



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

Limfomul Hodgkin la adult

Protocol clinic național

PCN - 46

Chișinău, 2019

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți din 07.06.2019, proces verbal nr. 2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr.1284 din 11.11.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Limfomul Hodgkin la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Maria Robu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Larisa Musteață	USMF „Nicolae Testemițanu”
Aliona Golub	IMSP Institutul Oncologic
Nina Bogdanscaia	IMSP Institutul Oncologic
Piotr Tuzlucov	IMSP Institutul Oncologic

Recenzenți oficiali:

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

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnosticul: Limfomul Hodgkin	4
<i>Exemple de diagnostic clinic: Limfomul Hodgkin, varianta scleroză nodulară cu afectarea ganglionilor limfatici cervicali, supraclaviculari pe stînga, mediastinali stadiul II Ab.</i>	4
A.2. Codul bolii (CIM 10): C81	4
A.3. Utilizatorii:	4
A.4. Scopurile protocolului:	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data actualizării: 2018.....	4
A.7. Data următoarei revizuirii: 2021	4
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	4
A.9. Definițiile folosite în document	5
A.10. Informație epidemiologică	5
B. PARTEA GENERALĂ.....	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	7
(oncolog - nivel raional și municipal/hematolog - republican).....	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	8
C.1. ALGORITMI 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	14
Caseta 4. Aspecte ce trebuie examinate la suspjecția LH.....	14
C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective)	14
Caseta 5. Datele fizice în LH.....	14
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice	15
Caseta 6. Investihățiile în LH	15
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	16
Caseta 7. Diagnosticul diferențial al LH cu alte limfadenopatii.....	16
Caseta 8. Momente cheie în diagnosticul diferențial	16
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	16
Caseta 9. Criteriile de spitalizare a pacienților de LH	16
C.2.4.6. Tratamentul LH.....	16
Caseta 10. Principiile de tratament	16
C.2.4.7. Evoluția și prognosticul.....	20
C.2.4.8. Supravegherea pacienților.....	20
Caseta 12. Supravegherea pacienților de LH	20
C.2.5. Stările de urgență.....	20
C.2.6. Complicațiile (subiectele protocoalelor separate).....	20
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	21
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	21
D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	21
D.4. Instituțiile de asistență medicală specializată spitalicească.....	21
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	23
ANEXE.....	24
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu Limfom Hodgkin	24
Anexa 2 Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii	25
Anexa 3. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare	26
Anexa 4. Componente sanguine și proprietățile acestora.....	27
Anexa 5. Alternative pentru transfuzia de componente sangvine	28
BIBLIOGRAFIA.....	30

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

LH	Limfomul Hodgkin
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

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale al RM, constituit din reprezentanții Disciplinei de hematologie, Departamentul medicina internă a USMF „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 protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Limfomul 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:

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

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

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticarea 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. Data elaborării protocolului: 2008

A.6. Data actualizării: 2019

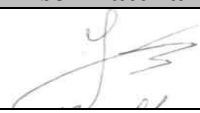

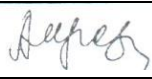
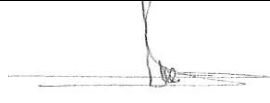
A.7. Data următoarei revizuirii: 2024

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

Numele	Funcția deținută
Maria Robu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Internă USMF „Nicolae Testemițanu”
Ion Corcimaru	d.h.ș.m., profesor universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul

	Medicina Interna, USMF „Nicolae Testemițanu
Larisa Musteață	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Hematologie, Departamentul Medicina Interna USMF „Nicolae Testemițanu”
Aliona Golub	Șef secției Hematologia Nr.2, IMSP Institutul Oncologic
Nina Bogdanscaia	Cercetator științific principal, Laborator științific imunogenetic și morfologia tumorilor, IMSP Institutul Oncologic
Piotr Tuzlucov	Șef Laborator Oncologie Radiologică, IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

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

A.9. Definițiile folosite în document

Limfomul Hodgkin sau limfogranulomatoza este o tumoare malignă a țesutului limfatic

