

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

Aceste ghiduri reflecta nivelul actual al cunostintelor medicale in management-ul limfoproliferarilor cronice.
Nu toate metodele diagnostice si modalitatile terapeutice prezentate sunt disponibile in acest moment in Romania, mai mult decat atat, exista diferente intre nivelurile de dotare, echipare si competenta ale serviciilor medicale de specialitate. In consecinta, aceste ghiduri trebuie considerate recomandari, fara a se impune urmarea obligatorie a tuturor etapelor si procedurilor descrise.

Fiecare pacient reprezinta o situatie particulara si, in ultima instanta, deciziile privind planul de investigatii si tratament apartin medicului curant, pe baza caracteristicilor individuale.

In opinia noastra, trebuie incurajata participarea pacientilor in studii clinice, aceasta asigurandu-le, pe de o parte, accesul la metode terapeutice moderne, iar pe de alta parte, contribuind la dezvoltarea cunostintelor medicale.

Ghid terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL^a

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin una la parafina, daca se cerceteaza un ganglion limfatic sau maduva osoasa. Daca materialul este nondiagnostic se repeta biopsia.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, adecvate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incisionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, in asociere cu tehnici auxiliare, adecvate, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarii genelor IGHV si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. stabilirea diagnosticului. Acest lucru este in special valabil pt. CLL/SLL.
- Citometrie in flux din sange pt. diagnosticul de CLL/SLL (biopsia nu e necesara)

- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului ^{b,c}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cyclina D1 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- Nr. absolut de limfocite B monoclonale^d

INFORMATIVE PT. PROGNOSTIC SI/SAU STRATEGIA TERAPEUTICA^e

- Citogenetica si/sau FISH pt. detectia: t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p)
- Analiza genetica moleculara pt. detectia: statusului mutational al genei pt. portiunea variabila din lantul greu imunoglobulinic (IGHV)
- Determinarea expresiei CD38 si Zap 70 prin citometrie in flux sau imunohistochimie^f

CLL/SLL

[Vezi Recomandari \(CSLL-2\)](#)

→ Observatie

- Limfocitoza B monoclonala (LBM)
- Nr. absolut de limfocite B < 5000/mm³
 - adenopatii < 1.5 cm
 - Fara anemie
 - Fara trombocitopenie

^aCLL= leucemie limfatica crônica; SLL= limfom limfocitic ce celula mica. Cazurile diagnosticate drept B-PLL sunt excluse din acest ghid.

^bImunofenotip tipic: CD5+, CD23+, CD43+/-, CD10-, CD19+, CD20 slab, slg slab+ si cyclina D1-. Nota: Anumite cazuri pot fi slg intens+, CD23- sau slab si unele MCL pot fi CD23+; imunohistochimia pt. cyclina D1 sau FISH pt.

t(11;14) trebuie luate in considerare in toate cazurile si trebuie efectuate in cazurile cu imunofenotip atipic (CD23 slab sau negativ, CD20 intens, slg intens).

^c[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si T/NK \(NHODG-A\).](#)

^dUn nr. absolut de limfocite B monoclonale < 5000/mm³ in absenta adenopatiilor sau a altor manifestari clinice de boala limfoproliferativa se considera limfocitoza B monoclonala (LBM).

^e[Vezi Factori de prognostic pt. LLC \(CSLL-A\)](#)

^fEvaluarea expresiei ZAP70 reprezinta o provocare si nu se recomanda in afara unui studiu clinic.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

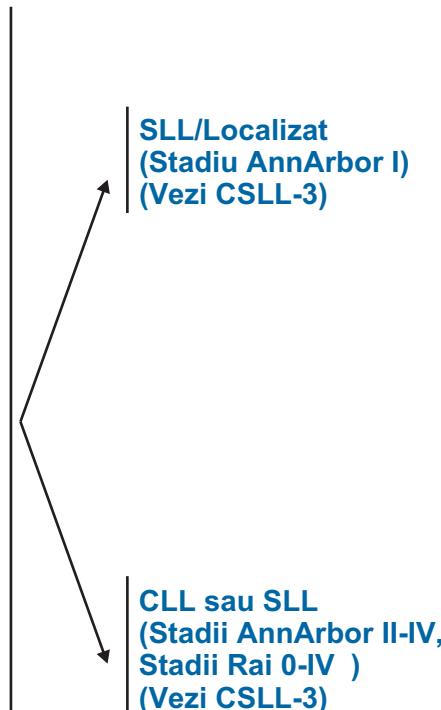
PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficatului
- Status de performanta
- Simptome B
- Hemograma, formula leucocitara
- LDH
- Teste biochimice
- Testare pt. hepatita B^gdaca se indica tratament cu Ac anti CD20
- Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Test de sarcina in cazul femeilor fertile (daca se indica chimoterapia)

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Determinarea cantitativa a imunoglobulinelor
- Nr. reticuloci, haptoglobina si testul Coombs direct
- CT torace/abdomen/pelvis efectuat inaintea initierii terapiei (in mod special atunci cand exista adenopatii periferice si simptomatologia sugereaza boala bulky)
- Beta-2-microglobulina
- Acid uric
- Biopsie osoasa (+/- aspiratie) unilateralala la initierea terapiei
- Discutie asupra problemei fertilitatii si conservarii spermei
- In general, PET nu este util in CLL, dar poate directiona biopsia ganglionara in cazul in care se suspicieaza transformare Richter

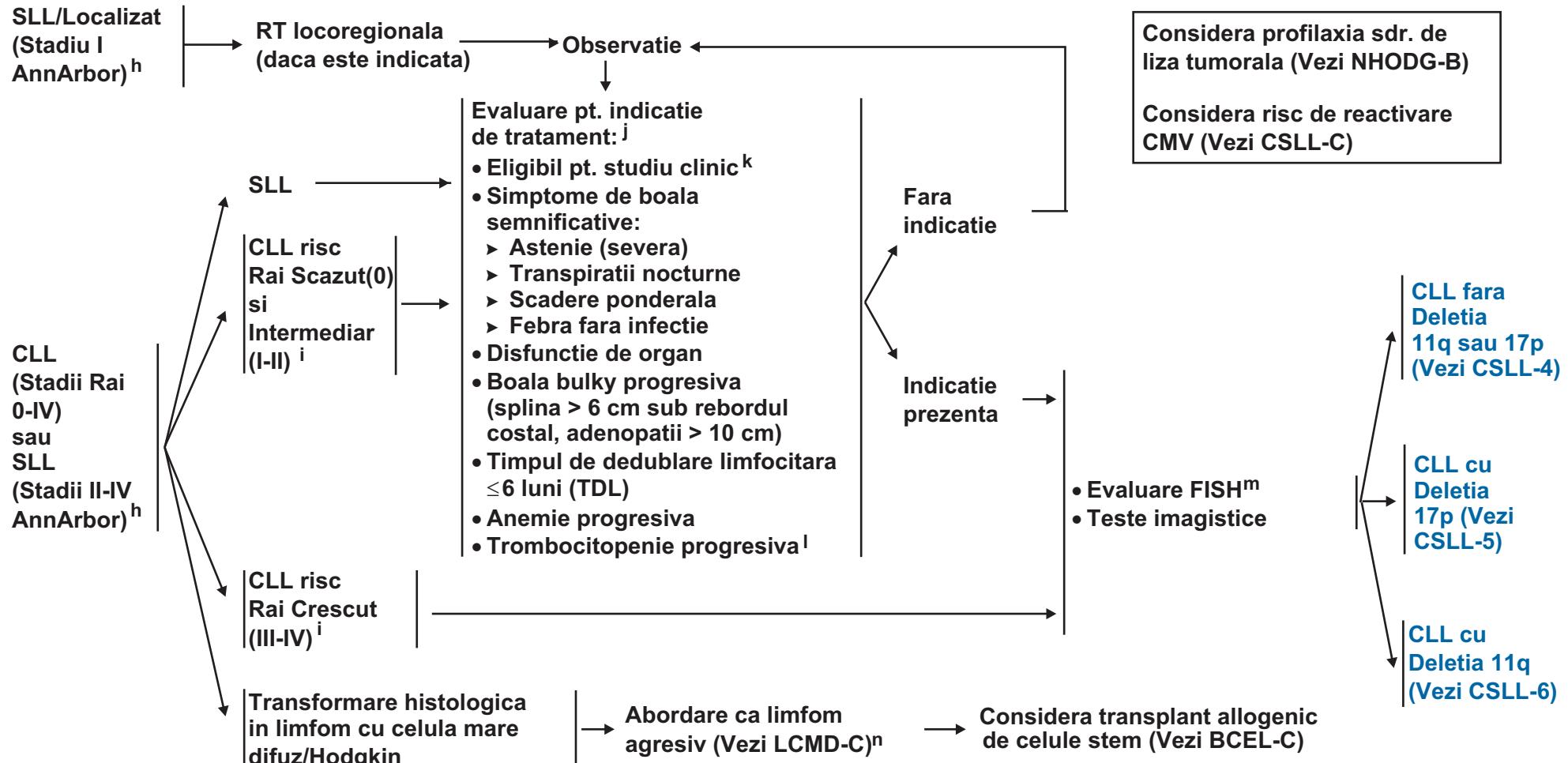


^gTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

PREZENTARE



^hVezi Terapia suportiva pt. pacientii cu CLL (CSLL-C)

ⁱVezi Sistemele de clasificare Rai si Binet (CSLL-B).

^jDoar nr. absolut de limfocite nu constituie indicatie de tratament, decat daca e peste 200- 300 x 10⁹/L sau daca exista simptome determinate de leucostaza.

^kDat fiind faptul ca terapia conventionala nu este curativa, considera includerea intr-un studiu clinic ca prima linie de tratament.

^lDe obicei, nr. trombocite >100,000/mm³ nu reprezinta un factor de risc.

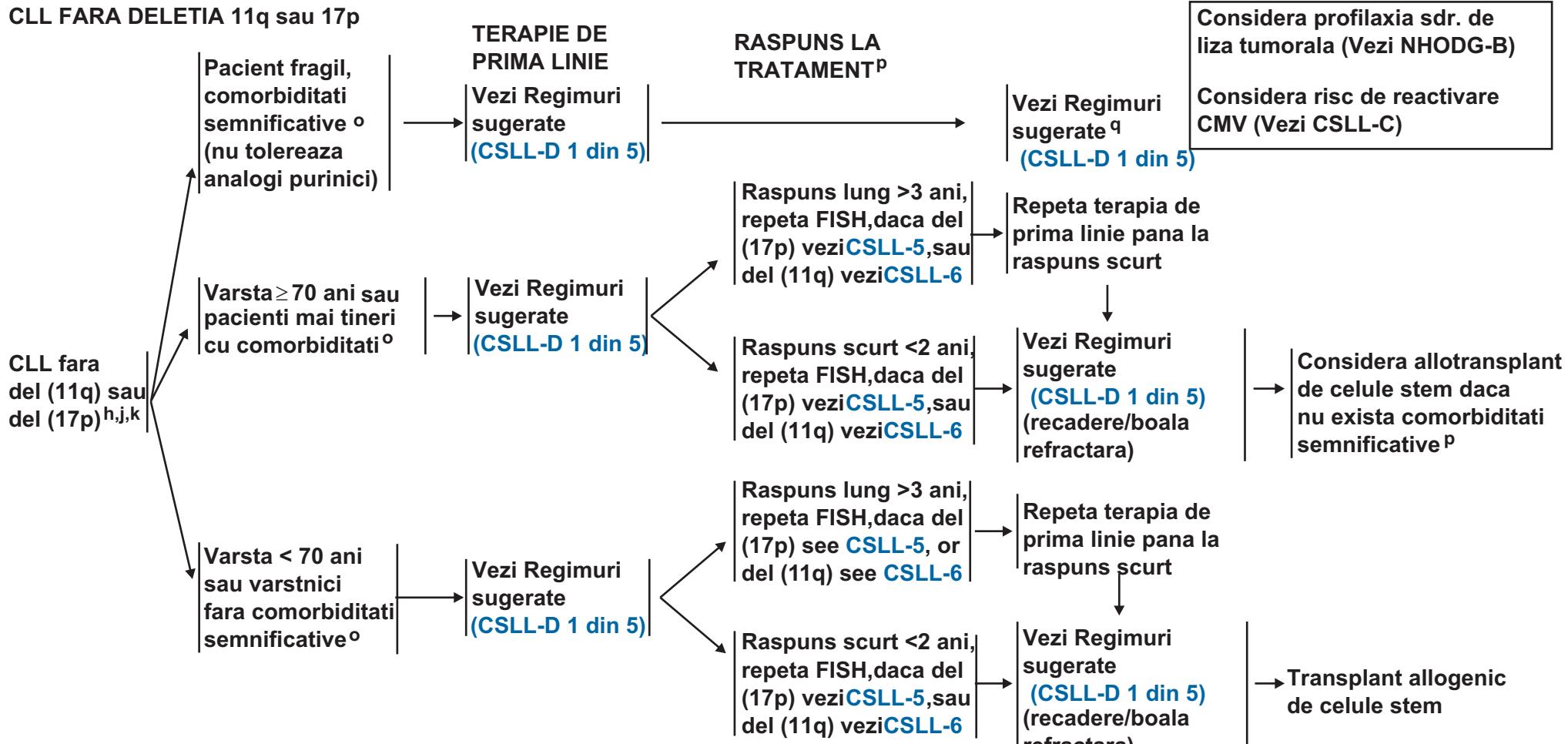
^mReevaluarea prin FISH pt. [t(11;14); t(11q;v); +12; del(11q); del(13q); del(17p)] este necesara pt. a directiona tratamentul.

ⁿIn completarea regimurilor listate in BCEL-C, R-HyperCVAD este, de asemenea, recomandat in acest caz.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

CLL FARA DELETIA 11q sau 17p



^hVezi Terapia suportiva pt. pacientii cu CLL (CSLL-C).

^j Doar nr. absolut de limfocite nu constituie indicatie de tratament, decat daca e peste $200-300 \times 10^9/L$ sau daca exista simptome determinante de leucostaza.

^k Dat fiind faptul ca terapia conventionala nu este curativa, considera includerea intr-un studiu clinic ca prima linie de tratament.

^oSalvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

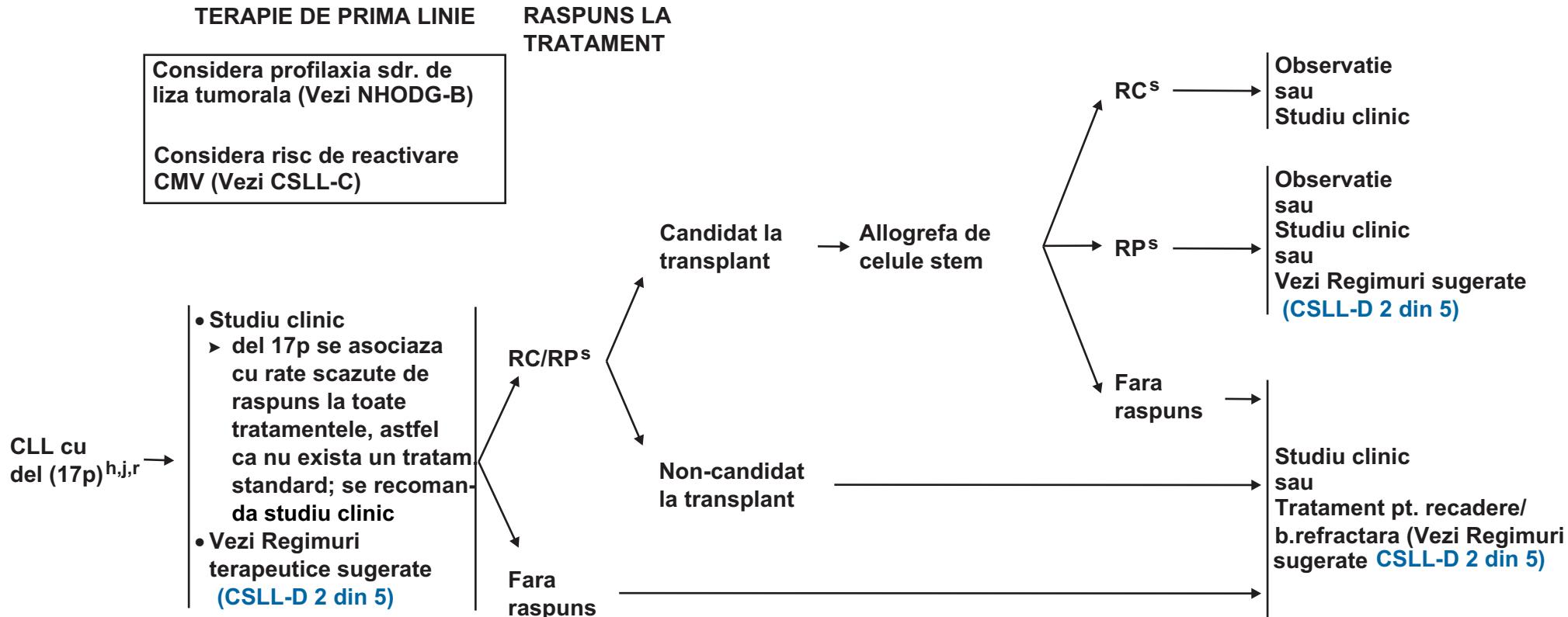
^pKeating M, Wierda W, Tam C, et al. Long term outcome following treatment failure of FCR chemoimmunotherapy as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114:Abstract 2381.

^qDaca se obtine raspuns lung, repeta aceeasi terapie de prima linie. Daca exista raspuns scurt, considera tratament de prima linie alternativ, cu regim neutilizat anterior.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

CLL CU DELETIA 17p



^hVezi Terapia suportiva pt. pacientii cu CLL (CSLL-C).

^jDoar nr. absolut de limfocite nu constituie indicatie de tratament, decat daca e peste $200-300 \times 10^9/L$ sau daca exista simptome determinante de leucostaza.

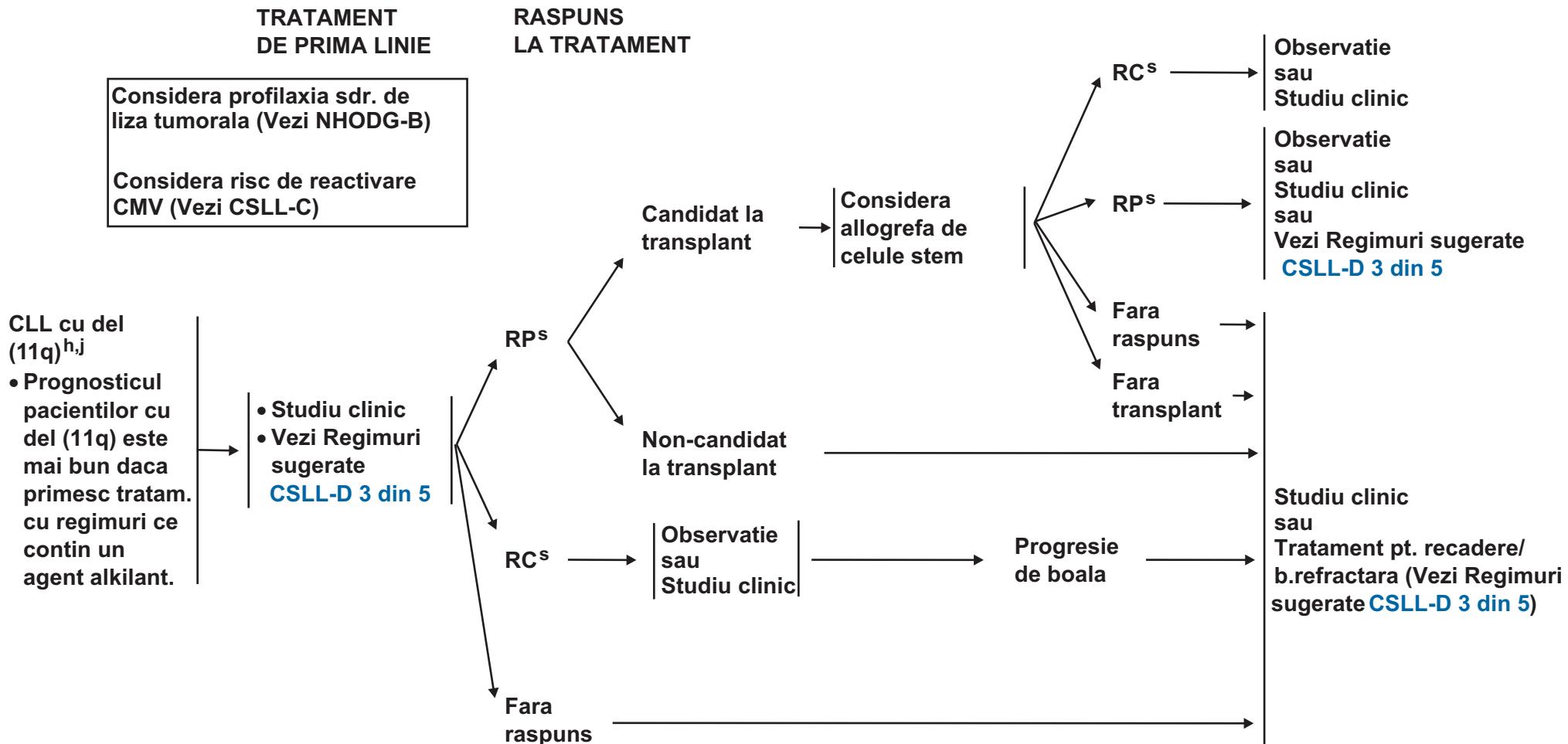
^rPacientii cu pozitivitate slaba trebuie retestati datorita posibilelor rezultate fals pozitive.

^sVezi Criterii de raspuns: CLL (CSLL-E) sau SLL (NHODG-C).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

CLL CU DELETIA 11q



^hVezi Terapia suportiva pt. pacientii cu CLL (CSLL-C)

^jDoar nr. absolut de limfocite nu constituie indicatie de tratament, decat daca e peste $200-300 \times 10^9/L$ sau daca exista simptome determinante de leucostaza.

^sVezi Criterii de raspuns: CLL (CSLL-E) sau SLL (NHODG-C).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

FACTORI DE PROGNOSTIC PENTRU CLL ^a

Mutatia genei pt. regiunea variabila din lantul greu imunoglobulinic (IGHV) si surrogate

	Asocieri prognostice	
	Favorabile	Nefavorabile
Seacentiere ADN ^b		
IGHV	> 2% mutatie	≤ 2% mutatie
Citometrie in flux		
CD38	< 30 %	≥ 30 %
Zap 70	< 20 %	≥ 20 %

Teste citogenetice in Interfaza (FISH)^c

Nefavorabil	Neutră	Favorabil
del(11q) del(17p)	Normal +12	del(13q) (ca anomalie solitară)

^aAcest tabel ofera informatii prognostice utile in ceea ce priveste supravietuirea si intervalul pana la progresie (cand este necesar tratament). Prezenta del(11q) si/sau del (17p) este asociata cu supravietuire libera de progresie redusa, ca raspuns la chimioterapie sau imunochimioterapie. Alemtuzumabul sau steroizii in doza mare dau rezultate anecdactice in boala cu del(17p).

^bRearanjările genei IGHV ce implica VH3-21 au semnificatie de prognostic prost, chiar daca mutatia exista.

^cExista in lucru studii formale ce identifica procentul de celule anormale evidente prin FISH; populatiile mai mici de 10% se pare ca nu au impactul clinic prezentat in tabel.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

SISTEME DE STADIALIZARE IN CLL

Criterii Rai ^a			Criterii Binet ^b		
Stadiu	Descriere	Grad de risc	Stadiu	Descriere	
0	Limfocitoza, limfocite in sange > 15,000/mcL si > 40% limfocite in maduva osoasa	Scazut	A	Hemoglobina \geq 10 g/dL si Trombocite \geq 100,000/mm ³ si < 3 zone marite	
I	Stadiu 0 cu adenopatie(adenopatii)	Intermediar	B	Hemoglobina \geq 10 g/dL si Trombocite \geq 100,000/mm ³ si \geq 3 zone marite	
II	Stadiu 0-I cu splenomegalie, hepatomegalie, sau ambele	Intermediar	C ^c	Hemoglobina < 10 g/dL si sau Trombocite < 100,000/mm ³ si oricate zone marite	
III ^c	Stadiu 0-II cu hemoglobina < 11.0 g/dL sau hematocritul < 33%	Crescut			
IV ^c	Stadiu 0-III cu trombocite < 100,000/mcL	Crescut			

^aAcest articol a fost publicat in forma originala in Blood. Rai KR, SawitskyA, Cronkite EP, ChananaAD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46(2):219-234. (c) the American Society of Hematology.

^bDin: Binet JL,AuquierA, Dighiero G, et al.Anew prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48(1):198-206.

^cCitopeniile imune nu sunt luate in considerare in aceste criterii de stadializare.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

TERAPIA SUPORTIVA LA PACIENTII CU CLL

Infectii respiratorii recurente (necesitand antibiotice IV sau spitalizare)	<ul style="list-style-type: none">• Antibiotice adecate• Evaluare IgG serice, daca < 500 mg/dl<ul style="list-style-type: none">► initiaza IVIG 0.3-0.5 g/kg lunar,► ajusteaza doza/intervalul de admin. pt mentinerea unui nivel nadir de aprox. 500 mg/dl
Profilaxie antiinfectioasa	<ul style="list-style-type: none">• Recomandata la pacientii care primesc analogi purinici/Alemtuzumab, pe parcursul tratamentului si dupa aceea, daca tolereaza:<ul style="list-style-type: none">► Herpes virus (aciclovir sau echivalente)► Pneumocytis carinii (sulfametoxazol(trimetoprim sau echivalente)• Alemtuzumab: Atentie la riscul crescut de reactivare CMV. Tratamentul curent este controversat, unii folosesc ganciclovir (oral sau IV) profilactic, daca viremia este pozitiva, altii doar daca incarcatura virală este in crestere. Viremia CMV trebuie determinata prin PCR cantitativ cel putin la fiecare 2-3 sapt. Consultul cu un specialist in boli infectioase poate fi necesar.
Citopenii autoimune	<ul style="list-style-type: none">• Anemie hemolitica autoimuna(AIHA): Diagnostic prin nr. reticulocite,haptoglobina,test Coombs<ul style="list-style-type: none">► AIHA care apare in timpul tratamentului cu fludarabina necesita oprirea acesteia, tratament si evitarea ulterioara a fludarabinei• Purpura imuna trombocitopenica (ITP): Evaluarea maduvei osoase pt. cauza trombocitopeniei• Aplazie eritroida pura (PRCA): Evaluare pt. parvovirus B19 si examen de maduva osoasa• Tratament: Corticosteroizi; rituximab; IVIG; ciclosporina A; splenectomie; eltrombopag sau romiplostim (ITP)
Vaccinari	<ul style="list-style-type: none">• Vaccin antigripal anual ^a• Vaccin Pneumococic la fiecare 5 ani• Evita toate vaccinurile vii, inclusiv pt. Zoster
Suport cu produse din sange	<ul style="list-style-type: none">• Transfuzii conform protocolului local• Se folosesc produse din sange iradiate pt. a evita GHVD asociata transfuziilor.

^aLa pacientii tratati cu rituximab, refacerea limfocitelor B apare dupa aprox. 9 luni. Inainte de aceasta recuperare, pacientii nu raspund la vaccinul antigripal si, deci, nu trebuie considerati vaccinati.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

Pacient fragil, cu comorbiditati
(nu tolereaza analogi purinici)

- Clorambucil ± prednison
- Rituximab (monoterapie)
- Puls terapie cu corticosteroizi

Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală (NHODG-D)

Vezi Regimuri recomandate pt. CLL cu del (17p) (2 din 5)

Vezi Regimuri recomandate pt. CLL cu del (11q) (3 din 5)

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE ^a

(in ordinea preferintelor)

CLL fara del (11q) sau del (17p)

Terapie de prima linie^b

- ≥ 70 ani sau mai tineri cu comorbiditati
 - Clorambucil ± prednison
 - BR (bendamustine, rituximab)^d
 - Ciclofosfamida, prednison ± rituximab
 - Alemtuzumab^c
 - Rituximab
 - Fludarabina^e± rituximab
 - Cladribina
- < 70 ani sau varstnici fara comorbiditati semnificative
 - Chimioimunoterapie^d
 - ◊ FCR (fludarabina,^e ciclofosfamida, rituximab)
 - ◊ FR (fludarabina,^erituximab)
 - ◊ PCR (pentostatin, ciclofosfamida, rituximab)
 - ◊ BR

Tratament pt. Recadere/B. refractara

- Raspuns lung > 3 ani
 - Aceeasi terapie de prima linie pana la raspuns scurt
- Raspuns scurt < 2 ani le cei ≥ 70 ani
 - Chimioimunoterapie^d
 - ◊ Doza redusa FCR^e
 - ◊ Doza redusa PCR
 - ◊ Bendamustine^d± rituximab
 - ◊ HDMP(metilprednisolon in doza mare) + rituximab
 - Clorambucil ± prednison (daca s-a utilizat in prima linie)
 - Ofatumumab
 - Alemtuzumab ± rituximab
 - Doza-densa rituximab (categoria 2B)
- Raspuns scurt <2 ani la pacienti <70 ani sau varstnici fara comorbiditati semnificative
 - Chimioimunoterapie^d
 - ◊ FCR^e
 - ◊ PCR^e
 - ◊ BR
 - ◊ Fludarabina^e+ alemtuzumab
 - ◊ CHOP(ciclofosfamida,doxorubicin,vincristina, prednison)+rituximab
 - ◊ HyperCVAD(ciclofosfamida,vincristina, doxorubicin si dexametazona alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina)+rituximab
 - ◊ Doza-ajustata de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab
 - ◊ OFAR(oxaliplatin, fludarabina^e,cytarabina, rituximab)
 - Ofatumumab
 - Alemtuzumab ± rituximab
 - HDMP + rituximab

^aVezi referintele pt. regimuri CSLL-D 4 din 5 si CSLL-D 5 din 5

^bSe recomanda profilaxie pt. zona zoster si infectia cu Pneumocystis de fiecare data cand se indica tratament cu regim ce contine analog purinic si/sau alemtuzumab.

^cMai putin eficace pt. adenopatii bulky (> 5 cm); monitorizare pt. reactivarea infectiei cu CMV.

^dMonitorizare pt. mielosupresie.

^eAnemia hemolitica autoimuna (AIHA) nu trebuie sa exclada folosirea regimurilor ce contin fludarabina; pacientii trebuie supravegheati cu atentie.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE^a

(in ordinea preferintelor)

CLL cu del (17p)

Terapie de prima linie^b

- FCR (fludarabina^e, ciclofosfamida, rituximab)
- FR (fludarabina^e, rituximab)
- HDMP (metilprednisolon in doza mare) + rituximab
- Alemtuzumab^c ± rituximab
- Bendamustine^d + rituximab

Tratament pt. Recadere/Boala refractara

- CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) + rituximab
- CFAR (ciclofosfamida, fludarabina^e, alemtuzumab, rituximab)
- HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina) + rituximab
- OFAR (oxaliplatin, fludarabina^e, cytarabina, rituximab)
- Ofatumumab^f
- Alemtuzumab ± rituximab
- Dexametazona in doza mare ± rituximab^g
- Bendamustine^d ± rituximab^g

**Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20
si reactivarea virală (NHODG-D)**

**Vezi Regimuri recomandate pt. CLL fara
del (11q) sau del (17p) (1 din 5)**

**Vezi Regimuri recomandate pt. CLL cu del
(11q) (3 din 5)**

^aVezi referintele pt. regimuri CSLL-D 4 din 5 si CSLL-D 5 din 5

^bSe recomanda profilaxie pt. zona zoster si infectia cu Pneumocystis de fiecare data cand se indica tratament cu regim ce contine analog purinic si/sau alemtuzumab.

^cMai putin eficace pt. adenopatii bulky (> 5 cm); monitorizare pt. reactivarea infectiei cu CMV.

^dMonitorizare pt. mielosupresie.

^eAnemia hemolitica autoimuna (AIHA) nu trebuie sa exclude folosirea regimurilor ce contin fludarabina; pacientii trebuie supravegheati cu atentie.

^fNu este eficace in cazul pacientilor cu adenopatii >5 cm.

^gRituximab nu se adauga daca se cunoaste ca boala este refractara la terapia cu rituximab.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE ^a

(in ordinea preferintelor)

CLL cu del (11q)

Terapie de prima linie^b

- ≥70 ani sau mai tineri cu comorbiditati
 - Clorambucil ± prednison
 - BR (bendamustine, rituximab)^d
 - Ciclofosfamida, prednison ± rituximab
 - Doza redusa FCR (fludarabina^e, ciclofosfamida, rituximab)
 - Alemtuzumab^c
 - Rituximab
- < 70 ani sau varstnici fara comorbiditati semnificative
 - Chimioimunoterapie^d
 - ◊ FCR
 - ◊ BR
 - ◊ PCR (pentostatin, ciclofosfamida, rituximab)

[Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală \(NHODG-D\)](#)

[Vezi Regimuri recomandate pt. CLL fara del\(11q\) sau del \(17p\) \(1 din 5\)](#)

[Vezi Regimuri recomandate pt. CLL cu del \(17p\) \(2 din 5\)](#)

Tratament pt. Recadere/Boala refractara

- Raspuns lung > 3 ani
 - Repeta aceeasi terapie de prima linie pana la raspuns scurt
- Raspuns scurt < 2 ani la cei ≥ 70 ani
 - Chimioimunoterapie^d
 - ◊ Doza redusa FCR^e
 - ◊ Doza redusa PCR
 - ◊ Bendamustine ± rituximab
 - ◊ HDMP (metilprednisolon in doza mare) + rituximab
 - ◊ Clorambucil ± prednison (daca s-a utilizat in prima linie)
 - Ofatumumab
 - Alemtuzumab ± rituximab
 - Doza densa rituximab (categoria 2B)
- Raspuns scurt < 2 ani la pacientii < 70 ani sau varstnici fara comorbiditati semnificative
 - Chimioimunoterapie^d
 - ◊ FCR^e
 - ◊ PCR^e
 - ◊ BR
 - ◊ Fludarabina^e+ alemtuzumab
 - ◊ CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) + rituximab
 - ◊ HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina) + rituximab
 - ◊ Doza-ajustata de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina ,ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab
 - ◊ OFAR(oxaliplatin,fludarabina^e, cytarabina, rituximab)
 - Ofatumumab
 - Alemtuzumab ± rituximab
 - HDMP + rituximab

^aVezi referintele pt. regimuri [CSLL-D 4 din 5 si CSLL-D 5 din 5](#)

^bSe recomanda profilaxie pt. zona zoster si infectia cu Pneumocystis de fiecare data cand se indica tratament cu regim ce contine analog purinic si/sau alemtuzumab.

^cMai putin eficace pt. adenopatii bulky (> 5 cm); monitorizare pt. reactivarea CMV.

^dMonitorizare pt. mielosupresie.

^eAnemia hemolitica autoimuna (AIHA) nu trebuie sa exclude folosirea regimurilor ce contin fludarabina; pacientii trebuie supravegheati cu atentie.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE REFERINTE

Alemtuzumab

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004;103:3278-3281.

Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623.

Alemtuzumab + rituximab

Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003;101:3413-3415.

Bendamustine

Fischer K, Stilgenbauer S, Schweighofer CD, et al. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): A multicentre phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112:330.

Bendamustine + rituximab

Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in first-line therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009;114: Abstract 205.

Clorambucil

Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009;114:3382-3391.

Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1750-1757.

Clorambucil + prednison

Raphael B, Andersen J, Silber R, et al. Comparison of chlorambucil and prednisone versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone as initial treatment for chronic lymphocytic leukemia: Long-term follow-up of an Eastern Cooperative Oncology Group randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 1991;9:770-776.

Ciclofosfamida, Fludarabina, Alemtuzumab si Rituximab (CFAR)

Wierda WG, O'Brien S, Ferrajoli A, et al. Combined cyclophosphamide, fludarabine, alemtuzumab, and rituximab (CFAR), an active frontline regimen for high-risk patients with CLL. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2007;110:Abstract 628.

CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison)

Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-2325.

FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab)

Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088.

Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4070-4078.

Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-980.

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.

[Continuare pe pagina urmatoare](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE REFERINTE

Fludarabina + alemtuzumab

Elter T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results of a Phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:7024-7031.

Fludarabina + rituximab

Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:6-14.

HDMP(metilprednisolon in doza mare) + rituximab

Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.

Ofatumumab

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.

Coiffier B, Lepretre S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.

OFAR (oxaliplatin, fludarabina, cytarabina, rituximab)

Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's Syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203.

Tsimberidou AM, Wierda WG, Badoux X, et al. Evaluation of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab (OFAR) combination therapy in aggressive chronic lymphocytic leukemia (CLL) and Richter's syndrome (RS). *J Clin Oncol* 2010;28: Abstract 6521.

PCR (pentostatin, ciclofosfamida, rituximab)

Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1575-1581.

Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

CLL/SLL

DEFINITIA RASPUNSULUI LA TRATAMENT IN CLL^a

Parametru	Raspuns complet	Raspuns parțial	Boala progresivă	Boala staționară
Limfadenopatia ^b	Nici una peste 1.0 cm	Scadere ≥ 50%	Crestere ≥ 50%	Modificare de la -49% la +49%
Dimensiuni fizică și/sau spina	Dimensiuni normale	Scadere ≥ 50%	Crestere ≥ 50%	Modificare de la -49% la +49%
Simptome constitutionale	Niciunul	Orice	Orice	Orice
Leucocite	> 1500/mm ³	> 1500/mm ³ sau > 50% ameliorare	Orice	Orice
Limfocite B circulante	Normal	Scadere ≥ 50% fata de baseline	Crestere ≥ 50%	Modificare de la -49% la +49%
Număr de plăchete	> 100,000/mm ³	> 100,000/mm ³ sau creștere ≥ 50% fata de baseline	Scadere ≥ 50% fata de baseline	Modificare de la -49% la +49%
Hemoglobina	> 11.0 g/dL (fara transfuzii)	> 2 g/dL fata de baseline	Scadere de > 2 g/dL fata de baseline	Crestere < 11.0 g/dL sau < 50% fata de baseline, sau scadere < 2 g/dL
Maduva osoasă	Normocelulară, < 30% limfocite, fara noduli limfoizi B	Hipocelulară, sau ≥ 30% limfocite, sau cu noduli limfoizi B, sau nu s-a efectuat	Cresterea limfocitelor cu peste 30% fata de normal	Fara modificari ale infiltratului medular

^aEichhorst B and Hallek M. Revision of the guidelines for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Best Practice & Research Clinical Haematology. 2007;20:469-477.

^bSuma produselor celor mai mari diametre ale ggl. limfatici (evaluati prin examen CT in cadrul studiilor clinice si prin examen clinic sau echografie in practica generala)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular^a (grad 1-2)

DIAGNOSTIC^b

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, adecate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incizionala, combinatia intre biopsia si aspiratia cu ac, in asociere cu tehnici auxiliare, adecate, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic. Gradul histologic nu poate fi determinat din materialul de aspiratie cu ac.

- Imunofenotipare adeccvata pt. stabilirea diagnosticului ^{c,d}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile in parafina: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2^e, BCL6, cyclina D1, CD21 sau CD23, sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjarile genei receptorului Ig; rearanjarile genei BCL2
- Citogenetica sau FISH: t(14;18); t(8;14) sau variante
- Imunohistochimie pt. sectiunile la parafina: Ki67^f

^aLimfom Folicular, grad 1-2. Limfomul Folicular, grad 3 este un subiect controversat. Distinctia intre folicular grad 3a si 3b s-a dovedit a nu avea semnificatie clinica, pana la momentul actual. Limfomul Folicular, grad 3 este, in mod obisnuit, tratat cf. ghidurilor pt. [Limfom cu celula mare B difuz \(BCEL-1\)](#). Prezenta unei arii de Limfom cu celula mare B difuz (DLBCL) in cadrul unui limfom folicular de orice grad trebuie diagnosticata si tratata precum DLBCL.

^bFenotipul celulei centrului germinal sau centrului folicular nu este echivalentul limfomului folicular; el se regaseste in limfomul Burkitt si in cateva DLBCL.

^cImunofenotip caracteristic: CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD5-, CD20+, cyclina D1-, BCL6+. In cazuri rare, limfomul folicular este CD10- sau BCL2-.

^d[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si T/NK \(NHODG-A\)](#).

^eLa pacientii tineri, cu BCL2- si boala localizata, se considera a fi limfom folicular pediatric.

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficatului
 - Status de performanta
 - Sимптомы B
 - Hemograma, formula leucocitara
 - LDH
 - Teste biochimice
 - CT torace/abdomen/pelvis cu subst. de contrast
 - Teste pt. Hepatita B^g
 - Biopsie osoasa + aspiratie pt. confirmarea stadiilor clinice I-II de boala
 - Test de sarcina in cazul femeilor fertile (daca se intentioneaza chimioterapie)
- UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:**
- Echocardiografie daca se indica regim chimoterapeutic avand la baza antraciclina/antracendiona
 - CT cervical
 - Beta-2-microglobulina
 - Examen PET-CT
 - Acid uric
 - Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
 - EFPS si/sau determinarea cantitativa de imunoglobuline
 - Teste pt. Hepatita C

^gExista studii care arata ca prezenta unei fractii de proliferare Ki67 > 30 % se asociaza cu boala mai agresiva, dar nu si ca aceasta trebuie sa stea la baza deciziilor terapeutice.

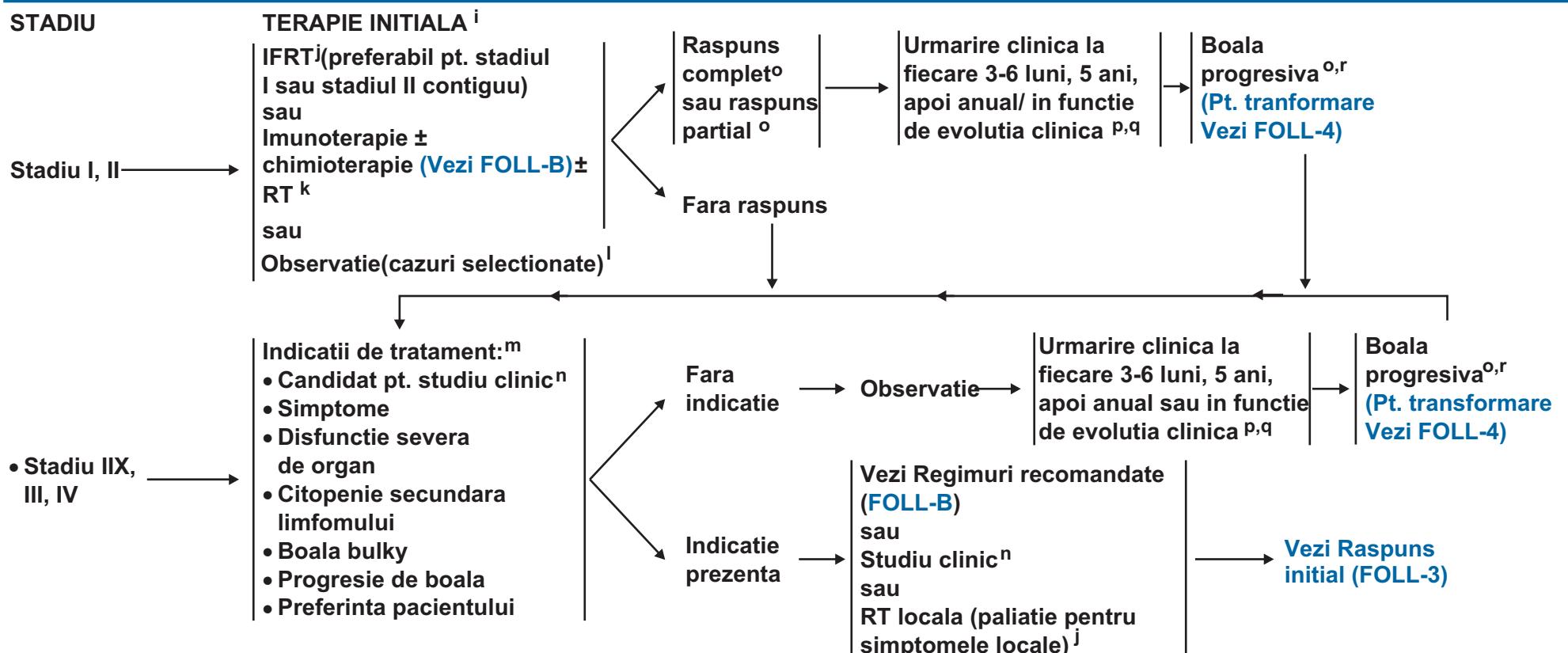
^gTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Stadiu I, II → [Vezi Terapie initiala \(FOLL-2\)](#)

Stadiu III, IV → [Vezi Terapie initiala \(FOLL-2\)](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)



ⁱLa pacientii care ar putea fi eligibili pt. chimioterapie in doza mare cu autogrefa de celule stem se recomanda tratament initial cu regimuri non-mielotoxice.

^j**Vezi Pricipiile radioterapiei (NHODG-E).**

^kInitierea chimioterapiei sau a RT mai extinse poate creste FFS (survietuirea fara esec), dar nu si suprvietuirea globala. Acestea sunt optiuni de tratament.

^lObservatia poate fi optiunea potrivita in cazurile in care toxicitatea radioterapiei locoregionale depaseste potentialul beneficiu clinic.

^m**Vezi Criteriile GELF (FOLL-A).**

ⁿDat fiind faptul ca terapia conventionala nu este curativa, considera includerea in studiu clinic ca prima linie de tratament.

^o**Vezi Criteriile de raspuns in limfoame (NHODG-C).**

^pUrmarirea consta in repetarea testelor diagnostice, inclusiv teste imagistice (bazate pe localizarea bolii si prezentarea clinica), in functie de evolutia clinica.

^qConsidera studiile clinice ca fiind adevarate la pacientii aflati in observatie.

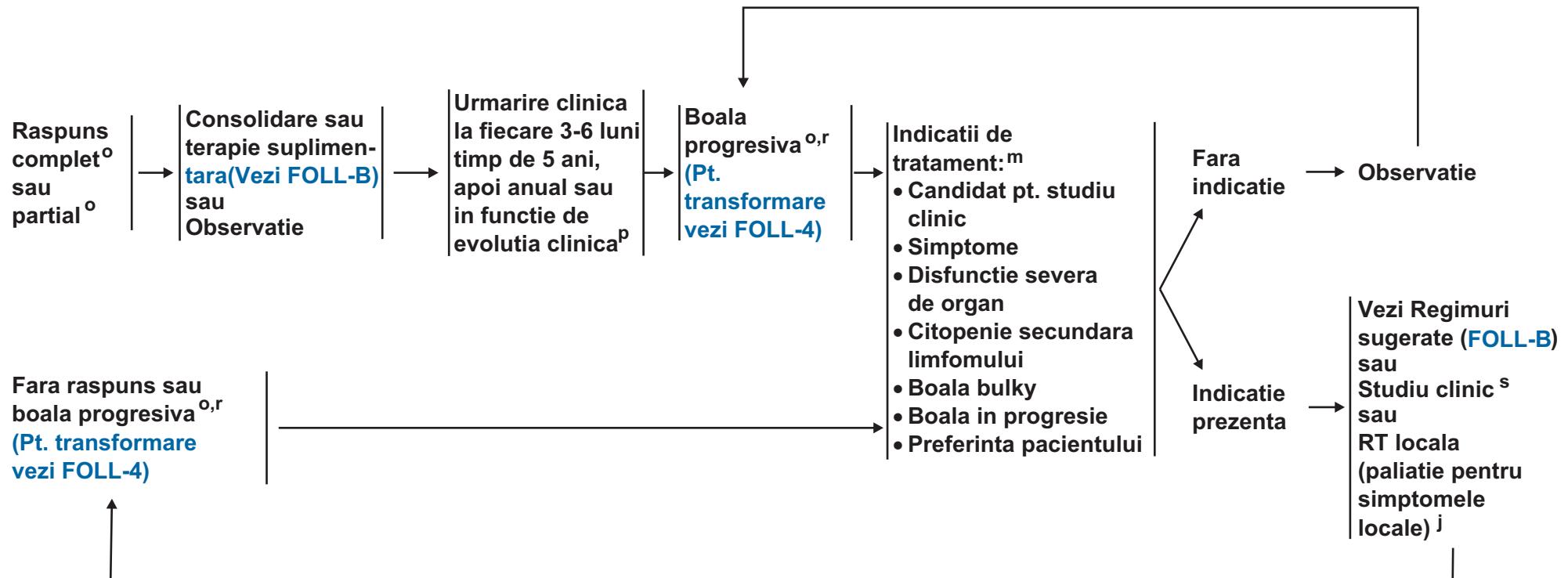
^rBoala progresiva trebuie documentata histologic pt. a exclude transformarea (preferabil biopsie sau examen PET - cresterea marcată a captarii FDG), mai ales daca: valorile LDH sunt in crestere, o singura zona se mărete disproportionat, apare boala extra-ganglionara, apar noi simptome B, sau daca exista heterogenitate marcată la nivelul zonelor cu aviditate intensă pt. FDG la examenul PET. Se practica biopsia ghidată din zona suspectată. Dacă transformarea histologică se confirmă, se aplică tratament cu regim având la baza antraciclină. Testele funktionale imagistice pozitive nu înlocuiesc biopsia în stabilirea diagnosticului. **Vezi Management-ul Transformării (FOLL-4).**

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)

RASPUNS INITIAL

TRATAMENT ADITIONAL



^jVezi Principele radioterapiei (NHODG-E).

^mVezi Criteriile GELF (FOLL-A).

^oVezi Criteriile de raspuns in limfoame (NHODG-C).

^pUrmarirea consta in repetarea testelor diagnostice, inclusiv teste imagistice(bazate pe localizarea bolii si prezentarea clinica),in functie de evolutia clinica(la fiecare 6 luni).

