,22,29-a zi(doza maximă 2mg),
- Asparaginasum - 10000 U /m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 1-2 ore, la 8, 11, 15, 22-a zi, ( în cazul reacțiilor alergice la Asparaginasum: Pegaspargasum\* - 2500U/ m<sup>2</sup> infuzie intravenoasă 2 -4ore)
- Puncția medulară în 1-a zi.

● **Protocolul II faza 2-a (36-49 zile):**

- Cytarabinum- 75 mg/m<sup>2</sup> i.v.odată pe zi, la 38-41, 45-48 zile,
- Cyclophosphamidum\* - 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v, la 36-a zi,
- Thioguaninum\* - 60 mg/m<sup>2</sup> pe zi per os, la 36-49 zile (în total 14 zile),
- Intratecal :Methotrexatum la 38,45-a zi, (doza conform vârstei, tab.1)

● **Radioterapia craniana în afectarea SNC:**

- Copii pină la 2 ani - Doza Sumară 12 Gray
- Copii după 2 ani - Doza Sumară 18 Gray

● **Radioterapie testiculara :**

- iradierea testicolului afectat se efectuează numai în cazul în care este confirmat histologic și nu este efect la tratament după protocolul „M” – Doza Sumară 20 Gray.

● **Terapia de menținerea - cu durata de 2 ani de la obținerea remisiunii complete:**

- Puncție lombara – N 6, la fiecare 6 săptămîni, cu administrarea Methotrexatum intratecal (doza conform vârstei tab.1).
- Mercaptopurinum -50mg/ m<sup>2</sup> zilnic
- Methotrexatum- 20mg/m<sup>2</sup> – odata pe săptămîna.
- Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum per os (25/5mg/kg/zi) -2 ori pe zi, 3 zile pe săptămîna.

**În unele cazuri de LNH limfoblastic poate fi aplicată schema R-CHOP:**

Preparatul	Doză, mod de administrare	Ziua administrării
------------	---------------------------	--------------------

Retuximabumum	375 mg/m <sup>2</sup> infuzie i.v	Ziua 0
Cyclophosphamidum*	750 mg/m <sup>2</sup> , infuzie i.v.1-2 ore.	1-a zi
Doxorubicinum	50 mg/m <sup>2</sup> , infuzie i.v.1-2 ore	1-a zi
Vincristinum*	1,4 mg/m <sup>2</sup> i.v.bolus	1-a zi
Prednisolonum	60 mg/m <sup>2</sup> ,per os sau i.v.	1-5-a zi

- Soluții de hidratare 2000 ml/m<sup>2</sup>/ zi (infuzie continuă 24 de ore)- 5 zile, la necesitate diureza forțată.
- Profilaxie sindromului de liza tumorală (Allopurinolum 10mg/kg per os 7-10 zile sau Rasburcase \* 0,2mg/kg/zi -3 zile, la necesitate se prelungește perioada de administrare).
- Rituximabum (anti-CD20) 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.ziua 0-a . Inițial se recomandă pentru prima oră de 50 mg / oră,cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute- 50 mg / ora pînă la o viteză maximă de 200 mg /oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Se efectuează 6-8 cicluri, ulterior tratamentul de menținere cu Rituximabum (375 mg/m<sup>2</sup>) – o dată în lună, 6 administrări.

Interval între cicluri 21 de zile.

### **ALCL 99 - Tratamentul Limfomul anaplastic din celule mari:**

Limfomul anaplastic este tratat după programul ALCL 99, include urmatorul plan de tratament: Fza de citoreducție (V), după care urmează 6 blocuri de PChT- AM1, BM1, AM2, BM2, AM3, BM3.

#### ○ **Faza de citoreducție (V) :**

- Dexamethasonum- 5mg/m<sup>2</sup> i.v.sau per os, 1,2 zi, se administrează într-o singură priză.
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup> i.v.sau per os, la 3,4,5-a zi, în 2 prize.
- Cyclophosphamidum\* - 200 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 1-2 ore, la 1 și a 2-a zi,
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - 1 zi (doza conform vârstei, tab.1).
- Profilaxie sindromului de liză tumorală: Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zi -infuzie continuă 24 de ore ( Glucosum 5%, Natrii Chloridum0,9%, Natrii hydrocarbonatis-4%). Allopurinolum 10mg/kg per os 7-10 zile sau Rasburcase\* 0,2mg/kg/zi -3 zile (la necesitate se prelungește perioada de administrare).

**Inducerea:** se inițiază la a 6 zi, de la inițierea fazei de citoreducție:

#### ○ **Blocul AM (AM1, AM2, AM3):**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup> 1-5 zile în 2 prize, i.v.sau per os.
- Methotrexatum - 3g/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 3 ore în 1-a zi, (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 2.5ore) Calcium folinate \* - 15mg/ m<sup>2</sup> i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei cu Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg /m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 1-2 ore, în 1,2,3,4,5-a zi. În prima zi se va administra înainte de Methotrexatum. Mesna - 330mg/m<sup>2</sup> i.v./per doză la 0,4,8 ore după Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, ziua a 4 și 5(la fiecare 12 ore, în total 4 administrări).
- Etoposidum - 100mg/m<sup>2</sup>, infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua 4 și 5 (după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 48 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei și PH-ului urinei.
- Profilaxia neuroleucemiei cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinumă și Prednisolonumum - 1 zi ( doza conform vârstei, tab.1).

#### ○ **Blocul BM ( BM1, BM2, BM3):**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup> i.v.sau per os în 2 prize, 1-5 zile.
- Methotrexatum - 3g/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 3 ore, în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 2.5ore)

- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, în ziua 1,2,3,4,5. În prima zi, se va administra înainte de Methotrexatum.
- Mesna \*- 330mg/m<sup>2</sup> i.v./per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Doxorubicinum - 25mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, în ziua 4 și a 5-a.
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 48 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei și PH-ului urinei.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonum - 1 zi (doza conform vârstei, tab.1).

**La pacienții cu St III și IV a bolii va fi efectuată terapia de menținerea (1 an):**

Vinblastinum\* - 6mg/m<sup>2</sup> i.v.bolus, o data pe săptămână (doza maximă 10mg).

Terapia de mentinere se inițiază peste 21 de zile de la finisarea cursului BM3.

