

# LIMFOAMELE MALIGNNE

Limfoamele maligne (LM) sunt un grup foarte heterogen de afecțiuni maligne ale sistemului imunitar.

În clasificarea OMS, WHO 2008 limfoproliferările cuprind entitățile considerate în mod clasic ca limfoame maligne, *limfomul Hodgkin (LH) și limfoamele non-Hodgkin (LNH)*, cât și alte malignități ale sistemului limfatic cum sunt *leucemiile acute limfoblastice (LA), leucemiile limfoide cronice (LLC) și gamapatiile monoclonale (GM)*.

Clasificarea OMS 2008 a limfoproliferarilor maligne (dupa Swerdlow et al, 2008) :

Entitatile mai frecvent intalnite sunt marcate cu “**bold**”.

Limfoproliferarile de linie B	Limfoproliferari de linie T/NK	Limfomul Hodgkin (LH)
<ul style="list-style-type: none"><li>-<i>Neoplasme cu celule B precursorae</i></li><li>•<b>Limfomul limfoblastic/LA limfoblastica B</b></li><li>-<i>Neoplasme cu celule B mature (periferice)</i></li><li>•<b>LLC B/limfomul limfocitic B</b></li><li>•Leucemia prolimfocitara B</li><li>•MW/Limfomul limfoplasmocitic</li><li>•Limfomul splenic de zona marginala (±limfocite viloase)</li><li>•Leucemia cu celule paroase</li><li>•<b>MM/plasmocitomul solitar</b></li><li>•<b>Limfoamele extranodale de zona marginala de tip MALT</b></li><li>•<b>Limfomul zonei de manta</b></li><li>•<b>Limfomul folicular</b></li><li>•<b>Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL)</b></li><li>•<b>Limfomul Burkitt/leukemia acuta limfoblastica tip Burkitt (LAL3)</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-<i>Neoplasme cu celule T precursorae</i></li><li>•<b>Limfomul limfoblastic T/LA limfoblastica T</b></li><li>-<i>Neoplasme cu celule T mature (post-timice, periferice)</i></li><li>•Leucemia prolimfocitara T</li><li>•Leucemia cu celule mari granulare T</li><li>•Limfomul/leucemia cu celule T adulte (ATLL)-HTVL1-related</li><li>•Limfomul cu celule NK/T de tip nasal</li><li>•Limfomul cu celule T de tip enteropatie</li><li>•Limfomul hepatosplenic cu celule T</li><li>•Limfomul subcutan panniculitis-like</li><li>•<b><i>Mycosis fungoides/sindromul Sezary</i></b></li><li>•Limfomul anaplazic T de tip cutanata</li><li>•Limfomul T periferic, non other-wise specified (NOS)</li><li>•Limfomul angioimunoblastic T</li><li>•<b>Limfomul anaplazic T sistemic</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-<b><i>LH nodular cu predominanta limfocitara</i></b></li><li>-<b><i>LH clasic</i></b></li><li>•<b>LH tip scleroza nodulara</b></li><li>-LH clasic bogat in limfocite</li><li>•<b>LH tip celularitate mixta</b></li><li>-LH tip depletie limfocitara</li></ul>

## II. Limfoamele non-Hodgkin (LNH)

### Definitie :

LNH sunt un grup de neoplazii foarte heterogene d.p.d.v. biologic si histologic, cu origine in sistemul limfoid.

LNH poate interesa, pe langa ggl. limfatici, splina, ficatul, MO sau orice organ cu tesut limfoid, cum ar fi tubul digestiv, plamanii, tegumentul, tiroida, SNC.

Gradul de diversitate al LNH se reflecta in clasificarea OMS a limfoproliferarilor maligne.

### Epidemiologie :

Incidenta LNH este de aproximativ 15/100.000 locuitori/an.

Incidenta LNH creste cu varsta, mediana fiind de 60 - 65 de ani.

LNH este frecvent la barbati fata de femei.

Atat incidenta totala a LNH cat si incidenta anumitor subtipuri prezinta variatii geografice.

### Etiopatogeneza :

Nu exista F. etiologici care sa poata fi incriminati singuri in aparitia LNH.

LNH prezinta o patogeneza „multi-step,, existand mai multe etape de la initierea proliferarii, la inceput policlonala si pana la emergenta fenotipului malign.

Exista mai multi F. care sunt implicati in etiopatogeneza bolii in anumite etape.

