

**PREPORUKE ZA DIJAGNOSTIKU I LEČENJE
ZRELIH T I NK ĆELIJSKIH NEOPLAZMI**

Urednici:

Doc. dr Darko Antić

Prof. dr Ivana Urošević

Ass. dr Vojin Vuković

Prof. dr Biljana Mihaljević, počasni Predsednik SLG

Autori:

Ass. dr Vojin Vuković

Dr sci. med. Maja Peuničić Jovanović

Dr sci. med. Marija Denčić Fekete

Prof. dr Dušan Škiljević

Ass. dr Danijela Agić

Doc. dr Ivanka Perčić



SADRŽAJ

- 1. ZRELE T I NK ČELISKE NEOPLAZME – NODALNI, EKSTRANODALNI I LEUKEMIJSKI
OBLICI**
 - 1.1. UVOD**
 - 1.2. DIJAGNOZA**
 - 1.2.1 PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA ZRELIH T I NK ČELIJSKIH NEOPLAZMI**
 - 1.2.2 MOLEKULARNO-GENETIČKE KARAKTERISTIKE ZRELIH T I NK ČELIJSKIH NEOPLAZMI**
 - 1.3 ODREĐIVANJE STADIJUMA BOLESTI**
 - 1.4 STRATIFIKACIJA RIZIKA**
 - 1.5 INDIKACIJE ZA LEČENJE**
 - 1.6 LEČENJE**
 - 1.6.1 PRVA LINIJA TERAPIJE**
 - 1.6.2 TERAPIJA R/R PTCL**
 - 1.7 PROCENA TERAPIJSKOG ODGOVORA**
 - 1.8 SUPORTIVNA TERAPIJA**
- 2. KUTANI T-ČELIJSKI LIMFOMI**

1. ZRELE T I NK ĆELISKE NEOPLAZME – NODALNI, EKSTRANODALNI I LEUKEMIJSKI OBlici

1.1.UVOD (Ass. dr Vojin Vuković)

Periferni T ćelijski limfom (PTCL) predstavlja izrazito heterogenu grupu limfoproliferativnih bolesti koja, prema poslednjoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, broji 28 različitih entiteta definisanih specifičnom malignom ćelijom koja ima svog pandana u normalnoj populaciji T i NK ćelija. PTCL obuhvataju oko 10 do 15% svih non-Hoćkinovih limfoma. Iako se u razliĉitim pregledim radovima PTCL navodi kao krovni naziv za sve entitete u grupi, preciznije je ovaj skup imenovati zrelim T i NK ćelijskim neoplazmama (Tabela 1). U okviru navedene grupe oboljenja spadaju PTCL koji drugaĉije nije specificiran (PTCL-NOS), kao najĉešći entitet (oko 30% svih PTCL), potom angioimunoblastni T ćelijski limfom (AITL) (15-30%) koji spada u širu grupu nodalnih limfoma porekla ćelija T folikularnih helpera (TFH), u koju su uključeni i folikularni T-ćelijski limfom (FTCL) i nodalni PTCL sa TFH fenotipom, ĉije je lećenje sliĉno kao kod AITL. Sledeći najfrekventniji oblik PTCL je sistemski anaplastiĉni krupnoćelijski limfom (sALCL) (oko 15%) unutar koga se prognostiĉki razlikuju oblik sa pozitivnom kinazom anaplastiĉnog limfoma (ALK+ ALCL) i ALK- ALCL, prvi sa povoljnijom prognozom. Oko 10% PTCL ĉini vrlo agresivni ektranodalni NK/T ćelijski limfom (ENKTL), (najĉešći je nazalni tip), potom 5-6% spada u grupu intestinalnih T ćelijskih limfoma koji obuhvataju T ćelijski limfom povezan sa enteropatijom (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*, EATL), etiološki usko povezan sa celijaĉnom bolešću, kao i monomorfni epiteliotropni intestinalni T-ćelijski limfom (MEITL). Hepatospleniĉni T ćelijski limfom (HSTL), kao prognostiĉki nepovoljan podtip PTCL, prisutan je u oko 2% sluĉajeva, oko 1,7% spada u subkutani T ćelijski limfom sliĉan panikulitisu (SPTCL), a ispod 1% su $\gamma\delta$ T ćelijski limfomi ($\gamma\delta$ TCL). Zrele T i NK ćeliske neoplazme se mogu ispoljavati kao kutana, ektranodalna, nodalna i leukemijska bolest. Terapijske opcije su limitirane i još uvek se najveći broj pacijenata leĉi antraciklinskim protokolima sa ili bez konsolidacije transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze sa petogodišnjim preživljavanjem malo iznad 30%. Najĉešći leukemijski oblici T/NK neoplazmi su T-prolimfocitna leukemija (T-PLL) i leukemija velikih granuliranih T-limfocita (LGLL) sa incidencom 1,1 na milion godišnje. Ova dva entiteta imaju dijametralno razliĉit kliniĉki tok pri ĉemu je T-PLL visoko proliferativna bolest sa preživljavanjem oko 2-3 godine, dok pacijenti sa LGLL žive u proseku i preko 10 godina i karakteriše ih prisustvo neutropenije i autoimunih fenomena (Tabela 3). Poslednje SZO klasifikacije prepoznaju i entitet hroniĉne limfoproliferativne bolesti NK ćelija (*chronic lymphoproliferative*

disorder of NK cells, CLPD-NKs) koji ima prezentaciju i klinički tok vrlo sličan T-LGLL, te se ova dva entiteta u literaturi često prepoznaju kao T/NK-LGLL.

U ovom vodiču se bavimo entitetima koje češće ili ređe srećemo u našoj kliničkoj praksi.

Tabela 1. SZO klasifikacija zrelih T i NK ćelijski neoplazmi iz 2017. godine*

Naziv bolesti/ kategorija na srpskom (engleskom, skraćenica u upotrebi u Vodiču)	Entitet
T-prolimfocitna leukemija (T-cell prolymphocytic leukaemia, T-PLL)	Definitivni
(T-cell Large granular lymphocytic leukaemia, T-LGLL) Leukemija velikih granuliranih T-limfocita	Definitivni
Hronično limfoproliferativno oboljenje NK ćelija (Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells, CLPD-NKs)	Provizorni
Agresivna NK-ćelijska leukemija (Aggressive NK-cell leukaemia, ANKL)	Definitivni
Sistemska EBV+ T-ćelijski limfom dece (Systemic EBV+ T-cell lymphoma of childhood)	Definitivni
Hronična aktivna EBV infekcija T i NK limfocita, sistemska forma (Chronic active EBV infection of T and NK cell type, systemic form)	Definitivni
Limfoproliferativno oboljenje slično hidroa-vakciniformnoj bolesti (Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder)	Definitivni
Teška alergija na komarce (Severe mosquito allergy)	Definitivni
Adultna T-ćelijska leukemija/limfom (Adult T-cell leukaemia/lymphoma, ATLL)	Definitivni
Ekstranodalni NK/T-ćelijski limfom, nazalni tip (Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, ENKTL)	Definitivni
T-ćelijski limfom povezan sa enteropatijom (Enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL)	Definitivni
Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-ćelijski limfom (Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)	Definitivni
Intestinalni T-ćelijski limfom koji drugačije nije specificiran (Intestinal T-cell lymphoma NOS)	Definitivni
<i>Indolentno T-ćelijsko limfoproliferativno oboljenje gastrointestinalnog trakta (Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the Gastrointestinal tract)</i>	Provizorni
Hepatosplenični T-ćelijski limfom (Hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTL)	Definitivni
Subkutani T-ćelijski limfom sličan panikulitisu (Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, SPTCL)	Definitivni
Mikozis fungoides (Mycosis fungoides, MF)	Definitivni
Sezari sindrom (Sezary syndrome, SS)	Definitivni

Limfomatoidna papuloza (Lymphomatoid papulosis)	Definitivni
Primarni kutani anaplastični krupnoćelijski limfom (Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, cALCL)	Definitivni
Primarni kutani $\gamma\delta$ T-ćelijski limfom (Primary cutaneous gamma delta T-cell lymphoma)	Definitivni
Primarni kutani CD8+ agresivni epidermotropni citoskični T-ćelijski limfom (Primary cutaneous CD8 + aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma)	Provizorni
<i>Primarni kutani akralni CD8+ T-ćelijski limfom (Primary cutaneous acral CD8 + T-cell lymphoma)</i>	Provizorni
Primarno kutano CD4+ T-ćelijsko limfoproliferativno oboljenje malih/srednjih ćelija (Primary cutaneous CD4 + small/medium T-cell lymphoproliferative disorder)	Provizorni
Periferni T-ćelijski limfom koji drugačije nije specificiran (Peripheral T-cell lymphoma NOS, PTCL-NOS)	Definitivni
Angioimunoblastni T-ćelijski limfom (Angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)	Definitivni
Folikularni T-ćelijski limfom (Follicular T-cell lymphoma, FTCL)	Definitivni
Nodalni periferni T-ćelijski limfom sa fenotipm T-folikularnih helpera (Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype, PTCL-TFH)	Definitivni
Anaplastični krupnoćelijski limfom ALK-pozitivan (Anaplastic large cell lymphoma ALK-positive, ALK+ ALCL)	Definitivni
Anaplastični krupnoćelijski limfom ALK-negativan (Anaplastic large cell lymphoma ALK-negative, ALK- ALCL)	Definitivni
<i>Anaplastični krupnoćelijski limfom povezan sa implantatima u dojci (Breast implant associated anaplastic large cell lymphoma, BIA-ALCL)</i>	Provizorni

*Kurzivom su označeni novi provizorni entiteti prema SZO klasifikaciji iz 2017.

1.2 DIJAGNOZA (Ass. dr Vojin Vuković)

Dijagnoza zrele T/NK ćelijske neoplazme kod nodalnih, ektranodalnih i kutanih entiteta postavlja se na osnovu biopsije tumorske mase/infiltrata sa patohistološkom (PH) verifikacijom, dok je kod leukemijskih oblika dijagnostika nešto drugačija i zasniva se na morfologiji i imunofenotipizaciji leukemijskih ćelija metodom protočne citometrije, a često je potrebna i potvrda klonalnosti T-ćelija putem detekcije genskih rearanžmana T-ćelijskog receptora. U naredna dva odeljka date su osnovne PH i imunofenotipske, kao i molekularno-genetičke karakteristike ove grupe oboljenja.

1.2.1 Patohistološka dijagnostika zrelih T i NK ćelijskih neoplazmi (dr sci. med. Maja Peruničić Jovanović)

T -prolimfocitna leukemija (T-PLL)

Agresivna T ćelijska leukemija koja se karakteriše proliferacijom prolimfocita, koji imaju fenotip zrelih, post-timičnih limfocita, sa infiltracijom periferne krvi, kostne srži, limfnih čvorova, slezine i kože.

