



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

LIMFOMUL HODGKIN LA ADULT

**Protocol clinic național
(Ediția III)**

PCN - 46

Chișinău, 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 30.06.2025, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 748 din 22.08.2025 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Limfomul Hodgkin la adult”, ediția III
CUPRINS**

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
PREFAȚĂ	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Limfomul Hodgkin	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): C81	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Obiectivele protocolului:	4
A.5. Elaborat	4
A.6. Actualizat: 2025	4
A.7. Următoarea revizuire: 2030	4
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	4
A.10. Informație epidemiologică	5
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
(oncolog - nivel raional și municipal/hematolog - republican)	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	8
C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ	10
C. 1.1. Algoritmul diagnostic în Limfomul Hodgkin	10
C.1.2. Algoritmul de tratament al Limfomului Hodgkin	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	12
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți	12
C.2.3. Profilaxia	12
C.2.4. Conduita pacientului cu Limfom Hodgkin	12
C.2.4.1. Anamneza	13
C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)	13
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice	13
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial	15
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	15
C.2.4.6. Tratamentul LH	16
C.2.4.7. Evoluția și prognosticul	22
C.2.4.8. Supravegherea pacienților	22
C.2.5. Stările de urgență	22
C.2.6. Complicațiile	22
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	23
D1. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară	23
D.2 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator	23
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată	23
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	25
ANEXE	26
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Limfom Hodgkin	26
Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii	27
Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare	29
Anexa 4 Componente sanguine și proprietățile acestora	30
Anexa 5 Alternative pentru transfuzia de componente sangvine	33

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistență Medicală Primară
AMSA	Asistență Medicală Specializate de Ambulator
AMS	Asistență Medicală Spitalicească
LH	Limfom Hodgkin
LHc	Limfom Hodgkin, forma clasică
PChT	Polichimioterapie
RT	Radioterapie
ORL	Otorinolaringolog
G-CSF	Factorul stimulator al coloniilor granulocitare (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
CT	Tomografie computerizată
PET/CT	Tomografie computerizată cu emisie de pozitroni
LHNPL	Limfom Hodgkin forma nodulară cu predominanță limfocitară
Schema ABVD	A – Adriamycin (Doxorubicini hydrochloridum), B – Bleomycinum*, V – Vinblastinum*, D – Dacarbazinum*
Schema BEACOPP	B – Bleomycinum*, E – Etoposidum, A – Adriamycin (Doxorubicini hydrochloridum), C – Cyclophosphamidum*, O – Oncovin (Vincristinum), P – Procarbazinum*, P – Prednisolonum
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Evaluarea inițială a pacientului cu suspiciune la diagnosticul de limfom Hodgkin trebuie să includă acuzele, istoricul complet al simptomelor clinice, evoluția lor, examenul fizic detaliat.
- Confirmarea diagnosticului se bazează pe examen histologic și imunohistochimic al țesutului ganglionar, susținut de investigații citologice și de laborator.
- Determinarea stadiului clinic are ca scop aprecierea extinderii bolii și ghidarea deciziei terapeutice.
- Conduita terapeutică se stabilește multidisciplinar, având ca obiectiv vindecarea completă sau prelungirea supraviețuirii, în funcție de stadiu și prognostic.
- Tratamentul combină polichimioterapia, radioterapia și imunoterapia, cu ajustarea schemei conform răspunsului evidențiat prin PET/CT.
- În formele recidivate sau refractare se aplică chimioterapie intensivă urmată de transplant de celule stem, terapii de menținere sau tratamente țintite.
- Supravegherea post-tratament are rolul de a depista precoce recidivele și de a monitoriza efectele tardive ale terapiei.
- Protocolul integrează metode diagnostice și terapeutice actualizate conform ghidurilor internaționale, precum și recomandări adaptate contextului național.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru, constituit din reprezentanții Disciplinei de hematologie, Departamentul Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind limfomul Hodgkin și va servi drept bază pentru elaborarea protoalelor instituționale. La

recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

A.1. Diagnosticul: Limfomul Hodgkin

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

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

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistenți medicali de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (instituțiile/secțiile consultative / medici oncologi, hematologi);
- Prestatorii serviciilor de AMS (instituții specializate / medici hematologi, oncologi)

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

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A facilita diagnosticarea LH
2. A spori depistarea precoce a pacienților de LH
3. A spori calitatea tratamentului LH
4. A majora numărul pacienților cu LH vindecați

A.5. Elaborat: 2008

A.6. Actualizat: 2025

A.7. Următoarea revizuire: 2030

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

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Maria Robu	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Sanda Buruiană	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Musteață	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Tomacinschii	asist. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă a USMF „Nicolae Testemițanu”
Natalia Sporîș	asist. univ., Disciplina de hematologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Aliona Golub	dr. șt. med., șef Secție Hematologie nr. 2 IMSP Institutul Oncologic
Stela Pînzari	șef secție Hematologia Nr.1, IMSP Institutul Oncologic
Inga Chemencedji	șef secție Anatomie patologică, IMSP Institutul Oncologic
Ludmila Eftodiev	șef secție Oncologie Radiologică II, IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
<i>Nicolae Ghidirim</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., Catedra Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Sergiu Matcovschi</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

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

A.9. Definițiile folosite în document

Limfomul Hodgkin este o tumoare malignă a țesutului limfatic cu originea în limfocitele B.

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

A.10. Informație epidemiologică

Limfomul Hodgkin se poate dezvolta la persoanele de orice vârstă inclusiv și la copii [7,13]. În SUA și Uniunea Europeană morbiditatea LH constituie 2,8 și 2,2-3,58 la 100 000 de populație, respectiv [17, 22]. În Federația Rusă – 2,2 la 100 000 de populație [18]. În Africa de Nord și Orientul Mijlociu – 1,45 și în Asia de Est – 1,18 la 100 000 locuitori [17, 19, 22].

Indicele morbidității în Republica Moldova constituie 1,47 cazuri la 100.000 locuitori, la bărbați (1,53) fiind mai înalt decât la femei (1,06) [6]. Frecvența LH este mai înaltă la persoanele cu vârsta de 18-35 de ani, preponderent 25-35 de ani [7, 8, 9, 11, 13, 16, 20]. Dezvoltarea frecvență a LH la o vârstă tânără constituie o importantă problemă social economică [13, 15].

Elaborarea și implimentarea noilor metode de tratament a contribuit la vindecarea unui procent înalt de pacienți cu LH. Limfomul Hodgkin reprezintă prima neoplazie în care s-a demonstrat potențial curativ al schemelor de PChT [8]. În stadiile locale frecvența remisiunilor complete depășește 95% [2, 3, 10].

Supraviețuirea de peste 10 ani a pacienților cu LH în stadiile locale (I-II) cu remisiuni complete este mai mare de 90% [14, 18, 21]. De aceea este necesar de diagnosticat pacienții cu LH în stadiile locale (I-II) care au un potențial înalt de vindecare.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LH profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [7, 15].	Profilaxia primară în LH nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de LH	Anamneza permite suspectarea LH la persoanele cu prezența unui singur ganglion limfatic în creștere sau câțiva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând) sau mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv (Grad A, Nivel Ia și Ib) [5, 6].	Standard/Obligatori: • Anamneza (caseta 4) • Examenul fizic (caseta 5) • Investigațiile paraclinice (caseta 6) ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
2.2. Deciderea consultului medicului specialist și/sau spitalizării		Standard/Obligatori: Toți pacienții suspecți la LH se trimit la consultul medicului hematologului.
3. Tratamentul		
Tratamentul medicamentos	Tratamentul LH se efectuează de către hematolog sau conform recomandărilor hematologului.	Standard/Obligatorii: Tratamentul LH conform recomandărilor hematolog.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către medicul hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Standard/Obligatori: Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog - nivel raional și municipal/hematolog - republican)		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LH profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza [7, 15].	Profilaxia primară în LH nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	Standard/Obligativ: Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LH	• <i>Anamneza</i> permite suspectarea LH la persoanele cu prezența măririi unui singur ganglion limfatic în creștere sau câțiva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând), sau a mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv. Puncția ganglionului limfatic mărit permite confirmarea citologică a LH [5, 6]. • Biopsia ganglionului limfatic permite confirmarea histologică și imunohistochimică a LH și variantei morfologice (Grad A, Nivel Ia și Ib) [5, 8, 11].	Standard/Obligativ: • Anamneza (<i>caseta 4</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 5</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 6</i>) ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite ✓ Puncția ganglionului limfatic ✓ Biopsia ganglionului limfatic ✓ Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a LH (<i>caseta 6</i>) • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 7, 8</i>)
2.2. Deciderea consultului medicului specialist și/sau spitalizării		Standard/Obligativ: Recomandarea consultului medicului hematolog pacienților cu LH Recomandabil: • Consultația altor medici specialiști în dependență de necesitate • Aprecierea necesității spitalizării (<i>caseta 9</i>)