## a. Factori predispozanti :

### • Factori genetici,ereditari :

Existenta unei predispozitii genetice este sustinuta de existenta unor agregari familiale de limfoproliferari maligne.

Riscul aparitiei unui nou caz de LNH in familia unui caz cunoscut este mic.

### • Factori externi, de mediu :

#### - Infectii virale :

\* *Virusul Epstein-Bar (EBV)* este implicat probabil in etapele initiale ale transformarii maligne in anumite subtipuri de LNH, cum ar fi Lf. Burkitt.

\**Virusul uman legat de Lf. cu celule T (HTLV-1)* este un retrovirus implicat in etiopatogeneza LM/Lf. leucemiei cu celule T adulte, forma endemica de LNH, cu incidenta crescuta in Extremul Orient.

\**Virusul imunodeficientei umane (HIV)* duce la scaderea supravegherii imune si la cresterea importanta a incidentei LNH la subiectii HIV-pozitivi.

\**Infectia cronica cu virusuri hepatitice, in special virusul hepatitic C (HCV)* a fost corelata cu risc crescut de aparitie a LNH de linie B.

\**Virusul herpetic 8 (HHV-8)* sau virusul sarcomului Kaposi, este implicat in etiopatogeneza bolii Castleman multicentrice, forma rara de LNH aparuta la imunodeprimati.

## -Infectii bacteriene:

\*Infectia cu *Helicobacter pylori* (HP) implicata in majoritatea cazurilor de LNH gastrice.

\*Infectia cu *Chlamidia psittaci* implicata in LNH ale anexelor oculare.

-Expunerea la radiatii, solventi organici, erbicide are un rol limitat in limfomogeneza.

## **b. Patogeneza LNH (limfomogeneza) :**

Se considera ca limfomogeneza este un proces complex „multi-step,,.

Intr-o prima etapa, proliferarea este policlonala, stimulata de anumiti Atg. (externi, infectii virale sau bacteriene mentionate, sau autoantigeni).

In cadrul acestor clone stimulate, apar subclone cu mutatii la nivelul unor oncogene implicate in cresterea si diferentierea celulara, subclone cu avantaj de crestere fata de clonele normale care isi vor continua expansiunea autonom, indiferent de prezenta sau absenta stimulării antigenice initiale.

***Printre oncogenele ale caror mutatii se regasesc in subtipuri de LNH sunt:***

- Mutatiile oncogenei c-MYC, datorate in special translocatiei (8;14), specifice pentru Lf. Burkitt., si pentru subtipuri agresive de Lf. B difuz cu celule mari.
- Mutatiile oncogenei BCL-2 (B-cell lymphoma 2), datorate translocatiei t (14;18) specifice pentru LNH folicular.
- Mutatiile genei BCL-1/ciclina D1, aparute dupa translocatia t (11;14) specifice pentru LH cu celule de manta.
- Mutatiile genei ALK, ducand la hiperexpresia acesteia, specifice pentru LNH anaplazic.

## Manifestari clinice :

**Tabloul clinic :** al LNH este variat, in functie de subtipul histologic.

**Clinic :** se descriu doua grupuri mari LNH indolente, cu evolutie naturala pe parcursul a ani de zile si LNH agresive cu evolutie naturala de saptamani sau luni de zile.

**Debutul clinic :** al simptomatologiei in LNH agresive este rapid, in cateva saptamani sau luni si lent, insidios, in cativa ani in cazul LNH indolente.

Aparitia adenopatiilor este principalul fenomen clinic la debut.

**Adenopatiile :** pot fi localizate sau generalizate, ferme sau de consistenta scazuta, sunt mobile pe planurile subiacente, nedureroase.

In LNH, regiunile implicate pot fi deseori la distanta unele de altele.

**Cazurile :** in care adenopatiile sunt generalizate sunt mai frecvente in LNH, in special in cele indolente, decat in LH.

Splenomegalia poate fi de dimensiuni mari, chiar giganta, uneori singurul sediu al bolii.

**Modificarile cutanate :** constand in eruptii localizate sau generalizate, sau tumori cutanate intalnite in LNH cu celule T, uneori unicul sediu al bolii.

**Diareea, constipatia, greturile, varsaturile :** sunt prezente in cazul interesarii tubului digestiv; dispneea, tusea in cazul afectarii pulmonare sau mediastinale; edemul de compresiune, toracic sau al membrelor apare in cazul unor adenopatii masive (mediastinale, axilare, inghinale).

Apar colectii seroase (pleurezie, ascita), fie prin compresiune, fie prin interesare tumorală a seroaselor.

