

***VASILE MUSTEAȚĂ, dr.șt.med.,
conferențiar universitar;
Disciplina Hematologie,
U.S.M.F. “N. Testemițanu”***



**LIMFOMUL HODGKIN
LIMFOAMELE NON-HODGKIN**

CHISINAU – 2020

**CLASIFICAREA O.M.S. A TUMORILOR ȚESUTULUI HEMATOPOIETIC ȘI LIMFOID,
A 4-A EDIȚIE**

**Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Pileri S.A., Stein H., Thiele J.,
Vardiman J.W. eds., IARC Press, Lyon, 2008.**

NEOPLAZIILE MIELOPROLIFERATIVE:

Leucemia mieloidă cronică *BCR-ABL1* pozitivă

Leucemia neutrofilică cronică

Policitemia vera

Mielofibroza primară

Trombocitemia esențială

Leucemia eozinofilică cronică, nespecificată altfel

Mastocitoza

Neoplazia mieloproliferativă neclasificată

**NEOPLAZIILE MIELOIDE ȘI LIMFOIDE CU EOZINOFILIE ȘI ANOMALII
DE *PDGFRA*, *PDGFRB* SAU *FGFR1*:**

Neoplaziile mieloidă și limfoide cu rearanjamente de *PDGFRA*

Neoplaziile mieloidă cu rearanjamente de *PDGFRB*

Neoplaziile mieloidă și limfoide cu anomalii de *FGFR1*

NEOPLAZIILE MIELODISPLAZICE / MIELOPROLIFERATIVE:

Leucemia mielomonocitară cronică

Leucemia mieloidă cronică atipică *BCR-ABL1* negativă

Leucemia mielomonocitară juvenilă

Neoplazia mielodisplazică / mieloproliferativă neclasificată

Anemia refractară cu sideroblaști inelari și trombocitoză

SINDROAMELE MIELODISPLAZICE:

Citopenia refractară cu displazia unei linii celulare

Anemia refractară

Neutropenia refractară

Trombocitopenia refractară

Anemia refractară cu sideroblaști inelari

Citopenia refractară cu displazia multiliniară

Anemia refractară cu exces de blaști

Sindromul mielodisplazic asociat cu *del(5q)* izolată

Sindromul mielodisplazic neclasificat

Sindromul mielodisplazic la copii

Citopenia refractară la copii

LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ (LAM) ȘI NEOPLAZIILE RELAȚIONATE:

LAM cu anomalii genetice recurente

LAM cu t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*

LAM cu inv(16)(p13.1;q22) sau t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*

Leucemia acută promielocitară cu t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*

LAM cu t(9;11)(q22;q23); *MLLT3-MLL*

LAM cu t(6;9)(q23;q34); *DEK-NUP214*

LAM cu inv(3)(q21;q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*

LAM (megacarioblastică) cu t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

*LAM cu *NPM1* mutant*

*LAM cu *CEBPA* mutant*

Leucemia acută mieloidă cu modificări relaționate cu mielodisplazie

Neoplaziile mieloide relaționate cu terapie

Leucemia acută mieloidă, nespecificată altfel

LAM cu diferențierea minimal

LAM fără maturație

LAM cu maturație

Leucemia acută mielomonocitară

Leucemia acută mieloblastică / monocitară

Leucemia acută eritroidă

Leucemia eritroidă pură

Eritroleucemia, eritroid / myeloid

Leucemia acută megacarioblastică

Leucemia acută bazofilică

Panmieloza acută cu mielofibroză

Sarcomul mieloid

Proliferările mioide relaționate cu sindromul Down

Mielopoieza anormală tranzitorie

Leucemia mieloidă asociată cu sindromul Down

Neoplazia din celule dendritice plasmacitoide blastice

Leucemiile acute cu descendența ambiguă

Leucemia acută nediferențiată

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*

Leucemia acută cu fenotip mixt cu t(v;11q23)(q34;q11.2); *MLL rearanjat*

Leucemia acută cu fenotip mixt, B-mieloidă, nespecificată altfel

Leucemia acută cu fenotip mixt, T-mieloidă, nespecificată altfel

Leucemia / limfomul limfoblastic din celule killeri naturali (NK)

NEOPLAZIILE DIN PRECURSORII CELULELOR LIMFOIDE:

Leucemia / limfomul B limfoblastic

Leucemia / limfomul B limfoblastic, nespecificat altfel

Leucemia / limfomul B limfoblastic cu anomalii genetice recurente

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(9;22)(q34;q11.2);
*BCR-ABL1***

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(v;11q23); *MLL*
*rearanjat***

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(12;21)(p13;q22);
*TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)***

Leucemia / limfomul B limfoblastic cu hiperdiploidie

Leucemia / limfomul B limfoblastic cu hipodiploidie

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(5;14)(q31;q32);
*IL3-IGH***

**Leucemia / limfomul B limfoblastic cu t(1;19)(q23;p13.3);
*TCF3-PBX1***

Leucemia / limfomul T limfoblastic

NEOPLAZIILE DIN CELULE B MATURE:

Leucemia limfocitară cronică / limfomul limfocitar microcelular

Leucemia prolimfocitară B-celulară

Limfomul B-celular din zona marginală a splinei

Tricholeucemia

Limfomul / leucemia splenică B-celulară, neclasificată

Limfomul splenic B difuz din celule mici ale pulpei roșie

Varianta Tricholeucemia

Limfomul limfoplasmocitar

Macroglobulinemia Waldenström

Boala lanțurilor grele

Boala lanțurilor grele alfa

Boala lanțurilor grele gama

Boala lanțurilor grele mu

Mielomul plasmocitar

Plasmocitomul solitar al osului

Plasmocitomul extraosos

**Limfomul extranodal din zona marginală a țesutului limfoid mucoasa-
asociat (MALT)**

Limfomul nodal din zona marginală

Limfomul pediatric nodal din zona marginală

Limfomul folicular

Limfomul pediatric folicular

Limfomul cutanat primar din centrele foliculare

Limfomul din celule ale zonei mantalei

Limfomul difuz B-macrocelular (DLBCL), nespecificat altfel

Limfomul B-macrocelular cu exces de T-celule / histiocyte

**Limfomul difuz B-macrocelular primar al sistemului nervos
central**

**Limfomul difuz B-macrocelular primar cutanat, tip cu localizarea
pe picioare**

Limfomul difuz B-macrocelular EBV-pozitiv al vârstnicilor

Limfomul difuz B-macrocelular asociat cu inflamația cronică

Granulomatoza limfomatoidă

Limfomul B-macrocelular primar al mediastinului

Limfomul B-macrocelular intravascular

Limfomul B-macrocelular ALK-pozitiv

Limfomul plasmoblastic

Limfomul B-macrocelular originat din boala Castleman multicentrică asociată cu HHVS

Limfomul primar efuzional

Limfomul Burkitt

Limfomul B-celular neclasificat cu trăsături intermediare între limfomul difuz

B-macrocelular și limfomul Burkitt

Limfomul B-celular neclasificat cu trăsături intermediare între limfomul difuz

B-macrocelular și limfomul Hodgkin clasic

NEOPLAZIILE DIN CELULE MATURE B ȘI NK:

Leucemia prolimfocitară T-celulară

Leucemia limfocitară T-macrocelulară granulară

Afecțiunea limfoproliferativă cronică din NK-celule

Leucemia agresivă NK-celulară

Boala limfoproliferativă T-celulară sistemică EBV-pozitivă la copii

Limfomul similar cu Hydroa vacciniformă

Leucemia / limfomul T-celular la adulți

Limfomul NK / T -celular extranodal, tipul nazal

Limfomul T-celular asociat cu enteropatie

Limfomul hepatosplenic T-celular

Limfomul T-celular subcutanat similar cu paniculita

Micoza fungoidă

Sindromul Sézary

Afecțiunile limfoproliferative primare cutanate T-celulare CD30 pozitive

Papuloza limfomatoidă

Limfomul macrocelular anaplazic primar cutanat

Limfomul gama-delta T-celular primar cutanat

Limfomul T-celular primar cutanat CD8 pozitiv agresiv epidermotropic citotoxic

Limfomul T-celular primar cutanat CD4 pozitiv din celule mici și medii

Limfomul T-celular periferic, nespecificat altfel

Limfomul T-celular angioimunoblastic

Limfomul macrocelular anaplazic, ALK pozitiv

Limfomul macrocelular anaplazic, ALK negativ

LIMFOMUL HODGKIN:

Limfomul Hodgkin nodular cu predominarea limfocitelor

Limfomul Hodgkin clasic

Limfomul Hodgkin clasic cu scleroza nodulară

Limfomul Hodgkin clasic cu exces de limfocite

Limfomul Hodgkin clasic cu celularitatea mixtă

Limfomul Hodgkin clasic cu depleție limfocitară

NEOPLAZIILE HISTIOCITARE ȘI DIN CELULE DENDRITICE:

Sarcomul histiocitar

Histiocitoza din celule Langerhans

Sarcomul din celule Langerhans

Sarcomul din celule dendritice interdigitante

Sarcomul folicular din celule dendritice

Tumora din celule reticulare fibroblastice

Tumora din celule dendritice indeterminate

Xantogranulomul juvenil diseminat

AFEȚIUNILE LIMFOPROLIFERATIVE POST-TRANSPLANT (PTLD):

Afețiunile precoc

Hiperplazia plasmocitară

PTLD similară cu mononucleoza infecțioasă

PTLD polimorfică

PTLD monomorfică (B- și T / NK-celulară)

PTLD de tip limfom Hodgkin clasic

Tipurile histologice *italicizate* sunt entități provizorii, pentru care Grupul de lucru al O.M.S. consideră dovezi existente insuficiente pentru a fi completamente recunoscute ca maladii distincte; acestea rămân deschise pentru investigații ulterioare.

DIFERENȚIEREA / DEZVOLTAREA LINIEI LIMFOIDE B-CELULARE ȘI TIPUL HISTOLOGIC CORESPUNZĂTOR DE LIMFOM MALIGN DERIVAT LA FIECARE ETAPĂ

(American Society of Hematology, New Approaches to Lymphoma Diagnosis. Hematology 2001)

	B-Cells	Immunoglobulin Genes	Somatic Mutations	Ig Protein	Marker	Corresponding Lymphoma	
Foreign antigen independent	Stem cell	Germ line	None	None	CD34		Bone marrow
	Pro-B-cell §	Germ line	None	None	CD19, CD79a, BSAP, CD34, CD10, TdT		
	Pre-B-cell *	IgH rearrangement μ-chain (Cytoplasm)	None	Igμ	CD19, CD45R, CD79a, BSAP, CD34, CD10, TdT	B-LBL/ALL	
Foreign antigen dependent	Immature B-Cell	IgL/IgH-rearrangements IgM (Membrane)	None	IgM (Membrane)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, CD10 BSAP		Peripheral lymphoid tissue
	Mature naive B-cell	IgH/L rearrangements IgM und IgD (Membrane)	None	IgM/IgD	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD5	B-CLL, MCL	
	Germinal Center (CB and CC)	IgH/L rearrangements Class switch	Introduction of somatic mutations	Ig (minimal or absent)	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP, CD10, BCL6	BL, FL, LPHL, DLBCL, cHL§	
	Memory B-Cell	IgH/L rearrangements	Somatic mutations	IgM	CD19, CD20, CD45R, CD79a, BSAP	MZL, B-CLL	
Terminal Differentiation	Plasma cell	IgH/L rearrangements	Somatic mutations	IgG>IgA>IgD	CD38, Vs38c, MUM-1, CD138	Plasmacytoma/ myeloma	

§ There is a developmental stage between the Pro-B-cell and the Pre-B-cell for which no universally accepted term exists. Terms previously used are: "pre-pre-B" or "common B-cell precursor." This intermediate cellular stage most commonly gives rise to B-LBL/ALL.

* For a detailed description of the Ig-gene rearrangement events early and late pre-B-cells are distinguished (see Table 2).

§ The relationship to germinal center cells can only be determined by molecular biological investigations, as the phenotype of the tumor cells is completely changed following the malignant transformation.

Abbreviations: CB, centroblasts; CC, centrocytes; Ig, Immunoglobulin; B-LBL, B-cell lymphoblastic lymphoma; B-CLL, chronic lymphocytic leukemia; MCL, mantle cell lymphoma; BL, Burkitt lymphoma; FL, follicle center lymphoma; LPHL, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma; DLBCL, diffuse large cell B-cell lymphoma; cHL, classic Hodgkin lymphoma; MZL, marginal zone B-cell lymphoma.

LIMFOMUL HODGKIN

LIMFOMUL HODGKIN este o tumoare malignă a țesutului limfatic. Ca unitate nozologică limfogranulomatoza pentru prima dată a fost descrisă de medicul englez Thomas Hodgkin în anul 1832. În anul 1865 Wilks a propus ca această patologie să fie numită maladia Hodgkin, a cărei denumire în prezent se folosește foarte frecvent. În anul 1998 la al Patrulea simpozion internațional consacrat limfogranulomatozei s-a hotărât de a schimba denumirea „Maladia Hodgkin” (Hodgkin’s disease) în „limfomul Hodgkin” (Hodgkin’s lymphoma).

Limfomul Hodgkin se dezvoltă la persoanele de orice vârstă inclusiv și la nou-născuți. Pe fundalul tendinței de creștere a morbidității cu vârsta se remarcă apogeul afectării mai frecvente: 5-9 de ani, 40-49 de ani și 60-69 de ani la bărbați și 20-29 și 60-69 de ani la femei. Sunt publicate cazuri de limfomul Hodgkin la câțiva membri din aceeași familie. Boala se întâlnește de 3 ori mai frecvent în familiile în care sunt înregistrate cazuri de limfom Hodgkin comparativ cu familiile în care astfel de bolnavi nu au fost. Morbiditatea acestei patologii nu variază esențial în diferite zone geografice de pe glob. În S.U.A. morbiditatea este 2,8 la 100.000 de locuitori, în Federația Rusă – 2,3. Excepție face Japonia, unde maladia Hodgkin se înregistrează mai rar. Indicele morbidității în Republica Moldova constituie 1,47 la 100.000 de locuitori, la bărbați (1,53) fiind mai înalt decât la femei (1,06).

PATOGENIA LIMFOMULUI HODGKIN

Sunt obținute date convingătoare despre provenirea celulelor Sternberg-Reed în 80% din cazuri din limfocitele B mature a centrelor germinative din ganglionii limfatici, iar în 20% din cazuri din limfocitele T. Transformarea tumorală a limfocitelor are loc ca urmare a blocadei apoptozei acestor celule, fiind mecanismul principal care determină începutul proliferării maligne necontrolate. A fost demonstrat că celulele tumorale Sternberg-Reed au markeri imunologici specifici CD15 și CD30 de o importanță deosebită în diagnosticul diferențial al limfomului Hodgkin.