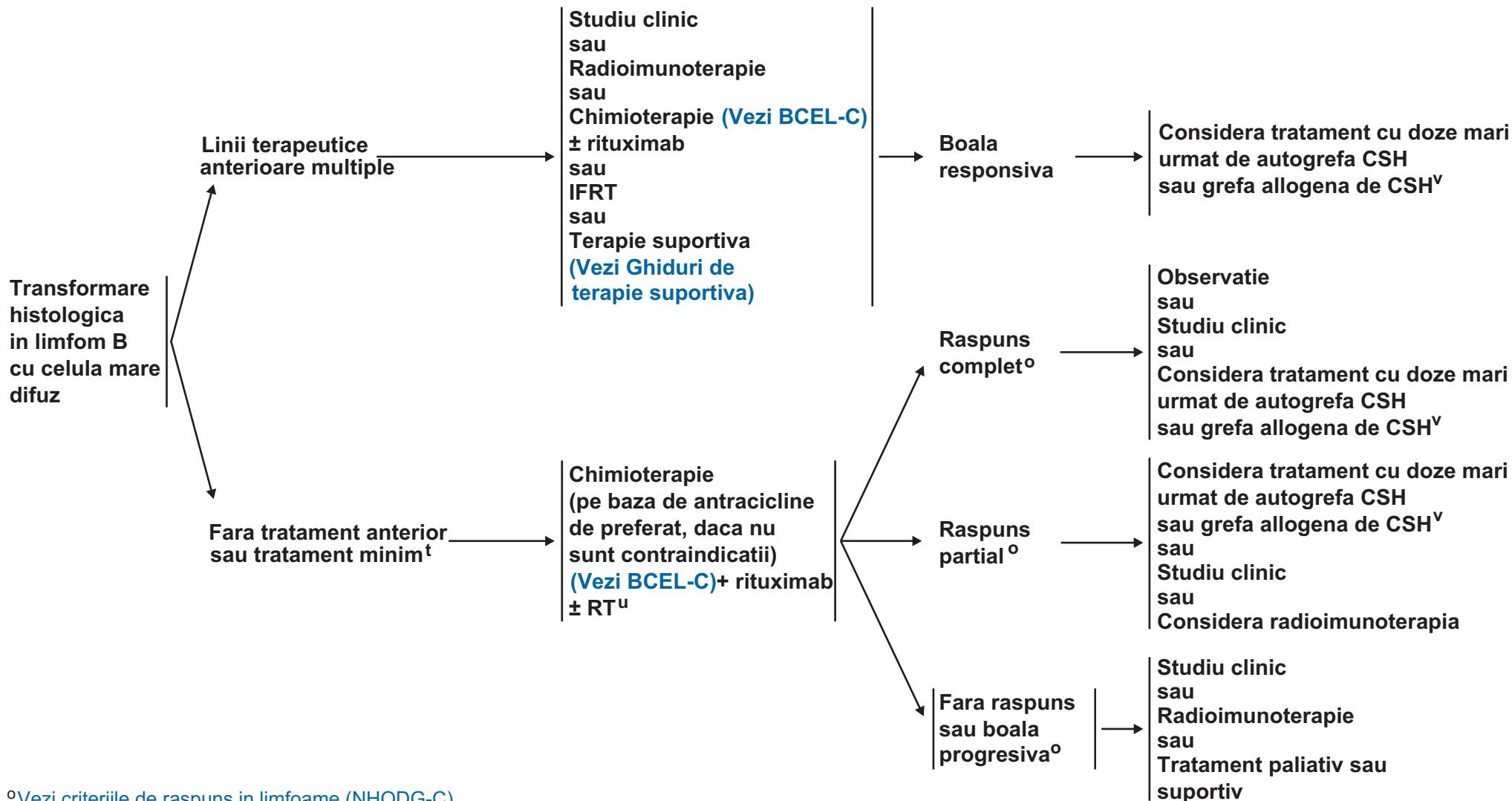
^r Boala progresiva trebuie documentata histologic pt. a exclude transformarea (preferabil biopsie sau examen PET - cresterea marcata a captarii FDG),mai ales daca valorile LDH sunt in crestere, o singura zona se maresti disproportionat, apare boala extra-nodala, apar noi simptome B, sau daca exista heterogenitate marcata la nivelul zonelor cu aviditate intensa pt. FDG la examenul PET. Se practica biopsia ghidata din zona suspectata. Daca transformarea histologica se confirmă, se aplică tratament cu regim avand la baza antraciclină. Testele functionale imagistice pozitive nu inlocuiesc biopsia in stabilirea diagnosticului. [Vezi Management-ul Transformarii \(FOLL-4\)](#).

^sStudiile clinice pot include noi medicamente, regimuri terapeutice sau transplant.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)

TRANSFORMARE HISTOLOGICA IN LIMFOM B CU CELULA MARE DIFUZ



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)

CRITERII GELF a,b

- Afectarea a ≥ 3 arii ganglionare, fiecare cu diam. ≥ 3 cm
- Orice masa ganglionara sau extraganglionara cu diam. ≥ 7 cm
- Simptome B
- Splenomegalie
- Pleurezie sau ascita
- Citopenie (leucocite $< 1.0 \times 10^9/L$ si/sau placete $< 100 \times 10^9/L$)
- Leucemie ($> 5.0 \times 10^9/L$ celule maligne)

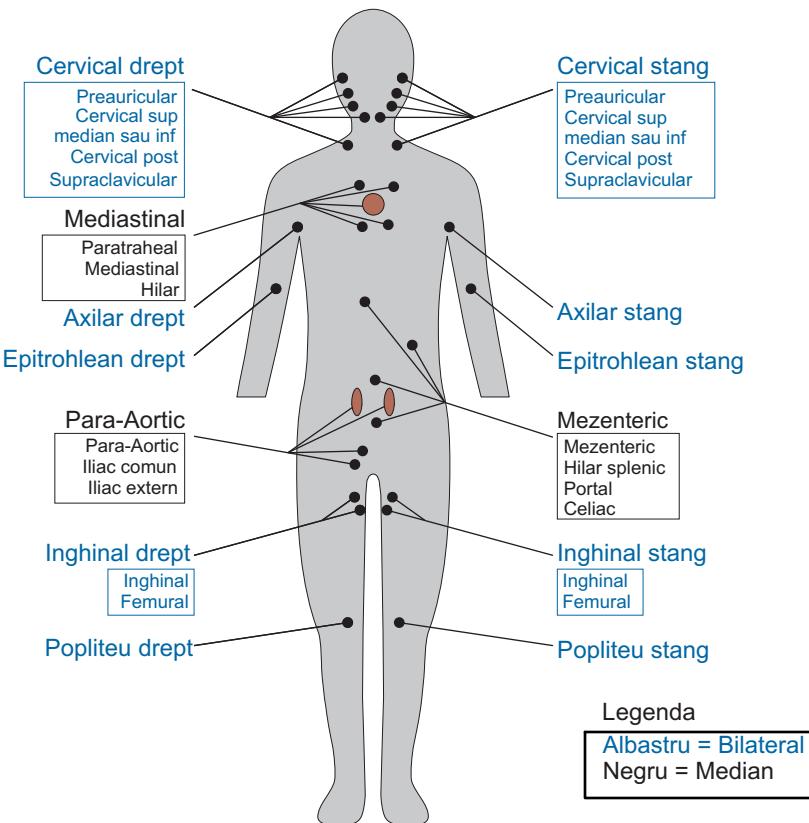
CRITERII FLIPI-1 a,c

Varsta	≥ 60 ani
Stadiul Ann Arbor	III-IV
Hemoglobina	< 12 g/dL
LDH seric	$>$ LSN (limita sup a normalului)
Numar arii ggl. ^d	≥ 5

Grupul de risc in functie de scorul FLIPI

	Numar de factori
Scazut	0-1
Intermediar	2
Inalt	≥ 3

Ariile ganglionare



Manechin utilizat pentru numararea ariilor ggl afectate^d

© 2007 Dana-Farber Cancer Institute Inc.

All rights reserved. Permission is hereby granted for copying this image by photocopy or similar process for use in the practice of medicine or for research purposes. No other use is permitted which will infringe the copyright without the express written consent of Dana-Farber Cancer Institute, Inc.

^aOfera informatii prognostice utile care pot ajuta la luarea unei decizii terapeutice.

^bSolal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Doxorubicin containing regimen with or without interferon alfa 2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire 86 trial. J Clin Oncol 1998;16(7):2332-2338.

^cSolal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-1265. (c) the American Society of Hematology.

^dAceasta schema este utilizata pentru a determina scorul FLIPI-1 si este diferita de cea utilizata de sistemul Ann Arbor.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)

MODELE DE TRATAMENT SUGERATE^{a,b} (in ordine alfabetica)

Tratament de prima linie^{c,d}

- Bendamustine + rituximab
- RCHOP(rituximab, ciclofosfamide, doxorubicin, vincristine, prednison)
- RCVP(rituximab, ciclofosfamide, vincristine, prednison)
- Fludarabine + rituximab
- RFND (rituximab, fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone)
- Radioimunoterapie^{e,f}
- Rituximab

Tratament de prima linie la varstnici si tarati(daca nici unul dintre cele de mai sus nu este tolerabil)

- Radioimunoterapie
- Rituximab, preferabil
- Monoterapie cu agenti alkilanti ± rituximab (**ex chlorambucil sau ciclofosfamide**)

La pacienti cu boala bulky localizata sau simptomatica, considera RT involved field 4-30 Gy ± tratament sistemic.

[VeziAnticorpii monoclonali anti CD20 si reactivarea virală \(NHODG-D\)](#)

^aVezi referinte pentru cure [FOLL-B 2 din 3 si FOLL-B 3 din 3](#)

^bAlegerea tratamentului initial depinde de numerosi factori, inclusand varsta, comorbiditati si posibilitatile de tratament ulterioare. De aceea, alegerea tratamentului este strict individualizata.

^cIn combinatiile chimioterapice, adaugarea rituximab a crescut in mod considerabil rata globala a raspunsului, durata raspunsului si intervalul liber de boala. In plus, unele studii au demonstrat un beneficiu privind supravietuirea globala.

^dTratamentul initial al pacientilor cu limfoame foliculare ar trebui sa includa obligatoriu rituximab. Se va folosi cu prudenta la cei infectati cu hepatita B.

^eSelectia pacientilor necesita celularitate medulara adevarata > 15% si < 25% infiltrat de limfom in maduva osoasa, si placete > 100,000. La pacientii cu autogrefa de CSH in antecedente se recomanda radioimunoterapie.

Consolidare de prima linie

- Chimoiterapie urmata de radioimunoterapie^{e,f,g}
- Intretinere cu rituximab^h pana la 2 ani

Tratament de linia a doua si urmatoare

- Chimioimunoterapie (ca in prima linie)
- FCMR (fludarabine, ciclofosfamide, mitoxantrone, rituximab)
- Radioimunoterapie^{e,f}
- [Vezi tratamentul de linia a doua pentru DLBCL\(BCEL-C 1 of 3\)](#)ⁱ

Consolidare de linia a doua

- Tratament cu doze mari si grefa autologa CSH^j
- Grefa allogena de CSH la pacienti atent selectionati^k
- Intretinere cu rituximab^h

^fDaca se ia in considerare radioimunoterapia, se recomanda PBO bilateral, patologul trebuie sa aprecieze celularitatea globala si gradul de afectare medulara. Examen citogenetic ± FISH pentru mielodisplazie cunoscuta.

^gImpactul utilizarii in tratamentul de inductie a rituximabului asupra consolidarii cu radioimunoterapie nu este cunoscut.

^hLa pacientii tratati anterior cu chimioterapie, rituximab si antracicline naivi, intretinerea cu rituximab creste durata libera de boala si supravietuirea fara evenimente.

ⁱAcesti agenti nu influenteaza eligibilitatea pentru transplant.

^jTratamentul cu doze mari urmat de transplant de CSH reprezinta o modalitate adevarata de tratament pentru pacientii in a doua sau a treia remisiune.

^kLa pacienti atent selectionati, transplantul non-ablativ sau ablativ de CSH a demonstrat avantaj in privinta supravietuirii de lunga durata, desi exista o mortalitate legata de transplant de aprox. 25% la 2 ani pentru transplantul non-ablativ, respectiv 40% pentru cel ablativ.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)

MODELE DE TRATAMENT RECOMANDATE

Referinte

Tratament de prima linie

Bendamustine + rituximab:

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progressionfree survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood (Blood)* 2009;114:405.

Ciclofosfamide

Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G, et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.

CHOP (ciclofosfamide, doxorubicin, vincristine, prednison) +

rituximab

Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-4716.

Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-3732.

CVP(ciclofosfamide, vincristine, prednison) + rituximab

Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-4586.

Fludarabine + rituximab

Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade of follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:694-704.

FND (fludarabine, mitoxantrone, dexamethasone) + rituximab

McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27:37-41.

Rituximab

Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, III, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-4267.

Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-106.

Radioimunoterapie

Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-449.

Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. Tositumomab and Iodine I-131 Tositumomab for Previously Untreated, Advanced-Stage, Follicular Lymphoma: Median 10 Year Follow-up Results. *Blood* 2009;114:3759.

Consolidare de prima linie

Chimioterapie urmata de radioimunoterapie

Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24:4143-4149.

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with Yttrium-90-Ibritumomab Tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:5156-5164.

Chimioterapie urmata de rituximab

Salles GA, Seymour JF, Feugier P, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with untreated high tumor burden follicular lymphoma after response to immunochemotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2010;28:8004.

[Continua pe pagina urmatoare](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Folicular (grad 1-2)

MODELE DE TRATAMENT RECOMANDATE

Referinte

Tratament de linia a doua

Bendamustine

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4473-4479.

Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):204-210.

Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2010;116:106-114.

FCMR (fludarabine, ciclofosfamide, mitoxantrone, rituximab)

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3071.

Radioimunoterapie

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.

Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-3928.

Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, et al. Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7565-7573.

Consolidare de linia a doua

Intretinere cu rituximab

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

Forstpointer R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108:4003-4008.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al zonei marginale



Limfom de zona marginala ganglionar → [Vezi diagnostic si stadializare \(NODE-1\)](#)

Limfom de zona marginala splenic → [Vezi diagnostic si stadializare \(SPLN-1\)](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B de zona marginala extraganglionar

Limfom gastric MALT

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Rebiopsiere daca materialul nu este diagnostic.^{a,b}
- Dagnosticul de MALT gastric presupune biopsia endoscopica, iar punctia aspiratorie cu ac fin nu este acceptabila.
- Imunofenotipare adevarata pentru diagnostic ^{c,d}
 - Panel recomandat pentru sectiuni la parafina imunohistochimie: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 sau CD23, cyclin D1, BCL6 sau
 - Analiza markerilor de suprafata prin citometrie de flux: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- Coloratie pentru Helicobacter Pylori , daca este pozitiva, PCR sau FISH pentru t(11;18)^e

UTILE IN UNELE CIRCUMSTANTE:

- Analize de biologie moleculara pentru detectarea rearanjarii genei pentru receptorul antigenic
- Citogenetica sau FISH: t(1;14), t(14;18), t(3;14)

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen fizic cu atentie la localizari nongastrice (ochi, piele)
- Status de performanta
- Hemograma
- Panel biochimic complet
- LDH
- Daca H. pylori negativ histopatologic, utilizarea de teste noninvazive pentru H. pylori (antigen in scaun, testul respirator cu uree, Ac serici)
- Testare pt hepatita B^f, daca se intenioneaza rituximab
- Examen CT toraco-abdomino-pelvin cu substanta de contrast
- Ecoendoscopie (daca este disponibila) cu biopsii multiple din zone diferite
- Test de sarcina la femeile de varsta fertila (daca se intenioneaza chimioterapie)

→ **Vezi trat. initial (MALT-2)**

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE

- Biopsie osoasa ± aspiratie
- MUGAscan/ecocardiografie daca se intenioneaza cure cu antracicline/antracenoide
- Testare pt hepatita C
- Discutie despre fertilitate, banca de sperma
- EFPS

^aInfiltratele limfoide atipice nondiagnostiche H Pylori pozitive vor fi rebiopsiate pentru a confirma sau exclude limfomul inainte de tratamentul H. Pylori.

^bOrice arie de limfom B cu celula mare bdifuz va fi tratata conform ([BCEL-1](#))

^cImunofenotip tipic: CD10-, CD5-, CD20+, cyclin D1-, folicului BCL2 -.

^d[Vezi utilizarea imunofenotiparii si testelor genetice pt diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si T/NK \(NHODG-A\)](#)

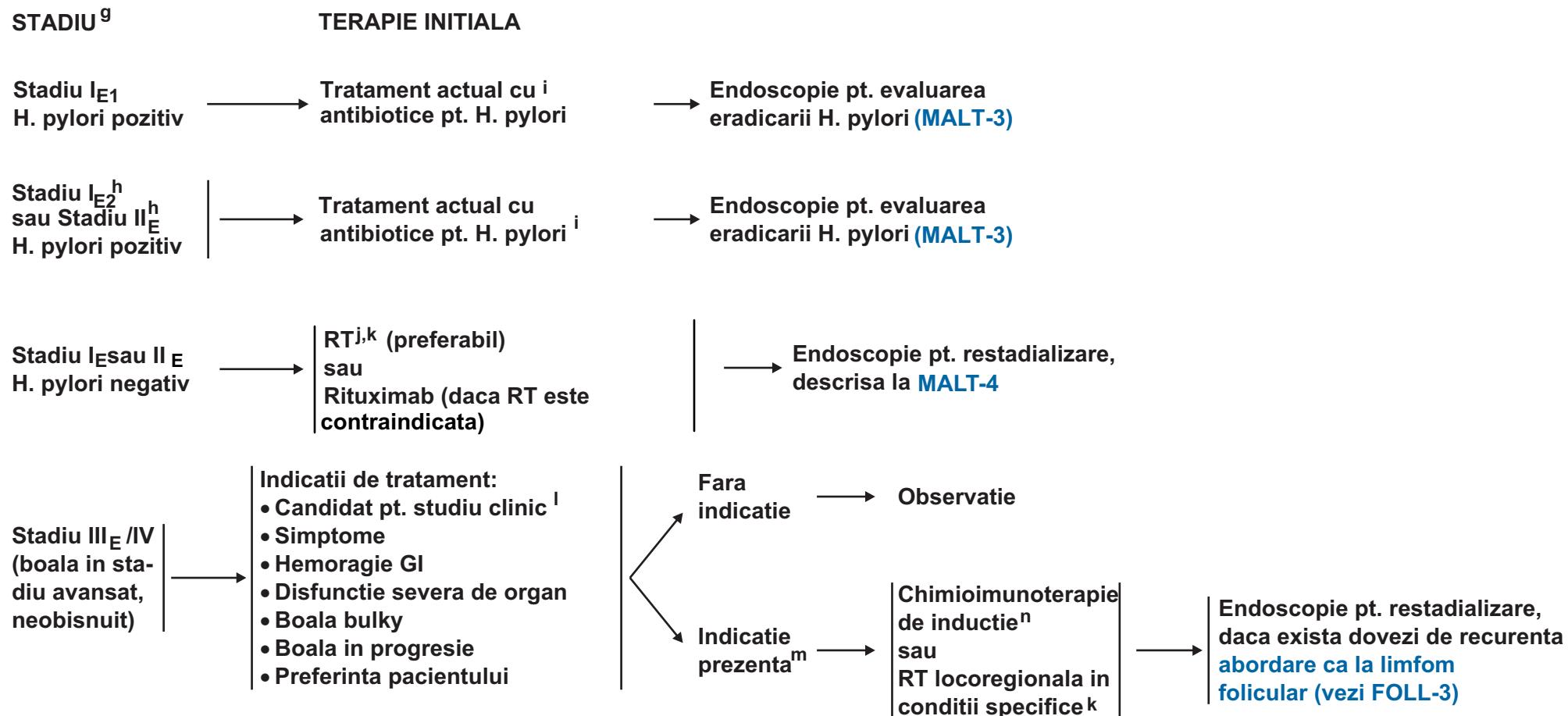
^eBoala localizata extinsa este mai frecventa la pacientii cu limfom MALT gastric cu t(11;18).

^fTestarea pt hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare prin imunoterapie + chimioterapie. Testele includ antigenul de suprafata si anticorpii HBc, la pacientii fara factori de risc. La pacientii cu factori de risc sau istoric de hepatita B se aduga AgHBe. Daca este pozitiv, se va cerceta incarcatura virală.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B de zona marginala extraganglionar

Limfom gastric MALT



^gVezi stadializarea Lugano pentru limfoame gastrointestinale (**MALT-A**).

^hRaspunsul la antibioterapie este mult mai putin probabil in cazul afectarii submucoasei sau ganglionilor locoregionali.

Rt trebuie administrata precoce daca dupa evaluare exista boala reziduala.

ⁱt(11;18) este un predictor al rezistentei la antibioterapie. Acesti pacienti vor fi considerati candidati pentru tratament alternativ.

^jDaca este negativ atat histologic, cat si anticorpii serici, se recomanda RT.

^k[Vezii principiile de radioterapie \(NHODG-E\)](#).

^lData fiind incurabilitatea prin tratament conventional, tratamentele experimentale vor fi luate in consideratie ca varianta de prima linie.

^mRezectia chirurgicala este in general limitata la situatii clinice particulare, de ex. hemoragii amenintatoare de viata.

ⁿ[Vezii modele terapeutice sugerate \(FOLL-B\)](#).

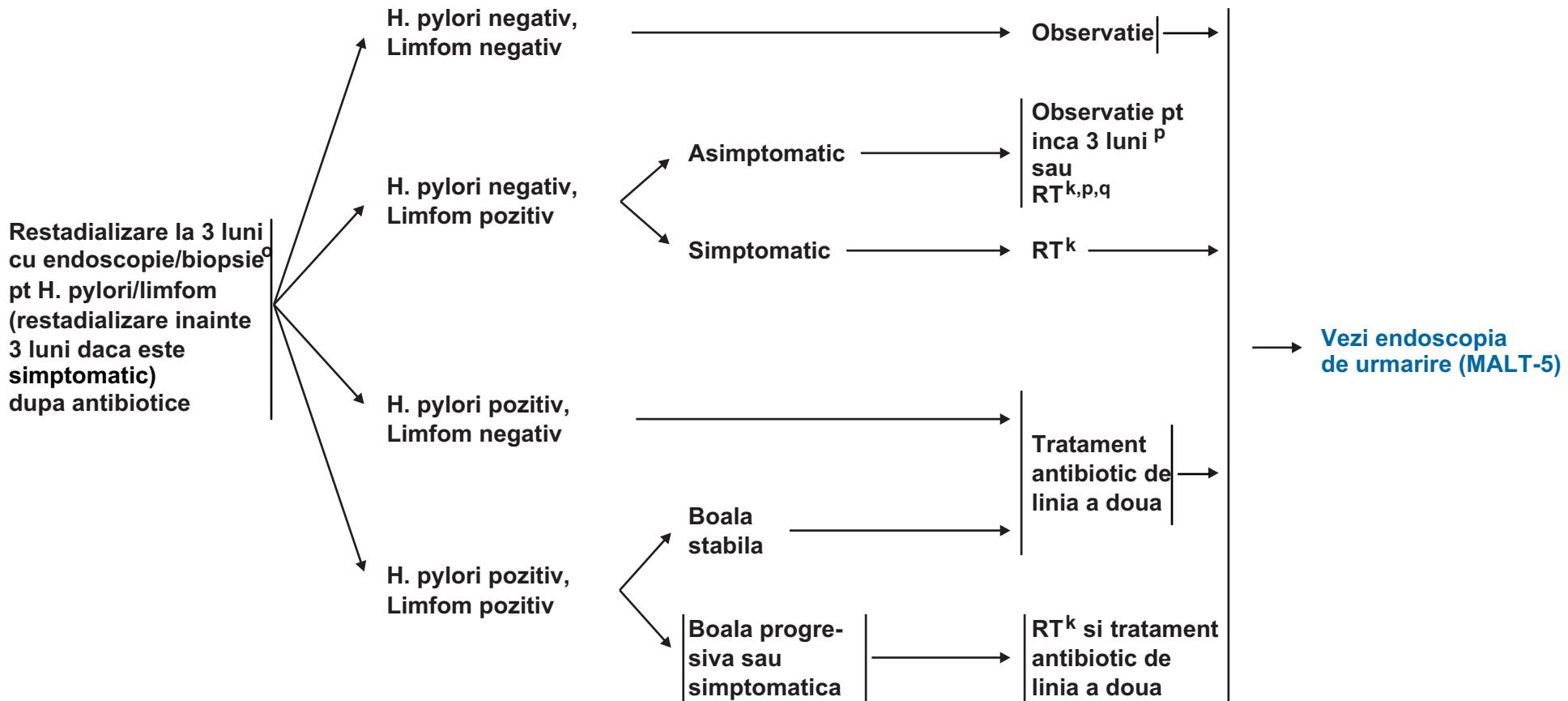
Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B de zona marginala extraganglionar

Limfom gastric MALT

ENDOSCOPIA DE RESTADIALIZARE SI URMARIRE LA 3 LUNI

DUPA ANTIBIOTERAPIE



^kVezi principiile de radioterapie (NHODG-E).

^oBiopsie pentru a exclude limfomul cu celula mare. Orice arie de DLBCL trebuie tratata conform ghidului de tratament pentru limfom cu celula mare difuz (BCEL-1).

^pDaca reevaluarea sugereaza boala lent responsiva sau boala stationara asimptomatica, se recomanda continuarea observatiei. RT poate fi considerata incepand de la 3 luni de observatie, dar poate fi amanata pana la 18 luni.

^qDaca stadiul initial a fost I_{E2} sau II_E, RT poate fi luata in considerare daca nu exista raspuns la antibiotice.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

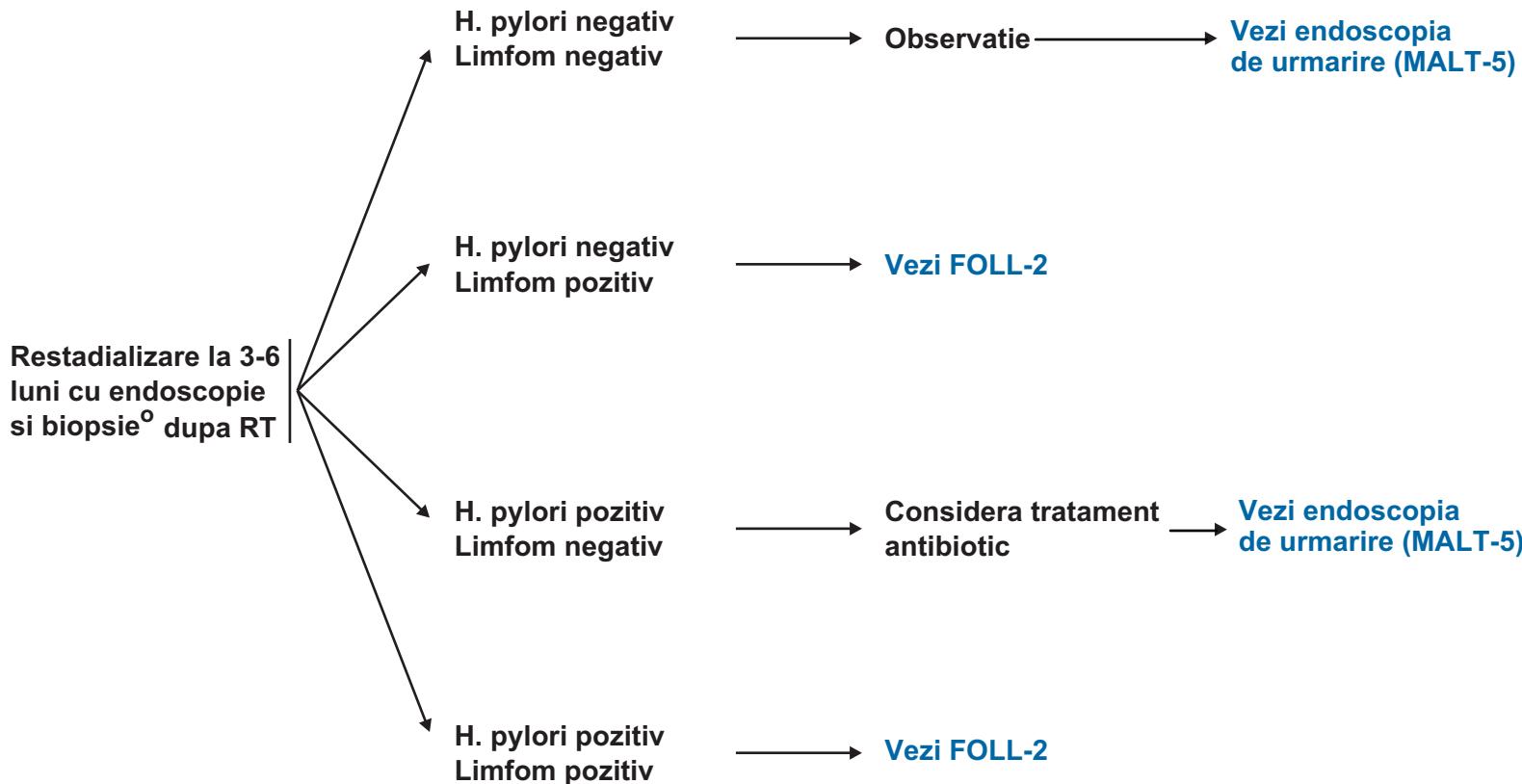
Limfom B de zona marginala extraganglionar

Limfom gastric MALT

ENDOSCOPIA DE RESTADIALIZARE SI URMARIRE LA 3-6 LUNI

DUPA RT

TRATAMENT ADITIONAL



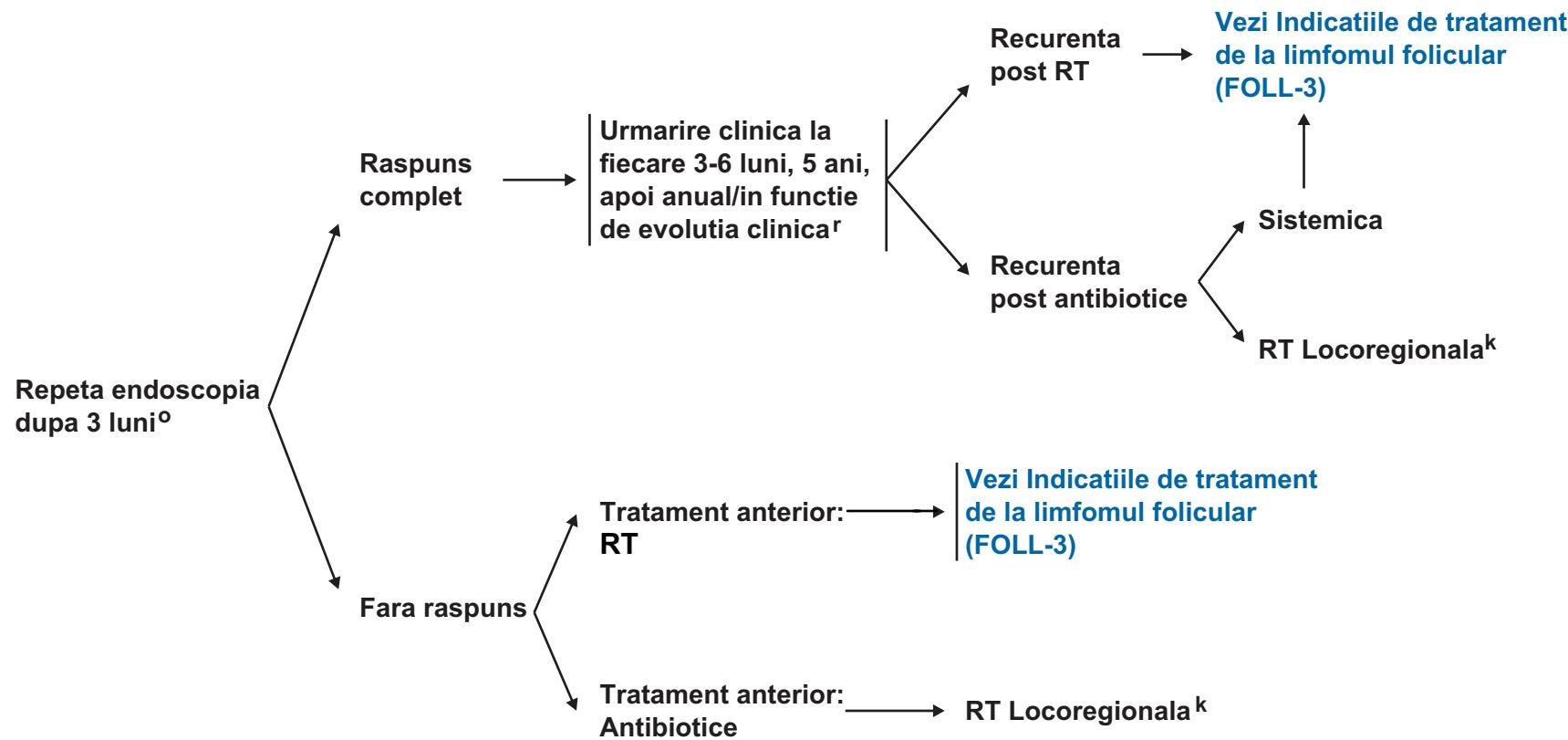
^oBiopsie pentru a exclude limfomul cu celula mare. Orice arie de DLBCL trebuie tratata conform ghidului de tratament pentru limfom cu celula mare difuz (BCEL-1).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B al zonei marginale cu localizare extraganglionara

Limfom MALT Gastric

URMARIRE ENDOSCOPICA



^oVezi Principiile radioterapiei (NHODG-E).

^rBiopsie pt. a exclude limfomul cu celula mare. Orice zona cu DLBCL trebuie tratata conform Ghidurilor terapeutice pt. Limfom B cu celula mare difuz (BCEL-1).

^kNu se cunoaste intervalul optim pentru endoscopia de urmarire si pt. imagistica. Urmarirea clinica se bazeaza pe simptomatologie.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B al zonei marginale cu localizare extraganglionara

Limfom MALT Gastric

STADIALIZAREA LIMFOMULUI MALT GASTRIC: COMPARATIE INTRE DIFERITE SISTEME

Stadializarea Lugano pt. limfoamele gastrointestinale		Stadiu Ann Arbor	Stadializarea TNM adaptata limfomului gastric	Extinderea tunorii
Stadiu I _E	Limitat la tractul GI^a			
	I _{E1} = mucoasa, submucoasa	I _E	T1 N0 M0	Mucoasa, submucoasa
	I _{E2} = muscularis propria, seroasa	I _E	T2 N0 M0	Muscularis propria
		I _E	T3 N0 M0	Seroasa
Stadiu II _E	Extindere in abdomen			
	II _{E1} = in ganglioni locali	II _E	T1-3 N1 M0	Ganglioni limfatici perigastrici
Stadiu II _E	II _{E2} = in ganglioni la distanta	II _E	T1-3 N2 M0	Ganglioni limfatici la distanta
	Penetrarea seroasei pt. a invada structurile sau tesuturile adiacente	II _E	T4 N0 M0	Invazia structurilor adiacente
Stadiu III-IV ^b	Extindere diseminata in ganglioni sau invadare concomitenta in ganglionii limfatici supradiafragmatici	III _E	T1-4 N3 M0	Ganglioni limfatici supra- si sub-diafragmatici/metastaze la distanta (ex: maduva osoasa sau alte zone extraganglionare)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

Yahalom et al. Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT lymphoma) in Mauch et al eds. Non-Hodgkin's Lymphomas. Philadelphia: Lippincott, 2004:352.

^aPrimar unic sau multiplu, non-contiguu.

^bLocalizarile extraganglionare multiple ale limfomului MALT sunt diferite fata de localizarile extraganglionare din alte tipuri de limfoame, abordarea constand in tratamentul fiecarei zone, separat, cu excizie sau RT. In contrast cu acestea, cazurile cu extindere diseminata in ganglioni se comporta mai mult ca limfom al zonei marginale cu localizare ganglionara sau ca limfom folicular diseminat.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B al zonei marginale cu localizare extraganglionara^a

Limfom MALT Non-Gastric^b

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cu cel putin o sectiune la parafina. Se repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului^{c,d}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa lambda, CD21 sau CD23, cyclina D1 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Analiza genetica moleculara pt. detectia: re-aranjarile genei receptorului Ig, PCR pt. t(11;18)
- Citogenetica sau FISH: t(11;18);t(11;14);t(3;14) t(14;18)

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic si status de performanta
- Hemograma, formula leucocitara
- Teste biochimice
- LDH
- Testare pt. hepatita B^e daca se indica rituximab
- CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se indica chimioterapia)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Echocardiografie, daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Biopsie osoase ± aspiratie (la pacientii cu boala multifocala)
- Endoscopie cu multiple biopsii din zonele anatomiche
- Examen PET-CT
- RMN
- Testare pt. hepatita C
- Discutie asupra fertilitatii si conservarii spermei
- EFPS (electroforeza proteinelor serice)

→ [Vezi Terapie initiala \(NGMLT-2\)](#)

^aLocalizarile extraganglionare tipice limfomului de zona marginala, altfel decat cea gastrica, includ urmatoarele: intestin (subtire si gros), san, cap si gat, plamani, anexe oculare, ovar, glanda parotida, prostata si glande salivare. Multe dintre aceste localizari non-gastrice se asociaza cu agenti infectiosi, dar detectarea acestor agenti nu este necesara.

^bNon-cutanat, pt. limfom B cutanat al zonei marginale, [vezi CUTB](#).

^cImunofenotip tipic: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/, CD43-/, cyclina D1-, foliculi BCL2 -.

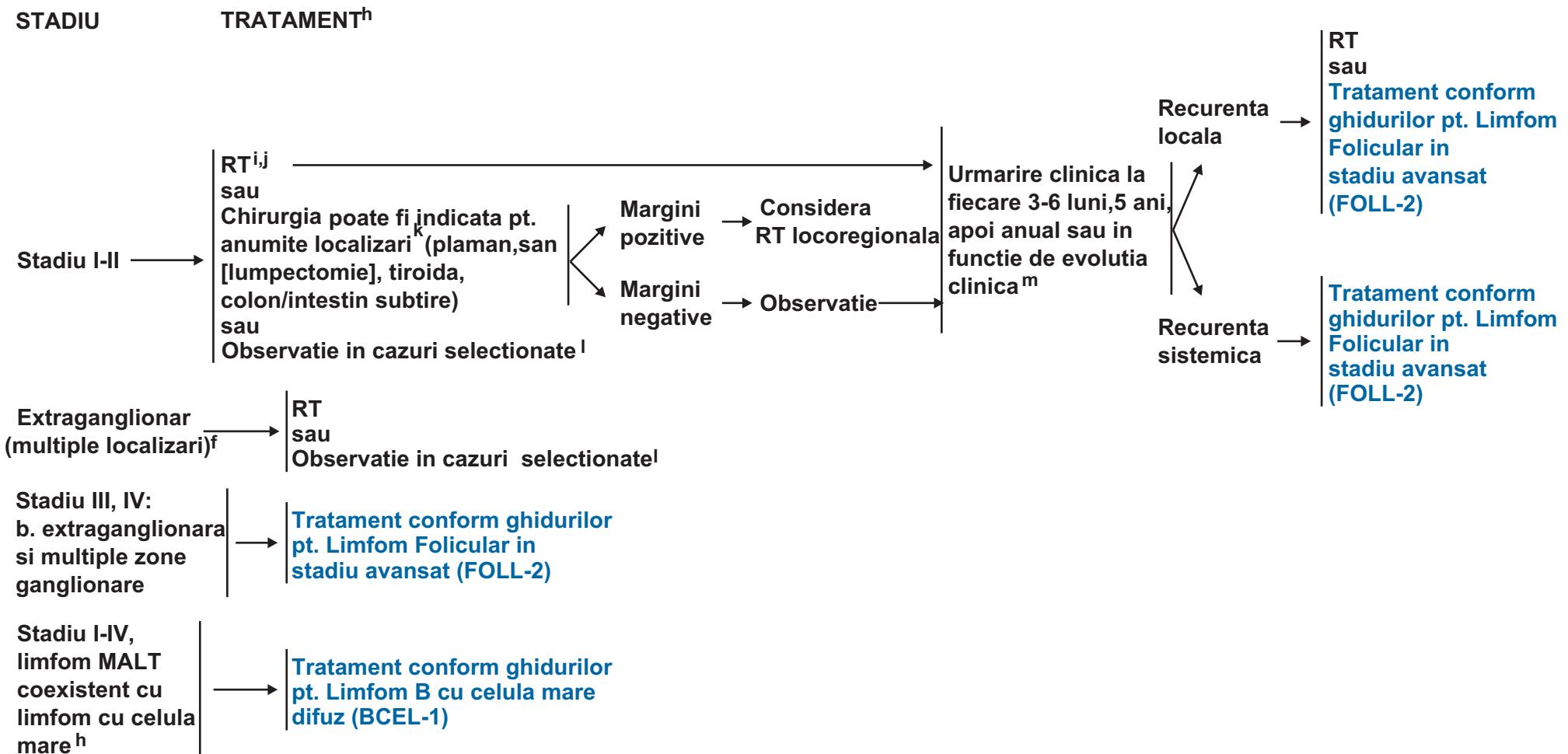
^d[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si NK/T \(NHODG-A\)](#).

^eTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B al zonei marginale cu localizare extraganglionara

Limfom MALT Non-Gastric



^fSe poate indica tratamentul fiecarei zone (ex. conjunctiva bilateral), atat la diagnostic cat si la recadere.

^gDLBCL coexistent cu limfom MALT se trateaza ca DLBCL.

^hPe baza raspunsurilor anecdottice la antibiotice, unii clinicieni indica tratament empiric cu doxicicilina, pt. limfomul de zona marginala cu localizare oculara si cutanata, inainte de initierea altor tipuri de terapii.

ⁱDoza este in functie de localizare; pt. afectarea oculara se recomanda doze mai mici.
^jVezi Principiile radioterapiei (NHODG-E).

^kExcizia chirurgicala pt. diagnostic poate constitui tratamentul adevarat al bolii.

^lObservatia poate fi indicata in cazul pacientilor la care diagnoza s-a stabilit prin biopsie excisionala sau a celorla la care riscul RT sau terapiei sistematice depaseste beneficiul.

^mUrmarirea consta in teste diagnostice si imagistica, in functie de indicatiile clinice.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al zonei marginale cu localizare ganglionara

DIAGNOSTIC^a

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general adecate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incisionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, asociate cu tehnici auxiliare, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic. Gradul histologic nu poate fi determinat din materialul de aspiratie cu ac.
- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului^{b,c}
 - Panel imunohistochimic pt. parafina: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 or CD23, cyclina D1 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10
- Pediatric nodal marginal zone lymphoma should be considered with localized disease in a young patient.

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE PT.

CLARIFICAREA DIAGNOSTICULUI:

- Analiza genetica moleculara pt. detectia rearanjarilor genei receptorului Ig, PCR pt. t(11;18)
- Citogenetica sau FISH: t(11;18); t(1;14); t(14;18); del(13q); del(7q)

^aMZL ganglionar este rar si cel mai frecvent apare ca fiind diseminarea limfomului MALT extraganglionar; de asemenea, trebuie diferențiat de FL, MCL, limfom limfoplasmocitic si CLL cu localizare ganglionara, toate fiind mai frecvente.

^bImunofenotip tipic: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/, CD43-/+ si cyclina D1-, foliculi BCL2 -.

^c[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor B cu celula matura si NK/T \(NHODG-A\).](#)

^dTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic cu status de performanta
- Hemograma, formula leucocitara
- Teste biochimice
- LDH
- Teste pt. Hepatita B^d, daca se indica rituximab
- CT torace/abdomen/pelvis cu subst. de contrast pt. diagnostic de calitate
- Biopsie osoasa + aspiratie pt. confirmarea stadiilor clinice I-II de boala
- Excluderea localizarilor primare extraganglionare
 - Ggl. cervicali: ochi, parotida, tiroida si glande salivare
 - Ggl. axilari: plaman, san si tegument
 - Ggl. mediastinali/hilari: plamani
 - Abdominal nodes: splenic and GI
 - Ggl. inghinali/ iliaci: GI si tegument
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intenioneaza chimioterapie)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Teste imagistice aditionale
- Examen PET-CT
- Testare pt. Hepatita C
- Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
- EFPS

imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AchBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

[Vezi Recomandarile de la Limfomul Folicular \(FOLL-2\)](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom splenic al zonei marginale

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.^a
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general adecate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incisionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, in asociere cu tehnici auxiliare, adecate, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjariilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic.

- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului ^{b,c}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD20, CD3, CD5, CD10, BCL2, kappa/lambda, CD21 or CD23, cyclina D1, IgD, CD43, annexin-1 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux (sange periferic, maduva osoasa sau tesut): kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10, CD43, CD103

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Analiza genetica moleculara pt. detectia rearanjariilor genei receptorului Ig, PCR pt. t(11;18)
- Citogenetica sau FISH: t(11;18); t(11;14); t(14;18); panel CLL, del(7q)

^aSMZL este cel mai sigur diagnosticat la splenectomie deoarece imunofenotipul nu este specific iar caracterele morfologice din maduva osoasa pot sa nu fie diagnostic. Totusi, diagnosticul de SMZL poate fi stabilit pe baza examenului de maduva +/- evidențierea in sangele periferic a limfocitelor mici cu restricție de lant usor Ig si care nu prezinta caracteristicile altor celule B mici (CD5, CD10, cyclina D1). Poate prezenta diferențiere plasmocitoida cu Ig citoplasmatică detectată pe sectiunile la parafina. In acest caz, diagnosticul diferential se face cu limfomul limfoplasmocitic. Datorita infiltratului limfocitic intrasinusoidal caracteristic din maduva, diagnosticul se poate stabili cu certitudine pe baza biopsiei osoase medulare, daca imunofenotipul este consecvent.

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic cu status de performanta
- Hemograma, formula leucocitara
- Teste biochimice
- LDH
- Teste pt. Hepatita B^d, daca se indica rituximab
- Testare pt. Hepatita C
- CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
- Biopsie osoasa ± aspiratie
- EFPS si/sau nivelul cantitativ de imunoglobuline
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intentioneaza chimioterapie)

→ **Vezi Terapie initiala (SPLN-2)**

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Teste imagistice aditionale
- Examen PET-CT
- Discutie asupra fertilitatii si conservarii spermei
- Imunofixare din sange (pt. imunoglobuline crescute sau EFPS pozitiva)
- Crioglobuline
- Test Coombs direct

^bImunofenotip tipic: CD10-, CD5-, CD20+, CD23-/, CD43-/+ and cyclina D1-, foliculi BCL2 -, annexin-1, CD103- (diferentiere de hairy cell leukemia) cu expresia atat a IgM cat si a IgD.

^cVezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si NK/T (NHODG-A).

^dTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom splenic al zonei marginale

PREZENTARE CLINICA

ABORDARE

Asimptomatic,
fara citopenie
progresiva, fara
splenomegalie

Splenomegalie

Hepatita C
pozitiv

Hepatita C
negativ

Observatie

Consult
de specialitate

Evaluare

Fara
contraindicatii
de tratament pt.
hepatita

Contraindicatii
de tratament pt.
hepatita

- Citopenie
- Simptome

Fara simptome → Observatie

Tratament
adecvat

Urmarire clinica
la fiecare 3-6 luni
timp de 5 ani,
apoi anual sau in
functie de
evolutia clinica^g

Daca este progresie
de boala,
trateaza conform
ghidurilor pt.
Limfom Folicular
in stadiu avansat
(FOLL-2)

Splenectomie^e
sau
Rituximab^f

^eVaccinarea Pneumococica si Meningococica trebuie efectuata cu cel putin 2 sapt. inaintea splenectomiei.

^fTsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006;107:125-135.

^gUrmarirea include teste diagnostice si imagistica, in functie de indicatiile clinice.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al mantalei

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumorul, cel putin o sectiune la parafina. Se repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, adecate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incizionala, combinatia intre biopsia si aspiratia cu ac, in asociere cu tehnici auxiliare, adecate, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic.

• Imunofenotipare adeccvata pt. stabilirea diagnosticului^{a,b}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD20, CD3, CD5, cyclina D1, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6, Ki67^c sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjarile genei receptorului Ig, rearanjarile genei BCL1
- Citogenetica sau FISH: t(11;14); t(14;18); panel CLL

^aImunofenotip tipic: CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/, cyclina D1+, CD10-/. Nota: Unele cazuri de MCL pot fi CD5- sau CD 23+. Daca se suspioneaza MCL, trebuie efectuata cyclina D1 sau FISH pt. t(11;14)

^bVezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si NK/T (NHODG-A).

^cIndicele de proliferare Ki67 < 30% se asociaza cu prognostic mai bun. In orice caz, nu se utilizeaza la strategia terapeutica.

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficitului
 - Status de performanta
 - Simptome B
 - Hemograma, formula leucocitara
 - Teste biochimice
 - LDH
 - Biopsie osoasa ± aspiratie
 - CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
 - Teste pt. Hepatita B^d daca se indica rituximab
 - Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
 - Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intentioneaza chimioterapie)
- UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:
- Endoscopie/colonoscopie^e
 - CT cervical
 - Acid uric
 - Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
 - Punctie lombara (pt. varianta blastica sau daca sunt simptome SNC)
 - Beta-2-microglobulina
 - Examen PET-CT

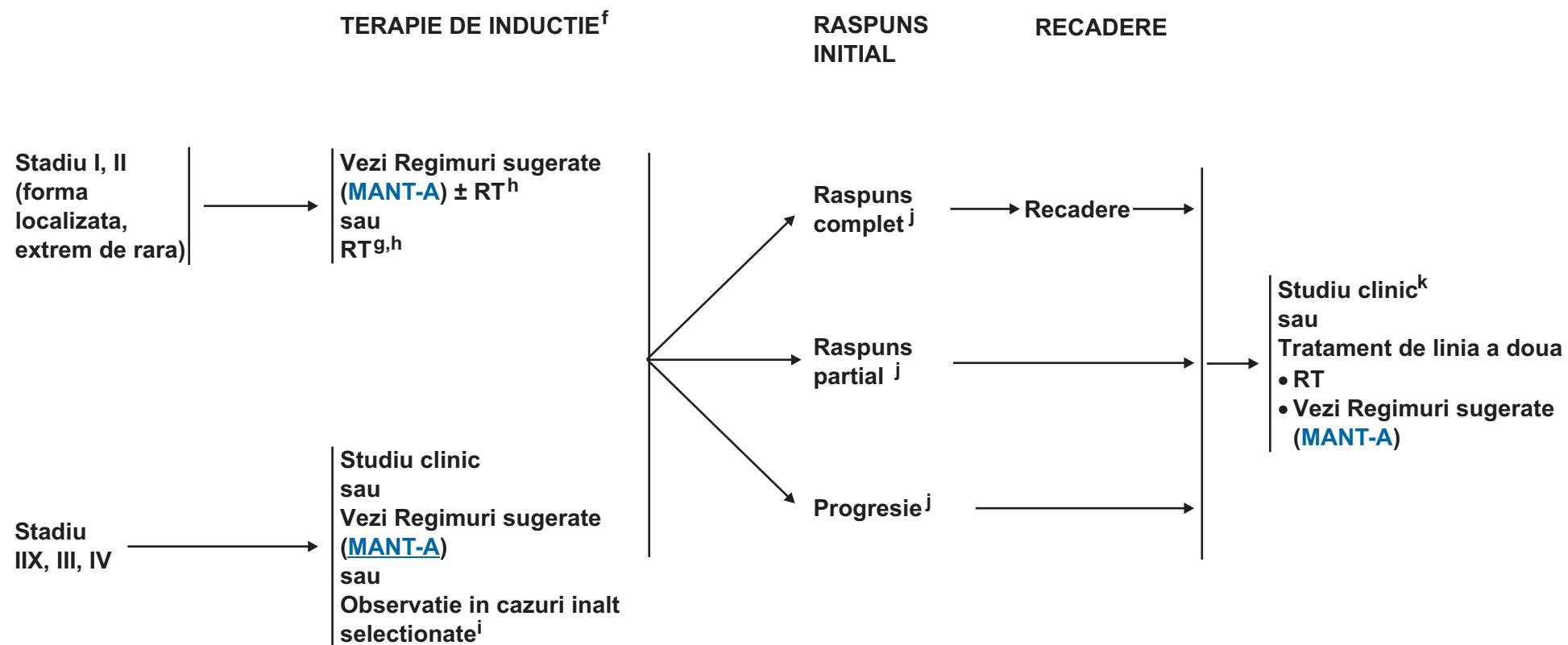
^dTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

^eEsentiala pentru confirmarea stadiilor I- II de boala.