**B-NHL BFM 04 tratamentul LNH B celular (Burkitt, din celule mari B):**

- În dependență de stadiul bolii, localizare, rezecția totală sau subtotală a tumorii până la inițierea tratamentului, cifrele LDH-ului, pacienții vor fi selectați conform următoarelor grupe de tratament:

- **Grupul de risc R1-** Rezecția completă a tumorii. Tratamentul- blocurile A4, B4
- **Grupul de risc R2** - St I-II cu rezecția incompletă a tumorii, sau St.III- cu LDH până la 500U/l pacienții vor urma următoarele blocuri: V, A4, B4, A4, B4.
- **Grupul de risc R3:** St.III- IV cu rezecția incompletă a tumorii, cifrele LDH 500-1000U/l, fără afectarea SNC. În tratament se includ blocurile: V, AA24, BB24, CC, AA24, BB24.
- **Grupul de risc R4:** , St.III-IV, rezecția incompletă a tumorii - cu LDH peste 1000U/l, sau cu afectarea SNC. În tratament se includ blocurile: V, AA24, BB24, CC, AA24, BB24, CC.
- **In LNH B celular - cu afectarea primară a mediastinului sau timusului** vor fi efectuate următoarele blocuri de tratament:
  - În cazul în care LDH este până la 500 U/l : V, A24, B24, A24, B24, A24, B24, (Mtx 1g/m<sup>2</sup>, peste 24 ore).
  - Atunci când LDH peste 500 U/l: V, AA24, BB24, CC, AA24, BB24 CC, BB24 , (Mtx 5g/m<sup>2</sup>, peste 24 ore).

➤ **În LNH B celular afectarea inițială a SNC:**

**Grupul R3 plus PL:** VZ, AAZ1, BBZ1, CC, AAZ2, BBZ2, CC.

○ **Faza de citoreducție :**

- Dexamethasonum - 5mg/m<sup>2</sup> /zi i/v sau per os , în 1 și a 2-a zi într-o singură priză.
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup> i/v sau per os, în 3,4,5-a zi, administrat în 2 prize.
- Cyclophosphamidum\* - 200 mg/m<sup>2</sup> infuzie i/v timp de 1 oră, la 1 și a 2-a zi,
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> i/v -per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis), cu monitorizarea strictă a diurezei și PH-ului urinei (la necesitate poate fi crescut până la 5000ml/ m<sup>2</sup>/zi).
- Profilaxia neuroleucemiei cu administrarea intratecală: Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonum - 1 zi ( doza conform vârstei, tab.1).
- Profilaxie sindromului de liză tumorală :Allopurinolum 10mg/kg sau Rasburcase\* 0,15-0,2mg/kg.

La pacienții din grupul R1 faza de citoreducție nu va fi efectuată.

**În Faza de citoreducție la pacienți cu afectare SNC inițial** – se va efectua PL cu tripluterapie la 1 și a 3-a zi (doza conform vârstei- tab.1).

○ **Blocul A4:**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi, i.v.sau per os în 1,2,3,4,5-a zi, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.bolus în ziua 1-a ( doza max.2mg). Se va administra înainte de Methotrexatum cu o oră. La pacienții din grupul R1 nu se administrează Vincristinum\*.
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup>, infuzie infuzie i.v.timp de 4 ore în 1-a zi (se va adm.1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 3.5ore).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> peste 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi ( în total 5 administrări, intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup>/per doză i.v, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, în ziua a 4-a, 5-a ( în total 4 administrări, la fiecare 12 ore).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v.- 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonum în ziua a 2-a ( doza conform vârstei, tab.1).

***Blocul A24 ( numai pentru pacienții cu afectarea primară a mediasinului ( timusului ):***

- Dexamethasonum - 10mg m<sup>2</sup>/zi, i.v.sau per os 1-5-a zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i/v în 1-a zi ( doza max.2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de 24 ore 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi , în total 5 administrări (intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup>/per doză i.v, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, ziua a 4-a, 5-a (la fiecare 12 ore, în total 4 administrări).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală cu Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonum - la a 2-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul AA24**

- Dexamethasonum - 10mg m<sup>2</sup> /zi i.v.sau per os, 1-5-a zile , administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.în 1-a zi ( doza max.2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum
- Methotrexatum -3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>) - infuzie i.v.timp de 24 ore - 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v.per doză, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi, în total 5 administrări (intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup> i.v.per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> per doză infuzie i.v.timp de o oră, ziua a 4-a, 5-a, la fiecare 12 ore( în total 4 administrări).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup>/zi, infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza

numai după infuzia de Cytarabinum).

- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2 și 5-a zi ( doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul AAZ1 (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Dexamethasonum - 10mg m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os , 1-6-a zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în 1 zi (doza max.2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum -3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>) infuzie i.v.timp de 24 ore 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v. la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.-1 oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi, în total 5 administrări (intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\*- 300mg/ m<sup>2</sup> i.v./per doză , la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> infuzie i/v timp de o oră, la ziua a 4-a, 5-a (în total 4 administrări, la fiecare 12 ore).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore de la inițierea infuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,4,6-a zi ( doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul AAZ2 (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-6 zile, administrat în în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. ziua 1-a ( doza max.2mg). se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum.
- Methotrexatum - 3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>i.v. la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, în ziua a 2,3, 4-a (în total 5 administrări, intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup> i.v.per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> , infuzie i.v.timp de o oră, ziua a 4-a, 5-a (în total 4 administrări, la fiecare 12 ore).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,6-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul B4 :**

- Dexamethasonum -10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în 1-a zi( doza max.2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum
- La pacienții din grupul R1 se va efectua fără Vincristinum\*.
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 4 ore, în ziua 1-a (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 3.5ore) .
- Calcium folinate\* -15mg/m<sup>2</sup>/per doză i.v. la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum \*- 200mg/m<sup>2</sup>infuzie i.v.timp de o oră, din ziu a 2-a-pîna la a 4-a zi (intervalul între administrări 12 ore, în total 5 administrări).

- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> i.v./per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinum - 25mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, la ziua a 4 și 5 (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul B24 (numai pentru pacienții cu afectarea primară a mediasinului (timusului)):**

- Dexamethasonum -10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v, în 1-a zi. Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup> infuzie i.v, timp de 24 ore, se administrează în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/per doză i.v, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de o oră, ziua a 2,3 și a 4-a (în total 5 administrări, cu intervalul de 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> i.v.per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de o oră, la ziua a 4 și 5-a (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul BB24 :**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.în ziua 1-a (doza max.2mg), se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum - 3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/pe doză i.v, a 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie timp de o oră, la a 2,3, 4-a zi (în total 5 administrări intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> /per doză i.v, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de o oră, la ziua a 4 și -a (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a și a 5-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul BBZ1 (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-6 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.în ziua 1-a (doza max.2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum -3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie i.v.timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/per doză i.v, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de o oră, la 2,3, 4-a zi (în total 5 administrări, cu intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> /per doză- la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.

- Doxorubicinumum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i/v timp de o oră, ziua a 4 și 5 (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,4,6-a zi ( doza conform vârstei- tab.1).