S-a dovedit că limfomul Hodgkin nu este o patologie de sistem (primar generalizată), dar se dezvoltă unifocal (unicentric). Inițial se afectează un singur ganglion limfatic. Pe măsura creșterii dimensiunilor lui se include în proces alt ganglion limfatic din aceeași zonă anatomică, apoi sunt incluși consecutiv în proces alți ganglioni limfatici tot din aceeași zonă și în așa fel se formează zona tumorală primară. Ulterior procesul tumoral se extinde la alte zone de ganglioni limfatici, ca regulă, la zonele vecine celei primare. S-a stabilit, că dacă primar sunt afectați ganglionii limfatici cervicali sau supraclaviculari procesul se răspândește de sus în jos și invers după afectarea primară a ganglionilor limfatici inghinali, femorali – de jos în sus. Aceste date clinice confirmă teoria unifocală de dezvoltare a limfomului Hodgkin și au servit ca bază pentru elaborarea metodelor moderne de tratament al maladiei Hodgkin în primul rând al programului radical de radioterapie, care prevede lichidarea focarului de afecțiune primară și iradierea zonelor de ganglioni limfatici de posibilă metastazare, unde se presupune că există metastaze subclinice.

**EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI CU LIMFOMUL HODGKIN:
LIMFADENOPATIA CERVICO-SUPRACLAVICULARĂ**

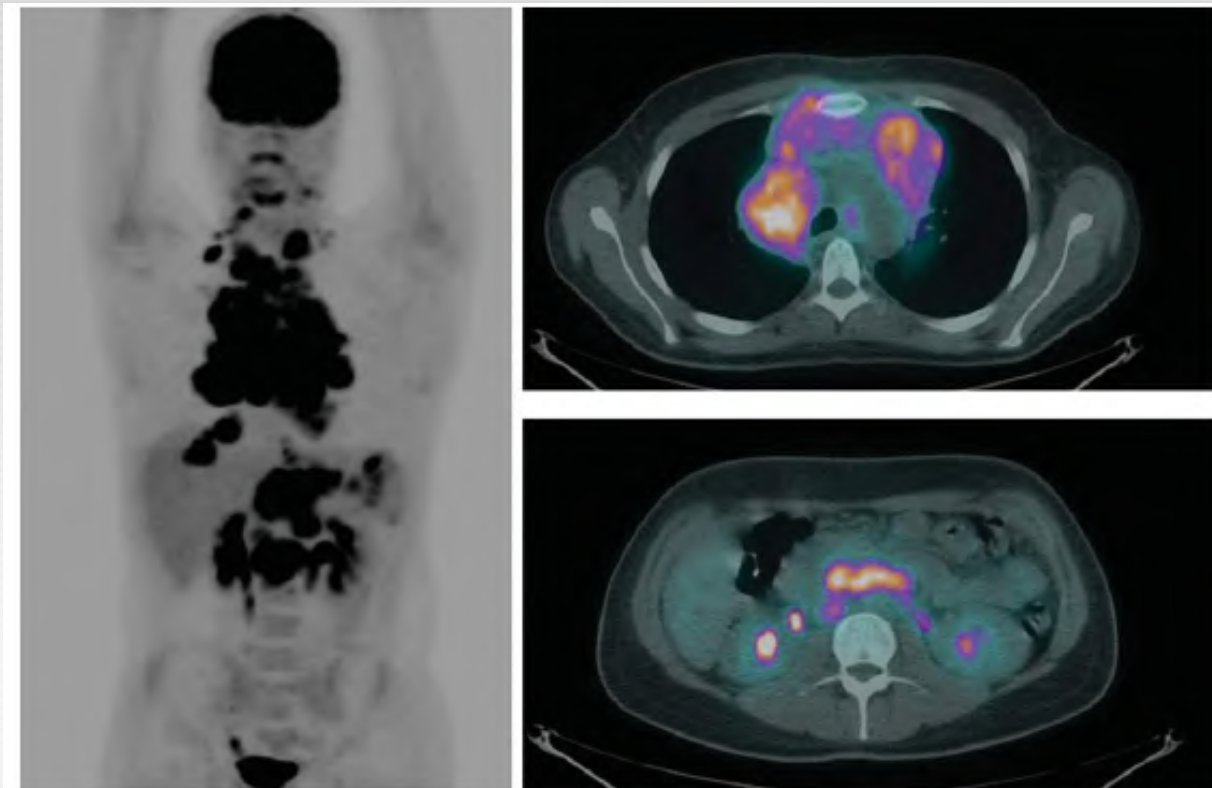


EXAMENUL RADIOLOGIC AL PACIENTULUI CU LIMFOMUL HODGKIN



Thorax survey demonstrates mediastinal lymph node enlargement

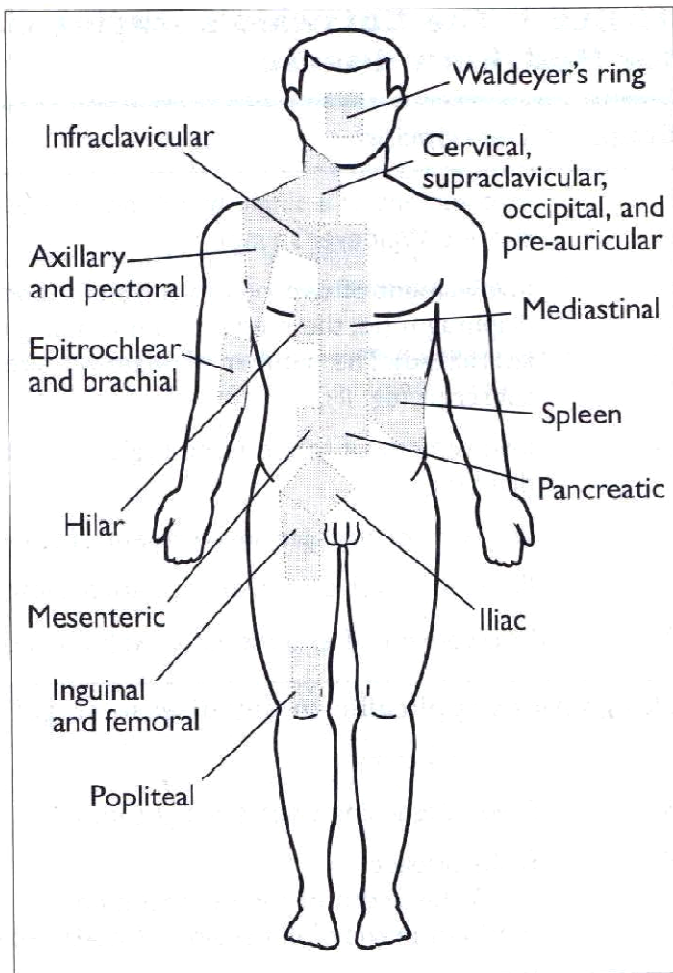
EXAMENUL *PET* AL PACIENTULUI CU STADIUL III AL LIMFOMULUI HODGKIN



Source: Postgraduate Haematology, Seventh Edition. Edited by A Victor Hoffbrand, Douglas R Higgs, David M Keeling and Atul B Mehta. © 2016 JohnWiley & Sons, Ltd. Published 2016 by JohnWiley & Sons, Ltd.

REGIUNILE TOPOGRAFOANATOMICE PENTRU STADIALIZAREA LIMFOMULUI HODGKIN

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)



CLASIFICAREA CLINICĂ INTERNAȚIONALĂ A LIMFOMULUI HODGKIN

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

Stage	Description
I	Involvement of a single lymph node region or lymphoid structure (eg, spleen, thymus, Waldeyer's ring)
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm (ie, the mediastinum is a single site, hilar lymph nodes are lateralized). The number of anatomic sites should be indicated by a subscript (eg, II ₂).
III	Involvement of lymph node regions or structures on both sides of the diaphragm: III ₁ : With or without involvement of splenic, hilar, celiac, or portal nodes III ₂ : With involvement of para-aortic, iliac, or mesenteric nodes
IV	Involvement of extranodal site(s) beyond that designated E
Designations applicable to any disease stage^a	
A	No symptoms
B	Fever, drenching sweats, weight loss
X	Bulky disease: > 1/3 the width of the mediastinum > 10 cm maximal dimension of nodal mass
E	Involvement of a single extranodal site, contiguous or proximal to a known nodal site
CS	Clinical stage
PS	Pathologic stage

^a For examples of how these designations are applied to disease stage, see text discussion.

Elevated levels of fibrinogen (>5.0 g/l), α_2 -globulin (>10 g/l), erythrocyte sedimentation rate (> 30mm/h), haptoglobin (>1.5mg%) are considered the signs of biological activity of Hodgkin lymphoma (if present, designation *b* is used).

CRITERIILE SCORULUI PROGNOSTICAL ÎN LIMFOMUL HOODGKIN

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

STADIILE LOCALIZATE

Favorable	CS I and II (maximum 3 involved areas) and < 50 years <i>and</i> ESR < 50 mm/h (no B symptoms) <i>or</i> ESR < 30 mm/h (B symptoms present) <i>and</i> MT ratio < 0.35
Unfavorable	CS II \geq 4 nodal areas involved <i>or</i> age \geq 50 years <i>or</i> ESR \geq 50 mm/h (no B symptoms) <i>or</i> ESR \geq 30 mm/h (B symptoms present) <i>or</i> MT ratio \geq 0.35

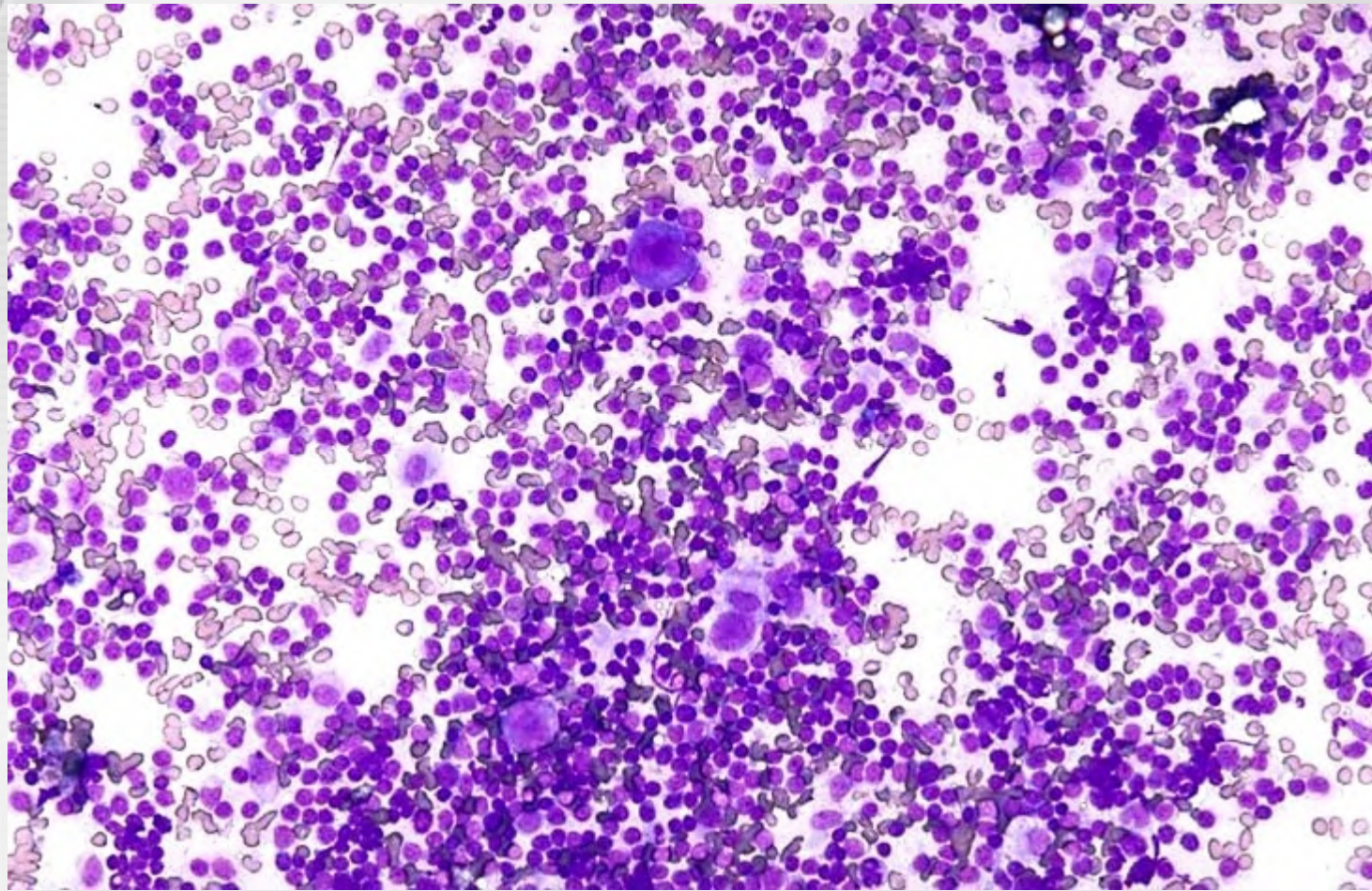
CS = Cotswald's staging; EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESR = erythrocyte sedimentation rate; MT = mediastinal/thoracic

STADIILE AVANSATE

Serum albumin <4 g/dL
Hemoglobin <10.5 g/dL
Male sex
Stage IV disease
Age \geq 45 years
White cell count >15,000/ μ L
Lymphocyte count <600/ μ L or <8% of total white cell count

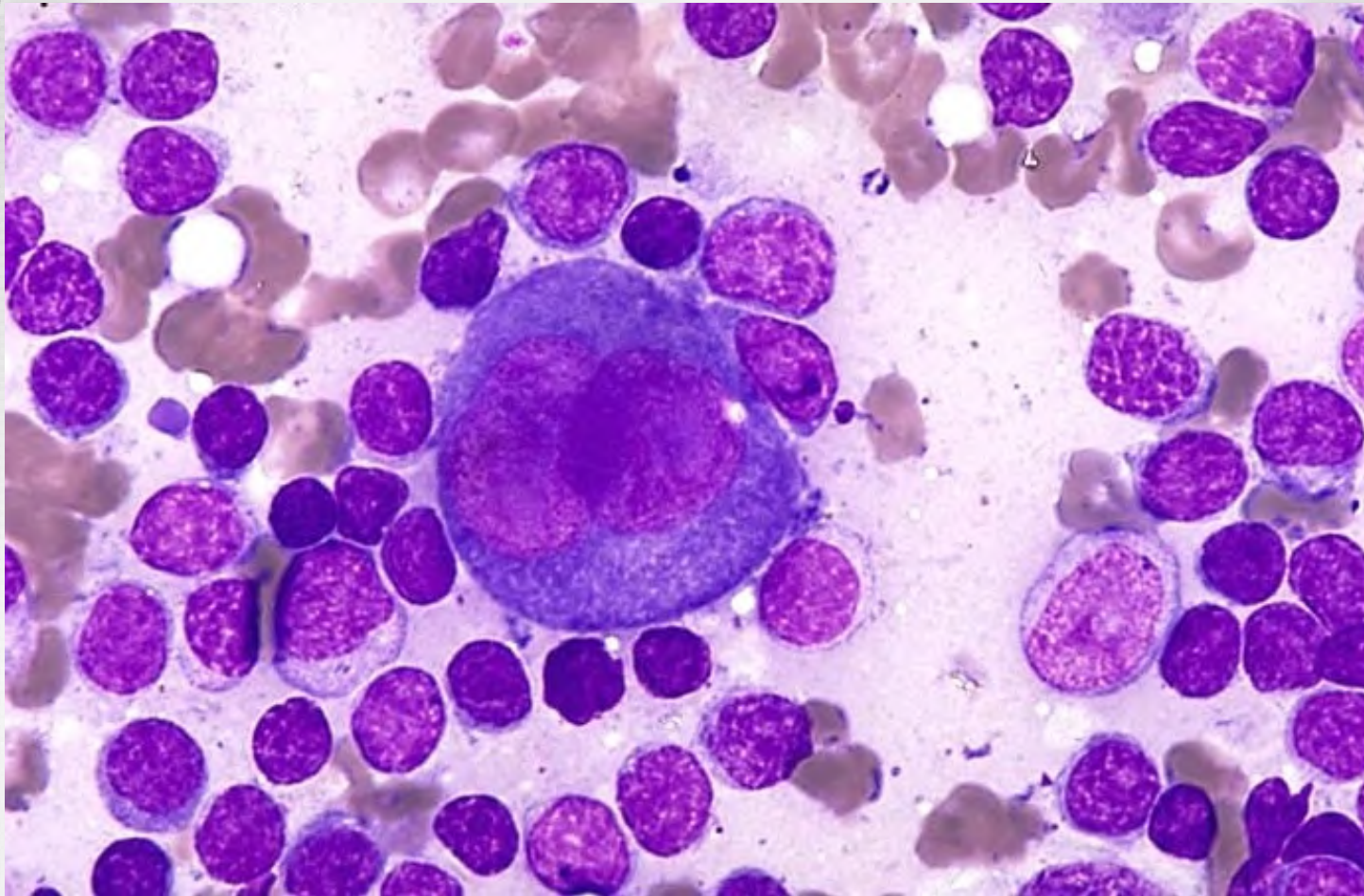
*From Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin disease. N Engl J Med. 1998;339:1506.