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

A.10. Informație epidemiologică

Limfomul Hodgkin se dezvoltă la persoanele de orice vârstă [1, 8, 9]. Sunt publicate cazuri de Limfom Hodgkin la câțiva membri din aceeași familie, însă riscul real de îmbolnăvire îl au doar gemenii [1, 9]. Morbiditatea acestei maladii nu variază esențial în diferite zone geografice de pe Glob. În SUA morbiditatea este de 2,8 la 100.000 de locuitori, în Federația Rusă – 2,3 [1, 9]. Excepție face Japonia, unde Limfomul Hodgkin se înregistrează mult mai rar (0,3 la 100.000 de locuitori) [4]. Indicele morbidității în Republica Moldova constituie 1,47 cazuri la 100.000 locuitori, la bărbați (1,53) fiind mai înalt decât la femei (1,06) [1]. El crește, cu vârsta atingând cifre maxime după vârsta de 50-60 de ani [2, 3, 9]. Pe fondalul tendinței de creștere a morbidității cu vârsta se remarcă apogeul afectării mai frecvente: 5-9 ani, 40-49 de ani și 60-69 de ani la bărbați și 20-29 și 60-69 de ani la femei. Concepția modernă de patogenie a Limfomului Hodgkin a servit ca bază pentru elaborarea metodelor principale noi de tratament ce au contribuit la vindecarea unui procent înalt de pacienți cu limfom Hodgkin. Acest tratament asigură supraviețuirea de 10 ani la > 80% din bolnavi de limfom Hodgkin în stadiile locale [6, 7, 10,11]. De aceea este necesar de depistat pacienții de Limfom Hodgkin în stadiile locale.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsurile)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LH profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza (Grad A, Nivel Ia și Ib) [5, 7].	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară în LH nu se efectuează.
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.
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 anatomiche de ganglioni limfatici care s-au extins consecutiv (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 6].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 4) • Examenul fizic (caseta 5) • Investigațiile paraclinice (caseta 6) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții suspecți la LH se trimit la consultația hematologului.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul LH se efectuează de către hematolog sau conform recomandărilor hematologului.	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul LH conform recomandărilor hematologului.
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de către hematolog și depistarea precoce a recidivelor.	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an (caseta 10).

**B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator
(oncolog - nivel raional și municipal/hematolog - republican)**

Descriere (măsurile)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	În LH profilaxia primară nu se efectuează deoarece nu este cunoscută cauza [5, 7].	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia primară în LH nu se efectuează (casetele 2, 3).
1.2. Profilaxia secundară	Evidența în dinamică pentru depistarea recidivelor precoce.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de LH	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza permite suspectarea LH la persoanele cu prezența măririi unui singur ganglion limfatic în creștere sau 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 [1, 2, 6].. Biopsia ganglionului limfatic permite confirmarea histologică și imunohistochimică a LH și variantei morfologice (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 5, 6, 8, 9, 10,11,12]. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (casetă 4) Examenul fizic (casetă 5) Investigațiile paraclinice (casetă 6) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite ✓ Puncția ganglionului limfatic ✓ Biopsia ganglionului limfatic ✓ Investigațiile pentru determinarea gradului de răspândire a LH (casetă 6) Diagnosticul diferențial (casetele 7,8)
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandarea consultației specialistului hematolog pacienților cu LH. Recomandabil:

		<ul style="list-style-type: none"> • Consultația altor specialiști în dependență de necesitate • Aprecierea necesității spitalizării (<i>caseta 9</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	Tratamentul 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) [1, 3, 9, 10,11,13,14,15].	Obligatorii: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul 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.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui cu reticulocite și cu trombocite primii 2 ani de remisiune completă peste fiecare 3 luni, următorii 3 ani peste 6 luni, după 5 ani – o dată în an.

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motivele (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Tratamentul corect conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți de LH vindecați, îndeosebi în stadiile locale (Grad A, Nivel Ia și Ib) [6, 7, 10,11].	Criterii de spitalizare în secții profil terapeutic general (raional, municipal): <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu LH la recomandarea hematologului. Secții hematologice (nivel republican) <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu LH • Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului. • Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor ordinului nr.1022 din 30.12.2015 (<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	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 4</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 5</i>)

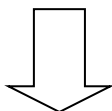
	mărire izolată a ganglionilor limfatici mediastinali – toracotomia sau mediastinoscopia. La pacienții cu mărirea izolată a ganglionilor limfatici intraabdominali – laparatomia cu cercetrea morfologica, imunohistochimica, citogenetica și moleculara (Grad A, Nivel Ia și Ib) [1, 2, 5, 6, 8, 9, 10,11,12].	<ul style="list-style-type: none"> • Investigațiile paraclinice (<i>caseta 6</i>) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pentru confirmarea LH ✓ Pentru determinarea stadiului clinic al LH • Diagnosticul diferențial (<i>casetele 7, 8</i>)
		<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații recomandate (<i>caseta 6</i>) • Consultația altor specialiști, la necesitate
3. Tratamentul	Tratamentul 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) [1, 3, 9, 10, 11,13,14,15].	<p>Obigatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Diagnosticul exact detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor ✓ tratamentul efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMII DE CONDUITĂ