3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul medicamentos	Tratatamentul LH se efectuează în funcție de stadiul maladiei și prevede vindecarea (îndeosebi în stadiile locale) sau prelungirea duratei vieții pacienților de LH (Grad A, Nivel Ia și Ib) [5, 6, 12].	Standard/Obligativ: Tratatamentul pacienților cu LH se efectuează în staționarul hematologic. La nivel raional și municipal conform recomandărilor hematologului (<i>caseta 10</i>)
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor. Supravegherea se va face în comun cu medicul de familie.	Standard/Obligativ: Analiza generală a sângelui cu reticulocite și trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea	Tratatamentul corect conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți de LH vindecați, îndeosebi în stadiile locale (Grad A, Nivel Ia și Ib) [4, 5, 12].	Criterii de spitalizare în secții profil terapeutic general (raional, municipal): • Pacienții cu LH la recomandarea hematologului. Secții hematologice (nivel republican) • Toți pacienții cu LH • Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului • Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor actelor normative în vigoare (<i>caseta 9</i>)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LH	Diagnosticul se confirmă morfologic, imunohistochimic: puncția ganglionului limfatic, biopsia ganglionului limfatic. În cazurile de mărire izolată a ganglionilor limfatici mediastinali – toracotomia sau mediastinoscopia. La pacienții cu mărirea izolată a ganglionilor limfatici intraabdominali – laparatomia cu cercetarea morfologică, imunohistochimică, citogenetică și moleculară	Standard/Obligativ: • Anamneza (<i>caseta 4</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 5</i>) • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 6</i>) ✓ Pentru confirmarea LH ✓ Pentru determinarea stadiului clinic al LH • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 7, 8</i>)

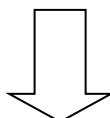
	(Grad A, Nivel Ia și Ib) [5, 6, 11].	
		Recomandabil: • Investigații recomandate (<i>caseta 6</i>) • Consultul altor medici specialiști, la necesitate
3. Tratatamentul	Tratatamentul LH se efectuează în funcție de stadiul maladiei și prevede vindecarea (îndeosebi în stadiile locale) sau prelungirea duratei vieții pacienților de LH (Grad A, Nivel Ia și Ib) [4, 5, 8, 12].	Standard/Obligativ: • În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil – 2-4 cicluri de PChT+RT la focarele afectate • În stadiile locale (I-II) cu prognostic nefavorabil – 4-6 cicluri de PChT+RT la focarele afectate • În stadiile avansate 6-8 cicluri de PChT+RT la focarele reziduale (<i>caseta 10</i>)
4. Externare cu îndreptarea la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supravegherea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligativ va conține: ✓ Diagnosticul exact detaliat ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat ✓ recomandările explicite pentru pacient ✓ recomandările pentru medicul de familie

C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritmul diagnostic în Limfomul Hodgkin

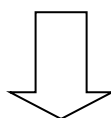
I. Suspectarea LH

Prezența unui ganglion limfatic în creștere sau câțiva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând), sau a mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv.



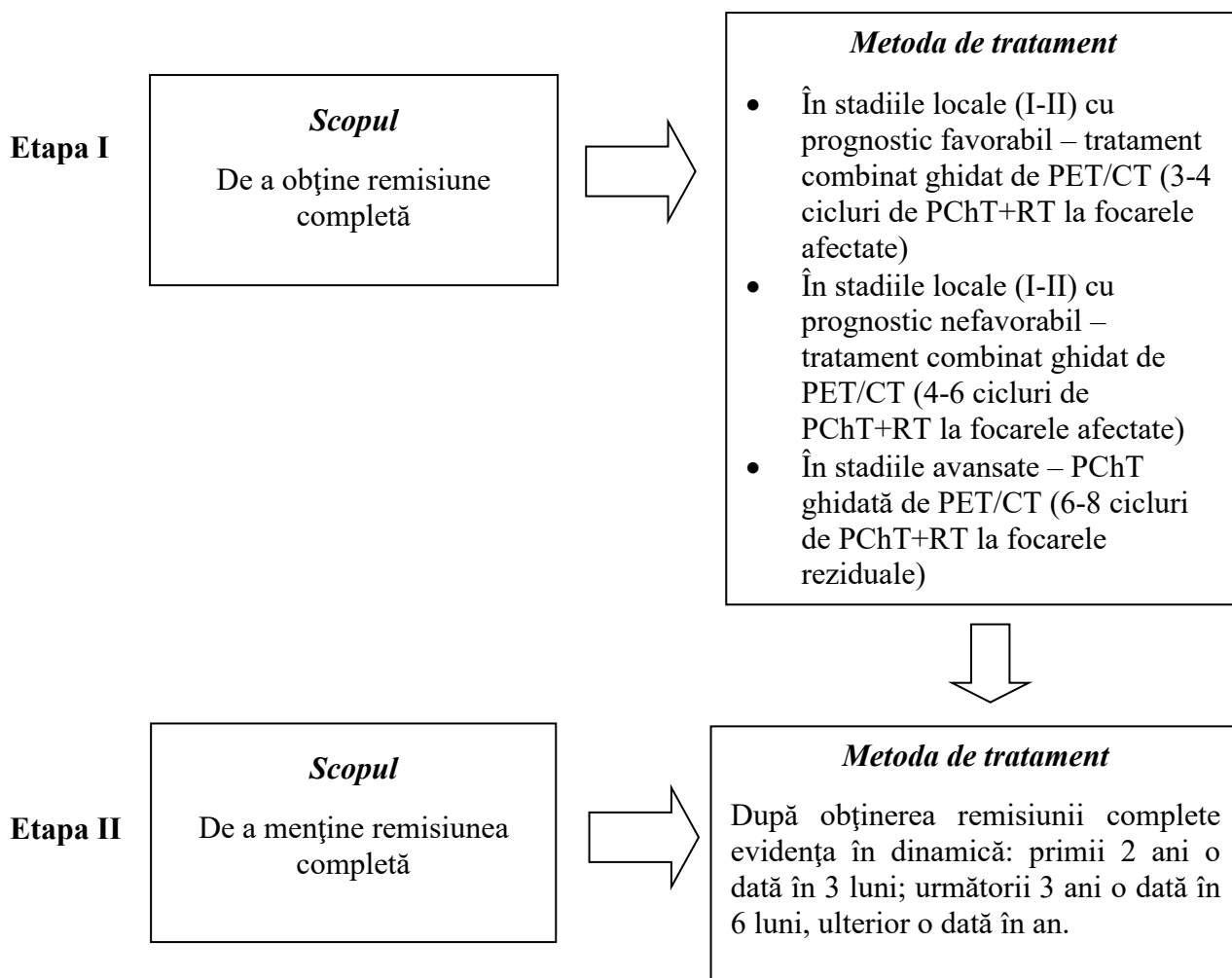
II. Confirmarea LH

1. Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite (*fără modificări specifice*)
2. Puncția ganglionului limfatic (*confirmare citologică*)
3. Biopsia ganglionului limfatic (*confirmarea histologică, imunohistochimică a LH și a variantei morfologice*)



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

C.1.2. Algoritmul de tratament al Limfomului Hodgkin



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea limfomului Hodgkin

Clasificarea clinică internațională (1971, Ann-Arbor (SUA) cu modificări Costswolds 2014