Vezi Terapia de inductie (MANT-2)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al mantalei



^fSe recomanda considerarea precoce in planul de tratament a terapiei in doza mare cu tansplant de celule stem.

^gLeitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

^h[Vezi Principiile radioterapiei \(NHODG-E\)](#).

ⁱMartin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:1209-1213.

^j[Vezi Criteriile de raspuns pt. limfoame \(NHODG-C\)](#).

^kOpteaza pt. studii clinice ce contin terapie adjuvanta sau, in cazul recaderii bolii, terapie in doza mare cu auto- sau allogrefa de celule stem, imunoterapie cu transplant de celule stem nonmieloablativ, sau tratament cu agenti noi.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al mantalei

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE^a (in ordine alfabetica)

Terapie de inductie^b

- Tratament agresiv
 - HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina) + rituximab
 - Regimul NORDIC (inductie cu imunochimioterapie in doze crescute: rituximab + ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, prednison [maxi-CHOP]) alternativ cu rituximab + cytarabina in doza mare)
 - CALGB regimen (rituximab + metotrexat cu CHOP augmentat [ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison])
 - RCHOP/RICE alternativ (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) (rituximab, ifosfamida, carboplatin, etoposid)
- Tratament mai putin agresiv
 - Bendamustine ± rituximab
 - CHOP ± rituximab^c
 - Cladribina + rituximab
 - CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison) ± rituximab
 - Doza-ajustata de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab
 - Rituximab-HyperCVAD modificat si intretinere cu rituximab la pacientii cu varsta peste 65 ani

Consolidare de prima linie^d

- Studiu clinic
- Chimioterapie in doza mare cu autogrefa de celule stem^e

^aVezi Referintele pt. regimuri [MANT-A2 din 3 si MANT-A 3 din 3](#).

^bNu exista studii perspective randomizate comparative cu regimuri de inductie pentru limfom al mantalei.

^cExista un studiu randomizat care a dovedit ca RCHOP nu este superior fata de CHOP.

^dIn mod obisnuit, pacientii vor primi terapie agresiva de inductie inainte de

Terapie de linia a doua

- Bendamustine ± rituximab
- Bortezomib ± rituximab
- Cladribina + rituximab
- FC (fludarabina, ciclofosfamida) ± rituximab
- FCMR (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone, rituximab)
- FMR (fludarabina, mitoxantrone, rituximab)
- Lenalidomide ± rituximab
- PCR (pentostatin, ciclofosfamida, rituximab)
- PEPC (prednison, etoposid, procarbazina, ciclofosfamida) ± rituximab
- [Vezi Terapia de linia a doua pt. DLBCL\(BCEL-C 1 din 3\)^f](#)

Consolidare de linia adoua

- Transplant allogenic de celule stem (nonmieloablativ sau mieloablativ)

[Vezi Anticorpii monoclonali anti CD20 si reactivarea virală \(NHODG-D\)](#)

consolidare; cu toate acestea, regimurile mai putin agresive, urmate de consolidare cu chimioterapie in doza mare pot da rezultate bune pe termen lung.

^eStudii randomizate cu regimuri continand antraciclina sugereaza o imbunatatire a supravietuirii libere de progresie prin adaugarea la tratamentul de prima linie a terapiei in doza mare cu autogrefa CSH ca si consolidare.

^fAcesti agenti pot fi administrati fara restrictie in ceea ce priveste transplantabilitatea.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al mantalei

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Terapie de inductie

Tratament agresiv

HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, dexametazona

alternating with methotrexate and cytarabine) + rituximab

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-7023.

Regimul Nordic (Inductie cu imuno chimioterapie in doze crescute: rituximab + ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, prednison [maxi-CHOP]) alternativ cu rituximab + cytarabina in doza mare)

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687-2693.

CALGB regimen (rituximab + metotrexat cu CHOP augmentat):

Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 2009;27:6101-6108.

RCHOP/RICE

Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133-9.

Tratament mai putin agresiv

Bendamustine + rituximab

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StIL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:405.

CHOP(ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) + rituximab

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992.

Cladribine + rituximab

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008;113:108-116.

CVP cu sau fara rituximab

Teodorovic I, Pittaluga S, Kluin-Nelemans J, et al. Efficacy of four different regimens in 64 mantle-cell lymphoma cases: clinicopathologic comparison with 498 other non-Hodgkin's lymphoma subtypes. European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995;13:2819-2826.

Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann Oncol* 2008;19:1327-1330.

Doza-ajustata EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida si doxorubicin) + rituximab

Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, et al. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Semin Oncol* 2002;29:41-47.

HyperCVAD modificat cu intretinere cu rituximab

Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncology* 2006;17:1418-1423.

Consolidare de prima linie

Chimioterapie in doza mare cu autogreafa de celule stem

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684.

Thieblemont C, Antal D, Lacotte-Thierry L, et al. Chemotherapy with rituximab followed by high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Cancer* 2005;104:1434-1441.

Ritchie D, Seymour J, Grigg A, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Annals of Hematology* 2007;86:101-105.

[Continuare pe pagina urmatoare](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom al mantalei

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Terapie de linia a doua

Bendamustine

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4473-4479.

Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.

Bortezomib

Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-525.

Cladribina

Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. *Ann Oncol* 1999;10:115-117.

Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (NO189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*. 2008;113:108-116.

FC (fludarabina si ciclofosfamida) ± rituximab

Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-1022.

FCMR (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone, rituximab)

Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3071.

FMR (fludarabina, mitoxantrone, rituximab)

Levine AM, Tulpule A, Smith L, Espina BM, Mohrbacher AF, Feinstein DI. Results of a pilot trial of fludarabine, mitoxantrone and rituxan in mantle cell lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005;106:945.

Lenalidomide

Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344-349.

Reeder CB, Witzig TE, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27:8569.

Lenalidomide + rituximab

Wang L, Fayad L, Hagemeyer FB, et al. A phase I/II study of lenalidomide in combination with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:2719.

PEP-C (prednison, etoposid, procarbazina, ciclofosfamida) ± rituximab

Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. *Cancer* 2008;112(10):2228-2232.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

DIAGNOSTIC^{a,b}

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, adevarate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incisionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, in asociere cu tehnici auxiliare, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic.
- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului^{c,d}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, IRF4/MUM1 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Studii imunohistochimice aditionale pt. stabilirea subtipului de limfom
 - Panel pt. parafina: cyclina D1, kappa/lambda, CD138, EBV, ALK, HTLV
- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjarile genei receptorului Ig; rearanjarile genelor BCL1, BCL2, MYC^e
- Citogenetica sau FISH: t(14;18)^e; t(3;v); t(8;14)

^aLimfomul Burkitt cu histologie intermediara sau tumori DLBCL CD10+ cu rata de proliferare > 90% cu sau fara caracteristici Burkitt-like pot necesita tratament agresiv, ca la **BURK-A**

^b[Vezi Indicele International de Prognostic \(BCEL-A\)](#).

^cImunofenotip tipic: CD20+, CD45+, CD3-; alti markeri utilizati pt. clasificarea subtipurilor.

SUBTIPURI

Subtipuri incluse:

- Limfom B cu celula mare difuz (DLBCL), NOS^f
- DLBCL coexistent cu limfom folicular de orice grad
- DLBCL coexistent cu limfom MALT gastric
- DLBCL coexistent cu limfom MALT nongastric
- Limfom Folicular grad 3
- Limfom B cu celula mare intravascular
- DLBCL asociat cu inflamatie cronica
- DLBCL ALK pozitiv
- DLBCL EBV pozitiv al varstnicului
- Limfom B cu celula mare bogat in celule T/histiocite

→ [Vezi](#)

[Proceduri
\(BCEL-2\)](#)

Nu sunt incluse subtipurile:

- Limfom cu celula B cutanat ([Vezi CUTB-1](#))
- DLBCL primitiv al SNC

Limfom B cu celula mare primitiv mediastinal (PMBL) [vezi BCEL-B](#)

^d[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si celula T/NK \(NHODG-A\)](#).

^ePentru DLBCL ce prezinta t(14;18) concomitent cu rearanjarile genei MYC nu se cunoaste standardul de ingrijire.

^fFenotipul celulei centrului germinal (sau centrului follicular) nu este echivalentul limfomului folicular, el se regaseste in DLBCL si limfomul Burkitt. Sunt necesare date despre morfologie pt. stabilirea diagnosticului.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficatului
- Status de performanta
- Simptome B
- Hemograma, formula leucocitara
- LDH
- Teste biochimice
- Acid uric
- CT torace/abdomen/pelvis cu subst. de contrast
- Biopsie osoasa unilateral sau bilateral (1-2 cm) ± aspiratie
- Calcularea Indicelui International de Prognostic (IPI)^b
- Teste pt. Hepatita B^g
- Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Examen PET-CT
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila
- Beta-2-microglobulina (categoria 2B)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- CT cervical, CT al capului sau RMN
- Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
- HIV
- Punctie lombara daca limfomul cu celula mare este localizat in sinusurile paranasale, testicul, epidural, maduva osoasa sau in ≥ 2 zone extraganglionare, sau daca e HIV +.

→ **Vezi Terapia de inductie (BCEL-3)**

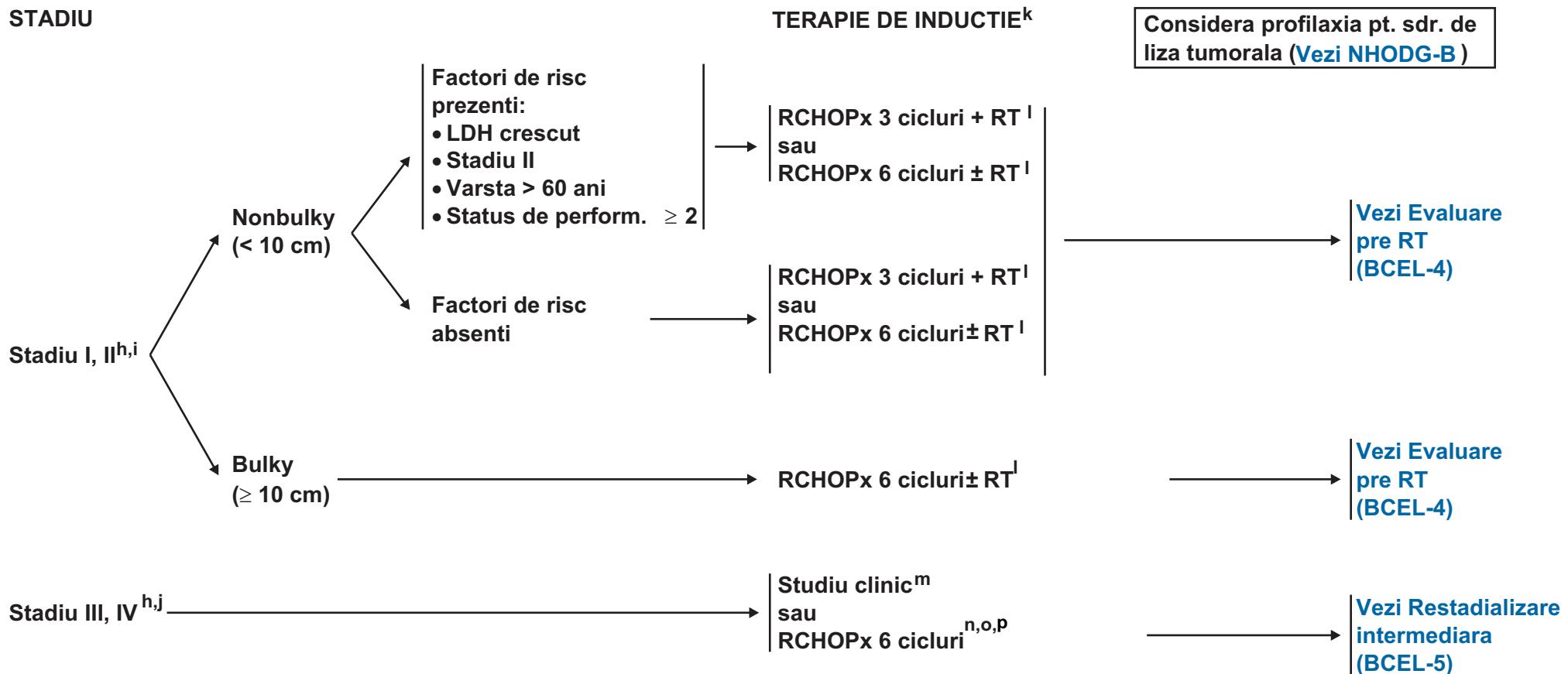
^bVezi Indicele International de Prognostic (BCEL-A).

^gTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

STADIU



^hIn cazul limfomului testicular, după terminarea chimioterapiei, trebuie efectuată RT la nivelul testiculului contralateral (30-36 Gy).

ⁱLa pacienții care nu sunt candidați la chimioterapie, se recomandă RT involved field.

^jIn anumite situații (limfom în sinusurile paranasale, testicul, epidural, maduva osoasă, limfom HIV+, sau ≥ 2 zone extraganglionare), se administrează profilaxie SNC (4-8 doze de metotrexat I.T. și/sau cytarabina pe parcursul tratamentului). Date recente privind Stadiul IE de DLBCL localizat la nivelul sanului, sugerează că ar avea potential risc de diseminare în SNC.

^kRecomandările sunt doar pt. limfom HIV negativ.
[Vezi AIDS-2 pt. DLBCL HIV+](#)

^l[Vezi Principiile radioterapiei \(NHODG-E\).](#)

^mPoate include terapie în doză mare.

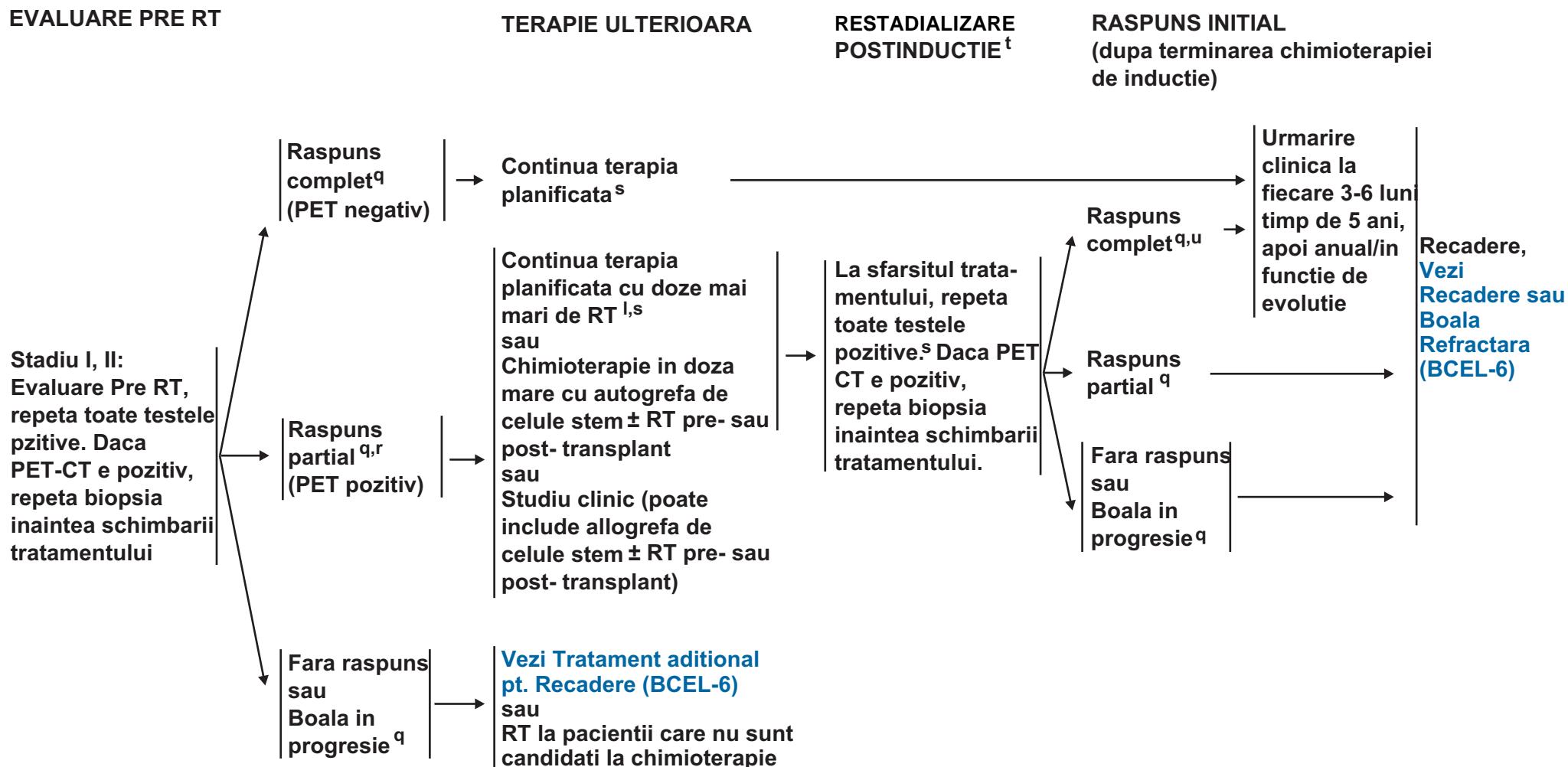
ⁿConform studiilor clinice curente, CHOP este de ales datorită toxicității reduse, dar alte regimuri comparabile, având la bază antraciclină, sunt acceptate.

^oPt. alte regimuri, [vezi BCEL-C](#).

^pIn cazuri selectate, RT pt. zonele initial bulky ale bolii poate aduce beneficii(categ. 2B).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz



^lVezi Principiile radioterapiei (NHODG-E).

^qVezi Criteriile de raspuns in limfoame (NHODG-C).

^rDocumentarea RP consta in cuantificarea biologica a bolii: PET-CT pozitiv sau, ideal, biopsie pozitiva.

^sAsteapta min. 8 sapt. de la RT apoi repeta PET-CT.Nu se cunoaste intervalul optim pt. reexaminare PET-CT.Rezultate fals+ pot aparea datorita modificarilor posttratament.

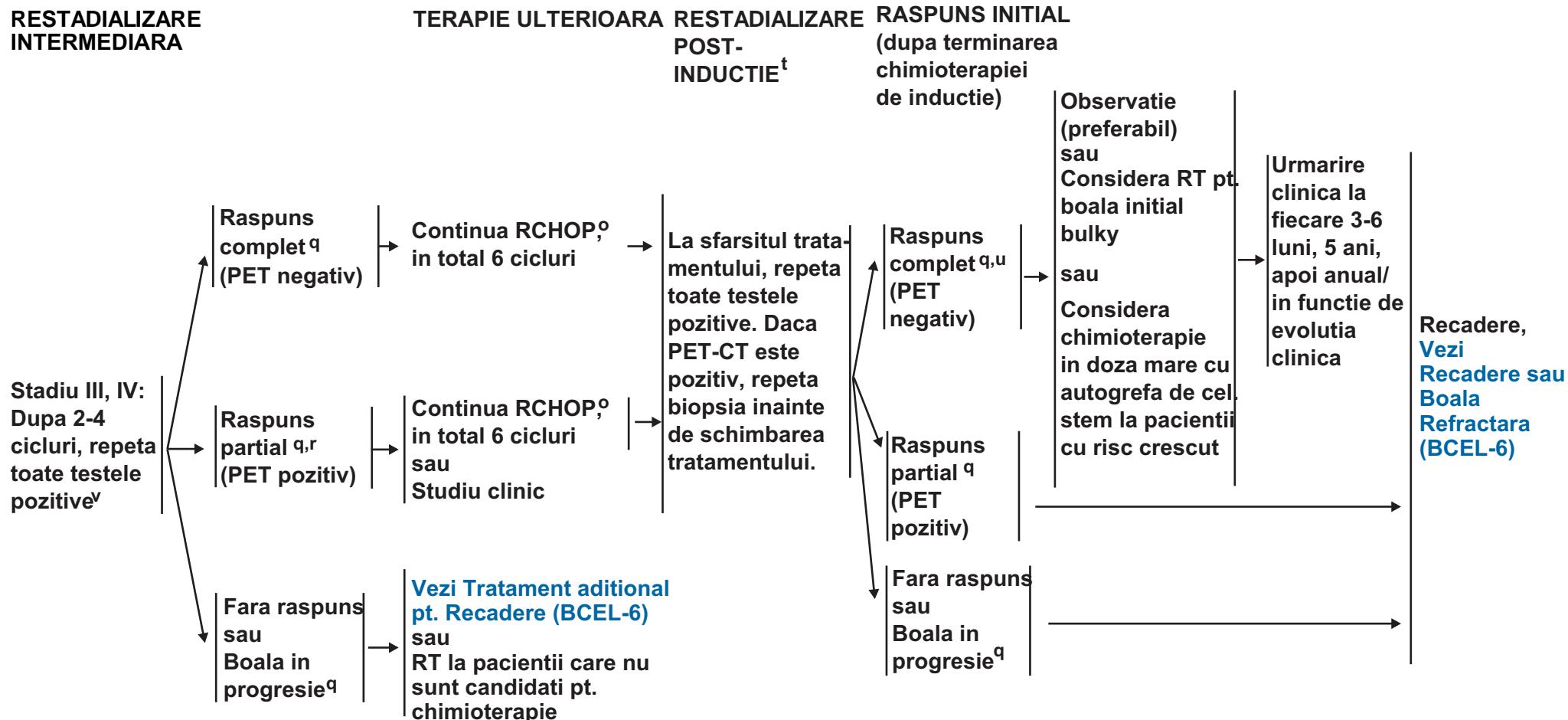
^tExista dovezi cum ca adaugarea de rituximab ca terapie de intretinere nu creste supravietuirea.

^uPacientii aflati in prima remisiune pot fi candidati pt. studiile de consolidare incluzand chimioterapia in doza mare cu autogrefa de celule stem.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

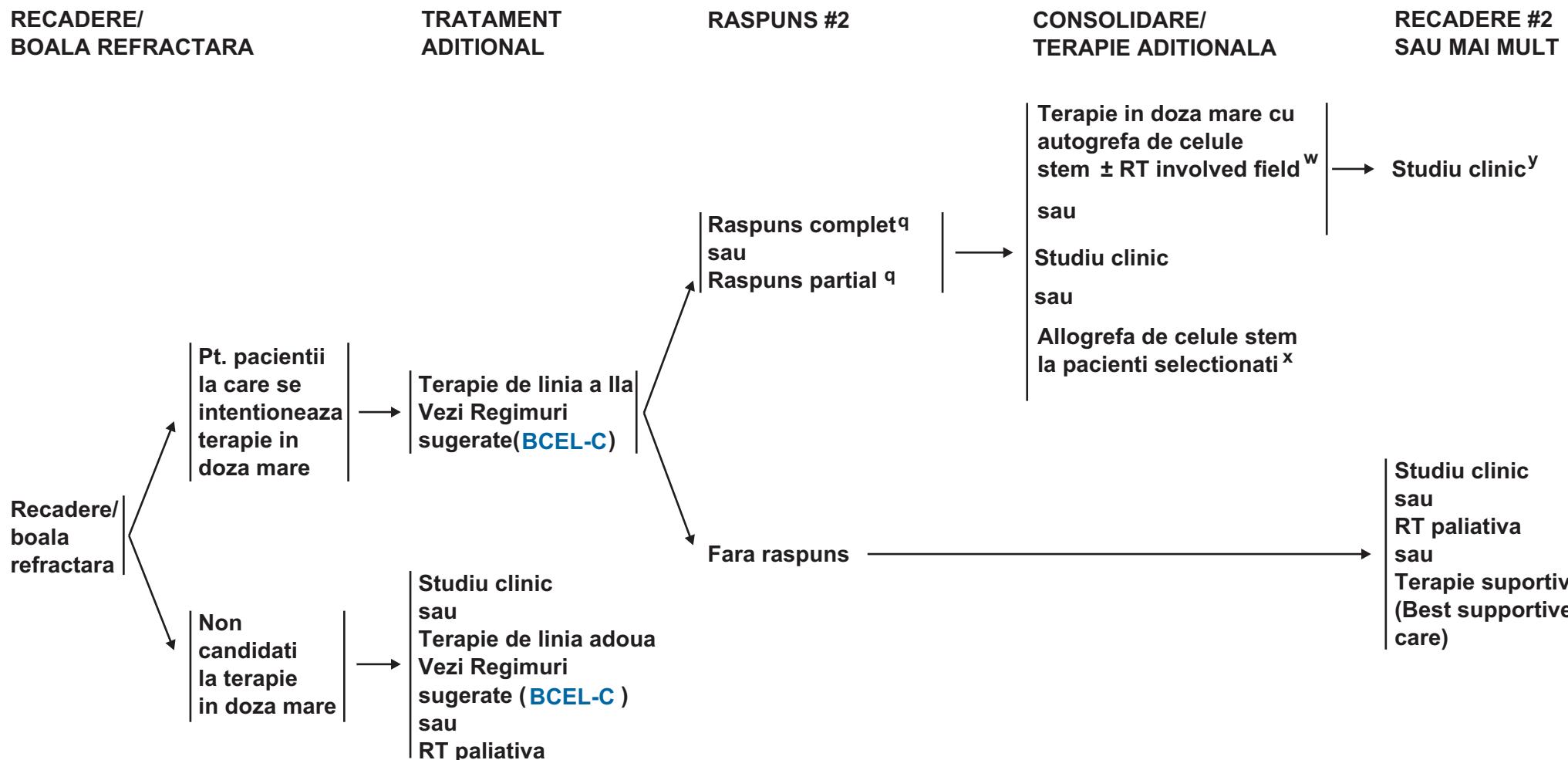
Limfom B cu celula mare difuz

RESTADIALIZARE INTERMEDIARA



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz



^qVezi Criteriile de raspuns in limfoame (NHODG-C).

^wSe poate efectua RT aditionala, inainte sau dupa terapia in doza mare cu transplant de celule stem, la nivelul zonelor anterior pozitive pt. boala.

^xCazurile selectate se refera la pacinetii la care nu s-a reusit mobilizarea si persista afectarea maduvei osoase.

^yStudii clinice sau regimuri individualizate: Pacientii care, dupa 3 regimuri consecutive, sunt in progresie de boala, cel mai probabil ca nu vor obtine beneficii suplimentare cu tratamentul actual (combinatiile actuale de chimioterapie), exceptie facand cei cu un interval fara boala lung.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

INDICELE INTERNATIONAL DE PROGNOSTIC^a

TOTI PACIENTII:

- Varsta > 60 ani
- LDH seric > 1 x normal
- Status de performanta 2-4
- Stadiul III sau IV
- Extindere extraganglionara > 1 zona

INDICELE INTERNATIONAL, TOTI PACIENTII:

- | | |
|-----------------------|---------|
| • Scazut | 0 sau 1 |
| • Intermediar scazut | 2 |
| • Intermediar crescut | 3 |
| • Crescut | 4 sau 5 |

INDICELE INTERNATIONAL DE PROGNOSTIC CORECTAT CU VARSTA^a

PACIENTI ≤ 60 ANI:

- Stadiul III or IV
- LDH seric > 1 x normal
- Status de performanta 2-4

INDICELE INTERNATIONAL, PACIENTI ≤ 60 ANI:

- | | |
|-----------------------|---|
| • Scazut | 0 |
| • Scazut/intermediar | 1 |
| • Crescut/intermediar | 2 |
| • Crescut | 3 |

^aAdaptat dupa The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329:987-994. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

Limfomul B cu celula mare Primitiv Mediastinal (PMBL)

PMBL se defineste ca entitate clinica in care localizarea primitiva a bolii este in mediastin, cu sau fara afectarea altor zone si care prezinta caractere histologice de DLBCL.

- Pentru stabilirea diagnosticului este necesara corelatia intre prezentarea clinica si cea patologica.
- Terapia de prima linie optima este mai controversata decat pentru celelalte subtipuri de LNH.
- Datorita frecventei relativ rare a PMBL, rolul R-CHOP-21 ca terapie standard nu este stabilit. Cu toate acestea, R-CHOP-21 este adesea indicat pe baza extrapolarii rezultatelor obtinute in DLBCL. De asemenea, sunt sugerate si alte regimuri terapeutice ([vezi BCEL-C](#)). Studii non-randomizate comparative sustin faptul ca un tratament intensiv ar putea avea rezultate mai bune.
- Rolul RT este controversat; daca examenul PET-CT este negativ la sfarsitul tratamentului se poate opta pentru observatie.
- Sunt comune mase reziduale mediastinale; examenul PET-CT este esential post-tratament.
Se recomanda biopsia leziunilor pozitive la examenul PET- CT, daca se intenteaza tratament suplimentar.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE^a (in ordine alfabetica)

Terapie de prima linie

- RCHOP(rituximab, ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison)
- Doza-densa RCHOP14
- Doza-ajustata(DA) de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab

Terapie de prima linie la pacientii cu functie scazuta a VS^{b,c}

- RCEPP(rituximab, ciclofosfamida, etoposid, prednison, procarbazina)
- RCDOP(rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina lipozomala, vincristina, prednison)
- RCNOP(rituximab, ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina, prednison)
- DA-EPOCH^d (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab
- RCEOP(rituximab, ciclofosfamida, etoposid, vincristina, prednison)

Consolidare de prima linie

- Chimioterapie in doza mare cu autogrefa de celule stem la pacientii cu risc crescut

Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală (NHODG-D)

^aVezi referintele pt. regimuri BCEL-C 2 din 3 si BCEL-C 3 din 3

^bIncluderea antraciclinei sau antracendionei in tratamentul pacientilor cu functie cardiaca scazuta necesita monitorizare cardiologica mai frecventa.

^cSunt putine date publicate in literatura despre utilizarea acestor regimuri.

Cu toate acestea, sunt recomandate ca tratament de prima linie la pacientii cu DLBCL si cu functie cardiaca scazuta.

^dDaca este necesara o crestere a dozelor, doza de doxorubicina trebuie mentinuta

Terapie de linia a doua^{b,e,f} (La pacientii la care se intentioneaza terapie in doza mare cu autogrefa de celule stem)

- DHAP(dexametazona, cisplatin, cytarabina) ± rituximab
- ESHAP(etoposide, metilprednisolon, cytarabina, cisplatin) ± rituximab
- GDP(gemcitabine, dexametazona, cisplatin) ± rituximab
- GemOx (gemcitabina, oxaliplatin) ± rituximab
- ICE (ifosfamida, carboplatin, etoposid) ± rituximab
- MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrone, etoposid) ± rituximab

Terapie de linia a doua^{b,e,f} (non candidati pt. terapie in doza mare)

- Studiu clinic
- CEPP (ciclofosfamida, etoposid, prednison, procarbazina) ± rituximab PO si IV
- DA-EPOCH ± rituximab
- CEOP (ciclofosfamida, etoposid, vincristina, prednison) ± rituximab
- GDP ± rituximab
- GemOx ± rituximab
- Lenalidomide ± rituximab
- Rituximab

la nivelul de baza si nu trebuie crescuta.

^eDaca se administreaza suplimentar antraciclina dupa un set complet de tratament, monitorizarea cardiologica este esentiala. Dexrazoxane poate fi administrat in scop cardioprotector.

^fRituximab se va include in terapia de linia a doua daca, inainte de recadere, s-a obtinut o remisiune durabila (> 6 luni); in orice caz, rituximab va fi omis la pacientii cu boala primar refractara.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Terapie de prima linie

CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) + rituximab cu RT

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26.

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032-3038.

Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol* 2008;26:2258-226.

CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) + rituximab

Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-2045.

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-4126.

Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-391.

Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-116.

Doza-densa CHOP14 + rituximab

Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol* 2003;21:2466-2473

Doza-ajustata EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab

Purroy N, Lopez A, Vallespi T, Gironella M, Bergua J, Sancho JM. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor risk large B-cell lymphoma. A phase 2 study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:2701-.

Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers. *J Clin Oncol* 2008;26:2717-2724.

Terapie de prima linie la pacientii cu functie scazuta a VS

CDOP (ciclofosfamida, doxorubicina lipozomala, vincristina si prednison) + rituximab

Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822-827.

Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2174-2180.

CNOP (ciclofosfamida, mitoxantrone, vincristina, prednison) + rituximab

Bessell EM, Burton A, Haynes AP, et al. A randomised multicentre trial of modified CHOP versus MCOP in patients aged 65 years and over with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:258-267.

Bezwoda W, Rastogi RB, Erazo Valla A, et al. Long-term results of a multicentre randomised, comparative phase III trial of CHOP versus CNOP regimens in patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Novantrone International Study Group*. *Eur J Cancer* 1995;31A:903-911.

Sonneveld P, de Ridder M, van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-2539.

RCEOP (rituximab, ciclofosfamida, etoposid, vincristina, prednison)

Moccia et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. 2009 ASH Annual Meeting. Abstract 408.

[Continuare pe pagina urmatoare](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B cu celula mare difuz

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Terapie de linia a doua

DHAP (dexametazona, cisplatin, cytarabina) ± rituximab

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-122.

Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;27:8509-.

ESHAP (etoposid, metilprednisolon, cytarabina, cisplatin) ± rituximab

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study. Haematologica* 2008;93:1829-1836

GDP (gemcitabina, dexametazona, cisplatin) ± rituximab

Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Cancer* 2004;101:1835-1842.

GemOX (gemcitabina, oxaliplatin) + rituximab

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80(2):127-132.

ICE (ifosfamida, carboplatin, etoposid) ± rituximab

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14[suppl 1]:i5-10.

Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and

etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 1:i17-20.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;27:8509-.

Lenalidomide

Czuczman MS, Vose J, Zinzani P, et al. Efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from an international study (NHL-003). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009;27:e19504.

Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4952-4957.

CEPP (ciclofosfamida, etoposid, prednison, procarbazina) ± rituximab

Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.

EPOCH + rituximab

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

RGemOX (rituximab, gemcitabina, oxaliplatin)

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.

El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-1368.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Burkitt

DIAGNOSTIC^{a,b}

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, adevarate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incisionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, in asociere cu tehnici auxiliare, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic.
- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului^{c,d}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD45 (LCA), CD20, CD3, CD10, Ki-67, BCL2, BCL6, TdT sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD45, CD20, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT
- Citogenetica sau FISH: t(8;14) sau variante; rearanjarile genelor MYC; IgH; BCL2; BCL6

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Imunohistochimie pt. EBV
- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjarile genei receptorului Ig si rearanjarile genei MYC

^aClasificarea WHO 2008 recunoaste ca nu este, intotdeauna, posibila distingere intre DLBCL si limfomul Burkitt. In situatiile in care nu se poate face diferențierea terapie agresiva, asa cum este prezentata in aceste ghiduri, este adevarata pt. tratamentul pacientilor selectionati.

^bAceasta boala este complexa si curabila; este de preferat sa se trateze in centre de expertiza in management-ul bolii.

^cImunofenotip tipic: slg+, CD10+, CD20+, TdT-, Ki67+ (100%), BCL2-, BCL6+, rearanjarile genei MYC doar prin citogenetica sau FISH.

^d[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si celula T/NK \(NHODG-A\).](#)

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficatului
- Status de performanta
- Simptome B
- Hemograma, formula leucocitara
- LDH
- Teste biochimice
- Acid Uric
- CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
- Punctie lombara
- Citometrie in flux din LCR
- Biopsie osoasa unilateralala sau bilateralala ± aspiratie
- Test HIV
- Teste pt. Hepatita B^e
- Echocardiografie daca se indica regim chimioterapeutic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intentioneaza chimioterapie)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- CT cervical
- Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
- Beta-2-microglobulina
- Examen PET-CT^f

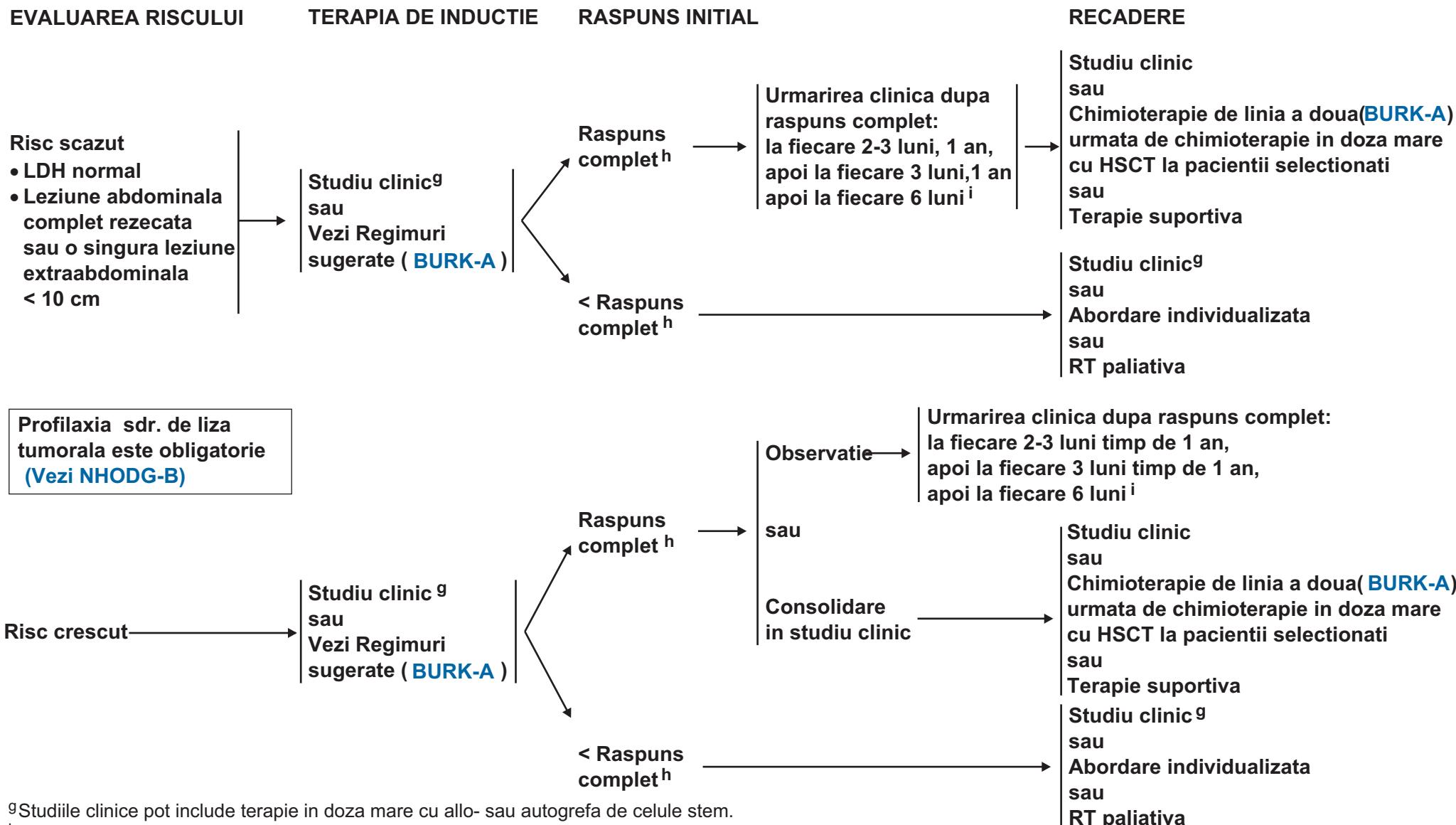
→ [Vezi Evaluarea riscului si Terapia de inductie \(BURK-2\)](#)

^eTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

^fInitierea tratamentului nu trebuie amanata pentru a se obtine un examen PET-CT.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Burkitt



^g Studiile clinice pot include terapie in doza mare cu allo- sau autogrefa de celule stem.

^h Vezi Criteriile de raspuns pt. limfoame (NHODG-C).

ⁱ Dupa 2 ani recaderea este rara, astfel ca urmarirea clinica trebuie individualizata in functie de caracteristicile fiecarui pacient.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Burkitt

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE ^a (in ordine alfabetica)

CHOP nu este tratament adevat.

Terapia de inductie

Regimuri terapeutice pt. Risc Scazut

- Regimul CALGB 9251 (ciclofosfamida si prednison urmate de cicluri continand fie ifosfamida sau ciclofosfamida; metotrexat in doza mare, leucovorin, vincristina, dexametazona, si fie doxorubicin sau etoposid sau cytarabina; sau tripla terapie intratecală [metotrexat, cytarabina si hydrocortizon]).
- CODOX-M (original sau modificat) (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina cu metotrexat si cytarabina administrate intratecal urmate de metotrexat in doza mare in administrare sistematica) ± rituximab (3 cicluri)
- Doza-ajustata de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab (minimum 3 cicluri cu un ciclu aditional dupa RC (regimul include metotrexat intratecal) (pt. pacientii fara boala in SNC)
- HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona) alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina + rituximab (regimul include terapie intratecală)

Regimuri terapeutice pt. Risc Crescut

- Regimul CALGB 9251 (ciclofosfamida si prednison urmate de cicluri continand fie ifosfamida sau ciclofosfamida; metotrexat in doza mare, leucovorin, vincristina, dexametazona, si fie doxorubicin sau etoposid sau cytarabina; sau tripla terapie intratecală [metotrexat, cytarabina si hydrocortizon] cu iradiere profilactica a SNC la pacientii selectionati)
- CODOX-M (original sau modificat) (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina cu metotrexat si cytarabina administrate intratecal urmate de metotrexat in doza mare in administrare sistematica) alternativ cu IVAC (ifosfamida, cytarabina, etoposid si metotrexat intratecal) ± rituximab
- Doza-ajustata de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) (pt. pacientii cu risc crescut care nu pot tolera tratamente agresive) (regimul include metotrexat intratecal) (pt. pacientii fara boala in SNC)
- HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona) alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina + rituximab (regimul include terapie intratecală)

Terapie de linia a doua (la pacientii selectionati cu remisiune de durata)

- Doza-ajustata de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) + rituximab (minimum 3 cicluri cu un ciclu aditional dupa RC (regimul include metotrexat intratecal) (pt. pacientii fara boala in SNC)
- RIVAC (rituximab, ifosfamida, cytarabina, etoposid si metotrexat intratecal) daca nu a fost administrat anterior
- RGDP (rituximab, gemcitabina, dexametazona, cisplatin)
- HDAC (cytarabina in doza mare)

[Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală \(NHODG-D\)](#)

^aVezi referintele pt. regimuri [BURK-A 2 din 2](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom Burkitt

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Regimuri pt. Risc scazut

Regimul CALGB 9251

Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 Acute Lymphocytic Leukemia: Results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-4022.
Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: Final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer* 2004;100:1438-1448.

CODOX-M (original sau modificat) (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina cu metotrexat si cytarabina intratecal urmate de metotrexat in doza mare administrat sistemic) ± rituximab

LaCasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphoma: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767.
Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.

Doza-ajustata EPOCH plus rituximab (regimul include metotrexat intratecal)

Dunleavy K, Little, RF, Pittaluga S, et al. A prospective study of Dose-Adjusted (DA) EPOCH with rituximab in adult patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. 10th International Conference on Malignant Lymphomas Abstracts. *Annals of Oncology*. 2008;19(suppl_4): iv83-iv84 (Abstract 009)

HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, si dexametazona) alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina + rituximab

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.

Regimuri pt. Risc crescut

CALGB 9251 regimen

Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 Acute Lymphocytic Leukemia: Results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-4022.
Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: Final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer* 2004;100:1438-1448.
CODOX-M (original sau modificat) (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina cu metotrexat si cytarabina intratecal urmate de metotrexat in doza mare administrat sistemic) alternativ cu IVAC (ifosfamida, cytarabina, etoposid si metotrexat intratecal) ± rituximab

LaCasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphoma: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767.

Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.

Doza-ajustata EPOCH plus rituximab (regimul include metotrexat intratecal)

Dunleavy K, Little, RF, Pittaluga S, et al. A prospective study of Dose-Adjusted (DA) EPOCH with Rituximab in adult patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma: A regimen with high efficacy and low toxicity. 10th International Conference on Malignant Lymphomas Abstracts. *Annals of Oncology* 2008;19(suppl_4): iv83-iv84 (Abstract 009).

HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, si dexametazona) alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina ± rituximab

Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom limfoblastic

DIAGNOSTIC^a

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, general, adecate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incisionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, in asociere cu tehnici auxiliare, adecate, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjariilor genelor IgH si si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente.
- Imunofenotipare adeccvata pt. stabilirea diagnosticului ^{b,c}
 - Panel la parafina: CD45 (LCA), CD20, CD79a, CD3, CD2, CD5, TdT, CD1a, CD10, cyclina D1 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8, CD19, CD20, CD10, TdT, CD13, CD33, CD1a, CD3 citoplasmatic, CD22, mieloperoxidaza

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Studii imunohistochimice aditionale pt. stabilirea subtipului de limfom
 - Gheata: kappa/lambda
 - Panel la parafina: CD22, CD4, CD8, cyclina D1
- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjariile genei receptorului pt. antigen
- Citogenetica sau FISH: MYC; t(9;22); t(8;14) si variante

^aAceasta boala este complexa si curabila; este de preferat sa se trateze in centre de expertiza in management-ul bolii.

^bImunofenotip tipic: LBL-B: slg-, CD10+/-, CD19+, CD20-/+; TdT+.
LBL-T: slg-, CD10-, CD19/20-, CD3-/, CD4/8+/, CD1a+/-; TdT+, CD2+, CD7+.

^c[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si celula T/NK \(NHODG-A\).](#)

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficitului
- Status de performanta
- Sимptome B
- Hemograma, formula leucocitara
- LDH
- Teste biochimice
- Acid uric, fosfati
- CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
- Punctie lombara
- Citometrie in flux din LCR
- Biopsie osoasa unilaterală sau bilaterală ± aspiratie cu citometrie in flux si citogenetica
- Teste pt. Hepatita B^d
- Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intentioneaza chimioterapie)

[Vezi Evaluare clinica si Terapie de inductie \(BLAST-2\)](#)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- RMN al capului
- Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
- Beta-2-microglobulina
- Examen PET-CT^e

^dTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

^eInitierea tratamentului nu trebuie amanata cu scopul de a obtine un examen PET-CT.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom limfoblastic

```

graph LR
    A["EVALUARE CLINICA  
Stadiu I-IV  
(boala se considera a fi sistemica)"] --> B["TERAPIE DE INDUCTIE  
Studiu clinic sau Vezi Regimuri recomandate (BLAST-A)"]
    B --> C["RASPUNS INITIAL  
Raspuns complet (PET negativ) sau Raspuns parcial (PET pozitiv)"]
    C --> D["RECADERE  
Incercarea reinductiei cu chimioterapie combinata sau HSCT allogenic sau Studiu clinic"]
    C --> E["Observatie sau Studiu clinic"]
    E --> F["Recadere"]
    E --> G["Biopsie de confirmare a bolii"]
    G --> H["Biopsie negativa"]
    H --> I["Studiu clinic sau HSCT allogenic Considera RT"]
    G --> J["Biopsie pozitiva"]
    J --> K["Studiu clinic sau HSCT allogenic Considera RT"]
    
```

EVALUARE CLINICA

TERAPIE DE INDUCTIE

RASPUNS INITIAL

RECADERE

**Profilaxia sdr. de liza tumorala este obligatorie.
(Vezi NHODG-B)**

Stadiu I-IV (boala se considera a fi sistemica)

Studiu clinic sau Vezi Regimuri recomandate (BLAST-A)

Raspuns complet (PET negativ) sau Raspuns parcial (PET pozitiv)

Observatie sau Studiu clinic

Recadere

Incercarea reinductiei cu chimioterapie combinata sau HSCT allogenic sau Studiu clinic

Biopsie negativa

Biopsie de confirmare a bolii

Biopsie pozitiva

Studiu clinic sau HSCT allogenic Considera RT

^fLa pacientii cu risc scazut, se poate lua in considerare terapia in doza mare cu auto- sau allogrefa de celule stem.

Vezi Criteriile de raspuns pt. limfoame (NHODG-C).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom limfoblastic

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE^a (in ordine alfabetica)

BFM (Berlin–Frankfurt–Munster)

- **Regim BFM Standard:**

- Faza de Inductie:
 - ◊ Vincristina, daunomycin, prednison, L-asparaginaza, cytarabina (IT) si metotrexat (IT).
- Faza de Consolidare (5 saptamani):
 - ◊ Prednison, ciclofosfamida, mercaptopurina, vincristina, cytarabina, metotrexat IT si RT.
- Faza de Intretinere Intermediara (8 saptamani):
 - ◊ Mercaptopurina si metotrexat (PO)
- Intensificare intarziata (7 saptamani):
 - ◊ Faza de Reinductie (4 saptamani):
 - Dexametazona, vincristina si doxorubicin.
 - ◊ Faza de Reconsolidare (3 saptamani):
 - L-asparaginaza, vincristina, ciclofosfamida, tioguanina, cytarabina si metotrexat IT.
- Intretinere pe termen lung (12 saptamani):
 - ◊ Vincristina, prednison, mercaptopurina, metotrexat (PO si IT).