C. 1.1. Algoritm diagnostic în Limfomul Hodgkin

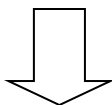
I. Suspectarea LH

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



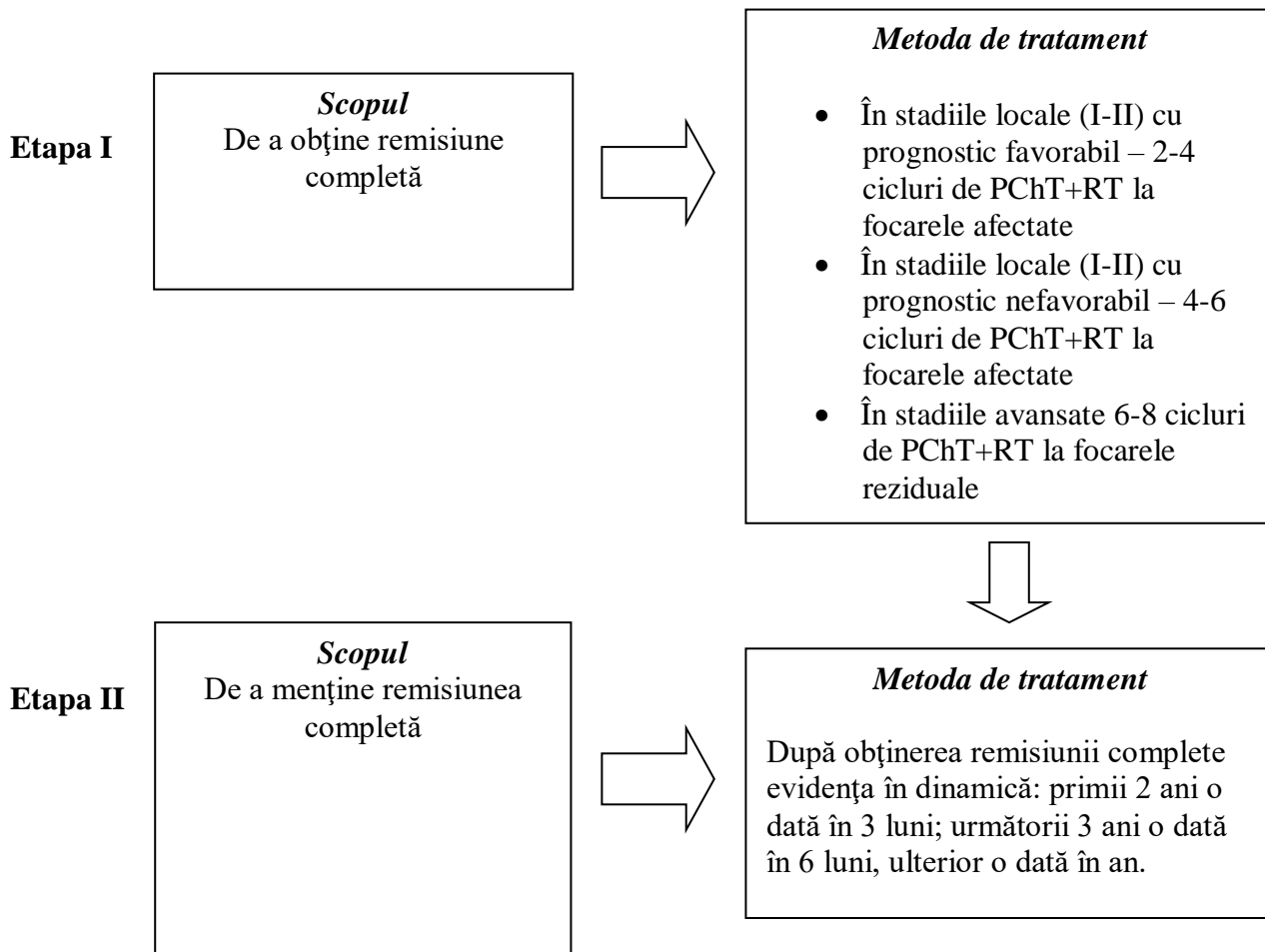
II. Confirmarea LH

- 1 Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite (*fără modificări specifice*)
- 2 Puncția ganglionului limfatic (*confirmare citologică*)
- 3 Biopsia ganglionului limfatic (*confirmarea histologică imunohistochimica, citogenetica, moleculara 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. Algoritm 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))

- 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 IV – Afectarea difuză sau diseminată a unui ori a mai multor organe extralimfatice sau țesuturi cu afectarea ganglionilor limfatici

Fiecare stadiu clinic este subîmpărțit în funcție de prezența sau absența simptomelor de intoxicare generală în A (fără simptome de intoxicare generală) și B (cu simptome de intoxicare generală: febră mai înaltă de 38⁰C, transpirație nocturnă pronunțată, pierdere ponderală de 10% și mai mult în ultimele 6 luni – este suficientă prezența unuia din aceste semne).