- Stadiul I – Afectarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unui singur organ extralimfatic
- Stadiul II – Afectarea a două sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II) sau afectarea unui organ extralimfatic și a unei sau mai multor regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului (IIE)
- Stadiul III – Afectarea a două sau a mai multor regiuni ganglionare pe ambele părți ale diafragmului (III), care poate fi însoțită de afectarea localizată a unui organ extralimfatic (IIIE) sau de afectarea splinei (IIIS) ori a ambelor (IIISE). Stadiul III poate fi devizat în III-1 când are loc afectarea ganglionilor hil splenic, celiaci, portali și III-2 – ganglioni paraaortali, iliaci, mezenterici.
- Stadiul IV – Afectarea difuză sau diseminată a unui ori a mai multor organe extralimfatice sau țesuturi cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici
- Toate stadiile sunt subclasificate:
S – afectare splenică; E – afectare extranodală izolată sau afectare extranodală prin continuitate de la o arie ganglionară afectată; X – masa tumorală voluminoasă: masa mediastinală 1/3 din diametrul toracic sau masa tumorală cu diametrul 10 cm și mai mult.
Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală în A (fără simptome de intoxicare generală) și B (cu simptome de intoxicare generală: febră mai înaltă de 38°C, transpirație nocturnă pronunțată, pierdere ponderală de 10% și mai mult în ultimele 6 luni – este suficientă prezența unuia din aceste semne).

Clasificarea morfologică a limfomului Hodgkin OMS, 2022 [1]

<i>Limfomul Hodgkin</i>	<i>Variantele</i>	<i>Imunofenotipul substratului tumoral</i>
Forma nodulară cu predominanță limfocitară		CD 20 ⁺ , CD 45 ⁺ , CD 30 ⁻ , CD15 ⁻ (în unele cazuri expresie pozitivă), BCL-6 +/-, PU.1 +, y-chain +, BoB1 +, MUM.1/ +.
Forma clasică	• predominanță limfocitară • scleroză nodulară (tip I și II) • celularitate mixtă • depleție limfocitară	CD 30 ⁺ , CD 15 ⁺ , CD 20 ⁻ , CD45 ⁻ , PAX5 (expresia nucleară slabă), BoB1 -, MUM.1 +.

C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți

C.2.3. Profilaxia

Profilaxia primară nu se efectuează.

Profilaxia secundară include supravegherea strictă post-tratament prin analize generale de sânge cu trombocite și reticulocite, consultul medicului hematolog pentru depistarea recurenței cat mai devreme.

C.2.4. Conduita pacientului cu Limfom Hodgkin

Caseta 2. Obiectivele procedurilor de diagnostic în LH

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

Caseta 3. Procedurile de diagnostic în LH

- Anamnestice
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite
- Puncția formațiunii tumorale cu cercetarea citologică
- Biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea histologică imunohistochimică, citogenetică și moleculară a tumorii
- Investigarea în plan de determinare a gradului de răspândire a LH

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Aspecte ce trebuie examinate la suspecția LH

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

C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)

Caseta 5. Datele fizice în LH

- Manifestările clinice ale LH depind de localizarea inițială a focarului tumoral și gradul de răspândire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic) la momentul stabilirii diagnosticului
- În 95-98% din cazuri focarul primar al LH se dezvoltă în ganglionii limfatici
- Mărirea dimensiunilor ganglionilor limfatici este cel mai precoce și timp îndelungat unicul simptom al LH
- Cel mai frecvent primul focar tumoral apare în ganglionii limfatici cervicali (50%) și supraclaviculari (25%). Ganglionii limfatici axilari și mediastinali servesc ca punct de plecare a maladiei mai rar – în 13% și 10% respectiv. Foarte rar primul focar se dezvoltă în ganglionii limfatici inghinali (1-3%), retroperitoniali și abdominali (0,6-7,5%). Prin urmare, predomină dezvoltarea LH în ganglionii limfatici, preponderent în cei periferici (80-85%), de aceea LH poate fi considerat ca o tumoră cu focar primar vizual, ce permite depistarea acestei maladii în stadiile precoce
- Ganglionii limfatici afectați sunt indolori și neaderenți la țesuturile adiacente
- În stadiile I, II, III la examenul obiectiv se depistează numai limfadenopatie.
- Mărirea ganglionilor limfatici mediastinali poate provoca tuse, de obicei, uscată, dispnee și poate conduce la sindromul de compresie a venei cava superioară. Aceste simptome servesc ca motiv pentru examinarea radiologică, care depistează afectarea ganglionilor limfatici mediastinali
- Ganglionii limfatici retroperitoniali pot concrește rădăcinile nervilor spinali și măduva spinală cu dureri în regiunea respectivă, pareză sau paraplegie.
- Prezența unei formațiuni tumorale, dimensiunile căreia sunt în creștere: Consecutivitatea apariției (apariția pe rând) a ganglionilor limfatici în zona primară: Consecutivitatea extinderii procesului patologic în alte zone de ganglioni limfatici (când sunt prezente câteva formațiuni care au apărut nu toate concomitent dar pe rând) denotă despre un proces specific. Inclusiv LH.
- Afectarea primară a țesutului pulmonar, pleurei, oaselor, tractului gastrointestinal, ficatului și altor organe și țesuturi are loc foarte rar. Organele menționate pot fi incluse în procesul tumoral ca rezultat al generalizării LH (stadiul IV). Frecvent la diseminarea LH se afectează ficatul (30-80%), splina (65-80%), țesutul pulmonar (20-44%), oasele (20-25%), măduva osoasă (10%). Alte organe și țesuturi sunt incluse în procesul de generalizare foarte rar.
- Pe măsura generalizării LH apar și simptomele de intoxicare generală care au mai mare importanță pentru determinarea prognosticului (prezența lor presupune un prognostic nefavorabil) decât pentru confirmarea diagnosticului.

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 6. Investigațiile în LH

Investigații pentru confirmarea LH <i>B.1 Prestatori de AMP; B.2 Prestatori de AMSA B.3. Prestatori de AMS; O-obligator R-recomandabil</i>	Nivel de acordare a asistenței medicale		
	B1	B2	B3
• Analiza generală a sângelui periferic cu trombocite și reticulocite	O	O	O
• Puncția ganglionului limfatic cu cercetare citologică		O	O
• Biopsia ganglionului limfatic cu cercetare histologică (pentru		O	O

biopsie trebuie de înlăturat ganglionul limfatic de durată cea mai mare, deoarece în ganglionii limfatici cu termen mic de afectare poate să nu fie formată structura morfologică tipică a maladiei)			
• În cazurile de afectare izolată a ganglionilor limfatici mediastinali ori intraabdominali – intervenție chirurgicală (toracotomia, mediastinoscopia, laparatomia explorativă) cu cercetare histologică a tumorii			O
• Imunohistochimie (determinarea CD20, CD45)		O	O
Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a LH (stadiul clinic) (investigații obligatorii)			
• Examenul ultrasonografic la toate grupurile de ganglioni limfatici periferici și cavității abdominale		O	O
• Radiografia cutiei toracice în două proiecții cu tomografia mediastinului	R	O	O
• Tomografia computerizată a gâtului, torace, abdomen, pelvis (nativ+subst. contrast)		O	O
• RMN		O	O
• PET/CT pentru determinarea extinderii bolii și post-tratament – eficacitatea tratamentului		O	O
• Trepanobiopsia măduvei oaselor		O	O
• Radiografia oaselor la apariția durerilor în oase		O	O
• Fibroepifaringoscopia, fibrogastroscoopia, fibrocolonoscopia, laparoscopia – după necesitate		O	O
• α_2 – globulinele, fibrinogenul, haptoglobina, celuloplasmina		O	O
• Consultul medicului ORL (nazofaringele, amigdalele palatine)		O	O
• Consultul medicului ginecolog (pentru femei)		O	O
Investigații recomandabile			
• Analiza generală a urinei	O	O	O
• Ureea, creatinina, glucoza în sânge	O	O	O
• Bilirubina, aminotransferazele, lactatdehidrogenaza, fosfataza alcalină serică, proteina generală+electroforeza de proteine, albumina, beta2 microglobulina	R	O	O
• Fierul seric, feritina			
• Coagulograma	R	O	O
• Determinarea ionilor de K, Na, Ca		O	O
• Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop		O	O
• HIV		O	O
• Markerii hepatitelor virale		O	O
• USG și hormonii glandei tiroide până la tratament și post-tratament		O	O
• Eco cord		O	O