LINFOMUL HODGKIN



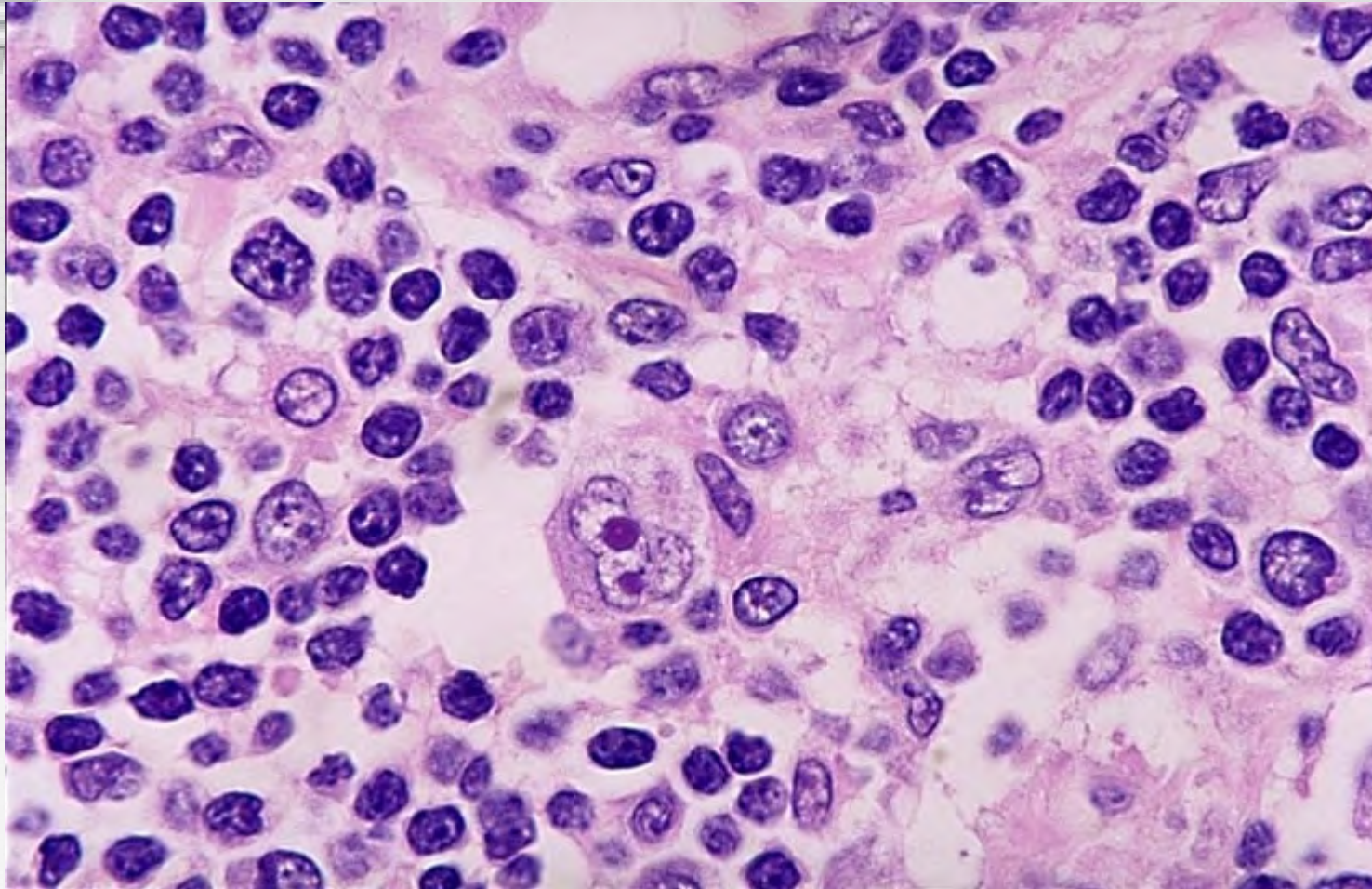
Touch preparation: binucleated large R-S cells. May-Giemsa staining, x 200.

LIMFOMUL HODGKIN



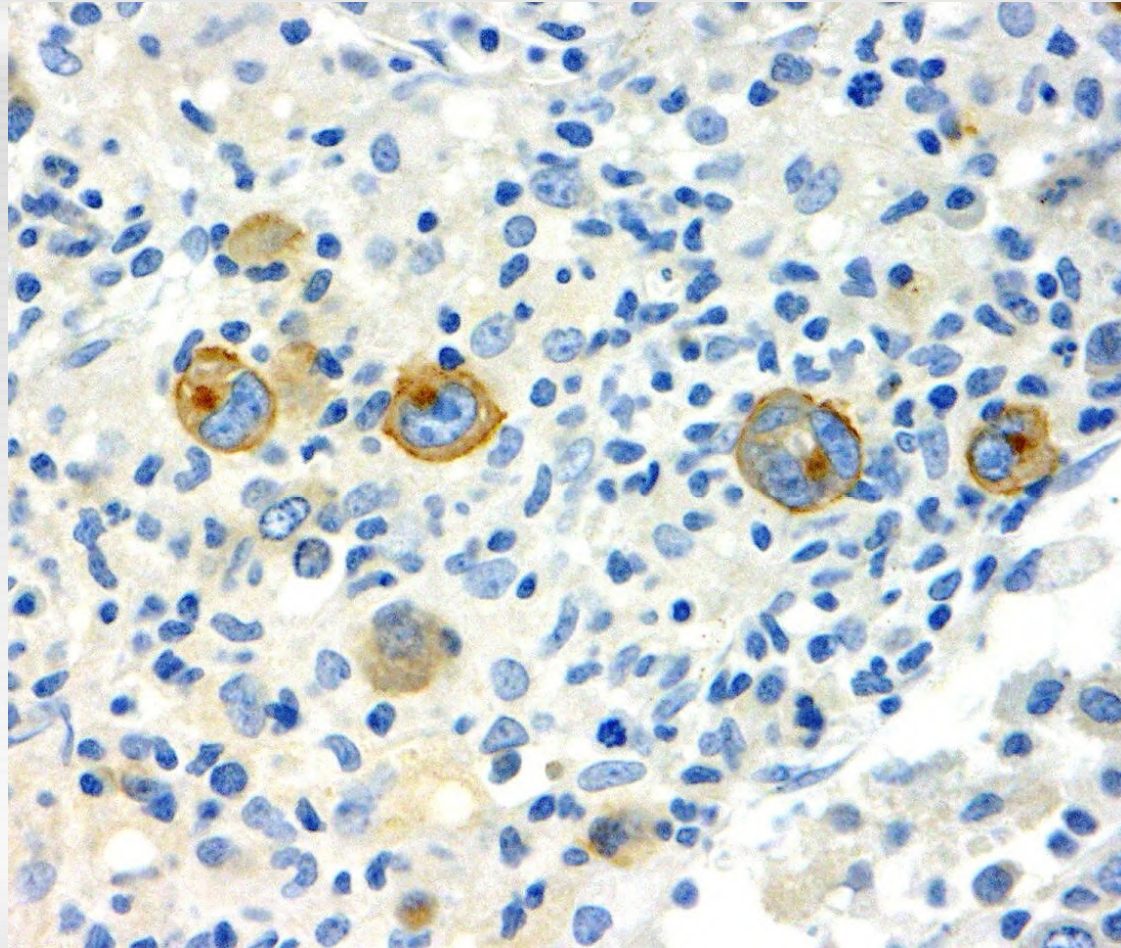
Touch preparation: binucleated large R-S cells. May-Giemsa staining, x 1000.

LIMFOMUL HODGKIN



Lymph node.
Hematoxylin and eosin stain, x1000

LINFOMUL HODGKIN



Immune phenotyping: large R-S cells positive for CD30. x 1000.

PRINCIPIILE DE TRATAMENT ÎN LIMFOMUL HOODGKIN

- 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 vîrstă 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 vîrsta pînă 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 vîrstă de pînă 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 vîrsta 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 patru cicluri de PChT.

PRINCIPIILE DE TRATAMENT ÎN LIMFOMUL HOODGKIN RECIDIVAT SAU 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 Brentuximab 1,8mg/kg fiecare 3 săptămâni 1,5-2 ani. La pacienții cu recădere 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 salvate cu sau fără chimioterapie.**
- **În ultimii ani chimioterapia poate fi combinată cu anticorpi monoclonali ca Brentuximab, Vedotin, Nivolumab, Pembrolizumab.**
- **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 rituximab în monoterapie. Pacienții cu LHNPL cu recăderi mai avansate necesită o terapie de salvare mai agresivă, în combinație cu rituximab.**
- **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 cazul pacienților tineri cu sensibilitate la chimioterapie cu stare generală bună.**

SCHEMELE DE CHIMIOTERAPIE DE PRIMA LINIE ÎN LIMFOMUL HODGKIN

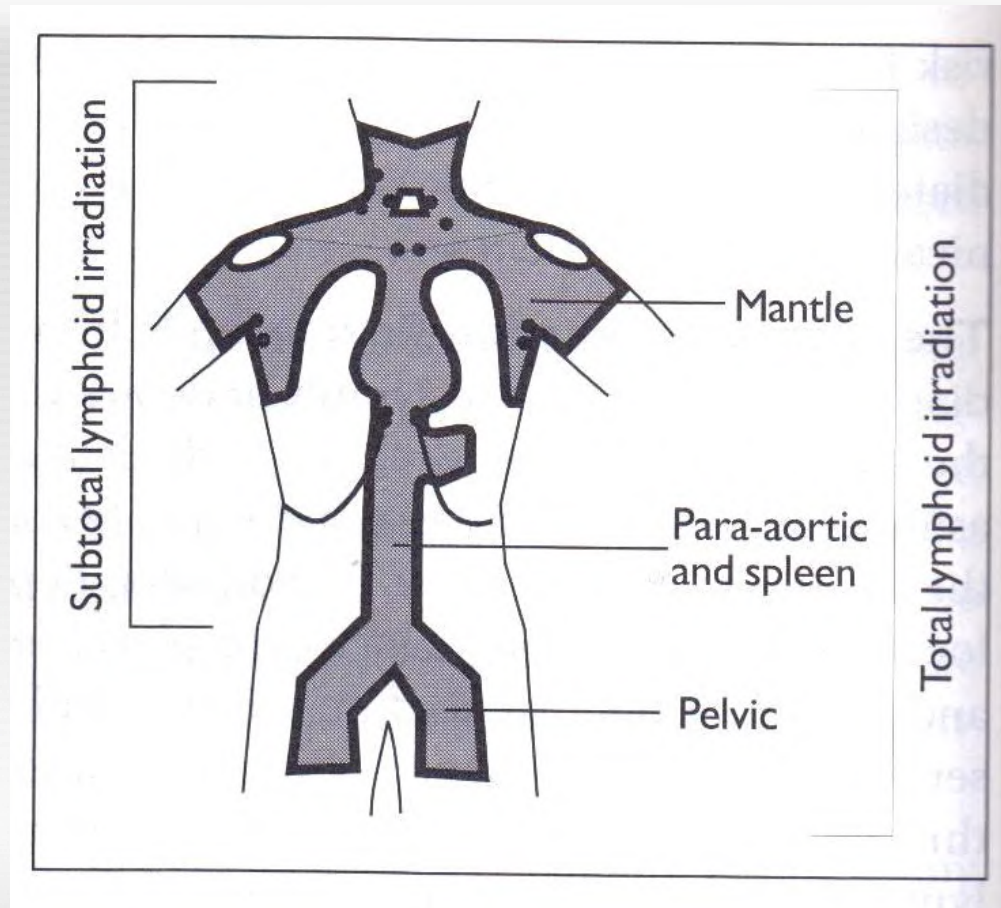
(Byrne B.J., Gockerman J.P. The Oncologist 2007;12:156–167)

Regimen/reference	Chemotherapy
ABVD [15]	25 mg/m ² doxorubicin; days 1, 15 10 U/m ² bleomycin; days 1, 15 6 mg/m ² vinblastine; days 1, 15 375 mg/m ² dacarbazine; days 1, 15
BEACOPP [13]	650 mg/m ² cyclophosphamide; day 1 25 mg/m ² doxorubicin; day 1 100 mg/m ² etoposide; days 1–3 100 mg/m ² procarbazine; days 1–7 40 mg/m ² prednisone; days 1–14 1.4 mg/m ² vincristine (2-mg maximum); day 8 10 U/m ² bleomycin; day 8
Escalated BEACOPP [13]	1200 mg/m ² cyclophosphamide; day 1 35 mg/m ² doxorubicin; day 1 200 mg/m ² etoposide; days 1–3 100 mg/m ² procarbazine; days 1–7 40 mg/m ² prednisone; days 1–14 1.4 mg/m ² vincristine (2-mg maximum); day 8 10 U/m ² bleomycin; day 8 G-CSF [†] from day 8
MOPP [16]	6 mg/m ² mechlorethamine; days 1, 8 1.4 mg/m ² vincristine; days 1, 8 100 mg/m ² procarbazine daily; days 1–14 40 mg/m ² prednisone; days 1–14
Stanford V [10]	Weeks 1, 3, 5, 7, 9, and 11 25 mg/m ² doxorubicin 6 mg/m ² vinblastine 6 mg/m ² mechlorethamine; weeks 1, 5, and 9 only Weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12 1.4 mg/m ² vincristine (2-mg maximum) 5 U/m ² bleomycin Weeks 3, 7, and 11 for 2 consecutive days 60 mg/m ² etoposide Weeks 1–12 40 mg/m ² prednisone every other day for 10 weeks and then tapered by 10 mg every other day; followed by consolidative irradiation

Abbreviation: G-CSF, granulocyte cell-stimulating factor.