Clasificarea morfologică (OMS, 2016)

I. Forma nodulară cu predominare limfoidă

II. Forma clasică:

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

C.2.2. Factorii de risc nu sunt cunoscuți

C.2.3. Profilaxia

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

C.2.4. Conduita pacientului cu Limfom 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 a formațiunii tumorale

Caseta 3. Procedurile de diagnostic în LH

- Anamnezic
- Examenul clinic
- Analiza generală a sângelui cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția formațiunii tumorale cu cercetarea citologică
- Biopsia formațiunii tumorale cu cercetarea histologică imunohistochimică, citogenetică 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 (investigații obligatorii)

- Analiza generală a sângelui periferic cu trombocite și cu reticulocite
- Puncția ganglionului limfatic cu cercetare citologică
- Biopsia ganglionului limfatic cu cercetare histologică (pentru biopsie trebuie de înlăturat ganglionul limfatic de durată cea mai mare, deoarece în ganglionii limfatici cu termen mic de afectare poate să nu fie formată structura morfologică tipică a maladiei)
- În cazurile de afectare izolată a ganglionilor limfatici mediastinali ori intraabdominali - intervenție chirurgicală (toracotomia, mediastinoscopia, laparotomia explorativă) cu cercetare histologică a tumorii
- Imunohistochimie
- Analiza citogenetică și moleculară

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

- Examenul ultrasonografic la toate grupurile de ganglioni limfatici periferici și cavității abdominale
- Radiografia cutiei toracice în două proiecții cu tomografia mediastinului
- Tomografia computerizată sau RMN a gâtului, torace, abdomen, pelvis
- PET/CT pentru determinarea extinderii bolii și post-tratament – eficacitatea tratamentului
- Trepanobiopsia măduvei oaselor
- Scintigrafia oaselor (la necesitate)
- Radiografia oaselor la apariția durerilor în oase
- Fibroepifaringoscopia, fibrogastroscoopia, fibrocolonoscopia, laparoscopia – după necesitate
- α_2 – globulinele, fibrinogenul, haptoglobina, celuloplasmina
- Consultația ORL (nazofaringele, amigdalele palatine)
- Consultația ginecologului (pentru femei)

Investigații recomandabile

- Analiza generală a urinei
- Ureea, creatinina, glucoza în sânge
- Bilirubina, aminotransferazele, lactadehidrogenaza, proteina generală
- Coagulograma
- Determinarea ionilor de K, Na, Ca
- Apartenența de grup sanguin în corespundere cu algoritmele aprobate în acest scop
- HIV
- Markerii hepatitelor virale
- USG și hormonii glandei tiroide până la tratament și post-tratament

Analiza generală a sângelui în cazurile fără afectarea măduvei osoase, fără modificări specifice. Importanță practică are creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, care caracterizează activitatea procesului tumoral. Afectarea specifică a măduvei oaselor se manifestă prin pancitopenie (anemie, leucopenie, trombocitopenie). Prin **metoda de trepanobiopsie** se constată prezența metastazelor LH în măduva oaselor. Diagnosticul LH se consideră confirmat numai după **investigarea morfologică** a ganglionilor limfatici afectați (puncția și biopsia) cu prezența în preparatul morfologic a celulelor specifice cu mulți nuclei 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 Waldayer, tractul gastrointestinal, etc.). Diagnosticul definitiv este posibil numai pe baza examinării citologice și histologice 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 sîngelui periferic și a măduvei oaselor, 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 fizicale 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 de LH
- Dificultăți în stabilirea diagnosticului
- Spitalizare pentru îngrijiri paliative în stadiile terminale conform prevederilor ordinului nr.1022 din 30.12.2015