- **Regim BFM Augmentat:**

- Inductia I:
 - ◊ Prednison, vincristina, daunorubicin, L-asparaginaza, metotrexat (IT).
- Inductia II:
 - ◊ Ciclofosfamida, cytarabina, 6-mercaptopurina, metotrexat (IT)
- Consolidarea I:
 - ◊ Cytarabina, mitoxantrone, metotrexat, asparaginaza, 6-mercaptopurina
- Reinductia I
 - ◊ Prednisolon, vincristina, doxorubicin
 - ◊ Tripla profilaxie: metotrexat, cytarabina, dexametazona
- Reinductia II
 - ◊ Ciclofosfamida, cytarabina, 6-tioguanina
 - ◊ Tripla profilaxie: metotrexat, cytarabina, dexametazona
- Consolidarea II
 - ◊ Etoposid, cytarabina
 - ◊ Ciclofosfamida, cytarabina

Regimurile terapeutice sugerate se continua la pagina BLAST-A 2 din 3

^aVezi referintele pt. regimuri [BLAST-A 3 din 3](#).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom limfoblastic

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE^a (in ordine alfabetica)

• Regim CALGB ALL

- Terapia de inductie (4 saptamani):
 - ◊ Ciclofosfamida, daunorubicin, vincristina, prednison si L-asparaginaza.
 - ◊ La pacientii in varsta de 60 ani sau mai mult: dozele de ciclofosfamida, daunorubicin si prednison sunt modificate (pt. detalii vezi referintele).
- Intensificare precoce (4 saptamani):
 - ◊ Metotrexat intratecal, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, cytarabina, vincristina si L-asparaginaza.
- Profilxie SNC si intretinere intermediara:
 - ◊ Iradiere craniana in cazuri selectionate, metotrexat intratecal, 6-mercaptopurina si metotrexat (PO).
- Intensificare tarzie (8 saptamani):
 - ◊ Doxorubicin, vincristina, dexametazona, ciclofosfamida, 6-tioguanina si cytarabina.
- Intretinere de lunga durata (pana la 24 de luni de la diagnostic):
 - ◊ Vincristina, prednison, metotrexat (PO) si 6-mercaptopurina.

• HyperCVAD^b (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, dexametazona) alternativ cu metotrexat + cytarabina, inclusiv metotrexat intratecal

- Terapie de intretinere
 - ◊ 6-mercaptopurina, metotrexat, vincristina si prednison (POMP)
- In cazurile de limfom limfoblastic CD20 pozitiv ($\geq 20\%$), trebuie avuta in vedere adaugarea de rituximab.
- In cazurile de limfom limfoblastic cu cromozom Philadelphia prezent, tratamentul cu imatinib trebuie incorporat in regim.

• Regim LMB-86

- Terapie citoreductionala
 - ◊ COP (ciclofosfamida, vincristina si prednison)
- Inductie
 - ◊ COPADM (ciclofosfamida, vincristina, prednison, doxorubicin si metotrexat in doza mare)
- Consolidare
 - ◊ CYVE (cytarabina si etoposid; regimul include cytarabina in doza mare)

• Chimioterapie de intretinere

- Se recomanda pana la 2 ani de intretinere conform protocolului de tratament ales.

^aVezi referintele pt. regimuri [BLAST-A 3 din 3](#).

^bPt. limfomul T limfoblastic cu localizare mediastinala primitiva, masele reziduale se iradiaza.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom limfoblastic

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE Referinte

BFM (Berlin–Frankfurt–Munster)

BFM Standard

Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood 2008;112:1646-1654.

BFM Augmentat

Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;99:4379-4385.

Regim CALGB ALL

Larson R, Dodge R, Burns C, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. Blood 1995;85:2025-2037.

HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona alternativ cu metotrexat in doza mare -cytarabina) urmat de intretinere cu POMP (mercaptopurina, metotrexat, vincristina si prednison).

Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2000;18:547-561.

Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. Blood 2004;104:1624-1630.

Regim LMB-86

Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood 1995;85:664-674.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfoame B asociate cu SIDA

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral, cel putin o sectiune la parafina. Se va repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Doar aspiratia cu ac fin sau biopsia cu ac nu sunt, in general, adevcate pt. diagnosticul initial al limfoamelor. In anumite cazuri, cand un ggl. nu este usor accesibil pt. biopsie excizionala sau incizionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, in asociere cu tehnici auxiliare, de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie in flux, PCR pt. detectia rearanjarilor genelor IgH si TCR si FISH pt. principalele translocatii) pot fi suficiente pt. diagnostic.
- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului^a
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD45 (LCA), CD20, CD3, CD10, BCL2, BCL6, Ki-67, CD138, kappa/lambda, HHV8 sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, TdT, CD14, CD20
- virus Epstein-Barr (EBER-ISH)

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Studii imunohistochimice aditionale pt. stabilirea subtipului de limfom
 - DLBCL, Burkitt, Plasmablastic, Primitiv al seroaselor: CD10, BCL2, Ki-67, BCL6, CD138
- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjarile genei receptorului Ig; rearanjarile genelor BCL2, BCL6, MYC
- Citogenetica sau FISH: BCL2; BCL6; MYC

PROCEDURI

ESENTIAL

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, si la dimensiunile splinei si ficitului
 - Status de performanta
 - Simptome B
 - Hemograma, formula leucocitara
 - LDH
 - Teste biochimice
 - Acid uric, fosfati
 - CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
 - Examen PET-CT
 - Biopsie osoase ± aspiratie
 - Numar limfocite CD4
 - Punctie lombara
 - Incarcatura virală
 - Teste pt. Hepatita B^b
 - Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
 - Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intenioneaza chimioterapie)
- UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:
- Tranzit baritat/endoscopie
 - CT cervical
 - Radiografii osoase si bone scan
 - Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
 - Beta-2-microglobulina
 - RMN cerebral cu gadolinium sau CT al capului

→ **Vezi Tratament si Urmarire (AIDS-2) si (AIDS-3)**

^aVezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si celula T/NK (NHODG-A)

^bTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfoame B asociate cu SIDA

TRATAMENT SI URMARIRE

Antiretroviralele se pot administra în siguranta concomitent cu chimioterapia, cu toate acestea unele protocoale recomandă intreruperea lor. Pt. orice modificare în tratamentul antiviral trebuie consultat un specialist în boli infecțioase.

Limfom Burkitt

- Regimuri sugerate:^d
 - CODOX-M/IVAC: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, metotrexat în doza mare alternativ cu ifosfamida, etoposid, cytarabina în doza mare ± rituximab^e
 - Doza-ajustată de EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin) ± rituximab^e (+ rituximab la cei cu prezentare favorabilă)
 - CDE (ciclofosfamida, doxorubicin, etoposid) ± rituximab^e (+ rituximab la cei cu prezentare favorabilă)
 - Consideră CHOP cu metotrexat în doza mare ± rituximab^e (+ rituximab la cei cu prezentare favorabilă) Evita administrarea de metotrexat în doza > 3 g/m²
- GCSF la toți pacienții

- Limfom asociat cu boala Castleman
- Limfom B cu celula mare difuz
- Limfom primitiv al seroaselor^c

- Regimuri sugerate:^d
 - Doza-ajustată de EPOCH
 - CDE
 - CHOP
 - CDOP (ciclofosfamida, doxorubicina liposomală, vincristina, prednison)
- GCSF la toți pacienții
- Terapie intratecală (IT)^f
- Dacă CD20+, adaugă rituximab^e la chimioterapie

Pt. DLBCL în recadere,
vezi BCEL-6

Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală (NHODG-D)

^cCele mai multe cazuri sunt CD20 negative și nu este indicată adăugarea de rituximab.

^dVezi referințele pt. regimuri AIDS-A

^ePacienții aflați în tratament cu antivirale și cu nr. CD4 persistent scăzut, <100, au prognostic prost și un risc mai mare de infectii asociat cu adăugarea de rituximab.

Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. Blood 2005;105:1891-1897. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2010;115:3008-3016. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood 2005;106:1538-1543.

^fSe poate indica administrarea profilactică de metotrexat IT la toți pacienții. Unele ghiduri recomandă, la pacienții cu limfom DLBCL asociat cu HIV, metotrexat IT în anumite situații (limfom cu celula mare localizat în sinusurile paranasale, testicular, epidural, maduva osoasă, limfom HIV+ sau ≥ 2 zone extraganglionare afectate).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfoame B asociate cu SIDA

TRATAMENT SI URMARIRE

Antiretroviralele se pot administra in siguranta concomitent cu chimioterapia, cu toate acestea unele protocoale recomanda intreruperea lor. Pt. orice modificare in tratamentul antiviral trebuie consultat un specialist in boli infectioase.

Limfom plasmablastic^g



- Regimuri sugerate: ^d
 - CODOX-M/IVAC
 - Doza-ajustata de EPOCH
 - HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin si dexametazona alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina)
- CHOP standard nu este adevarat.

Limfom cu localizare primitiva in SNC



- Considera metotrexat in doza mare
- Considera RT in monoterapie
- La pacientii selectionati, cu status de performanta bun (HAART), [vezi Ghidurile terapeutice pt. Limfom cu localizare primitiva in SNC](#)
- Best Supportive Care ([Vezi ghidurile pt. Terapia suportiva](#))

[Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală \(NHODG-D\)](#)

^dVezi referintele pt. regimuri [AIDS-A](#)

^gStrategia se poate aplica si in cazul limfoamelor plasmablastice HIV negative.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfoame B asociate cu SIDA

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, metotrexat in doza mare alternativ cu ifosfamida, etoposid, cytarabina in doza mare)

Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205

Doza- ajustata EPOCH (etoposid, prednison, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicin)

Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003;101:4653-4659.

CDE (ciclofosfamida, doxorubicin si etoposid)

Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's Lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol* 2004;22:1491-1500.

CDE + rituximab

Spina M, Jaeger U, Sparano JA, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105:1891-1897.

Spina M, Simonelli C, Vaccher E, et al. Long-term follow-up of rituximab and infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide (CDE) in combination with HAART in HIV related Non-Hodgkin's Lymphomas (NHL). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112:1467.

CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison)

Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's Lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-2178.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B primitiv cutanat ^a

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral efectuata de catre un anatomopatolog cu expertiza in diagnosticul limfoamelor B cutanate. Se repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Biopsie cutanata adekvata (cu ac, incizionala, excizionala).
- Imunofenotipare adekvata pt. stabilirea diagnosticului ^{b,c}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, Ki-67, kappa/lambda, IRF4/MUM1

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Studii imunohistochimice aditionale pt. stabilirea subtipului de limfom
 - Panel la parafina: cyclina D1
 - Evaluarea expresiei IgM si IgD de suprafata (pt. a distinge, mai departe, DLBCL de tip Leg de limfomul centrului folicular)
- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjările genei receptorului antigenic si ale genei IgH prin PCR
- Citogenetica sau FISH: t(14;18)

NOTE: Fenotipul centrului germinal (folicular) si celulele mari observate intr-o leziune cutanata, NU corespund cu DLBCL, dar pot fi consistente pt. limfom al centrului germinal/folicular PC.

^aPt. non-cutanat, [vezi Limfom MALT Nongastric \(NGMLT-1\)](#).

^b[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor cu celula B matura si celula T/NK \(NHODG-A\)](#)

^cImunofenotip tipic: PC-DLBCL: CD20+ Bcl2+ CD10- Bcl6+/- IRF4/MUM1+/- ;
PCFCL: CD20+ Bcl2- CD10-/+ Bcl6+ IRF4/MUM1- ;
PCMZL: CD20+ Bcl2+/- CD10- Bcl6- IRF4/MUM1+/- kappa+ sau lambda+ citoplasmatic in procent de aprox.40%.

PROCEDURI

ESENTIAL: ^d

- Examen clinic si istoric complete - incluzand examenul intregului tegument
- Hemograma, formula leucocitara, teste biochimice
- LDH
- Testare pt. hepatita B^e, daca se indica rituximab
- CT torace/abdomen/pelvis
- Biopsie osoasa pt. PC-DLBCL, tip Leg
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intentioneaza chimioterapie)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Examen PET-CT
- Biopsie osoasa medulara
 - Considera pt. PCFCL
 - Optionala pt. PCMZL
- Citometrie in flux din sangele periferic, daca HG evidenteaza limfocitoza
- EFPS/cantitatea de imunoglobuline pt. PCMZL

PC-DLBCL, tip Leg: Limfom B cu celula mare difuz primitiv cutanat, de tip Leg

PCMZL: Limfom B al zonei marginale primitiv cutanat

PCFCL: Limfom B al centrului folicular primitiv cutanat

[Vezi Terapia initiala pt. Limfom B al zonei marginale primitiv cutanat \(CUTB-2\)](#)

[Vezi Terapia initiala pt. pt. Limfom B al centrului folicular primitiv cutanat \(CUTB-2\)](#)

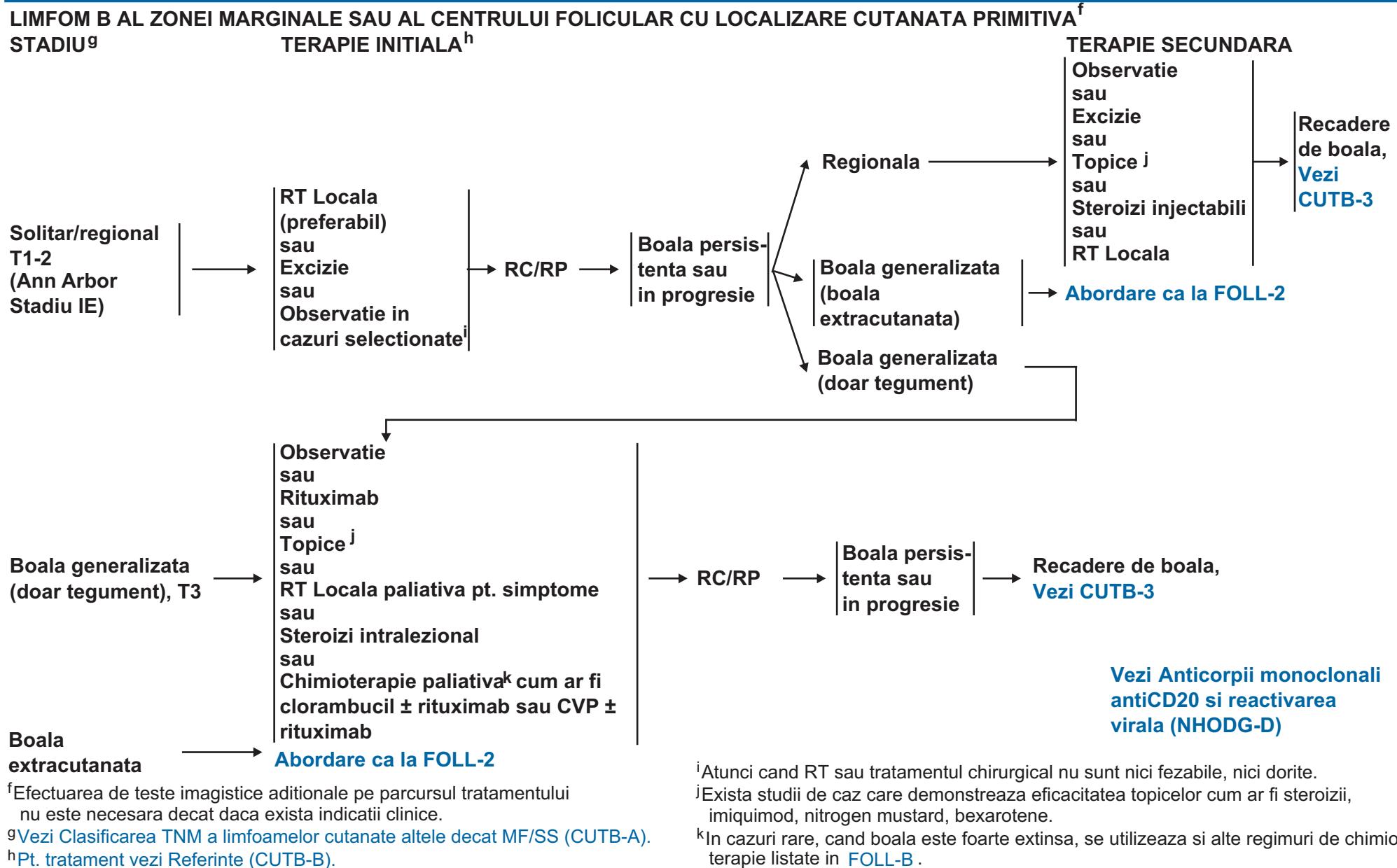
[Vezi Terapia initiala pt. Limfom B cu celula mare difuz primitiv cutanat, tip Leg \(CUTB-4\)](#)

^dExclude hiperplazia limfoida cutanata indusa de medicamente.

^eTestarea pt. hepatita B este indicata datorita riscului de reactivare in urma imuno- si chimioterapiei. Testele includ AgHBs si AcHBc in cazul pacientilor fara factori de risc. Pt. pacientii cu factori de risc sau cu istoric de hepatita B, se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se determina incarcatura virală si se consulta un specialist gastroenterolog.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B primitiv cutanat



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B primitiv cutanat

LIMFOM B AL ZONEI MARGINALE SAU AL CENTRULUI FOLICULAR CU LOCALIZARE CUTANATA PRIMITIVA^f

RECADERE DE BOALA STADIU^g

Solitar/regional, T1-2
(Ann Arbor Stadiu IE)

Recadere disease

Boala generalizata (doar tegument), T3

Boala extracutanata

TRATAMENT ADITIONAL^h

Observatie sau Excizie sau Topice^j sau Steroizi intralezional sau RT Locala

Observatie sau Rituximab sau Topice^j sau RT Locala paliativa pt. simptome sau Steroizi intralezional sau Chimioterapie paliativa^k cum ar fi clorambucil ± rituximab sau CVP ± rituximab

RC/RP
Refractar^l

Boala persistenta sau in progresie

Regional

Boala generalizata (boala extracutanata)
Boala generalizata (doar tegument)

Abordare ca la FOLL-2

RC/RP
Refractar^l

Boala persistenta sau in progresie

Vezi Anticorpii monoclonali antiCD20 si reactivarea virală (NHODG-D)

Abordare ca la FOLL-2

^fEfectuarea de teste imagistice aditionale pe parcursul tratamentului nu este necesara decat daca exista indicatii clinice.

^gVezi Clasificarea TNM a limfoamelor cutanate altele decat MF/SS (CUTB-A).

^hPt. tratament vezi Referinte (CUTB-B).

^jExista studii de caz care demonstreaza eficacitatea topicelor cum ar fi steroizii, imiquimod, nitrogen mustard, bexarotene.

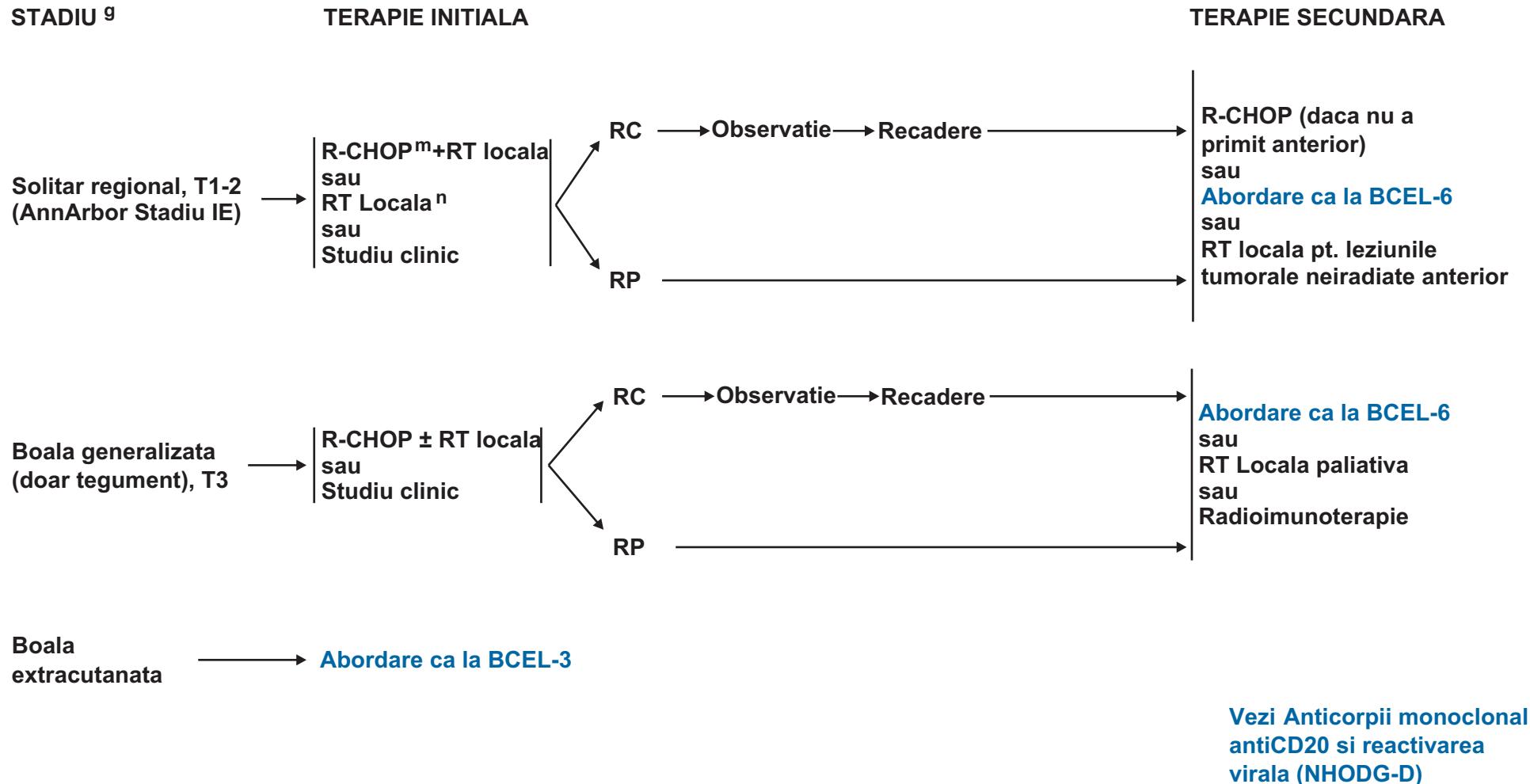
^kIn cazuri rare, cand boala este foarte extinsa, se utilizeaza si alte regimuri de chimioterapie listate in FOLL-B.

^lRefractaritate la toate tratamentele anterioare.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B primitiv cutanat

LIMFOM B CU CELULA MARE DIFUZ CU LOCALIZARE CUTANATA PRIMITIVA, DE TIP LEG



^gVezi Clasificarea TNM a limfoamelor cutanate altele decat MF/SS (CUTB-A).

^mPt. regimuri alternative, vezi BCEL-C.

ⁿLa pacientii care nu pot tolera chimioterapia.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B primitiv cutanat

CLASIFICAREA TNM A LIMFOAMELOR CUTANATE ALTELE DECAT MF/SS^{a,b}

T	
T1	Leziune cutanata solitara T1a: o leziune solitara < 5 cm in diametru T1b: o leziune solitara > 5 cm diametru
T2	Afectare regionala cutanata: leziuni multiple limitate la o 1 regiune a corpului sau 2 regiuni contigue ^b T2a: toate leziunile de boala sunt cuprinse intr-o arie circulara < 15 cm in diametru T2b: toate leziunile de boala sunt cuprinse intr-o arie circulara cu diametru > 15 cm si < 30 cm T2c: toate leziunile de boala sunt cuprinse intr-o arie circulara > 30 cm in diametru
T3	Afectare generalizata cutanata T3a: multiple leziuni afectand 2 regiuni noncontigue ale corpului ^b T3b: multiple leziuni afectand ≥3 regiuni ale corpului ^b
N	
N0	Ganglioni limfatici fara afectare clinica sau patologica
N1	Afectare a unei zone ganglionare periferice^c ce dreneaza aria cu afectare cutanata curenta sau anteroiora
N2	Afectare a 2 sau mai multe zone ganglionare periferice^c sau a oricarei zone ganglionare care nu dreneaza o arie cu afectare cutanata curenta sau anteroiora.
N3	Afectarea ganglionilor limfatici centrali
M	
M0	Nu exista evidenta de boala extracutanata non-ganglionara.
M1	Boala extracutanata non-ganglionara

^aKimYH, Willemze R, Pimpinelli N, et al, for the ISCL and the EORTC.TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Blood 2007;110:479-484. ©the American Society of Hematology.

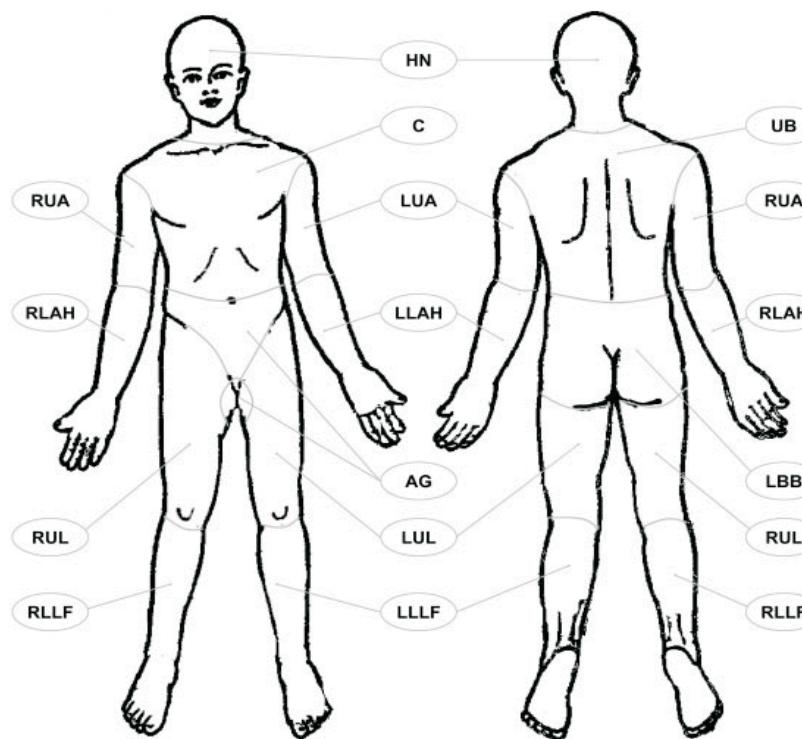
^bPt. definitia regiunilor corpului, vezi [Regiunile corpului pt. definirea stadiului T \(afectare cutanata\) \(CUTB-A 2 din 2\)](#)

^cDefinitia zonelor limfaticice ganglionare este aceeasi cu cea din sistemul Ann Arbor: Grupe periferice: antecubitali, cervicali, supraclaviculari, axilari, inghino-femurali si poplitei. Grupe centrale: mediastinali, din hilul pulmonar, paraortici, iliaci.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Linfom B primitiv cutanat

REGIUNILE CORPULUI PT. DEFINIREA STADIULUI T (AFECTARE CUTANATA) a,b,c



HN	Head & Neck
C	Chest
LUA	Left Upper Arm
LLAH	Left Lower Arm & Hand
AG	Abdominal & Genital
LUL	Left Upper Leg
LLL	Left Lower Leg & Feet
RUA	Right Upper Arm
RLAH	Right Lower Arm & Hand
RUL	Right Upper Leg
RLLF	Right Lower Leg & Feet
UB	Upper Back
LBB	Lower Back & Buttock

^aKim YH, Willemze R, Pimpinelli N, et al, for the ISCL and the EORTC. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) Blood 2007;110:479-484.

^bExtremitatile stanga si dreapta sunt evaluate ca regiuni separate. Definirea acestor regiuni se bazeaza pe pattern-ul de drenaj limfatic regional.

^cDefinitia regiunilor corpului: Cap si gat: limita inferioara - marginea superioara a claviculelor, apofiza spinoasa T1. Torace: limita superioara - marginea superioara a claviculelor; limita inferioara - marginea inferioara a grilajului costal; limite laterale - liniile axilare mijlocii, art. glenohumerale (inclusiv axile). Abdomen/genital: limita superioara - marginea inferioara a grilajului costal; limita inferioara - plicile inghinale, perineul anterior; limite laterale - liniile axilare mijlocii. Torace posterior: limita superioara - apofiza spinoasa T1; limita inferioara - marginea inferioara a grilajului costal; limite laterale - liniile axilare mijlocii. Dosal inferior/fesier: limita superioara - marginea inferioara a grilajului costal; limita inferioara - pliurile fesiere inferioare, perineu anterior (inclusiv perineul); limite laterale - liniile axilare mijlocii. Fiecare brat: limita superioara - art. glenohumerale (exclusiv axile); limita inferioara - art. cotului. Fiecare antebrat/mană: limita superioara - art. cotului. Fiecare coapsă: limita superioara - pliuri inghinale, pliuri fesiere inferioare; limita inferioara - art. rotuliene, fosete popliteale. Fiecare gamba/picior: limita superioara - art. rotuliene, fosete popliteale.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom B primitiv cutanat

REFERINTE TRATAMENT

Rituximab

Morales AV, Advani R, Horwitz SM, et al. Indolent primary cutaneous B-cell lymphoma: experience using systemic rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:953-957.
Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO, et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. *Cancer* 2000;89:1835-1844.
Valencak J, Weihsengruber F, Rappersberger K, et al. Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: Response and follow-up in 16 patients. *Ann Oncol* 2009;20:326-330.
Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-1609.
Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, Schmid MH, Burg G. Intralesional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000;136:374-378.

Topice

Corticosteroizi - topic/intralezional

Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J Clin Oncol* 1999;17:2471-2478.

Nitrogen mustard

Bachmeyer C, Orlandini V, Aractingi S. Topical mechlorethamine and clobetasol in multifocal primary cutaneous marginal zone-B cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 2006;154:1207-1209.

Bexarotene

Trent JT, Romanelli P, Kerdel FA. Topical Targretin and Intralesional Interferon Alfa for Cutaneous Lymphoma of the Scalp. *Arch Dermatol* 2002;138:1421-1423.

Imiquimod

Coors EA, Schuler G, Von Den Driesch P. Topical imiquimod as treatment for different kinds of cutaneous lymphoma. *Eur J Dermatol* 2006;16:391-393.
Stavrakoglou A, Brown VL, Coutts I. Successful treatment of primary cutaneous follicle centre lymphoma with topical 5% imiquimod. *Br J Dermatol* 2007;157:620-622.

Chimioterapie

Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: Clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139-1145.
Bekkenk MW, Vermeer MH, Geerts ML, et al. Treatment of multifocal primary cutaneous B-cell lymphoma: a clinical follow-up study of 29 patients. *J Clin Oncol* 1999;17:2471-2478.
Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-1609.
Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol* 2007;143:1144-1150.
Brice P, Cazals D, Mounier N, et al. Primary cutaneous large-cell lymphoma: analysis of 49 patients included in the LNH87 prospective trial of polychemotherapy for high-grade lymphomas. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leukemia* 1998;12:213-219.
Rijlaarsdam JU, Toonstra J, Meijer OW, Noordijk EM, Willemze R. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas of follicle center cell origin: A clinical follow-up study of 55 patients treated with radiotherapy or polychemotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14:549-555.
Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. *Arch Dermatol* 1996;132:1304-1308.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor reprezentative din blocul tumoral efectuata de catre un hematopatolog cu expertiza in diagnosticul PTCL. Se repeta biopsia daca materialul este nondiagnostic.
- Aspiratia cu ac fin nu este suficiente pt. diagnosticul initial al limfomului cu celula T periferic.
- Imunofenotipare adevarata pt. stabilirea diagnosticului:^{a,b}
 - Panel imunohistochimic recomandat pt. sectiunile la parafina: CD20, CD3, CD10, BCL6, Ki-67, CD5, CD30, CD2, CD4, CD8, CD7, CD56, CD57, CD21, CD23, EBV EBER, ALK sau
 - Analiza markerilor celulari de suprafata prin citometrie in flux: kappa/lambda, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, CD20, CD30, CD4, CD8, CD7, CD2

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Analiza genetica moleculara pt. detectia: rearanjările genei receptorului pt. antigen; t(2;5) si variante
- Studii imunohistochimice aditionale pt. stabilirea subtipului de limfom: β F1, CD279
- Citogenetica sau FISH
- CXCL-13, PD-1

SUBTIPURI

Include subtipurile:

- Limfom T periferic (PTCL), NOS
- Limfom T angioimmunoblastic (AITL)^c
- Limfom cu celula mare anaplasic (ALCL), ALK pozitiv
- Limfom cu celula mare anaplasic (ALCL), ALK negativ
- Limfom T asociat cu enteropatia (EATL)

Subtipuri care NU sunt incluse:

- ALCL cu localizare cutanata primativa
- Alte tipuri de limfoame T

Limfom T/NK extraganglionar, tipul nazal ([Vezi NKTL-1](#))

[Vezi Proceduri
\(TCEL-2\)](#)

^aDiagnosticul molecular cu detectia rearanjarilor genei receptorului celulei T (TCR) se efectueaza, in cele mai multe cazuri, pt. confirmarea clonalitatii; numai rearanjările TCR nu sunt suficiente pt. stabilirea diagnosticului.

^b[Vezi Utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul limfoamelor cu celula B matura si celula T/NK \(NHODG-A\)](#)

^cOcazional, AITL poate aparea concomitent cu DLBCL. Imunohistochimia si EBV trebuie efectuate.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic

PROCEDURI

ESENTIAL:^d

- Examen clinic: atentie la zonele ganglionare, inclusiv inelul Waldeyer, la dimensiunile splinei si ficiatului, la rash-ul cutanat si nazofaringe
- Status de performanta
- Simptome B
- Hemograma, formula leucocitara
- Biopsie osoasa medulara
- LDH
- Teste biochimice
- Acid uric
- CT torace/abdomen/pelvis cu substanta de contrast
- Calcularea Indicelui International de Prognostic^e(IPI)
- Echocardiografie daca se indica regim chimioterapic avand la baza antraciclina/antracendiona
- Test de sarcina in cazul femeilor de varsta fertila (daca se intioneeaza chimioterapie)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Examen PET-CT
- CT cervical
- Examen CT al capului sau RMN
- Biopsie cutanata
- Discutie privind fertilitatea si conservarea spermei
- HIV, HTLV-1

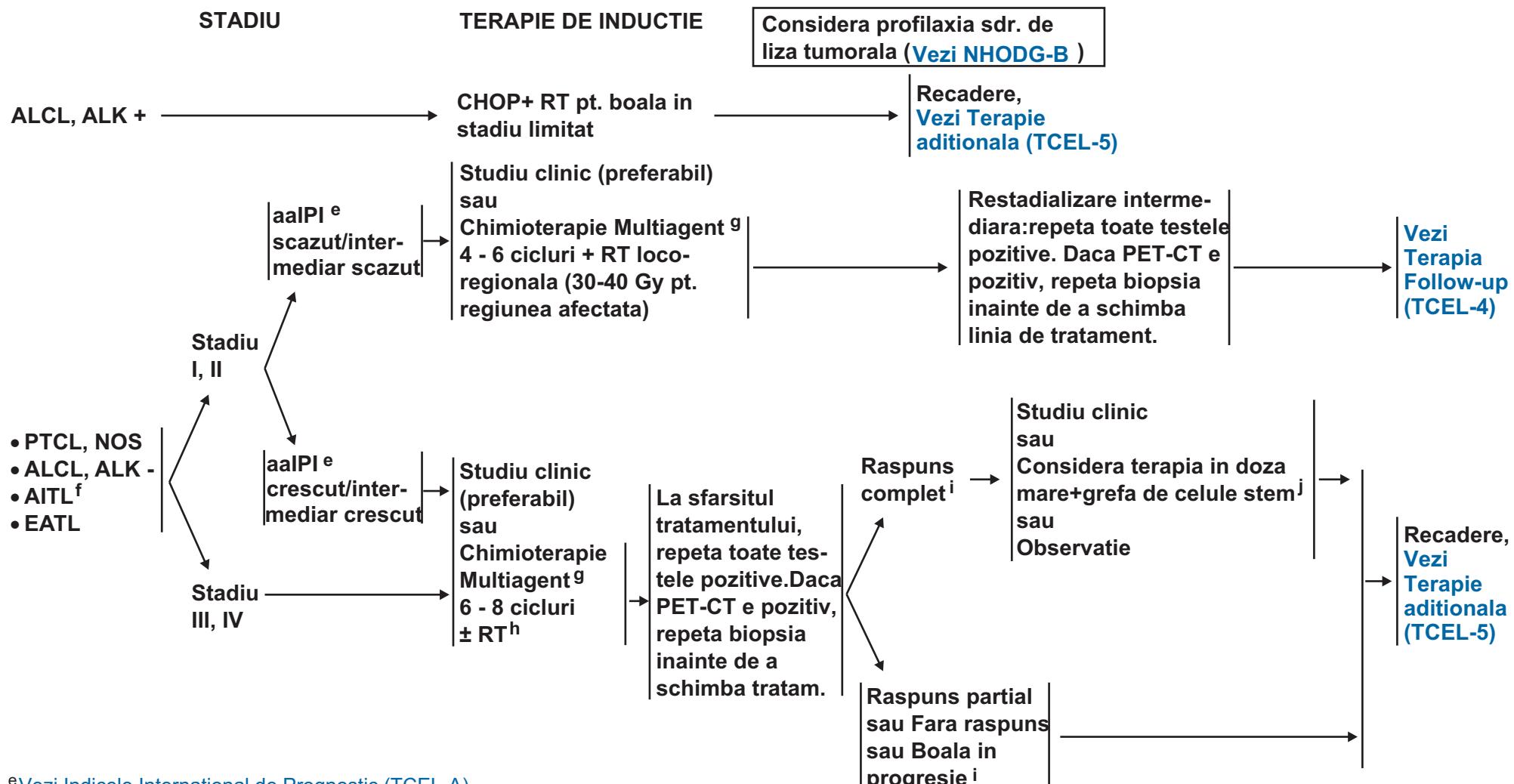
→ [Vezi Terapia de inductie \(TCEL-3\)](#)

^dRolul profilaxiei intratecale in PTCL este departe de a fi cunoscut..

^e[Vezi Indicele International de Prognostic \(TCEL-A\).](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic



^e[Vezi Indicele International de Prognostic \(TCEL-A\)](#).

^fLa pacientii selectionati (varstnici, cu comorbiditati), se poate considera includerea intr-un studiu cu corticosteroizi in monoterapie, ca tratament simptomatic.

^g[Vezi regimuri terapeutice recomandate \(TCEL-B\)](#).

^hPacientii cu boala locoregionala primesc RT.

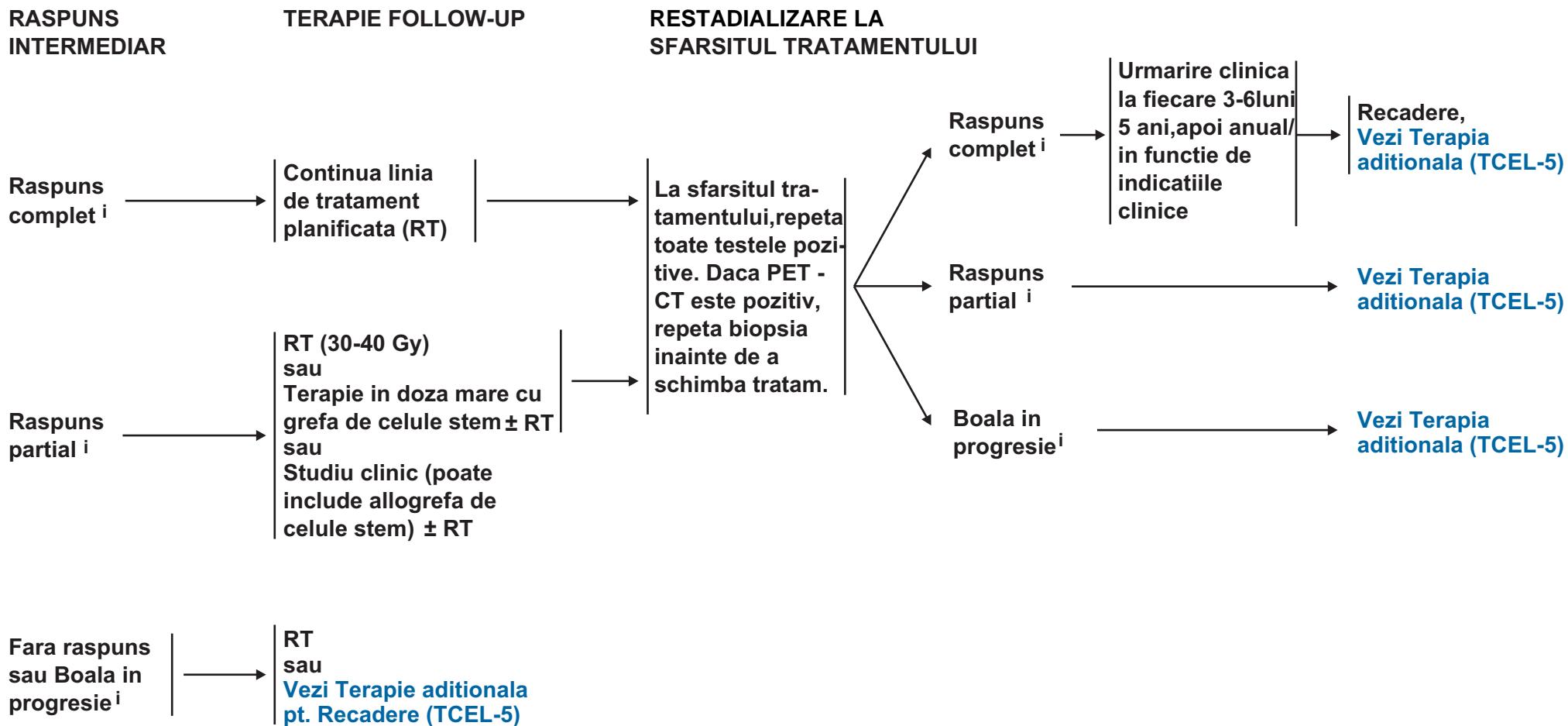
ⁱ[Vezi Criteriile de raspuns in limfoame \(NHODG-C\)](#).

^jLeziunile localizate pot fi iradiate inainte sau dupa terapia in doza mare.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic

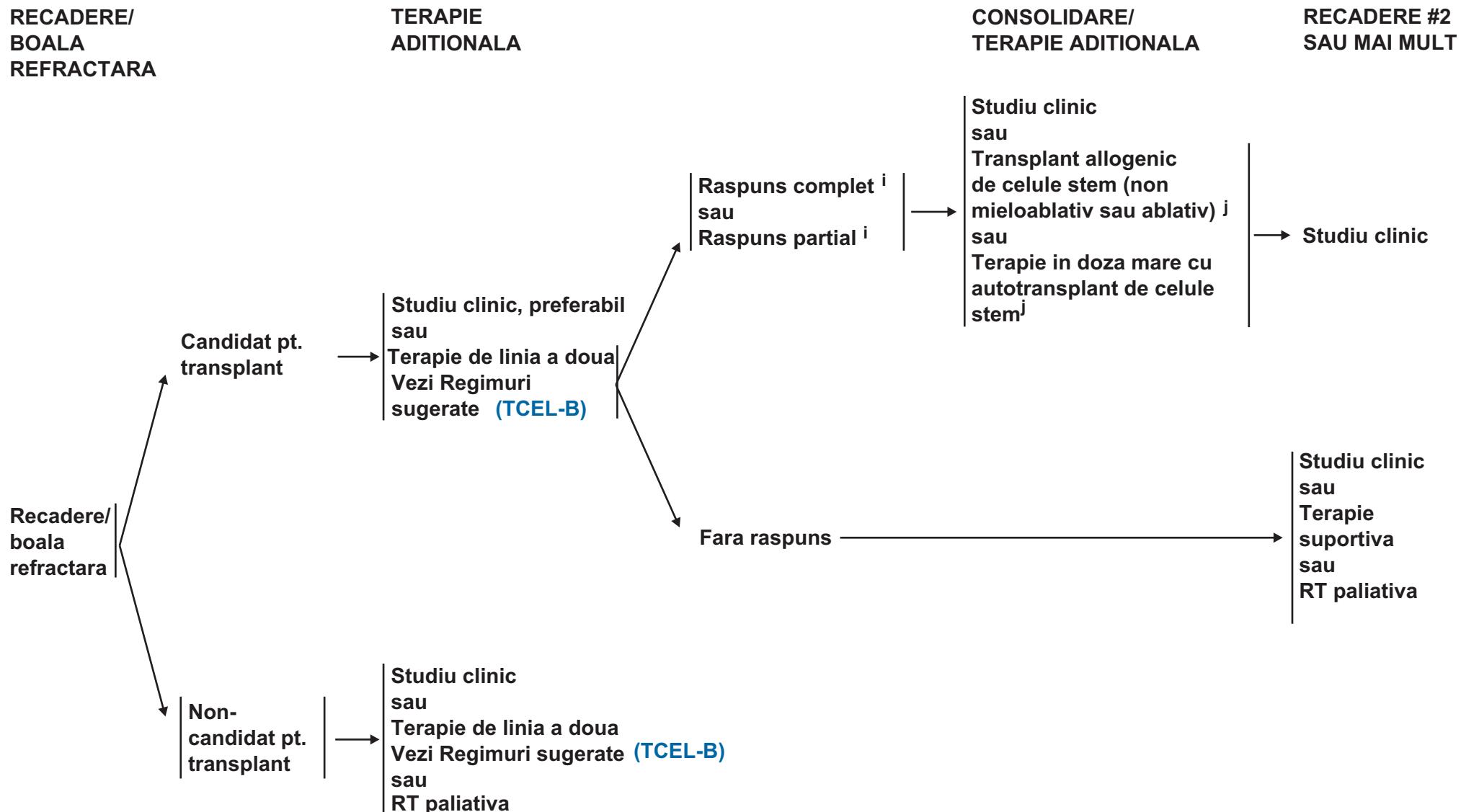
STADIU I/II, RISC SCAZUT/INTERMEDIAR-SCAZUT



ⁱ[Vizi Criteriile de raspuns in limfoame \(NHODG-C\).](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic

INDICELE INTERNATIONAL DE PROGNOSTIC^a

TOTI PACIENTII:

- Varsta > 60 ani
- LDH seric > 1 x normal
- Status de performanta 2-4
- Stadiul III sau IV
- Afectare extraganglionara > 1 zona

INDICELE INTERNATIONAL, TOTI PACIENTII:

- | | |
|-----------------------|---------|
| • Scazut | 0 sau 1 |
| • Intermediar scazut | 2 |
| • Intermediar crescut | 3 |
| • Crescut | 4 sau 5 |

Indicele de Prognostic pt. PTCL-U(PIT)^b

FACTORI DE RISC:

- Varsta > 60 ani
- LDH seric > 1 x normal
- Status de performanta 2-4
- Afectarea maduvei osoase

RISCU PROGNOSTIC:

- | | |
|----------|---------|
| • Grup 1 | 0 |
| • Grup 2 | 1 |
| • Grup 3 | 2 |
| • Grup 4 | 3 sau 4 |

INDICELE INTERNATIONAL DE PROGNOSTIC ADAPTAT LA VARSTA^a

PACIENTI ≤ 60 ANI:

- Stadiul III sau IV
- LDH seric > 1 x normal
- Status de performanta 2-4

INDICELE INTERNATIONAL, PACIENTI ≤ 60 ANI:

- | | |
|-----------------------|---|
| • Scazut | 0 |
| • Scazut/intermediar | 1 |
| • Crescut/intermediar | 2 |
| • Crescut | 3 |

^aAdaptat dupa The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma.

N Engl J Med 329:987-994, 1993. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

^bGallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): A new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. Blood 2004;103:2474-2479.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic

REGIMURI TERAPEUTICE SUGERATE^a (in ordine alfabetica)

Terapie de prima linie:^b

- Preferabil studiu clinic
- CHOP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, prednison) adevarat pt. ALCL, ALK+.
- Alte regimuri care pot fi utilizate:
 - CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicin, vincristina, etoposid si prednison)
 - CHOP la fiecare 2 sau 3 sapt.
 - CHOP urmat de ICE (ifosfamida, carboplatin, etoposid)
 - CHOP urmat de IVE (ifosfamida, etoposid si epirubicin) alternativ cu metotrexat in doza medie [Regim New Castle]
 - HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicin, si dexametazona) alternativ cu metotrexat in doza mare si cytarabina

Consolidare de prima linie

- La toti pacientii, exceptand cei cu risc scazut (aaPI), considera consolidarea cu terapie in doza mare + transplant de celule stem (ALCL, ALK + este un subtip de limfom cu prognostic bun si nu este necesara consolidarea cu transplant daca se obtine remisiune)

Terapie de linia a doua (candidat pt. transplant):

- Preferabil studiu clinic
- DHAP (dexametazona, cisplatin, cytarabina)
- ESHAP (etoposid, metilprednisolon, cytarabina, cisplatin)
- GDP (gemcitabina, dexametazona, cisplatin)
- GemOx (gemcitabina, oxaliplatin)
- ICE (ifosfamida, carboplatin, etoposid)
- MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrone, etoposid)
- Pralatrexate^c

Terapie de linia a doua (non-candidat pt. transplant):

- Preferabil studiu clinic
- Alemtuzumab^d
- Bortezomib^d
- Ciclosporina doar pt. AITL^e
- Denileukin diftitox
- Gemcitabina
- Pralatrexate^c
- Terapie de iradiere

^aVezi Referintele pt. regimuri [TCEL-B 2 din 2](#).

^bTratamentul standard de inductie pt. PTCL ramane nedefinit, exceptie facand ALCL,ALK + pt. care CHOP este tratamentul standard.
Pentru toate celelalte subtipuri, studiile clinice sunt preferabile.

^cIn AITL, pralatrexate are activitate limitata.

^dEficienta a fost demonstrata in cadrul unor studii clinice cu putini pacienti si este nevoie de confirmare in studii clinice suplimentare.

^eCu urmarirea atenta a functiei renale.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom T periferic

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Tratament de prima linie

CHOP

Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. Ann Oncol 2004;15:1467-1475.

CHOP sau CHOP-14 cu sau fara etoposide

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104:626-33.

Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004;104(3):634-41.

CHOP urmat de ICE

Horwitz S, Moskowitz C, Kewalramani T, et al. Second-line therapy with ICE followed by high dose therapy and autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: Minimal benefit when analyzed by intent to treat. ASH Annual Meeting Abstracts. 2005;106:2679.

CHOP urmat de IVE

Sieniawski M, Lennard J, Millar C, et al. Aggressive primary chemotherapy plus autologous stem cell transplantation improves outcome for peripheral T cell lymphomas compared with CHOP-like regimens. ASH Annual Meeting Abstracts. 2009;114:1660.

HyperCVAD alternand cu methotrexate si cytarabine in doze mari

Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2005;103:2091-2098.

Pozadzides JV et al. Prognosis and treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. 2010 ASCO Annual Meeting Abstract 8051.

Tratament de linia a doua (candidati pentru transplant)

DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 1988;71:117-122.

Mey JJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Invest 2006;24:593-600.

ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin)

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12:1169-1176.

GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin)

Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG). Cancer 2004;101:1835-1842.

GemOX (gemcitabine, oxaliplatin)

Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol 2008;80:127-132.

ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)

Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003;14[suppl 1]:i5-10.

Tratament de linia a doua (non-candidati pentru transplant)

Alemtuzumab

Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. Blood 2004;103:2920-2924.

Cyclosporine pentru AILT

Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. Leuk Lymphoma 2007;48:521-525.

Denileukin diftitox

Talpur R, Apisarathanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). Leuk Lymphoma 2002;43:121-126.