CÎMPURILE RADIOTERAPIEI DUPĂ PROGRAMUL DESFĂȘURAT ÎN TRATAMENTUL LIMFOMULUI HODGKIN

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition.
New York: CMP Healthcare Media)



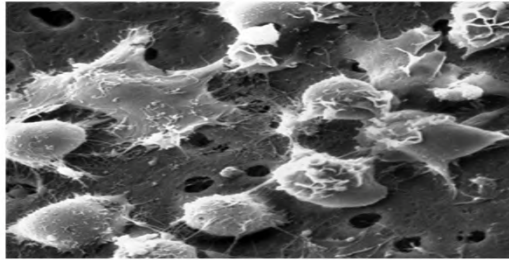
LIMFOAMELE NON-HODGKIN

LIMFOAMELE NON-HODGKIN (LNH) sunt tumori maligne, care se dezvoltă din celulele hematopoietice situate extramedular. În ultimii ani se observă o tendință de creștere a morbidității LNH. În S.U.A. această tendință depășește toate celelalte tumori maligne și se mărește cu 3% anual la femei și cu 4% la bărbați. LNH se dezvoltă la persoanele de toate vârstele. Morbiditatea LNH crește cu vârsta atingând cel mai înalt nivel la persoanele de vârsta de peste 50 de ani.

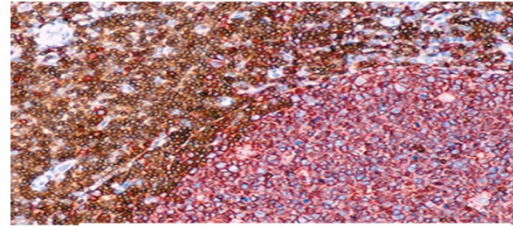
Indicele morbidității a LNH în Republica Moldova constituie 4,1 cazuri la 100 000 de populație. Morbiditatea este mai înaltă la bărbați (4,7) decât la femei (3,6). Se observă unele particularități de răspândire teritorială a LNH. Cel mai înalt indice al morbidității LNH s-a înregistrat în Israel – 7,5 la bărbați și 5,3 la femei. Foarte demonstrative sunt datele despre răspândirea teritorială a limfoamelor T-celulare, care cel mai frecvent se întâlnesc în Japonia, unde ele constituie aproximativ 40% din toate limfoamele maligne. Din limfoamele nehodgkiniene cu particularități de răspândire teritorială face parte și limfomul Burkitt, care prima dată a fost înregistrat în Africa. În prezent sunt descrise cazuri de acest limfom în țările din Europa și America.

PATOGENIE. Este absolut dovedit, că LNH sunt tumori clonale. Toate celulele maligne provin dintr-o celulă primar malignizată, ce se confirmă prin identitatea particularităților cariotipului și molecular-genetice. Deja s-a menționat că fiecare din variantele morfologice ale LNH reflectate în Clasificările expuse are prototipul său de celulă normală, din care se dezvoltă limfomul respectiv după malignizarea acesteia.

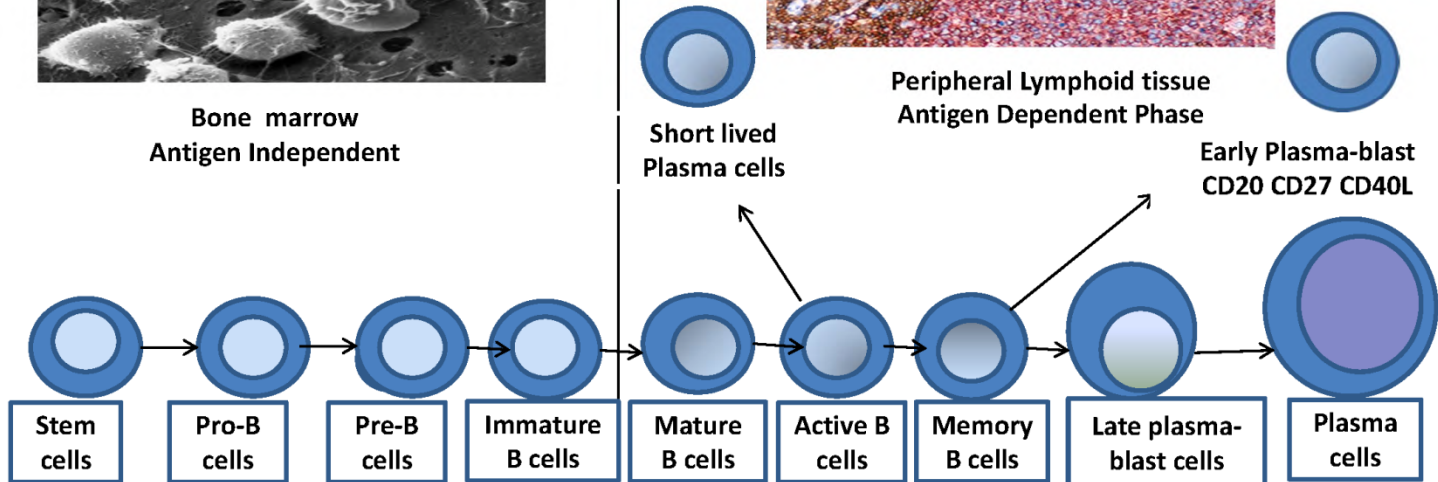
TRANSFORMAREA MULTI-STEP AL CELULELOR LIMFOIDE



Bone marrow
Antigen Independent



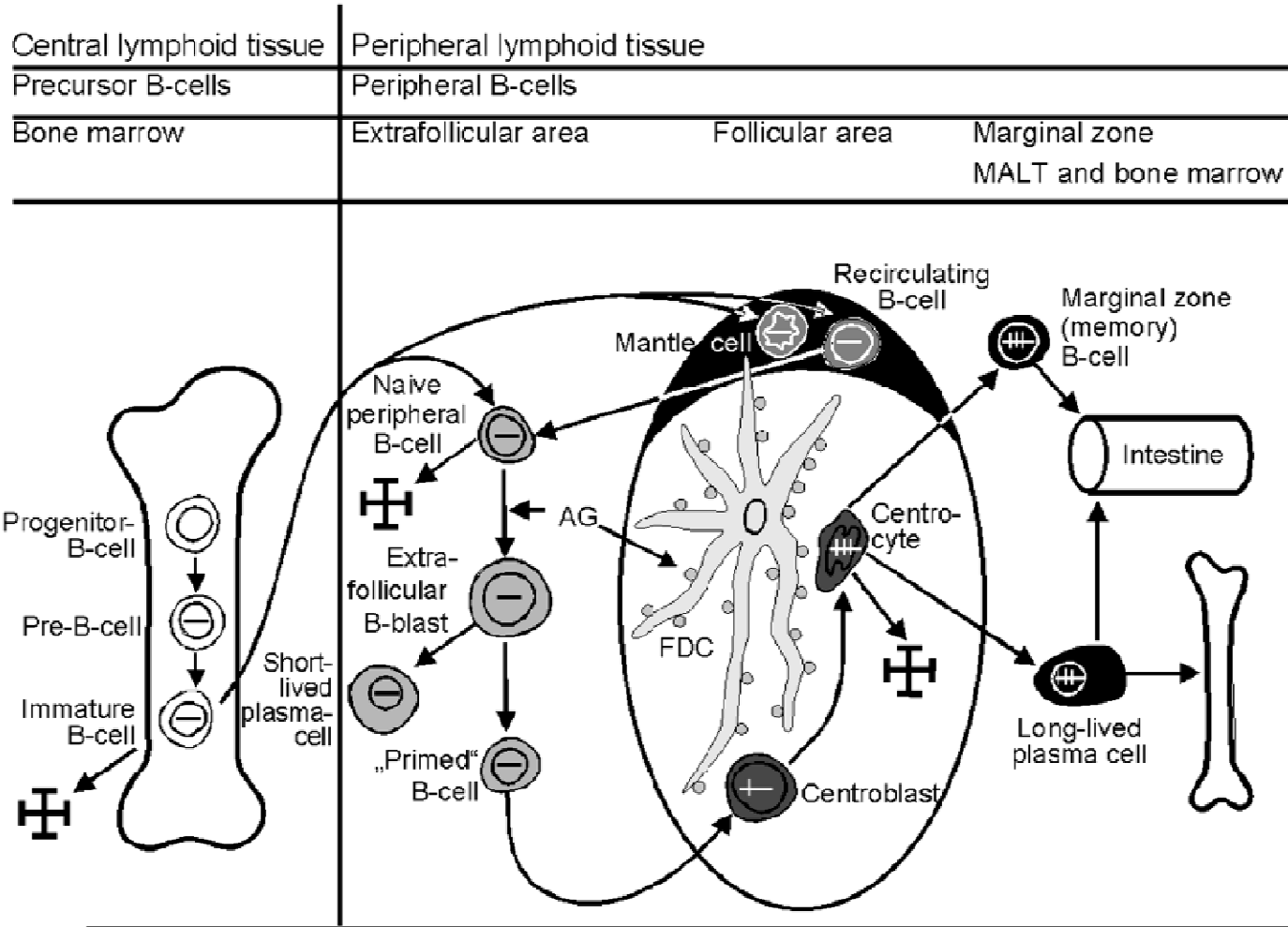
Peripheral Lymphoid tissue
Antigen Dependent Phase



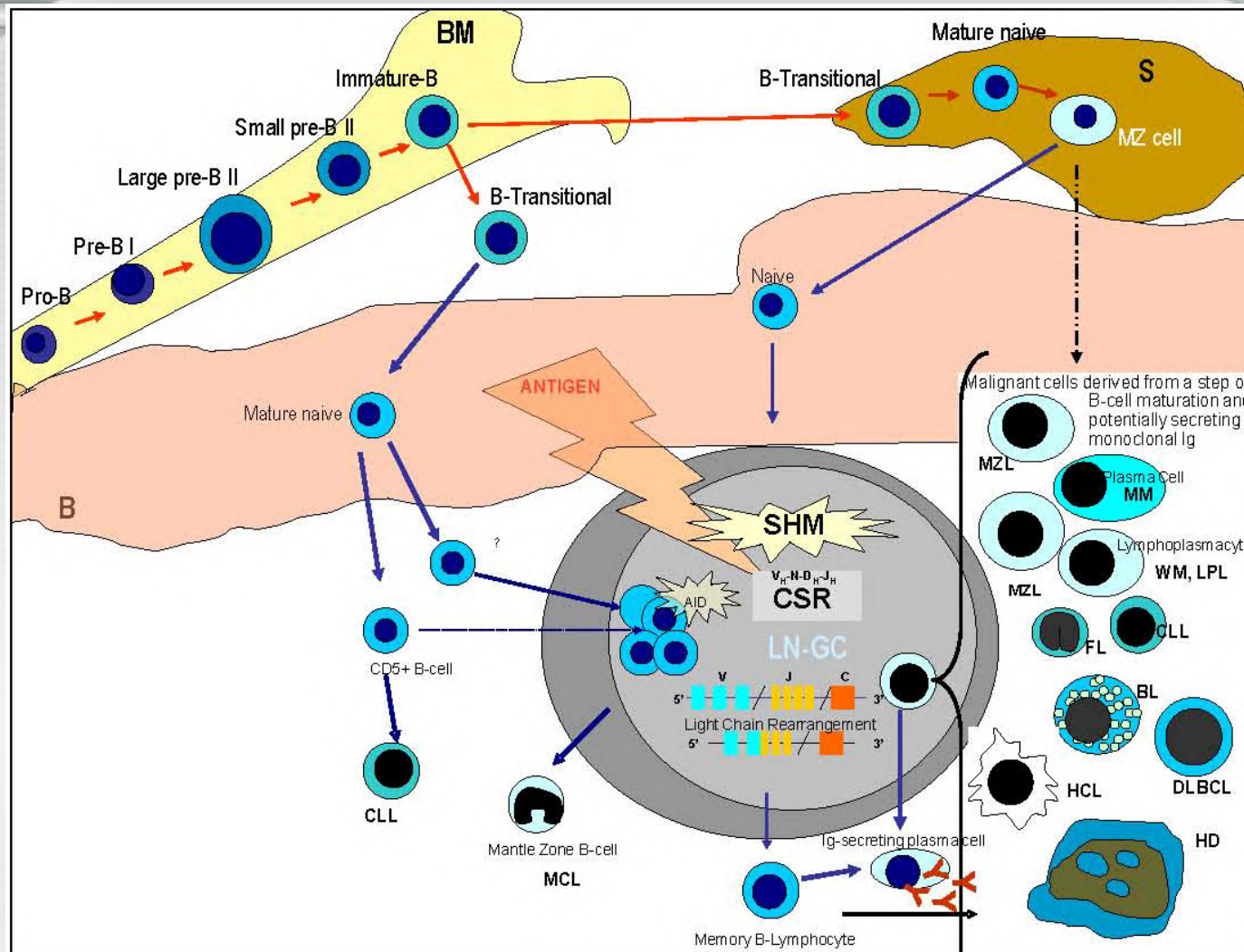
Cell Surface Antigens	
CD19	←—————→
CD20	←—————→ •
CD27	←—————→ •
Serum BAFF and CD38	←—————→ •
CD138	←—————→ •

DEZVOLTAREA / DIFERENȚIEREA LINIEI LIMFOIDE B-CELULARE

(American Society of Hematology, New Approaches to Lymphoma Diagnosis. Hematology 2001)



DEZVOLTAREA / DIFERENȚIEREA LINIEI LIMFOIDE B-CELULARE



LOCALIZĂRILE FOCARULUI TUMORAL PRIMAR ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN

<i>Localizarea primară</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	
	<i>Abs.</i>	<i>%</i>
Ganglionii limfatici	260	51,0
periferici	173	33,9
mediastinali	12	2,4
retroperitoneali și abdominali	39	7,6
grupa neidentificată	36	7,1
Localizări extranodale	214	42,0
inelul Waldayer	80	15,7
tractul gastrointestinal	68	13,3
splina	21	4,1
oasele, pielea, țesuturile moi	23	4,5
plămâni, pleura	2	0,4
glanda mamară	4	0,8
alte localizări	16	3,2
nu a fost identificată	36	7,0
Total	510	100,0