Dijagnoza se postavlja analizom razmaza periferne krvi, u kojima se uočava dominacija malih i srednje velikih limfoidnih ćelija, okruglih, ovalnih ili nepravilnih jedara, uočljivih nukleolusa, oskudne, bazofilne citoplazme bez granula. Često se uočavaju citoplazmatski produžeci. U kostnoj srži se obično uočava difuzan infiltrat, ali je teško postaviti dijagnozu samo na osnovu analize kostne srži. U koži, infiltrati su perivaskularni i periadneksalni, bez epidermotropizma. U slezini, infiltrat je lokalizovan u crvenoj pulpi, sa infiltracijom kapsule, krvnih sudova i atrofične bele pulpe. U limfnim čvorovima, infiltrat je difuzan, predominantno u parakortikalnoj zoni.

Imunohistohemijski, tumorske ćelije su pozitivne na CD2, CD5, CD3, CD7 i CD52, a negativne na TdT i CD1a. Imunoekspresija CD4 i CD8 je varijabilna.

Leukemija velikih granuliranih T-limfocita (T-LGLL)

U krvi i kostnoj srži dominiraju limfoidne ćelije sa obilnom citoplazmom i azurofilnim granulama. U slezini se uočava infiltracija proširene crvene pulpe i sinusoida tumorskim ćelijama, uz očuvanu belu pulpu. Imunohistohemijski, tumorske ćelije su CD2, CD3, CD8, CD57 pozitivne i često ekspimiraju TIA1, granzyme B. U biopsiji kostne srži imunohistohemija olakšava vizualizaciju intersticijskog i intrasinusoidalnog T-LGL infiltrata.

Agresivna NK-ćelijska leukemija (ANKL)

Najčešće zahvata perifernu krv, kostnu srž, jetru i slezinu. Tumorski infiltrat čine unifromne ćelije okruglih ili nepravilnih jedara, kondenzovanog hromatina, sitnih nukleolusa. Imunofenotipski, tumorske ćelije su CD2+, CD3-, CD3 epsilon+, CD5-, CD56+ i pozitivne su na citotoksične molekule.

Adultna T-ćelijska leukemija/limfom (ATLL)

Opisane su različite morfološke varijante. Ćelije su polimorfne, različite veličine, iregularnih, ponekad multilobuliranih jedara, bazofilne citoplazme. Ekprimiraju CD2, CD3, CD5, CD25. Često su CD4+/CD8-.

Ekstranodalni NK/T-ćelijski limfom, nazalni tip (ENKTL)

Skoro u svim slučajevima ima ekstranodalnu prezentaciju i ima identične histološke karakteristike bez obzira na mesto nastanka. Često je prisutan angiocentrični i angiodestruktivan način rasta, nekroza i apoptotska telašca. Tumorske ćelije mogu biti različite veličine, nepravilnih jedara, neupadljivih nukleolusa, umereno obilne, svetle citoplazme. Imunofenotipski, tumorske ćelije su: CD2+, CD5-, CD56+, CD3-, CD3 epsilon+ i pozitivne su na citotoksične molekule.

T-ćelijski limfom povezan sa enteropatijom (EATL) je neoplazma intraepitelnih ćelija, koja pokazuje različit stepen ćelijskog polimorfizma. Ćelije su srednje veličine i krupne, okruglih ili uglastih vezikularnih jedara, prominentnih nukleolusa, umereno obilne citoplazme. Često je prisutan angiocentrični i angiodestruktivan način rasta, kao i široka polja nekroze, brojni histioci i eozinofili. U crevnoj sluznici se uočava atrofija vilusa, hiperplazija kriпти, kao i povećan broj limfocita i plazmocita u propriji. Imunohistohemijski, tumorske ćelije su CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-, CD103+, često TIA1+, granzyme B+, perforin+.

Monomorfni epiteliotropni intestinalni T-ćelijski limfom (MEITL)

Tumorske ćelije su najčešće srednje veličine, ovalnog jedra, neupadljivog nukleolusa, oskudne svetle citoplazme. Tumorski infiltrat pokazuje izrazit epiteliotropizam. Za razliku od EATL, nema pratećeg inflamatornog infiltrata. Imunohistohemijski, tumorske ćelije su CD3+, CD8+, CD56+, CD5- u većini slučajeva.

Intestinalni T-ćelijski limfom koji drugačije nije specificiran

T ćelijski limfom koji nastaje u crevima, a pri tome ne zadovoljava kriterijume za dijagnozu EATL ili MEITL. Često se ova dijagnoza postavlja na neadekvatnoj biopsiji usled nemogućnosti kompletne morfološke i imunohistohemijske analize.

Indolentno T-ćelijsko limfoproliferativno oboljenje gastrointestinalnog trakta

Mikroskopski, karakteristično je prisustvo limfoidnog infiltrata u propriji, sastavljenog od uniformnih malih ćelija, koje podsećaju na zrele limfocite. Imunofenotipski, tumorske ćelije su CD2+, CD3+, CD5+, CD8+, TIA1, često CD4+. Proliferativna aktivnost je niska, Ki67 proliferativni indeks je < 10%.

Hepatosplenični T-ćelijski limfom (HSTL)

Morfološki, tumorski infiltrat čine uniformne ćelije, sa jedrima umerene veličine i uskim pojasom svetle citoplazme. U jetri je karakteristična intrasinusoidalna infiltracija. Tumorske ćelije su skoro u svim slučajevima prisutne u kostnoj srži, predominantno intrasinusoidalno, što je vrlo teško identifikovati samo morfološki, bez imunohistohemijske analize. Tumorske ćelije su CD3+, obično gama-delta T receptor+, alfa-beta T receptor-, CD56+/-, CD4-, CD8-/+ i CD5-.

Periferni T-ćelijski limfom koji drugačije nije specificiran (PTCL-NOS)

Veoma heterogena kategorija nodalnih i ektranodalnih zrelih T ćelijskih limfoma. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih entiteta.

Morfološki, u limfnim čvorovima se uočava parakortikalni ili difuzni infiltrat sastavljen od krupnih ćelija ili ćelija umerene veličine, polimorfni krupni, hiperhromatičnih ili vezikularnih jedara, upadljivih nukleolusa. Mogu se uočiti ćelije koje liče na Reed Šternbergove, a u retkim slučajevima tumorski infiltrat dominantno čine male limfoidne ćelije nepravilnih jedara. Tumorske ćelije su izmešane sa inflamatornim infiltratom sastavljenim od malih limfocita, plazmocita, eozinofila, krupnih B limfoidnih ćelija i histiocita.

Imunohistohemijski, tumorske ćelije su najčešće CD5+, CD7+. U nodalnim PTCL NOS, često se viđa CD4+/CD8- fenotip.

Angioimunoblastni T ćelijski limfom (AITL)

Neoplazma T folikularnih helper ćelija. Morfološki, karakteriše ga najčešće difuzan, polimorfan tumorski infiltrat, sastavljen od tumorskih ćelija koje su male ili srednje veličine, svetle citoplazme, uočljive ćelijske membrane. Tumorske ćelije pokazuju minimalnu ćelijsku atipiju i izmešane su sa inflamatornim infiltratom sastavljenim od limfocita, histiocita, plazmocita i eozinofila. Karakteristična je proliferacija krvnih sudova, HEVs (high endothelial venules) i folikulodendritičnih ćelija. Imunohistohemijski, tumorske ćelije eksprimiraju pan T markere-CD2, CD3, CD5, CD7. Karakteristično, tumorske ćelije pokazuju fenotip normalnih T folikularnih helper ćelija, tako da eksprimiraju CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, PD1, SAP, c-MAF, CD200, iCXCR5. Mogu da eksprimiraju CD30. Skoro u svim slučajevima su prisutne EBV+ B limfoidne ćelije.

Folikularni T-ćelijski limfom (FTCL)

Neoplazma T folikularnih helper ćelija, folikularnog tipa rasta. Arhitektonika limfnog čvora je često u potpunosti zamenjena tumorskim infiltratom sastavljenim od uniformnih ćelija umerene veličine, okruglih jedara, obilne svetle citoplazme. Interfolikularno se ne uočava polimorfni zapaljenski infiltrat i proliferacija krvnih sudova, karakterističnih za AITL (1, 3, 8). Tumorske ćelije eksprimiraju CD2, CD3, CD5, CD4, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, PD1.

Nodalni periferni T-ćelijski limfom sa fenotipom T-folikularnih helper ćelija (PTCL-TFH)

Grupa T ćelijskih limfoma, koja pokazuje fenotip T-folikularnih helper ćelija (CD4, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, PD1). Tumorsko tkivo najčešće raste difuzno, bez zapaljenskog inflamatornog infiltrata i proliferacije krvnih sudova.

Anaplastični krupnoćelijski limfom (ALCL)

U skladu sa klasifikacijom Svetske Zdravstvene Organizacije u grupu Anaplastičnih krupnoćelijskih limfoma spadaju četiri entiteta, u odnosu na kliničke karakteristike i ekspresiju ALK proteina. Za sva 4 entiteta je karakteristična ekspresija CD30 i prisustvo karakterističnih, "hallmark" ćelija.

U sistemski ALCL spadaju: ALK+ i ALK- anaplastični krupnoćelijski limfom, a u lokalizovani spadaju primarni kutani ALCL i "breast implant-associated" (BIA) ALCL.

Anaplastični krupnoćelijski limfom ALK-pozitivan (ALK+ ALCL)

ALK+ ALCL je morfološki veoma raznolik. U većini slučajeva, sastoji se od krupnih ćelija, obilne citoplazme, polimorfnog, ekscentrično postavljenog, potkovičastog ili bubrežastog jedra, uz koga se često uočava eozinofilni region. Ovakve, karakteristične ili "hallmark" ćelije su prisutne u svim morfološkim varijantama, u različitoj prorporciji.

Imunohistohemijski, tumorske ćelije su CD30+, ALK+, često EMA+. Većina ALK+ ALCL eksprimira jedan ili više T ćelijskih markera (CD2, CD5, CD4) kao i citotoksične antigene (TIA1, Granzyme B, perforin).

Anaplastični krupnoćelijski limfom ALK-negativan (ALK- ALCL)

ALK- ALCL se definiše kao CD30+ T ćelijska neoplazma, bez ekspresije ALK proteina, koju morfološki nije moguće razlikovati od ALK + ALCL. Tumorsko tkivo raste u vidu solidnih polja i traka, često u limfnim čvorovima raste unutar sinusa ili T zone.