**Semnele neurologice** (cefalee, tulburari de vedere, afazie, pareze, paralizii) apar in cazul LNH primar cerebrale sau in cazul diseminarii cerebrale ale unor limfoame cu punct de plecare in alte zone.

**Anemia** este frecventa, in special in LNH indolente sau in LNH agresive avansate si este expresia interesarii medulare.

**Sindromul hemoragipar**, infectiile rare la debut pot aparea pe parcursul evolutiei.

Semnele generale B, descrise si in cazul LH (febra, transpiratiile, scaderea in greutate) sunt prezente in LNH agresive.

In cazul LNH indolente, aparitia simptomelor B poate semnifica „accelerarea bolii,, .



## Explorari paraclinice :

Principala investigatie dg. este **biopsia ganglionara sau de organ**, efectuata chirurgical.

Ex. morfologic al biopsiei releva prezenta unor infiltrate limfoide anarhice, care inlocuiesc structurile normale ale organului respectiv.

Spre deosebire de LNH, unde CM sunt relativ putine, in LNH infiltratul este format de CM.

***La ex. biopsiei din LNH se iau in considerare urmatoarele aspecte morfologice:***

- marimea celulelor maligne (mici vs .mari)
- gradul de diferentiere (nediferentiat, imatur vs. diferentiat, matur)
- aspectul infiltratului limfoid (difuz vs. nodular).

Imunofenotipizarea (imunohistochimia) completeaza dg morfopatologic, esential pentru incadrare precisa a subtipurilor de LNH.

*Urmatorii markeri imunofenotipici sunt utilizati de rutina:*

**a.**Markeri tipici pentru LNH cu celule B (85-90% cazuri de LNH):  
CD19, CD20, CD22, CD23, CD79, BCL2, ciclina D1.

**b.**Markeri de linie T (10-15% cazuri de LNH): CD2, CD3, CD7, CD4, CD8, TdT.

**c.**Markeri de activare: CD30 (Ki-1), CD25

**d.**Markeri de proliferare: Ki-67, marker nespecific pentru celulele proliferante, aflate in ciclul celular.

In LNH agresive, Ki - 67 este in general pozitiv in > 50% celule.

**e.**Markeri de clonalitate: lanturile usoare ale Ig (raport k/ $\lambda$ ).

Ex. citogenetic si molecular sunt utile pentru identificarea unor subtipuri de LNH, si pentru confirmarea clonalitatii.

Urmarirea acestor anomalii dupa tratament este utila in aprecierea bolii minime reziduale in cazul obtinerii unor RC.

Ex. citologic al sg .periferic este deseori normal.

Uneori se deceleaza o anemie, rar trombocitopenie.

Nr. de leucocite poate fi normal, crescut sau scazut, iar pe frotiu apar uneori celulele limfomatoase (“leucemizare”).

BOM este obligatorie in toate cazurile pentru aprecierea existentei si a gr. de extindere MO.

Infiltrarea medulara la dg. este semn de boala avansata, mai frecventa in LNH indolente, care, prin tabloul clinic oligo-simptomatic, au o evolutie relativ lunga pre-diagnostic.

VSH si LDH sunt crescute, corelandu-se cu o agresivitate mare a bolii, si/sau un volum tumoral marit.

Testele functionale hepatice sunt uneori alterate.

Examinarile imagistice (Rdg., CT, RMN, scintigrafia, ex. endoscopice) sunt esentiale in aprecierea extinderii bolii, si pentru dg.

In limfoamele de tub digestiv, ex. endoscopic este esential in aprecierea macroscopica a tumorii, si pentru prelevarea de material bioptic.

Ca si in LH, ex. PET-CT este util pentru aprecierea initiala a bolii si detectarea unor focare de activitate dupa tratament.

## Clasificarea LNH :

Pe parcursul ultimelor decenii mai multe tipuri de clasificari s-au utilizat in LNH.

Clasificarea acceptata este clasificarea OMS revizuita in 2008.

Clasificarea OMS ia in considerare caracteristicile morfologice, si cele imunofenotipice.

In functie de imunofenotip se descriu doua grupe mari: LNH B si LNH-T/NK (10 -15%).

Atat in cadrul limfoamelor B cat si cu celule T/NK, se descriu cate un grup, limitat, de entitati cu celule precursorare (proliferarea este alcatuita din celule imature, slab diferite, cu evolutie rapida, agresiva) si un alt grup, mai extins, de entitati provenind din celule cu diverse grade de maturizare.