LIMFOMUL NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A PIELII



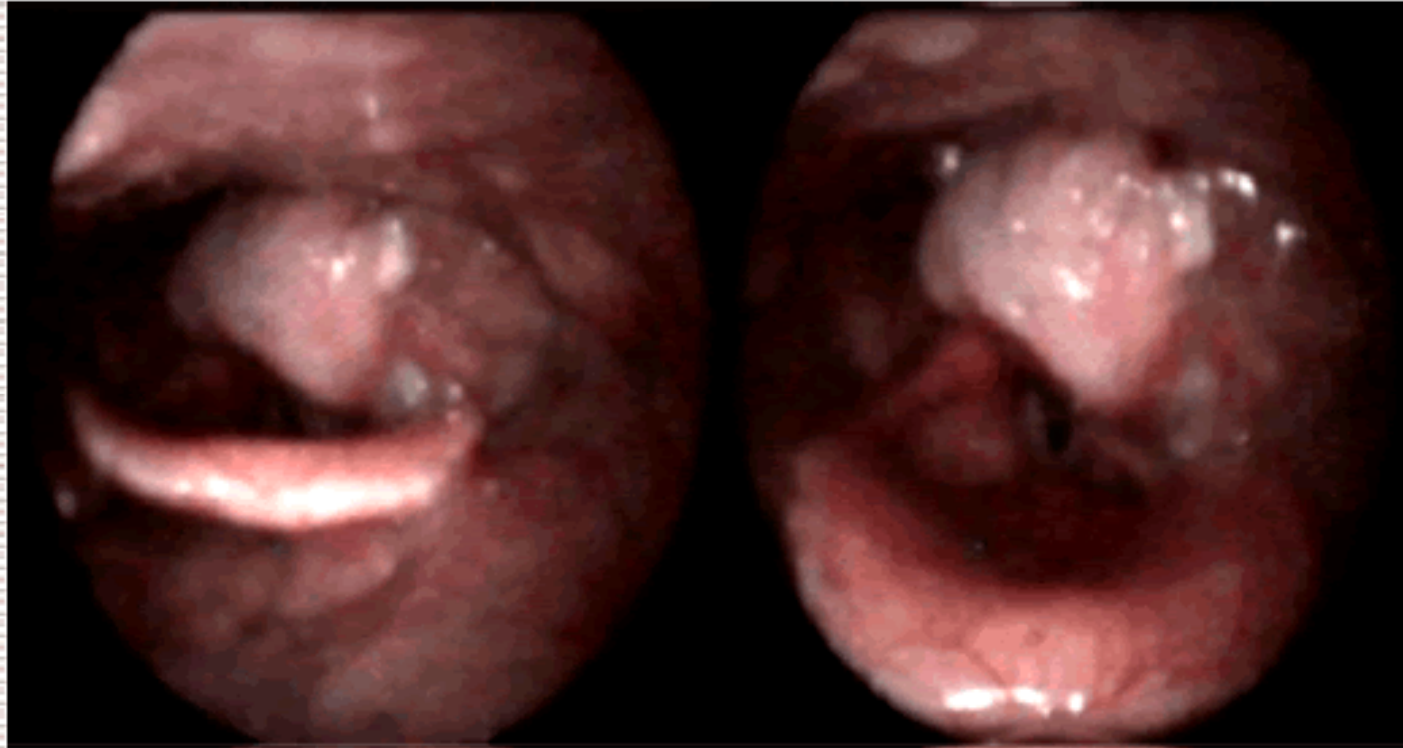
LIMFOMUL NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A PLEOAPEI



LIMFOMUL NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A PLEOAPEI

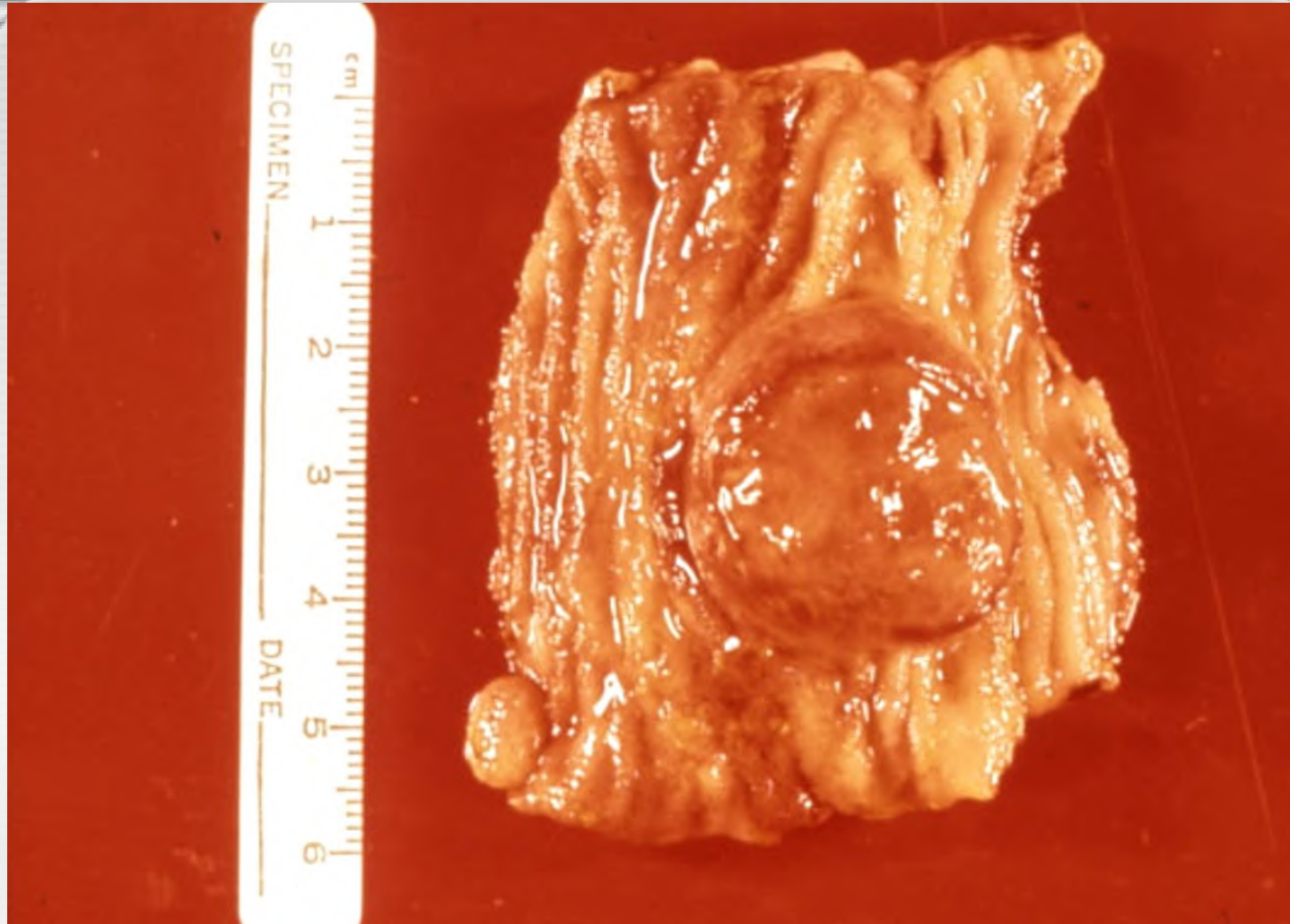


LIMFOMUL NON-HODGKIN ÎN REGIUNEA SUPRAGLOTCĂ



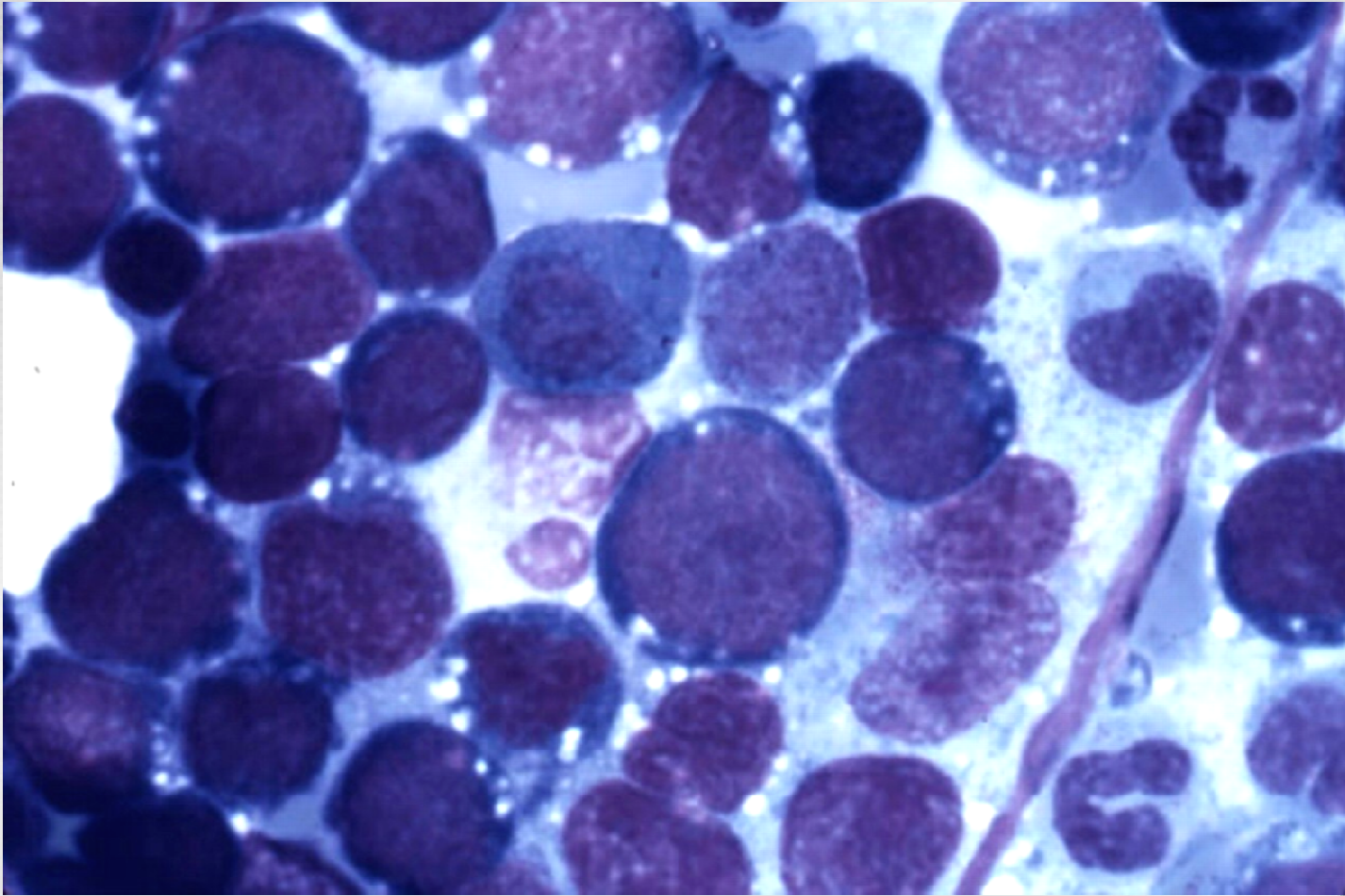
Nasofibrolaryngoscopy: Submucosal mass of the right aryepiglottic fold, extending to the right piriform sinus and showing hypervascular aspect with friable areas.

LIMFOMUL NON-HODGKIN, TIP BURKITT



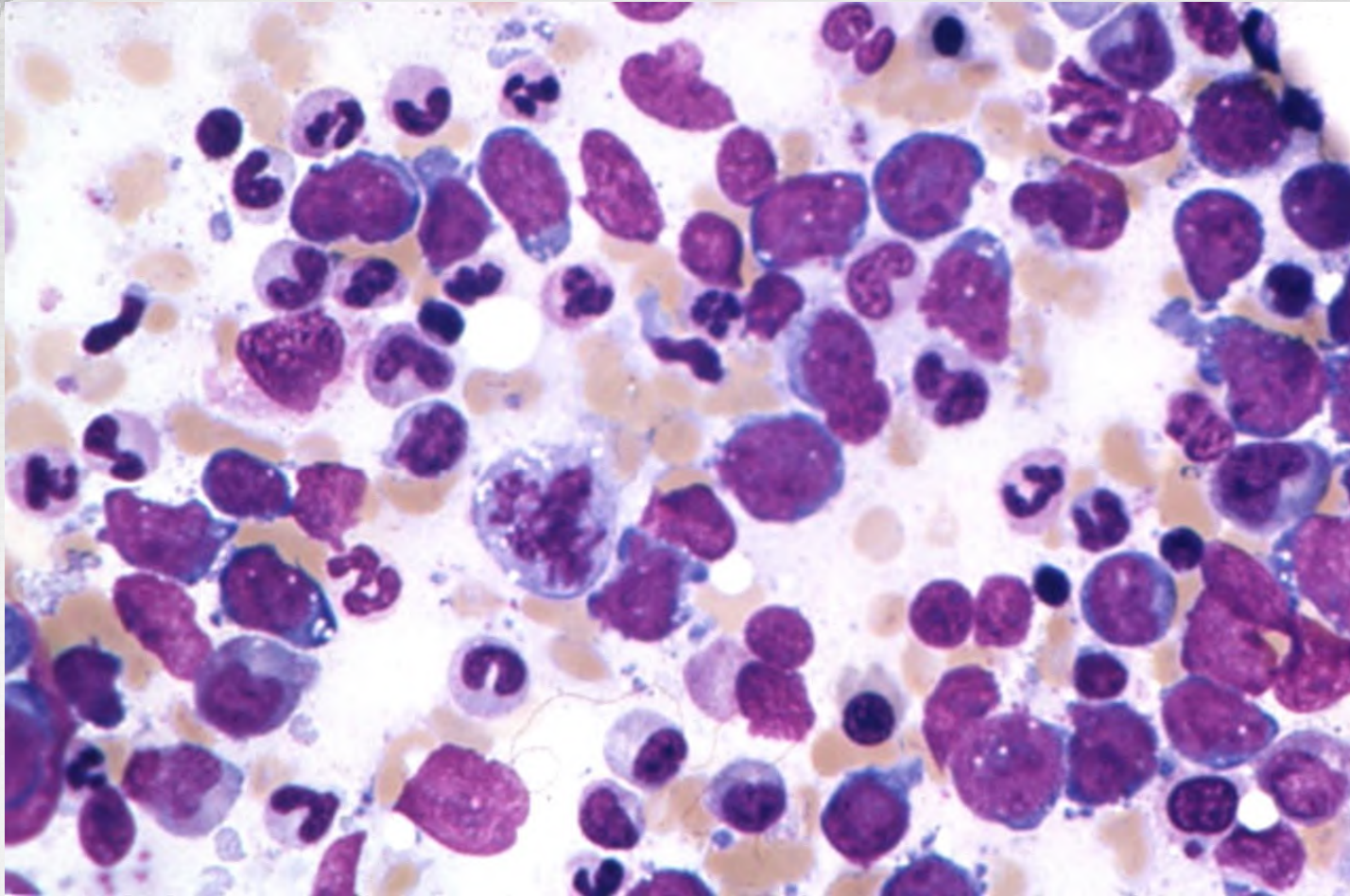
Obstruction lesion in ileum, a common presenting clinical feature in Burkitt lymphoma