Anaplastični krupnoćelijski limfom povezan sa implantatima u dojci (BIA-ALCL)

Tumorske ćelije mogu biti uočene u citološkim uzorcima u aspiratu efuzione tečnosti. Često infiltruju kapsulu, a mogu formirati tumorsku masu u nekim slučajevima. Morfološki i imunohistohemijski su identične ALK- ALCL.

1.2.2 Molekularno-genetičke karakteristike zrelih T i NK ćeliskih neoplazmi (dr sci. med. Marija Denčić-Fekete)

T-prolimfocitna leukemija (T-PLL)

Najčešća hromozomska aberacija koja se javlja kod 80% bolesnika sa dijagnozom T-PLL, jeste inverzija hromozoma 14 - inv(14)(q11q32). Kod 10% bolesnika prisutna je translokacija t(14;14)(q11;q32) koja nastaje premeštanjem TRA genskog lokusa pored onkogeno TCL1A i TCL1B, na poziciji 14q32.1 što za posledicu ima formiranje aktivnog fuzionog transkripta. Ređe dolazi do translokacije između hromozoma X i 14 – t(X;14)(q28;q11) sa zahvaćenim TRA lokusom, koji se u ovom slučaju premešta pored MTCP1 gena, istog onkogenog potencijala kao TCL1A/B. Onkoprotein TCL1 inhibira apoptozu u neoplastičnim T ćelijama. Od drugih hromozomskih abnormalnosti koje se mogu detektovati konvencionalnom citogenetikom, prisutne su abnormalnosti hromozoma 8, 6 i 17. Analizom fluorescentne *in situ* hibridizacije interfaznih nukleusa (iFISH) može se otkriti uvećan broj kopija MYC gena, delecije 12p13 i 22q, amplifikacija 5p i delecija 11q23 (ATM gen). Metodom sekvenciranja kompletnog egzoma otkrivene

su promene na genima koji učestvuju u JAK/STAT signalnom putu (JAK3, JAK1, STAT5B) i epigenetskim modifikatorima EZH2 i BCOR.

Leukemija velikih granuliranih T-limfocita (T-LGLL)

Studije sekvenciranja su pokazale da svi bolesnici sa T-LGLL imaju promenjen TR gen. Kod trećine bolesnika prisutna je STAT3 mutacija, a veoma retko mutacija STAT5B i N642H, od kojih je poslednja povezana sa agresivnijom bolešću.

Hronično limfoproliferativno oboljenje NK ćelija (CLPD-NKs)

Kod najvećeg broja ovih bolesnika citogenetička analiza pokazuje normalan kariotip. Metodom sekvenciranja otkrivaju se mutacije STAT3 gena u 30% slučajeva, dok rearanžmani IG i TR gena nisu prisutni. Bolesnici su po pravilu EBV negativni.

Agresivna NK-ćelijska leukemija (ANKL)

Kod 85% - 100% bolesnika prisutna je EBV pozitivnost. Analizom kariotipa otkrivaju se delecije dugog kraka hromozoma 6 i 11, dok se metodom komparativne genomske hibridizacije (CGH) detektuju delecije 7p, 7q i umnoženi delovi 1q.

Ekstranodalni NK/T-ćelijski limfom, nazalni tip (ENKTL)

Abnormalnosti hromozoma 6 se mogu detektovati analizom kariotipa kako pri dijagnozi, tako i pri progresiji bolesti. Najčešće aberacije otkrivene CGH tehnikom su: umnožen q krak hromozoma 2, gubitak 1p, 4q, 6q, 5q, 7q, 11q i 15q. Takođe, prisutne su mutacije gena u okviru JAK/STAT signalnog puta, tumor supresor gena (TP53, MGA, PRDM1, ATG5, AIM1, FOXO3 i HACE1), onkogeni (MYC gen i RAS genska familija), epigenetičkih modifikatora (KMT2D/MLL2, ARID1A, EP300 i ASXL3), regulatora ćelijskog ciklusa (CDKN2A, CDKN2B, CDKN1A) i regulatora apoptoze (FAS), koje se otkrivaju primenom metode sekvenciranja sledeće generacije (NGS).

Intestinalni T-ćelijski limfom koji drugačije nije specficiran

Rearanžmani TRB i TRG gena su prisutni kod gotovo svih bolesnika. Takođe, uočeno je prisustvo većeg broja kopija 9q34 regiona u okviru koga se nalaze protoonkogeni NOTCH1, ABL1 i VAV2, kao i delecije 16q12 regiona. Česta je delecija CDKN2A/B gena (56% bolesnika), povezana sa gubitkom ekspresije p16 proteina. Delecija TP53 gena se javlja kod 20% bolesnika, dok je aberantna jedarna ekspresija p53 proteina

zabeležena kod 75% bolesnika, što ide u prilog prisustvu mutacije TP53 gena. Mutacije u okviru JAK/STAT signalnog puta, delecija JAK1 i STAT3 mutacije su takođe prisutne.

Hepatosplenični T-ćelijski limfom (HSTL)

Bolesnici sa γđ ćelijskim poreklom imaju rearanžirane TRG gene i pokazuju bialelni rearanžman TRD gena. Kod bolesnika sa α ćelijskim poreklom dolazi do rearnžmana TRB gena. U najvećem broju slučajeva prisutan je izohromozom 7 čiji se broj kopija uvećava sa progresijom bolesti. Zabeležene su i druge abnormalnosti hromozoma 7. Analizom kariotipa utvrđuje se prisustvo trizomije 8, dok je *in situ* hibridizacija na EBV po pravilu negativna. Kod oko 40% bolesnika prisutne su mutacije STAT5B i STAT3 gena, kao i mutacije gena koji utiču na modifikaciju hromatina – SETD2, INO80 i ARID1B, a sreću se kod 62% bolesnika.

Sezari sindrom (SS)

NGS studije su pokazale prekomernu ekspresiju PLS3, DNMT3, TWIST1 i EPHA4 gena, kao i smanjenu ekspresiju STAT4. U novijim istraživanjima otkrivene su nove mutacije koje ukazuju na visoku nestabilnost genoma. Rekurentne citogenetičke promene uključuju deleciju 1q, 6q i 10q, kao i uvećan broj kopija 8q koji se često javlja sa izohromozomom 17q.

Periferni T-ćelijski limfom, NOS (PTCL-NOS)

Za ovaj tip neoplazme karakteristične su kompleksne promene u kariotipu sa prisustvom više aberantnih hromozoma. U nekim slučajevima prisutna je ekspresija GATA3 gena i gena uključenih u normalno funkcionisanje ćelije (apoptoza, adhezivnost, proliferacija, transkripcija).

Angioimunoblastni T ćelijski limfom (AITL)

Klonski rearanžman TR gena prisutan je u 75-90% slučajeva. Rearanžmani IG gena su prisutni u 25-30% i koreliraju sa EBV pozitivnim B ćelijama. Konvencionalnom citogenetičkom analizom se otkrivaju aberacije u vidu trizomija hromozoma 3, 5 i 21, uvećanog broja X hromozoma i delecije 6q. Ove hromozomske aberacije su prisutne kod gotovo svih AITL bolesnika. Metodom CGH-a se detektuje dodatni genski materijal na dugom kraku hromozoma 22, 19 i 11q13, delecija 13q, dok se trizomije 3 i 5 detektuju u malom broju slučajeva. NGS analizom su otrivene česte mutacije u genima koji kodiraju epigenetske modifikatore - IGH2, TET2, DNMT3A, od kojih su samo IDH2 R172 mutacije specifične za AITL. Retko se

dešava translokacija t(5;9)(q33;q22) koja dovodi do formiranja ITK-SYK genske fuzije, primarno viđene u folikularnom PTCL.

Folikularni T ćelijski limfom (FTCL)

Klonski rearanžman TR gena prisutan je u gotovo svim slučajevima. Oko 20% bolesnika poseduje t(5;9)(q33;q22) koja dovodi do ITK-SYK fuzije, specifične za FTCL i retko prisutne u AITL. Sveobuhvatnim genomskim profilisanjem detektovane su mutacije TET2, RHOA i DNMT3A gena.

Anaplastični krupnoćelijski limfom ALK-pozitivan (ALK+ ALCL)

Klonski rearanžman TR gena prisutan je kod 90% ALK+ ALCL. ALK gen fuzioniše sa različitim partner genima na hromozomima 1, 2, 3, 17, 19, 22 i X, što se može dokazati primenom iFISH metode. Analizom kariotipa najčešće se otkriva translokacija t(2;5)(p23;q35) koja pored ALK gena na poziciji 2p23 uključuje i NPM1 gen na 5q35. Genetičko testiranje na prisustvo ALK rearanžmana nije obavezno raditi ukoliko se pokaže pozitivna ekspresija IHH metodom. Metodom RT-PCR-a se obično procenjuje minimalna rezidualna bolest iz uzoraka krvi ili kostne srži. ALK gen kodira tirozin kinazni receptor čija aktivnost, u normalnim okolnostima, nije zabeležena u limfoidnim ćelijama. Prilikom translokacije t(2;5) nastaje himerni protein sa onkogenim potencijalom. Varijantne translokacije ALK gena takođe dovode do ALK aktivacije i pokretanja višestrukih signalnih puteva, uključujući RAS-ERK, JAK/STAT i PIK-AKT [13]. CGH analizom je utvrđeno prisustvo sekundarnih hromozomskih abnormalnosti: monozomije 4, 11q, i 13q, kao i dodatni genski materijal na hromozomu 7, 17q i 17p. Sekundarne citogenetičke promene se razlikuju između ALK+ i ALK- ALCL, što potvrđuje da se radi o dva različita biološka entiteta. Genomsko profilisanje je pokazalo prisustvo prekomerne ekspresije BCL6, PTPN12, SERPINA1 i CEBPB gena.

Anaplastični krupnoćelijski limfom ALK-negativan

Najveći broj bolesnika poseduje klonski rearanžman TR gena. U slučaju mutacije JAK2 i/ili STAT3, aktivira se i odgovarajući JAK/STAT signalni put. Translokacije kojima su obuhvaćeni tirozin kinazni geni različiti od ALK, takođe aktiviraju STAT3 gen i javljaju se kod malog broja sistemskih i kutanih ALK- ALCL. DUSP22 rearanžmani, prvenstveno sa IRF4 genom se dešavaju kod 30% ALK- ALCL. Rearanžman TP63 gena se dešava kod 6% bolesnika i najčešće uključuje TBL1XR1 gen, a dešava se kao posledica inverzije hromozoma 3.

* * *

Kompletna hematološka obrada potrebna za kompletiranje dijagnostike i započinjenje lečenja data je u tabeli 2.