Dang NH, Pro B, Hagemeyer FB, et al. Phase II trial of denileukin diftitox for relapsed/refractory T-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 2007;136:439-447.

Gemcitabine

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine Treatment in Pretreated Cutaneous T-Cell Lymphoma: Experience in 44 Patients. J Clin Oncol 2000;18:2603-2606.

Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. Ann Oncol 1998;9:1351-1353.

Pralatrexate

O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). ASCO Meeting Abstracts. 2009: 8561.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Biopsie cutanata din leziuni
- Ex dermatopatologic al preparatelor histologice

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Studiu imunohistchimic al biopsiei cutanate^{a,b}(CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD26, CD56, TIA1, granzyme B, β F1)
- Studii moleculare pe biopsia cutanata pt rearanjarea genelor pt receptorul T (TCR) pentru probarea clonalitatii,^a prin PCR^c
- Analiza sangelui periferic pt celule Sezary (in cazuri in care pielea nu este diagnostica, in special T4) incluzand citometrie de flux si PCR pt rearanjarea genelor TCR
- Biopsia ganglionilor suspecti (in absenta unui diagnostic cert pe piesa cutanata)
- Testarea serologica sau PCR pt ATLL la populatia cu risc

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen clinic complet.
- Examinarea intregii pielii: determinarea % SC(palma plus degete $\approx 1\%$ SC) si a tipului de leziune cutanata (papula/placa, tumora, eritrodermie)
- Palparea regiunilor ganglionare periferice
- Palparea organomegaliei/maselor
- Studii de laborator:^d
- Hemograma cu screening pt celule Sezary
- Citometrie de flux pt cel Sezary (optional pt T1); CD3, CD4, CD7, CD8, CD26 pt a testa cresterea celulelor CD4+ cu cresterea raportului CD4/CD8 sau cu fenotip anormal, incluzand pierderea CD7 sau CD26

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- PBO (nu este necesara pt stadializare, dar utila pt a documenta determinarea viscerală la cei suspectati a avea determinare MO, inclusiv determinare B2 sanguina si la pacienti cu anomalii hematologice inexplicabile)
- Biopsie a ganglionilor suspecti (recomandata pentru a proba clonalitatea in special in NCI LN 2-3) sau a altor extracutanate suspecte
- Rebiopsiere daca se suspecteaza transformarea in LM cu celula mare

^aClinically or histologically non-diagnostic cases. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al., for the International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2005;53:1053-1063.

^b[Vezi utilizarea testelor imunofenotipice si genetice pt diagnosticul diferential al LM cu celula matura B si T/NK \(NHODG-A\)](#).

^cRezultatele rearanjarii genice TCR vor fi interpretate cu prudenta. Rearanjariile clonale TCR pot fi intalnite in conditii non-maligne sau nu pot fi demonstreate in

- Rearanjarea genelor TCR in limfocitele periferice daca se suspecteaza Sindrom Sezary.
- Panel complet de biochimie
- LDH
- Studii imagistice
- CT de gât/torace/abdomen/pelvis cu contrast sau whole body PET-CT ($\geq T2$, MF transformat in LM cu celula mare sau foliculotropic sau cu adenopatii palpabile sau valori de laborator anormale)
- Testv de sarcina la femei de varsta fertila^e

STADIU (MFSS-2)

Stadiul IA

[Vezi tratament de prima linie \(MFSS-4\)](#)

Stadiul IB-IIA

[Vezi tratament de prima linie \(MFSS-5\)](#)

Stadiul IIB

[Vezi tratament de prima linie \(MFSS-6\)](#)

Stadiul III

[Vezi tratament de prima linie \(MFSS-7\)](#)

Stadiul IV

[Vezi tratament de prima linie \(MFSS-8\)](#)

toate cazurile de Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary. Demonstrarea unei clone identice in piele, sange si/sau ganglioni poate fi utila in cazuri selectionate.

^dSindrom Sezary (B2) este definit in MFSS-2

^eMulte terapii cutanate sau sistemice sunt contraindiccate sau cu siguranta incerta in sarcina. Vezi informatii despre fiecare medicament.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

TNMB ^f		Clasificarea si stadializarea TNMB a Mycosis Fungoides si Sindrom Sezary ^g
Piele	T1	Macule limitate, ^h papule si/sau placi ⁱ acoperind < 10 % din suprafata pielii
	T2	Macule, ^h papule si/sau placi ⁱ acoperind ≥ 10 % din suprafata pielii
	T3	Una sau mai multe tumori ^j (≥ 1 cm in diametru)
	T4	Eritem confluat ≥ 80 % din suprafata pielii
Ganglioni	N0	Fara adenopatii periferice; biopsia nu este necesara ^k
	N1	Adenopatii periferice; histopatologie Dutch Gr 1 sau NCI LN 0-2
	N2	Adenopatii periferice; histopatologie Dutch Gr 2 sau NCI LN 3
	N3	Adenopatii periferice; histopatologie Dutch Gr 3-4 sau NCI LN 4
	NX	Adenopatii periferice; fara confirmare histologica
Visceral	M0	Fara afectare viscerală
	M1	Afectare viscerală ^l (necessita confirmare histologica)
Sange	B0	Absenta afectarii semnificative a sangelui: ≤ 5 % din limfocite sunt celule atipice ^m
	B1	Incarcatura tumorala scazuta: > 5 % din limfocite sunt celule atipice, dar nu indeplineste criteriile B2
	B2	Incarcatura tumorala mare: $\geq 1000/\text{mcL}$ celule Sezary ^l

^fOlsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Blood 2007;110:1713-1722.

^gSindromul Sezary (B2) este definit ca rearanjarea clonală a TCR în sânge (clona trebuie să fie aceeași cu clona din piele) și fie 1000/mcL sau creșterea CD4 sau CD3 cu CD4/CD8 de 10 sau mai mult sau creșterea celulelor CD4 cu fenotip abnormal (40% CD4/CD7 sau 30% CD4/CD26).

^hMacula =Orice leziune cutanată fără reliefare sau induratie semnificativă. Prezenta/absenta hipo- sau hiperpigmentării, cicatrice, crusta și/sau poikiloderma se vor consemna.

ⁱPlaca =Orice leziune cutanată care este reliefată sau indurată. Prezenta sau absenta de cicatrici, crusta și/sau poikiloderma vor fi consemnate. Caracteristici histologice ca foliculotropismul sau transformarea în LM cu celula mare ($\geq 25\%$ celule mari) CD30+ sau CD30- și caracteristici clinice ca ulcerarea sunt importante.

^jTumora = cel puțin o leziune nodulară sau solida cu diametrul > 1 cm, dezvoltată în profunzime și/sau vertical. Se vor nota numarul și volumul total al leziunilor, cea mai mare dimensiune și regiunea corpului afectată. De asemenea se va

nota dacă există transformare în LM cu celula mare. Testarea CD30 este utilă.

^kAdenopatii periferice = orice ganglion periferic palpabil care la examenul clinic este ferm, neregulat, aglutinat, fixat sau ≥ 1.5 cm în diametru. Grupele ganglionare examineate = cervical, supraclavicular, epitrohlear, axilar și inghinal. Ganglionii profunzi, care în general nu sunt accesibili examenului patologic, nu sunt luati în mod curent în considerare pentru clasificare dacă nu există histologie dovedită de tip N3 .

^lSplenomegalie și hepatomegalie pot fi stabilite pe criterii imagistice.

^mCelulele Sezary sunt definite ca limfocite cu nucleu hiperconvolut, cerebriform. Dacă celulele Sezary nu pot fi utilizate pentru a determina incarcatura tumorala pentru B2, atunci se vor folosi criteriile ISCL modificate, corelate cu pozitivitatea clonală a rearanjării genice TCR. (1) creșterea celulelor CD4+ sau CD3+ cu raportul CD4/CD8 ≥ 10 , (2) creșterea celulelor CD4+ cu fenotip abnormal, inclusiv pierderea CD7 sau CD26.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

Stadializare/clasificare clinica a MF si SS ^f

	T	N	M	B
IA IB	1 2	0 0	0 0	0,1 0,1
II IIB	1-2 3	1,2 0-2	0 0	0,1 0,1
III IIIA IIIB	4	0-2 0-2 0-2	0 0 0	0,1 0 1
IV _A ₁ IV _A ₂ IVB	1-4	0-2 3 0-3	0 0 1	2 0-2 0-2

^fOlsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the Staging and Classification of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007;110:1713-1722.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

**STADIUL
(MFSS-2)**

TRATAMENT DE PRIMA LINIE °

Stadiul IA →

Terapii cutanate (pot fi singure sau asociate cu alte terapii cutanate):
Vezi modele terapeutice sugerate Terapii cutanate locale/limitate la piele (MFSS-A)
Daca este afectare sanguina B1, considera tratament de prima linie pt stadiul III, B1 MFSS-7

RC/RP^psau raspuns inadecvat

Boala refractara ^q sau progresie la > stadiul IA in cursul terapiilor cutanate

Recadere cu sau boala persistenta T1 cutanat

Terapie sistemica ± terapii cutanate
(Vezi stadiul IB pe pag. MFSS-5) sau
Iradiere cutanata totala cu flux de electroni (TSEBT) sau Studiu clinic

Evidenta histologica de transformare in MF foliculotrop sau cu celula mare ⁿ

→ **Vezi tratamentul de prima linie pt stadiul IIB pe pag MFSS-6**

ⁿMF foliculotropic sau cu celula mare sau afectarea B1 este asociata cu prognostic nefavorabil si de aceea se recomanda tratarea ca stadiul IIB tumoral **MFSS-6** sau respectiv stadiul III cu afectare B1 **MFSS-7**

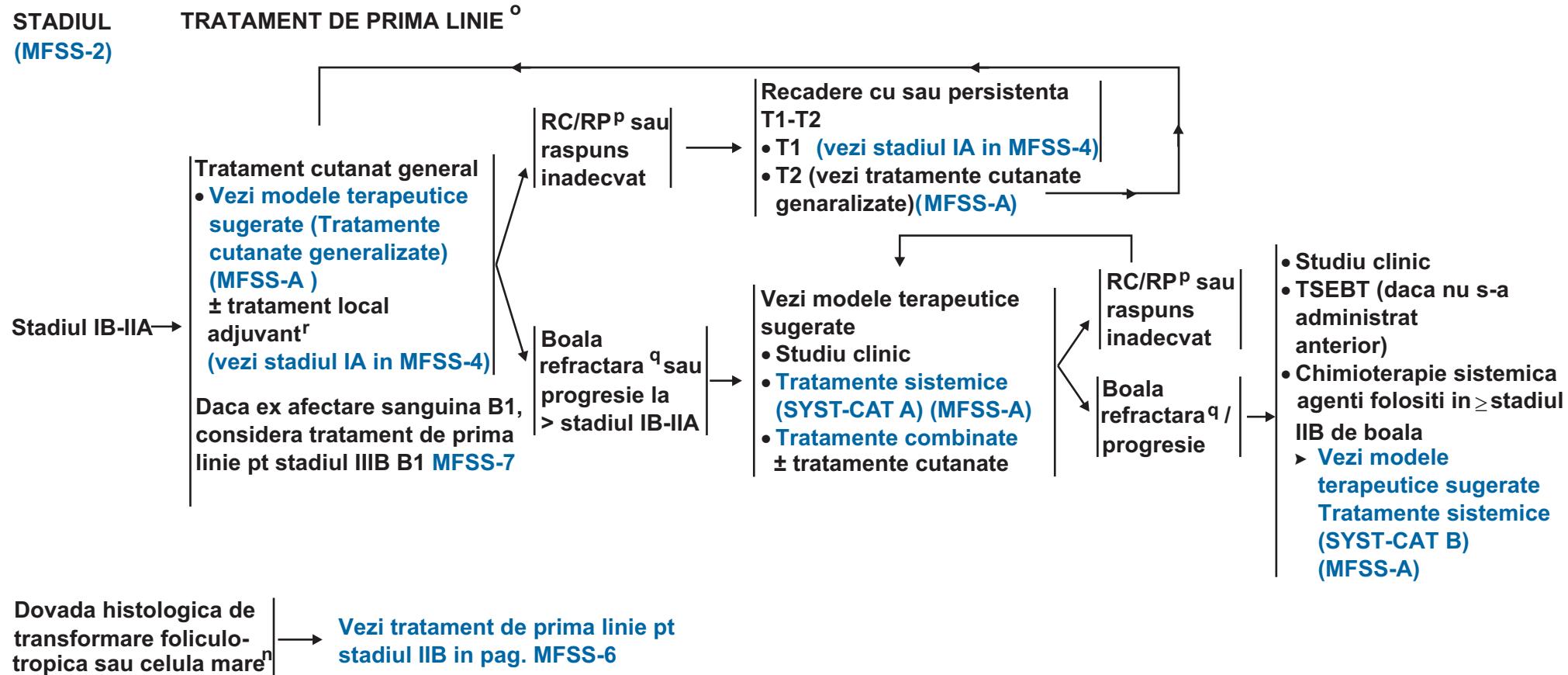
° Este preferabil ca tratamentul sa se faca in centre cu expertiza in managementul bolii.

^pPacientii care obtin raspuns vor fi evaluati pentru tratament de intretinere pentru a optimiza durata raspunsului. Pacientii care recad adesea raspund la tipul de tratament initial. Pacientii cu RP vor fi tratati cu alte optiuni de tratament de prima linie pentru a imbunatatii raspunsul inainte de a se trece la tratament pentru boala refractara.
Pacientii cu recadere sau boala persistenta dupa tratamentul de prima linie sunt candidati pentru studii clinice.

^qRefractari sau intoleranti la multiple linii de tratament anterioare.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary



ⁿMF foliculotropic sau cu celula mare sau afectarea B1 este asociata cu prognostic nefavorabil si de aceea se recomanda tratarea ca stadiul IIB tumoral (MFSS-6) sau respectiv stadiul III cu afectare B1 (MFSS-7)

^oEste preferabil ca tratamentul sa se faca in centre cu expertiza in managementul bolii.

^pPacientii care obtin raspuns vor fi evaluati pentru tratament de intretinere pentru a optimiza durata raspunsului. Pacientii care recad adesea raspund la tipul de tratament initial. Pacientii cu RP vor fi tratati cu alte optiuni de tratament de prima linie pentru a imbunatati raspunsul inainte de a se trece la tratament pentru boala refractara.

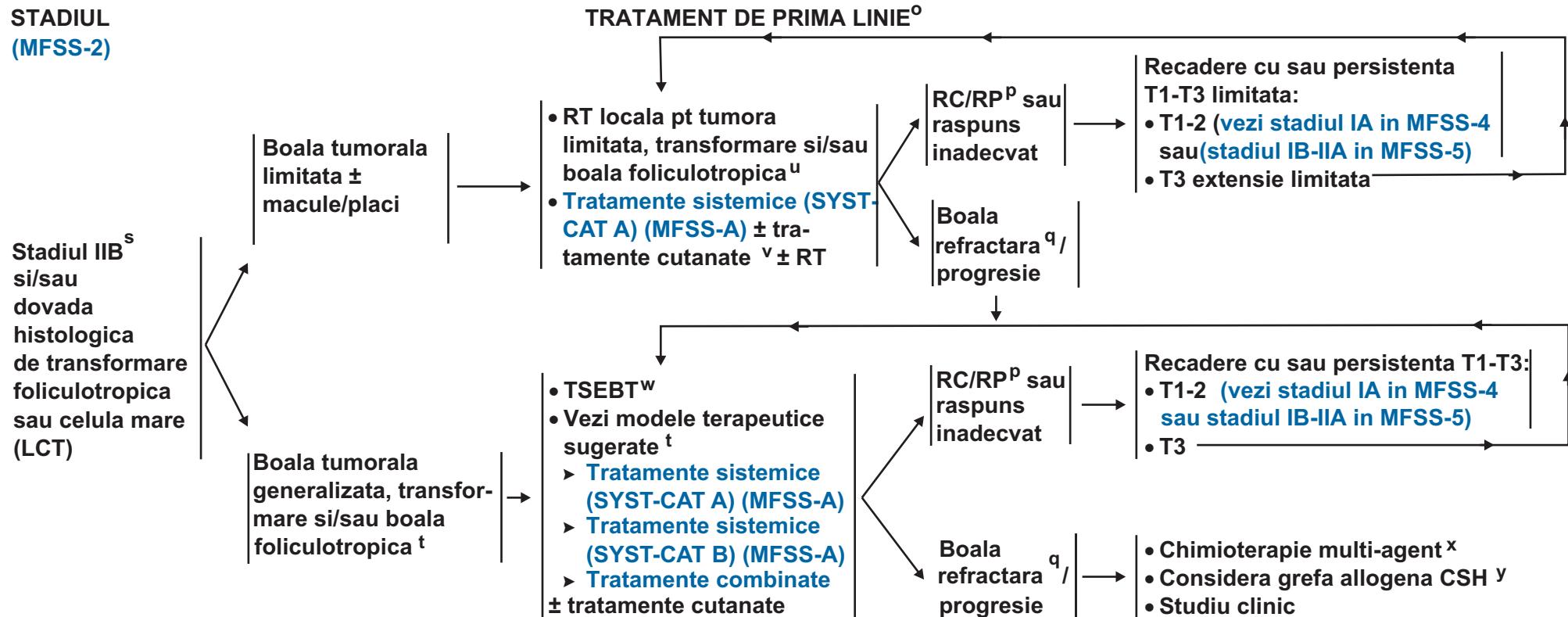
Pacientii cu recadere sau boala persistenta dupa tratamentul de prima linie sunt candidati pentru studii clinice.

^qRefractari sau intoleranti la multiple linii de tratament anterioare.

^rPentru pacientii cu arii refractare dupa tratamentul cutanat generalizat poate fi necesar tratament local suplimentar.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary



^oEste preferabil ca tratamentul sa se faca in centre cu expertiza in managementul bolii.

^pPacientii care obtin raspuns vor fi evaluati pentru tratament de intretinere pentru a optimiza durata raspunsului. Pacientii care recad adesea raspund la tipul de tratament initial. Pacientii cu RP vor fi tratati cu alte optiuni de tratament de prima linie pentru a imbunatati raspunsul inainte de a se trece la tratament pentru boala refractara. Pacientii cu recadere sau boala persistenta dupa tratamentul de prima linie sunt candidati pentru studii clinice.

^qRefractari sau intoleranti la multiple linii de tratament anterioare.

^sRebiopsiere daca se suspecteaza transformare cu celula mare.

^tDovada histologica de LCT este adesea, dar nu intotdeauna asociata cu o rata agresiva de crestere. Daca nu exista evidenta de rata agresiva de crestere, alegerea unui tratament sistemic din categoria A sau B este adevarata. Daca se observa crestere agresiva, sunt preferabili agentii din categoria C. (SYST-CATC)

^uPentru zone neiradiate vezi stadiul I-IIA. Dupa ce se obtine RC prin RT, se poate considera tratament biologic adjuvant (SYST-CATA) pentru a prelungi durata raspunsului.

^vTratamentele cutanate se adreseaza leziunilor macula si placă si nu celor tumorale.

^wPoate fi considerat tratamentul biologic adjuvant (SYST-CATA) dupa TESBT pentru a prelungi durata raspunsului.

^xMajoritatea pacientilor primesc tratamente multiple (SYST-CATA/B) sau Combinante inainte de a primi chimioterapie multiagent.

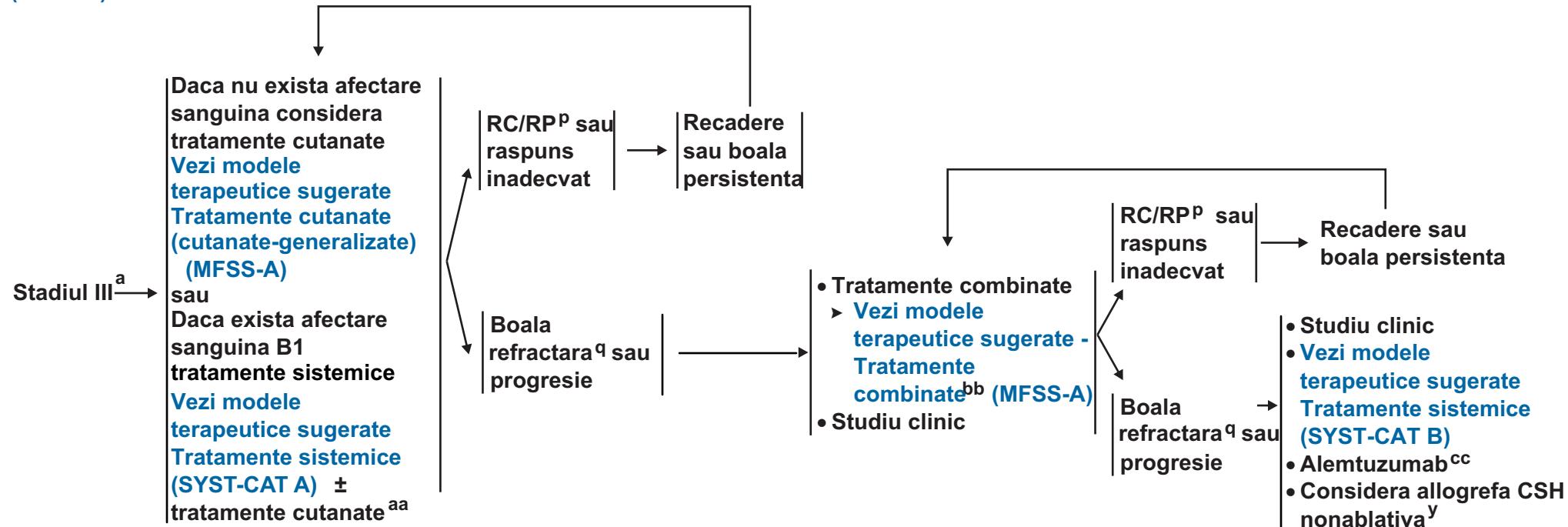
^yRolul grefei alogene CSH este controversat.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

STADIUL
(MFSS-2)

TRATAMENT DE PRIMA LINIE^o



^oEste preferabil ca tratamentul sa se faca in centre cu expertiza in managementul bolii.

^pPacientii care obtin raspuns vor fi evaluati pentru tratament de intretinere pentru a optimiza durata raspunsului. Pacientii care recad adesea raspund la tipul de tratament initial. Pacientii cu RP vor fi tratati cu alte optiuni de tratament de prima linie pentru a imbunatati raspunsul inainte de a se trece la tratament pentru boala refractara. Pacientii cu recadere sau boala persistenta dupa tratamentul de prima linie sunt candidati pentru studii clinice.

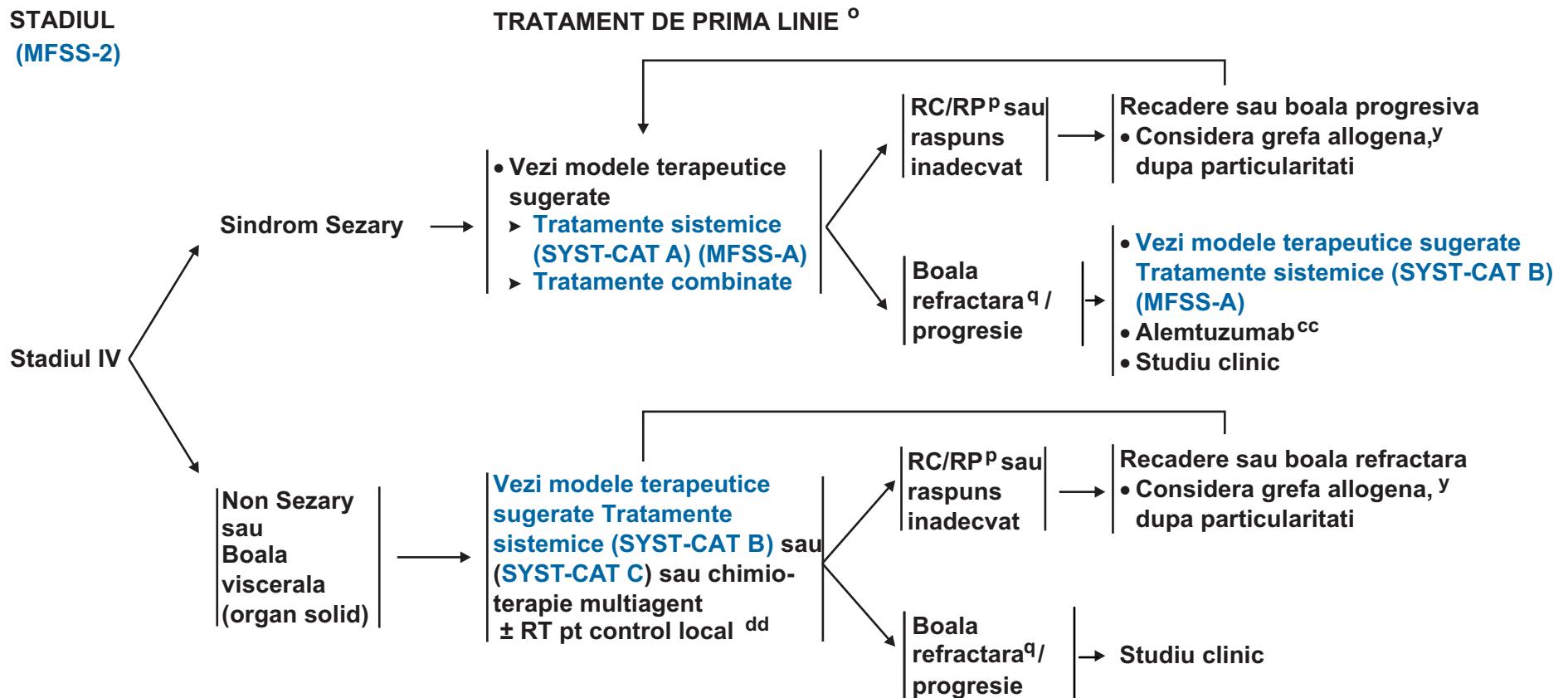
^qRefractari sau intoleranti la multiple linii de tratament anterioare.

^rRolul grefei alogene CSH este controversat.

^sTratamentele cutanate generalizate (altele decat corticosteroizii) pot sa nu fie bine tolerate in stadiul III si trebuie folosite cu prudenta. Fototerapia (PUVA sau UVB) sau TSEBT poate fi folosita cu succes.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary



°Este preferabil ca tratamentul sa se faca in centre cu expertiza in managementul bolii.

¶Pacientii care obtin răspuns vor fi evaluati pentru tratament de intretinere pentru a optimiza durata răspunsului. Pacientii care recad adesea raspund la tipul de tratament initial. Pacientii cu RP vor fi tratati cu alte optiuni de tratament de prima linie pentru a imbunatati răspunsul inainte de a se trece la tratament pentru boala refractara.

Pacientii cu recadere sau boala persistenta dupa tratamentul de prima linie sunt candidati pentru studii clinice.

^qRefractari sau intoleranti la multiple linii de tratament anterioare.

γRolul allogrefei CSH este controversat.

^{cc}Alemtuzumab poate fi administrat iv sau sc. Dozele mai mici administrate sc au demonstrat o mai mica incidența a complicatiilor infectioase.

^{dd}Considera tratament sistemic biologic adjuvant dupa chimioterapie pentru a imbunatati durata răspunsului.(SYST-CAT A)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoïdes/Sindrom Sezary

TRATAMENTE CUTANATE

Pentru boala limitata/localizata

- Corticosteroizi topic ^b
- Chimioterapie topic(nitrogen mustard, carmustine)
- Iradiere locala (in special pentru prezentare cu leziune unica, 24-36 Gy)
- Retinoizi topic (bexarotene, tazarotene)
- Fototerapie (UVB, nbUVB pt macule/placi subtiri; PUVA pt placi groase) ^c
- Imiquimod topic

Pentru boala cutanata generalizata

- Corticosteroizi topic ^b
- Chimioterapie topic (mechlorethamine, carmustine)
- Fototerapie (UVB, nbUVB, for macule/placi subtiri; PUVA pt placi groase) ^c
- Iradiere cutanat totala cu flux de electroni ^d 30-36 Gy (pt cei cu simptomatologie cutanata severa sau placi groase generalizate sau boala tumorala sau raspuns inadecvat la trat anterioare)

^aVezi referinte pt cure, MFSS-A 2 of 4 MFSS-A 3 of 4 si MFSS-A 4 of 4

^bUtilizarea prelungita a steroizilor topici poate fi asociata cu atrofie cutanata si/sau formare de vergeturi. Acest risc creste cu potentia steroizilor. Steroizii potenti utilizati pe suprafete intinse poate conduce la absorbtie sistemica.

^cDoze cumulative de UV se asociaza cu cresterea riscului de neoplasmie cutanate; astfel, fototerapie poate fi nepotriva la pacienti cu istoric de tumori squamoase extinse, carcinom bazocelular sau antecedente de melanom.

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE ^a

TRATAMENTE SISTEMICE

Categoria A(SYST-CATA)

- Retinoizi (bexarotene, all-trans retinoic acid, isotretinoin [13-cis-retinoic acid], acitretin)
- Interferoni (IFN-alpha, IFN-gamma)
- Inhibitori HDAC (vorinostat, romidepsin) ^e
- Fotoforeza extracorporeala ^f
- Denileukin diftitox
- Methotrexate (≤ 100 mg/sapt)

Categoria B (SYST-CAT B)

- Tratamente de prima linie
 - > Doxorubicin liposomală
 - > Gemcitabine
- Tratamente de linia a doua
 - > Chlorambucil
 - > Pentostatin
 - > Etoposide
 - > Ciclofosfamide
 - > Temozolomide
 - > Methotrexate (>100 mg/sapt)
 - > Bortezomib
 - > Pralatrexate doze mici

TRATAMENTE SISTEMICE (continuare)

Categoria C (SYST-CAT C)

- Doxorubicin liposomală
- Gemcitabine
- Denileukin diftitox
- Romidepsin
- Pralatrexate doze mici sau standard
- Vezi cure listate pe **TCEL-B** ^g

TRATAMENTE COMBINATE

Cutanate + Sistemic

- Fototerapie + retinoizi ^e
- Fototerapie + IFN
- Fototerapie + fotofereza^f
- Iradiere cutanata totala cu flux de electroni + fotofereza ^f

Sistem + Sistem

- Retinoid + IFN
- Bexarotene + denileukin diftitox
- Fotofereza+ retinoid ^f
- Fotoforeza + IFN ^f
- Fotofereza + retinoid + IFN ^f

^dTSEBTurmat de tratamente sistemice ca Interferon sau Bexarotene pt intretinere este o practica comună.

^eNu se cunoaste profilul de siguranta al asocierii TSEBTwith retinoizi sistemic sau inhibitori HDAC ca vorinostat or romidepsin sau a combinatiei fototerapiei cu vorinostat sau romidepsin.

^fFotofereza poate fi mai adevarata ca tratament sistemic la pacienti cu afectare sanguina (B1 sau B2).

^gTratamentele combinante sunt in general rezervate pacientilor cu recadere sau boala refractara sau cu determinari extracutanate.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Tratamente cutanate

Corticosteroizi topici

Zackheim HS, Kashani Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. Arch Dermatol 1998;134(8):949-954.

Zackheim HS. Treatment of patch stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. Dermatol Ther 2003;16:283- 287.

Carmustine

Zackheim HS. Topical carmustine (carmustine) in the treatment of mycosis fungoides. Dermatol Ther 2003;16:299-302.

Nitrogen mustard (mechlorethamine hydrochloride)

Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. Arch Dermatol 2003;139:165-173.

Radioterapie locala

Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides).

International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 1998;40:109-115.

Bexarotene topic

Breneman D, Duvic M, Kuzel T, et al. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin directed treatment of patients with cutaneous T cell lymphoma. Arch Dermatol 2002;138:325-332.

Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, et al. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early stage cutaneous T cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. J Am Acad Dermatol 2003;49:801-815.

Tazarotene Gel

Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. J Am Acad Dermatol 2004;50:600-607.

Imiquimod topic

Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2005;52:275-280.

Fototerapie (UVB si PUVA)

Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 2002;47:191-197.

Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long term follow up of patients with early stage cutaneous T cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV A monotherapy. Arch Dermatol 2005;141:305-311.

Iradiere totala cu flux de electroni (TSEBT)

Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:951-958.

Ysebaert L, Truc G, Dalac S et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1128-1134

[Continuare pe pagina urmatoare](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoides/Sindrom Sezary

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Tratamente sistemice

Alemtuzumab pt Sindrom Sezary ± afectare ganglionara

Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-4272.

Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sezary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica* 2007;92:784-794.

Gautschi O, Blumenthal N, Streit M, et al. Successful treatment of chemotherapy-refractory Sezary syndrome with alemtuzumab (Campath-1H). *Eur J Haematol* 2004;72:61-63.

Retinoizi

Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther* 2006;19:264-271.

Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:581-593.

Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol* 2001;19:2456-2471.

Interferon

Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-321.

Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, et al. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:208-212.

Vorinostat

Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood* 2007;109:31-39.

Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-3115.

Duvic M, Olsen EA, Breneman D, et al. Evaluation of the long-term tolerability and clinical benefit of vorinostat in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:412-416.

Romidepsin

Piekorz RL, Frye R, Turner M, et al. Phase II Multi-Institutional Trial of the Histone Deacetylase Inhibitor Romidepsin As Monotherapy for Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5410-5417.

Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:4485-4491.

Fotofereza extracorporeala (ECP)

Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.

Zic JA, Stricklin GP, Greer JP, et al. Long-term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-945.

Denileukin diftitox

Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:376-388.

Prince HM, Duvic M, Martin A, et al. Phase III placebo-controlled trial of denileukin diftitox for patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:1870-1877.

Methotrexate

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:626-631.

Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-878.

Doxorubicin liposomal

Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98(5):993-1001.

Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727-733.

Gemcitabine

Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarak N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7(1):51-58.

Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer* 2005;104(11):2437-2441.

Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M, et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol* 2000;18:2603-2606.

Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol* 2010;21:860-863.

[Continuare pe pagina urmatoare](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Mycosis Fungoïdes/Sindrom Sezary

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

Tratamente sistemice

Pentostatin

Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol* 1991;9(4):565-571.

Temozolomide

Tani M, Fina M, Alinari L, Stefoni V, Baccarani M, Zinzani PL. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90(9):1283-1284.

Bortezomib

Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4293-4297.

Pralatrexate doze mici

Horwitz SM, Duvic M, Kim Y, et al. Pralatrexate is active in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Results of a multicenter, dose-finding trial. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:910.

Liposomal doxorubicin

Quereux G, Marques S, Nguyen J-M, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoïdes or Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:727-733.

Gemcitabine

Awar O, Duvic M. Treatment of transformed mycosis fungoïdes with intermittent low-dose gemcitabine. *Oncology* 2007;73:130-135.

Pralatrexate

O'Connor O, Pro B, Pinter-Brown L, et al. PROPEL: Results of the pivotal, multicenter, phase II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27:8561.

Romidepsin

Piekorz R, Wright J, Frye R, et al. Final results of a phase 2 NCI multicenter study of romidepsin in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009;114:1657-.

Denileukin diftitox

Talpur R, Jones DM, Alencar AJ, et al. CD25 expression is correlated with histological grade and response to denileukin diftitox in cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:575-583.

Combinatii terapeutice

Cutanate + Sistemice

Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al. Long term experience with low dose interferon alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoïdes. *Eur J Haematol* 2005;75(2):136-145.

Kuzel TM, Roenigk HH Jr, Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoïdes and the Sézary syndrome. *J Clin Oncol* 1995;13(1):257-263.

McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, et al. Psoralen plus long wave UV A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with advanced cutaneous T cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2003;139(6):771-775.

Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the management of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoïdes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(1):54-60.

Stadler R, Otte H-G, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon alpha -2a plus acitretin versus interferon alpha -2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. *Blood* 1998;92:3578-3581.

Sistemice combine

Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase 1 trial of bexarotene and denileukin diftitox in patients with relapsed or refractory cutaneous T cell lymphoma. *Blood* 2005;106(2):454-457.

Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa 2b (Intron A) for patients with cutaneous T cell lymphoma. *Cancer* 2007;109(9):1799-1803.

Talpur R, Ward S, Apisarnthanarak N, Breuer Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):672-684.

Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. *Arch Dermatol*. 2002;138(8):1054-1060.

Richardson SK, Lin JH, Vittorio CC, et al. High clinical response rate with multimodality immunomodulatory therapy for Sezary syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:226-232.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului

DIAGNOSTIC

ESENTIAL^a:

- Serologie HTLV-1 : ELISA si confirmare Western Blot daca ELISA este pozitiva
- Frotiu de sange pentru celule atipice ^b
- Citometrie de flux pe sange ^c

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE:

- Biopsie ganglionara, biopsie de piele, tract GI sau biopsia osoasa^d sunt necesare daca:
 - Diagnosticul nu poate fi stabilit pe sange sau
 - Pentru a exclude o infectie (tuberculoza, histoplasmoza, toxoplasmoza, etc.)
 - Daca se face biopsie, panelul recomandat pt imunohistochimie pe sectiunea la parafina^{e,f}:CD3, CD4, CD7, CD8, and CD25

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Istoric si examen fizic complet, incluzand examenul complet al tegumentelor
- Hemograma si frotiu: limfocytoza (ALC > 4000/ μ L la adult) in formele acute si cronice
- Electroliti, uree, creatinina, calciu seric, LDH seric
- CT toraco-abdomino-pelvin
- Test de sarcina la femeile cu potential fertil (daca se intentioneaza chimiterapie)

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Endoscopie digestiva superioara
- Radiografii de schelet la pacienti simptomatici
- Examen coproparazitologic (strongyloides este cel mai probabil)
- Examen PET-CT
- Evaluare SNC: CT, RMN si/sau punctie lombara la toti pacientii boala acuta sau subtipuri de limfom sau la pacientii cu manifestari neurologice.

CATEGORII
DIAGNOSTICE
[Vezi ATLL-A](#)

[Vezi tratament de prima linie Cronic/ Smoldering \(ATLL-2\)](#)

[Vezi tratament de prima linie acut \(ATLL-3\)](#)

[Vezi tratament de prima linie limfom \(ATLL-3\)](#)

^aDiagnosticul de ATLL necesita examen histopatologic si imunofenotipic al tumorii sau morfologie si imunofenotipare a sangelui si/sau serologie HTLV.

^bCelulele ATL tiptice (celule inflorite) au nuclei distincti polilobati cu cromatina omogena si condensata, nucleoli mici sau absenti si citoplasma bazofila, dar exista numeroase variatii morfologice. Prezenta a \geq 5% celule cu morfologie atipica in sange este necesara pentru diagnostic, in absenta altor criterii.

^cPentru diagnostic este necesara prezenta a \geq 5% limfocite T cu imunofenotip anormal in sange.

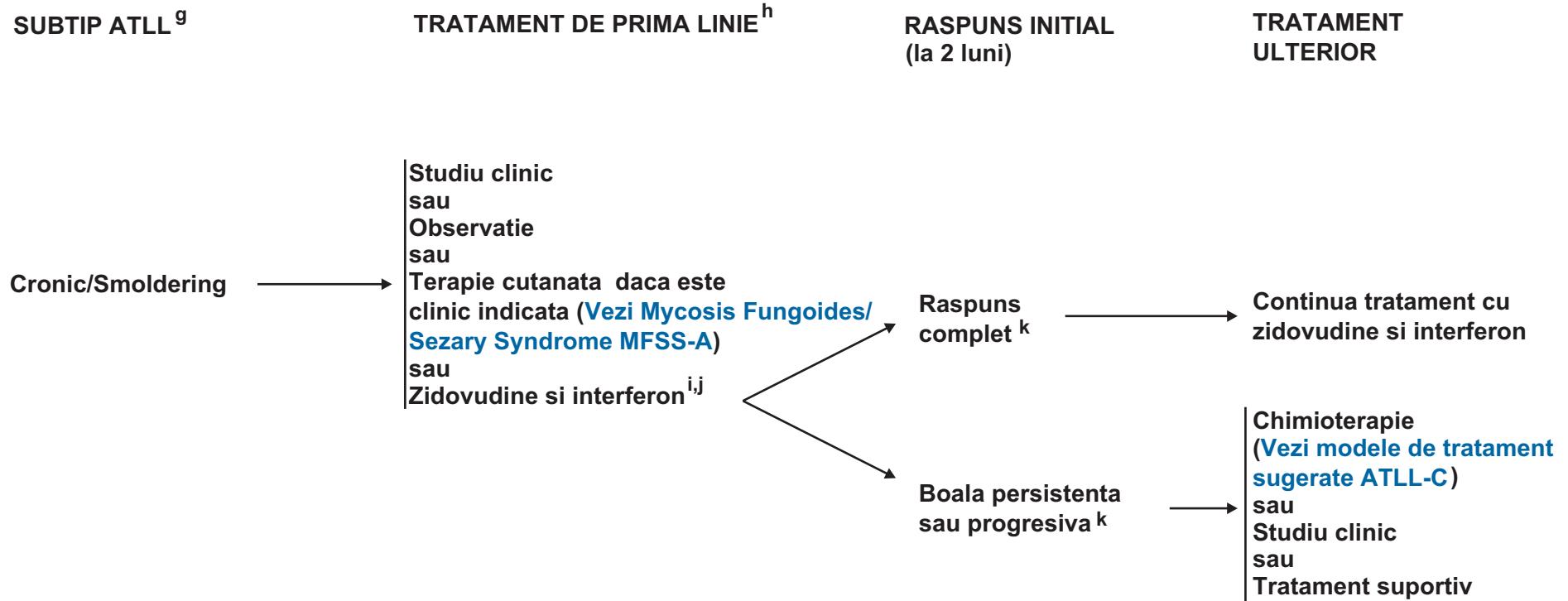
^dAfectarea maduvei osoase reprezinta un factor de prognostic independent.

^e[Vezi utilizarea testelor imunofenotipice/genetice in diagnosticul diferential al limfoamelor B cu celula matura si T/NK-cell \(NHODG-A\)](#)

^fDe obicei limfocite T CD4+ cu expresia CD2, CD5, CD25, CD45RO, CD29, receptorul T $\alpha\beta$ si HLA-DR. Cele mai multe cazuri sunt CD7- si CD26-, CD3 slab. Cazuri rare sunt CD8+ sau CD4/CD8 dublu pozitive sau dublu negative.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului



^g[Vezi criterii de diagnostic pentru subtipuri ATLL\(ATLL-A\).](#)

^hTratament suportiv: profilaxie anti-infectioasa, cu sulfametoxazole/trimetoprim + profilaxie pentru strongyloides.

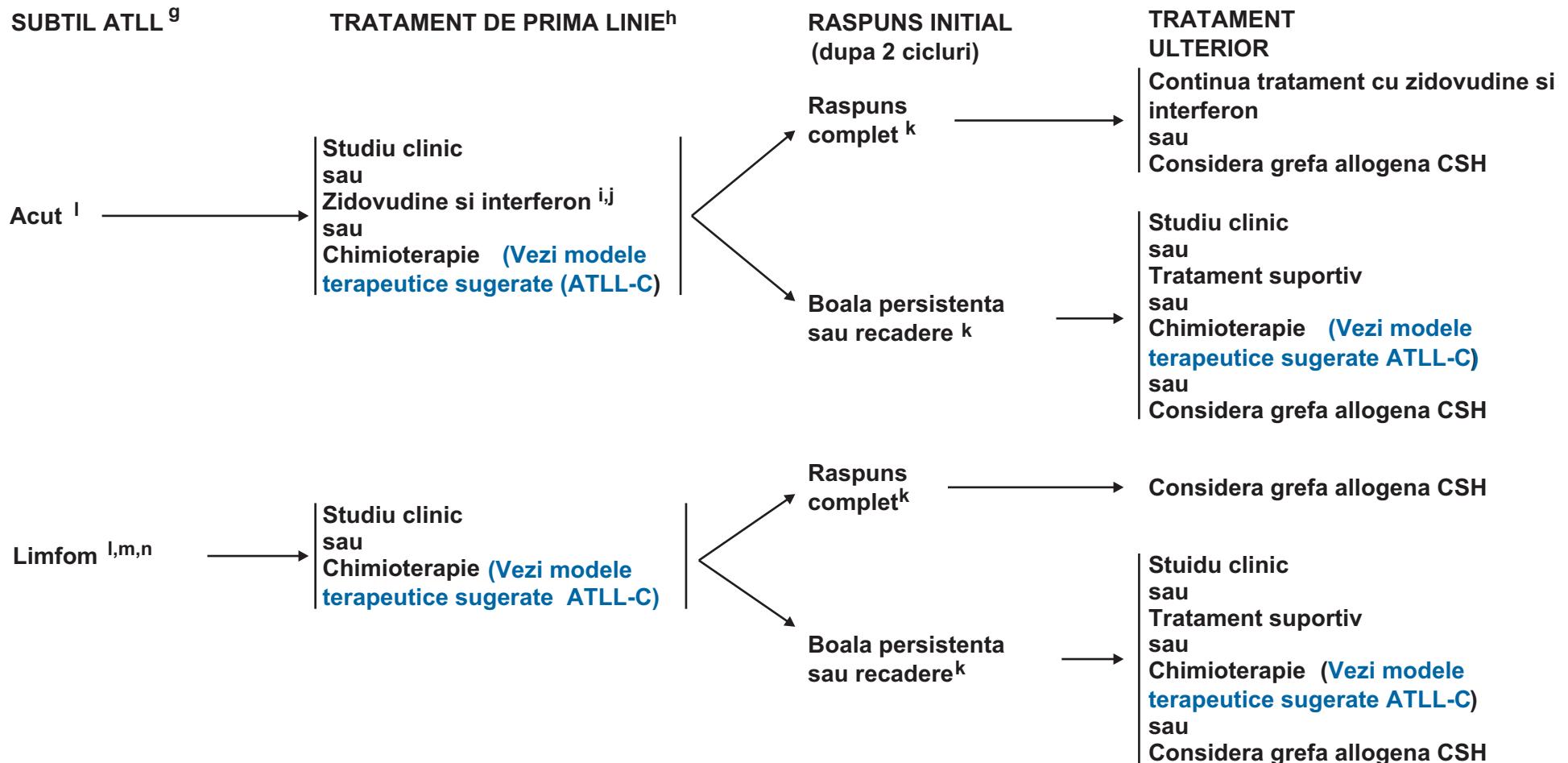
ⁱIn afara studiilor clinice, daca pacientul nu raspunde sau progreseaza, tratamentul cu zidovudine si interferon va fi interupt. Daca exista dovezi de beneficiu clinic, tratamentul va fi continuat pana la obtinerea celui mai bun raspuns. Daca apar manifestari amenintatoare de viata, tratamentul poate fi oprit inainte de 2 luni.

^j[Vezi referinte pentru zidovudine si interferon \(ATLL-D\).](#)

^k[Vezi criterii de raspuns pentru ATLL\(ATLL-B\).](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului



^gVezi criterii de diagnostic pentru subtipuri ATLL(ATLL-A)

^hTratament suportiv: profilaxie anti-infectioasa, cu sulfametoxazole/trimetoprim + profilaxie pentru strongyloides.

ⁱIn afara studiilor clinice, daca pacientul nu raspunde sau progreseaza, tratamentul cu zidovudine si interferon va fi intrerupt. Daca exista dovezi de beneficiu clinic, tratamentul va fi continuat pana la obtinerea celui mai bun raspuns. Daca apar manifestari amenintatoare de viata, tratamentul poate fi oprit inainte de 2 luni.

^j Vezi referinte pentru zidovudine si interferon (ATLL-D).

^kVezi criterii de raspuns pentru ATLL (ATLL-B).

^lEficacitatea tratamentului pe termen lung este limitata. Exista putine serii de bolnavi la care transplantul a adus beneficii. Nu exista un tratament definit.

^mTerapia antivirala nu este eficienta.

ⁿProfilaxia SNC: se recomanda chimioterapie intratecală (metotrexat si cytarabina si corticosteroizi).

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului

CRITERII DE DIAGNOSTIC SI CLASIFICARE A SUBTIPURILOR CLINICE DE ATLL^a

	Purtator sanatos	Smoldering ATL	ATL cronic	ATL acut	Limfom ATL
Serologie anti-HTLV-1	+	+	+	+	+
Clonal integration of provirus	- (sange)	+- (sange)	+- (sange)	+- (sange)	+- (ganglioni)
Numar limfocite	Normal	Normal	Crescut	Crescut	Crescut
Celule anormale (%)	< 5%	> 5%	> 5%	> 5%	< 1%
Hipercalcemie	-	-	-	+	+
LDH	Normal	$\leq 1.5 N$	$\leq 2 N$	$> 2 N$	$> 2 N$
Afectare cutanata si pulmonara	-	+	+	+	+
Afectare MO sau splenica	-	-	+	+	+
Afectare osoasa, GI sau SNC	-	-	-	+	+

^aModificat dupa Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 1991;79:428-437.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului

CRITERII DE RASPUNS ATLL^a

Raspuns	Definitie	Ganglioni	Determinari extraganglionare	Ficat, splina	Piele	Sange	MO
Remisiune completa*	Disparitia tuturor semnelor de boala	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal [†]	Normal
Raspuns complet neconfirmat*	Boala reziduala stabila in leziune bulky	≥ 75% scadere [‡]	≥ 75% scadere [‡]	Normal	Normal	Normal [†]	Normal
Remisiune parciala*	Regresia bolii	≥ 50% scadere [‡]	≥ 50% scadere [‡]	Fara crestere	≥ 50% scadere	≥ 50% scadere	Nesemnificativ
Boala stabila*	Lipsa unei remisiuni complete sau parciala si fara boala progresiva	Nemodificat in dimensiuni	Nemodificat in dimensiuni	Nemodificat in dimensiuni	Nemodificat in dimensiuni	Nemodificat	Nemodificat
Boala progresiva sau in recadere	Leziuni noi sau in crestere	Noi sau ≥ 50% crestere §	Noi sau ≥ 50% crestere §	Noi sau ≥ 50% crestere	≥ 50% crestere	Noi sau ≥ 50% crestere #	Reaparitie

Este necesar ca fiecare criteriu sa fie indeplinit min. 4 saptamani.

[†]Presupunand ca persista < 5% celule inflorite, se considera remisiune completa

daca numarul absolut al limfocitelor, incluzand celulele inflorite, este < $4 \times 10^9/L$.

[‡]calculat prin suma produselor celor mai mari diametre ale leziunilor masurabile.

§ Definit ca ≥ 50% crestere fata de nadir a sumei produselor celor mai mari diametre ale leziunilor masurabile.

Definit ca ≥ 50% crestere fata de nadir a numarului celulelor inflorite si un numar absolut de limfocite, incluzand celulele inflorite, de > $4 \times 10^9/L$.

^aTsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27:453-459.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE

- Chimioterapie ^a

- CHOP (ciclofosfamide, doxorubicin, vincristine si prednison)
- EPOCH cu doze ajustate (etoposide, prednison, vincristine, ciclofosfamide, doxorubicin)
- HyperCVAD (ciclofosfamide, vincristine, doxorubicin si dexametazona) alternand cu methotrexate si cytarabine in doze mari

^aNu exista date publicate privind rezultatele acestor regimuri terapeutice. Ele sunt totusi utilizate in tratamentul ATLL.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Leucemie/Limfom T a/al adultului

REFERINTE PENTRU ZIDOVUDINE SI INTERFERON

Zidovudine si interferon

Bazarbachi A, Hermine O. Treatment with a combination of zidovudine and alpha-interferon in naive and pretreated adult T-cell leukemia/lymphoma patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1996;13 Suppl 1:S186-190.

Bazarbachi A, Panelatti G, Ramos JC, et al. A worldwide meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alpha for the treatment of adult T cell leukemia/lymphoma. ASH Annual Meeting Abstracts. 2007;110:2049.

Hermine O, Allard I, Levy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. Hematol J 2002;3:276-282.

White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. Leuk Lymphoma 2001;40:287-294.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom NK/T extraganglionar, tipul nazal

DIAGNOSTIC^a

ESENTIAL:

- Analiza hemopatologica a tuturor sectiunilor, cel putin un bloc la parafina din tumora. Rebiopsiere daca materialul histologic nu este diagnostic.
- Aspiratia cu ac fin singura nu este potrivita pentru diagnosticul initial de limfom.^b
- In anumite circumstante, cand ganglionul nu este accesibil pentru biopsie excizionala, combinatia intre biopsia cu ac si aspiratia cu ac fin, coroborate cu alte teste de diagnostic diferential (imunohistochimie, citometrie de flux, PCR pentru genele IgH si TCR si FISH pentru detectia translocatiilor majore) pot fi suficiente pentru diagnostic.
- Imunofenotipare adevarata pentru stabilirea diagnosticului ^c
 - Panel imunohistochimie recomandat (IHC): linie B : CD20; linie T : CD2, CD7, CD8, CD4, CD5, cCD3; linie NK: CD56; Ki67 (marker antigen nuclear).
 - Hibridizare in situ pt (EBER-1/2) ^c

SUBTIPURI

Subtipuri incluse:

- Extraganglionar NK/T, tipul nazal

Subtipuri neincluse:

- Leucemii NK
- Tumori cu precursori de celule NK

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Examen fizic; atentie la alte localizari: evaluarea determinarilor nazofaringiene (incluzand inelul Waldeyer), testicule si piele.
- Status de performanta
- Simptome B
- Hemograma
- LDH
- Panel complet de biochimie
- Acid uric
- Biopsie osoasa + aspirat^d
- CT toraco-abdomino-pelvin cu substanta de contrast sau PET-CT

- Ct de cavitate nazala, palat dur, fosa anteroioara sau RMN de nazofaringe
- Calcularea IP pt limfoame NK/T ^e
- MUGAscan/ecocardiografie, daca tratamentul include antracicline sau antracenoide.
- Incarcatura virală EBV ^f

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE:

- Test de sarcina la femei de varsta fertila.
- Discutie despre fertilitate si banca de sperma.
- HIV

Vezi tratament de inductie (NKTL-2)

^aEste preferabil ca tratamentul sa se faca intr-un centru cu expertiza in managementul acestei boli.

^bNecroza este frecventa in piesa de biopsie si poate intarzia diagnosticul histologic. Biopsia trebuie sa includa marginile leziunii pentru a creste sansa de a obtine tesut viabil. De preferat sa se faca biopsii nazofaringiene multiple, chiar din regiuni care nu par clar afectate.

^cImunofenotip tipic NK/T: CD20-, CD2+, cCD3ε+/CD3 de suprafata este de obicei absent, CD7+, CD8+ CD45RO+, CD43+, CD56+ receptorul T(TCR αβ)-, TCR-, TCR γδ, TCR si genele Ig sunt de obicei in configuratie germinala (linie NK).

^cRezultatul negativ impune revizuirea patologica pentru alt diagnostic.

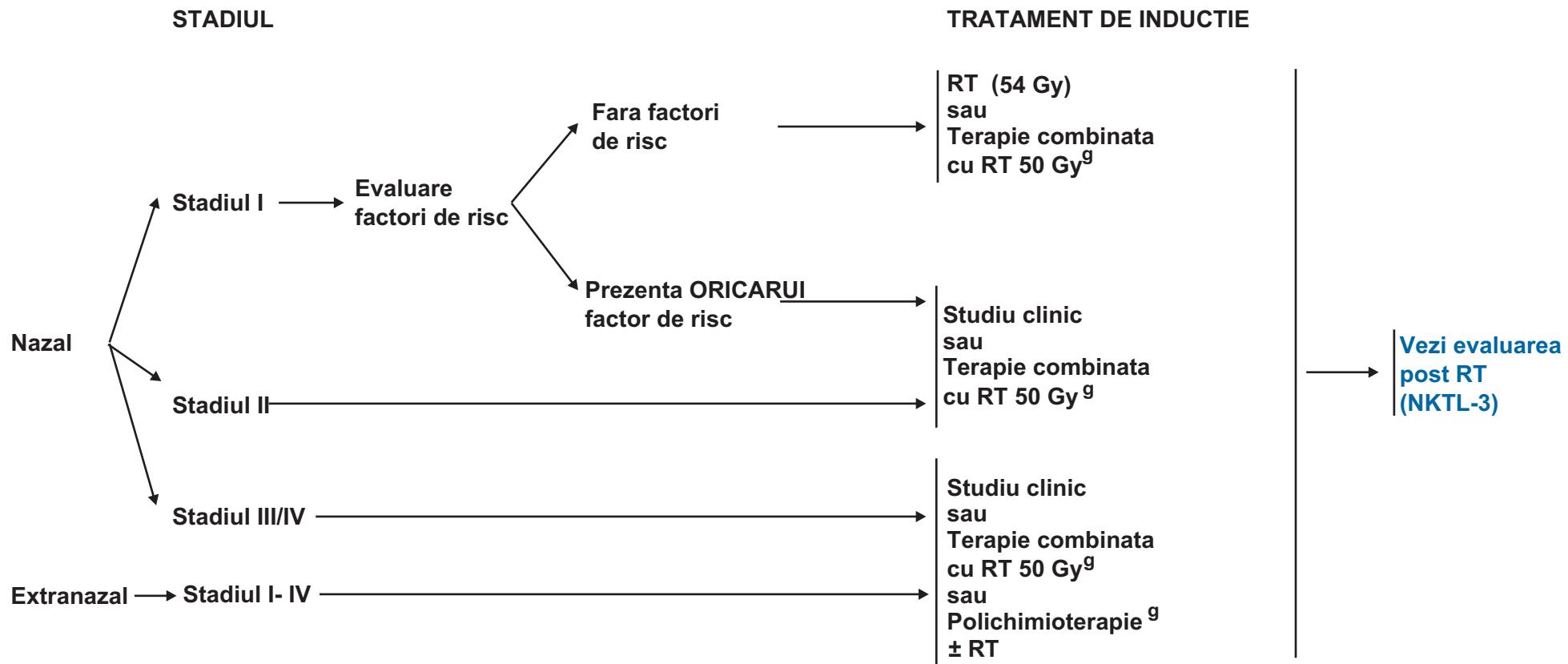
^dAspirat MO - infiltrate limfoide rare, considera afectare daca EBER-1 pozitiv, hemofagocitoza poate fi prezenta.

^eVezi indicele prognostic pt limfom NK/T(NKTL-A)

^fIncarcatura virală EBV este importanta pt diagnostic si posibil monitorizarea bolii. Rezultatul pozitiv este compatibil cu limfom NK/T-cell, tipul nazal. Lipsa normalizarii viremiei EBV va fi considerata dovada indirecta a persistentei bolii.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom NK/T extraganglionar, tipul nazal



Factori de risc (include elemente ale IP pt limfon NK/T) **NKTL-A**

- Varsta > 60 ani
- Simptome B
- ECOG ≥ 2
- LDH crescut
- Afectare ggl locoregionali
- Invazie tumorala locală; os sau piele
- Evidență histologică de indice crescut Ki-67
- Titru EBV DNA $\geq 6.1 \times 10^7$ copii/ml

Adaptat după Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405.

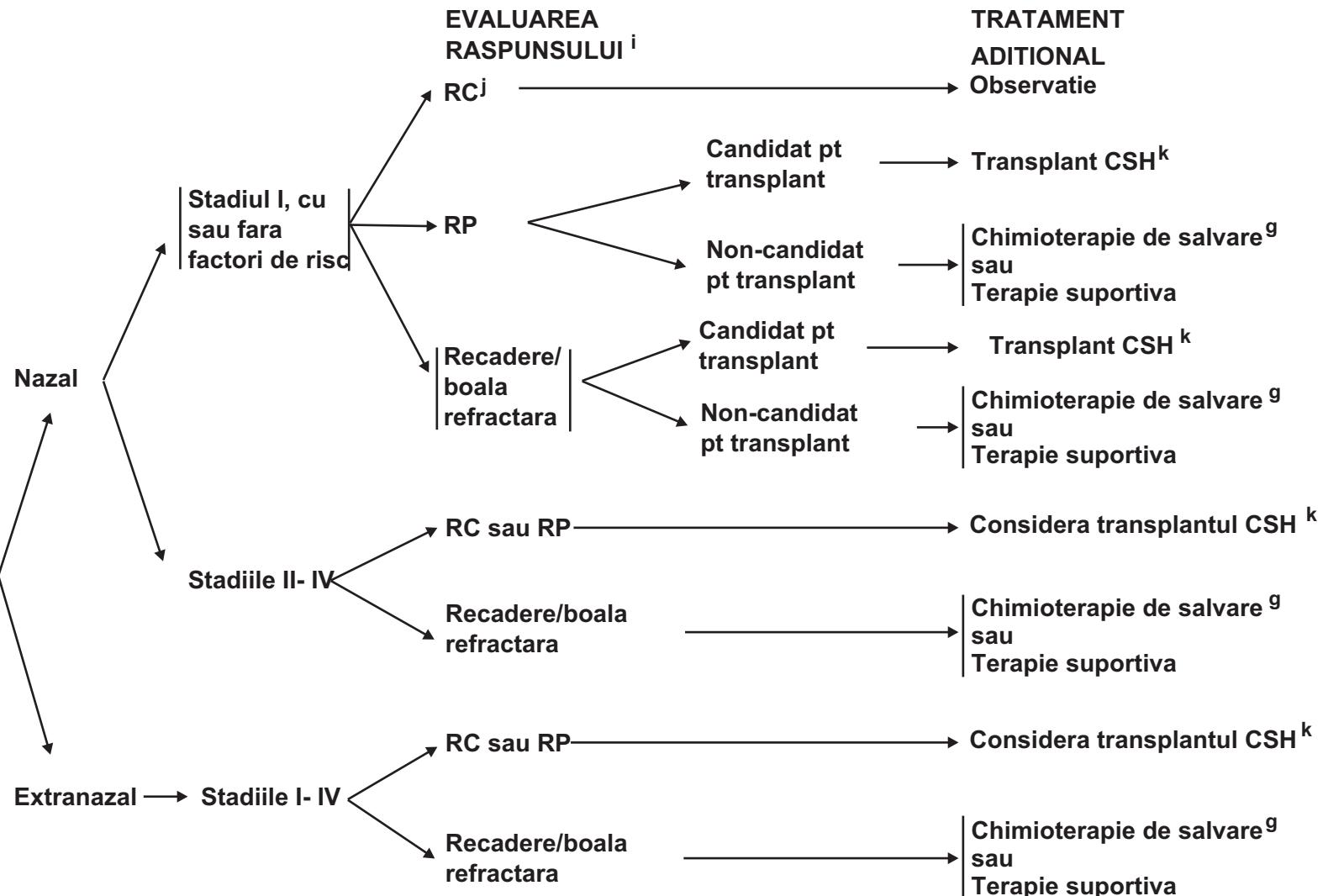
^gTratament care include L-asparaginaza ([Vezi modalitati de tratament sugerate NKTL-B](#))

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom NK/T extraganglionar, tipul nazal

EVALUARE POST-RT

- Evaluare post-RT ^h
 - Repeta evaluarea imagistica CT, MRI, sau PET-CT
 - Endoscopie cu inspectie vizuala si biopsii repeatate
 - Incarcatura virală EBV



^gTratament pe baza de L-asparaginaza ([Vezi modele terapeutice sugerate NKTL-B](#)).

^hRolul PET scan in aceasta boala nu este bine stabilit.

ⁱ[Vezi criterii de raspuns in limfoame \(NHODG-C\)](#).

^jIncluse absenta altor determinanti.

^kAllogen preferabil, daca exista donator compatibil.

Adaptat dupa Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10:1395-1405.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfom NK/T extraganglionar, tipul nazal

INDEX PROGNOSTIC PENTRU LIMFOM NK/T ^a

TOTI PACIENTII

LDH seric > 1 x normal
Simptome B
Ganglioni, N1 - N3, fara M1
Stadiul III Ann Arbor

Numarul factorilor de risc

Scazut	0
Scazut intermediar	1
Inalt intermediar	2
Inalt	3 sau 4

^aLee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: A prognostic model from a retrospective multicenter study. J Clin Oncol. 2006;24:612-618.

Ghiduri terapeutice limfoproliferarri cronice 2011

Limfom NK/T extraganglionar, tipul nazal

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE ^a

Radioterapie singura

- RT precoce sau de prima intentie are un rol esential in imbunatatirea supravietuirii globale si a supravietuirii libere de boala la pacientii cu limfom extraganglionar NK/T tip nazal, forme localizate la tractul respirator si digestiv superior. Doza recomandata este de minim 54 Gy. RT de prima intentie este benefica in special pentru pacientii in stadiul I.

Terapia combinata

- RT (50 Gy) combinata cu 3 cure de dexametazona, etoposid, ifosfamida si carboplatin (DeVIC)
- CCRT (RT 40 - 52.8 Gy si cisplatin 30 mg/m² saptamanal). Dupa CCRT se administreaza 3 cicluri VIPD (etoposid 100 mg/m² zilele 1-3 ifosfamida 1,200 mg/m² zilele 1 - 3, cisplatin 33 mg/m² zilele 1 - 3 si dexametazona 40 mg zilele 1 - 4)

Chimioterapie (pe baza de L-asparaginaza)

- SMILE (steroid [dexametazona], metotrexat, ifosfamida, L-asparaginaza si etoposid)

^aVezi referintele pt cure, [NKTL-B 2 din 2](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Linfom extraganglionar NK/T, tipul nazal

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE

Referinte

RT singura

Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:166-174.

Terapie combinata

Yamaguchi M TK, Oguchi M, Isobe Y, et al, Japan Clinical Oncology Group Lymphoma Study Group (JCOG-LSG) Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Final results of JCOG0211. J Clin Oncol (Meeting Abstract). 2009;27:8549.

Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-cell lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol 2009;27:6027-6032.

Chimioterapie (pe baza de L-asparaginaza)

Jaccard A GN, Coppo P, Morschhauser F, et al. A prospective phase II trial of an L-asparaginase containing regimen in patients with refractory or relapsing extra nodal NK/T-cell lymphoma. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112:79.

Yamaguchi M KY, Maeda Y, Hashimoto C, et al and The NK-Cell Tumor Study Group Phase II study of SMILE chemotherapy for newly-diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: NKTSG study. J Clin Oncol (Meeting Abstract). 2010;28:8044.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Boala limfoproliferativa post-transplant

DIAGNOSTIC

ESENTIAL:

- Examen histopatologic si imunofenotipic pentru diagnostic. Rebiopsiere daca materialul nu este diagnostic.
 - Panel recomandat pt sectiunea la parafina imunohistochimie: CD3, CD5, CD10, BCL6, BCL2, IRF4/MUM1, CD20, CD79a, PAX5, Ki67
 - Analiza markerilor de suprafata prin citometrie de flux: CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD19, CD20, CD10, Kappa, Lambda
- Virusul Epstein-Barr (EBER-ISH). Daca metoda mai putin sensibila EBV-LMP1 este pozitiva, hibridizarea in situ EBER nu este necesara.

UTILE IN ANUMITE CIRCUMSTANTE

- Panel imunohistochimic pt sectiunea la parafina: CD15, CD30, CD45, CD7, CD4, CD8, ALK, TIA-1, Granzyme B, CD57, CD56, CD138
- Analiza markerilor de suprafata prin citometrie de flux: CD138, Kappa si lambda citoplasmatic, CD30, CD57, CD56, CD16, CD25, CD52.
- Teste de biologie moleculara pentru detectia rearanjarii genice: IgH prin PCR
- Analiza mutatiilor genei BCL6^a

PROCEDURI

ESENTIAL:

- Status de performanta
- Albumina
- Tratament imunosupresor
- LDH, electroliti, uree, creatinina
- Hemograma
- Teste pt hepatita B^b
- CT toraco-abdomino-pelvin

UTILE IN CAZURI SELECTIONATE

- MUGAscan/ecocardiografie, daca tratamentul include antracicline sau antracenoide
- Evaluarea MO
- PET-CT scan
- PCR EBV, PCR CMV
- RMN cerebral

Leziune precoce

Polimorf

Monomorf

Boala Hodgkin clasica

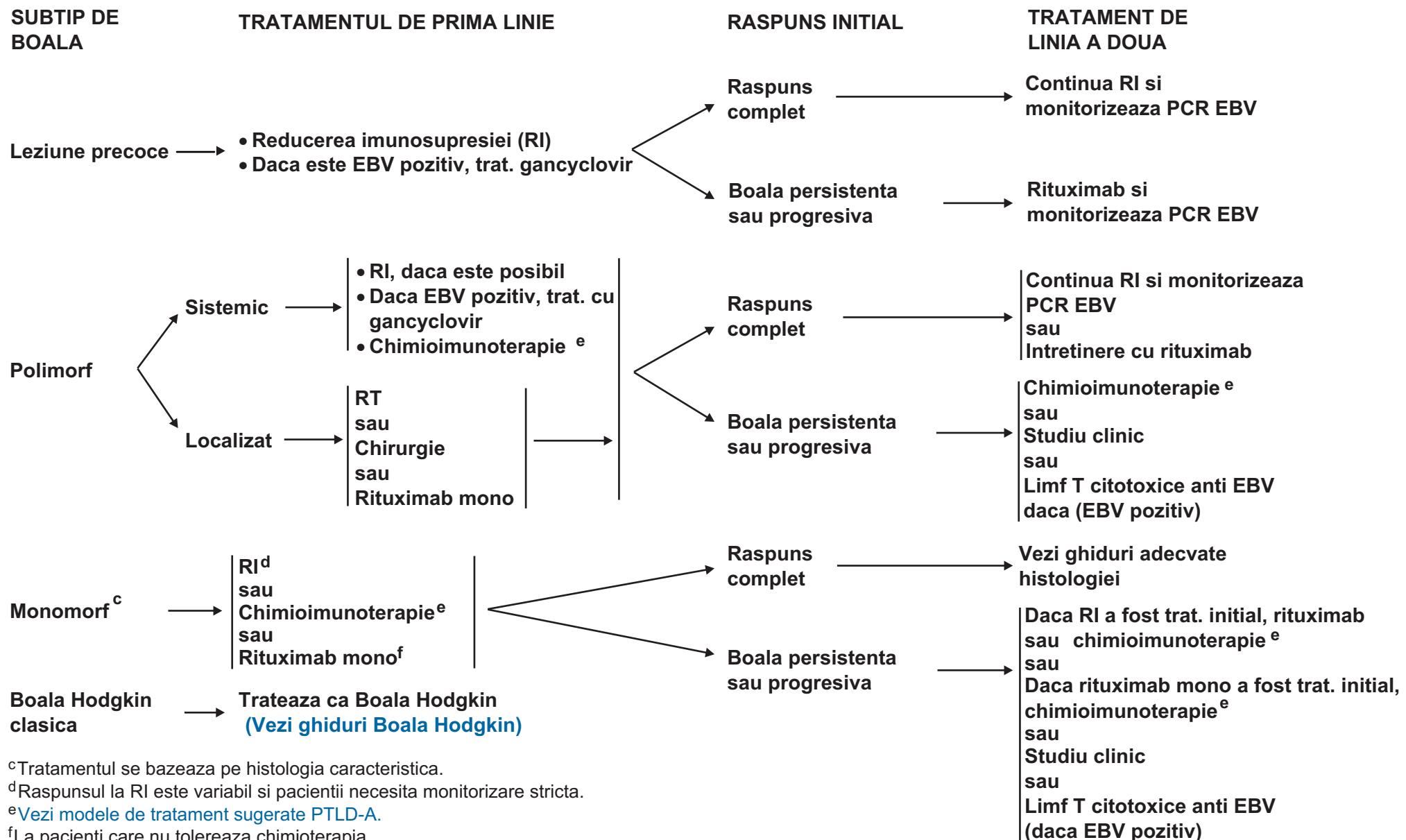
Vezi tratament de prima linie (PTLD-2)

^aPozitivitatea pentru mutatiile genei BCL6 a fost asociata cu raspuns prost la reducerea dozei medicatiei imunosupresoare.

^bTestarea pt hepatita B este necesara datorita riscului de reactivare sub imunoterapie + chimioterapie. Testele includ AgHBs si Ac HBc pentru pacientii fara factori de risc. Pentru pacientii cu factori de risc sau istoric de hepatita B se adauga AgHBe. Daca este pozitiv, se va cerceta incarcatura virală.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Boala limfoproliferativa post-transplant



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Boala limfoproliferativa post-transplant

MODELE TERAPEUTICE SUGERATE (in ordine alfabetica)

RCHOP(rituximab, ciclofosfamide, doxorubicin, vincristine, prednison)

RCHOEP(rituximab,ciclofosfamide, doxorubicin, vincristine, prednison, etoposide)

RCVP (rituximab, ciclofosfamide, vincristine, prednison) (pentru pacienti fragili care nu tolereaza antracicline)

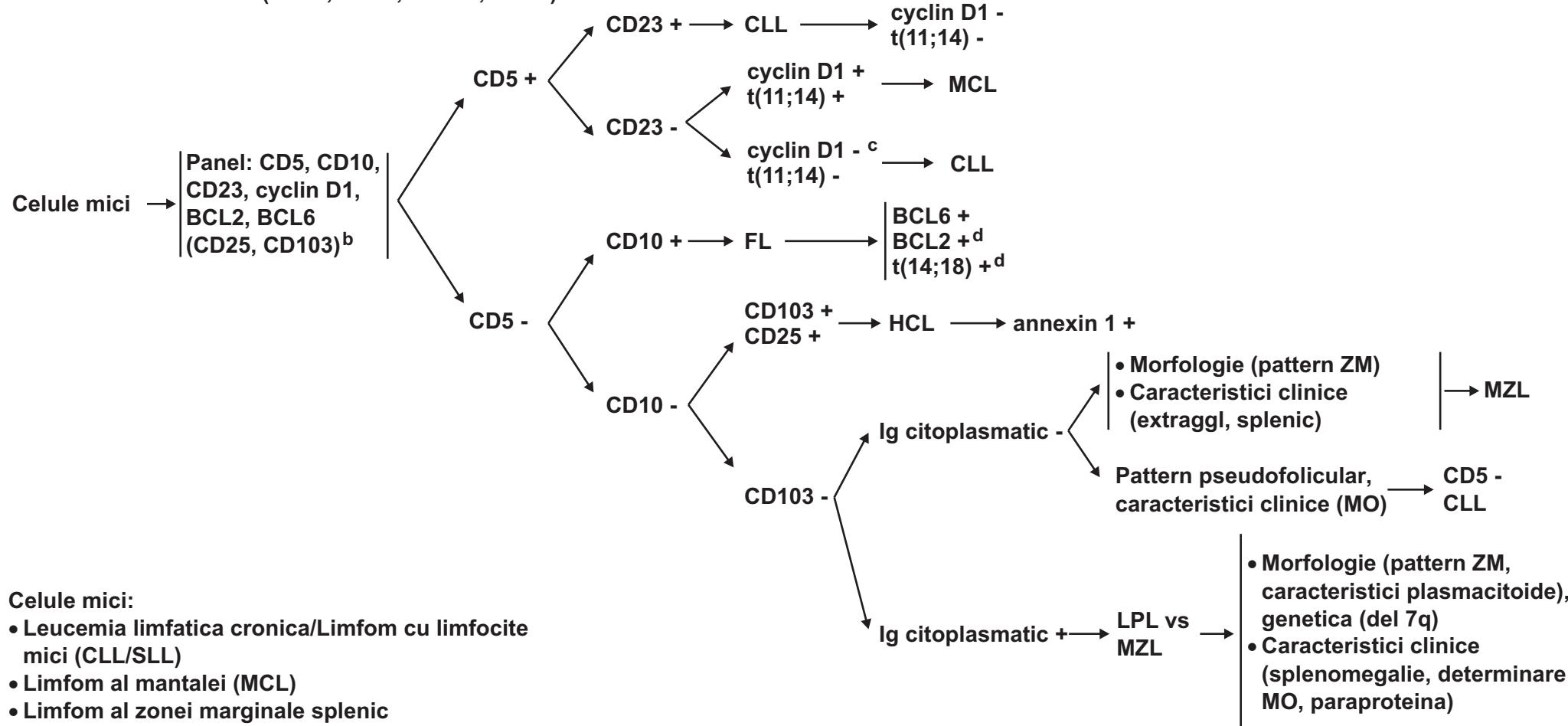
[Vezi Anticorpii monoclonali anti CD20 si reactivarea virală \(NHODG-D\)](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice 2011

Limfoame non-Hodgkin

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR B CU CELULA MATURA SI T/NK^a
(DE UTILIZAT IN CORELATIE CLINICO-PATOLOGICA)

ANTIGENE B POZITIVE (CD19, CD20, CD79a, PAX5)



^aAcestea sunt ghiduri generale. Interpretarea rezultatelor va fi bazata pe circumstante individuale si poate varia. Nu toate testele sunt necesare in fiecare caz.

^bCitometrie de flux, sange si MO, daca HCL este diagnosticul diferential.

^cAu fost raportate cazuri rare de limfom al mantalei in care atat cyclina D1 cat si t(11;14) sunt negative. In aceste cazuri diagnosticul va fi formulat cu prudenta si de catre experti.

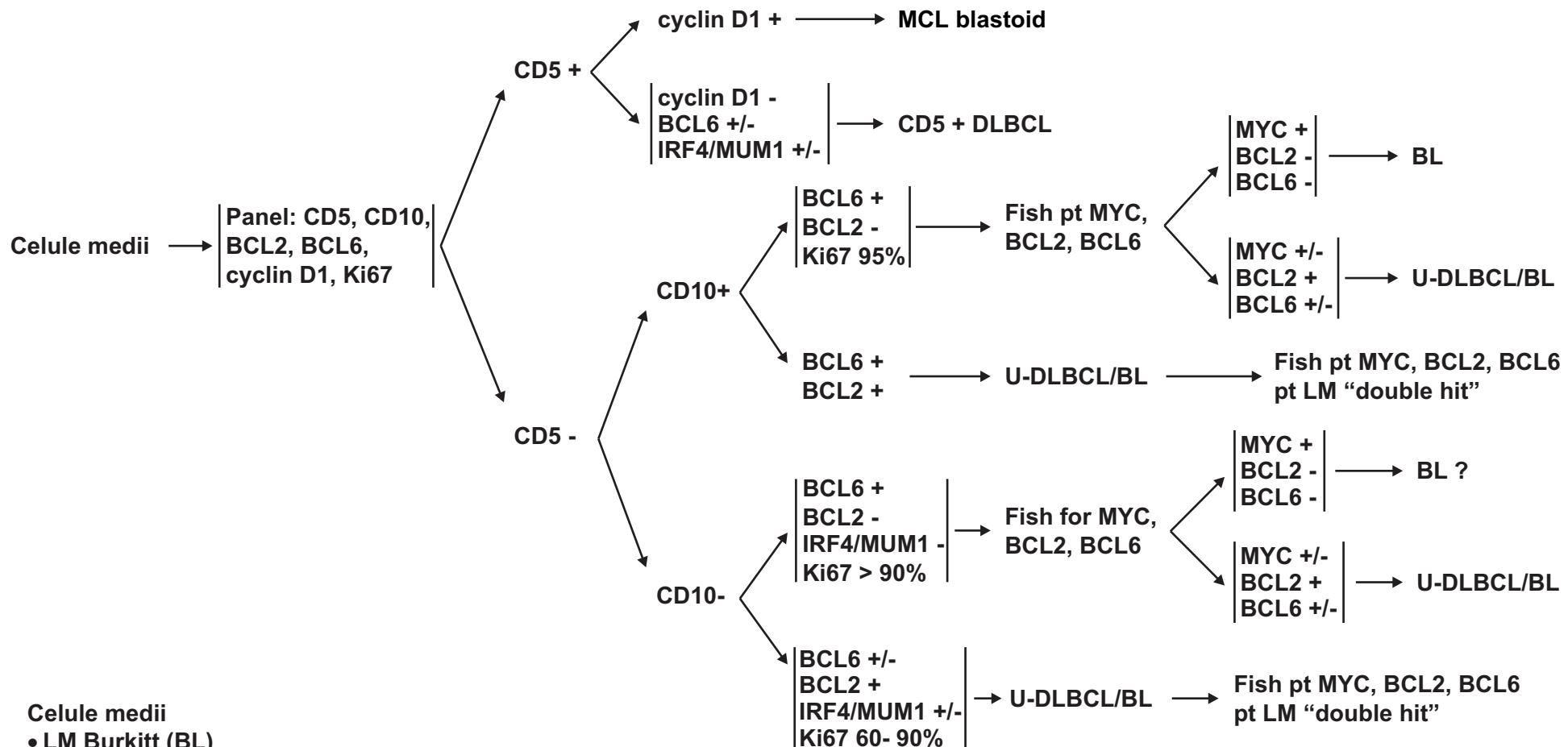
^d85% din limfoamele foliculare sunt BCL2 + sau t(14;18) +.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a
(DE CORELAT CU DATELE CLINICE SI PATHOLOGICE)

ANTIGENE B POZITIVE (CD19, CD20, CD79a, PAX5)



Celule medii

- LM Burkitt (BL)
- LM B cu celula mare difuz (DLBCL)
- LM al mantalei (MCL), varianta blastoidea
- LM B (BCL), neclasificabil, intermediar intre DLBCL si BL(U-DLBCL/BL)

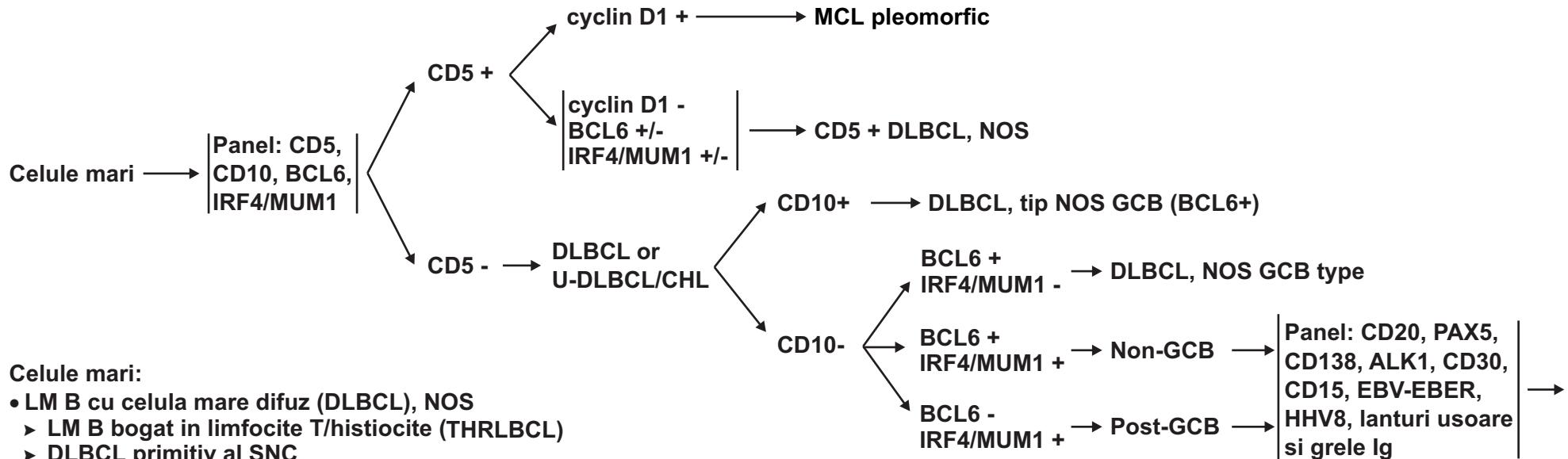
^aAcestea sunt ghiduri generale. Interpretarea rezultatelor se va face pe baza datelor individuale, care pot varia. Nu toate testele sunt necesare in fiecare caz.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a
(DE CORELAT CU DATELE CLINICE SI PATHOLOGICE)

ANTIGENE B POZITIVE (CD19, CD20, CD79a, PAX5)



Continua pe pag urmatoare

GCB= celule B asemanatoare centrului germinal

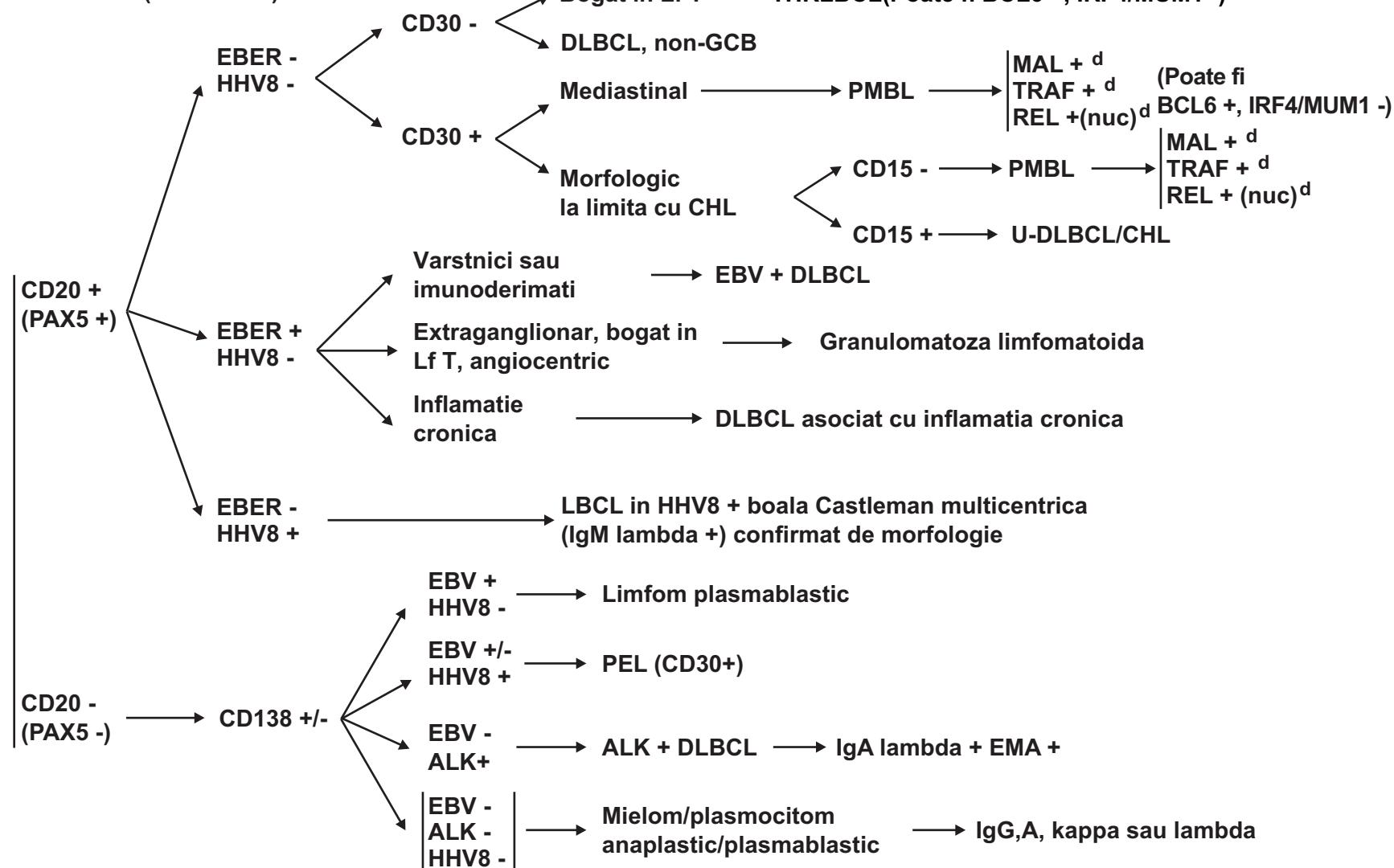
^aAcestea sunt ghiduri generale. Interpretarea rezultatelor se va face pe baza datelor individuale, care pot varia. Nu toate testele sunt necesare in fiecare caz.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a

Celule mari (continuare)

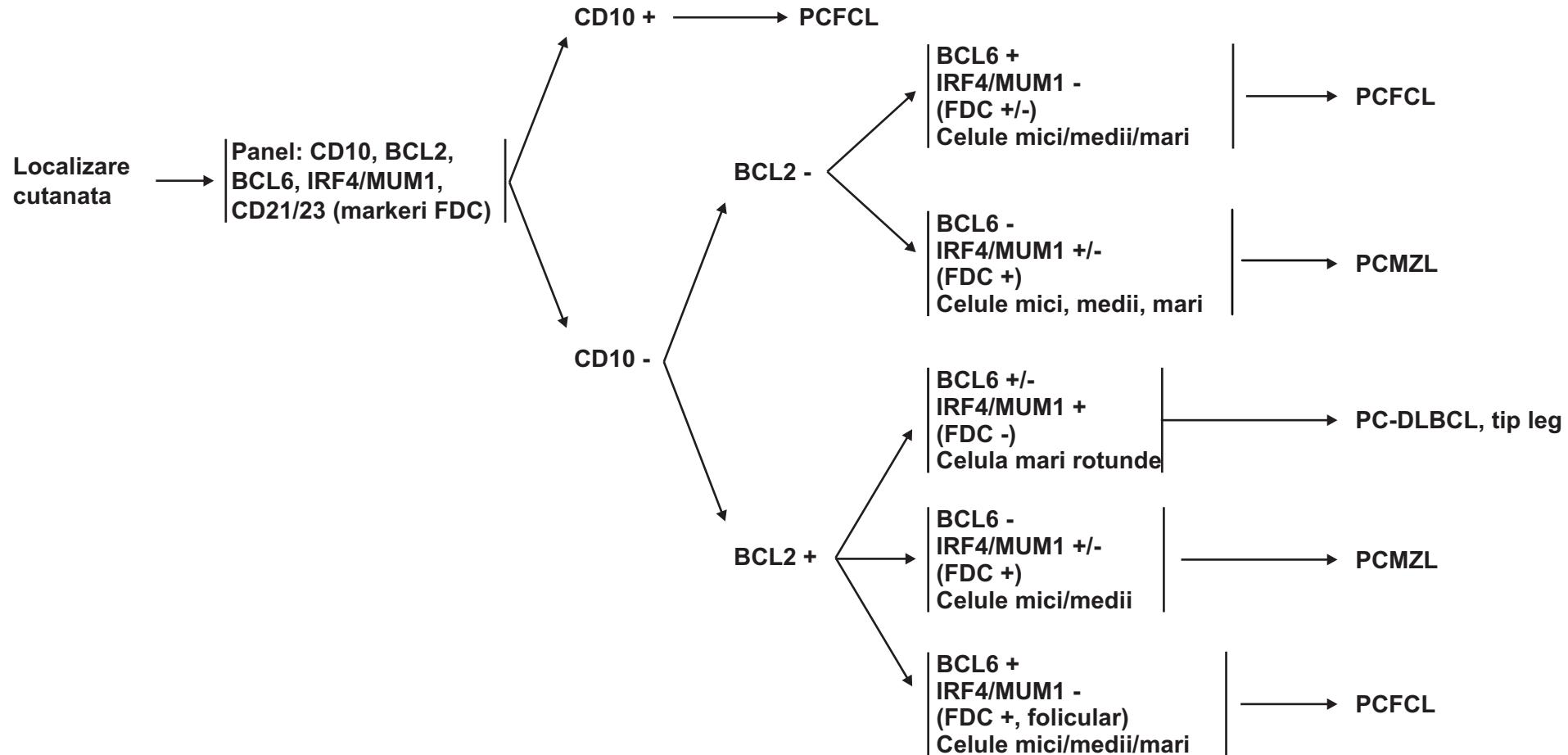


Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a
(DE CORELAT CU DATELE CLINICE SI PATHOLOGICE)

ANTIGENE B POZITIVE (CD19, CD20, CD79a, PAX5)



- LM primitiv cutanat de zona marginala (PCMZL)
- LM primitiv cutanat folicular (PCFCL)
- LM DLBCL primitiv cutanat, tip leg (PC-DLBCL, tip leg)

FDC = Celule dendritice folliculare

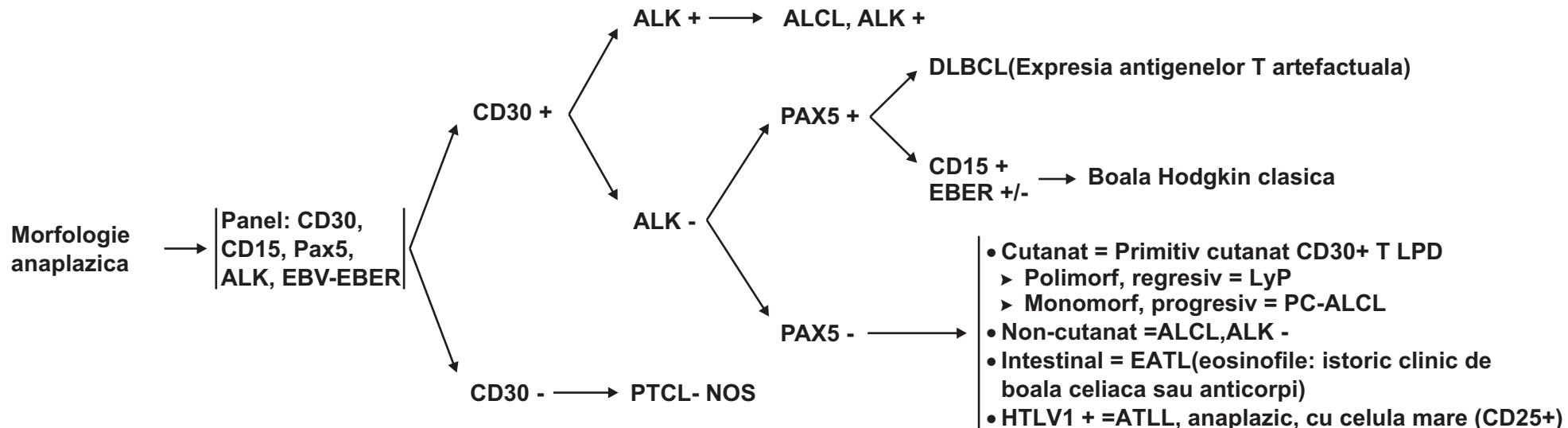
^aAcestea sunt ghiduri generale. Interpretarea rezultatelor se va face pe baza datelor individuale, care pot varia. Nu toate testele sunt necesare in fiecare caz.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a
 (DE CORELAT CU DATELE CLINICE SI PATHOLOGICE)

ANTIGENE T POZITIVE (CD2, CD3, CD5, CD7) [si antigene B negative]



Morfologie anaplastica

- LM anaplastic cu celula mare (ALCL) ALK pozitiv
- LM anaplastic cu celula mare (ALCL) ALK negativ
- Leucemie/Limfom T a/al adultului (ATLL) celule anaplastice mari
- LM T asociat cu enteropatie (EATL)
- Limfoproliferari T CD30 pozitive primitiv cutanate
 - papuloza limfomatoida (LyP)
 - LM anaplastic cu celula mare primitiv cutanat (PC-ALCL)

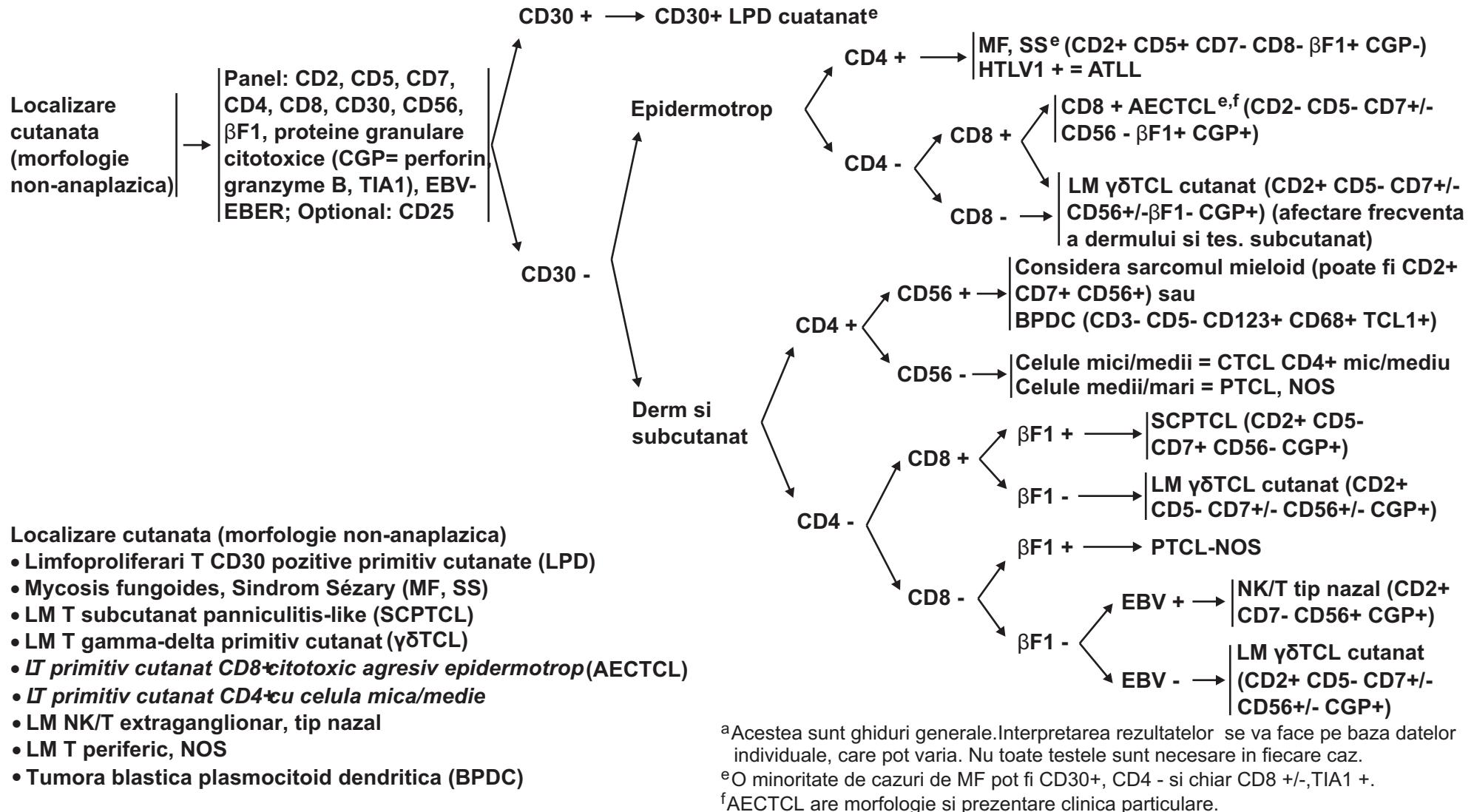
^aAcestea sunt ghiduri generale. Interpretarea rezultatelor se va face pe baza datelor individuale, care pot varia. Nu toate testele sunt necesare in fiecare caz.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a
 (DE CORELAT CU DATELE CLINICE SI PATHOLOGICE)

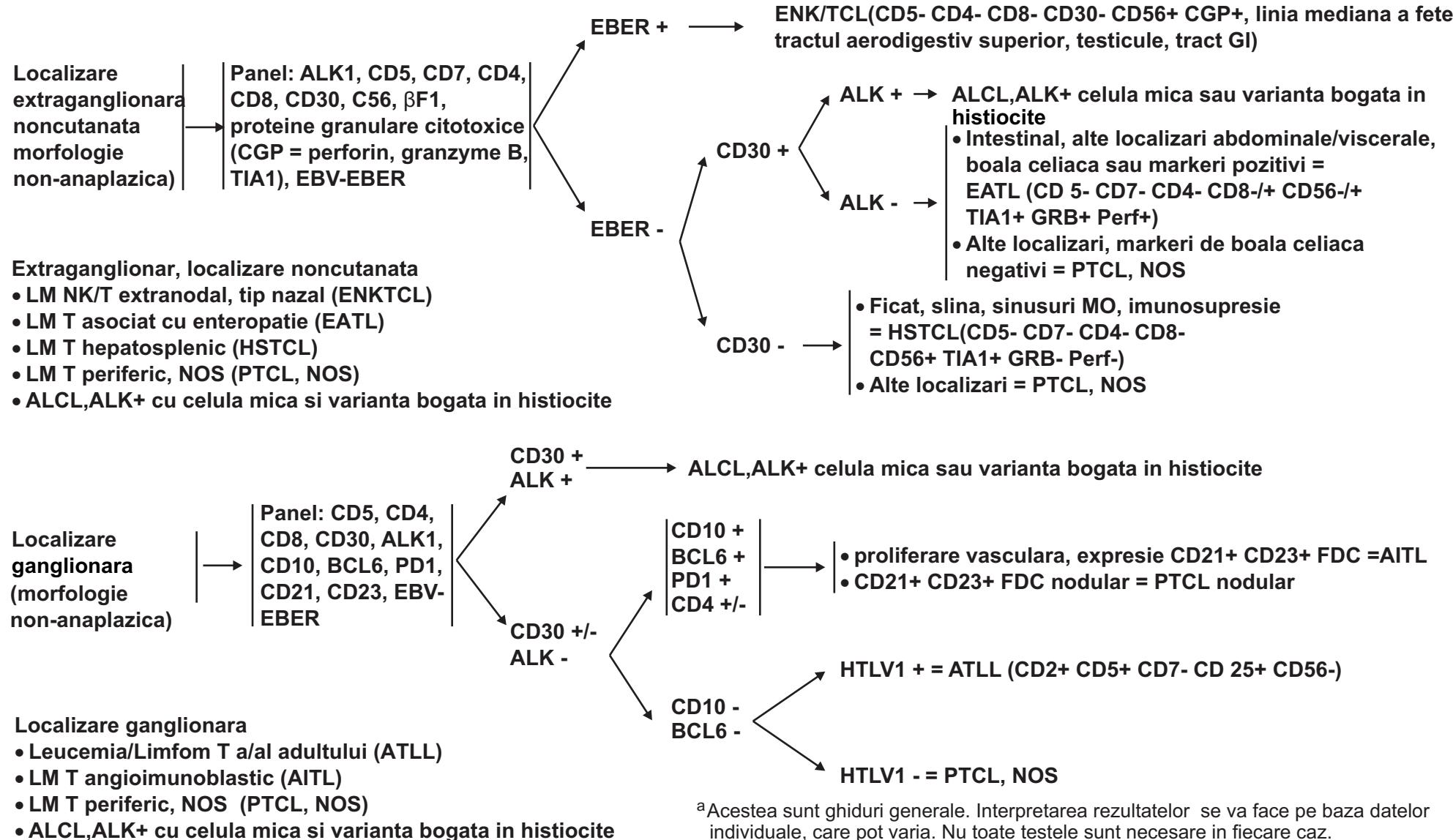
ANTIGENE T POZITIVE (CD2, CD3, CD5, CD7) [si antigene B negative]



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

UTILIZAREA TESTELOR IMUNOFENOTIPICE/GENETICE IN DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL LIMFOAMELOR CU CELULA B MATURA SI T/NK^a
(DE CORELAT CU DATELE CLINICE SI PATHOLOGICE)



Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

SINDROMUL DE LIZA TUMORALA (SLT)

Semne de laborator:

- Hipertotasemie
- Hiperuricemie
- Hiperfosfatemie
- Hipocalcemie

Simptome:

- Greaata si varsaturi, dispnee, aritmie, urini tulburi, letargie si /sau dureri articulare

Factori de risc:

- Histologie de LM Burkitt sau limfoblastic; ocazional DLBCL si CLL
- SLT spontan
- Leucocitoza
- Afectarea medulara
- Hiperuricemia pre-existenta
- Ineficienta allopurinolului
- Boala renala sau afectare renala in cadrul limfomului

Tratament:

- Tratamentul este mai eficient daca este inceput inaintea chimioterapiei.
- Masuri principale de tratament:
 - Hidratare riguroasa
 - Tratamentul hiperuricemiei
 - Monitorizarea frecventa a electrolitilor si corectia agresiva a acestora
- Tratament de prima intenție:
 - Allopurinol incepand cu 2-3 zile anterior chimoterapiei si continuat 10-14 zile
 - sau
 - Rasburicase este indicat la pacienti cu unul dintre urmatorii factori de risc:
 - ◊ prezenta oricarui factor de risc amintit,
 - ◊ urgența de a initia tratament la pacienti cu boala bulky
 - ◊ situații în care hidratarea adecvata poate fi dificila sau imposibila
 - ◊ Insuficiența renală acută
 - De obicei o doza de rasburicase este adecvata. Readministrarea trebuie individualizata.
- Daca SLT nu este tratat, progresia sa poate determina insuficienta renala acuta, aritmii cardiace, convulsii, hipotonie musculara si moarte.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

CRITERII DE RASPUNS IN LIMFOAME (nu include PET)

Tipul de raspuns	Examenul clinic	Ganglioni	Mase ganglionare	Maduva osoasa
RC	Normal	Normal	Normal	Normal
RCn (neconfirmat)	Normal	Normal	Normal	Nedeterminat
	Normal	Normal	scadere > 75%	Normal sau nedeterminat
RP	Normal	Normal	Normal	Pozitiv
	Normal Scadere a ficatului/splinei	scadere \geq 50% scadere \geq 50%	scadere \geq 50% scadere \geq 50%	Nerelevant Nerelevant
Recadere/ Progresie	Crestere a ficatului/splinei, noi localizari	Noi sau in crestere	Noi sau in crestere	Reparatie

Dupa Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al: Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 17:1244,1999.