LIMFOMUL NON-HODGKIN, TIP BURKITT



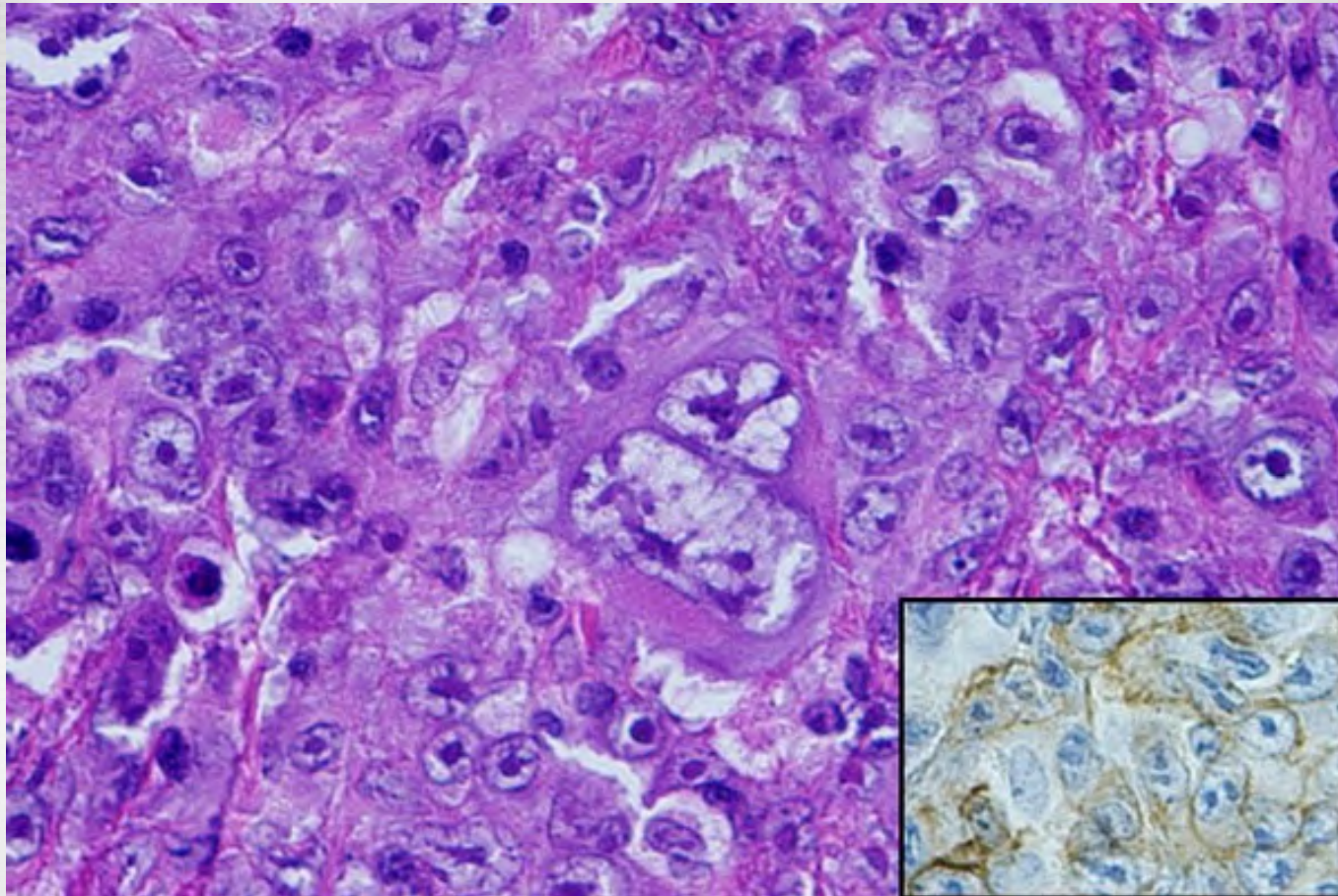
Cytology showing deeply basophilic vacuolated cytoplasm - vacuoles contain lipid.
May-Giemsa staining, x 1000.

LIMFOMUL NON-HODGKIN, TIP BURKITT



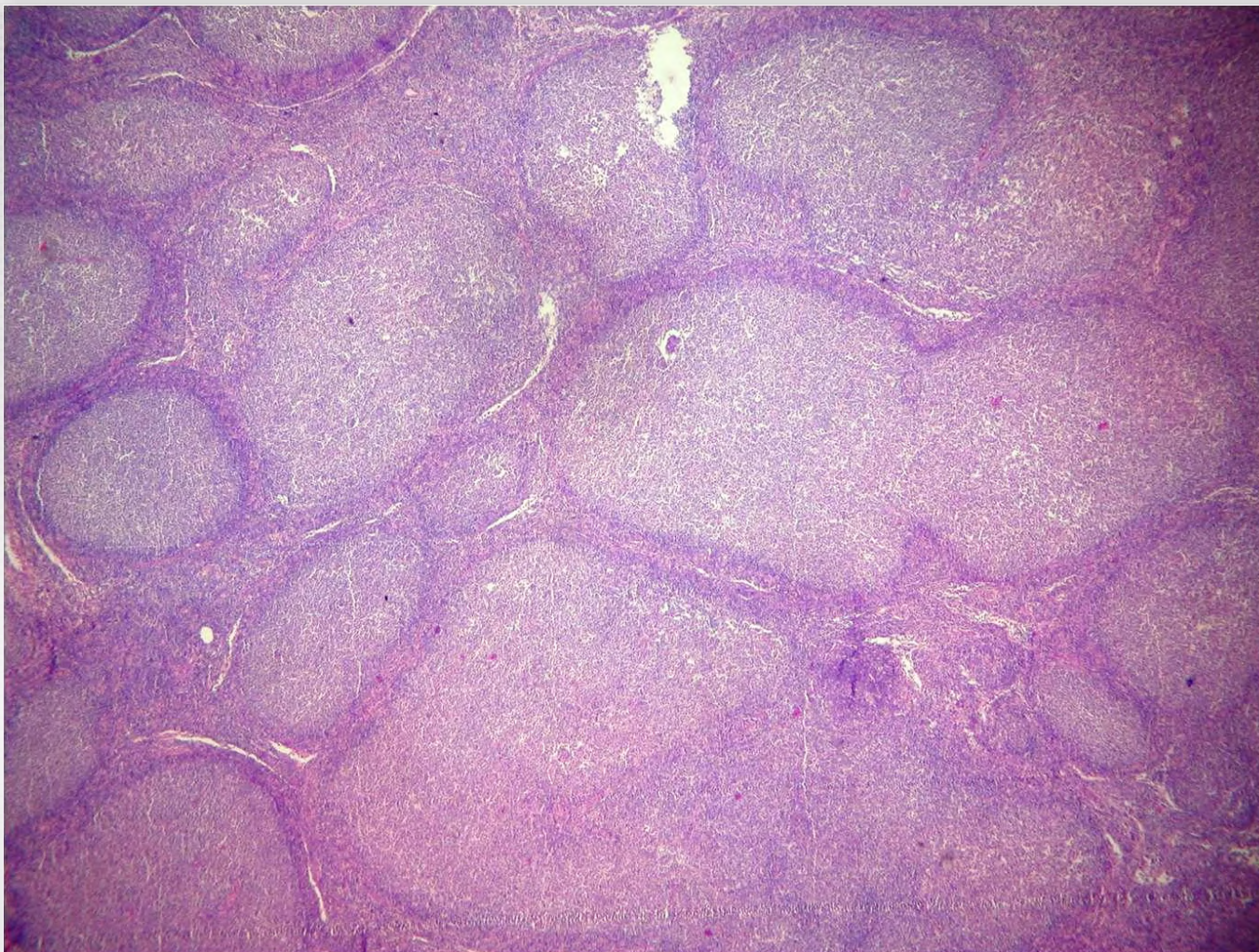
Bone marrow aspirate with admixture of Burkitt lymphoma cells.
May-Giemsa staining, x 1000.

LIMFOMUL NON-HODGKIN DIFUZ B-MARCOCELULAR, TIP ANAPLASTIC



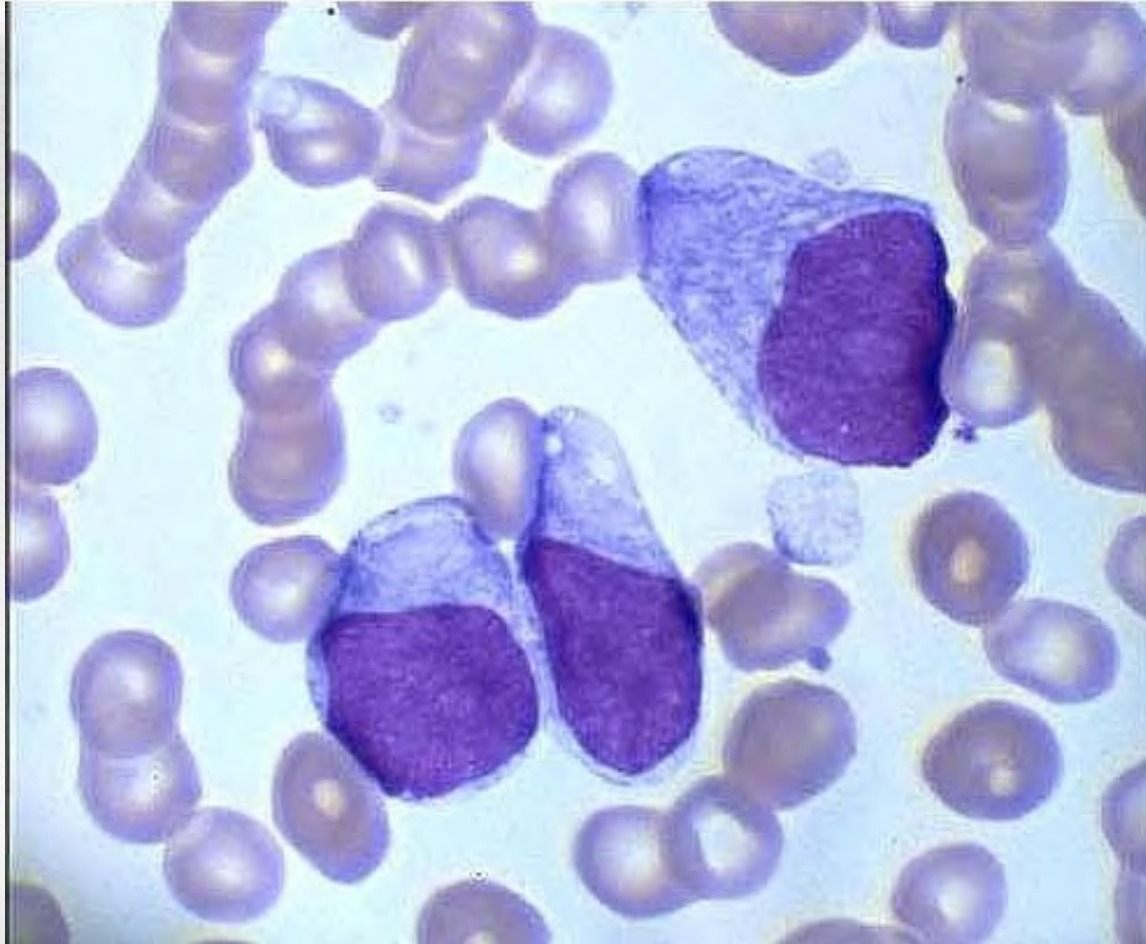
Lymph node biopsy.
Hematoxylin and eosin stain, x1000.