Tabela 2. Neophodna i poželjna inicijalna dijagnostika kod pacijenata sa dijagnostikovanim PTCL

Neophodna dijagnostika	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anamneza i kompletan fizikalni pregled uključujući pregled kože, Valdejerevog prstena, statusa perifernih limfnih žlezda i jetre i slezine ✓ ECOG PS ✓ B simptomi ✓ Krvna slika sa leukocitarnom formulom (razmaz) (identifikacija LGL, prolimfocita, Sezary ćelija i sl.) ✓ Kompletna biohemija sa LDH i beta2-mikroglobulinom ✓ Virusološki status (HIV, virusi hepatitisa B i C) ✓ MSCT vrata, toraksa, abdomena i karlice ✓ Biopsija ± aspiracija kostne srži ✓ IPI ✓ UZ srca sa procenom EF LK ✓ Test na trudnoću kod pacijentkinja u generativnom periodu
Poželjna dijagnostika	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PET/CT (za identifikaciju ekstradodalne lokalizacije bolesti)* ✓ MSCT/NMR glave i vrata primarno kod ENKTL, nazalni tip i sumnje na infiltraciju CNS (u tom slučaju kompletna CNS evaluacija) ✓ Biopsija kože ✓ EBV i HTLV-1/2 status** ✓ Dijagnostika u pravcu celijačne bolesti kod EATL ✓ Evaluacija autoimunih fenomena kod T-LGLL ✓ Savetovanje za očuvanje fertiliteta (krioprezervacija sperme ili jajnih ćelija) u kontekstu planiranog lečenja

ECOG PS, *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; LGL, limfociti sa velikim granulama; LDH, laktat dehidrogenaza, HIV, virus humane imunodeficijencije; MSCT, multi-slajсна kompjuterizovana tomografija; IPI, Internacionalni prognostički indeks; UZ, ultrazvuk; EF LK, ejakciona frakcija leve komore; PET/CT, pozitron-emisiona tomografija/CT; NMR, nuklearna magnetna rezonanca; EBV, Epstein-Barov virus; HTLV, humani T-limfotropni virus; ATLL, adultna T-leukemija/limfom, EATL, T-ćelijski limfom povezan sa enteropatijom; T-LGLL, leukemija velikih granuliranih T-limfocita

* PET/CT ima prednost nad MSCT vrata, toraksa, abdomena i karlice ako je dostupan; 30% ekstranodalnih lokalizacija viđenih na PET/CT pregledu se ne vidi konvencionalnim MSCT pregledom sa kontrastom. PET ne menja biopsiju koštane srži.

** EBV DNK titar kod ENKTL (pouzdan prognostički marker); HTLV-1/2 u endemskim područjima radi isključivanja ATLL

1.3 ODREĐIVANJE STADIJUMA BOLESTI (Asist. dr Vojin Vuković)

Kod ektranodalnih i nodalnih oblika bolesti koji predstavljaju veliku većinu u grupi PTCL stadijum se određuje prema Ann Arbor klasifikaciji, a kod leukemijskih oblika kao što su T-prolimfocitna leukemija (T-PLL) ili leukemija velikih granuliranih T/NK-limfocita (LGLL), nema jasno definisanih sistema za određivanje stadijuma, već se primarno definišu kriterijumi za lečenje. Kod kutanih oblika se koristi posebna klasifikacija koja je data u odeljku „Kutani T-ćelijski limfomi“.

1.4 STRATIFIKACIJA RIZIKA

Kod nodalnih PTCL još uvek je u upotrebi Internacionalni prognostički indeks (IPI), primarno dizajniran za B-ćelijske agresivne neoplazme. Pokušaji da se konstruiše neki precizniji prognostički model za sada nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Za ENKTL u upotrebi je Prognostički indeks za NK/T-ćelijske limfome (*Prognostic Index of NK lymphomas*, PINK) i njegova verzija sa EBV DNK titrom (PINK-E) koji u obzir uzimaju nepovoljne faktore: starosna dob > 60 godina, stadijum III/IV, zahvatanje udaljenih limfnih nodusa, ne-nazalni tip uz EBV DNK titar kod PINK-E modela. Kod leukemijske bolesti nema ustaljenog prognostičkog modela koji se koristi u kliničkoj praksi.

1.5 INDIKACIJE ZA LEČENJE

Indikacije za lečenje se razlikuju u zavisnosti od tipa PTCL. Kod nodalnih i ektranodalnih oblika (ne uključujući kutane T ćelijske limfome koji su dati u posebnom odeljku), sa postavljenom dijagnozom se postavlja i indikacija za lečenje. Indikacije za lečenje T-LGLL i T-PLL su date u Tabeli 3.

Tabela 3. Kliničko laboratorijske karakteristike i indikacije za lečenje T-PLL i T/NK-LGLL

	T-PLL	T-LGLL/ CLPD-NKs
Kliničko-laboratorijske karakteristike	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medijana starosti 61 godina ✓ Česti B simptomi ✓ ProLy > 100x10⁹/L (>55% ly) ✓ Splenomegalija/hepatomegalija /limfadenopatija ✓ ekстранodalno širenje (koža, pleuralne i peritonealne efuzije (oko 25%), CNS (oko 10%)) ✓ citopenije usled potiskivanja ✓ Do 30% na dijagnozi inaktivni (progresija unutar 2 godine kod većine) ✓ Agesivan klinički tok ✓ Preživljavanje oko 2 godine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medijana starosti 66 godina ✓ Retki B simptomi ✓ LGL 2-20x10⁹/L (1/3 pacijenata < 2x10⁹/L) ✓ Splenomegalija ✓ Autoimuni fenomeni (RA, citopenije, PRCA) ✓ Indolentan klinički tok ✓ Preživljavanje oko 10 godina
Indikacije za lečenje	<ul style="list-style-type: none"> ✓ B simptomi <ul style="list-style-type: none"> ✓ značajna slabost bez drugog razloga (ECOG PS ≥ 2) ✓ nenamerni gubitak ≥ 10% telesne mase za ≤ 6 meseci ✓ noćno znojenje u odsustvu infekcije ✓ temperature >38°C u odsustvu infekcije ✓ citopenije zbog infiltracije koštane srži <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hb < 100 g/L ✓ Tr < 100x10⁹/L ✓ progresivna/simptomatska hepato/splenomegalija/limfadenopatija ✓ progresivna limfocitoza (ako je inicijalno 30x10⁹/L: 50% za 2 meseca ili duplo za < 6 meseci) ✓ ekстранodalna bolest 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Neutropenija < 0.5x10⁹/L ili < 1x10⁹/L u prisustvu infekcija ✓ Simptomatska anemija (transfuziona zavisnost) ✓ Trombocitopenija < 50x10⁹/L ✓ Aktivna autoimuna komplikacija koja zahteva lečenje (npr. RA) ✓ B simptomi ✓ Transformacija u agresivnu NK leukemiju

ProLy prolimfociti, RA reumatoidni artritis, PRCA izolovana aplazija crvene loze

1.6 LEČENJE

1.6.1 Prva linija terapije (Ass. dr Vojin Vuković)

sALCL, PTCL-NOS, AITL, FTCL, PTCL-TFH, EATL, MEITL

- CHOP, 6 ciklusa (IIB)
- CHOEP, 6 ciklusa (< 60 godina, dobro opšte stanje) (IIB)
- (DA)-EPOCH, 6 ciklusa (< 60 godina, dobro opšte stanje) (IIB)
- BV*+CHP, 6 ciklusa (sALCL) (IA)
- klinička studija (kod svih entiteta izuzev ALCL) (IIB)

radioterapija

- rani stadijum (I/II): ± ISRT nakon HT (IB)
- opciono kod ranog stadijuma ALCL ALK+: 3-4 ciklusa HT ± ISRT (IIB)

U slučaju postizanja CR:

- praćenje (radije kod ALCL ALK+, naročito niskorizičnih) (IIB)
- konsolidacija
 - visokodozna HT + autologna TMČH (kod IPI visokorizičnih ALCL ALK+ i svih ostalih entiteta) (IIB)
 - klinička studija (kod svih sem ALCL ALK+) (IIB)

BIA-ALCL (ALCL povezan sa implantatima u dojci)

- poseban, najčešće lokalizovan entitet, nastaje nakon godinu dana od ugradnje implantata (medijana 7-9 godina)

lokalizovana bolest u dojci

- ekscizija implantata sa odstranjivanjem tumorske mase u celosti uz ekstirpaciju kontralateralnog implantata (IIA)
- bez postoperativnog resta: praćenje (IIA)
- postoperativni rest ± lokoregionalna limfadenopatija: adjuvantna RT ± sistemska terapija (IIA):
 - BV*
 - BV*+CHP
 - CHOP
 - CHOEP
 - (DA)-EPOCH

sistemska bolest: leči se kao ALK- ALCL (IIA)

ENKTL

Lokalizovana bolest

Glavni principi lečenja:

- primena rane radioterapije (IFRT) u dozi od ≥ 50 Gy („sendvič radioterapija“, obično nakon II ciklusa HT, nakon HT ili istovremeno sa HT u zavisnosti od protokola)
- antraciklinski protokoli (CHOP, CHOEP) su insuficijentni u ovoj indikaciji
- LVDP*, 4-6 ciklusa (RT nakon II ciklusa) (IB)
- GELOX*, 4-6 ciklusa (RT nakon VI ciklusa ili „sendvič“ RT) (IB)
- DeVIC, 3 ciklusa (RT istovremeno sa HT) (IB)
- Radioterapija ≥ 50 Gy (loše opšte stanje/starost/komorbiditeti) (IIA)
- CHOP/CHOEP, 6 ciklusa + RT (IIIC)

Uznapredovala bolest

- SMILE*, do 6 ciklusa (u zavisnosti od podnošenja i odgovora na terapiju) (IB)
- DDGP*, do 6 ciklusa (u zavisnosti od podnošenja i odgovora na terapiju) (IB)
- AspMetDex* (kod *unfit* bolesnika), do 6 ciklusa (u zavisnosti od podnošenja i odgovora na terapiju) (IB)

konsolidacija ukoliko je bolesnik podoban (nema podataka o superiornosti autologne ili alogene TMČH)

- autologna TMČH (IIB)
- alogena TMČH (IIB)

ANKL

- koriste se protokoli sa L-asparaginazom* po analogiji sa ENKTL uz konsolidaciju alogenom TMČH

HSTL

- ICE (IIC)
- IVAC (IIC)
- DHAP (IIC)
- HyperCVAD/HD-MTX-AraC (IIC)
- CHOEP (IIIC)
- (DA)-EPOCH (IIIC)

konsolidacija

- alogena TMČH (IC)

T-LGL

asimptomatska bolest (odsustvo indikacija za lečenje, tabela 3)

- praćenje (3-6 meseci)

simptomatska bolest (prisustvo bar jedne indikacije za lečenje iz tabele 3)