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

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LH cu alte limfadenopatii

- Limfoamele non-Hodgkin
- Afectarea ganglionilor limfatici în leucemii (leucemia limfocitară cronică, leucemiile acute, leucemia monocitară cronică etc.)
- Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici
- Limfadenita tuberculoasă
- Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici

Caseta 8. Momente cheie în diagnosticul diferențial

- **Limfoamele non-Hodgkin**
 - ✓ În limfoamele non-Hodgkin (LNH) de asemenea este caracteristică consecutivitatea afectării ganglionilor limfatici în focarul primar, însă de multe ori lipsește consecutivitatea extinderii procesului tumoral în alte zone de ganglioni limfatici. Frecvent (42-45%) LNH debutează extralimfatic (inelul limfatic Waldeyer, tractul gastrointestinal etc.). Diagnosticul definitiv este posibil numai pe baza examinării morfologice, imunohistochimice a formațiunii tumorale.
- **Afectarea ganglionilor limfatici în leucemii**
 - ✓ În diagnosticarea limfadenopatiilor care se dezvoltă la bolnavii de leucemii (leucemii acute, leucemie limfocitară cronică, leucemie monocitară cronică etc.) rolul hotărâtor aparține rezultatelor de examinare a sângelui periferic și a măduvei osoase, care depistează substratul celular al leucemiei respective.
- **Metastaze ale cancerului în ganglionii limfatici**
 - ✓ Metastazele cancerului în ganglionii limfatici, de obicei, se asociază cu manifestări clinice de afectare a organului în care s-a dezvoltat cancerul. Proprietățile fizice ale ganglionilor limfatici nu permit de a stabili diagnosticul. Sunt necesare puncția și biopsia ganglionului limfatic.
- **Limfadenita tuberculoasă**
 - ✓ Limfadenita tuberculoasă în stadiul incipient al maladiei se caracterizează prin afectarea unui sau câțiva ganglioni limfatici într-o zonă anatomică. Diagnosticul definitiv este posibil numai pe baza examinării citologice și histologice a ganglionului limfatic.
- **Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici**
 - ✓ Hiperplaziile reactive ale ganglionilor limfatici prezintă cea mai frecventă formă de limfadenopatii benigne. Ele pot avea un caracter de reacție regională a ganglionilor limfatici în caz de existență a unui focar de infecție în regiunea pielii, tunicilor mucoase, amigdalelor, dinților, infecții virale respiratorii acute etc.
 - ✓ Spre deosebire de LH sau alte limfadenopatii specifice în cazurile de hiperplazie reactivă lipsește consecutivitatea de afectare a ganglionilor limfatici, ei se măresc concomitent într-o zonă sau în multe zone anatomice. Zona de afectare primară lipsește. Ulterior dimensiunile ganglionilor limfatici măriți se micșorează.

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților de LH

- Toți pacienții primar diagnosticați cu LH
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor actelor normative în vigoare.

C.2.4.6. Tratamentul LH

Caseta 10. Principiile de tratament

- Scopul tratamentului prevede vindecarea completă a bolnavului de LH, îndeosebi în stadiile locale
- Metodele principale de tratament includ chimioterapia și radioterapia în asociere cu imunoterapia specifică.
- Monochimioterapia se aplică numai la persoanele în vârstă avansată, cu patologii concomitente grave, cu hemodepresie după tratamentul precedent.
- Metoda de tratament trebuie să fie individualizată și depinde de stadiul bolii și starea pacientului
- Medicamentele marcate cu * nu sunt în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Moldova.
- În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil se efectuează tratamentul combinat (polichimioterapie (PChT) + radioterapie (RT)) ghidat de PET/CT care include 3-4 cicluri de PChT. După ciclul 2 de PChT este necesar de efectuat PET/CT și în cazurile de PET/CT negativ se administrează încă un ciclu de PChT conform aceleiași scheme, după care se aplică RT la zonele afectate. La pacienții cu PET/CT pozitiv se indică încă 2 cicluri de PChT mai intensive, ulterior RT la zonele afectate (fig.1). RT se efectuează câte 2 Gy zilnic 5 zile în săptămână, în total 20-30 Gy.
- În stadiile locale (I-II) cu prognostic nefavorabil terapia standard, de asemenea, include tratamentul combinat ghidat de PET/CT, doar cu intensificarea schemelor de PChT (fig. 2).

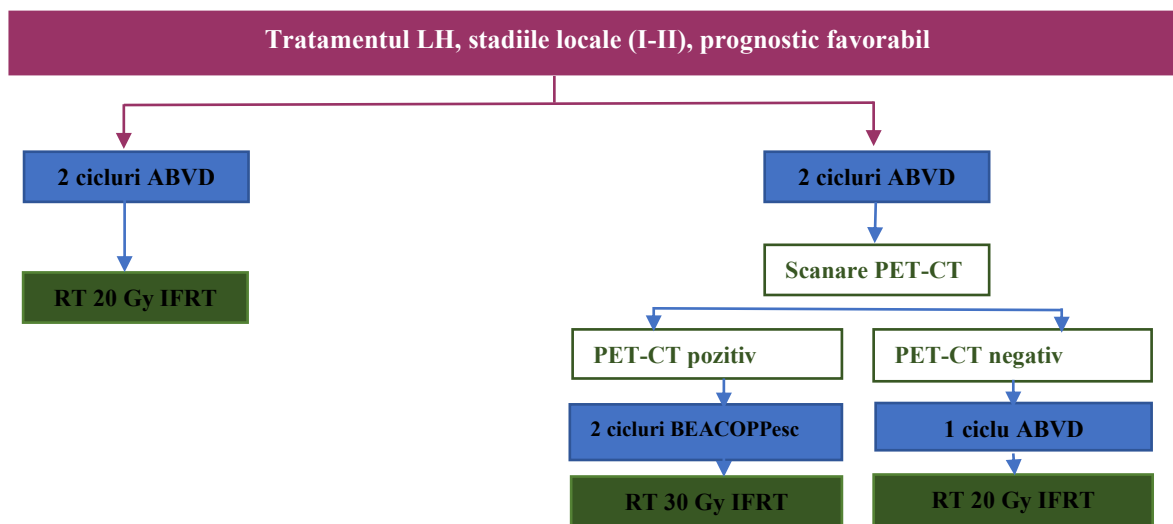
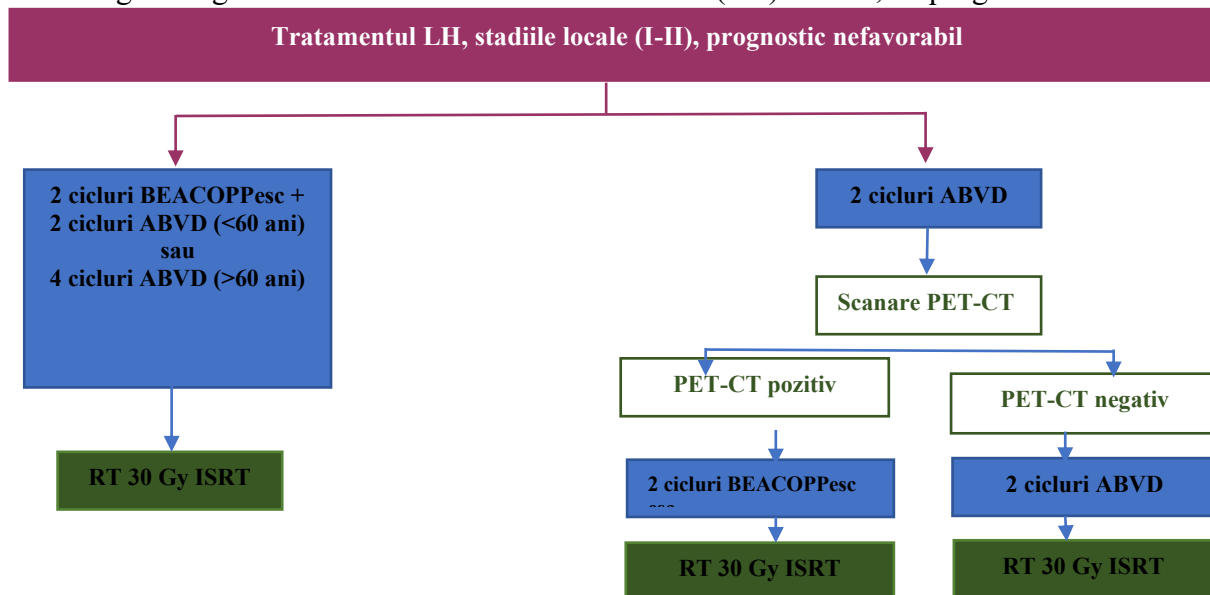


Fig. 1. Algoritmul de tratament în stadiile locale (I-II) ale LH, cu prognostic favorabil. În stânga este reprezentat algoritmul de tratament non-ghidat PET-CT, iar pe dreapta algoritmul ghidat după rezultatele PET-CT.