[Vezi Definirea raspunsului si examenul PET \(NHODG-C 2 din 2\)](#)

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

CRITERII REVIZUITE DE RASPUNS IN LIMFOAME (inclusand PET)^a

Raspuns	Definitie	Mase ganglionare	Splina, ficat	Maduva osoasa
RC	Disparitia tuturor semnelor de boala	(a) Captare FDG sau PET pozitiv anterior tratamentului; permisa masa de orice dimensiune daca este PET negativa (b) Captare FDG variabila sau PET negativ; regresie la dimensiuni normale pe CT	Nepalpabil, disparitia nodulilor	Disparitia infiltratului; daca morfologia este neconcludenta, imunohistochimia trebuie sa fie negativa
RP	Regresia bolii masurabile si neaparitia de noi leziuni	Scadere $\geq 50\%$ in SPD a pana la 6 cele mai mari mase; fara cresterea in dimensiuni a altor ganglioni (a) Captare FDG sau PET pozitiv anterior tratamentului; una sau mai multe PET pozitive in localizarile afectate initial (b) Captare FDG variabila sau PET negativ; regresie la CT	Scadere $\geq 50\%$ in SPD a nodulilor (pt nodul unic in cel mai mare diametru transvers); fara crestere in dimensiunea ficatului sau splinei	Nerelevant daca pozitiva anterior tratamentului; tipul de celula trebuie specificat.
BS	Nu indeplineste criterii de RC/RP sau BP	(a) Captare FDG sau PET pozitiv anterior tratamentului; PET pozitiv in localizarile anterioare si fara noi localizari la PET sau CT (b) Captare FDG variabila sau PET negativ; fara modificarea in dimensiuni a leziunilor anterioare la CT		
Recadere sau BP	Orice leziune noua sau cresterea cu $\geq 50\%$ a leziunilor existente initial	Aparitia de noi leziuni > 1.5 cm in orice diametru, crestere $\geq 50\%$ in SPD a mai mult de un ganglion sau cresterea $\geq 50\%$ in cel mai mare diametru a unui ganglion pre-existent > 1 cm in axul mic. Leziuni PET pozitive daca este limfom care capteaza FDG sau PET pozitiv anterior.	Crestere $> 50\%$ in SPD fata de nadir a oricarei leziuni anterioare	Determinare noua sau recurrenta.

Dupa Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma.
J Clin Oncol 2007;25(5):579-586.

^aRecomandat pt LM DLCB si Boala Hodgkin

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

ANTICORPII MONOCLONALI ANTI CD20 SI REACTIVAREA VIRALA

- Testarea antigenului de suprafata B (AgHBs) si core (AgHBc) la toti pacientii care primesc Rituximab
 - PCR cantitativ pentru incarcatura virală numai daca unul din testelete de screening este pozitiv
 - In ariile unde prevalenta HBV nu este cunoscuta se recomanda testarea tuturor pacientilor care primesc imunoterapie, chimioterapie sau imuno-chimioterapie

Nota: Pacientii care primesc imunoglobuline iv pot fi AcHBc pozitivi ca o consecinta a tratamentului cu imunoglobuline.

- Tratament antiviral empiric la pacientii oncologici care sunt AgHBs sau Ac HBc pozitivi
 - Monitorizarea incarcaturii virale cu PCR lunar pe parcursul tratamentului si la fiecare 3 luni dupa aceea
 - ◊ Daca incarcatura virală este in mod constant nedetectabila, tratamentul este considerat profilactic
 - ◊ Daca incarcatura virală nu scade, se va consulta gastroenterologul
 - Continuarea profilaxiei cel putin 6 luni dupa incheierea tratamentului oncologic
 - ◊ Consult cu gastroenterologul pe toata durata tratamentului la pacientii cu hepatita virală B activă

Leucoencefalopatia multifocala progresiva

- Cauzata de virusul JC si de obicei fatala
 - Diagnostic stabilit prin PCR din LCR si uneori biopsie de creier
- Fara tratament eficient
- De observat modificari de comportament ca de ex. confuzie, ameteala, tulburari de echilibru, dificultate de mers sau de vorbire, tulburari de vedere

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

PRINCIPII DE RADIOTERAPIE^a

Field:

Options: Involved-Field or Reduced Involved-Field

For extra nodal sites:

- Organ involvement: The field includes the involved organ alone (example: Gastric MALT- the whole stomach; Parotid- the total unilateral parotid gland).
- Bone/spine involvement: Only the involved part of the organ is irradiated (with margins). No radiation is required to uninvolved adjacent lymph nodes.

For nodal sites:

- Field: In most cases an involved-field is appropriate. Regional fields or extended-field are not recommended unless there is significant concern that adjacent nodes are involved.
 - In DLBCL, RT consolidation following chemotherapy, RT may be limited to the originally involved lymph node(s). In the mediastinum, abdomen and pelvis treating only the post-chemotherapy volume in the transverse diameter is recommended.
 - When RT is the primary treatment, involved-field or reduced-IFRT (involved nodal radiation therapy) is recommended.
 - Margins are influenced by the quality of imaging and clinical information.

Doze:

- RT pentru LM folicular: 24-30 Gy (36 in forme bulky)
- RT pentru LM MALT: stomac- -30 Gy. Alte organe 24 - 30 Gy
- RT pentru LM al mantalei in stadiu limitat: 30 - 36 Gy
- Consolidare in LM cu celula mare in RC dupa chimioterapie: 30 - 36 Gy
 - RT pentru boala reziduala dupa chimioterapie: 40 - 50 Gy.
- Mini-RT paliativa in LM indolente avansate (folicular, limfocitic, zona marginala): 2 Gy x 2 (se poate repeta)

^aBibliografie

Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032-3038.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21-26.

Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas, *J Clin Oncol* 2003;21: 2474-2480.

Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. Long-term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma: involved regional radiotherapy versus involved node radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3797-3806.

Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815-3824.

Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al: The benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4170-4176.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

Bibliografie

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008;58(2):71-96.
2. Groves FD, Linet MS, Travis LB et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst 2000;92:1240-1251.
3. Harris N, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood.1994;84(5):1361-1392.
4. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835-3849.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-2795.
6. Weisenburger DD, Wilson WH, Vose JM. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: A Clinicopathologic Study of 340 Cases from the International T-Cell Lymphoma Project. ASH Annual Meeting Abstracts. 2006;108 (11):2458.
7. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-1253. Erratum published in J Clin Oncol. 2000;18(11):2351-2352.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586.
9. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. J Clin Oncol 2004;22(15):3046-52.
10. Meda BA, Buss DH, Woodruff RD et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. Am J Clin Pathol 2000;113:688-699.
11. Dong HY, Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine-Needle Aspiration Biopsy in the Diagnosis and Classification of Primary and Recurrent Lymphoma: A Retrospective Analysis of the Utility of Cytomorphology and Flow Cytometry. Modern Pathology. 2001;14(5):472-481.
12. Jeffers M, Milton J, Herriot R, McKean M. Fine needle aspiration cytology in the investigation on non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Pathol. 1998;51(3):189-196.
13. Zeppa P, Marino G, Troncone G, Fulciniti F et al. Fine-needle cytology and flow cytometry immunophenotyping and subclassification of non-hodgkin lymphoma. Cancer Cytopathology. 2004;102(1):55-65.
14. Dunphy CH. Applications of Flow Cytometry and Immunohistochemistry to Diagnostic Hematopathology. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2004;128(9):1004-1022.
15. Miller T, Grogan T, Dahlberg S, et al. Prognostic significance of the Ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a prospective Southwest Oncology Group trial. Blood. 1994;83(6):1460-1466.
16. Poster A, Tromp HA, Raemaekers JM, et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in follicular lymphoma. Haematologica. 2007;92:184-190.
17. Wang SA, Wang L, Hochberg EP, Muzikansky A, Harris NL, Hasserjian RP. Low histologic grade follicular lymphoma with high proliferation index: morphologic and clinical features. Am J Surg Pathol. 2005;29(11):1490-1496.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

18. Martinez AE, Lin L, Dunphy CH. Grading of Follicular Lymphoma: Comparison of Routine Histology With Immunohistochemistry. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2007;131(7):1084-1088.
19. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* 2002;4:443-452.
20. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2006;17(7):1051-1059.
21. Conlan M, Bast M, Armitage J, Weisenburger D. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. *Nebraska Lymphoma Study Group*. *J Clin Oncol*. 1990;8(7):1163-1172.
22. Lim ST, Tao M, Cheung YB, Rajan S, Mann B. Can patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma be treated without bone marrow biopsy? *Ann Oncol*. 2005;16(2):215-218.
23. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1990;43:630-632.
24. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood*. 2007;110(10):3507-3516.
25. Isasi CR, Lu P, Blaufox MD. A metaanalysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. *Cancer*. 2005;104(5):1066-1074.
26. Schaefer NG, Hany TF, Taverna C, et al. Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease: Coregistered FDG PET and CT at Staging and Restaging--Do We Need Contrast-enhanced CT? *Radiology*. 2004;232(3):823-829.
27. Rodriguez-Vigil B, Gomez-Leon N, Pinilla I, et al. PET/CT in Lymphoma: Prospective Study of Enhanced Full-Dose PET/CT Versus Unenhanced Low-Dose PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1643-1648.
28. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1840-1847.
29. Crespo M, Bosch F, Villamor N et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:1764-1775.
30. Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101:4944-4951.
31. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
32. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-4997.
33. Eichhorst B, Hallek M. Revision of the guidelines for diagnosis and therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(3):469-477.
34. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-1757.
35. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001;98(8):2319-2325.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

36. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III Trial of Fludarabine Plus Cyclophosphamide Compared With Fludarabine for Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):793-798.
37. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, et al. UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9583):230-239.
38. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive Assessment of Genetic and Molecular Features Predicting Outcome in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Results From the US Intergroup Phase III Trial E2997. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):799-804.
39. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003;101:6-14.
40. Byrd JC, Rai K, Peterson BL et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005;105:49-53.
41. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab As Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4079-4088.
42. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy With Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4070-4078.
43. Weiss MA, Maslak PG, Jurcic JG et al. Pentostatin and cyclophosphamide: an effective new regimen in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:1278-1284.
44. Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab Is an Active, Well-Tolerated Regimen for Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1575-1581.
45. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2007;109(2):405-411.
46. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561.
47. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002 ;347(6):452-3.
48. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004 ;103(9):3278-81.
49. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5616-5623.
50. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine Versus Chlorambucil in Treatment-Naive Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL): Results of an International Phase III Study. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007;110(11):2043.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

51. Sorror, M. L., M. B. Maris, et al. Hematopoietic Cell Transplantation after Nonmyeloablative Conditioning for Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23: 3819-3829.
52. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated Guidelines on the Management of Cytomegalovirus Reactivation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Alemtuzumab. *Clinical Lymphoma Myeloma*. 2006;7(2):125-130.
53. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
54. Schoder H, Noy A, Gonen M, et al. Intensity of 18Fluorodeoxyglucose Uptake in Positron Emission Tomography Distinguishes Between Indolent and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4643-4651.
55. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z, Myers J, Clarkson BD, Straus DJ. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer*. 1993;71(7):2342-2350.
56. Ardeshta KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-522.
57. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003;21:5-15.
58. Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-23.
59. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing Therapeutic Benefit of Rituximab: Maintenance Therapy versus Re-Treatment at Progression in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma--A Randomized Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1088-1095.
60. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy With Rituximab and Overall Survival in Patients With Indolent or Mantle Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007;99(9):706-714.
61. Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of Patients With Low-Grade B-Cell Lymphoma With the Combination of Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody and CHOP Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):268-276.
62. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlefein J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged Clinical and Molecular Remission in Patients With Low-Grade or Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Rituximab Plus CHOP Chemotherapy: 9-Year Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4711-4716.
63. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725-3732.
64. Buske C, Kneba M, Lengfelder E, et al. Front - Line Combined Immuno-Chemotherapy (R-CHOP) Significantly Improves the Time to Treatment Failure and Overall Survival in Elderly Patients with Advanced Stage Follicular Lymphoma - Results of a Prospective Randomized Trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006;108(11):482.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

65. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417-1423.
66. Czuczmar MS, Koryzna A, Mohr A, et al. Rituximab in Combination with Fludarabine Chemotherapy in Low-Grade or Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):694-704.
67. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3071.
68. McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA et al. Safety of fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone combined with rituximab in the treatment of stage IV indolent lymphoma. *Semin Oncol* 2000;27:37-41.
69. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine Plus Mitoxantrone With and Without Rituximab Versus CHOP With and Without Rituximab As Front-Line Treatment for Patients With Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2654-2661.
70. Park SI, Press OW. Radioimmunotherapy for treatment of B-cell lymphomas and other hematologic malignancies. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(6):632-638.
71. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-3928.
72. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
73. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
74. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-449.
75. Kaminski, MS. et al., I131-tositumomab monotherapy as frontline treatment for follicular lymphoma: Updated results after a median follow-up of 8 years. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18_suppl): 8033.
76. Press OW, Unger JM, Braziel RM et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol*. 2006;24:4143-4149.
77. Jankowitz, R.C., et al., Phase II study of short course CHOP-rituximab (R) followed by ibritumomab tiuxetan (IT) as first-line treatment for follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18_suppl): 8005.
78. Hagenbeek A, Bischof-Delaloye A, Radford JA, et al. 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin(R)) Consolidation of First Remission in Advanced Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: First Results of the International Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):643.
79. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-3389.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

80. Herold M, Schulze A, Niederwieser D, et al. Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132(2):105-112.
81. Weide R, Hess G, Koppler H, et al. High anti-lymphoma activity of bendamustine/mitoxantrone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas. A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk Lymphoma.* 2007;48(7):1299-1306.
82. Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al. Bendamustine in Patients With Rituximab-Refractory Indolent and Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From a Phase II Multicenter, Single-Agent Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):204-210.
83. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab in the First-Line Treatment of Patients with Indolent and Mantle Cell Lymphomas - First Interim Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007;110(11):385.
84. Al-Tourah AJ, Chhanabhai M, Hoskins PJ, et al. Transformed Lymphoma: Incidence and Long-Term Outcome. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004;104(11):3253.
85. Yuen A, Kamel O, Halpern J, Horning S. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1726-1733.
86. van Oers MH. Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(6):826-833.
87. van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood.* 2006;108(10):3295-3301.
88. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood.* 2006;108(13):4003-4008.
89. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic transplant for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:445-450.
90. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-3529.
91. Morgner A, Bayerdorffer E, Neubauer A et al. Helicobacter pylori associated gastric B cell MALT lymphoma: predictive factors for regression. *Gut* 2001;48:290-292.
92. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmestraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1286-1294.
- 93 Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphoma and Helicobacter pylori. *Important Adv Oncol* 1996:111-121.
94. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of Borrelia burgdorferi infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Human Pathology.* 2000;31(2):263-268.
95. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative Small Intestinal Disease Associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med.* 2004;350(3):239-248.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

96. Ferreri AJM, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Regression of Ocular Adnexal Lymphoma After Chlamydia Psittaci-Eradicating Antibiotic Therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5067-5073.
97. Ahmad A, Govil Y, Frank BB. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2003;98:975-986.
98. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6415-6420.
99. Steinbach G, Ford R, Glober G et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:88-95.
100. Cohen SM, Petryk M, Varma M, Kozuch PS, Ames ED, Grossbard ML. Non-Hodgkin's Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Oncologist*. 2006;11(10):1100-1117.
101. Wundisch T, Thiede C, Morgner A, et al. Long-Term Follow-Up of Gastric MALT Lymphoma After Helicobacter Pylori Eradication. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8018-8024.
102. Ye H, Liu H, Raderer M, et al. High incidence of t(11;18)(q21;q21) in Helicobacter pylori-negative gastric MALT lymphoma. *Blood*. 2003;101(7):2547-2550.
103. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-1921.
104. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJM, et al. Clinical Activity of Rituximab in Gastric Marginal Zone Non-Hodgkin's Lymphoma Resistant to or Not Eligible for Anti-Helicobacter Pylori Therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1979-1983.
105. Franco V, Florena AM, Iannitto E. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood* 2003;101:2464-2472.
106. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1113-1120.
107. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-135.
108. Fisher RI, Dahlberg S, Nathwani BN et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1995;85:1075-1082.
109. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood* 2000;95:2253-2261.
110. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003;3:185-197.
111. Avet-Loiseau H, Garand R, Gaillard F et al. Detection of t(11;14) using interphase molecular cytogenetics in mantle cell lymphoma and atypical chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23:175-182.
112. Romaguera J, Hagemeister FB. Lymphoma of the colon. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(1):80-84.
113. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Intensive Treatment Strategies May Not Provide Superior Outcomes in Mantle Cell Lymphoma: Overall Survival Exceeding Seven Years in a Large Cohort of Patients Managed Primarily with Conservative Therapies. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):1362.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

114. Witzig TE. Current Treatment Approaches for Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6409-6414.
115. Zelenetz AD. Mantle cell lymphoma: an update on management. *Ann Oncol.* 2006;17(suppl_4):iv12-14.
116. Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol* 2002;20:1288-1294.
117. Lenz G, Dreyling M, Hoster E et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984-1992.
118. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7013-7023.
119. Epner EM, Unger J, Miller T, et al. A Multi Center Trial of hyperCVAD+Rituxan in Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. ASH Annual Meeting Abstracts. 2007;110(11):387.
120. Kahl B, Longo W, Eickhoff J, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann Oncol.* 2006;17(9):1418-1423.
121. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14(10):1555-1561.
122. Jermann M, Jost LM, Taverna C et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.
123. Khouri IF, Saliba RM, Okoroji GJ et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplant in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta-2-microglobulin and the tumor score. *Cancer* 2003;98:2630-2635.
124. Dreyling M, Lenz G, Hoster E et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplant in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-2684.
125. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-1022.
126. Rummel MJ, Chow KU, Jager E, et al. Treatment of mantle-cell lymphomas with intermittent two-hour infusion of cladribine as first-line therapy or in first relapse. *Ann Oncol.* 1999;10(1):115-117.
127. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4867-4874.
128. Kaufmann H, Raderer M, Wohrer S et al. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:2269-2271.
129. Khouri, I.F., et al., Nonablative Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Advanced/Recurrent Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2003;21(23): 4407-4412.
130. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med* 2002;8:68-74.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

131. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:1937-1947.
132. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
133. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
134. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse Aggressive Lymphoma. *Hematology*. 2004(1):221-236.
135. Coiffier B. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Rep* 2005;4:7-14.
136. Shenkier TN, Voss N, Fairey R, et al. Brief Chemotherapy and Involved-Region Irradiation for Limited-Stage Diffuse Large-Cell Lymphoma: An 18-Year Experience From the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):197-204.
137. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1998;339(1):21-26.
138. Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy With or Without Radiotherapy in Limited-Stage Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3032-3038.
139. Miller TP, Unger JM, Spier C, et al. Effect of Adding Rituximab to Three Cycles of CHOP Plus Involved-Field Radiotherapy for Limited-Stage Aggressive Diffuse B-Cell Lymphoma (SWOG-0014). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004;104(11):158.
140. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-242.
141. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4117-4126.
142. Coiffier, B., et al., Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25(18_suppl):8009.
143. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379-391.
144. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:3121-7.
145. Sonneveld P, van Putten W, Holte H, et al. Intensified CHOP with Rituximab for Intermediate or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial in Elderly Patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005;106(11):16.
146. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP Chemotherapy with or without Etoposide for the Treatment of Elderly Patients with Aggressive Lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-641.
147. Blayney DW, LeBlanc ML, Grogan T, et al. Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

- intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2466-2473.
148. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-116.
149. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood.* 2002;99(8):2685-2693.
150. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplant as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
151. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplant for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood.* 2000;96(7):2399-2404.
152. Vose JM, Zhang M-J, Rowlings PA, et al. Autologous Transplant for Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Patients Never Achieving Remission: A Report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):406-413.
153. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988;71:117-122.
154. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.
155. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3776-3785.
156. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14[suppl 1]:i5-10.
157. Girouard C, Dufresne J, Imire K, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplant. *Ann Oncol.* 1997;8(7):675-680.
158. Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, Tsang R, Keating A, Crump M. Similar response rates and superior early progression-free survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell transplant for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer.* Jan 15 2006;106(2):353-360.
159. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 1998;92(6):1927-1932.
160. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE (R-ICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplant for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-3688.
161. Vose J, Sneller V. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:i17-20.
162. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

- treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest.* 2006;24(6):593-600.
163. Joyce RM, Regan M, Ottaway J, et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant (HDC-ASCT). *Ann Oncol.* 2003;14(suppl_1):i21-27.
164. Chao, N.J., S.A. Rosenberg, and S.J. Horning, CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1990;76(7):1293-1298.
165. Coleman, M., et al., Oral combination chemotherapy for refractory/relapsed lymphoma with the PEP-C (C3) regimen (daily prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide): Low-dose continuous metronomic multidrug therapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2007;25(18_suppl): p. 8064.
166. Ferry JA. Burkitt Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *Oncologist.* 2006;11(4):375-383.
167. Magrath I, Adde M, Shad A et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996;14:925-934.
168. Mead GM, Sydes MR, Walewski J et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.
169. Lacasce A, Howard O, Lib S et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767.
170. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the

- treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569-1580.
171. Larson R, Dodge R, Burns C, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood.* 1995;85(8):2025-2037.
172. Weiss MA, Heffner L, Lamanna N, et al. A randomized trial of cytarabine with high-dose mitoxantrone compared to a standard vincristine/prednisone-based regimen as induction therapy for adult patients with ALL. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005;23(16_suppl):6516.
173. Weiss M, Maslak P, Feldman E et al. Cytarabine with high-dose mitoxantrone induces rapid complete remissions in adult acute lymphoblastic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *J Clin Oncol* 1996;14:2480-2485.
174. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood.* 2004;104(6):1624-1630.
175. Hoelzer D, Baur K, Giagounidis A et al. Short intensive chemotherapy with rituximab seems successful in Burkitt NHL, Mature B-ALL and other high-grade B-NHL. *Blood* 2003;102(11)[abstract 236].
176. Mbulaiteye SM, Parkin DM, Rabkin CS. Epidemiology of AIDS-related malignancies an international perspective. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003;17(3):673-696.
177. Spina M, Carbone A, Vaccher E et al. Outcome in patients with non-Hodgkin lymphoma and with or without human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:142-144.
178. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-Related Malignancies: Emerging Challenges in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Oncologist.* 2005;10(6):412-426.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

179. Ratner L, Lee J, Tang S, et al. Chemotherapy for Human Immunodeficiency Virus-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma in Combination With Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2171-2178.
180. Weiss R, Mitrou P, Arasteh K, Schuermann D, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma. Simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival--results of the German Multicenter Trial. *Cancer.* 2006;106(7):1560-1568.
181. Sparano JA, Lee S, Chen MG, et al. Phase II Trial of Infusional Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide in Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1491-1500.
182. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood.* 2003;101(12):4653-4659.
183. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205.
184. Mounier N, Spina M, Gabarre J, et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood.* 2006;107(10):3832-3840.
185. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood.* 2005;106:1538-1543.
186. Spina M, Jaeger U, Sparano JA et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005;105:1891-1897.
187. Savage KJ. Peripheral T-cell lymphomas. *Blood Rev.* 2007;21(4):201-216.
188. Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood.* 1998;92(1):76-82.
189. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, Connors JM. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1467-1475.
190. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood.* 2004;103(7):2474-2479.
191. Mourad N, Mounier N, Briere J, et al. Clinical, biological and pathological features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials. *Blood.* 2008:Epub ahead of print. Feb 2008.
192. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, et al. ALK+ Lymphoma: Clinico-Pathological Findings and Outcome. *Blood.* 1999;93(8):2697-2706.
193. Savage KJ, Vose JM, Harris NL, the International T-Cell Lymphoma Project. Survival Analysis of Anaplastic Large Cell Lymphoma, Systemic and Cutaneous-Types: Report from the International T-Cell Lymphoma Project. ASH Annual Meeting Abstracts. 2006;108(11):293.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

194. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1999;93(11):3913-3921.
195. Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, et al. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*. 1998;9(8):849-855.
196. Jaffe ES. Pathobiology of Peripheral T-cell Lymphomas. *Hematology*. 2006;2006(1):317-322.
197. Grogg KL, Attygalle AD, Macon WR, Remstein ED, Kurtin PJ, Dogan A. Expression of CXCL13, a chemokine highly upregulated in germinal center T-helper cells, distinguishes angioimmunoblastic T-cell lymphoma from peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Mod Pathol*. 2006;19(8):1101-1107.
198. Dupuis J, Boye K, Martin N, et al. Expression of CXCL13 by neoplastic cells in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL): a new diagnostic marker providing evidence that AITL derives from follicular helper T cells. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):490-494.
199. Horwitz SM. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(5):438-443.
200. Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms. *Hematology*. 2006(1):331-337.
201. Vose JM, The International PTCL Project. International Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) Clinical and Pathologic Review Project: Poor Outcome by Prognostic Indices and Lack of Efficacy with Anthracyclines. *Blood*. 2005;106(11):Abstract 811.
202. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2005;103(10):2091-2098.
203. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group. *Eur J Haematol*. 2007;79(1):32-38.
204. d'Amore F, Relander T, Lauritsen G, et al. Dose-Dense Induction Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) as 1st Line Treatment in Peripheral T-Cell Lymphomas (PTCL) - A Phase II Study of the Nordic Lymphoma Group (NLG). *Blood*. 2006;108(11):Abstract 401.
205. Advani R, Horwitz S, Zelenetz A, Horning SJ. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: treatment experience with cyclosporine. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(3):521-525.
206. Blystad AK, Enblad G, Kvaloy S, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(7):711-716.
207. Rodriguez J, Munsell M, Yazji S, et al. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol*. 2001;19(17):3766-3770.
208. Kahl C, Leithauser M, Wolff D, et al. Treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) with high-dose chemotherapy and autologous or allogeneic hematopoietic transplantation. *Ann Hematol*. 2002;81(11):646-650.
209. Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J, et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2006;134(2):202-207.
210. Rodriguez J, Caballero MD, Gutierrez A, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the GEL-TAMO experience. *Ann Oncol*. 2003;14(12):1768-1775.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

211. Corradini P, Dodero A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2172-2176.
212. le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) in T-cell lymphomas: A French national survey from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2007;25(18_suppl):8095.
213. Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients. *Ann Oncol.* 1998;9(12):1351-1353.
214. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Treatment of refractory T-cell malignancies using gemcitabine. *Br J Haematol.* 2001;113(1):185-187.
215. Talpur R, Apisarnthanarax N, Ward S, Duvic M. Treatment of refractory peripheral T-cell lymphoma with denileukin diftitox (ONTAK). *Leuk Lymphoma.* 2002;43(1):121-126.
216. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2004;103(8):2920-2924.
217. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105(10):3768-3785.
218. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood.* 2000;95(7):2212-2218.
219. Mycosis fungoides cooperative study. *Arch Dermatol.* 1975;111(4):457- 459.
220. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(6):1713-1722.
221. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 1995;131(9):1003-1008.
222. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1999;135(1):26-32.
223. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol.* Feb 1 2001;19(3):779-784.
224. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):857-866.
225. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* Dec 2005;53(6):1053-1063.
226. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005;115(4):798-812.
227. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, et al. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:782-790.
228. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, et al. Staging accuracy in mycosis fungoides and sezary syndrome using integrated positron emission

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

- tomography and computed tomography. *Arch Dermatol.* 2006;142(5):577-584.
229. Lynch JW, Jr., Linoilla I, Sausville EA, et al. Prognostic implications of evaluation for lymph node involvement by T-cell antigen receptor gene rearrangement in mycosis fungoides. *Blood.* 1992;79(12):3293-3299.
230. Hymes KB. Choices in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology (Williston Park).* 2007;21(2 Suppl 1):18-23.
231. Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging, and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control.* 2007;14(2):102-111.
232. Rosen ST, Querfeld C. Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Hematology.* 2006(1):323-330.
233. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol.* 1998;134(8):949-954.
- 234 Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283-287.
235. Zackheim HS. Topical carmustine (carmustine) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):299-302.
236. Kim YH. Management with topical nitrogen mustard in mycosis fungoides. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):288-298.
237. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol.* 2003;139(2):165-173.
238. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2002;138(3):325-332.
239. Heald P, Mehlmauer M, Martin AG, Crowley CA, Yocum RC, Reich SD. Topical bexarotene therapy for patients with refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma: results of the phase III clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):801-815.
240. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):347-354.
241. Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(5):951-958.
242. Gathers RC, Scherschun L, Malick F, Fivenson DP, Lim HW. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):191-197.
243. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol.* 2005;141(3):305-311.
244. Diederken PV, van Weelden H, Sanders CJ, Toonstra J, van Vloten WA. Narrowband UVB and psoralen-UVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):215-219.
245. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med.* 1987;316(6):297-303.
246. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):337-346.
247. Olsen EA, Bunn PA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9(5):1089-1107.
248. Zhang C, Duvic M. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with retinoids. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):264-271.

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

249. Duvic M, Martin AG, Kim Y, et al. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2001;137(5):581-593.
250. Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2456-2471.
251. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous t-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(1):25-32.
252. Olsen E, Duvic M, Frankel A, et al. Pivotal phase III trial of two dose levels of denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):376-388.
253. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2007;109(1):31-39.
254. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3109-3115.
255. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(4):626-631.
256. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(5):873-878.
257. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7(1):51-58.
258. Marchi E, Alinari L, Tani M, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma: phase II study of 32 patients. *Cancer.* 2005;104(11):2437-2441.
259. Cummings FJ, Kim K, Neiman RS, et al. Phase II trial of pentostatin in refractory lymphomas and cutaneous T-cell disease. *J Clin Oncol.* 1991;9(4):565-571.
260. Foss FM, Ihde DC, Breneman DL, et al. Phase II study of pentostatin and intermittent high-dose recombinant interferon alfa-2a in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Clin Oncol.* 1992;10(12):1907-1913.
261. Tani M, Fina M, Alinari L, Stefoni V, Baccarani M, Zinzani PL. Phase II trial of temozolomide in patients with pretreated cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica.* 2005;90(9):1283-1284.
262. Zinzani PL, Musuraca G, Tani M, et al. Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4293-4297.
263. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2003;98(5):993-1001.
264. Roenigk HH Jr, Kuzel TM, et al. Photochemotherapy alone or combined with interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1990;95(6 Suppl):198S-205S.
265. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2005;75(2):136-145.
266. McGinnis KS, Shapiro M, Vittorio CC, Rook AH, Junkins-Hopkins JM. Psoralen plus long-wave UV-A (PUVA) and bexarotene therapy: An effective and synergistic combined adjunct to therapy for patients with

Ghiduri terapeutice limfoproliferari cronice

2011

advanced cutaneous T-cell lymphoma. Arch Dermatol.
2003;139(6):771-775.

267. Suchin KR, Cucchiara AJ, Gottlieb SL, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with combined immunomodulatory therapy: a 14-year experience at a single institution. Arch Dermatol.
2002;138(8):1054-1060.

268. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2002;47(5):672-684.

269. Kuzel TM, Roenigk HH, Jr., Samuelson E, et al. Effectiveness of interferon alfa-2a combined with phototherapy for mycosis fungoides and the Sezary syndrome. J Clin Oncol. 1995;13(1):257-263.

270. Straus DJ, Duvic M, Kuzel T, et al. Results of a phase II trial of oral bexarotene (Targretin) combined with interferon alfa-2b (Intron-A) for patients with cutaneous T-cell lymphoma. Cancer.
2007;109(9):1799-1803.

271. Foss F, Demierre MF, DiVenuti G. A phase-1 trial of bexarotene and denileukin dititox in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2005;106(2):454-457.

272. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2008;January 7 [Epub ahead of print].

273. Lundin J, Hagberg H, Repp R, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. Blood.
2003;101(11):4267-4272.

Alemtuzumab (MabCampath) in LLC-B si LPC-T refractare la Fludarabina

Medicament	Doza	Administrare
Alemtuzumab	<p>Administrare de 3 ori/ sapt. Primele doze 3-10-30 mg. Escaladare la 10 mg si apoi 30 mg numai daca toxicitatea este de grd. I sau II. Daca apar reactii de grd. III/IV se reduce doza la cea maxim tolerata (3 sau 10 mg) pana la stabilizare pt. o saptamana, apoi se reia escaladarea pana la maximum 30 mg/doza.</p> <p>Doza maxima saptamanala este 90 mg.</p> <p>Daca tratamentul este intrerupt pt. > 7 zile se reinitiaza tratam. la 3 mg si se escaladeaza cf. schemei de mai sus.</p>	<p>S.C. sau I.V. in 100 ml solutie salina 2 ore.</p>

Administrare de 3 ori/sapt. pentru maximum 12 sapt.

Pacientii isi pot autoadministra medicatia. Administrarea vesperala poate diminua efectele adverse.

Doza este fixa indiferent de inaltime si greutate.

PREMEDICATIE

Clorfeniramin 4-8mg PO.

Paracetamol 500-1000mg PO.

Prednison 10mg PO in prima sapt.

Cotrimoxazol 480mgx2/zi de 3 ori/sapt. pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

Aciclovir 400mgx2/zi pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

MODIFICARI DE DOZA

Toxicitate hematologica:

Tratamentul se interupe daca in cursul sau apar anemie sau trombocitopenie imune.

Neutrofile ($\times 10^9/L$)	Trombocite ($\times 10^9/L$)	Doza
>0,25	Si >25	100%
<0,25	Sau <25	<p>Prima aparitie: se opreste tratamentul si se reia la aceeasi doza cand neutrofile >0,25 si trombocite >50 (se reia cu 3 mg daca intarzirea este >7 zile).</p> <p>A doua aparitie: se opreste tratamentul si se reia cu 10mg cand neutrofile >0,5 si trombocite >50.</p> <p>A treia aparitie: se interupe tratam. definitiv.</p> <p>Daca neutrofilele la base-line sunt <0,5 si/sau trombocitele <25 la initierea tratam.: daca neutrofilele sau trombocitele scad la <50% din val. de base-line se interupe tratam. si se reia cand neutrofilele si trombocitele revin la val. initiale.</p>

PRECAUTII:

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Administrarea de produse de sange iradiate.
3. Reactii legate de administrare: mai frecvente la administrarea I.V., necesita monitorizare clinica (TA, AV, FR, Temp.). Se recomanda premedicatie cu antihistaminice orale, paracetamol si prednison 10 mg numai in prima sapt. de administrare.
4. Se interzice vaccinarea cu vaccinuri vii.
5. Reactivarea infectiei CMV: se interupe tratam. si se administreaza tratam. antiviral.

6. Citopenii autoimune: se intrerupe tratament. Nu există date privind siguranta la reluarea tratamentului.
7. Reactivare de hepatita B: toți pacienții vor fi testați initial și cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100mg/zi pe toată perioada chimioterapiei și 6 luni după aceea și vor fi monitorizați prin PCR pentru replicare virală la fiecare 2 luni. Dacă nivelul ADN viral crește se va considera intreruperea chimioterapiei.

Ciclofosfamida

Medicament	Doza	Administrare
Ciclofosfamida	600-1200 mg/m ² *, ziua 1 SAU	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Ciclofosfamida	300-400 mg/ m ² /zi x5 zile	PO
	Plus	
Prednison (optional)	45 mg/ m ² /zi x5 zile	PO dimineata, dupa masa

*Doza depinde de particularitatile pacientului, de ex.: tratam. anterior, status de performanta, durata planificata a tratam., etc.

Se repeta la 21-28 de zile.

Se intrerupe dupa 2 cicluri daca nu exista raspuns.

Se continua tratam. cu 2 cicluri dupa raspunsul maximal, maxim 8 luni de tratament.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica determinata de tratament:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
>1,2	>80	100%
≤1,2	≤80	Amanare pana la refacere

2. Disfunctie renala: poate fi necesara modificarea dozei pt. CFA.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratam. cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.

Clorambucil in limfoamele indolente si LLC

Medicament	Doza	Administrare
Schema 1 Clorambucil	Doza de start 0,4 mg/kg/zi la 2 sapt. Ulterior, daca neutrofile >3,5 x10 ⁹ /L se creste doza cu 0,1mg/kg, ajustand doza pt. a induce un raspuns terapeutic dar fara a determina scaderea neutrofilelor sub 1,2 x 10 ⁹ /L. Doza maxima: 0,8mg/kg la 2 sapt. Administrarea pe nemancate.	PO
SAU		
Schema 2 Clorambucil	0,2 mg/kg/zi, 21 de zile consecutiv (doza totala/ciclu: 4,2mg/kg), ajustata pt. a induce un raspuns terapeutic dar fara scaderea neutrofilelor < 1,2 x10 ⁹ /L. Se repeta la 6 sapt. Administrare pe nemancate.	PO
SAU		
Schema 3 Clorambucil	0,1 mg/kg/zi (limite intre 0,03-0,2 mg/kg/zi) continuu, ajustata pt. a induce un raspuns terapeutic dar fara scaderea neutrofilelor < 1,2 x10 ⁹ /L. Administrare pe nemancate.	PO

Tratamentul se continua 2 luni dupa obtinerea raspunsului maxim (maxim 1 an de zile). Alegerea schemei este determinata de caracteristicile individuale ale pacientului.

MODIFICARI DE DOZA

Toxicitate hematologica determinata de tratament si nu de boala:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
≥ 1,2	≥ 80	100%
< 1,2	< 80	Amanare pana la recuperare

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Reactivare de hepatita B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratam. cu Lamivudina 100mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.

CHOP +/- Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Doxorubicin	50 mg/m ² , ziua 1	I.V. bolus
Vincristina	1,4 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 5-15 min.
Ciclofosfamida	750 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Prednison	45 mg/m ² , zilele 1-5	PO dimineata, dupa masa
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250 ml solutie salina, 90 min-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Stadiile IA sau IIA, tumora <10 cm care poate fi iradiata: se repeta la fiecare 21 de zile sau cand valorile hematologice permit administrarea a 100% din doza, daca aceasta se face mai devreme de 21 de zile, x 3 cicluri, urmate de radioterapie.

Toate celelalte stadii: se repeta la fiecare 21 de zile sau cand valorile hematologice permit administrarea a 100% din doza, daca aceasta se face mai devreme de 21 de zile, x 6-8 cicluri (2 cicluri dupa raspunsul maxim, minim 6 cicluri).

Se intrerupe daca nu exista raspuns dupa 2 cicluri.

Profilaxia SNC: Pacientii cu afectarea initiala a sinusurilor si cu raspuns complet la sfarsitul terapiei vor primi I.T. Metotrexat 12 mg alternativ cu Ara-C 50 mg x 2/sapt. x 6 doze, incepand cu sapt. 18.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Pacienti varstnici (>75 ani):
Dozele de CFA si Doxo se administreaza 75% in primul ciclu. In ciclurile urmatoare se va administra doza maxim tolerata, incercandu-se escaladarea la 100% din doza.
2. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Doza
≥ 0,8	100%
< 0,8	100% + Filgrastim 300mcg/zi x 5 zile, incepand in ziua a 8-a a fiecarui ciclu

Pacientul va fi tratat cu Filgrastim in doze suficiente pt. a permite administrarea integrala a dozei la 21 de zile.

Se va trasfuza pt. a mentine Hb >90 g/L si Trombocitele >20 x10⁹/L.

3. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Disestezie, areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	60-70%
Neuropatie motorie moderata	50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

4. Hepatotoxicitate (doxorubicin):

Bilirubina (mg/dL)	Doza
0,1-2	100%
2-5	50%
>5	Nu se administreaza. Se suplimenteaza doza de ciclofosfamida cu 350 mg/m ²

5. Cardiotoxicitate (doxorubicin):

Cand doxorubicina nu se poate administra unei disfunctii cardiace dovedite, poate fi inlocuita cu etoposid 50 mg/m² in ziua 1, 100 mg/m² in zilele 2 si 3.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Cardiotoxicitatea: doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologica este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m².
3. Extravazarea: doxorubicina si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.
4. Hipersensibilitatea:
Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min.
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
5. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
6. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
7. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
8. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

CNOP

Medicament	Doza	Administrare
Mitoxantrone	10 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100 ml solutie salina, 15 min.
Vincristina	1,4 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 5-15 min.
Ciclofosfamida	750 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Prednison	50 mg/m ² , zilele 1-5	PO dimineata, dupa masa

Se repeta la 21 de zile, pt. un nr. de 6-8 cicluri.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.
Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Doza
≥ 0,8	100%
< 0,8	100% + Filgrastim 300mcg/zi x 5 zile, incepand in ziua a 8-a a fiecarui ciclu

Pacientul va fi tratat cu Filgrastim in doze suficiente pt. a permite administrarea integrala a dozei la 21 de zile.

Se va trasfaza pt. a mentine Hb >90 g/L si Trombocitele >20 x10⁹/L.

2. Disfunctie renala: Nu exista dovezi clare care sa indice cum se modifica doza de ciclofosfamida in insuficienta renala. Doza poate fi scazuta sau intervalul de administrare crescut cu 50-100% daca Cl creatinina <18 mL/min.

3. Disfunctie hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza
1-2 x LSN	Vincristina redusa cu 50%
2-4 x LSN	Mitoxantrone redus cu 50% si Vincristina redusa cu 75%
>4 x LSN	Se omite mitoxantrone si vincristina (recomandare)

4. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	67%
Neuropatie motorie moderata (± craniana)	Opreste pana la refacere, apoi 50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

5. Cardiotoxicitate (doxorubicin):

Cand doxorubicina nu se poate administra unei disfunctii cardiace dovedite, poate fi inlocuita cu etoposid 50 mg/m² in ziua 1, 100 mg/m² in zilele 2 si 3.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Cardiotoxicitatea: doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologica este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m².

3. Extravazarea: doxorubicina si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.

CVP ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Vincristina	1,4 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 5-15 min.
Ciclofosfamida	1000 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Prednison	100 mg, zilele 1-5	PO dimineata, dupa masa
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250 ml solutie salina, 90 min-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

Se repeta la 21 sau 28 de zile, pentru 8 ciluri.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)		Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
<1,2	SAU	<100	Amanare o sapt.

2. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Disestezie, areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	60-70%
Neuropatie motorie moderata	50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Extravazarea: vincristina poate determina necroza tisulara daca extravazeaza.
3. Hipersensibilitatea:
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acestora. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o

rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.

4. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratam. simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumatate din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
5. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
6. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratam. cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
7. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

CFAR

Medicament	Doza	Administrare
Fludarabina	25 mg/m ² /zi, zilele 3-5	I.V. in 10 ml solutie salina, bolus
Ciclofosfamida	250 mg/m ² /zi, zilele 3-5	I.V. in 50 ml solutie salina, bolus, inainte de fludarabina
Alemtuzumab	30 mg in zilele 1,3,5	I.V. in 100 ml soluti salina, 2-4 ore
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 2 din ciclul 1 500 mg/m ² , ziua 2 din urmatoarele cicluri	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 28 de zile; 6 cicluri.

PREMEDICATIE

Clorfeniramin 4-8mg PO.

Paracetamol 500-1000mg PO.

Prednison 10mg PO in prima sapt.

Cotrimoxazol 480mgx2/zi de 3 ori/sapt. pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

Aciclovir 400mgx2/zi pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica: la primul ciclu nu se modifica dozele. La ciclurile urmatoare, daca neutrofile <1 x10⁹/L sau trombocite <75 x10⁹/L tratamentul se amana cu o sapt. Daca dupa o sapt. parametrii nu sunt realizati se reduc dozele cu 50%. Daca neutrofilele sunt <0,5 x10⁹/L sau trombocitele <50 x10⁹/L in prima zi a ciclului tratamentul se amana pana ce aceste valori sunt atinse, cu modificarile de doza descrise, daca este necesar.
2. Toxicitate renala:

Cl creatinina (ml/min.)	Doza fludarabina
30-60	50%
<30	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Administrarea de produse de sange iradiate.
3. Hipersensibilitatea:
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o

rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.

4. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratam. simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
5. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
6. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratam. cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
7. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.
8. Reactii legate de administrare: mai frecvente la administrarea I.V., necesita monitorizare clinica (TA, AV, FR, Temp.). Se recomanda premedicatie cu antihistaminice orale, paracetamol si prednison 10 mg numai in prima sapt. de administrare.
9. Se interzice vaccinarea cu vaccinuri vii.
10. Reactivarea infectiei CMV: se intrerupe tratam. si se administreaza tratam. antiviral.
11. Citopenii autoimune: se intrerupe tratam. Nu exista date privind siguranta la reluarea tratam.

CODOX-M +/- RITUXIMAB

Medicament	Doza	Administrare
Ciclofosfamida	800 mg/m ² , zilele 1,2	I.V. in 50 ml solutie salina, 30 min.
Vincristina	1,4 mg/m ² , zilele 1,8	I.V. in 50 ml solutie salina, 15-30 min.
Doxorubicin	50 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 15-30 min.
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 8	I.V. in 500 ml solutie salina, 3-8 ore
Metotrexat	3000 mg/m ² , ziua 10	I.V. in 1000 ml solutie salina, 4 ore, daca pH urinar > 7
Leucovorin	25 mg la 6 ore, incepand din ziua 11	Se incepe la 24 ore dupa inceputul admin. de MTX, I.V. 4 doze, apoi PO pana cand nivelul de MTX < 0,05 mcmol/L***
Post-hidratare		I.V. solutie salina + NaHCO ₃ 100mEq/L, 125 ml/ora pana la completarea completarea tratam. cu leucovorin
Cytarabina	50 mg, ziua 1	I.T. Doza din ziua 1 se va administra numai daca nu exista blasti in sange si daca trombocitele sunt > 50 x10 ⁹ /L
Filgrastim	<60 kg: 300 mcg 61-96 kg: 480 mcg >96 kg: 600 mcg	S.C. incepand cu ziua 13 pana cand neutrofile > 1 x10 ⁹ /L

Pacientii cu risc scazut vor primi CODOX-M urmat de IVAC, apoi un nou curs de CODOX-M.

Pacientii cu risc inalt vor primi CODOX-M urmat de IVAC, apoi chimioterapie in doza mare cu transplant de celule stem.

Un nr. total de 8 admin. I.T. vor fi administrate tuturor pacientilor pe parcursul tratamentului.

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

***Modificarea dozei de leucovorin se face incepand cu 48 de ore dupa admin. de MTX pe baza nivelului seric de MTX, cf. tabelului de mai jos:

Nivel de MTX (mcmol/L)	Doza de leucovorin
< 0,05	0
0,05-0,9	25 mg PO/I.V. la 6 ore
1-8	100 mg/m ² I.V. la 6 ore
>8	1000 mg/m ² I.V. la 6 ore

Pacientii trebuie sa aiba Cl creatinina >60ml/min, sa fie hidratati I.V. si sa mentina pH urinar >7.

REGIM DE ALCALINIZARE SI PREHIDRATARE

Solutie salina + NaHCO₃ 100 mEq, 125 ml/ ora, 4 ore pre-MTX.

NaHCO₃ PO 3250 mg la 4 ore pana cand nivelul seric MTX <0,05 mcmol/L.