- metotreksat 10mg/m² p.o. nedeljno ± kortikosteroidi (prvi izbor kod indikacija: neutropenija, splenomegalija, RA) (IB)
- ciklofosfamid 50-100 mg p.o. dnevno ± kortikosteroidi (kod anemije/PRCA) (IB)
- ciklosporin (doza nije ustaljena, uglavnom 2-5mg/kg p.o. dnevno ± kortikosteroidi (kod anemije/PRCA) (IB)
- procena efekta terapije nakon maksimalno 4 meseca; ako nema efekta preći na alternativni lek
- trajanje terapije: metotreksat i ciklosporin nemaju ograničenje, ciklofosfamid maksimalno do 12 meseci zbog rizika od razvoja sekundarnih maligniteta
- primena G-CSF i/ili eritropoetina na početku lečenja imaju opravdanje do postizanja efekta navedene terapije

T-PLL

- klinička studija (IIA)
- alemtuzumab* 30mg 3x nedeljno i.v. 10-12 nedeljnih ciklusa (prve nedelje eskalacija doze 3mg, 10mg, 30mg) (IB)
- FMC + alemtuzumab* (IIB)
- alemtuzumab* + pentostatin* (IIB)
- CHOP (IIIC)
- FC (IIIC)
- Bendamustin* (IIIB)

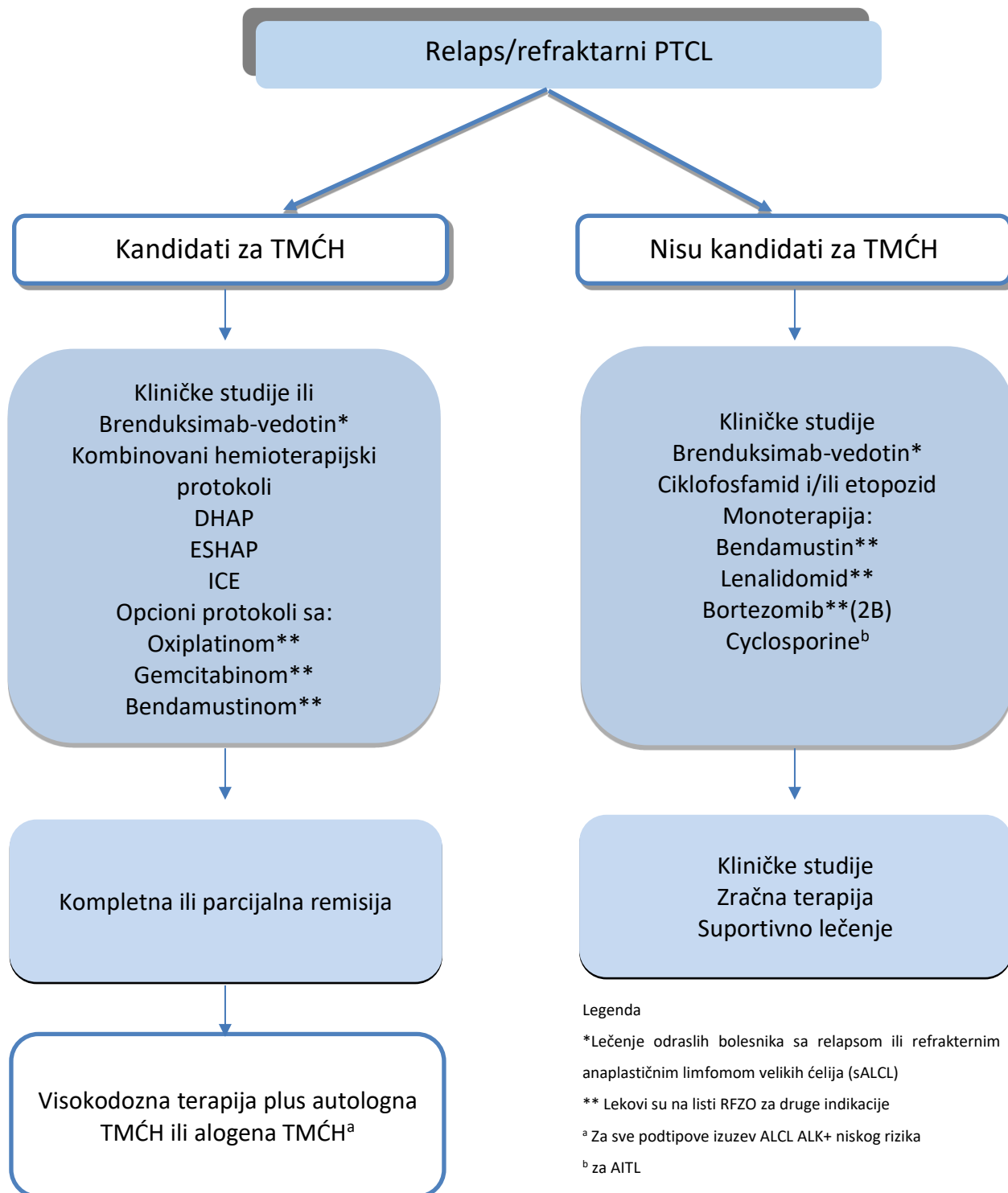
konsolidacija u slučaju postizanja CR/PR

- alogena TMČH (prvi izbor) (IIB)
- autologna TMČH (u slučaju neprihvatljivog rizika za alogenu TMČH) (IIC)

* Lekovi koji nisu odobreni od strane RFZO za navedenu indikaciju

1.6.2 Terapija R/R PTCL (Ass. dr Danijela Agić)

Shema 1: Algoritam pristupa u lečenju bolesnika sa PTCL (PTCL-NOS; sALCL; EATL; MEITL; AITL; Nodalni PTCL; FTCL)



Legenda

*Lečenje odraslih bolesnika sa relapsom ili refrakternim sistemskim anaplastičnim limfomom velikih ćelija (sALCL)

** Lekovi su na listi RFZO za druge indikacije

^a Za sve podtipove izuzev ALCL ALK+ niskog rizika

^b za AITL

Drugi i naredni relapsi

- Kliničke studije
- Individualni pristup
- Brentuximab vedotin (CD30 + PTCL)*
- Gemcitabine**
- Bendamustine**
- Lenalidomide**
- Bortezomib** (2B)

Legenda

*Lečenje odraslih bolesnika sa relapsom ili refrakternim sistemskim anaplastičnim limfomom velikih ćelija (sALCL)

** Lekovi su na listi RFZO za druge indikacije

Terapija druge linije za R/R TCL je suboptimalna i nakon uključanja HD+Autologne TMČH i alogene TMČH. Zato je uključivanje u kliničke studije, ako su dostupne, na prvom mestu svih preporuka.

Visokodozna terapija uz autolognu TMČH su češće poboljšavale OS kod pacijenata sa ALCL i hemosenzitivnom bolesti u odnosu na druge podtipove PTCL i manje hemosenzitivne bolesti. Alogena TMČH sa redukovanim intenzitetom kondicioniranja (RIC) mogla bi biti opcija s većim potencijalom izlečenja pacijenata pogodnih za transplantaciju sa R/R PTCL. Indikacije EBMT 2022 za TMČH u PTCL su prikazane u tabeli 4.

Tabela 4. PTCL u predloženoj klasifikaciji indikacija EBMT za transplantaciju u 2022.

Bolest	Status bolesti	MSD alo	MUD alo	MMAD alo	Auto TMČH
PTCL	CR 1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
PTCL	CR \geq 2 (hemosenzitivna)	S/II	S/II	CO/III	CO/II
PTCL	Refraktorna	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II

Legenda: MSD-podudaran srodni donor, MUD-podudaran nesrodni donor, MMAD-nepodudaran alternativni donor (pupčana vrpca, haploiditičan ili nepodudaran nesrodni donor), CO-klinička opcija, S-standard lečenja, GNR-ne preporučuje se (eng. generally not recommended), II-nivo dokaza (iz bar jedne dobro dizajnirane nerandomizovane kliničke studije/kontrolisane serije slučajeva prvenstveno multicentrične), III-nivo dokaza baziran na mišljenju eksperata

R/R T LGL

- Kliničke studije
- Lekovi predloženi u prvoj terapijskoj liniji koji nisu ranije primenjeni (ciklosporin/metotrexat/ciklofosamid/+/-kortikosteroidi)
- Purinski analozi (fludarabin**, kladribin**, pentostatin**)

R/R TPLL

- Kliničke studije
- Protokol od navedenih u terapiji prve linije koji nije korišćen (FMC**/Alemtuzumab**/Alemtuzumab**+pentostatin**)

Lečenje R/R hepatospleničnog TCL

- Terapija preporučena za druge i naredne linije za PTCL-NOS ili kladribin** ili pentostatin**.
- Ako se postigne PR ili KR planirati alogenu TMČH /ako nema donora/ nije kandidat za alogenu TMČH razmotriti HDT/autologu TMČH.
- SB / PD primeniti drugi protokol preporučen za PTCL –NOS / preći na primenu palijativne terapije.

Lečenje R/R ektranodalnog NK/TCL

- ❖ Kliničke studije
- ❖ Kombinovani protokoli:
 - DHAP (deksametazon, citarabin, cisplatin)
 - ESHAP (etopozid, metilprednizolon, citarabin, cisplatin)
 - ICE (ifosfamide, karboplatin, etopozid)
 - Protokoli sa asparaginazom koji nisu dati u 1. terapijskoj liniji
- ❖ RT (lokalizovana bolest)
- ❖ Pembrolizumab**, Nivolumab**, Brentuximab vedotin** za CD30+ bolest

Lečenje 2. i svakog sledećeg relapsa TCL

- Kliničke studije,
- Bilo koja od prethodno navedenih terapija za određeni tip bolesti, ako nije ranije primenjena
- Palijativna radioterapija
- Palijativno lečenje

1.7 PROCENA TERAPIJSKOG ODGOVORA (Ass.dr Danijela Agić)

Preporučuje se primena interim PET/CT skena posle 3 do 4 ciklusa, ako je moguće uraditi ga u adekvatnom vremenskom period i procena odgovora u skladu sa Lugano kriterijumima (Tabela 5).