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.
- 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
- În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil se efectuează 2-4 cicluri de polichimioterapie (PChT) ABVD în combinație cu radioterapia (RT) locală – la focarele afectate în doza sumară 30Gy fracționat câte 2Gy în zi, 5 zile în săptămână
- În stadiile locale (I-II) cu prognostic nefavorabil terapia standard este 4-6 cicluri ABVD în combinație cu RT la focare, doza sumară 30Gy. În cazul pacienților cu vârsta până la 60 de ani care sunt eligibili pentru tratament mai intensiv se poate de efectuat 2 cicluri BEACOPP excaladat, urmate de 2 cicluri ABVD și RT la focarele afectate în doza sumară 30Gy
- În stadiile avansate (III-IV) de obicei tratamentul este prin chimioterapie. Radioterapia este rezervată pentru pacienții cu mase tumorale reziduale după chimioterapie. Pacienții în vârstă de până la 60 ani sunt tratați prin șase (pacienții cu remisiune completă după patru cicluri) sau opt (pacienții cu remisiune parțială după patru cicluri) cicluri de ABVD sau de BEACOPP bazic sau excaladat urmate de RT localizată la tumorile restante cu doza sumară de 30Gy. Pacienții cu vârsta de peste 60 de ani trebuie să fie tratați cu 6-8 cicluri (în funcție de obținerea remisiunii după patru cicluri) de ABVD urmate de RT localizată la nivelul tumorilor restante. Pentru determinarea eficacității tratamentului (remisiunii) în stadiile locale PET/CT este necesar de efectuat după 2 cicluri de PChT, iar în stadiile avansate după 4 cicluri de PChT și la finalizarea tratamentului.
- 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) urmată de transplant autolog de celule stem (TACS). La pacienții cu factori de risc a recidivelor după TACS – tratament de menținere cu Brentuximabum 1,8 mg/kg fiecare 3 săptămâni 1,5-2 ani. La pacienții cu recădere și nu este posibil de efectuat TACS, 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 ultimii ani chimioterapia poate fi combinată cu anticorpi monoclonali ca Brentuximabum, Nivolumabum, Pembrolizumabum.

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 TACS 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	600mg/m ² i.v.	1,8
	Vincristinum*	1,4mg/m ² i.v.	1,8
	Procarbazină	100mg/m ² p.o.	În fiecare zi
	Prednisolonumum	40mg/m ² p.o.	În fiecare zi
CVPP 14 zile	Cyclophosphamidum	600mg/m ² i.v.	1,8
	Vinblastinum	6mg/m ² i.v.	1,8
	Procarbazină	100mg/m ² p.o.	În fiecare zi

	Prednisolonumum	40mg/m ² p.o.	În fiecare zi
LVPP 14 zile	Clorambucilum Vinblastinum Procarbazineum Prednisolonumum	6mg/m ² p.o. 6mg/m ² i.v. 100mg/m ² p.o. 40mg/m ² p.o.	În fiecare zi 1,8 În fiecare zi În fiecare zi
CVLP 14 zile	Cyclophosphamidum Vinblastinum Clorambucilum Prednisolonum	600mg/m ² i.v. 6mg/m ² i.v. 6mg/m ² p.o. 40mg/m ² p.o.	1,8 1,8 Peste o zi În fiecare zi
ABV, 8 zile	Adriamicinum Bleomicinum Vinblastinum	25mg/m ² i.v. 10mg/m ² i.v. 6mg/m ² i.v.	1,8 1,8 1,8
ABVD, 15 zile	Adriamicină Bleomicină Vinblastină Dacarbazină	25mg/m ² i.v. 10mg/m ² i.v. 6mg/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 Doxorubicină Cyclophosphamidum Vincristinum* Bleomicinum Procarbazineum Prednisolonum G-CSF	100mg/m ² i.v. 25mg/m ² i.v. 650mg/m ² i.v. 1,4mg/m ² (sumar nu mai mult de 2mg) 10mg/m ² i.v. 100mg/m ² p.o. 40mg/m ² p.o. 5mg/kg s.c.	1-3 1 1 8 8 1-7 1-7 9-13
BEACOPP escaladat, 14 zile	Cyclophosphamidum Doxorubicinum Etopozidum Procarbazineum Prednisolonum Vincristinum* Bleomicinum G-CSF	1250mg/m ² i.v. 35mg/m ² i.v. 200mg/m ² i.v. 100mg/m ² p.o. 40mg/m ² p.o. 1,4mg/m ² i.v. 10mg/m ² i.v. 5mg/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/restabilirea individuală a leucocitelor
IGEV, 5 zile	Dexametasonum Ifosfamidum Vinorelibinum Gemcitabinum Mesna* G-CSF	40mg i.v. 2g/m ² i.v. 20mg/m ² i.v. 800mg/m ² i.v. 900mg/m ² i.v. după Ifosfamidă la orele 0, 2,4 5mg/kg, s.c.	1-5 1-4 1 1,5 1-4 din ziua 5+ până la neutrofile >1500/mmc
DHAP, 5 zile	Dexametasonum Cisplatinum Citarabinum	40mg i.v. 100mg/m ² i.v., infuzia în decurs de 24 ore 2g/m ² i.v., 2 ori în zi	1-5 1 2
ICE, 5 zile	Etopozidum Ifosfamidum Carboplatinum	100mg/m ² i.v. 5g/m ² i.v., infuzia în decurs de 24 ore 400mg/m ² i.v.	1-5 2 2