○ **Blocul BBZ2 (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-6 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.în 1 zi ( doza max.2mg), se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum.
- Methotrexatum -3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie i.v.timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/per doză i.v, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timpde o oră, la 2,3, 4-a zi ( în total 5 administrări, cu intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> /per doză administrat i.v, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum.
- Doxorubicinumum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de o oră, la ziua a 4 și 5 (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,6-a zi ( doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul CC**

- Dexamethasonum - 20mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vindesinum\* - 3mg/m<sup>2</sup> i.v.(doza maximă 5mg). Se va administra cu o oră înainte de Cytarabinum sau Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v, 1 zi ( doza max.2mg). Se va administra cu o oră înainte de Cytarabinum.
- Cytarabinum (ARA-C) - 3g/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 3 ore, adm. în 1-a și a 2-a zi .Terapie de suport: Pyridoxini Hydrochloridum (Vitt.B 6) -150mg/m<sup>2</sup> i.v. înainte de Cytarabinum (în total 4 administrări); Obligator! Picc. Oftalmice cu Dexamethasonum 2-3 picc. în fiecare ochi, la fiecare 6 ore, 3 zile de la inițierea administrării de Cytarabinum.
- Etoposidum ( VP-16) - 100mg /m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de 2 ore, la fiecare 12 ore, în ziua 3,4 și 5-a (în total 5 administrări).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Kalii chloridum)- timp de 72 ore de la inițierea perfuziei cu Cytarabinum, cu monitorizarea strictă a diurezei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 5-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

**Tratamentul B-NHL BFM 04+Retuximabumum ( CD 20+):**

**Planul de tratament a LNH B celular (Burkitt, din celule mari B): CD 20 pozitiv(+):**

Tratamentul va fi efectuat în conformitate cu următoarele grupe de risc:

- **R1:** Rezeția completă a tumorii. *Tratamentul:* Retuximabumum, A4, Retuximabumum+ Blocul B4
- **R2:** St I-II cu rezeția incompletă a tumorii, sau St.III- cu LDH pînă la 500U/I În tratament se includ blocurile: Retuximabumum+V, Retuximabumum+A4, Retuximabumum+B4, Retuximabumum+AA4, Retuximabumum+B4. **R3:** St.III- IV cu rezeția incompletă a tumorii, cifrele LDH 500-1000U/I, fără afectarea SNC. În tratament se includ blocurile: Retuximabumum, V, Retuximabumum +AA24, Retuximabumum +BB24, Retuximabumum+ CC, Retuximabumum +AA24, Retuximabumum +BB24
- **R4:** St.III-IV, rezeția incompletă a tumorii - cu LDH peste 1000U/I, sau cu afectarea SNC. În tratament se includ blocurile:Retuximabumum, V, Retuximabumum+ AA24, Retuximabumum+BB24, Retuximabumum+CC, Retuximabumum+AA24, Retuximabumum+BB24, Retuximabumum+ CC.

**Terapia de menținere:** 6 administrări de Retuximabumum o dată în lună.



- **In LNH B celular - cu afectarea primară a mediastinului sau timusului cu CD 20+:**  
vor fi efectuate următoarele blocuri de tratament:
- In cazul în care LDH este pînă la 500 U/l: Retuximabum+ V, Retuximabum+ A24, Retuximabum+ B24, Retuximabum+ A24, Retuximabum+ B24, Retuximabum+ A24, Retuximabum+ B24 (Mtx 1g/m<sup>2</sup>, peste 24 ore ).
  - Atunci cînd LDH peste 500 U/l: Retuximabum+ V, Retuximabum+ AA24, Retuximabum+ BB24, Retuximabum+ CC, Retuximabum+ AA24, Retuximabum+ BB24, Retuximabum+ CC, Retuximabum+ BB24 (Mtx 5g/m<sup>2</sup>, peste 24 ore).

➤ **În LNH B celular afectarea inițială a SNC CD 20+:**

**Grupul R3 plus PL:** Retuximabum+ VZ, Retuximabum+ AAZ1, Retuximabum+ BBZ1, Retuximabum+ CC, Retuximabum+ AAZ2, Retuximabum+ BBZ2, Retuximabum+CC

○ **Faza de citoreducție(V) CD 20+:**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 1-a. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Allopurinolum - 10mg/kg per os timp de 7-10 zile sau Rasburicaze\* (pentru pacienții din grupul R3 și R4) 0,2 mg/kg infuzie (30 min) timp de 5 zile, la necesitate se administrază 7 zile.
- Dexamethasonum - 5mg/m<sup>2</sup> /zi i.v. sau per os - 5 și a 6-a zi într-o singură priză.
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup> i.v. sau per os, la 7,8,9-a zi, administrat în 2 prize.
- Cyclophosphamidum\* - 200 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, la 5 și a 6-a zi.
- Mesna\* -70mg/m<sup>2</sup> /per doză, adm. i.v., la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis), cu monitorizarea strictă a diurezei și PH-ului urinei (la necesitate poate fi crescut pînă la 5000ml/ m<sup>2</sup>/zi).
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum în ziua 1-a (doza conform vârstei, tab.1).
- Profilaxie sindromului de liză tumorală (Allopurinolum 10mg/kg sau Rasburcaze\* 0,15-0,2mg/kg).

La pacienții din grupul R1 nu se efectuează faza de citoreducție.

**În Faza de citoreducție la pacienți cu afectare SNC inițial se va efectua 2 puncții lombare, cu administrarea intratecală a citostaticelor (tripluterapie ) 1 și a 3 zi (doza conform vârstei, tab.1).**

○ **Blocul A4 +Retuximabum:**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi, i.v.sau per os în 1,2,3,4,5-a zi, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.bolus în ziua 1-a. Se va administra înainte de Methotrexatum cu o oră (doza max. 2mg). La pacienții din grupul R1 nu se administreză Vincristinum\*.
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup>, infuzie infuzie i.v. timp de 4 ore în 1-a zi (se va adm.1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 3.5ore).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> peste 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi (în total 5 administrări, intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup>/per doză i.v., la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, în ziua a 4-a, 5-a (în total 4 administrări, la fiecare 12 ore).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v. - 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreză numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum în ziua a 2-a (doza conform vârstei, tab.1).

**○Blocul A24 +Retuximabum (numai pentru pacienții cu afectarea primară a mediasinului (timusului) :**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora până la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg m<sup>2</sup>/zi, i.v. sau per os 1-5-a zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum \*- 1,5mg/m<sup>2</sup> i/v. în 1-a zi(doza maximă 2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum.
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de 24 ore 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore).
- Calcium folinate \* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum \*- 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi , în total 5 administrări (intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna \*- 300mg/ m<sup>2</sup>/per doză i.v., la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, ziua a 4-a, 5-a (la fiecare 12 ore, în total 4 administrări).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administrează numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală cu Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

**○Blocul AA24 +Retuximabum:**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora până la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg m<sup>2</sup> /zi i.v. sau per os, 1-5-a zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\*- 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în 1-a zi (doza maximă 2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum -3. g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>) - infuzie i.v. timp de 24 ore 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v. per doză, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum\* - 800mg m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v. timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi , în total 5 administrări (intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup> i.v. per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> per doză infuzie i.v. timp de o oră, ziua a 4-a, 5-a ( în total 4 administrări, la fiecare 12 ore).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup>/zi, infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administrează numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2 și 5-a zi ( doza conform vârstei, tab.1

**Blocul AAZ1 +Retuximabum (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.în ziua 0 . Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora până la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os în 1-6-a zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum \*- 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v.în 1-a zi( doza maximă 2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum.
- Methotrexatum -3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie i.v.timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .

- Calcium folinate \* - 15mg/m<sup>2</sup> i.v, la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum \* - 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de o oră, din ziua a 2-a-pîna la a 4-a zi (intervalul între administrări 12 ore, în total 5 administrări).
- Mesna\* - 300mg/ m<sup>2</sup>i.v./per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum\*.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup> infuzie i/v timp de o oră, la ziua a 4-a și a 5-a (la fiecare 12 ore, în total 4 administrări).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,4,6-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○

○**Blocul AAZ2 +Retuximabum (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v.în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. sau per os, 1-6 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v., ziua 1-a. se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum (doza max.2mg).
- Methotrexatum - 3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate - 15mg/m<sup>2</sup>i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Ifosfamidum - 800mg m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, în ziua a 2,3, 4-a ( în total 5 administrări, intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna - 300mg/ m<sup>2</sup> i.v.per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Ifosfamidum.
- Cytarabinum - 150mg/ m<sup>2</sup>, infuzie i.v.timp de o oră, ziua a 4-a, 5-a ( în total 4 administrări, la fiecare 12 ore).
- Etoposidum (VP-16) - 100mg/ m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v.timp de 2 ore, la ziua a 4 și a 5-a (se administreaza numai după infuzia de Cytarabinum).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,6-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○**Blocul B4+Retuximabum :**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum\* - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în 1-a zi. Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum (doza maximă 2mg). Pacienții din grupul R1 fără Vincristinum\*.
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de 4 ore, în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 3.5ore)
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/per doză i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, din ziua 2-a-pîna la a 4-a zi (intervalul între administrări 12 ore, în total 5 administrări).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> i.v. /per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinumum - 25mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. timp de o oră, la ziua a 4 și 5 (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72 ore după Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei:PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul B24+Retuximabum ( numai pentru pacienții cu afectarea primară a mediasinului ( timusului ):**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum -10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în 1-a zi (doza maximă 2mg). Se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum - 1g/m<sup>2</sup> infuzie i.v., timp de 24 ore, se administrează în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/per doză i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v. timp de o oră, ziua a 2,3 și a 4-a (în total 5 administrări, cu intervalul de 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> i.v. per doză, la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinumum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v. timp de o oră, la ziua a 4 și 5-a (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a zi ( doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul BB24+Retuximabum:**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în ziua 1-a (doza maximă 2mg), se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum - 3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore).
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/pe doză i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie timp de o oră, la a 2,3, 4-a zi ( în total 5 administrări intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> /per doză i.v., la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v. timp de o oră, la ziua a 4 și 5-a (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2-a și a 5-a zi ( doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul BBZ1+Retuximabum (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în ziua 1-a (doza maximă 2mg), se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum .
- Methotrexatum - 3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate\* - 15mg/m<sup>2</sup>/pe doză i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.

- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi-infuzie timp de o oră, la a 2,3, 4-a zi ( în total 5 administrări intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> /per doză i.v., la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinum - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v. timp de o oră, la ziua a 4 și 5-a (2 administrări, interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,4,6-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul BBZ2+Retuximabum (pentru pacienții cu afectare SNC inițial):**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 10mg/m<sup>2</sup>/zi i.v.sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vincristinum - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v. în ziua 1-a(doza maximă 2mg), se va administra cu o oră înainte de Methotrexatum.
- Methotrexatum - 3 g/m<sup>2</sup>(sau 5gr/m<sup>2</sup>), infuzie timp de 24 ore în 1-a zi (1/10 din doză-30 min, 9/10 doză în 23.5ore) .
- Calcium folinate \* - 15mg/m<sup>2</sup>/pe doză i.v., la 42, 48, 54 ore după începutul perfuziei de Methotrexatum.
- Cyclophosphamidum\* - 200mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie timp de o oră, la a 2,3, 4-a zi (în total 5 administrări intervalul între administrări 12 ore).
- Mesna\* - 70mg/m<sup>2</sup> /per doză i.v., la 0,4,8 ore după administrarea de Cyclophosphamidum\*.
- Doxorubicinum\* - 25mg/m<sup>2</sup>/zi infuzie i.v. timp de o oră, la ziua a 4 și 5-a (2 administrări, cu interval de 24h).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Natrii hydrocarbonatis, Kalii chloridum)- timp de 72-96 ore de la inițierea perfuziei cu Methotrexatum, cu monitorizarea strictă a diurezei, PH-ului urinei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 2,6-a zi ( doza conform vârstei, tab.1).

○ **Blocul CC+Retuximabum :**

- Retuximabum (anti-CD20) - 375 mg/m<sup>2</sup> infuzie i.v. în ziua 0. Inițial se recomandă în prima oră - 50 mg/oră, cu creșterea treptată a dozei, la fiecare 30 de minute cu 50 mg/ora pînă la o viteză maximă de 200 mg/oră (în cazul unei perfuzii fără complicații).
- Dexamethasonum - 20mg/m<sup>2</sup>/zi i.v. sau per os, 1-5 zile, administrat în 3 prize.
- Vindesinum\* - 3mg/m<sup>2</sup> i.v( doza maximă 5mg). Se va administra cu o oră înainte de Cytarabinum **sau** Vincristinum\* - 1,5mg/m<sup>2</sup> i.v, 1 zi( doza maximă 2mg). Se va administra cu o oră înainte de Cytarabinum .
- Cytarabinum (ARA-C) - 3g/m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 3 ore, adm. în 1-a și a 2-a zi .  
Terapie de suport: Pyridoxini Hydrochloridum (Vitt.B 6) -150mg/m<sup>2</sup> i.v. înainte de Cytarabinum (în total 4 administrări); Obligator! Picc. Oftalmice cu Dexamethasonum 2-3 picc. în fiecare ochi, la fiecare 6 ore, 3 zile de la inițierea administrării de Cytarabinum.
- Etoposidumum ( VP-16) - 100mg /m<sup>2</sup> infuzie i.v.timp de 2 ore, la fiecare 12 ore, în ziua 3,4 și 5-a (în total 5 administrări).
- Soluții de hidratare - 3000ml/m<sup>2</sup>/zilnic (Glucosum 5%, Natrii Chloridum 0.9%, Kalii chloridum)- timp de 72 ore de la inițierea perfuziei cu Cytarabinum, cu monitorizarea strictă a diurezei și indicilor sangvini.
- Profilaxia neuroleucemiei: PL cu administrarea intratecală de Methotrexatum, Cytarabinum, Prednisolonumum - la a 5-a zi (doza conform vârstei, tab.1).