Tabela 5. Lugano kriterijumi procene terapijskog odgovora

Odgovor	¹⁸F-FDG PET/CT metabolički odgovor	CT radiološki odgovor
<i>Kompletan odgovor (CR)</i>	Skor 1, 2 ili 3 na D5PS bez pojave novih lezija, bez zahvatanja kostne srži	LDi LN/nodalne mase ≤ 1.5cm, nema ekстранodalnih lezija, regresija uvećanih organa na normalnu veličinu, bez pojave novih lezija, bez infiltracije kostne srži.
<i>Parcijalni odgovor (PR)</i>	Skor 4 ili 5 na D5PS sa smanjenjem akumulacije radiofarmaka u odnosu na početne vrednosti, bez pojave novih lezija, rezidualna akumulacija u kostnoj srži manja od početnih vrednosti	≥50% smanjenje SPD, ≥ 50% redukcije u veličini slezine u odnosu na početno uvećanje, bez pojave novih lezija
<i>Stabilna bolest (SD)</i>	Skor 4 ili 5 na D5PS uz nepromenjen nivo akumulacije radiofarmaka u odnosu na početnu vrednost, bez pojave novih lezija, infiltracija kostne srži bez promene	< 50% redukcije u SPD, bez pojave novih lezija
<i>Progresija bolesti (PD)</i>	Skor 4 ili 5 na D5PS uz povećanu akumulaciju radiofarmaka u odnosu na početnu vrednost. Pojava novih pozitivnih lezija ili ponovno zahvatanje LN ili kostne srži	≥ 50% porasta u PPD, porast u LD i ili SDi (0.5cm ako je LN ≤ 2cm, 1cm ako je LN > 2cm); Progresivna splenomegalija (uvećanje slezine >50% inicijalnog uvećanja), pojava novih lezija, splenomegalije ili ponovno zahvatanje LN ili koštane srži

Legenda: ¹⁸F-FDG PET/CT – pozitronska emisiona tomografija sa [18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukozom u kombinaciji sa kompjuterizovanom tomografijom; CT –kompjuterizovana tomografija; D5PS -Deauville PET 5-point scale; LDi – najduži dijametar; SDi –najkraći dijametar; LN – limfni nodus; SPD – suma proizvoda LD i iSD i šest dominantnih LN/nodalnih tkiva/ekстранodalnih lezija; PPD –proizvod najdužeg i najkraćeg dijametra jednog LN nodalnog tkiva/ekстранodalne lezije

Tabela 6. PET 5-PS skala

<i>Deauville skor</i>	Intenzitet nakupljanja FDG-a
1	bez većeg nakupljanja FDG-a u odnosu na okolno tkivo
2	≤ nakupljanje u medijastinumu
3	> nego u medijastinumu, a ≤ u odnosu na nakupljanje u jetri
4	umereno > nego u jetri
5	značajno > nego u jetri
X	novo područje nakupljanja FDG-a koje verovatno nije povezano sa limfomom

- Ako je PET/CT nedostupan potrebno je uraditi CT vrata, grudnog koša, abdomena i male karlice.
- Postignut PR/CR na interim reviziji vodi kompletiranju planirane terapije sa ponovnom procenom nakon završetka lečenja.
- Pacijenti sa SD ili PD na interim revizije se leče kao R/R bolest.
- Pacijenti sa CR na kraju lečenja mogu se pratiti ili konsolidovati visokodoznom terapijom i autologom TMČH.
- Konsolidacija u prvoj terapijskoj liniji se mora razmotriti za sve pacijente svih podtipova izuzev ALCL, ALK .
- Za bolesnike sa ALCL, ALK+ konsolidaciju u prvoj liniji treba razmotriti kod onih sa IPI skorom visokog rizika.
- RT dolazi u obzir pre i posle visokodozne terapije za lokalizovanu bolest.
- Rebiopsija se preporučuje (posebno za AITCL) pre dodatne terapije kod bolesnika sa perzistentnim ili novim PET pozitivnim promenama na kraju lečenja.

Tabela 7. Procena odgovora kod T-PLL

Grupa Parametar	i CR**	PR (≥2 iz A i ≥1 iz B)	SD**	PD (≥1 iz A ili B prisutno)
<i>Grupa A</i> <i>Limfni nodusi</i>	Duži dijametar <1,0cm	smanjenje ≥30% SLD	promena -<30% do +≤20%	povećanje >20% u SLD
<i>Dimenzije slezine</i>	slezina <13cm	smanjenje ≥50% u vertikalnoj dužini do normalne od inicijalne dimenzije	promena od -49% do +49% do normalne od inicijalne dimenzije	povećanje ≥50% od inicijalne
<i>Konstitucionalni simptomi</i>	Nema	Bilo koji	Bilo koji	Bilo koji
<i>Cirkulišući broj Ly</i>	<4x10 ⁹ /L	≤30x10 ⁹ /L i smanjenje ≥50% od inicijalnog	>30x10 ⁹ /L ili promena -49% do +49%	povećanje ≥50% od inicijalnog
<i>Kostna srž</i>	T-PLL ćelije <5% mononuklearnih ćelija	Bilo koji broj T-PLL	Bilo koji broj T-PLL	Bilo koji broj T-PLL
<i>Bilo koja druga zahvaćena regija*</i>	Ne	Bilo koja	Bilo koja	Bilo koja
<i>Grupa B</i> <i>BrojTrc</i>	≥100x10 ⁹ /L	≥100x10 ⁹ /L ili povećanje ≥50% od inicijalnog	promena od -49% do +49%	smanjenje ≥50% od inicijalnog
<i>Hemoglobin</i>	≥110g/L (netransfundovan)	≥110g/L ili povećanje od 50% od inicijalnog	110g/L ili <50% od inicijalnog, ili promena za <20g/L	smanjenje ≥20g/L u odnosu na inicijalni
<i>Broj neutrofilnih granulocita</i>	≥1,5x10 ⁹ /L	≥1,5x10 ⁹ /L ili povećanje ≥50% od inicijalnog	promena od -49% do +49%	smanjenje od ≥50% od inicijalnog

*Pleuralni ili peritonealni izliv, infiltracija kože, zahvaćenost CNS-a

** Sve zadovoljeno

SLD-zbir dužih dijametara do 3 ciljne lezije

Samo prisustvo konstitucionalnih simptoma ne definiše progresivnu bolest

Praćenje nakon završetka lečenja R/R bolesti:

- Kontrole na 3 do 6 meseci u prve dve godine, a potom kad je klinički indikovano;
- Kontrolni radiološki pregledi na 6 meseci u prve dve godine, a potom na 12 meseci 5 godina, ili kad je klinički indikovano.
- NCCN vodič navodi da PET ima prednost u odnosu na CT zbog često prisutne ektranodalne bolesti.
- ESMO preporuke navode uobičajenu praksu kontrolnog CT pregleda nakon 6, 12 i 24 meseca te da se rutinski PET u praćenju ne preporučuje.

1.8 SUPORTIVNA TERAPIJA (Doc. dr Ivanka Perčić)

Sindrom lize tumora (TLS) – profilaksa TLS se predlaže kod bolesnika koji imaju preegzistentnu bubrežnu slabost, povišeni nivo serumske mokraćne kiseline, leukocitozu, infiltraciju kostne srži i veliku tumorsku masu. Prevenciju je potrebno započeti nekoliko dana pre započinjanja terapije u vidu izdašne hidracije (per os i kristaloidnim rastvorima), primene lekova za snižavanje nivoa mokraćne kiseline (alopurinol u dozi od 100-400mg/m², maksimalna doza 800mg/dan), laboratorijsko praćenje (mokraćna kiselina, kalijum, fosfor, kalcijum ukupni i jonski, urea, kreatinin) i praćenje vitalnih parametara. Dijagnostički kriterijumi za laboratorijski i klinički TLS su navedeni u tabelama 8 i 9. U slučaju razvoja TLS, potrebno je kontinuirano praćenje vitalnih parametara i EKG-a, nastavak intenzivne hidracije i terapije alopurinolom, praćenje laboratorijskih parametara na 4-6h uz korekciju elektrolitskog disbalansa i lečenje ispoljenih kliničkih znakova (aritmije, napadi, pogoršanje ili novonastala bubrežna slabost). Kod bolesnika sa velikom tumorskom masom, akutnom bubrežnom slabošću i nemogućnošću adekvatne hidracije, indikovana je primena rasburikaze*.

Antimikrobna profilaksa - uz određene terapijske protokole (aciklovir a 200mg 3x2 i trimetoprim-sulfametoksazol a 480mg 2x2 tri puta nedeljno kontinuirano, primena granulocitnog faktora rasta, razmotriti antifungalnu profilaksu).

2. KUTANI T-ĆELIJSKI LIMFOMI (Prof. dr Dušan Škiljević)

UVOD

Primarni kutani T ćelijski limfomi su heterogena grupa non-Hoćkin T ćelijskih limfoma koji potiču iz kože. Incidencija ovih tumora je u porastu i procenjuje se na na 2,9-7,7 novih pacijenata godišnje na milion stanovnika. Muškarci oboljevaju 2 puta češće od žena. Javljaju se u svim životnim dobima, ali im incidencija značajno raste nakon 60-te godine života.

MYCOSIS FUNGOIDES/SEZARY SINDROM

Mycosis fungoides (MF) je najčešći kliničko-patološki tip kutanih T ćelijskih limfoma i čini oko 50% svih primarnih kutanih limfoma. Tok bolesti kod MF je najčešće indolentan, mada oko 1/3 pacijenata progredira u uznapredovali stadijum.

Syndroma Sezary je značajno agresivnija, leukemijska forma MF sa eritrodermijom, generalizovanom limfadenopatijom i klonskom proliferacijom T ćelija (Sezarijeve ćelije) u koži, perifernoj krvi i limfnim čvorovima. U TNMB klasifikaciji je svrstana u B2 bolest (više od 1000 Sezary ćelija/ μ L krvi)

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza MF se postavlja na osnovu karakteristične kliničke slike i biopsije kože, odnosno kliničko-patološke korelacije. Klinička slika klasično prolazi kroz 3 faze: makula, plak i tumor. Uz svaku od ovih faza ili odvojeno od njih se može javiti i eritrodermija. Uz to, opisano je i više ređih kliničkih i kliničko-patoloških varijanti (Pedžetoidna retikuloza, folikulotropni MF, Sy granulomatozne opuštene kože – granulomatous slack skin syndrome) koje se mogu javiti izolovano ili uz klasičan oblik

Biopsija kože sa reprezentativnih mesta se koristi za standardnu dijagnostiku, imunohistohemijsku analizu i procenu klonalnosti T limfocita u infiltratu.

Ostale dijagnostičke procedure su navedene u tabeli dijagnostičkih procedura (Tabela 2)

TNMB klasifikacija i određivanje kliničkog stadijuma su dati u tabelama 10 i 11.