Fig. 2. Algoritmul de tratament în stadiile locale (I-II) ale LH, cu prognostic nefavorabil.



În stânga este reprezentat algoritmul de tratament non-ghidat PET-CT, iar pe dreapta algoritmul ghidat după rezultatele PET-CT.

- În stadiile avansate (III-IV) de obicei tratamentul este prin PChT ghidat de PET/CT . Radioterapia se aplică la pacienții cu mase tumorale reziduale după chimioterapie (fig. 3).

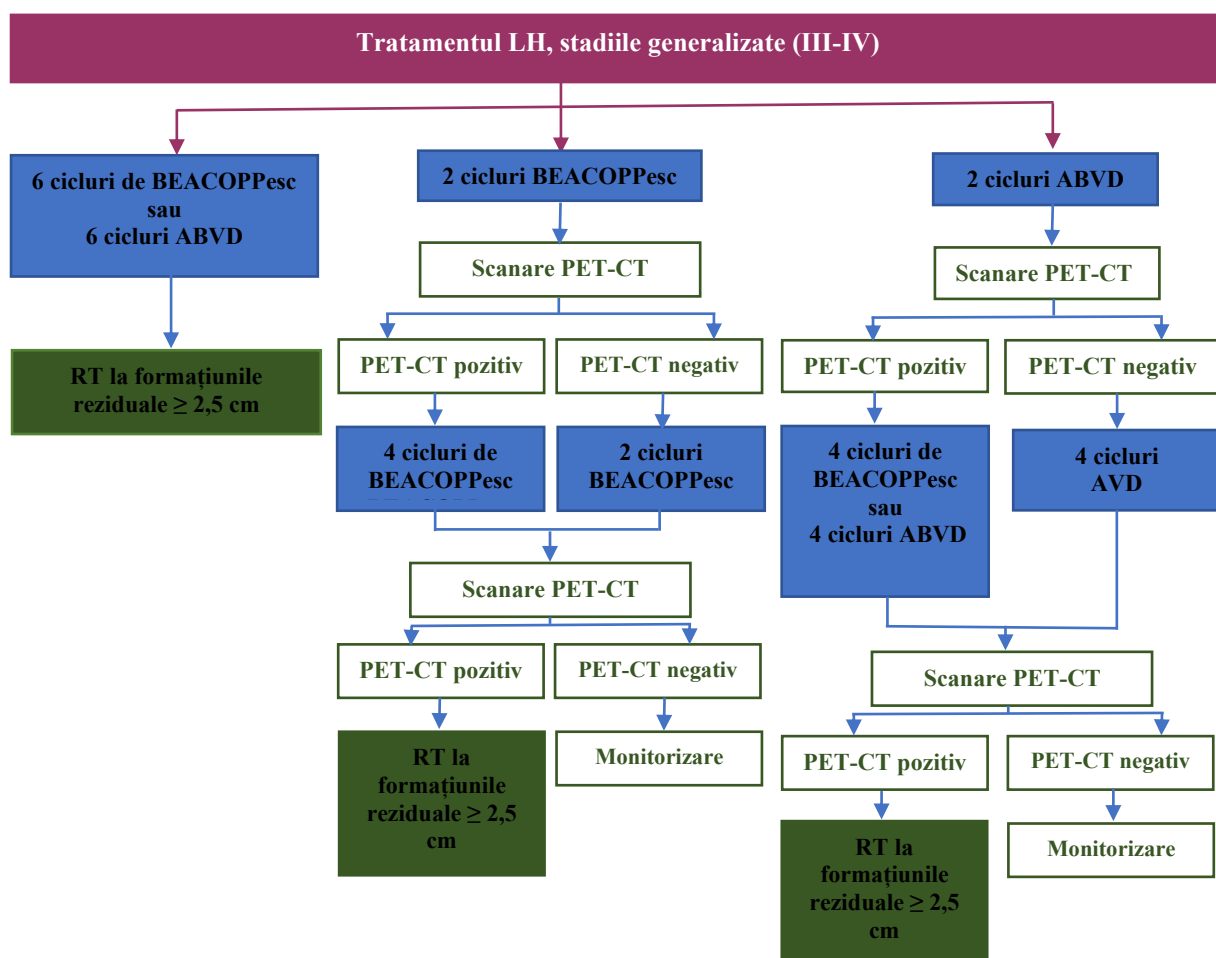


Fig. 3. Algoritmul de tratament al LH în stadiile generalizate. Pe stânga strategia non-ghidată PET-CT. Pe dreapta strategia ghidată de PET-CT.

- În stadiile locale cu prognostic favorabil se începe tratamentul cu PChT conform schemei ABVD (tab. 1), iar în cazurile cu prognostic nefavorabil și în stadiile generalizate la persoanele cu vârsta de până la 60 de ani este rațional de inițiat terapia cu regimul BEACOPP - escaladat (tab. 2).

Tabelul 1. Regimul PChT ABVD

<i>Preparatul</i>	<i>Doza mg/m²</i>	<i>Zilele de administrare</i>
Doxorubicini hydrochloridum	25 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15
Bleomycinum*	10 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15
Vinblastinum*	6 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15
Dacarbazinum *	375 mg/m ² i.v.	Zilele 1, 15

Reluarea ciclului: ziua 29

Tabelul 2. Regimul PChT BEACOPP - escaladat

<i>Preparatul</i>	<i>Doza mg/m²</i>	<i>Zilele de administrare</i>
Bleomycinum*	10 mg/m ² i.v.	Ziua 8
Etoposidum	200 mg/m ² i.v.	Zilele 1-3
Doxorubicini hydrochloridum	35 mg/m ² i.v.	Ziua 1
Cyclophosphamidum*	1250 mg/m ² i.v.	Ziua 1
Vincristinum	1,4 mg/m ² , max 2 mg i.v.	Ziua 8
Procarbazinum*	100 mg/m ² p.o.	Zilele 1-7
Prednisolonum	40 mg/m ² p.o.	Zilele 1-14
G-CSF	s.c.	Din ziua 8

Reluarea ciclului: ziua 22

- În prezent este tendința de intensificare a schemelor de PChT de primă linie pentru a obține o remisiune completă mai calitativă. Însă la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani cu prezența bolilor concomitente și stare decompensată nu este recomandat de administrat regimul BEACOPP- escaladat, deoarece a fost constatată o toxicitate înaltă a acestei scheme în cadrul acestei categorii de pacienți. Utilizarea PET/CT pentru evaluarea eficacității în perioada tratamentului contribuie esențial la determinarea tacticii ulterioare a terapiei LH. Strategia bazată pe o examinare intermediară prin PET-CT permite diferențierea pacienților care ar putea fi vindecați prin terapie redusă de cei care necesită tratament standard sau mai intensiv.
- Tratamentul LH recidivat și refractar. La majoritatea pacienților cu recăderi sau LH refractar, tratamentul de elecție poate fi considerat chimioterapia în doze mari (PChT-IGEV, DHAP, ICE și alt.) urmată de transplant autolog de celule stem (ASCT)**. La pacienții cu factori de risc de dezvoltare a recidivelor după ASCT* – tratament de menținere cu Brentuximabum Vedotinum* (anti-CD30) 1,8mg/kg fiecare 3 săptămâni 1,5-2 ani. La pacienții cu recădere, la care nu este posibil de efectuat ASCT*, cu succes poate fi utilizată PChT ABVD și BEACOPP. La unii pacienți cu recidivă localizată poate fi utilizată RT de salvare cu sau fără chimioterapie. În cazul recidivelor tardive tactica de tratament poate fi aplicarea terapiei de primă linie (ABVD, BEACOPP) în funcție de stadiul clinic al recidivei. Recidivele precoce necesită efectuarea tratamentului cu programe de PChT mai intensive.