LIMFOMUL NON-HODGKIN FOLICULAR



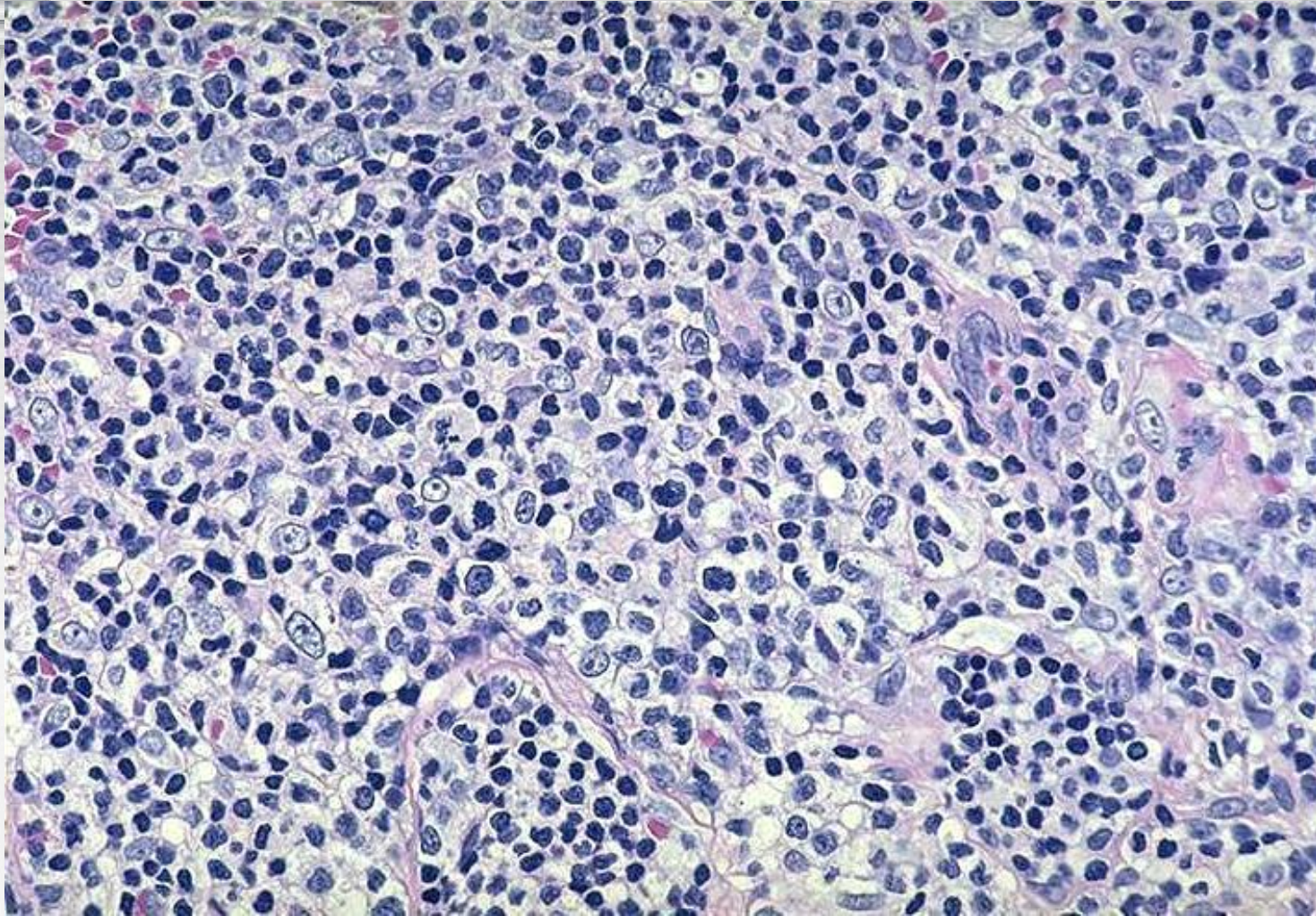
May-Giemsa staining, x 100

LEUCEMIZAREA LIMFOMULUI NON-HODGKIN



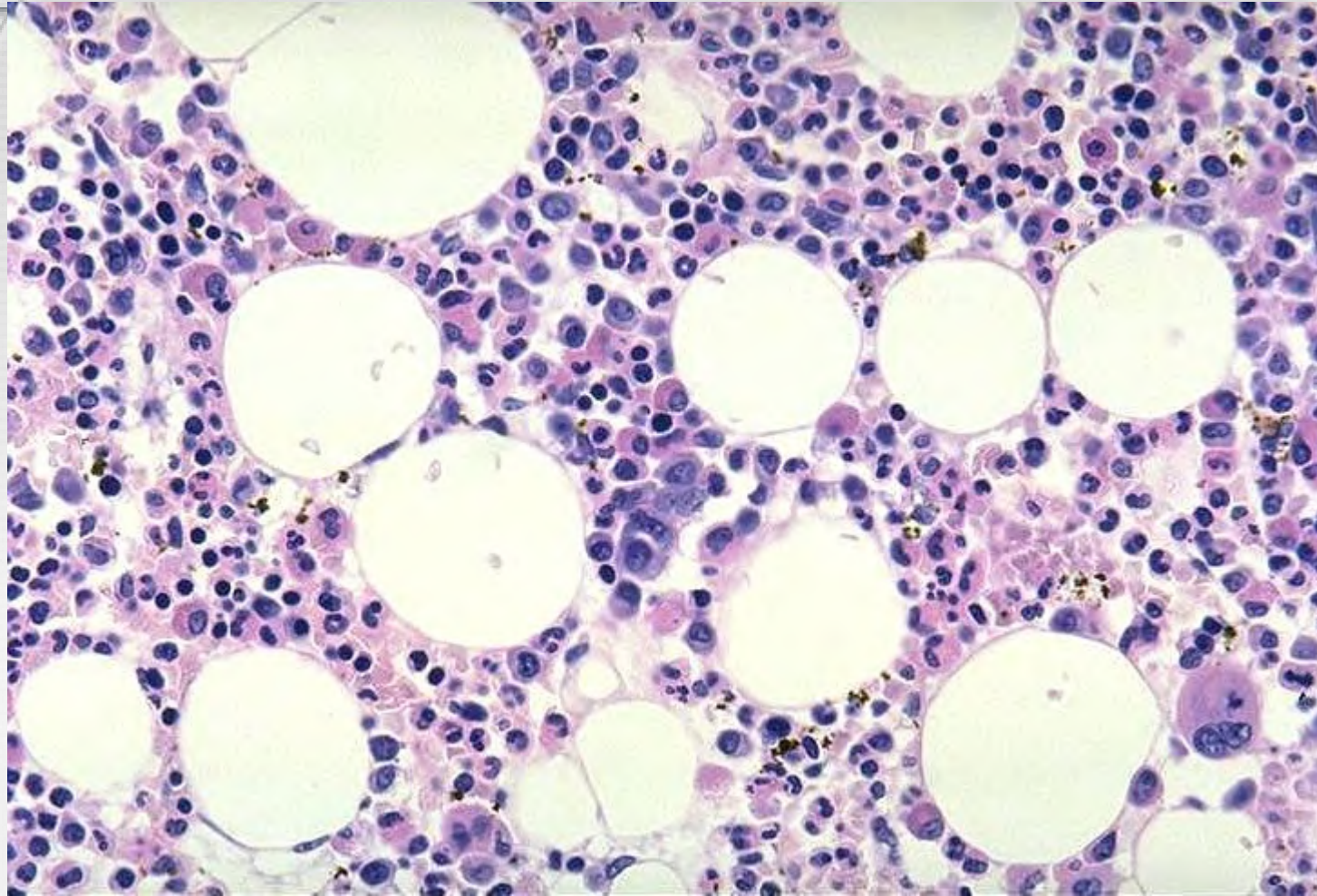
May-Giemsa staining, x 1000

LIMFOMUL NON-HODGKIN CUTANAT T-CELULAR



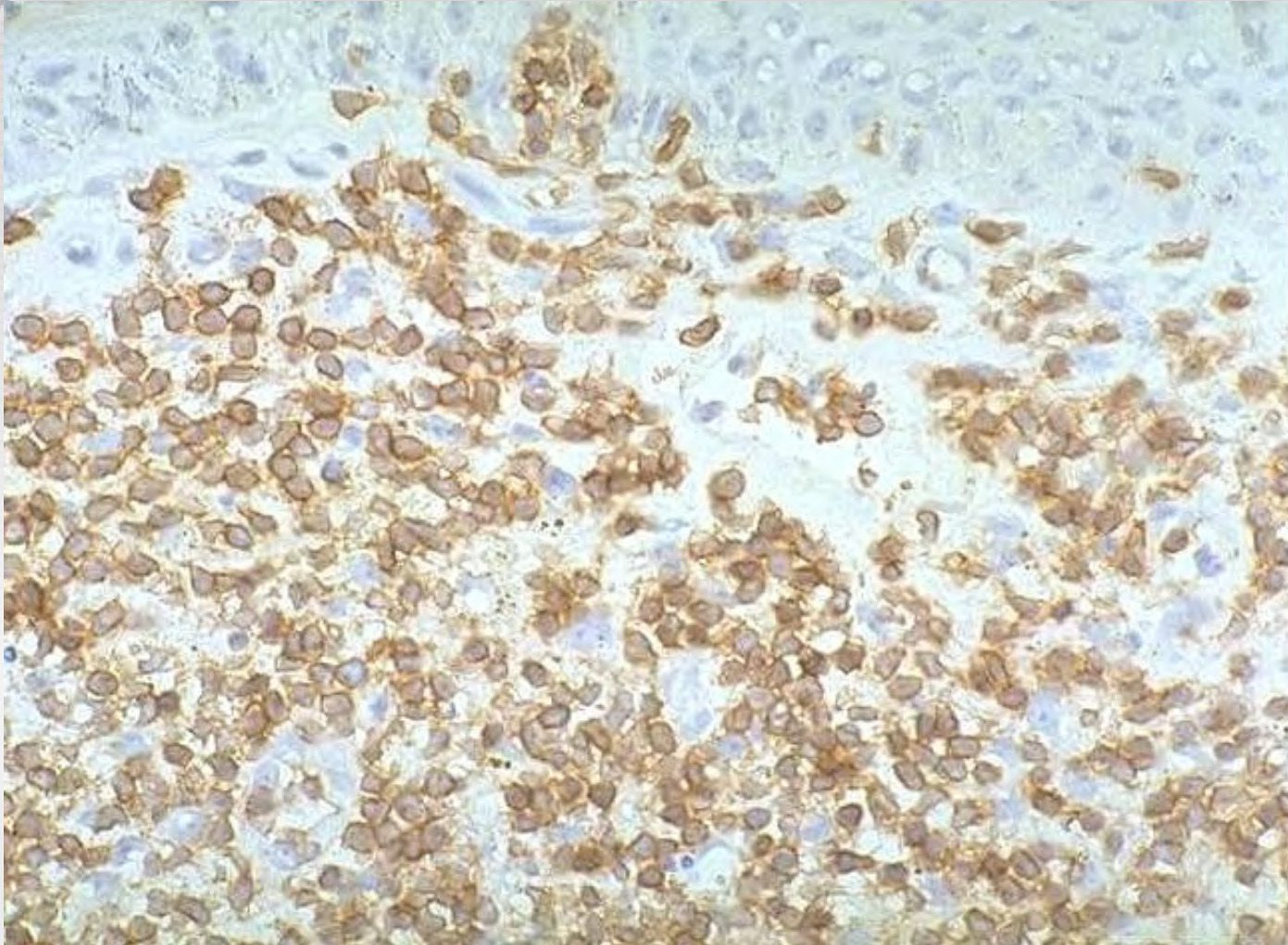
Hematoxylin and eosin stain, x400

LIMFOMUL NON-HODGKIN CUTANAT T-CELULAR



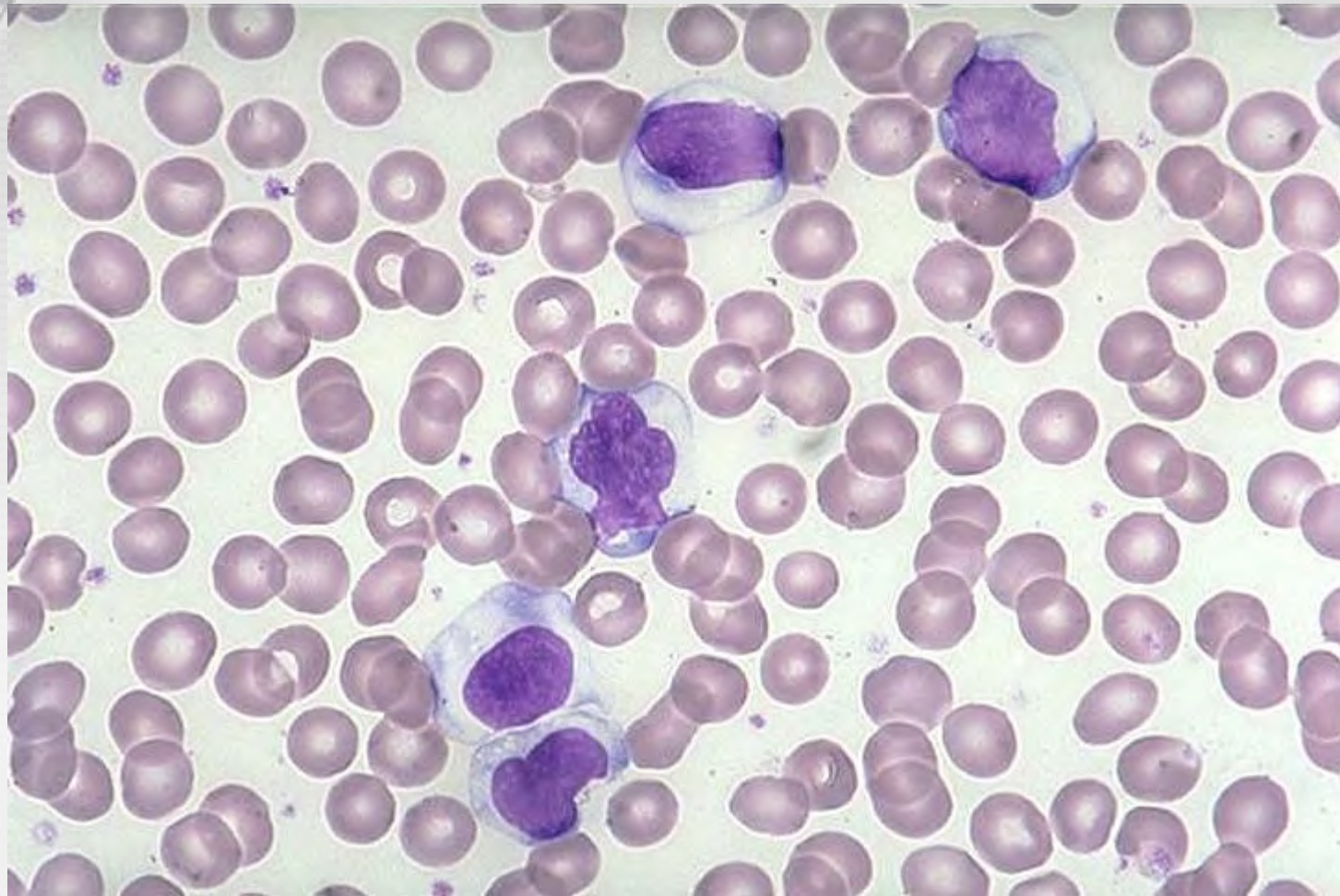
Clot section.
Hematoxylin and eosin stain, x400.

LIMFOMUL NON-HODGKIN CUTANAT T-CELULAR



Immunostain_antibody CD3(Leu4), x400

LIMFOMUL NON-HODGKIN CUTANAT T-CELULAR LEUCEMIZAT



Blood smear.
May-Giemsa stain, x1000.

ASPECTELE IMUNOFENOTIPICE ȘI GENETICE ALE LIMFOPROLIFERĂRILOR MALIGNE B-CELULARE

(American Society of Hematology, New Approaches to Lymphoma Diagnosis. Hematology 2001)

Neoplasm	Slg; clg	CD5	CD10	Bcl6	CD23	CD43	CD103	Cyclin D1	CD 138	Genetic Abnormality	Immuno-globulin Genes*
B-SLL/CLL	+; -/+	+	-	-	+	+	-	-	-	trisomy 12; 13q	R,U (50%); M (50%)
Lymphoplasmacytic lymphoma	++;	-	-	-	-	+/-	-	-	-/+	t(9;14); del 6(q23)	R,M
Hairy cell leukemia	+;-	-	-	-	-	+	++	+/-	-	none known	R,M
Plasma cell myeloma	-;+	-	-/+	-	-	-/+	-	-/+	+	t(4:14), t(6:14) t(14;16), t(1;14)	R,M
Splenic marginal zone lymphoma	+; -/+	-	-	-	-	-	+	-	-	none known	R,M
Follicular lymphoma	+;-	-	+/-	+	-/+	-	-	-	-	t(14;18); bcl-2	R,M,O
Mantle cell lymphoma	+;-	+	-	-	-	+	-	+	-	t(11;14); bcl-1	R,U
MALT lymphoma	+; +/-	-	-	-	-/+	-/+	-	-	-	+3, t(11;18); API2/MLT1	R,M,O
Diffuse large B-cell lymphoma	+/-; -/+	-	-/+	+/-	NA	-/+	NA	-	-/+	t(14;18),t(8;14) 3q27; BCL2, cMYC, BCL6	R,M
Burkitt lymphoma	+;-	-	+	+	-	-	NA	-	-	t(8;14), t(2;8), t(8;22); cMYC; EBV-/+	R,M

Abbreviations: R, rearranged; M, mutated; NK, natural killer cell; U, unmutated; O, ongoing mutations; NA, not available

Key: + = >90% positive; +/- = > 50% positive; -/+ = < 50% positive; - = < 10% positive

ASPECTELE IMUNOFENOTIPICE ȘI GENETICE ALE LINFOPROLIFERĂRILOR MALIGNE T-CELULARE

(American Society of Hematology, New Approaches to Lymphoma Diagnosis. Hematology 2001)

Neoplasm	CD3 (S;C)	CD5	CD7	CD4	CD8	CD30	TCR	NK ^{16, 56}	Cytotoxic granule
T-prolymphocytic leukemia	+	-	+,+	+/-	-/+	-	$\alpha\beta$	-	-
T-large granular lymphoproliferative disease	+	-	+,+	-	+	-	$\alpha\beta$	+,-	+
NK large granular lymphoproliferative disease	-	-	+, -	-	+/-	-	-	-,+	+
Extranodal NK/T-cell lymphoma	-;+	-	-/+	-	-	-	-	NA,+	+
Hepatosplenic T-cell lymphoma	+	-	+	-	-	-	$\gamma\delta \gg \alpha\beta$	+,-/+	+
Enteropathy-type T-cell lymphoma	+	+	+	-	+/-	+/-	$\alpha\beta \gg \gamma\delta$	-	+
Mycosis fungoides	+	+	-/+	+	-	-	$\alpha\beta$	-	-
Cutaneous anaplastic large cell lymphoma	+	+/-	+/-	+/-	-	++	$\alpha\beta$	-	-/+
Subcutaneous panniculitis-like T-cell	+	+	+	-	+	-/+	$\alpha\beta > \gamma\delta$	-, +/-	+
Peripheral T-cell lymphoma, unspecified	+/-	+/-	+/-	+/-	-/+	-/+	$\alpha\beta > \gamma\delta$	-/+	-/+
Angioimmunoblastic	+	+	+	+/-	-/+	-	$\alpha\beta$	-	NA
Primary systemic anaplastic large cell lymphoma	+/-	+/-	NA	-/+	-/+	++	$\alpha\beta$	-	+

Abbreviations: R, rearranged; M, mutated; NK, natural killer cell; U, unmutated; O, ongoing mutations; TCR, T-cell receptor gene; Ig, immunoglobulin; NA, not available

Key: + = >90% positive; +/- = > 50% positive; -/+ = < 50% positive; - = < 10% positive; Cytotoxic granule = TIA-1, perforin, and/or granzyme

* Mutations in the Ig gene V region indicate exposure to antigen.

TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

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

Tratamentul LNH indolente:

- În stadiile I și II se utilizează tratament chimioterapeutic, care include 3 cicluri de polichimioterapie cu radioterapie ulterioară locoregională în doza 36-40 Gy și încă 3 cicluri de polichimioterapie.
- Schemele utilizate în tratamentul LNH indolente în stadiile locale sunt: R-COP, R-CVLP, R-LVPP, R-CHOP. Acest tratament asigură supraviețuirea de 5 ani fără recidive la 63-82% din bolnavi. În unele cazuri se poate de efectuat doar RT locală. Cinci ani fără recidivă supraviețuiesc 63-82% din bolnavi.
- În stadiile III și IV ale LNH indolente se recomandă tratamentul inițial chimioterapeutic mai puțin intensiv decât în LNH agresive. În cazurile de evoluție clinică indolentă la persoanele de vârstă peste 65 de ani și la cele cu patologii concomitente cardiovasculare, diabet zaharat etc. se recomandă monochimioterapia cu clorambucil sau ciclofosfamidă sau vincristină. Clorambucilul se utilizează câte 10mg zilnic până la doza sumară de 400mg. Ciclofosfamida se indică câte 200 mg zilnic sau câte 400mg peste o zi intravenos până la doza sumară de 6-8g. Vincristina câte 2mg odată în săptămână intravenos în decurs de 4 săptămâni. În unele cazuri se poate de combinat clorambucilul câte 10mg de 2-3 ori în săptămână cu Vinblastin câte 10mg odată în săptămână sau Vincristina câte 2mg i/v o dată în săptămână în decurs de 4 săptămâni. Acest tratament se poate de repetat peste fiecare 4-6 săptămâni. În cazurile de complicații autoimune la tratamentul chimioterapeutic de asociat Prednisolon 1mg/kg în zi.

TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

Tratamentul LNH indolente:

•Pacienților cu formațiuni tumorale masive se recomandă PChT după schemele R-COP, R-LVPP, R-CVLP. În unele cazuri cu semne clinice nefavorabile – PChT R-CHOP.

•În total se administrează 6-8 cicluri de PChT după una din aceste scheme dacă ele sunt însoțite de eficacitate.

•În tratamentul LNH indolente în stadiile generalizate se utilizează și RT. În stadiul III se efectuează RT la toate grupurile de ganglioni limfatici care au fost afectați în doza câte 36-40Gy. În stadiul IV RT se aplică la grupurile reziduale de ganglioni limfatici.

•În tratamentul stadiilor generalizate ale LNH indolente se utilizează fludarabina în calitate de monochimioterapie (25mg/m² intravenos în perfuzie de 30min în decurs de 5 zile la fiecare 28 zile sau în combinație cu alte chimioterapie (vezi tabelul)). În total se efectuează 6-8 cicluri.

•În tratamentul LNH indolente se aplică anticorpi monoclonali care au în țintă clasterii de diferențiere caracteristici pentru LNH de tip B provocând astfel inducerea directă a apoptozei celulelor neoplazice. Un remediu cu anticorpi monoclonali anti-CD 20 este preparatul Rituximab care se utilizează ca monoterapie: Rituximab – 375 mg/m² i/v perf. 1 în săptămână în decurs de 4 săptămâni sau în asociere cu schemele de PChT utilizate, ulterior tratament de menținere câte 375 mg/m² o dată la 2 luni în decurs de 2 ani.

TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

Tratamentul LNH agresive:

- În stadiul I și II se utilizează tratamentul chimioradioterapeutic: 3 cicluri de PChT+RT la zonele afectate și a ganglionilor regionali în doza 40-45 Gy + 3 cicluri de PChT. În calitate de tratament chimioterapeutic se recomandă schema R-CHOP considerată ca „standardul de aur” în tratamentul acestor limfoame.
- În tratamentul LNH agresive se aplică anticorpi monoclonali anti-CD20 ca Rituximab în combinație cu PChT CHOP (schema R-CHOP) – 6-8 cicluri, ulterior tratament de mentenanță cu Rituximab (375mg/m²) odată în 2 luni în decurs de 2 ani.
- În cazurile refractare și de recăderi precoce schema CHOP poate fi înlocuită prin schemele CAMP, CHOEP, CAP, BACOP, COP, Fludarabin/Ciclofosfamida, R-BAC, R-CEPP, GDP, BAEM, etc.
- PChT în doze mari necesită anumite condiții de tratament de suport cu includerea factorilor de creștere pentru stimularea hemopoiezei (G-CSF, GM-CSF).
- Are importanță și localizarea focarului tumoral. În cazurile de afectare a oaselor independent de varianta morfologică la focarul de distrucție se aplică RT în doza 45-50Gy.
- Atât în stadiile locale cât și în cele generalizate ale LNH cu afectarea tractului gastrointestinal este rațional de efectuat rezecția sectorului afectat cu tratamentul ulterior chimio-radioterapeutic după principiile generale. În cazurile de afectare primară a splinei se recomandă splenectomia cu tratament chimioradioterapeutic după principiile generale de tratament al LNH conform variantei morfologice.

TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

Tratamentul LNH agresive:

- În cazurile de afectare a pielii în stadiul I se poate efectua RT – 30-40Gy. În stadiile generalizate: prospidin 100mg/zi, i/m sau i/v la un ciclu 3-6gr sau metotrexat de la 25 până la 75mg în săptămână care se poate combina cu α -interferon sau α -interferon monoterapie în doze 3-10 unități (UI) zilnic sau 3 ori în săptămână.
- În perioada de leucemizare a LNH agresive tratamentul se efectuează după principiile tratamentului leucemiilor acute. Afectarea sistemului nervos central necesită tratament analogic celui care se aplică în cazurile de neuroleucemie (introducerea intratecală a trei preparate: metotrexat 12,5 mg/m², citorabina 30 mg/m², dexametazon 4mg de 2 ori în săptămână, până la normalizarea lichidului cefalorahidian după care încă 3 introduceri intratecale).
- În cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici mediastinali la pacienții cu vârsta până la 50 de ani în tratament se includ măsurile de profilaxie a afectării sistemului nervos central cu introducerea intratecală a celor trei preparate (metotrexat 12,5 mg/m², citorabină 30 mg/m², dexametazon 4mg) paralel cu ciclul de PChT efectuat.
- Pacienților cu remisiuni complete se continuă tratamentul de menținere o dată în 2-3 luni în decurs de 2 ani. În cazurile refractare și de recidive repetate se utilizează scheme intensive de PChT (chimioterapie de salvare) cu autotransplant medular sau celule stem hemopoietice.
- În ultimii ani pentru LNH din celulele zonei de manta refractare sau în recădere se utilizează: Tamsicolinus –Torisel câte 175mg i/v perf., 30-60 min, o dată în săptămână primele 3 săptămâni apoi 75mg o dată în săptămână un termen îndelungat Ibrutinib 560 mg, p.o.

INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX AND AGE-ADJUSTED INDEX FOR AGGRESSIVE LYMPHOMA PATIENTS TREATED WITH COMBINATION CHEMOTHERAPY

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

IPI: Risk factors:

- Age >60 years
- LDH > normal
- ECOG performance status 2–4
- Stage III or IV
- Two or more extranodal sites of disease

Risk group	Risk factors (Sum)	CR (%)	5-year OS (%)
Low	0–1	87	73
Low-intermediate	2	67	51
High-intermediate	3	55	43
High	4–5	44	26

Age-adjusted IPI for age <60 years:

Risk factors:

- LDH > normal
- Performance status 2–4
- Stage III–IV

Low	0	92	83
Low-intermediate	1	78	69
High-intermediate	2	57	46
High	3	46	32

From Shipp. Blood 1994;83:1165–73.

CR = complete response; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OS = overall survival.

SCHEMELE DE CHIMIOTERAPIE ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN

(Williams M.E., Kahn M.J., American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing; 2005)

Newly diagnosed patients	Relapsed and refractory patients
CVP: Cyclophosphamide Vincristine Prednisone	ICE: Ifosfamide Carboplatin Etoposide
CHOP: CVP plus doxorubicin	DHAP: Dexamethasone
R-CHOP: CHOP plus rituximab	High-dose araC <i>Cis</i> -platinum
MACOP-B: Methotrexate/leucovorin Doxorubicin Cyclophosphamide Vincristine Prednisone Bleomycin	ESHAP: Etoposide Methylprednisolone High-dose araC <i>Cis</i> -platinum
M-BACOD: Methotrexate/leucovorin Bleomycin Doxorubicin Cyclophosphamide Vincristine Dexamethasone	EPOCH: Etoposide* Vincristine* Doxorubicin* Cyclophosphamide Prednisone
ProMACE-CytaBOM: Prednisone Doxorubicin Cyclophosphamide Etoposide Cytosine arabinoside (araC) Bleomycin Vincristine Methotrexate/leucovorin	

*Continuous infusion × 4 days/cycle.

SCHEMELE, DOZELE ȘI MODUL DE ADMINISTRARE ALE CHIMIOTERAPIEI ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

Regimen	Dose	Route and frequency
CVP ± Rituximab		
Cyclophosphamide	400 mg/m ²	750-1,000 mg/m ² on day 1
Vincristine	1.4 mg/m ²	IV on day 1 (maximum, 2 mg)
Prednisone	100 mg or 100 mg/m ²	PO on days 1-5
Rituximab	375 mg/m ²	IV on day 1
<i>Repeat treatment every 21 days.</i>		
CHOP ± Rituximab		
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV on day 1
Doxorubicin HCl	50 mg/m ²	IV on day 1
Oncovin	1.4 mg/m ²	IV on day 1 (maximum, 2 mg)
Prednisone	40 mg/m ² or 100 mg/day or 100 mg/m ² /day	PO on days 1-5
<i>Repeat treatment every 21 days.</i>		
CHOEP ± Rituximab		
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV on day 1
Doxorubicin	50 mg/m ²	IV on day 1
Etoposide	100 mg/m ²	IV on days 1-3
Oncovin	1.4 mg/mL	IV on day 1 (maximum, 2 mg)
Prednisone	100 mg	PO on days 1-5
Rituximab	375 mg/m ²	IV on day 1
<i>Repeat treatment every 21 days.</i>		
C-MOPP		
Cyclophosphamide	650 mg/m ²	IV on days 1, 8
Oncovin	1.4 mg/m ²	IV on days 1, 8
Procarbazine	100 mg/m ²	PO on days 1-14
Prednisone	40 mg	PO on days 1-14
<i>Repeat treatment every 28 days.</i>		
MACOP-B		
Methotrexate ³	400 mg/m ²	IV on weeks 2, 6, 10
Adriamycin	50 mg/m ²	IV on weeks 1, 3, 5, 7, 9, 11
Cyclophosphamide	350 mg/m ²	IV on weeks 1, 3, 5, 7, 9, 11
Oncovin	1.4 mg/m ²	IV on weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12 (maximum, 2 mg)
Prednisone	75 mg	PO daily for 12 weeks; dose tapered over the last 15 days
Bleomycin	10 U/m ²	IV on weeks 4, 8, 12
Co-trimoxazole	2 tablets	PO twice daily throughout

SCHEMELE, DOZELE ȘI MODUL DE ADMINISTRARE ALE CHIMIOTERAPIEI ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN

(Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media)

Regimen	Dose	Route and frequency
FND		
Fludarabine	25 mg/m ²	IV on days 1-3
Novantrone	10 mg/m ²	IV on day 1
Dexamethasone	20 mg	PO/IV on days 1-5
<i>Repeat treatment every 21-28 days depending on hematologic recovery.</i>		
ProMACE-CytaBOM		
Cyclophosphamide ^a	650 mg/m ²	IV on day 1
Etoposide	120 mg/m ²	IV on day 1
Adriamycin	25 mg/m ²	IV on day 1
Cytarabine	300 mg/m ²	IV on day 8
Bleomycin	5 U/m ²	IV on day 8
Oncovin	1.4 mg/m ²	IV on day 8 (maximum, 2 mg)
Methotrexate	120 mg/m ²	IV on day 8
Leucovorin	25 mg/m ²	PO q6h for 4 doses; start 24 hours after methotrexate
Prednisone	60 mg	PO on days 1-14
Co-trimoxazole	2 tablets	PO twice daily throughout
<i>Repeat treatment every 28 days.</i>		
ProMACE-MOPP		
Cyclophosphamide	650 mg/m ²	IV on day 1
Etoposide	120 mg/m ²	IV on day 1
Adriamycin	25 mg/m ²	IV on day 1
Procarbazine	100 mg/m ²	PO on days 8-14
Mechlorethamine	6 mg/m ²	IV on day 8
Oncovin	1.4 mg/m ²	IV on day 8 (maximum, 2 mg)
Prednisone	60 mg	PO on days 1-14
Methotrexate	500 mg/m ²	IV on day 15
Leucovorin	50 mg/m ²	PO q6h for 5 doses; start 24 hours after methotrexate
<i>Repeat treatment every 28 days.</i>		
m-BACOD		
Methotrexate	200 mg/m ²	IV on days 8, 15
Leucovorin	10 mg/m ²	PO q6h for 8 doses; start 24 hours after methotrexate
Bleomycin	4 U/m ²	IV on day 1
Adriamycin	45 mg/m ²	IV on day 1
Cyclophosphamide	600 mg/m ²	IV on day 1
Oncovin	1 mg/m ²	IV on day 1 (maximum, 2 mg)
Dexamethasone	6 mg/m ²	PO on days 1-5
<i>Repeat treatment every 21 days.</i>		

^a Methotrexate given as a 100-mg/m² IV bolus, then 300 mg/m² IV over 4 hours, followed 24 hours later by leucovorin, 15 mg PO, q6h for 6 doses.