Tabela 10. MF/SS – TNMB klasifikacija

Koža (T)	
T1	Makule, papule i/ili plakovi koji prekrivaju <10% površine kože T1a - makule T1b - plakovi ± makule
T2	Makule, papule ili plakovi koji prekrivaju ≥10% površine kože T2a –makule T2b - plakovi ± makule
T3	Jedan ili više tumora (≥1 cm u dijametru)
T4	Konfluentan eritem koji pokriva ≥80% površine kože
Limfni čvorovi (N)	
N0	Bez klinički abnormalnih perifernih limfnih čvorova; biopsija nije potrebna
N1	Klinički abnormalni periferni limfni čvorovi; histopatološki <i>Dutch</i> gradus 1 ili NCI LN0-2 N1a – negativan klon N1b – pozitivan klon
N2	Klinički abnormalni periferni limfni čvorovi; histopatološki <i>Dutch</i> gradus 2 ili NCI LN3 N2a – negativan klon N2b – pozitivan klon
N3	Klinički abnormalni periferni limfni čvorovi; histopatološki <i>Dutch</i> gradus 3-4 ili NCI LN4; pozitivan ili negativan klon
Nx	Klinički abnormalni periferni limfni čvorovi; bez histološke potvrde
Visceralni organi (M)	
M0	Bez zahvatanja visceralnih organa
M1	Histopatološki potvrđeno zahvatanje visceralnih organa (zahvaćeni organ mora biti naznačen)
Krv (B)	
B0	<250 CD4+ CD7 ili CD4+ CD26 T limfocita/μL B0a – odsutan klon B0b – prisutan klon i identičan nalazu u koži
B1	250-1000 CD4+ CD7 ili CD4+ CD26 T limfocita/μL B1a – odsutan klon B1b – prisutan klon i identičan nalazu u koži
B2	≥1000 CD4+ CD7 ili CD4+ CD26 T limfocita/μL B1a – odsutan klon B1b – prisutan klon i identičan nalazu u koži

Tabela 11. Mycosis fungoides – određivanje kliničkog stadijuma

Stadijum	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	0	0-2

U rane stadijume MF spadaju stadijumi IA, IB i IIA, ostali se računaju u uznapredovale

TERAPIJA MF/SS

Terapija ranih stadijuma MF - Terapija usmerena na kožu (engl. Skin directed therapy – SDT)

S obzirom da najveći broj pacijenata za MF u ranom stadijumu imaju odličnu prognozu, incijalni cilj lečenja je da popravi simptome i kvalitet života, a da pri tome izbegne toksična dejstva terapije. Za većinu pacijenata to podrazumeva samo terapiju usmerenu na kožu, s obzirom da rana agresivna hemoterapija ne popravlja preživljavanje, a nosi rizik od značajnih neželjenih efekata.

Lokalna terapija ima važnu ulogu u lečenju ranih stadijumima MF, dok u kasnijim stadijumima ima ulogu u kontroli simptoma i poboljšanju kvaliteta života. U lokalnoj terapiji se koriste:

- **Lokalni potentni kortkosteroidi**
- **Imidazokinolini – agonisti Toll-like receptora: Imikvimod i Resikvimod**
- **Mehloreタミン hidrohlorid (Nitrogen Mustard – NM)**
- **Karmustin (bis-hloroetil-nitrozourea, BCNU)**
- **Lokalni retinoidi (beksaroten, tazaroten)**

Fototerapija: uskopojasna UVB (nbUVB) i PUVA terapija. Koristi se u svim stadijumima MF, kod prisustva raširenih promena na koži

Radioterapija: ciljana iradijacija tumora ili, kod raširenih promena, iradijacija cele kože elektronima (Total skin electron beam therapy, TSEBT)

Terapija uznapredovalog MF – sistemska terapija:

- **Retinoidi** (Acitretin, Izotretinon, Bekсарoten 150-300 mg/m²)
- **Inhibitori histon deacetilaze HDAC** (vorinostat, romedipsin)
- **Interferoni** (IFN alfa i IFN gama)
- **Ekstrakorporalna fotofereza**
- **Monoklonska antitela:** Alemtuzumab, Mogamulizumab i Brentuksimab vedotin
- **Sistemska hemoterapija:** Metotreksat, Pralatreksat, Gemcitabin, Pegilirani lipozomalni doksorubicin, CHOP, EPOCH
- **TMČH**

Tabela 12. Sistemska terapija MF – indikacije zavisno od kliničkog stadijuma

Stadijum bolesti	Lekovi prve linije	Lekovi druge linije
IA-IIA	Terapija usmerena na kožu (SDT)	Interferon alfa Retinoidi TSEBT Brentuksimab vedotin Metotreksate Mogamulizumab
IIB	SDT + Lokalna radioterapija Retinoid + PUVA Interferon alfa Retinoidi TSEBT	Gemcitabin Lipozomalni doksorubicin Brentuksimab vedotin Metotreksat Pralatreksat Mogamulizumab Kombinovana hemoterapija TMČH
III-IVA1	SDT + Interferon PUVA+interferon Retinoid +PUVA (+ interferon) Retinoidi Metotreksat Metotreksat+ interferon	Kao za IIB Kombinovana hemoterapija Alemtuzumab Mogamulizumab Hlorambucil+Prednizon TMČH

	Ekstrakorporalna fotofereza (samostalno ili u kombinaciji sa navedenim modalitetima)	
Refrakterni IVA1 IVA2-IVB	Monohemoterapija: Gemcitabin Lipozomalni doksorubicin Fludarabin Metotreksat Beksarotene Brentuximab vedotin	Kao za IIB Alemtuzumab Mogamulizumab TMČH CHOP, EPOCH

Terapija SS

Prva linija:

- Ekstrakorporalna fotofereza (samostalno ili u kombinaciji sa interferonom i retinoidima)
- PUVA + interferon
- Metotreksat
- Hlorambucil+Prednizon

Druga linija:

- Alemtuzumab
- Gemcitabin
- Lipozomalni doksorubicin
- Mogamulizumab
- TMČH
- CHOP, EPOCH

PROCENA ODGOVORA NA TERAPIJU

U tabelama 13 i 14 su dati ISCL/USCLC/EORTC skorovi odgovora na terapiju kod primarnih kutanih limfoma

Tabela 13. ISCL/USCLC/EORTC skor odgovora kože na terapiju kod PCL (osim limfomatoidne papuloze)

Odgovor	Definicija	Dodatni kriterijum
CR	100% gubitak kutanih lezija	
PR	Gubitak 50-100% kutanih lezija, bez prelaska u sledeći stadijum	Bez novih tumora kod pacijenata sa T1, T2 i T4
SD	Povećanje <25% ili gubitak <50% kutanih lezija	Bez novih tumora kod pacijenata sa T1, T2 i T4

PD	≥ 25% u površini kutanih lezija Gubitak odgovora: kod pacijenata sa CR ili PR povećanje kutanog skora ili veće od zbira nadir+50% osnovnog skora	Novi tumori (T3) kod pacijenata sa T1, T2 ili T4 samo sa zahvatanjem kože
-----------	---	---

Tabela 14. ISCL/USCLC/EORTC globalni skor odgovora na terapiju kod PCL

Globalni skor	Koža	Limfni nodusi, visceralni organi, krv
CR	CR	Sve kategorije pokazuju CR/NI u odnosu na inicijalnu evaluaciju
PR	CR	Sve zahvaćene kategorije ne pokazuju CR/NI i nijedna kategorije ne pokazuje PD
	PR	Nijedna kategorija nema PD i najmanje jedna pokazuje PR ili CR (ukoliko je bila inicijalno zahvaćena)
SD	PR	Nijedna kategorija nema PD i nijedna ne pokazuje PR ili CR (ukoliko je bila inicijalno zahvaćena)
	SD	CR/NI, PR, SD u bilo kojoj kategoriji i nijedna nema PD
PD	PD u bilo kojoj kategoriji	

PRIMARNA KUTANA CD30 POZITIVNA LIMFOPROLIFERATIVNA OBOLJENJA

Predstavljaju drugu najčešću grupu i čine oko 25% kutanih T ćelijskih limfoma. Osnovna karakteristika oboljenja iz ove grupe je indolentan tok i dobra prognoza uprkos čestim recidivima. Uključuju sledeće entitete:

1. Limfomatoidna papuloza – klinički se manifestuje grupisanim ili generalizovanim papulama i nodulusima u naletima, promene mogu i spontano da regrediraju. HP nalaz pokazuje različite obrasce. Prognoza je odlična, 10-godišnje preživljavanje iznosi blizu 100%, premda se kod 15% pacijenata razvija sekundarni limfom (MF, nodalni ALCL).
2. Primarni kutani anaplastični krupnoćelijski limfom – u kliničkoj slici se javljaju solitarni ili grupisani tumori većih dimenzija koji brzo rastu i često ulcerišu. U HP slici u gustom infiltratu dominiraju velike pleomorfne ili anaplastične tumorske ćelije koje ekspimiraju CD30 i pokazuju varijabilni gubitak T ćelijskih markera. Ovaj tumor nema t(2;5) te je negativan na ALK (anaplastičnu limfoma kinazu). Prognoza je odlična, 5-godišnje preživljavanje iznosi blizu 90%. Lošiju prognozu imaju pacijenti sa ekstenzivnim i multifokalnim lezijama.
3. Granične (borderline) lezije

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, HP i IHH nalaza, a terapijske opcije su prikazane u tabeli 15.

Tabela 15. CD30+ kutani limfomi – terapijske opcije

CD30+ kutani limfom		Prva linija terapije	Druga linija terapije
Limfomatoidna papuloza		Fototerapija (PUVA i nbUVB) Metotreksat 5-20mg/ned	Brentuksimab vedotin Ekscizija/lokalna radioterapija za velike lezije (koje spontano ne regresiraju unutar 3 meseca)
Primarni kutani anaplastični krupnoćelijski limfom	Lokalizovane ili solitarne lezije	Hirurška ekscizija Lokalna radioterapija	
	Multifokalne lezije	Metotreksat u niskoj dozi, do 25mg/ned Lokalna radioterapija	Brentuksimab vedotin Kombinovana hemoterapija

Literatura

1. Stuver R, Epstein-Peterson ZD, Johnson WT, Khan N, Lewis N, Moskowitz AJ, et al. Current Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma. *Oncology (Williston Park)*. 2022 May 9;36(5):293-305.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th Edition. Lyon, France: IARC press; 2017.
3. Fiore D, Cappelli LV, Broccoli A, Zinzani PL, Chan WC, Inghirami G. Peripheral T cell lymphomas: from the bench to the clinic. *Nat Rev Cancer*. 2020 Jun;20(6):323-342.
4. Schmitz N, de Leval L. How I manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol*. 2017 Mar;176(6):851-866.
5. Wahnschaffe L, Herling M. Hijacking the Pathway: Perspectives in the Treatment of Mature T-cell Leukemias. *Hemasphere*. 2021 Jun 1;5(6):e573.
6. Staber PB, Herling M, Bellido M, Jacobsen ED, Davids MS, Kadia TM, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2019 Oct 3;134(14):1132-1143.
7. Vega F, Amador C, Chadburn A, Hsi ED, Slack G, Medeiros LJ, Feldman AL. Genetic profiling and biomarkers in peripheral T-cell lymphomas: current role in the diagnostic work-up. *Mod Pathol*. 2022 Mar;35(3):306-318.
8. Satou A, Takahara T, Tsuzuki T. Pathological and Molecular Features of Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug 18;12(8):2001.
9. Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, Olson KC, Gru AA, Feith DJ, Loughran TP Jr. Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Apr;15(2):103-112.
10. Hue SS, Oon ML, Wang S, Tan SY, Ng SB. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):111-127.
11. Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Paes de Almeida O, Santos-Silva AR, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, Carlos R. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: An updated overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159:103237.
12. Nishimura MF, Nishimura Y, Nishikori A, Yoshino T, Sato Y. Primary Gastrointestinal T-Cell Lymphoma and Indolent Lymphoproliferative Disorders: Practical Diagnostic and Treatment Approaches. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 18;13(22):5774.
13. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229-1253.
14. Yabe M, Miranda RN, Medeiros LJ. Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors. *Hum Pathol*. 2018 Apr;74:5-16.
15. Pileri SA, Tabanelli V, Fiori S, Calleri A, Melle F, Motta G, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified: Clinical Manifestations, Diagnosis, and Future Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 9;13(18):4535.