NB!

**\*Semnele vitale (tensiunea arterială, frecvența respiratorie și cardiacă) trebuie monitorizate înainte de perfuzarea cu rituximab, în timpul perfuziei și după: la 15 minute, 30 de minute și 60 de minute .**

**\*La administrarea Methotrexatului 5g/m<sup>2</sup>-obligator! Monitorizarea Methotrexatului în sânge cu determinarea ulterioară a aministrării dozelor suplimentare de Calcium folinate \*(Leucovorin).**

**Dozele conform vârstei de administrare a preparatelor citostatice intratecal (se atribuie la toate protocoalele de tratament LNH):**

Tab.1

Vârsta	Cytarabinum	Methotrexatum	Prednisolonumum
< 1an	16 mg	6mg	4 mg
1-2ani	20 mg	8mg	6 mg
2-3 ani	26 mg	10 mg	8 mg
>3ani	30 mg	12 mg	10 mg

- **Radioterapia craniana se efectuează la toți pacienții cu afectarea SNC (se atribuie pentru toate protocoalele):**
  - ❖ Copii până la 2 ani 12 Gy
  - ❖ Copii după 2 ani 18 Gy

**În LNH refractare sau în recăderi se poate de efectuat tratament cu doze mari de chimioterapie și/sau auto sau allotransplant\*.**

**Recăderile LNH limfoblastic vor fi tratate conform protocolului ALL REZ BFM 02- vezi PCN „Leucemia acută la copii”**

***Coplicații , tratamentul complicațiilor și terapia de suport:***

**1. Sindromul de liza tumorală acută** - se poate dezvolta la inițierea tratamentului cu corticosteroizi și citostatice, mai frecvent la pacienții cu leucocitoză.

Pentru a prevenirea sindromului de liză:

- Soluții de hidratare 3 000 – 5 000 ml/m<sup>2</sup>/zi (Natrii Chloridum 0.9%-sol.Glucosum-5% i.v.)
- Densitatea relativă a urinei trebuie să fie  $\leq 1.010$
- Bilanțul fluid: intrare= ieșire – să coincidă
- Masa corporală, la inițierea tratamentului, trebuie de controlat de 2 ori în zi
- În cazul eliminărilor de lichide insuficient: Furosemidum 1 - 10 mg/kg/zi
- Inițial este contraindicat administrarea sol. Kalii chloridum (hipokaliemia ușoară la inițierea tratamentului nu crează probleme).
- Allopurinolum 10 mg/kg/ zi p.o. in 2 - 3 doze/zi timp de 3 - 8 zile sau Rasburicase\* 0.2 mg/kg/zi i.v. peste 30 minute minimum 3-5 zile.
- Alcalinizarea urinei este obligatorie paralel cu administrarea de Allopurinolum. În cazul administrării Rasburicase\* nu se efectuează alcalinizarea, administrarea ei ar putea spori precipitarea fosfatului de calciu atât în tubulii renali, cât și în țesuturi precum pancreasul. Alcalinizarea urinei se face cu Natrii hydrocarbonatis 4% - 40-80 mmol/l + soluția perfuzabilă (sau perfuzie paralelă 100-200 mmol/m<sup>2</sup>/zi), cu controlul pH-ului urinei (optimal pH 7.0), hemoleucogramei, Na, K, Cl, Ca, acidul uric, ureea și creatinina fiecare 12 - 24 ore .

2. Hipercalemia - se constituie o stare de urgență. Când cifrele Potasiului sunt  $>7$  mmol/L, și este ineficace tratamentul simptomatic, în cazul ineficacității este indicată hemodializa

Indicatii pentru hemodializă:

- Potasiu  $>7$  mmol/L sau  $>6$  mmol/l (în creștere) necâtînd la terapia cu fluide și
- Diuretice (furosemidum)
- Fosfat  $>10$  mg/100 ml (5 mmol/l) sau produs  $Ca \times P > 6,4$  mmol / l
- creatinină mai mare de 10 ori de la norma de vîrstă,
- Acidul uric  $>600$   $\mu$ mol/l (10 mg /dl),
- Oligo-anurie: excreția urinară:  $<50$  ml / m<sup>2</sup>/ h după administrarea de Furosemidum 10 mg/kg/zi i.v. și Soluții de hidratare de 130 - 200 ml/m<sup>2</sup>/oră.
- Obstrucție a tractului urinar la nivel bilateral sau complet.

3. *Tumora mediastinală masivă* (compresia Venei Cave superioare, edem facial, desen venos accentuat pe gît, torace, membrele supp., dispnee, tuse pronunțată). În acest caz se cere imediat inițierea fazei de citoreducție cu: Prednisolonum 60 mg/m<sup>2</sup>/zi și Cyclophosphamidum 100 mg/m<sup>2</sup>/zi- infuzie o oră (3-5 zile).

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

- Anemie severă - se va transfuza concentrat eritocitar. Recomandabil de transfuzat concentrate de eritrocite, cînd 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, de transfuzat concentrat de trombocite, cînd 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 (puncții, trepanobiopsie sau cateterizarea unei vene centrale).
- Sindrom hemoragic: Acidum ascorbicum, Etamsylatum, Plasmă proaspăt congelată 10-30ml/kg/zi. Înainte de a aplica o transfuzie de component sanguin consultați proprietățile acestora în anexa nr.4 și nr.6. Obligatoriu înainte 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), urmînd același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională (în situații excepționale, doar în hemoragii masive, de evitat aplicarea componentilor sanvini de alta grupa în situații de rutină).

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

- 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 imagistică:

Radiografie toracică ± 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

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

linie 3: Cefoperazonum/ Sublactamum+Amikacinum+Vacomicin

linie 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 (Fluconazolum sau Intraconazolum sau Amphotericinum B \*).

! 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.

- Profilaxia, tratamentul enteropatiei Paramomicinum, nifuroxazidum, Metronidasolum.

6. Varicellei 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/m<sup>2</sup>/zi, i.v. (peste 1 h) în 3 doze. Durata tratamentului de la 5 la 21 de zile (în dependență de severitatea infecției).

7. Infecții fungice localizate (mucozite, stomatite candidoase, esofagite) sau generalizate, se indică:

- Fluconazolum: 6-12mg/kg/zi i/v sau per os,
- Intraconazolum: 5-7.5mg/kg/zi per os,
- Voriconazolum\*: infuzie i/v - 14 mg/kg/zi(2-12ani) și/sau per os 12mg/kg/zi-2 zile, apoi 8mg/kg/zi: 200mg/zi (2-12ani), peste 12 ani cu masa peste 40kg-400mg/zi (doza max. În primele 2 zile 800mg)
- Amfotericină B\* 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%, (sau Paramomicinum).
- Jugularea sindromului algic se efectuează cu preparate antalgice, la necesitate antalgice opioide.