GVD, 8 zile	Gemcitabinum	1000 mg/m ²	1,8
	Vinorelbinum	20 mg/m ²	1,8
	Doxorubicinum	25 mg/m ²	1,8
VCAEP, 8 zile	Vincristinum*	2mg i.v.	1,8
	CCNU (Iomustină)	100 mg/m ² p.o. seara, precedat de Osetron	1
	Adriablastinum	50mg/m ² i.v., perf.	1
	Etopozidum	100mg/m ² i.v., perf.	1-3
BV, 2 zile	Prednisolonum	1mg/kg	1-8
	Bendamustinum	90mg/m ² i.v.	1-2
BrESHAP, 5 zile	Bremtuximabum	1,8mg/m ² i.v.	1
	Bremtuximab	1,8mg/m ² i.v.	1
PEP-C (tratament metronomic)	Etopozidum	40mg/m ² i.v.	1-4
	Metilprednisolonum	200mg/zi	1-4
	Citarabinum	2g/m ² i.v.	5
	Cisplatinum	25mg/m ² i.v., perf.	1-4
	susținere cu G-CSF	5mg/kg s.c.	1-4
	Prednisolonum	20mg/zi, p.o.	Zilnic sau 5 zile/săptămână
	Etopozidum	50mg/m ² , p.o.	Zilnic sau 5 zile/săptămână
	Procarbazine	50mg, p.o.	Zilnic sau 5 zile/săptămână
	Cyclophosphamidum	50mg, p.o.	Zilnic sau 5 zile/săptămână

Abordările paliative clasice prin chimioterapie sunt concurate 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 + dexametazonum 4 mg intravenos
 2. Ondansetronum 8 mg intravenos + dexametazonum 4 mg intravenos.
 Aceste preparate se vor repeta după necesitate.
- Când doza de Cyclophosphamidum va depăși 1g de folosit uroprotector Mesna* 600 mg i/v.
- Pentru profilaxia sindromului tumor-lysis la fiecare ciclu de PChT se va administra: Alopurinolum 600 mg/zi per os + în primele 2-3 zile infuzii de sol. NaCl 0,9% în volum de 3l.
- În toate cazurile de tratament cu Prednizolonum, se va administra Clorură de potasiu câte 1,0 de 3 ori în zi și în calitate de H₂ histaminoblocant Ranitidinum câte 150 mg de 2 ori în zi.
- La prezența anemiei (Hb < 9,0 g/dL) – concentrat eritrocitar, trombocitopeniei (tr. 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 (studiul 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 finisarea tratamentului se află la supravegherea hematologului
- În primii 2 ani pacienții trebuie să se prezinte la hematolog peste fiecare 3 luni, în următorii 3 ani peste fiecare 6 luni, iar după 5 ani – o dată în an.
- La fiecare prezentare la consultație la hematolog în condiții de ambulator se efectuează analiza generală a 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 (subiectele protocoalelor separate)

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

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • medic de laborator și laborant cu studii medii <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
<p>D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oncologi • medic de laborator clinic și biochimic • medic imagist • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți specialiști (la necesitate) <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • cabinet radiologic • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui cu trombocite și cu reticulocite
<p>D.4. Instituția de asistență medicală specializată spitalicească:</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici hematologi • medici de laborator specialiști în hematologie • medici de laborator în biochimie • medici imagiști • medici endoscopiști • medici ginecologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul hematologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • medici specialiști în diagnostic funcțional • medici chirurgi gastrologi, chirurgie toracală • medici ORL • specialiști morfologi (histologi, citologi) <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acul pentru trepanobiopsie • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • ultrasonograf • cabinet radiologic • cabinet endoscopic • laborator hematologic • laborator morfologic (histologic și citologic) • aparate pentru iradiere la distanță cu Co⁶⁰ „TERGAM”

Medicamente:

- ✓ Cyclophosphamidum
- ✓ Vincristinum*
- ✓ Vinblastinum
- ✓ Procarbazine
- ✓ Clorambucilum
- ✓ Adriamicinum
- ✓ Bleomicinum
- ✓ Dacarbazine
- ✓ Prednisolonum
- ✓ Ifosfamidum
- ✓ Vinorelibinum
- ✓ Cisplatinum
- ✓ Citarabinum
- ✓ Etopozidum
- ✓ Carboplatinum
- ✓ Gemcitabinum
- ✓ Lomustinum
- ✓ Bendamustinum
- ✓ Brentuximabum
- ✓ 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	Ponderea pacienților suspecți la LH la care diagnosticul a fost confirmat, pe parcursul unui an (în %)	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	Ponderea pacienților de LH care au fost diagnosticați în stadiile locale (I-II) pe parcursul unui an (în %)	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. Ponderea pacienților de LH la care li s-a efectuat tratament conform recomandărilor PCN LH la adult, pe parcursul unui an (în %)	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. Ponderea pacienților de LH în remisiune completă, pe parcursul unui an (în %)	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

(ghid pentru pacient)

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu limfom Hodgkin în cadrul serviciului de sănătate din RM. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu 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 este o tumoare malignă a țesutului limfatic. Cauzele nu sunt bine determinate.

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 include efectuarea chimioterapiei și radioterapiei.

În stadiile locale (I-II) cu prognostic favorabil se efectuează 2-4 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	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data (ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
INTERNAREA		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă = 7; alte instituții = 8; necunoscut = 9
9	Numarul internărilor	primară = 3; repetată = 4; mai mult de două ori = 6 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
DIAGNOSTICUL		
14	Stadiul LH a pacientei/lui la internare	St.I = 1; St.II = 2; St. III = 3; St. IV = 4; necunoscut = 9
15	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului, tipului LH	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor pentru determinarea stadiului LH	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Cosultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
19	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9

	ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
20	Modul prin care s-a stabilit diagnosticul	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; hematologul municipal = 6; necunoscut = 9	
21	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
22	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9	
23	Face parte pacienta/ul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
24	Managementul starilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
25	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
	TRATAMENTUL		
26	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP = 2; secția consultativă = 3; staționar = 4; instituție medicală privată = 6; alte instituții = 7; la domiciliu = 8; necunoscut = 9	
27	Evaluarea scorului de risc al LH	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4	
28	Tratamentul etiopatogenetic	nu = 0; da = 1; chimioterapie = 2; imunoterapie = 3; radioterapie = 4; transplant medular = 5; necunoscut = 9	
29	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
30	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
31	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
32	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9	
33	Rezultatele tratamentului	remisiune completă = 1; remisiune parțială = 2; fără efect = 3; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9	
34	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
35	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; recomandări = 2; consilierea pacientei/lui = 3; consilierea rudelor = 4	
36	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; hematologul municipal = 4; Institutul Oncologic = 5; necunoscut = 9;	
37	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); 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 reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.
Nivel V	Serii de cazuri și opinii ale experților.

Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi 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

Componente sanguine și proprietățile acestora

Nr. d/o	Denumire	proprietăți
1. Componente sanguine eritrocitare		
1.1 Informații generale - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO, RhD, Kell (după caz fenotipat), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea soluției de anticoagulant, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
1.2 Proprietăți specifice:		
1.2.1	Concentrate eritrocitar (CE)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 280±50 gr.
1.2.2	Concentrate eritrocitar cu soluție aditivă (CEAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 45 g. Produsul conține toate eritrocitele și o mare parte din leucocite (cca 2,5 - 3,0 x 10 ⁹ celule) din unitatea de sânge din care a fost produsă. Greutate 330±50 gr.
1.2.3	Concentrat eritrocitar deleucocitat (CEDL)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75 sau 0,50- 0,70, Hb un minim de 40g-43g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.4	Concentrat eritrocitar deleucocitat cu soluție aditivă (CEDLAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7 și Hb un minim de 43 g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,2x10 ⁹ sau 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat (CEA)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 250±50 gr.
1.2.5	Concentrat eritrocitar de afereză deleucocitat cu soluție aditivă (CEAAD)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,5 - 0,7, Hb un minim de 40g. Produsul conține toate eritrocitele din unitatea de sânge din care a fost produsă. Conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 300±50 gr.
1.2.6	Concentrat eritrocitar deplasmatizat (CED)	O unitate de component sanguin are hematocritul de 0,65 - 0,75, Hb un minim de 40g. Produsul conține eritrocite din unitatea de sânge din care a fost produsă iar conținutul în leucocite este inferior valorii de 1,0 x 10 ⁶ celule/unitate. Greutate 200±50 gr.
2. Componente sanguine plachetare (trombocitare)		
2.1 Informații generale - Eticheta sau fisa de însoțire a produsului va conține următoarea informație: datele de identificare ale producătorului, numărul unic de identificare, apartenența grupului sanguin după sistemul ABO (RhD și Kell pentru CPL standard), calificativul anticorpi antieritrocitari, data producerii, denumirea componentului sangvin, data expirării, greutatea componentului sangvin, condiții de păstrare și mențiunea validat.		
2.2 Proprietăți specifice:		
2.2.1	Concentrat de plachete, standard (CPL)	O unitate (doză) de produs conține un număr de trombocite cuprins între 45 - 85 x 10 ⁹ , mediul de suspensie fiind plasma umană. Concentrația de leucocite este de până la 0,05 x10 ⁹ și de eritrocite de până la 0,2 x 10 ⁹ pe unitate. Cantitatea unei doze este de 50±5gr. O doză terapeutică include 6-8