### *LNH poate fi categorisit in trei grupuri “clinice” :*

- LNH indolente, istoria naturala a bolii (evolutia bolii in lipsa tratamentului specific) se masoara in ani
- LNH agresive, istoria naturala se masoara in saptamani-pana la cateva luni
- LNH foarte agresive, istoria naturala se masoara in saptamani-pana la cateva luni.

## Clasificarea clinica a limfoamelor non-Hodgkin (LNH).

Entitatile mai frecvent intalnite sunt marcate cu “**bold**”.

De linie B	De linie T/NK
<i>LNH indolente (istorie naturala masurata in ani)</i>	
<b>Limfomul limfocitic/LLC</b> Limfomul Limfoplasmacitoid/MW <b>Limfoamele MALT</b> <b>LNH folicular grad I (celule mici)</b> <b>LNH folicular grad II (mixt)</b>	Leucemia cu limfocite mari granulare (LGL) <i>Mycosis fungoides</i> ( <b>LNH cutanat cu celule T</b> )
<i>LNH agresive (istorie naturala masurata in luni)</i>	
<b>LNH cu celule de manta</b> LNH folicular grad III (celule mari) <b>LNH difuz cu celule mari</b>	<b>LNH T periferice NOS*</b> LNH angioimunoblastic LNH anaplazic T
<i>LNH foarte agresive (istorie naturala masurata in saptamani-luni)</i>	
<b>LNH limfoblastic B/LAL-B</b> Limfomul Burkitt	<b>LNH limfoblastic T/LAL-T</b> Leucemia/limfomul cu celule T adulte (ATLL)

## Diagnostic, stadializare :

**Biopsia ggl.** sau **biopsia chirurgicala** de organ este investigatia dg. de electie.

**Ex. Morfologic :** trebuie completat cu ex. imunohistochimice.

**Dg. diferential :** nu trebuie facut doar cu alte afectiuni care evolueaza cu adenopatii (infectii, LH, leucemiile limfoide, metastaze ganglionare ale tumorilor solide, sarcoidoza), ci cu orice alta neoplazie (carcinoame, sarcoame) sau afectiune inflamatorie cronica (colagenoze).

**Ex. Imunohistochimic :** este esential in diferentierea LNH fata de alte neoplazii.

In afectiunile inflamatorii cronice sunt absenti markerii de clonalitate.

**Dg. diferential :** intre diferitele subtipuri de limfom, in functie de caracteristicile morfologice, imunofenotipice si citogenetice este esential pentru strategia terapeutica.

**Stadializarea LNH :** este aceeaasi ca in LH (**stadializarea Ann-Arbor**) in majoritatea subtipurilor histologice.

In forme particulare de LNH cum sunt LNH MALT sau LNH cutanat cu celule T (**mycosis fungoides**) se folosesc alte sisteme de stadializare.

## **Evolutie, factori de prognostic, complicatii :**

**Evolutia LNH :** este foarte heterogena, reflectand diversitatea clinico-patologica.

Astfel, LNH indolente sunt frecvente la persoane in varsta, au o evolutie clinica prelungita, relative **”benigna”**, sunt dg. deseori in std. avansate si sunt rareori curabile.

Limfoamele agressive si foarte agresive apar la pacienti mai tineri, au o evolutie naturala rapid progresiva, sunt deseori dg. in std. timpurii si sunt curabile intr-o proportie semnificativa din cazuri.

## **Factori de prognostic :**

Doua sisteme de apreciere a prognosticului sunt folosite pe scara larga, in LNH, IPI (**International Prognostic Index**) pentru LNH agresive si FLIPI (**Follicular Lymphoma International Prognostic Index**) pentru LNH foliculare.

**A. Scorul prognostic IPI** se adreseaza LNH difuz cu celule mari B si ia in considerare prezenta a cinci F. cu prognostic negativ si individualizeaza patru grupe de risc.



### **Factori de prognostic IPI:**

1. Varsta >60 de ani
2. Indicele de performanta
3. Stadiile Ann-Arbor III si IV
4. Interesarea a 2 sedii extra-ganglionare
5. LDH crescuta

### **Grupe de risc IPI:**

1. Risc scazut=prezenta a 0-1 F. de prognostic negativ
2. Risc scazut/intermediar=prezenta a 2 F. de prognostic negativ
3. Risc intermediar/crescut=prezenta a 2-3 F. de prognostic negativ
4. Risc crescut=prezenta a 4-5 F. de prognostic negativ.