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

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

9. 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: Omeprazolum 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 Pantoprazolum.

10. În hepatite toxice postmedicamentoase se indică hepatoprotectoare:,Vitaminele grupei B, dezintoxicare, ect.

11. În Grețuri, vome: Ondansetronum – 5mg/m<sup>2</sup> de 2 ori în zi, poate fi administrat deasemenea Metoclopramidum, Dexamethasonum.

12. O complicații mai tardiva după administrarea de durată a corticosteroizilor este dezvoltarea osteopeniei, osteonecrozei sau osteoporozei (la copiii mai mari de 12 ani), în cazul dat sunt



indicate preparate de calciu sau/și Bifosfonate (Acidum Ibandronicum) -1 dată în lună, în total 12 administrări.

***La necesitate pacientul va fi consultat de alți specialiști, în conformitate cu complicațiile survenite, decizia pentru tratamentul ulterior va fi luată în comun cu medicul onco-hematolog pediatru.***

***Tratamentul de susținere include multe alte măsuri ce depind de reactivitatea individuală a pacientului la boală și la tratamentul ei. Fiecare pacient va fi tratat individual în conformitate cu complicațiile survenite pe perioada de tratament.***

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

##### ***Caseta 11. Evoluția și prognosticul***

Evoluția Limfoamelor non-Hodgkin la copii se caracterizează prin manifestări clinice „explozive” și evoluție rapidă spre generalizare și deces. Cu metodele actuale de chimioterapie, rezultatele exprimate prin rata de supraviețuire de lungă durată în remisiune completă sunt de 80% în stadiile avansate de boală, iar în stadiile incipiente 90-95% [10]. Prognosticul este rezervat în limfomul anaplazic cu celule mari și în limfomul mediastinal primar cu celule B, dar se continuă cercetările pentru optimizarea terapiei acestora. Factorii de agravare a prognosticului, ce trebuie luați în considerație la diagnosticare, sunt:

- Forma histologică (gradul de malignitate)
- Dimensiunile tumorii: formațiuni cu diametre peste 7-10 cm au o evoluție mai severă
- LDH (cifrele majorate semnificativ –pronostic nefavorabil)
- Un factor de agravare a prognosticului în LNH îl prezintă complicațiile autoimune, în special anemia hemolitică autoimună, uneori și trombocitopenia autoimună
- Factori de prognostic sever sunt, de asemenea afectarea SNC.
- Infecțiile legate de scăderea imunității, cauzate de boală sau de tratamentele specifice, reprezintă factori de agravare complementari.

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

## Caseta 12

### *Supravegherea pacienților cu LNH*

- Pacienții cu LNH, după finalizarea 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 consultația hematologului în condiții de ambulatoriu se efectuează
- analiza generală a sîngelui, USG organelor cavității abdominale. Radiografia cutiei toracice, cu tomografia mediastinului în primii 2 ani se efectuează în fiecare 6 luni, ulterior – o dată în an.
- La necesitate: RMN,CT, PET/CT

## C.2.5. Stările de urgență

### Caseta 13.

#### *Stările de urgență în LNH:*

- Sindromul de compresiune a venei cave superioare, compresia traheobronșică
- Sindromul de liza tumorală

## C.2.6. Complicațiile

### Caseta 14. *Complicațiile*

- Infecții bacteriene, virale, fungice
- Neutropenia febrilă
- Gastrite, gastroduodenite, ulcere gastroduodenale
- Enteropatie
- Pancreatite acute
- Enterocolită neutropenică
- Osteopenie, osteonecroză, osteoporoză
- Tromboze ale sinusurilor venoase, tulburări de coagulare ( după adm. de Asparaginasum)
- Hepatite toxice
- Mucosite, Stomatite
- Alopecie
- CID

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

<p><b>D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulatoriu și spitalicească: Centrul Hematologic al IMSP Institutul de Oncologie</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hematologi;</li> <li>• medici de laborator specialiști în hematologie;</li> <li>• medici de laborator în biochimie;</li> <li>• medici imagiști;</li> <li>• endoscopiști;</li> <li>• acces la consultații calificate: ORL,-ist, oftalmolog, neurolog, endocrinolog, cardiolog</li> <li>• asistente medicale calificate;</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic;</li> <li>• laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic;</li> <li>• medici specialiști în diagnostic funcțional;</li> <li>• chirurgi pediatri;</li> <li>• specialiști morfologi (histologi, citologi).</li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><b>Aparate, utilaj:</b> aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ac pentru puncție sternală;</li><li>• ac pentru puncție lombară;</li><li>• ac pentru puncție pleurală;</li><li>• ac pentru trepanobiopsie;</li><li>• tonometru;</li><li>• fonendoscop;</li><li>• electrocardiograf</li><li>• taliometru</li><li>• panglica –centimetru</li><li>• cântar;</li><li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li><li>• cabinet radiologic;<ul style="list-style-type: none"><li>• laborator imunologic;</li><li>• laborator bacteriologic;</li></ul></li><li>• ultrasonograf;</li><li>• RMN, CT, PET-CT;</li><li>• cabinet endoscopic;</li><li>• laborator hematologic;</li><li>• laborator morfologic (histologic și citologic);</li><li>• laborator citogenetic</li><li>• aparate pentru iradiere la distanță cu Co<sup>60</sup>.</li><li>• aparat pentru monitorizarea Methotrexatului în sânge</li></ul>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Medicamente:**

- ✓ 6-Mercaptopurinumum
- ✓ Cacium folinatum
- ✓ Cyclophosphamidum\*
- ✓ Cytarabinum
- ✓ Doxorubicinum
- ✓ Etoposidum
- ✓ Ifosfamidum\*
- ✓ Intraconazolum
- ✓ Asparaginasum
- ✓ Methotrexatum
- ✓ Pegaspargasum\*
- ✓ Rituximabum
- ✓ Thioguaninum\*
- ✓ Vinblastinum\*
- ✓ Vincristinum\*
- ✓ Vindezinum\*
- ✓ Aciclovirum
- ✓ Allopurinolum
- ✓ Amphotericinum B\*
- ✓ Amikacinum
- ✓ Calcium folinate (leucovorin)\*
- ✓ Cefoperazonum + Sublactamum
- ✓ Ceftazidimum
- ✓ Ceftriaxonum)
- ✓ Kalii chloridum.
- ✓ Dexamethasonum
- ✓ Filgrastimum
- ✓ Fluconazolum
- ✓ Meropenemum
- ✓ Mesna\*
- ✓ Metoclopramidum
- ✓ Ondasetronum
- ✓ Omeprazolum /Pantoprazolum
- ✓ Paromomycinum
- ✓ Piperacillinum + Tazobactamum
- ✓ Prednisolonumum
- ✓ Imipenemum + Cilastatinum
- ✓ Ranitidinum
- ✓ Rasburicase\*
- ✓ Sol. Furosemidum
- ✓ Sol. Clorură de sodiu 0,9%.
- ✓ Sol. Glucosum 5%
- ✓ Sol.Natrii hydrocarbonatis
- ✓ Sol. Kalii chloridum
- ✓ Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum
- ✓ Vancomycinum
- ✓ Voriconazolum \*