În ultimii ani chimioterapia poate fi combinată cu anticorpi monoclonali ca Brentuximabum Vedotinum* (anti-CD30), Nivolumabum* și Pembrolizumabum* (blocatori ai căilor PD-1). În schema ABVD Bleomycinum* poate fi înlocuit cu Brentuximabum Vedotinum*, iar în schema BEACOPP – Bleomycinum* și Vincristinum cu Brentuximabum Vedotinum*,.

Spre deosebire de majoritatea cazurilor de LH clasic, celulele maligne ale LHNPL sunt caracterizate prin expresia puternică a CD20. Prin urmare recidivele localizate ale LHNPL pot fi tratate eficient cu Rituximabum în monoterapie sau în combinație cu PChT. Pacienții cu LHNPL cu recăderi mai avansate necesită o terapie de salvare mai agresivă, în combinație cu Rituximabum.

În cazurile cu recăderi după chimioterapie în doze mari și ASCT nu există un tratament

standard. Decizia terapeutică în cazul acestor pacienți trebuie să fie individualizată. Transplantul alogenic de celule stem* cu condiționare de intensitate redusă poate fi avut în vedere în cazul pacienților tineri cu sensibilitate la chimioterapie cu stare generală bună.

Schemele principale de PChT utilizate în tratamentul LH

Schema și durata ciclului	Denumirea preparatului	Doza și metoda de administrare	Zilele de administrare
COPP 14 zile	Cyclophosphamidum* Vincristinum Procarbazinum* Prednisolonum	600 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o.	1, 8 1, 8 În fiecare zi În fiecare zi
CVPP 14 zile	Cyclophosphamidum* Vinblastinum* Procarbazinum* Prednisolonum	600 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o.	1, 8 1, 8 În fiecare zi În fiecare zi
LVPP 14 zile	Chlorambucilum* Vinblastinum* Procarbazinum* Prednisolonum	6 mg/m ² p.o. 6 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o.	În fiecare zi 1, 8 În fiecare zi În fiecare zi
CVLP 14 zile	Cyclophosphamidum* Vinblastinum* Chlorambucilum* Prednisolonum	600 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o.	1, 8 1, 8 Peste o zi În fiecare zi
ABV, 8 zile	Doxorubicinum Bleomycinum* Vinblastinum*	25 mg/m ² i.v. 10 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² i.v.	1, 8 1, 8 1, 8
ABVD, 15 zile	Doxorubicinum Bleomycinum* Vinblastinum* Dacarbazine*	25 mg/m ² i.v. 10 mg/m ² i.v. 6 mg/m ² i.v. 375 mg/m ² i.v.	1, 15 1, 15 1, 15 1, 15
BEACOPP - bazic, 8 zile, 15 zile	Etopozidum Doxorubicinum Cyclophosphamidum* Vincristinum Bleomycinum* Procarbazinum* Prednisolonum G-CSF	100 mg/m ² i.v. 25 mg/m ² i.v. 650 mg/m ² i.v. 1,4 mg/m ² (sumar nu mai mult de 2 mg) 10 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o. 5 mg/kg s.c.	1-3 1 1 8 8 1-7 1-7 9-13
BEACOPP- escaladat, 14 zile	Cyclophosphamidum* Doxorubicinum Etopozidum Procarbazinum* Prednisolonum Vincristinum Bleomycinum* G-CSF	1250 mg/m ² i.v. 35 mg/m ² i.v. 200 mg/m ² i.v. 100 mg/m ² p.o. 40 mg/m ² p.o. 1,4 mg/m ² i.v. 10 mg/m ² i.v. 5 mg/kg s.c.	1 1 1-3 1-7 1-14 8 8 s.c. din ziua 8 până la ziua 12 sau până la normalizarea sau restabilirea individuală a leucocitelor

IGEV, 5 zile	Dexamethasonum Ifosfamidum* Vinorelbinum* Gemcitabinum Mesna G-CSF	40 mg i.v. 2 g/m ² i.v. 20 mg/m ² i.v. 800 mg/m ² i.v. 900 mg/m ² i.v. după Ifosfamidă la orele 0, 2, 4 5 mg/kg, s.c.	1-5 1-4 1 1, 5 1-4 din ziua 5 + până la neutrofile >1500/mm ³
DHAP, 5 zile	Dexamethasonum Cisplatinum Cytarabinum	40 mg i.v. 100 mg/m ² i.v., infuzia în decurs de 24 ore 2 g/m ² i.v., 2 ori în zi	1-5 1 2
ICE, 5 zile	Etopozidum Ifosfamidum* Carboplatinum	100 mg/m ² i.v. 5 g/m ² i.v., infuzia în decurs de 24 ore 400 mg/m ² i.v.	1-5 2 2
GVD, 8 zile	Gemcitabinum Vinorelbinum* Doxorubicinum	1000 mg/m ² 20 mg/m ² 25 mg/m ²	1, 8 1, 8 1, 8
VCAEP, 8 zile	Vincristinum Lomustinum* Doxorubicinum Etopozidum Prednisolonum	2 mg i.v. 100 mg/m ² p.o. seara, precedat de Ondansetronum 50 mg/m ² i.v., perf. 100 mg/m ² i.v., perf. 1 mg/kg	1, 8 1 1 1-3 1-8
BV, 2 zile	Bendamustinum Brentuximab*	90 mg/m ² i.v. 1,8 mg/m ² i.v.	1-2 1
BrESHAP, 5 zile	Brentuximab* Etopozidum Methylprednisolonum Cytarabinum Cisplatinum susținere cu G-CSF	1,8 mg/m ² i.v. 40 mg/m ² i.v. 200 mg/zi 2 g/m ² i.v. 25 mg/m ² i.v., perf. 5 mg/kg s.c.	1 1-4 1-4 5 1-4 1-4
PEP-C (tratament metronomic)	Prednisolonum Etopozidum Procarbazine* Cyclophosphamidum*	20 mg/zi, p.o. 50 mg/m ² , p.o. 50 mg, p.o. 50 mg, p.o.	Zilnic sau 5 zile pe săptămână Zilnic sau 5 zile pe săptămână Zilnic sau 5 zile pe săptămână Zilnic sau 5 zile pe săptămână

Abordările paliative clasice prin chimioterapie sunt concurente din ce în ce mai mult de agenți noi cum sunt moleculele mici, anticorpi sau imunotoxinele. În prezent aceste medicamente sunt în curs de evaluare în cadrul studiilor clinice, în monoterapie sau în combinație cu chimioterapia convențională. Atunci când este posibil pacienților trebuie să li se ofere varianta de a participa la studii clinice.

- La toate ciclurile de PChT se vor folosi antiemetice:
 1. Metoclopramidum 10 mg intravenos + Dexamethasonum 4 mg intravenos
 2. Ondansetronum 8 mg intravenos + Dexamethasonum 4 mg intravenos.
 Aceste preparate se vor repeta după necesitate.