**B. Scorul prognostic FLIPI** a fost adaptat pentru aprecierea prognostica a LNH foliculare si ia in considerare urmatoorii F. de prognostic negativ.

### ***Factori de prognostic FLIPI:***

1. Varsta > 60 de ani
2. Hemoglobina < 12 g/dl
3. Stadiile Ann-Arbor III - IV
4. Interesarea a 5 regiuni limfatice
5. LDH crescuta

### ***Grupe de risc FLIPI:***

1. Risc scazut = prezenta a 0 - 1 F. de prognostic negativ
2. Risc scazut / intermediar = prezenta a 2 F. de prognostic negativ
3. Risc intermediar /crescut = prezenta a 2 - 3 F. de prognostic negativ
4. Risc crescut = prezenta a 4 - 5 F. de prognostic negativ.

**Complicatiile LNH** constau, ca si in cazul LH, in fenomene de compresiune, in cazul adenopatiilor voluminoase, infiltratie de organ prin contiguitate sau infiltratie difuza de organ extra-limfatic, cu suferinta de organ.

*Printre complicatiile mai intalnite sunt:*

- insuficienta respirator (prin infiltrate pulmonar sau colectii pleurale)
- insuficienta medulara (anemie, hemoragii, infectii)
- insuficienta hepatica
- fenomenele digestive (diaree, constipatie)
- insuficienta cardiaca (prin colectii pericardice)
- fenomene neurologice (prin compresiune si/sau infiltratie primara sau secundara a SNC).

Tratamentul anti-neoplazic, are toxicitate in special hematologica (aplazie post-chimio-/radioterapie), digestive, cutanata, cardiaca, accentuarea imunodepresiei, neoplazii secundare.

## Supravietuirea si vindecarea la pacientii cu LNH :

LNH indolente au o evolutie naturala favorabila, sunt rareori curabile cu mijloacele folosite in curent.

LNH agresive, desi au o evolutie naturala infausta, au o sansa de vindecare de **30-70%**, in functie de tipul histologic si prezenta F. de risc.

In cazul LNH agresive, pacientii in viata la 5 ani sunt cei care au raspuns la tratament si sunt potential vindecati.

## Tratamentul LNH :

Tratamentul reflecta marea diversitate a entitatilor care compun LNH, fiind adaptat in functie de tipul histologic si de F. de risc.

In unele cazuri asimptomatice de LNH indolent nu se indica tratament, fiind atitudine de expectativa (**“watch and wait”**).

In cazurile de LNH agresive si foarte agresive este necesar tratamentul antineoplazic, de la chimioterapie in doze conventionale la chimioterapie high - dose cu transplant de **CSH, radioterapie, imunoterapie**.

Schemele terapeutice prezentate reprezinta in mare tratamentul standard actual.

## 1.Tratamente de linia 1 :

In LNH de linie B, CD 20 positive, atitudinea standard este asocierea Atc monoclonal anti-CD20, Rituximab, cu o schema de chimioterapie.

In LNH de linie B indolente, schema de tratament folosita este **R - CVP**.

In LNH B agresive, regimul standard este **R - CHOP**.

Se administreaza 6 - 8 cicluri de chimioterapie la interval de 21 de zile.

In LNH de linie T, se administreaza aceleasi scheme de chimioterapie, fara rituximab, celulele T limfomatoase nu exprima Atg. CD 20.

## 2.Tratamente de linia 2 :

Schemele de chimioterapie de linia a doua, sau de “salvare”, contin doze mai mari de agenti chimioterapici se indica la pacientii care recidiveaza sau sunt refractari la tratamentele de linia 1.

Aceste scheme se adreseaza LNH agresive, unde se urmareste vindecarea pacientilor.

In LNH indolente, recidivele nu impun administrarea unor tratamente “de salvare”.

Una din schemele de linia a doua folosite in recidivele LNH agresive este schema R - DHAP.

La pacientii sub 65 de ani recidivati / refractari, este utila efectuarea ulterioara a chimioterapiei “high-dose” cu autotransplant de CSH.

### 3.Tratamentul unor forme particulare de LNH :

#### A.LNH MALT gastric asociat infectiei cu *helicobacter pylori* (HP) :

In cazurile de LNH gastric HP-pozitive aflate in std. incipient (proliferarea tumorală se limitează la mucoasa gastrică), este uneori de ajuns eradicarea prin antibioterapie specifică a HP.