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

Anexa 5

Alternative pentru transfuzia de componente sangvine

A) Componente eritrocitare

Informație despre pacient	Componente eritrocitare și gradul de prioritate în aplicarea alternativă							
	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a	a 5-a	a 6-a	a 7-a	a 8-a
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	A	A	0	0				

Kell negativ/pozitiv	Rh poz Kell neg	Rh neg Kell neg	Rh poz Kell neg	Rh neg Kell neg				
A Rh negativ Kell negativ/pozitiv	A Rh neg Kell neg	ORh 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	ARh poz Kell neg	BRh 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	ARh neg Kell neg	BRh neg Kell neg	ORh 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			
<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	ARh pozitiv Kell negativ	ARh negativ Kell negativ		
A Rh negativ Kell pozitiv/negativ	ARh negativ Kell negativ			
B Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	B Rh pozitiv Kell negativ	BRh negativ Kell negativ		
B Rh negativ Kell pozitiv/negativ	BRh negativ Kell negativ			
AB Rh pozitiv Kell pozitiv/negativ	ABRh pozitiv Kell negativ	AB Rh negativ Kell negativ		
AB Rh negativ Kell pozitiv/negativ	ABRh negativ			

	Kell negativ			
<i>Concetratul 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>Concetratul de trombocite de afereză în soluție de resuspendare sau amestecul de concentrate de plachete în soluție de resuspendare*</i>				
<i>AB0 pacient</i>	1-a	a 2-a	a 3-a	a 4-a
0	0	AB	A	B
A	A	AB	B	0
B	B	AB	A	0
AB	AB	A	B	0

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

BIBLIOGRAFIE:

1. Corcimaru Ion. Limfomul Hodgkin//Hematologie, 2007, 240-252.
2. Clinical Practice Guidelines for the Diagnoses and Management of Lymphoma, 2005ⁱ.
3. Detailed Guide: Hodgkin Diseaseⁱⁱ.
4. Gociu M. Boala Hodgkin. Tratat de Medicină internă. Hematologie, partea II (sub redacția Radu Păun). Editura medicală. București 1999. p.367-393.
5. Guide Hodgkins Lymphoma. 2007ⁱⁱⁱ.
6. Health Guide: Hodgkin's lymphoma. www.fitsugar.com/1916089.
7. Hodgkin's Lymphoma. 2008^{iv}.
8. Hodgkin's Disease, Professional Guide o Diseases^v.
9. Дёмина Е.А. Лимфогранулематоз. Клиническая онкогематология (под редакцией М.А. Волковой), Москва, «Медицина», 2001, с.314-335.
10. Каверзнева М.М. cu soaut. Лимфогранулематоз. Руководство по гематологии (под ред. А.И. Воробьева). Издательство и Ньюдиомед», Москва, 2003, том.2, стр.131-150.
11. Protocoale de diagnostic și tratament în hematologie/sub.red.: Conf.dr. Andrei Cumianu – Ed. a 2-a, rev., - Cluj-Napoca: casa cărții de știință, 2014 ISBN 978-606-17-0496-5.
12. Swerdiow S.Campo E,Pileri S.et all.The 2016 revision of the World Health Organization classification of limphoid neoplasms.Blood2016,19,127 (20),2375-2390.
13. Chen X., Soma LA, Fromm JR. Targeted therapy for Hodgkin Lymphoma and systemic anaplastic: focus on Brentuximabvedotin. Onco Targets Therap., 2013, 19, 7, 45-56.
14. Skoetz N, Tralle S, Rancea M, et. al. Efect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced – stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol. 2013, 14 (10), 943-952.
15. Современная Онкология под руководством И.В.Поддубной и В.П.Савченко. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2013, 11-15.
16. www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp107/-files/cp107.pdf
17. www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_23.asp?dt=84.
18. www.samhealth.org/regional_health_services/cancer/ci_hodgkins.htm
19. www.health.nytimes.com/health/guides/disease/hodgkins-limphoma/overview.html.
20. www.wrongdiagnosis.com/h/hodgkins_disease/intro.htm