- Când doza de Cyclophosphamidum* va depăși 1g de folosit uroprotector Mesnum* 600 mg intravenos.
- Pentru profilaxia sindromului tumor-lysis la fiecare ciclu de PChT se va administra: Allopurinolum 600 mg/zi per os + în primele 2-3 zile infuzii de sol. Natrii chloridum 0,9% în volum de 3l.
- În toate cazurile de tratament cu Prednizolonum, se va administra Kalii chloridum câte 1,0 de 3 ori în zi și în calitate de gastroprotector Famotidinum câte 40 mg odată în zi, seara.
- La prezența anemiei ($Hb < 9,0$ g/dL) – concentrat eritrocitar deleucocitat, trombocitopeniei (trombocite solitare și sindromul hemoragic) – concentrat de plachete. În determinarea indicațiilor pentru transfuzie de concentrat eritrocitar sau de plachete rolul principal aparține stării generale a pacientului, gradului de exprimare a sindromului anemic și hemoragic. La aplicarea hemotransfuziilor în terapia de substituție și sindromul hemoragic se vor consulta proprietățile componentilor sanguini în anexa nr.4. Obligatoriu înainte de transfuzie se va efectua compatibilitatea sanguină, în corespundere cu algoritmul aprobat în acest scop și proba biologică. Este important de știut, că în caz de lipsă în stoc a componentului sanguin de același grup sanguin ca la pacient, se va recurge la transfuzia componentului sanguin de grup alternativ (anexa nr. 5), urmând același algoritm de compatibilitate sanguină pretransfuzională.

C.2.4.7. Evoluția și prognosticul

Caseta 11. Evoluția și prognosticul

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

C.2.4.8. Supravegherea pacienților

Caseta 12. Supravegherea pacienților de LH

- Pacienții de LH după finalizarea tratamentului se află la supravegherea hematologului.
- În primii 2 ani pacienții trebuie să se prezinte la hematolog peste fiecare 3 luni, în următorii 3 ani peste fiecare 6 luni, iar după 5 ani – o dată în an.
- La fiecare prezentare la consultație la hematolog în condiții de ambulator se efectuează analiza generală a sângelui, conținutul fibrinogenului, α_2 globulinelor, USG organelor cavității abdominale. Radiografia cutiei toracice cu tomografia mediastinului primii 2 ani se efectuează la fiecare 6 luni, ulterior – o dată în an.
- La necesitate CT, RMN, PET/CT, USG și hormonii glandei tiroide.

C.2.5. Stările de urgență

Caseta 13. Stările de urgență în LH

- Sindromul de compresie a venei cava superioară

C.2.6. Complicațiile

Caseta 14. Complicațiile

- Infecții bacteriene
- Infecții virale (Herpes Zoster etc.)
- Complicații autoimune (anemie, trombocitopenie autoimună)

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D1. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară	Personal: • medic de familie • asistent medical de familie • medic în laborator și laborant cu studii medii Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și reticulocite
D.2 Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: • medic oncologi • medic în laborator clinic și biochimic • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți medici specialiști (la necesitate) Aparate, utilaj: • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și reticulocite
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală spitalicească	Personal: • medici hematologi • medici în laborator specialiști în hematologie • medici de laborator în biochimie • medici imagiști • medici endoscopiști • medici ginecologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional • medici chirurgi gastrologi, chirurgie toracală • medici ORL • specialiști morfologi (histologi, citologi) Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: • acul pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • ultrasonograf • cabinet radiologic • tomograf (pentru CT, RMN, PET/CT) • cabinet endoscopic

	• laborator hematologic • laborator morfologic (morfologie, imunohistochimie) • aparate pentru iradiere la distanță cu Co⁶⁰ „TERGAM”
	Medicamente: ✓ Cyclophosphamidum* ✓ Vincristinum ✓ Vinblastinum* ✓ Procarbazine* ✓ Chlorambucilum* ✓ Doxorubicini hydrochloridum ✓ Bleomycinum* ✓ Dacarbazine* ✓ Prednisolonum ✓ Ifosfamidum* ✓ Vinorelbinum* ✓ Cisplatinum ✓ Cytarabinum ✓ Etopozidum ✓ Carboplatinum ✓ Gemcitabinum ✓ Lomustinum* ✓ Bendamustinum ✓ Brentuximabum Vedotinum* ✓ Factorul stimulator al coloniilor granulocitare (G-CSF) ✓ Rituximabum ✓ Nivolumabum* ✓ Pembrolizumabum*

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

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

ANEXE

Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Limfom Hodgkin

Introducere

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

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

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

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

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

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

Limfomul Hodgkin

Limfomul Hodgkin este o tumoare malignă a țesutului limfatic.

Cauzele nu sunt bine determinate.

Manifestările limfomului Hodgkin

Manifestările clinice ale limfomului Hodgkin depind de localizarea inițială a focarului tumoral și gradul de răspândire a procesului tumoral în organism (stadiul clinic).

Mărirea în dimensiuni a ganglionilor limfatici este cel mai precoce și timp îndelungat unicul simptom al limfomului Hodgkin, deoarece în 95-98% din cazuri focarul primar al LH se dezvoltă în ganglionii limfatici. Cel mai frecvent primul focar tumoral apare în ganglionii limfatici cervicali (50%) și supraclaviculari (25%). Ganglionii limfatici axilari și mediastinali servesc ca punct de plecare a maladiei mai rar – în 13% și 10% respectiv. Foarte rar primul focar se dezvoltă în ganglionii limfatici inghinali (1-3%), retroperitoniali și abdominali (0,6-7,5%). Prin urmare, predomină dezvoltarea LH în ganglionii limfatici, preponderent în cei periferici (80-85%), deoarece în majoritatea cazurilor focarul primar este vizual permite depistarea acestei maladii în stadiile locale.

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

Ganglionii limfatici retroperitoniali măriți pot concrește rădăcinile nervilor spinali și măduva spinală cu dureri în regiunea respectivă a coloanei vertebrale. Examenul ultrasonografic sau tomografia computerizată depistează ganglionii retroperitoniali și/sau abdominali măriți.

Diagnosticul de limfom Hodgkin se poate suspecta la prezența unui singur ganglion limfatic în creștere sau câțiva ganglioni limfatici într-o zonă care au apărut consecutiv (pe rând), sau a mai multor zone anatomice de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv. Însă diagnosticul de limfomul Hodgkin se confirmă în mod obligatoriu morfologic, imunohistochimic prin puncția și biopsia ganglionului limfatic.

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

Tratamentul

Tratamentul include efectuarea chimioterapiei și radioterapiei.

În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil se efectuează 3-4 cicluri de PChT+RT la focar, în stadiile I-II cu prognostic nefavorabil 4-6 cicluri de PChT + RT la focar.

În stadiile III-IV 6-8 cicluri de PChT cu iradierea ulterioară a focarelor reziduale.

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

Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN LIMFOMUL HODGKIN LA ADULT			
	Domeniul Prompt	Definiții și note	
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială	
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact	
3	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ. LL. AAAA); necunoscut = 9	
4	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2	
5	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2	
INTERNAREA			
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă = 7; alte instituții = 8; necunoscut = 9	
7	Numarul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6;	
8	Data și ora internării în spital	data (ZZ. LL. AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9	
9	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9	
10	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3	
11	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
DIAGNOSTICUL			
12	Stadiul LH a pacientei/lui la internare	St. I = 1; St. II = 2; St. III = 3; St. IV = 4; necunoscut = 9	
13	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului, tipului LH	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
14	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului LH	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
15	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
16	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;	
17	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR			
18	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3;	