In aceste cazuri, proliferarea limfomatoasă este conditionată strâns de agentul infecțios, eradicarea acestuia poate stopa proliferarea neoplazică.

Dacă proliferarea limfomatoasă gastrică este mai extinsă, depășind mucoasa gastrică, eradicarea HP nu este suficientă, fiind necesară chimioterapia.

**B.LNH al SNC** : poate fi primar, proliferarea neoplazică fiind limitată la SNC, sau secundar, ca determinare SNC în cadrul unui LNH cu alt punct de plecare.

Deoarece citostaticele folosite în doză standard nu trec bariera hemato-encefalică în cantitate suficientă, este necesară administrarea de chimioterapie în doze mari, utilizându-se MTX și Citarabina.

Este utilă administrarea directă, intratecală sau intraventriculară a unor doze mici din aceste citostatice.

Uneori este recomandată consolidarea prin radioterapie.

### **C. Limfomul T cutanat (mycosis fungoides) :**

Acest tip de LNH poate lua diverse forme, de la simple placi cutanate eritematoase, la tumori cutanate diseminate, la eritrodermie descuamativa extinsa.

Este suficient un tratament non-citostatic, cum ar fi PUVA (psoralen + raze ultraviolet A) si corticoizi administrati topic.

In cazurile avansate, este utila chimioterapie (CHOP), alfa-interferonul, radioterapia cu fascicul de electroni.

Uneori se obtin rezultate dupa administrarea de Atc monoclonali anti - CD25 (alemtuzumab).

### **D.Limfomul Burkitt si limfomul limfoblastic :**

Aceste tipuri de LNH, foarte agresive, necesita un tratament intensive decat celelalte tipuri, cu scheme de chimioterapie tip LAL (Hyper CVAD).

In LNH Burkitt si in LNH limfoblastic B se poate adauga Rituximab.

### **4.Scheme de chimioterapie utilizate in LNH**

#### **• R-CVP :**

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Vincristin 2 mg, ziua 1
- PDN 40 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5

***Repetat la 21 de zile, 6 - 8 cicluri .***

• **R - CHOP :**

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Vincristin 2 mg, ziua 1
- PDN 40 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5

*Repetat la 21 de zile, 6 - 8 cicluri.*

• **R – DHAP :**

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Dexametazona 40 mg, zilele 1-4
- Citarabina 2g/m<sup>2</sup> la 12 ore, 2 doze, ziua 2
- Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ziua 1

*Repetat la 21 de zile, 4 - 8 cicluri.*



## Protocol LNH SNC :

- Metotrexat (MTX) 3000-3500 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1+folinat de calciu 6 doze (50 mg la 6 ore) la 24 de ore de la inceperea MTX.
- Masurarea concentratiei serice de MTX (“metotrexinemia”) si cresterea dozelor de folinat in caz de eliminare lenta a MTX.
- Administrare intratecala de MTX 15 35+Citarabina 50 mg+Dexametazona 4-8 mg in caz de lichid cefalorahidian (LCR) pozitiv.

*Se repeta la 21-28 de zile in functie de toleranta individuala pentru 4 cicluri, apoi reevaluare IRM.*

## HyperCVAD :

### 1.Ciclul A :

- Ciclofosfamida-300 mg/m<sup>2</sup>/12 ore, zilele 1,2,3
- MTX intratecal (it)-15 mg, ziua 2
- Doxorubicina-50 mg/m<sup>2</sup>, ziua 4
- Vincristin-2 mg, zilele 4,11
- Dexametazona-40 mg, zilele 1-4 si 11-14
- Citarabina (it)-70 mg, ziua 7.

## **2.Ciclul B :**

- MTX (iv, 24 ore)-1000 mg/m<sup>2</sup>, ziua 1
- Folinat de calciu (la 24 ore de la inceperea MTX)-50 mg, 6 doze la interval de 6 ore
- Citarabina (iv, 2 ore, la 12 ore)-3000 mg/m<sup>2</sup>, zilele 2,3

*Se administreaza in total 8 cicluri (4A+4B).*

## **3.Intretinere - schema POMP (intretinerea este indicate in LNH limfoblastic, mai putin in LNH Burkitt):**

- Vincristin-2 mg, ziua 1
- Prednison-60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5
- 6-Mercaptopurina-60 mg/m<sup>2</sup>, zilele 1-5, 8-12, 15-19, 22-26
- Metotrexat-12,5 mg/m<sup>2</sup>, zilele 6, 13, 20, 27.

*Se repeta la 28 zile, pana la 30 de luni.*