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

## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita diagnosticarea pacienților cu LNH	1.1. Ponderea pacienților suspecți la LNH, la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul ultimului an (în %)	Numărul de pacienți cu LNH confirmat, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LNH, care se află sub supravegherea specialistului (hematolog/oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an.
2.	A spori depistarea precoce a pacienților cu LNH	2.1. Ponderea pacienților cu LNH, diagnosticați în stadiile I-II, pe parcursul ultimului an (în %)	Numărul de pacienți cu LNH, diagnosticați în stadiile I-II, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au fost diagnosticați cu LNH, pe parcursul ultimului an.
3.	A spori calitatea tratamentului acordat pacienților cu LNH	3.1. Ponderea pacienților cu LNH, la care li s-a efectuat tratamentul conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Limfoamele non-Hodgkin la copil</i> , pe parcursul ultimului an	Numărul de pacienți cu LNH, cărora li s-a efectuat tratamentul conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Limfoamele non-Hodgkin la copil</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LNH, care se află sub supravegherea specialistului (hematolog/oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an.
4.	A majora numărul de remisiuni complete și de lungă durată, cu prelungirea supraviețuirii la pacienții cu LNH	4.1. Ponderea pacienților cu LNH în remisiune completă, pe parcursul ultimului an (în %)	Numărul de pacienți cu LNH, în remisiune completă, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu LNH, care se află sub supravegherea specialistului (hematolog/oncolog) și a medicului de familie, pe parcursul ultimului an.

## *Ghidul pacientului cu limfomul non-Hodgkin*

### **Introducere**

Acest ghid include informații despre asistența medicală și tratamentul copiilor cu limfomul non-Hodgkin în cadrul Serviciului de Sănătate din Republica Moldova și este destinat pacienților cu limfomul non-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 non-Hodgkin;
- ✓ prescrierea tratamentului în limfoamele non-Hodgkin;
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu limfomul non-Hodgkin.

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

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați, 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 sunt Limfoamele non-Hodgkin și care este tratamentul adecvat.

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

### **Limfoamele non-Hodgkin**

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

Cauzele nu sunt bine determinate.

### **Manifestările clinice ale limfoamelor 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 timpuriu și timp îndelungat unicul simptom al limfoamelor non-Hodgkin, în cazurile de localizare a focarului primar în ganglionii limfatici periferici.

În cazurile de debut al limfoamelor non-Hodgkin în ganglionii limfatici mediastinali pot fi atestate tusea, dispneea, febră, pierdere ponderală - ceea ce servesc drept motiv de adresare la medic pentru examinare radiologică, în 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 sau/și durere abdominală, febră, inapetență. 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 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 non-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**

Tactica de tratament este în dependență de subtipurile LNH la copii.

Limfoamele limfoblastice sunt tratate conform protocolului EURO LB -02 sau schema de tratament R-CHOP. Protocolul este structurat pe mai multe etape: inducere, consolidare, reinducere și și întreținere și include: corticosteroizi, Vincristinum, Doxorubicinum, Asparaginasum, Cyclophosphamidum, mehotrexat, 6-Mercaptopurinum și 6-thioguanină. Durata tratamentului este între 24-30 de luni.

- Limfoamele cu cellule B mature sunt tratate conform protocolului B-NHL BFM-04. Este un tratament de scurtă durată (6 luni) cu doze mari de chimioterapie, aplicate în interval scurt. În acest protocol se administrează: corticosteroizi, Cyclophosphamidum sau Ifosamidum, doze mari de methotrexat, Cytarabinum, vindezinum, Vincristinum, Doxorubicinum, Etoposidum și administrare triplă intratecală.
- După finalizarea tratamentului intensiv, copilul trebuie să fie supravegheat de medical de familie, medical oncolog, medicul oncohematolog pediatru.

<b>FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN Limfomul Non Hodgkin la copii</b>		
	<b>Domeniul Prompt</b>	<b>Definiții și note</b>
<b>1</b>	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
<b>2</b>	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
<b>3</b>	Numărul fișei medicale	
<b>4</b>	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data(ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
<b>5</b>	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
<b>6</b>	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
<b>7</b>	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
<b>INTERNAREA</b>		
<b>8</b>	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
<b>9</b>	Numarul internărilor	primară = 3; secundară = 4; mai mult de două ori = 6 ;
<b>10</b>	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
<b>11</b>	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
<b>12</b>	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3
<b>13</b>	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
<b>14</b>	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>15</b>	Efectuarea metodelor pentru determinarea tipului LNH la copii	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>16</b>	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>17</b>	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
<b>18</b>	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
<b>19</b>	<b>ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR</b>	
	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă=1; screening=2; centrul consultativ=3 oncologul raional = 4; hematologului municipal=5; necunoscut = 9
<b>20</b>	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>21</b>	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 1; tardiv = 2; necunoscut = 9
<b>22</b>	Face parte pacientul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>23</b>	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
<b>24</b>	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
<b>25</b>	<b>TRATAMENTUL</b>	
	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu = 6; necunoscut = 9
<b>26</b>	Evaluarea scorului de risc al LNH la copii	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4 ; necunoscut = 9
<b>27</b>	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 pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; institutul oncologic = 5; necunoscut = 9
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9
37		data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

Anexa 3

### Grade de recomandare și nivele ale dovezilor pentru PCN „Limfomul non 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.	<p><b>Nivel de dovezi Ia sau Ib</b></p> <p>EURO-LB 02: Treatment Protocol for Lymphoblastic Lymphoma of the European Intergroup Cooperation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL). Non-Hodgkin-Lymphome und B-ALL im Kindes- und Jugendalter; Leitfaden zur Diagnostik Klassifizierung, Staging und Stratifizierung in Therapiegruppen; Empfehlungen zu Notfallsituationen und Vorgehen beim akuten Zellerfallsyndrom Autor: Prof. Dr. med. Alfred Reiter . Ende der Studie am 30.06.2008.</p> <p>B-NHL BFM Rituximab, Multizentrische Therapiestudie mit einem Rituximab-Window vor anschließender Chemotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder B-ALL, Österreichische Version Juli 2004</p> <p>Protokoll B-NHL BFM 04 Multizentrische Beobachtungsstudie zur Behandlung von</p>



		Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non Hodgkin Limphom oder B-ALL) Oesterreiche Fassung April 2004. Ende der Studie am 15.06.2012. ALCL 99: International Protocol for the Treatment of Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma Investigator Prof. Dr. med. Alfred Reiter Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Zentrum f. Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie u. Onkologie. 2004.
Grad B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non- randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	<b>Nivel de dovezi II a, II b sau III</b> Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. <u>Véronique Minard-Colin, Laurence Brugières, Alfred Reiter, Mitchell S. Cairo, Thomas G. Gross, Wilhelm Woessmann, Birgit Burkhardt, John T. Sandlund, Denise Williams, Marta Pillon, Keizo Horibe, Anne Auperin, Marie-Cécile Le Deley, Martin Zimmerman, Sherrie L. Perkins, Martine Raphael, Laurence Lamant, Wolfram Klapper, Lara Mussolin, Hélène A. Poirel, Elizabeth Macintyre, Christine Damm-Welk, Angelo Rosolen, and Catherine Patte. J Clin</u>

#### 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
<b>1. Componente sanguine eritrocitare</b>		
<b>1.1 Informații generale</b> - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
<b>1.2 Proprietăți specifice:</b>		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 <sup>9</sup> celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.

1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50- 0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $250 \pm 50$ 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 $1,2 \times 10^9$ sau $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $300 \pm 50$ 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 $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $250 \pm 50$ gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $300 \pm 50$ 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 $1,0 \times 10^6$ celule/unitate. Greutate $200 \pm 50$ 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 $50 \pm 5$ gr. O doză terapeutică include 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^9$ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $0,3 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind soluția aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $150 \pm 50$ gr.
2.2.4	Amestec de concentraet de plachete (ACPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $200 \pm 50$ gr.
2.2.5	Amestec de concentraet de plachete deleucocitat (ACPLD)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite mai mare de $200 \times 10^{11}$ , mediul de suspensie fiind plasma umană sau soluție aditivă. Concentrația de leucocite reziduale este de până la $1,0 \times 10^6$ . Cantitatea unei doze este de $200 \pm 50$ gr.

## 3. Componente sanguine plasmatic

**3.1 Informații generale** - Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea "validat".

### 3.2 Proprietăți specifice:

3.2.1	Plasmă proaspăt congelată	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic normale,
-------	---------------------------	----------------------------------------------------------------------

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

### Anexa 5 Alternative pentru transfuzia de componente sanguine

#### A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	2-a	3-a	4-a	5-a	6-a	7-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 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. Limfoamele ne Hodgkiniene//Hematologie, 2007, 252-277 (2).
2. Gociu M. Limfoamele maligne ne Hodgkiniene. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București, 1999, p. 394-470. (3)
3. Detailed Guide: Lymphoma Non-Hodgkin.  
[http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_7x\\_CRC\\_Non\\_Hodgkins\\_Lymphoma\\_In\\_Adults\\_PDF.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_7x_CRC_Non_Hodgkins_Lymphoma_In_Adults_PDF.asp)(4).
4. European Journal of Cancer Supplements. „Non Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults”. Angelo Rosolen, Lara Mussolin, Paolo Bonvini, Marta Pillon, Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universita di Padova, I.O.V. (Istituto Oncologico Veneto), Padova, Italy. Volume 5, Issue 5, September 2007, Pages 217-225
5. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. Véronique Minard-Colin, Laurence Brugières, Alfred Reiter, Mitchell S. Cairo, Thomas G. Gross, Wilhelm Woessmann, Birgit Burkhardt, John T. Sandlund, Denise Williams, Marta Pillon, Keizo Horibe, Anne Auperin, Marie-Cécile Le Deley, Martin Zimmerman, Sherrie L. Perkins, Martine Raphael, Laurence Lamant, Wolfram Klapper, Lara Mussolin, Hélène A. Poirel, Elizabeth Macintyre, Christine Damm-Welk, Angelo Rosolen, and Catherine Patte. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20; 33(27):2963–2974. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979194/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979194/)
6. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of adolescents and young adults. Garciaz S, Coso D, Brice P, Bouabdallah R. *Bull Cancer*. 2016 Dec; 103(12):1035-1049.
7. Robu M. Limfoamele ne Hodgkiniene. Chișinău, 2003, 55.
8. Воробьёв А. И. и др. Лимфопролиферативные заболевания. Руководство по гематологии (под ред. А. И. Воробьёва). Издательство «Ньюдиамед», Москва, 2003, том 2, с. 40-131.
9. Поддубная И. В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология (под ред. М. А. Волковой). Москва, «Медицина», 2001, с. 336-375.
10. Voute PA, Kalifa C and Barrett A. Cancer in Children. Clinical Management. Fourth Edition. Oxford University Press 1999: p- 4
11. Gheorghe Popa: „Manual de ONCOHEMATOLOGIE PEDIATRICĂ“, Casa Cărții de Știință Cluj-Napoca, 2007, p-86,
12. Bleyer WA. Cancer in Older Adolescents and Young Adults: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Survival and Importance of Clinical Trials. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38 (1): 110.
13. Protokoll B-NHL BFM 04 ( Multizentrische Beobachtungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non Hodgkin Lymphom oder B-ALL) Oesterreiche Fassung April 2004. Ende der Studie am 15.06.2012. [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)
14. Diagnosticul limfoamelor maligne non Hodgkin la copil . Dr. Adriana Sârsan, Prof. Dr. Constantin Arion (*Clinica de Pediatrie, Institutul Clinic Fundeni*), p330.
15. B-NHL BFM Rituximab, Multizentrische Therapiestudie mit einem Rituximab-Window vor anschließender Chemotherapie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin Lymphom oder B-ALL, Österreichische Version Juli 2004. [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)
16. EURO-LB 02: Treatment Protocol for Lymphoblastic Lymphoma of the European Intergroup Cooperation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL). Non-Hodgkin-Lymphome und B-ALL im Kindes- und Jugendalter; Leitfaden zur Diagnostik Klassifizierung, Staging und Stratifizierung in Therapiegruppen; Empfehlungen zu Notfallsituationen und Vorgehen beim akuten Zellzerfallsyndrom Autor: Prof. Dr. med. Alfred Reiter . Ende der Studie am 30.06.2008. [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)

17. ALCL 99: International Protocol for the Treatment of Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma ([ClinicalTrials.gov: NCT00006455](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00006455) ,[Deutsches Krebsstudienregister: DKR-ID 370](https://www.krebsregister.de/Deutsches-Krebsstudienregister/Deutsches-Krebsstudienregister/Study/370)) Investigator Prof. Dr. med. Alfred Reiter Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Zentrum f. Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie u. Onkologie. 2004.
18. Детская Онкология, национальное руководство, под редакцией: М.Дю Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.Аю Маяковой, Москва 2012.стр. 399