Controlul pH urinar: daca pH <7 se continua alcalinizarea pana la pH >7 inainte de MTX.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore
Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICAREA DOZELOR

1. Toxicitate hematologica (CFA si Doxo):

Pentru primul ciclu nu este necesara ajustarea dozelor. Ai doilea ciclu se administreaza dupa refacere hematologica ($Ne > 1 \times 10^9/L$ si $Tb > 100 \times 10^9/L$).

2. Disfunctie renala:

Daca Cl creatinina $< 60 \text{ ml/min}$. se va trata cauza si indicatia de cura va fi reevaluata dupa ameliorarea functiei renale.

MTX:

Cl creatinina	Doza
$> 100 \text{ ml/min.}$	100%
85-99 ml/min.	85%
60-84 ml/min.	62%
$< 60 \text{ ml/min.}$	0

Daca creatinina serica dupa inceperea MTX este mai mare cu 50% fata de baseline se creste leucovorin la 100 mg/m^2 I.V. la 6 ore pana cand creatinina revine la normal si nivelul de MTX $< 0.05 \text{ mcmol/L}$.

3. Mucozita: \geq grd. 3 (eritem dureros, edem sau ulceratii si imposibilitatea de a se alimenta) se reduce doza de MTX la 80% sau se prelungeste admin. de leucovorin cu 48 ore.

4. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Disestezie, areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	60-70%
Neuropatie motorie moderata	50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

5. Hepatotoxicitate (doxorubicin):

Bilirubina (mg/dL)	Doza
0,1-2	100%
2-5	50%
> 5	Nu se administreaza. Se suplimenteaza doza de ciclofosfamida cu 350 mg/m^2

Pentru MTX, daca AST, ALT sau Bilirubina $> 2 \text{ xLSN}$, nu se administreaza.

6. Cardiotoxicitate: se omite doxorubicina, nu se inlocuieste.

PRECAUTII

- Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.**
- Retentia hidrica: pacientii cu pleurezie, ascita sau edeme importante nu vor primi MTX in doza mare.**
- Cardiotoxicitatea: doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologica este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m^2 .**
- Extravazarea: doxorubicina si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.**

5. **Eliminarea renala:** pacientii cu Cl creatinina <60 ml/min. nu vor primi MTX in doza mare. Se va evita admin. concomitenta de medicamente ce inhiba eliminarea de MTX, ca: AINS, salicilati si sulfamide.
6. **Hipersensibilitatea:**
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hypersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
7. **Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
8. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
9. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
10. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

DHAP ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Dexametazona	40 mg/zi, zilele 1-4	I.V.
Cisplatin	100 mg/m ² /zi, ziua 1	Prehidratare cu 1000 ml solutie salina in 60 min., apoi cisplatin I.V. in 1000 ml solutie salina + KCl 20mEq/L + MgSO4 1 g/L + Manitol 30 g/L in 24 ore
Cytarabina	2 g/m ² la 12 ore, 2 doze, ziua 2	I.V. in 1000 ml solutie salina, 3 ore
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi interupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 21-28 de zile indata ce se constata refacere hematologica, respectiv neutrofile ≥1 x10⁹/L si trombocite ≥100 x10⁹/L, in total 2-6 cicluri, de obicei consolidata cu grefa de celule stem la pacientii chimiosensibili, <61 ani. Este incurajata utilizarea de Filgrastim din ziua a 7-a a ciclului.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitatea hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
<1	<100	Se amana pana la refacere

2. Disfunctia renala:

Cl creatinina (ml/min.)	Doza
>60	100%
40-60	50% cisplatin
<40	Se inlocuieste cisplatin cu carboplatin

Cytarabina va fi utilizata cu precautie in insuficienta renala severa.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Trombocitopenia: pot fi necesare transfuzii cu trombocite.
3. Toxicitatea renala: este frecventa la cisplatin. Se incurajeaza hidratarea orala. Se evita medicamentele nefrotoxice.
4. Toxicitatea cerebeloasa: incidenta este de aprox. 10% la pacientii tratati cu cytarabina in doza mare. Se manifesta prin dizartrie, disdiadocokinezie, dismetrie si ataxie. La multi pacienti se asociaza disfunctie cerebrală manifestata prin somnolenta, confuzie, tulburari cognitive, pierdere de memorie, psihoza sau convulsii. Convulsiile sunt de

obicei autolimitate si nu reapar dupa oprirea tratamentului. La majoritatea pacientilor, disfunctia neurologica se remite in 5-10 zile, dar la unii toxicitatea poate fi ireversibila sau fatala. Incidența de toxicitate cerebeloasă recurrentă este mare (aprox. 60%) la pacientii care au avut deja manifestări toxice. Nu se cunoaște dacă tratamentul cu cytarabina trebuie opus în cazul apariției toxicității neurologice. Factorii de risc sunt: varsta >60 ani, disfunctia renala, doza totala de cytarabina. Toxicitatea cerebeloasă apare tipic la ultimele 2-3 doze. Pentru a scădea riscul de neurotoxicitate la acești pacienți se recomandă: scaderea dozei (de la 3 g/m² la 2 g/m²), administrarea unei singure prize/zi, scurțarea tratamentului, și modificarea dozei pe baza Cl creatinina, calculat zilnic.

5. Hipersensibilitatea:

Rituximab poate cauza reacții de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doză, pacientul va fi monitorizat în timpul perfuziei și 30 min. după completarea acestora. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesară. Datorită posibilității de apariție a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua în considerare oprirea medicației antihipertensive cu 12 ore anterior. În cazul unei reacții severe de hipersensibilitate perfuzia va fi opusă și va fi reluată numai după stabilizarea pacientului, la o rată imediat inferioară celei la care a aparut reacția, după care rata se va crește cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reapariția reacției perfuzia se intrerupe, se reia după stabilizare cu o rată imediat inferioară celei la care a aparut reacția și se va continua fără a mai crește ulterior rata de administrare.

6. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare în primele 1-2 ore de la inițierea primei administrări de rituximab. Se caracterizează prin dispnee severă, adesea cu bronhospasm și hipoxie, febra, frisoane, curbatuра, urticarie și angioedem. Radiologic pot apărea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insobi de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficiență renală acută și val. crescute ale LDH. În cazul reacțiilor severe, perfuzia se oprește imediat și se administrează tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluată la jumătate din rata la care au aparut simptomele, după normalizarea aspectului radiologic și a valorilor de laborator.
7. Reacții severe muco-cutanate, asemănătoare sdr. Stevens Johnson: în cazul apariției se va intrerupe rituximab.
8. Reactivarea hepatitei B: toți pacienții vor fi testați initial și cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toată perioada chimioterapiei și 6 luni după aceea și vor fi monitorizați prin PCR pt. replicare viaturală la fiecare 2 luni. Dacă nivelul ADN viral crește se va considera intreruperea chimioterapiei.
9. Perforația sau obstrucția gastro-intestinală: poate apărea la 1-12 săpt. de la tratament. Simptomatologia sugestivă pt. această complicație trebuie investigată și tratată prompt.

DICE

Medicament	Doza	Administrare
Dexametazona	10 mg/m ² la 6 ore, zilele 1-4	I.V.
Ifosfamida	1000 mg/m ² /zi, zilele 1-4 (doza max=1750 mg/zi)	I.V. in 500 ml solutie salina, 1-4 ore
MESNA	200 mg/m ² cu 1 ora inaintea fiecarei doze de ifosfamida, apoi 300 mg/m ² la 8 ore pana la 12 ore dupa ultima doza de ifosfamida, zilele 1-4	I.V. in 1000 ml solutie salina, 8ore
Cisplatin	25 mg/m ² /zi, zilele 1-4	Prehidratare cu 1000 ml solutie salina in 60 min., apoi cisplatin I.V. in 1000 ml solutie salina + KCl 20mEq/L + MgSO4 1 g/L + Manitol 30 g/L in 24 ore
Etoposid	100 mg/m ² /zi, zilele 1-4	I.V. in 250-1000 ml solutie salina, 1 ora

Se repeta la 21-28 de zile.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.
Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Doza
≥0,8	100%
<0,8	100% + Filgrastim 300mcg/zi x5-10 zile, incepand din ziua a 8-a a ciclului

Pacientul va fi tratat cu doze suficiente de Filgrastim pt. a permite administrarea dozei intregi la timp.

Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
≥75	100%
<75 (in ziua tratamentului)	Se intrerupe pana cand Tb ≥75 x10 ⁹ /L, apoi se administreaza doza 100%

Se va trasfuza pentru a mentine Hb>90g/L si Tb>10 x10⁹/L.

2. Disfunctie renala:

Cl creatinina (mL/min.)	Doza
30-60	Cisplatin redus cu 50% Etoposid redus cu 25%
<30	Nu se administreaza

3. Disfunctie hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza etoposid
1-2 x LSN	50%
2-4 x LSN	25%
>4 x LSN	Nu se administreaza

Se considera reducerea dozei de ifosfamida daca testele hepatice sunt modificate.

4. Hematuria: se va controla vizual si prin probe de laborator, zilnic in timpul tratamentului.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Trombocitopenia: pot fi necesare transfuzii cu trombocite.
3. Extravazarea: etoposid poate determina durere si necroza tisulara daca extravazeaza.
4. Hipersensibilitatea:
Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min.
5. Urotoxicitatea: ifosfamida poate determina cistita hemoragica si nefrotoxicitate. Este necesara administrarea de MESNA si hidratare riguroasa. Se vor evita alte medicamente nefrotoxice.
6. Toxicitatea SNC: ifosfamida poate cauza encefalopatie manifestata prin: confuzie, letargie, convulsii sau coma. Se vor evita depresivele SNC. Daca in cursul tratamentului cu ifosfamida apare somnolenta se va intrerupe orice tratament sedativ si se va continua ifosfamida. Daca pacientul este confuz sau comatos se intrerupe ifosfamida. Daca ifosfamida este cauza disfunctiei SNC, atunci ea nu se va mai administra niciodata. Daca tulburarile SNC nu se datoreaza ifosfamidei, aceasta se poate relua cu conditia ca medicamentele care au contribuit la toxicitatea SNC sa nu fie asociate. Daca sub ifosfamida apar convulsii ciclul va fi intrerupt; urmatoarele cicluri vor fi administrate numai sub protectie anticonvulsivanta. Albastrul de metilen poate fi administrat pt. tratamentul encefalopatiei induse de ifosfamida.

EPOCH ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Etoposid	50 mg/m ² /zi, zilele 1-4	I.V. in 500 ml solutie salina, 24 ore
Doxorubicin	10 mg/m ² /zi, zilele 1-4	I.V. in 500 ml solutie salina, 24 ore
Vincristina	0,4 mg/m ² /zi, zilele 1-4	I.V. in 100 ml solutie salina, 24 ore
Prednison	60 mg/m ² /zi, zilele 1-6	PO dimineata, dupa masa
Ciclofosfamida	750 mg/m ² , ziua 6	I.V. in 100- 250 ml solutie salina, 20-60 min.
Rituximab **	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 21 de zile.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Doza
≥ 0,8	100%
< 0,8	100% + Filgrastim 300mcg/zi x 5 zile, incepand in ziua a 8-a a fiecarui ciclu

Pacientul va fi tratat cu Filgrastim in doze suficiente pt. a permite administrarea integrala a dozei la 21 de zile.

Se va trasfusa pt. a mentine Hb >90 g/L si Trombocitele >20 x10⁹/L.

2. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Disestezie, areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	60-70%
Neuropatie motorie moderata	50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

3. Hepatotoxicitate (doxorubicin si etoposid):

Bilirubina (mg/dL)	Doza
0,1-2	100%
2-5	50%

>5	Nu se administreaza. Se suplimenteaza doza de ciclofosfamida cu 350 mg/m²
----	---

PRECAUTII

1. **Neutropenia:** febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. **Cardiotoxicitatea:** doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologica este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m^2 .
3. **Extravazarea:** doxorubicina, etoposidul si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.
4. **Hipersensibilitatea:**
Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min.
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hypersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
5. **Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
6. **Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson:** in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
7. **Reactivarea hepatitei B:** toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
8. **Perforatia sau obstructia gastro-intestinala:** poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

ESHAP ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Cytarabina	2 g/m ² /zi, zilele 1 sau 5	I.V. in 500 ml solutie salina, 2 ore
Etoposid	40 mg/m ² /zi, zilele 1-4	I.V. in 250-1000 ml solutie salina, 1 ora
Cisplatin	25 mg/m ² /zi, zilele 1-4	Prehidratare cu 1000 ml solutie salina in 60 min., apoi cisplatin I.V. in 1000 ml solutie salina + KCl 20mEq/L + MgSO4 1 g/L + Manitol 30 g/L in 24 ore
Metilprednisolon	500 mg/zi, zilele 1-5	I.V. in 100 ml solutie salina, 15-30 min.
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 21-28 de zile indata ce se constata refacere hematologica, respectiv neutrofile ≥1 x10⁹/L si trombocite ≥100 x10⁹/L, in total 2-6 cicluri, de obicei consolidata cu grefa de celule stem la pacientii chimiosensibili, <61 ani. Este incurajata utilizarea de Filgrastim din ziua a 7-a a ciclului.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Disfunctia renala:

Cl creatinina (ml/min.)	Doza
40-60	50% cisplatin
<40	Se omite cisplatin

2. Disfunctia hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza
>3	50% cytarabina Se omite etoposid

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Toxicitatea renala: este frecventa la cisplatin. Se incurajeaza hidratarea orala. Se evita medicamentele nefrotoxice.

3. **Toxicitatea cerebeloasa:** incidenta este de aprox. 10% la pacientii tratati cu cytarabina in doza mare. Se manifesta prin dizartrie, disdiadocokinezie, dismetrie si ataxie. La multi pacienti se asociaza disfunctie cerebrală manifestata prin somnolenta, confuzie, tulburari cognitive, pierdere de memorie, psihoză sau convulsii. Convulsiile sunt de obicei autolimitate si nu reapar dupa oprirea tratamentului. La majoritatea pacientilor, disfunctia neurologica se remite in 5-10 zile, dar la unii toxicitatea poate fi ireversibila sau fatala. Incidenta de toxicitate cerebeloasa recurrenta este mare (aprox. 60%) la pacientii care au avut deja manifestari toxice. Nu se cunoaste daca tratamentul cu cytarabina trebuie opus in cazul aparitiei toxicitatii neurologice. Factorii de risc sunt: varsta >60 ani, disfunctia renala, doza totala de cytarabina. Toxicitatea cerebeloasa apare tipic la ultimele 2-3 doze. Pentru a scadea riscul de neurotoxicitate la acesti pacienti se recomanda: scaderea dozei (de la 3 g/m² la 2 g/m²), administrarea unei singure prizelor/zi, scurtaarea tratamentului, si modificarea dozei pe baza CI creatinina, calculat zilnic.
4. **Extravazarea:** etoposid poate determina durere si necroza tisulara daca extravazeaza.
5. **Hipersensibilitatea:**
Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min. Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate la perfuzia va fi oprit si va fi reluată numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
6. **Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluată la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
7. **Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson:** in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
8. **Reactivarea hepatitei B:** toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
9. **Perforatia sau obstructia gastro-intestinala:** poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

Fludarabina ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in solutie salina 250 ml, 90 min-8 ore*
Fludarabina	40 mg/ m ² /zi, zilele 1-5	PO
SAU		
Fludarabina	25 mg/m ² /zi, zilele 1-5	I.V. in 50-100 ml solutie salina, 20-30 min.

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 28 de zile pana la obtinerea beneficiului clinic maxim, de obicei 4-6 cicluri, maxim 8 cicluri de tratament.

PREMEDICATIE

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

Cotrimoxazol 480mgx2/zi de 3 ori/sapt. pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

Aciclovir 400mgx2/zi pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica determinata de tratament:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)		Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
<1,2	Sau	<100	Amanare pana la refacere

2. Disfunctie renala: la toti pacientii cu creatinina > LSN sau peste 60 ani se va determina Cl creatinina.

Cl creatinina (ml/min.)	Doza	Doza si durata tratam. cu Fludarabina	
		PO	I.V.
>70	100%	40 mg/m ² /zi x5 zile	25 mg/ m ² /zi x5 zile
30-70	50%	32 mg/m ² /zi x3 zile	20 mg/m ² /zi x3 zile
<30	Nu se administreaza		

Dupa primul ciclu de fludarabina nu e necesara calcularea Cl creatinina sau ajustarea dozei decat daca creatinina serica >LSN.

Daca initial s-a utilizat doza redusa de fludarabina si a fost bine tolerata, doza poate fi crescuta in ciclurile urmatoare indiferent de functia renala, pe baza unei decizii individualizate.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Administrarea de produse de sange iradiate.
3. Hipersensibilitatea:

Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in

timbul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi opresa si va fi reluată numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.

4. **Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluată la jumătate din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
5. **Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson:** in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
6. **Reactivarea hepatitei B:** toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
7. **Perforatia sau obstructia gastro-intestinala:** poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

FC ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Ciclofosfamida	250 mg/m ² /zi, zilele 1-3	I.V. in 50 ml solutie salina, bolus, inainte de fludarabina
Fludarabina	25 mg/m ² /zi, zilele 1-3	I.V. in 10 ml solutie salina, bolus
SAU		
Fludarabina	40 mg/m ² /zi, zilele 1-3	PO
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1, ciclul 1 500 mg/m ² , ziua 1, ciclurile urmatoare	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 28 de zile.

PREMEDICATIE

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

Cotrimoxazol 480mgx2/zi de 3 ori/sapt. pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

Aciclovir 400mgx2/zi pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica: la primul ciclu nu se modifica dozele. La ciclurile urmatoare, daca neutrofile <1 x10⁹/L sau trombocite <75 x10⁹/L tratamentul se amana cu o sapt. Daca dupa o sapt. parametrii nu sunt realizati se reduc dozele cu 50%. Daca neutrofilele sunt <0,5 x10⁹/L sau trombocitele <50 x10⁹/L in prima zi a ciclului tratamentul se amana pana ce aceste valori sunt atinse, cu modificarile de doza descrise, daca este necesar.
2. Toxicitate renala:

Cl creatinina (ml/min.)	Doza fludarabina
30-60	50%
<30	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Administrarea de produse de sange iradiate.
3. Hipersensibilitatea:
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acestia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluată numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat

inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.

4. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluată la jumătate din rata la care au aparut simptomele, după normalizarea aspectului radiologic și a valorilor de laborator.
5. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
6. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
7. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

FMC ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Fludarabina	25 mg/m ² /zi, zilele 1-3	I.V. in 10 ml solutie salina, bolus
Mitoxantrone	8 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100 ml solutie salina, 15 min.
Ciclofosfamida	200 mg/m ² /zi, zilele 1-3	I.V. in 50 ml solutie salina, bolus, inainte de fludarabina
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 28 de zile; pana la obtinerea raspunsului dorit sau, uzual, pt. un total de 4 cicluri.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

Cotrimoxazol 480mgx2/zi de 3 ori/sapt. pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

Aciclovir 400mgx2/zi pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica: la primul ciclu nu se modifica dozele. La ciclurile urmatoare, daca neutrofile <1 x10⁹/L sau trombocite <75 x10⁹/L tratamentul se amana cu o sapt. Daca dupa o sapt. parametrii nu sunt realizati se reduc dozele cu 50%. Daca neutrofilele sunt <0,5 x10⁹/L sau trombocitele <50 x10⁹/L in prima zi a ciclului tratamentul se amana pana ce aceste valori sunt atinse, cu modificarile de doza descrise, daca este necesar.

2. Disfunctie hepatica:

AST/ALT		Bilirubina	Mitoxantrone (% din doza precedenta)	Fludarabina (% din doza precedenta)	Ciclofosfamida (% din doza precedenta)
3-5 x LSN	SI/SAU	1-2 x LSN	Redus cu 50%	Nu exista date; a se utilizeaza cu prudenta	Nu se modifica
>5 x LSN	SI/SAU	>2-3 x LSN	Se omite		

3. Disfunctie renala:

Cl creatinina (mL/min)	Mitoxantrone (% din doza precedenta)	Fludarabina (% din doza precedenta)	Ciclofosfamida (% din doza precedenta)
>50-70	Nu se modifica	50%	100%
>30-50			
10-30		Se omite	50 sau 75%
<10			50% sau se omite

PRECAUTII

- 1. Neutropenia:** febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
- 2. Administrarea de produse de sange iradiate.**
- 3. Extravazarea:** mitoxantrone poate produce iritatie si necroza locala in caz de extravazare.
- 4. Hipersensibilitatea:**
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
- 5. Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
- 6. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson:** in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
- 7. Reactivarea hepatitei B:** toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
- 8. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala:** poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.

FMD

Medicament	Doza	Administrare
Fludarabina	25 mg/m ² /zi, zilele 1-3 SAU	I.V. in 10 ml solutie salina, bolus
Fludarabina	40 mg/m ² /zi, zilele 1-3	PO
Mitoxantrone	10 mg/m ² /zi, ziua 1	I.V. in 100 ml solutie salina, 15 min.
Dexametazona	20 mg/zi, zilele 1-5	I.V.

Se repeta la 28 de zile, pana la raspunsul maxim, de obicei 6-8 cicluri.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Cotrimoxazol 480mgx2/zi de 3 ori/sapt. pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

Aciclovir 400mgx2/zi pana la 2 luni de la intreruperea tratam.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica: la primul ciclu nu se modifica dozele. La ciclurile urmatoare, daca neutrofile <1,5 x10⁹/L sau trombocite <100 x10⁹/L tratamentul se amana cu o sapt. Daca dupa o sapt. parametrii nu sunt realizati se aplica urmatoarele reduceri de doza:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	SI	Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza de fludarabina si mitoxantrone
≥1	SI	≥75	50%
<1	SI	<75	Tratament alternativ

2. Toxicitate hepatica:

Bilirubina	Doza
<1,5 x LSN	100%
1,5-3 x LSN	Mitoxantrone 50%
>3 x LSN	Mitoxantrone 25%

3. Toxicitate renala:

Cl creatinina (ml/min.)	Doza fludarabina
30-60	50%
<30	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Administrarea de produse de sange iradiate.
3. Extravazarea: mitoxantrone poate produce iritatie si necroza locala in caz de extravazare.

GDP

Medicament	Doza	Administrare
Gemcitabina	1000 mg/m ² /zi, zilele 1,8	I.V. in 250 ml solutie salina, 30 min.*
Dexametazona	40 mg/zi, zilele 1-4	I.V.
Cisplatin	75 mg/m ² /zi, ziua 1	Prehidratare cu 1000 ml solutie salina in 60 min., apoi cisplatin I.V. in 1000 ml solutie salina + KCl 20mEq/L + MgSO4 1 g/L + Manitol 30 g/L in 60 min.

*Gemcitabina poate fi administrata in cursul prehidratarii.

Se repeta la 21 de zile, maxim 3 cicluri daca se preconizeaza grefa de celule stem, 6 cicluri in celelalte situatii.

Se intrerupe in orice moment daca se constata progresia bolii.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V. prechimioterapie, apoi la 8 ore x 4 doze (premedicatia este separata de dexametazona data in cadrul curei).

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica, numai pt. ziua 1:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)		Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
≥1	SI	≥50	100%
<1	SAU	<50	Amană o săpt.

2. Disfunctie renala: amana o saptamana daca creatinina > 3xLSN. Daca creatinina este < 3xLSN se ajusteaza doza de cisplatin dupa cum urmeaza:

Cl creatinina (ml/min.)	Doza cisplatin	Doza gemcitabina
≥60	75 mg/m ² in ziua 1	100%
45-59	37,5 mg/m ² in zilele 1 si 8	100%
<45	Amană	Amană/ omite*

*Amană daca este ziua 1; daca este ziua 8 omite daca creatinina serica este > 3xLSN.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Trombocitopenia: pot fi necesare transfuzii cu trombocite.
3. Toxicitatea renala: este frecventa la cisplatin. Se incurajeaza hidratarea orala. Se evita medicamentele nefrotoxice. In cazuri rare gemcitabina poate fi asociata cu sdr. hemolitic-uremic si insuficienta renala ireversibila; se recomanda prudenta in cazul disfunctiei renale preexistente.
4. Toxicitatea pulmonara: poate aparea dispnee. Tratamentul se intrerupe daca se suspecteaza pneumonita medicamentoasa.
5. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.

GemOx +/- Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*
Gemcitabina	1000 mg/m ² , ziua 2	I.V. in 500 ml solutie salina, 10 mg/m ² /min.
Oxaliplatin	100 mg/m ² , ziua 2, dupa gemcitabina	I.V. in 1000 ml solutie salina, 2 ore

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repta la 14 zile. Ciclul se amana pana cand valoarea neutrofilelor >1 x10⁹/L si a trombocitelor >100 x10⁹/L. Se incurajeaza utilizarea de filgrastim pt. mentionarea intensitatii dozei si in cazul in care in ciclurile anterioare s-a inregistrat neutropenie febrila.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

Toxicitate neurologica: doza de oxaliplatin redusa la 75 mg/m² in cazul in care apare neuropatie semnificativa intre zilele 7 si 13 ale fiecarei admin. Daca neuropatia persista 14 sau mai multe zile, oxaliplatin se intrerupa pana la rezolutie dupa care va fi reluat la 75 mg/m. In cazul disesteziei faringo-laringeale durata admin. oxaliplatinului este prelungita la 6 ore.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Trombocitopenia: pot fi necesare transfuzii cu trombocite.
3. Toxicitatea pulmonara: poate aparea dispnee. Tratamentul se intrerupe daca se suspecteaza pneumonita medicamentoasa.
4. Neurotoxicitate: oxaliplatin poate produce neuropatie senzitivo-motorie necesitand reduceri de doza.

Hyper-CVAD/MA ± Rituximab

Secventa 1: Hyper-CVAD ± Rituximab (ciclurile 1,3,5,7)

Medicament	Doza	Administrare
Ciclofosfamida	300 mg/m ² x 2/zi, zilele 1-3	I.V. in solutie salina, 2 ore, la interval de 12 ore
MESNA (Optional)	600 mg/m ² /zi, zilele 1-4	I.V. in solutie salina, continuu, incepand cu o ora inaintea primei prize de CFA si terminand la 12 ore dupa ultima admin. de CFA
Doxorubicin	50 mg/m ² /zi, zilele 4-5	I.V. in solutie salina, 24 ore
Vincristina	1,4 mg/m ² /zi, zilele 4 si 11	I.V. in 50 ml solutie salina, 10 min.
Dexametazona	40 mg/zi, zilele 1-4 si 11-14	I.V.
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore

Secventa 2: MTX/Ara-C Rituximab (ciclurile 2,4,6,8)

Medicament	Doza	Administrare
Metotrexat	1 g/m ² /zi, ziua 1	I.V. in solutie salina, 200 mg/m ² in primele 2 ore, apoi 800 mg/m ² in urmatoarele 22 ore
Cytarabina	3 g/m ² x 2/zi, zilele 2-3	I.V. in solutie salina de 3 ore la 12 ore, in total 4 doze
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se administreaza la 21 de zile, pana la 8 cicluri; 4 cicluri daca se intencionarea grefa de celule stem.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Varsta ≥60 ani: cytarabina 1 g/m²
2. Pleurezie/ascita: MTX redus cu 50%
3. Mucozita grd. III/IV: MTX redus cu 25%
4. Disfunctie hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza
2-3	Vincristina 1 mg Doxorubicin redus cu 25%
3-4	Doxorubicin redus cu 50%
>4	Doxorubicin redus cu 75%

5. Disfunctie renala:

Creatinina (mg/dL)	Doza
2-3	Cytarabina redusa cu 1 g/m ² MTX redus cu 50%
>3	MTX redus cu 75%

6. Toxicitate hematologica:

Trombocite (x10 ⁹ /L)	SAU	Neutrofile (x10 ⁹ /L)		Doza
<100		<1	Dupa 21 de zile	Amana ciclul urmator cu 7 zile
<100		<1	Dupa 28 de zile	Ciclofosfamida redusa cu 25% Doxorubicin redus cu 20% MTX redus cu 25% Cytarabina redusa cu 33%

PRECAUTII

1. **Neutropenia:** febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. **Cardiotoxicitatea:** doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologicala este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m².
3. **Extravazarea:** doxorubicina si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.
4. **Hipersensibilitatea:**
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hypersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
5. **Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
6. **Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson:** in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
7. **Reactivarea hepatitei B:** toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.

8. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.
9. Toxicitatea cerebeloasa: incidenta este de aprox. 10% la pacientii tratati cu cytarabina in doza mare. Se manifesta prin dizartrie, disdiadocokinezie, dismetrie si ataxie. La multi pacienti se asociaza disfunctie cerebrală manifestata prin somnolenta, confuzie, tulburari cognitive, pierdere de memorie, psihoza sau convulsii. Convulsiile sunt de obicei autolimitate si nu reapar dupa oprirea tratam. La majoritatea pacientilor, disfunctia neurologica se remite in 5-10 zile, dar la unii toxicitatea poate fi ireversibila sau fatala. Incidenta de toxicitate cerebeloasa recurrenta este mare (aprox. 60%) la pacientii care au avut deja manifestari toxice. Nu se cunoaste daca tratam. cu cytarabina trebuie oprit in cazul aparitiei toxicitatii neurologice. Factorii de risc sunt: varsta >60 ani, disfunctia renala, doza totala de cytarabina. Toxicitatea cerebeloasa apare tipic la ultimele 2-3 doze. Pt. a scadea riscul de neurotoxicitate la acesti pacienti se recomanda: scaderea dozei (de la 3 g/m^2 la 2 g/m^2), administrarea unei singure prize/zi, scurtaarea tratamentului, si modificarea dozei pe baza CI creatinina, calculat zilnic.

ICE ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Ifosfamida	1667 mg/m ² /zi (doza totală/ciclu=5000mg/m ²), zilele 1,2,3	I.V. în solutie salina, 2 ore
MESNA	1667 mg/m ² /zi (doza totală/ciclu=5000mg/m ²), zilele 1,2,3	I.V. în solutie salina 2 ore (cu ifosfamida)
MESNA	400 mg, zilele 1,2,3	I.V. în solutie salina la 2 si 4 ore după completarea perfuziei cu ifosfamida
Carboplatin	5 x (25 +Clcr.), doza maxima=800 mg, ziua 1	I.V. în solutie salina, 1 ora
Etoposid	100 mg/m ² /zi, zilele 1,2,3	I.V. în solutie salina, 30 min.
Rituximab**	375 mg/m ² , ziua 1	I.V. în 250-500 ml solutie salina, 90 min-8 ore***

*Doza de carboplatin se stabileste cf. formulei Calvert cu AUC=5.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

***Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

Ciclul se repeta la 3 sapt., 4 cicluri.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFCARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Doza
≥0,8	100%
<0,8	100% + Filgrastim 300mcg/zi x5-10 zile, incepand din ziua a 8-a a ciclului

Pacientul va fi tratat cu doze suficiente de Filgrastim pt. a permite administrarea dozei intregi la timp.

Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
≥75	100%
<75 (in ziua tratamentului)	Se intrerupe pana cand Tb ≥75 x10 ⁹ /L, apoi se administreaza doza 100%

Se va trasfusa pentru a mentine Hb>90g/L si Tb>10 x10⁹/L.

2. Disfunctia renala: se calculeaza Cl creatinina inaintea fiecarui ciclu si se ajusteaza doza de carboplatin. Protocolul se intrerupe daca Cl creatinina <60 ml/min.
3. Hematuria: se va controla vizual si prin probe de laborator, zilnic in timpul tratamentului.

PRECAUTII

1. **Neutropenia:** febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. **Trombocitopenia:** pot fi necesare transfuzii cu trombocite.
3. **Extravazarea:** etoposid poate determina durere si necroza tisulara daca extravazeaza.
4. **Hipersensibilitatea:**
Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min.
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hypersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
5. **Sindromul de eliberare de citokine:** de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
6. **Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson:** in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
7. **Reactivarea hepatitei B:** toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
8. **Perforatia sau obstructia gastro-intestinala:** poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.
9. **Urotoxicitatea:** ifosfamida poate determina cistita hemoragica si nefrotoxicitate. Este necesara administrarea de MESNA si hidratare riguroasa. Se vor evita alte medicamente nefrotoxice.
10. **Toxicitatea SNC:** ifosfamida poate cauza encefalopatie manifestata prin: confuzie, letargie, convulsii sau coma. Se vor evita depresivele SNC. Daca in cursul tratamentului cu ifosfamida apare somnolenta se va intrerupe orice tratament sedativ si se va continua ifosfamida. Daca pacientul este confuz sau comatos se intrerupe ifosfamida. Daca ifosfamida este cauza disfunctiei SNC, atunci ea nu se va mai administra niciodata. Daca tulburările SNC nu se datoreaza ifosfamidei, aceasta se poate relua cu conditia ca medicamentele care au contribuit la toxicitatea SNC sa nu fie asociate. Daca sub ifosfamida apar convulsii ciclul va fi intrerupt; urmatoarele cicluri vor fi administrate numai sub protectie anticonvulsivanta. Albastrul de metilen poate fi administrat pt. tratamentul encefalopatiei induse de ifosfamida.

IVAC ± Rituximab

Medicament	Doza	Administrare
Cytarabina	2000 mg/m ² la 12 ore, zilele 1,2	I.V. in 100 ml solutie salina, 2 ore
Ifosfamida	1500 mg/m ² /zi, zile 1-5	I.V. in 500 ml solutie salina, 2 ore
MESNA	375 mg/m ² x4/zi, zilele 1-5	I.V. in 100 ml Glu 5%, 15-30 min.
Etoposid	60 mg/m ² /zi, zilele 1-5	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 1 ora
Rituximab **	375 mg/m ² , ziua 4	I.V. in 500 ml solutie salina, 3-8 ore*
Metotrexat	12 mg, ziua 5 si dupa ziua 18	I.T. Doza va fi administrata numai daca nu sunt blasti in sange si Tb >50 x10 ⁹ /L
Filgrastim	<60 kg:300 mcg 61-96 kg:480 mcg >96 kg:600 mcg	S.C. zilnic incepand din ziua a 8-a pana cand neutrofile > 1 x10 ⁹ /L

Pacientii cu risc scazut vor primi CODOX-M urmat de IVAC, apoi un nou curs de CODOX-M.

Pacientii cu risc inalt vor primi CODOX-M urmat de IVAC, apoi chimioterapie in doza mare cu transplant de celule stem.

Un nr. total de 8 admin. I.T. vor fi administrate tuturor pacientilor pe parcursul tratamentului.

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica: nu sunt necesare ajustari la primul ciclu IVAC±R daca este administrat ca tratament initial de salvare. Daca IVAC urmeaza dupa un ciclu CODOX-M se va administra dupa refacere hematologica (neutrofile > 1x10⁹/L, trombocite >100 x10⁹/L).
2. Disfunctia renala:
Daca Cl creatinina <60ml/min. se va trata cauza si indicatia de cura va fi reevaluata dupa ameliorarea functiei renale.
MTX, pe orice cale, se va administra cu prudenta speciala daca Cl creatinina este < 30 ml/min. si toate dozele urmatoare se vor determina pe baza tolerantei hematologice si a mucoaselor la prima doza administrata.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Hipersensibilitatea:

Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolul, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.

3. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
4. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
5. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
6. Toxicitatea cerebeloasa: incidenta este de aprox. 10% la pacientii tratati cu cytarabina in doza mare. Se manifesta prin dizartrie, disdiadiocokinezie, dismetrie si ataxie. La multi pacienti se asociaza disfunctie cerebrală manifestata prin somnolenta, confuzie, tulburari cognitive, pierdere de memorie, psihoza sau convulsii. Convulsiile sunt de obicei autolimitate si nu reapar dupa oprirea tratamentului. La majoritatea pacientilor, disfunctia neurologica se remite in 5-10 zile, dar la unii toxicitatea poate fi ireversibila sau fatala. Incidenta de toxicitate cerebeloasa recurenta este mare (aprox. 60%) la pacientii care au avut deja manifestari toxice. Nu se cunoaste daca tratamentul cu cytarabina trebuie oprit in cazul aparitiei toxicitatii neurologice. Factorii de risc sunt: varsta >60 ani, disfunctia renala, doza totala de cytarabina. Toxicitatea cerebeloasa apare tipic la ultimele 2-3 doze. Pentru a scadea riscul de neurotoxicitate la acesti pacienti se recomanda: scaderea dozei (de la 3 g/m² la 2 g/m²), administrarea unei singure prizelor/zi, scurtaarea tratamentului, si modificarea dozei pe baza CI creatinina, calculat zilnic.
7. Toxicitatea SNC: ifosfamida poate cauza encefalopatie manifestata prin: confuzie, letargie, convulsii sau coma. Se vor evita depresivele SNC. Daca in cursul tratamentului cu ifosfamida apare somnolenta se va intrerupe orice tratament sedativ si se va continua ifosfamida. Daca pacientul este confuz sau comatos se intrerupe ifosfamida. Daca ifosfamida este cauza disfunctiei SNC, atunci ea nu se va mai administra niciodata. Daca tulburările SNC nu se datoreaza ifosfamidei, aceasta se poate relua cu conditia ca medicamentele care au contribuit la toxicitatea SNC sa nu fie asociate. Daca sub ifosfamida apar convulsii ciclul va fi intrerupt; urmatoarele cicluri vor fi administrate numai sub protectie anticonvulsivanta. Albastrul de metilen poate fi administrat pt. tratamentul encefalopatiei induse de ifosfamida.

M-BACOD

Medicament	Doza	Administrare
Metotrexat	200 mg/m ² /zi, zilele 1 si 15	I.V. in 500 ml solutie salina, 2 ore
Leucovorin	10 mg	PO la 6 ore, 6 doze; se incepe la 24 de ore dupa MTX
Bleomycin	4 U/m ² , ziua 1	I.V./I.M.
Doxorubicin	45 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 15-30 min.
Ciclofosfamida	600 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Vincristina	1 mg/m ² (max.2mg), ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 15-30 min.
Dexametazona	6 mg/m ² /zi, zilele 1-5	I.V./I.M.

Se repeta la 21 de zile, de obicei pt. un total de 10 cicluri.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.
Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica (CFA si Doxo):

Pentru primul ciclu nu este necesara ajustarea dozelor. Ai doilea ciclu se administreaza dupa refacere hematologica (Ne >1 x10⁹/L si Tb >100 x10⁹/L). Administrarea de GSF va fi luata in considerare dupa primul episod de neutropenie febrila sau dupa amanarea curei pt. o saptamana sau mai mult.

2. Disfuctie renala:

Cl creatinina (mL/min.)	Doza
12-60	Bleomycin redus cu 25% si MTX redus cu 50%
<12	Bleomycin redus cu 50% si Se omite MTX

Nu exista dovezi clare care sa indice cum se modifica doza de ciclofosfamida in insuficienta renala. Doza poate fi scazuta sau intervalul de administrare crescut cu 50-100% daca Cl creatinina <18 mL/min.

3. Disfuctie hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza
1-2 x LSN	Doxorubicin redus cu 50% si Vincristina redusa cu 50%
2-4 x LSN	Doxorubicin redus cu 75% si Vincristina redusa cu 75%
2-3 x LSN	MTX redus cu 25%
>3 x LSN	Se omite MTX
>4 x LSN	Se omite Doxorubicin

4. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	67%
Neuropatie motorie moderata (\pm craniana)	Opreste pana la refacere, apoi 50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.

2. Cardiotoxicitatea: doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologica este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m^2 .
3. Extravazarea: doxorubicina si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.
4. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
5. Toxicitate pulmonara: bleomycina se poate asocia cu fibroza pulmonara.

Mini-BEAM

Medicament	Doza	Administrare
Carmustina	60 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 250 ml solutie salina, 60 min.
Etoposid	75 mg/m ² /zi, zilele 2-5	I.V. in 200 ml solutie salina, 60 min.
Cytarabina	100 mg/m ² la 12 ore, zilele 2-5	S.C.
Melphalan	30 mg/m ² , ziua 6	I.V. in 250 ml solutie salina, 15-30 min. Se va admin. in maxim 50 min. de la reconstituire.

Se repeta la 4-6 sapt. dupa refacere hematologica pana la obtinerea raspunsului dorit; de obicei este administrat premergator chimioterapiei in doza mare cu grefa de celule stem.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Doza
≥ 0,8	100%
< 0,8	100% + Filgrastim 300mcg/zi x 5 zile, incepand in ziua a 8-a a fiecarui ciclu

Pacientul va fi tratat cu Filgrastim in doze suficiente pt. a permite administrarea integrala a dozei la 21 de zile.

Se va trasfuza pt. a mentine Hb >90 g/L si Trombocitele >20 x10⁹/L.

Carmustina are toxicitate hematologica cumulativa.

In cazul melphalanului toxicitatea hematologica este amplificata de disfunctia renala (BUN >30 mg/dL).

2. Disfunctie renala:

Cl creatinina (mL/min.)	Doza
12-48	Melphalan redus cu 25% Etoposid redus cu 25%
<12	Melphalan redus cu 50% Etoposid redus cu 50% si Carmustina nu se administreaza

3. Disfunctie hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza etoposid
1-2 x LSN	50%
2-4 x LSN	25%
>4 x LSN	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Extravazarea: etoposidul, carmustina, melphalanul si vincristina pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.
3. Toxicitate pulmonara:

Melphalan poate produce fibroza pulmonara si pneumonita interstitiala care nu sunt legate de doza sau de durata tratamentului si care se pot remite complet dupa intreruperea admin. sau pot avea evolutie progresiva ducand la deces.

Carmustina are toxicitate pulmonara tardiva si cumulativa, in special la pacienti cu factori de risc: afectiuni pulmonare preexistente, fumat, asociere cu alti agenti cu toxicitate pulmonara si cu radioterapie toracica.

PEPC

Medicament	Doza	Administrare
Ciclofosfamida	600 mg/m ² /zi, zilele 1 si 8	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Etoposid	70 mg/m ² /zi, zilele 1-3	I.V. in solutie salina, 30 min.
SAU		
Etoposid	140 mg/m ² /zi, zilele 2,3	PO
Procarbazina	60 mg/m ² /zi, zilele 1-10	PO
Prednison	60 mg/m ² /zi, zilele 1-10	PO dimineata, dupa masa

Se repeta la 28 de zile pana la progresie sau toxicitate.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica: procarbazina trebuie oprita daca apare mielosupresie; se reia dupa refacere hematologica in doza redusa.
2. GI/SNC: se recomanda oprirea procarbazinei daca apare oricare din urmatoarele: simptome sau semne de afectare SNC (parestezii, neuropatie, confuzie), stomatita, diaree. Se va relua administrarea procarbazinei in doza redusa, dupa recuperare.
3. Disfunctie renala:

Cl creatinina (mL/min.)	Doza
12-48	Etoposid redus CU 25%
<12	Etoposid redus cu 50%

Considera si reducerea dozei de procarbazina in caz de insuficienta renala (recomandare).

Nu exista dovezi clare care sa indice cum se modifica doza de ciclofosfamida in insuficienta renala. Doza poate fi scazuta sau intervalul de administrare crescut cu 50-100% daca Cl creatinina <18 mL/min.

4. Disfunctie hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza
1-2 x LSN	Etoposid redus cu 50%
2-4 x LSN	Etoposid redus cu 75%
>4 x LSN	Se omite etoposid (recomandare)

Considera si reducerea dozei de procarbazina in caz de disfunctie hepatica (recomandare).

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Extravazarea: etoposid poate determina necroza tisulara daca extravazeaza.
3. Hipersensibilitatea:
Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min.
Procarbazina poate determina pneumonita medicamentoase cu infiltrate interstitiale bilaterale si pleurezie necesitand oprirea tratamentului si eventual admin. de corticoterapie.

ProMACE/CytaBOM

Secventa ProMACE

Medicament	Doza	Administrare
Ciclofosfamida	650 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 100-250 ml solutie salina, 20-60 min.
Doxorubicin	25 mg/m ² , ziua 1	I.V. in 50 ml solutie salina, 15-30 min.
Etoposid	120 mg/m ² , ziua 1	I.V. in solutie salina, 30 min.
Prednison	60 mg/m ² /zi, zilele 1-14	PO, dimineata dupa masa

Secventa CytaBOM

Medicament	Doza	Administrare
Cytarabina	300 mg/m ² , ziua 8	I.V. in 500 ml solutie salina, 2 ore
Bleomycin	5 U/m ² , ziua 8	I.V./I.M.
Vincristina	1,4 mg/m ² (max. 2 mg), ziua 8	I.V. in 50 ml solutie salina, 15-30 min.
Metotrexat	120 mg/m ² , ziua 8	I.V. in 500 ml solutie salina, 2 ore
Leucovorin	25 mg/m ² la 6 ore	PO la 6 ore, 4 doze; se incepe la 24 ore dupa MTX

Se repeta la 21 de zile, de obicei pt. minim 6 cicluri, sau inca 2 cicluri dupa obtinerea remisiunii complete.

PREMEDICATIE

Ondansetron 8 mg sau Granisetron 3 mg PO/I.V.

Dexametazona 12 mg I.V.

MODIFICARI DE DOZA

1. Disfunctia renala:

Cl creatinina (mL/min.)	Doza
12-48	MTX redus cu 50%, Bleomycin redus cu 25% si Etoposid redus cu 25%
<12	Se omite MTX, Bleomycin redus cu 50% si Etoposid redus cu 50%

Nu exista dovezi clare care sa indice cum se modifica doza de ciclofosfamida in insuficienta renala. Doza poate fi scazuta sau intervalul de administrare crescut cu 50-100% daca Cl creatinina <18 mL/min.

2. Disfunctia hepatica:

Bilirubina (mg/dL)	Doza
1-2 x LSN	Doxorubicin redus cu 50%, Vincristina redusa cu 50% si Etoposid redus cu 50%
2-4 x LSN	Doxorubicin redus cu 75%, Vincristina redusa cu 75% si Etoposid redus cu 75%
2-3 x LSN	MTX redus cu 25%
>3 x LSN	Se omite MTX

>4 x LSN	Se omite doxorubicin si etoposid
----------	----------------------------------

3. Neurotoxicitate (vincristina):

Toxicitate	Doza
Areflexie	100%
Dificultate la incheierea nasturilor sau/si scris	67%
Neuropatie motorie moderata (\pm craniana)	Opreste pana la refacere, apoi 50%
Neuropatie motorie severa	Nu se administreaza

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Cardiotoxicitatea: doxorubicina este cardiotoxica si trebuie utilizata cu prudenta sau deloc la pacientii cu HTA severa sau disfunctie cardiaca. Evaluarea cardiologica este recomandata daca este depasita doza totala de 450 mg/m^2 .
3. Extravazarea: doxorubicina, vincristina si etoposidul pot determina necroza tisulara daca extravazeaza.
4. Hipersensibilitatea: Perfuzia cu etoposid necesita monitorizarea TA in primele 15 min.
5. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratam. cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
6. Toxicitate pulmonara: bleomycina se poate asocia cu fibroza pulmonara.

Rituximab (monoterapie)

Medicament	Doza	Administrare
Rituximab**	375 mg/m ²	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se administreaza saptamanal x 4 doze.

PREMEDICATIA

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Hipersensibilitatea:
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
3. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
4. Reactii severe muco-cutanate, asemanatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
5. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.
6. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si trataта prompt.

Rituximab - intretinere

Medicament	Doza	Administrare
Rituximab**	375 mg/m ²	I.V. in 250-500 ml solutie salina, 3-8 ore*

*Perfuzia initiala incepe cu 50 mg/ora si, dupa 60 min., se creste cu 50 mg/ora la fiecare 30 min. pana la maxim 400 mg/ora. La ciclurile urmatoare se administreaza 50 sau 100 ml in primele 30 min., apoi restul perfuziei in 60 min. In cazul unei reactii alergice perfuzia va fi intrerupta sau se va reduce ritmul de administrare.

**Daca nr. limfocite >30 x10⁹/L

- primul ciclu: Rituximab nu se administreaza
- ciclurile urmatoare: Rituximab poate fi introdus sub monitorizare atenta, iar ritmul de administrare va fi individualizat.

Se repeta la 2 luni, in total 12 doze timp de 2 ani.

PREMEDICATIA

Clorfeniramin 4-8 mg PO anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore

Paracetamol 500-1000 mg anterior de rituximab si apoi la fiecare 4 ore daca perfuzia depaseste 4 ore.

MODIFICARI DE DOZA

1. Toxicitate hematologica:

Neutrofile (x10 ⁹ /L)	Trombocite (x10 ⁹ /L)	Doza
<1,2	SAU	<75

PRECAUTII

1. Neutropenia: febra sau alte evidente de infectie trebuie investigate si tratate prompt.
2. Hipersensibilitatea:
Rituximab poate cauza reactii de tip alergic, ex.: hipotensiune, wheezing, rash, flush, prurit, stranut, tuse, febra sau lipotimie. La prima doza, pacientul va fi monitorizat in timpul perfuziei si 30 min. dupa completarea acesteia. La dozele ulterioare, monitorizarea nu este necesara. Datorita posibilitatii de aparitie a hipotensiunii tranzitorii pe parcursul perfuziei se poate lua in considerare oprirea medicatiei antihipertensive cu 12 ore anterior. In cazul unei reactii severe de hipersensibilitate perfuzia va fi oprita si va fi reluata numai dupa stabilizarea pacientului, la o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia, dupa care rata se va creste cf. protocolului, la fiecare 30 min. La reaparitia reactiei perfuzia se intrerupe, se reia dupa stabilizare cu o rata imediat inferioara celei la care a aparut reactia si se va continua fara a mai creste ulterior rata de administrare.
3. Sindromul de eliberare de citokine: de obicei apare in primele 1-2 ore de la initierea primei administrari de rituximab. Se caracterizeaza prin dispnee severa, adesea cu bronhospasm si hipoxie, febra, frisoane, curbatura, urticarie si angioedem. Radiologic pot aparea infiltrate interstitiale pulmonare. Se poate insoti de elemente ale sdr. de liza tumorala: hiperuricemie, hipocalcemie, insuficienta renala acuta si val. crescute ale LDH. In cazul reactiilor severe, perfuzia se opreste imediat si se administreaza tratament simptomatic agresiv. Perfuzia poate fi reluata la jumata din rata la care au aparut simptomele, dupa normalizarea aspectului radiologic si a valorilor de laborator.
4. Reactii severe muco-cutanate, asemantatoare sdr. Stevens Johnson: in cazul aparitiei se va intrerupe rituximab.
5. Reactivarea hepatitei B: toti pacientii vor fi testati initial iar cei pozitivi vor face tratament cu Lamivudina 100 mg/zi pe toata perioada chimioterapiei si 6 luni dupa aceea si vor fi

- monitorizati prin PCR pt. replicare viarala la fiecare 2 luni. Daca nivelul ADN viral creste se va considera intreruperea chimioterapiei.**
- 6. Perforatia sau obstructia gastro-intestinala: poate aparea la 1-12 sapt. de la tratament. Simptomatologia sugestiva pt. aceasta complicatie trebuie investigata si tratata prompt.**