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

Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

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

Clasificarea nivelelor de dovezi/de evidențe

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

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

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

Anexa 4 Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	Proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale. Etichetarea trebuie să respecte legislația națională relevantă și acorduri internaționale. Următoarele informații despre concentratul eritrocitar deleucocitat (CEDL) pentru transfuzie trebuie să fie afișate pe etichetă sau prezente în prospectul cu informații despre componentă (Directiva 2002/98/CE, Anexa III), după caz: • Denumirea componentului sanguin și codul produsului aplicabil; Volumul sau greutatea componentului sanguin; • Numărul unic de donare (identificare); • Identificarea producătorului; • Grupele AB0 și RhD; • Data expirării; • Temperatura de depozitare; • Denumirea soluției anticoagulante;		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrat eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 45 g. Leucocite de la 2,5 până la 3,0 x 10 ⁹ celule. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrat eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 45 g/un. Leucocite de la 2,5 până la 3,0 x 10 ⁹ celule. Produsul conține toate eritrocitele 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, Hb un minim de 40 g. Leucocite reziduale < 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40 g/un. Leucocite reziduale < 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,5 până la 0,7 dacă este suspendat în soluția aditivă, Hb un minim de 40 g/un. Leucocite reziduale < 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate, dacă este deleucocitat. Greutate 250±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,4 - 0,7, Hb un minim de 40 g/un. Conținutul de proteine al supernatantului final < 0,5 g/un. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)		
2.1 Informații generale. Eticheta sau fișa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat. Etichetarea trebuie să respecte legislația națională relevantă și acorduri internaționale. Următoarele informații trebuie afișate pe etichetă sau prezente în prospectul cu informații despre		

componentă (Directiva 2002/98/CE, Anexa III), după caz: • Denumirea componentei sanguine și codul produsului aplicabil; • Volumul sau greutatea componentei sanguine; • Numărul unic de identitate; în cazul în care trombocitele sunt reunite, datele despre aceste donări trebuie să fie trasabile; • Identificarea producătorului; • Grupele AB0 și RhD; • Data expirării; • Temperatura, condiții de depozitare; • Denumirea soluției anticoagulante.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între 60×10^9 , mediul de suspensie fiind plasma umană. Leucocite reziduale de la $\leq 0,05 \times 10^9$ până la $\leq 0,2 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50 ± 5 gr. O doză terapeutică includ 6-8 doze standard.
2.2.2	Concentrat de plachete de afereză (CPLA)	Concentrat de plachete de afereză are un conținut minim de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$ pe unitate, Leucocite reziduale este $< 1,0 \times 10^9$ pe unitate. Cantitatea unei doze depinde de sistemul definit de procesare prin afereză.
2.2.3	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat (CPLADL)	Concentrat de plachete de afereză deleucocitat are un conținut minim de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$ pe unitate, Leucocite reziduale este $< 1,0 \times 10^9$ per unitate. Cantitatea unei doze depinde de sistemul definit de procesare prin afereză.
2.2.4	Amestec de concentrate de plachete în soluție aditivă AMCPLAD	Amestecul resuspendat în soluția aditivă, special concepută acestui scop are un conținut de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$, leucocite reziduale $\leq 1,0 \times 10^9$.
2.2.5	Amestec de concentrate de plachete deleucocitat în soluție aditivă AMCPLDLAD.	Amestecul deleucocitat resuspendat în soluție aditivă, are un conținut minim de plachete $\geq 2 \times 10^{11}$, leucocite reziduale fiind de $\geq 1,0 \times 10^6$. Cantitatea unei doze depinde de sistemul definit de procesare.
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”. Etichetarea trebuie să respecte legislația națională relevantă și acordurilor internaționale. Trebuie afișate următoarele informații pe etichetă sau cuprinse în prospectul cu informații despre componentă (Directiva 2002/98/CE, Anexa III), după caz: • Identificarea producătorului; • Numărul unic de identitate. Dacă două sau mai multe unități sunt colectate de la donator într-o singură sesiune, fiecare componentă trebuie să aibă un număr unic de identitate a componentei; • Denumirea componentei sanguine și codul produsului aplicabil; • Grupele ABO și RhD (doar PPC pentru utilizare clinică); • Data donării; • Data expirării; • Denumirea soluției anticoagulante; • Informații suplimentare despre componentă: deleucocitat, carantinizat etc. (dacă este cazul); • Volumul sau greutatea componentului sanguin; • Temperatura de depozitare; • Atenționare că componenta trebuie administrată printr-un set de administrare a sângelui aprobat. ATENȚIE: După decongelare, data de expirare trebuie schimbată la data (și ora) corespunzătoare de expirare a unității de plasmă proaspăt congelată dezghețată. Temperatura de stocare trebuie, de asemenea, modificată corespunzător.		
3.2 Proprietăți specifice:		
3.2.1	Plasmă proaspăt congelată (PPC)	O unitate de component sanguin conține, la valori plasmatic normale, factori stabili de coagulare, albumina și

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

Anexa 5 Alternative pentru transfuzia de componente sangvine**A) Componente eritrocitare**

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

Consultați directorul medical sau persoana autorizată în acest scop

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

* Rolul directorului medical este să se discute cu medicul/clinician autorizat pentru a determina dacă este nevoie să se administreze imunoglobulina umană anti Rhesus.

B) Componente plasmatice, inclusiv crioprecipitat

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

C) Componente plachetare (trombocitare)

Informație despre pacient	Componente trombocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă			
Concentrat de trombocite standard				
AB0/Rh/Kell pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0 Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	0 Rh pozitiv Kell negativ	0 Rh negativ Kell negativ		
0 Rh negativ Kell pozitiv/negativ	0 Rh negativ Kell negativ			
A Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	A Rh pozitiv Kell negativ	A Rh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	A Rh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	B Rh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	B Rh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	AB Rh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	AB Rh negativ Kell negativ			
Concetratul de trombocite de afereză suspendat în plasmă sau amestecul de concentrate de plachete suspendate în plasma*				
AB0 pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB		
A	A	AB		
B	B	AB		
AB	AB			
Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*				
AB0 pacient	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

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

BIBLIOGRAFIE:

1. Alaggio Rita, Amador Catalina, Anagnostopoulos Ioannis, Ayoma D Attygalle Ayoma D et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 2022;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Allen P.B., Gordon L.I. Frontline therapy for classical Hodgkin lymphoma by stage and prognostic factors. In: *Clin Med Insights Oncol*. 2017; 11: 1-10.
3. André MPE, Girinsky T., Federico M. et al. Early positron emission tomography response adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. In: *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1786-1794.
4. Advances in the Management of Classical Hodgkin Lymphoma. NCCN Guidelines. 2024.
5. Bradley W Lash, MD, Hodgkin Lymphoma Guidelines. 2024.
6. Corcimaru Ion. Hematologie. Chișinău, 2007.
7. Coriu Daniel. Hematologie clinică în practica medicală. București, 2021.
8. Colița Andrei, Stanca Oana, Turbatu Andrei. Ghid de diagnostic și tratament în limfomul Hodgkin la pacientul adult. București, 2025.
9. Демина Е. А. и др. Общие принципы диагностики лимфом. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. 2018; 9-27.
10. Diefenbach C.S., Connors J.M., Friedberg J.W. et al. Hodgkin lymphoma: current status and clinical trial recommendations. In: *J Natl Cancer Inst*. 2017; 4: 109.
11. Eichenauer D. A., Aleman B. M. P., Andre M. et al. Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.*, 2018, 29 (supl.4),19-29.
12. Francisco J Hernandez-Ilizaliturri, MD, Hodgkin Lymphoma Treatment Protocols, 2021.
13. Golub Aliona. Caracteristica recidivelor la pacienții cu limfom Hodgkin stadiile locale. Teza de dr. șt. med., 2023.
14. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). В: М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
15. Lupu Anca Roxana, Vlădăreanu Ana, Coriu Daniel. Hematologie Clinică, București, 2017.
16. Nikolaenko L., Chen R., Herrera A. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. In: *Ther. Adv. Hematol*. 2017; 8(10): 293-302.
17. Relecom A., Massimo F., Conors J.M. et. al. Resources – Stratified Guidelines for Clasical Hodgkin Lymphoma. In: *Int. J. Environ, Res. Public Health*. 2020; 17: 1783-1798.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. In: *CA. Cancer J.Clin*. 2017; 67(1): 7-30. ISSN 0007-9235.
19. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. et al. Cancer Statistics, 2021. In: *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(1): 7-33. ISSN 0007-9235.
20. Shanbhag S., Ambinder R.F. Hodgkin Lymphoma: a review and update on recent progress. In: *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(2): 116-132. ISSN 0007-9235.
21. Witkowska M., Majchrzak A., Smolewski P. The role of radiotherapy in Hodgkin's Lymphoma: what has been achieved during the last 50 yars? In: *Biomed Res. Int*. 2015; 1-8.
22. Zhou L., Deng Y., Li N., et al. Global regional and national burden of Hodgkin lymphoma from 1990 to 2017. Global Burden of Disease study. In: *J. Hematol. Oncol*. 2019; 12: 107.