16. Xie Y, Jaffe ES. How I Diagnose Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2021 Jun 17;156(1):1-14.
17. Montes-Mojarro IA, Steinhilber J, Bonzheim I, Quintanilla-Martinez L, Fend F. The Pathological Spectrum of Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). *Cancers (Basel)*. 2018 Apr 4;10(4):107.
18. Turton P, El-Sharkawi D, Lyburn I, Sharma B, Mahalingam P, Turner SD, et al. UK Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BIA-ALCL) on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Expert Advisory Group (PRASEAG). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 Jan;74(1):13-29.
19. Dearden CE. T-cell prolymphocytic leukemia. *Med Oncol*. 2006;23(1):17-22.
20. Coppe A, Andersson EI, Binatti A, Gasparini VR, Bortoluzzi S, Clemente M, et al. Genomic landscape characterization of large granular lymphocyte leukemia with a systems genetics approach. *Leukemia*. 2017 May;31(5):1243-1246.
21. Swerdlow SH, Jaffe ES, Brousset P, Chan JK, de Leval L, Gaulard P, et al; International Lymphoma Study Group. Cytotoxic T-cell and NK-cell lymphomas: current questions and controversies. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):e60-71.
22. El Hussein S, Medeiros LJ, Khoury JD. Aggressive NK Cell Leukemia: Current State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct 9;12(10):2900.
23. Jeong SH. Extranodal NK/T cell lymphoma. *Blood Res*. 2020 Jul 31;55(S1):S63-S71.
24. Takeshita M, Nakamura S, Kikuma K, Nakayama Y, Nimura S, Yao T, et al. Pathological and immunohistological findings and genetic aberrations of intestinal enteropathy-associated T cell lymphoma in Japan. *Histopathology*. 2011 Feb;58(3):395-407.
25. Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Dec;11(6):504-513.
26. McKinney M, Moffitt AB, Gaulard P, Travert M, De Leval L, Nicolae A, et al. The Genetic Basis of Hepatosplenic T-cell Lymphoma. *Cancer Discov*. 2017 Apr;7(4):369-379.
27. da Silva Almeida AC, Abate F, Khiabani H, Martinez-Escala E, Guitart J, Tensen CP, et al. The mutational landscape of cutaneous T cell lymphoma and Sézary syndrome. *Nat Genet*. 2015 Dec;47(12):1465-70.
28. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2017 Mar;10(3):239-249.
29. Sandell RF, Boddicker RL, Feldman AL. Genetic Landscape and Classification of Peripheral T Cell Lymphomas. *Curr Oncol Rep*. 2017 Apr;19(4):28.
30. Couronné L, Bastard C, Gaulard P, Hermine O, Bernard O. Aspects moléculaires des lymphomes T périphériques (1) - Lymphome T angio-immunoblastique, lymphome T périphérique non spécifié et lymphome anaplasique à grandes cellules [Molecular pathogenesis of peripheral T-cell lymphoma (1): angioimmunoblastic T-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and anaplastic large cell lymphoma]. *Med Sci (Paris)*. 2015 Oct;31(10):841-52. French.
31. Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):333-40.

32. Fox CP, Ahearne MJ, Pettengell R, Dearden C, El-Sharkawi D, Kassam S, et al. Guidelines for the management of mature T- and natural killer-cell lymphomas (excluding cutaneous T-cell lymphoma): a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2022 Feb;196(3):507-522.
33. El-Sharkawi D, Attygalle A, Dearden C. Mature T-Cell leukemias: Challenges in Diagnosis. *Front Oncol*. 2022 Mar 9;12:777066.
34. Ellin F, Maurer MJ, Srouf L, Farooq U, Jerkeman M, Connors JM, Smedby KE, et al. Comparison of the NCCN-IPI, the IPI and PIT scores as prognostic tools in peripheral T-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2019 Aug;186(3):e24-e27.
35. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, Chng WJ, Lim ST, Hong H, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):389-400.
36. Schreiber J, Pichler A, Kornauth C, Kaufmann H, Staber PB, Hopfinger G. T-Cell Large Granular Lymphocyte Leukemia: An Interdisciplinary Issue? *Front Oncol*. 2022 Feb 10;12:805449.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. T Cell Lymphomas. Version 2.2022-March 7, 2022. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell_blocks.pdf cyted 15.9.2022.
38. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al; ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15.
39. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):288-298.
40. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 10;30(32):4044-6.
41. Kim SJ, Park S, Kang ES, Choi JY, Lim DH, Ko YH, Kim WS. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2015 Jan;94(1):71-8.
42. Li X, Cui Y, Sun Z, Zhang L, Li L, Wang X, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. *Clin Cancer Res*. 2016 Nov 1;22(21):5223-5228.
43. Murthy HS, Ahn KW, Estrada-Merly N, Alkhateeb HB, Bal S, Kharfan-Dabaja MA, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in T Cell Prolymphocytic Leukemia: A Contemporary Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant Cell Ther*. 2022 Apr;28(4):187.e1-187.e10.
44. Lamy T, Loughran TP Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2764-74. doi: 10.1182/blood-2010-07-296962. Epub 2010 Dec 29. Erratum in: *Blood*. 2014 Mar 27;123(13):1182.
45. Snowden J.A, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. for The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders:current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplantation* 2022;57:1217–39; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-1>
46. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017;130:2709-17.
47. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-40.

48. Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
49. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(3):285-308.
50. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11.
51. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:57-74.
52. Vermeer MH, Moins-Teisserenc H, Bagot M, Quaglino P, Whittaker S. Flow cytometry for the assessment of blood tumour burden in cutaneous T-cell lymphoma: towards a standardized approach. *Br J Dermatol*. 2022 Jul;187(1):21-28.
53. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv30-iv40.
54. Olsen EA, Whittaker S, Willemze R, Pinter-Brown L, Foss F, Geskin L, Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood*. 2022 Aug 4;140(5):419-437.
55. Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. *Hematol Oncol*. 2021 Jun;39 Suppl 1:46-51.
56. Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al. British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):496-526.
57. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Bernreiter S, Cozzio A, et al. S2k-Guidelines - Cutaneous lymphomas (ICD10 C82 - C86): Update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022 Apr;20(4):537-554.
58. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019 Sep;94(9):1027-1041.

LISTA SKRAĆENICA

AITL- angioimunoblastni T ćelijski limfom
ALK- kinaza anaplastičnog limfoma
ANKL- agresivna NK-ćelijska leukemija
ATLL- adultna T-ćelijska leukemija/limfom
BIA-ALCL- anaplastični krupnoćelijski limfom povezan sa implantatima u dojci
CD- klaster diferencijacije
CLPD-NKs- hronično limfoproliferativno oboljenje NK ćelija
CR- kompletna remisija
DNK- dezoksiribonukleinska kiselina
EATL- T-ćelijski limfom povezan sa enteropatijom
EBMT- *The European Society for Blood and Marrow Transplantation*
EBV- Epštajn-Barov virus
ECOG PS- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*
ENKTL- ektranodalni NK/T-ćelijski limfom
ESMO- *European Society for Medical Oncology*
FDG- fluorodezoksiglukoza
FTCL- folikularni T-ćelijski limfom
HD- visokokodozna (eng. high dose)
HT- hemioterapija
HIV- virus humane imunodeficijencije
HSTL- hepatosplenični T-ćelijski limfom
HTLV- humani T-limfotropni virus
IPI- Internacionalni prognostički indeks
LDH- laktat dehidrogenaza
MEITL- monomorfni epiteliotropni intestinalni T-ćelijski limfom
MF - mikoza fungoides

MSCT- multislajсна компјутеризована томографија
NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*
NMR- нуклеарна магнетна резонанца
OS- укупно преживљавање (eng. overall survival)
PD- прогресија болести
PET/CT- позитронска емисиона томографија/компјутерска томографија
PINK- Прогностички индекс за НК/Т-ћелијске лимфоме
PR- парцијална ремисија
PRCA- изолована аплазија црвене ложе
PTCL- периферни Т ћелијски лимфом
PTCL-NOS- периферни Т ћелијски лимфом који није другачије специфичан
RA- реуматoidни артритис
RIC- ређуковани интензитет кондиционирања
R/R- рељапс/рефрактарна болест
RT- радиотерапија
sALCL-системски анапластични крупноћелијски лимфом
SD- стабилна болест
SS – Сезари синдром
TFH- Т фолкуларни хелпери
T-LGLL- леукемија великих гранулираних Т лимфоцита
TLS- синдром лизе тумора
TMĆH- трансплантација матићне ћелије хематопоезе
T-PLL- Т-пролимфоцитна леукемија

Appendix

Tabela 8. Cairo – Bishop definicija laboratorijskog sindroma lize tumora

KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE LABORATORIJSKOG TLS	
Mokraćna kiselina	≥476 μmol/l ili porast za 25% u odnosu na početne vrednosti
Fosfor	≥ 1.45 mmol/l (odrasli) ili porast za 25% u odnosu na početne vrednosti
Kalijum	≥6.0 mmol/l ili porast za 25% u odnosu na početne vrednosti
Kalcijum	≤1.75 mmol/l ili redukcija za 25% u odnosu na početne vrednosti

Tabela 9. Cairo – Bishop definicija kliničkog sindroma lize tumora

KRITERIJUMI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE KLINIČKOG TLS
Kreatinin ≥1.5 iznad gornje granice referentnih vrednosti
Zahvatanje kardiovaskularnog sistema (aritmije, iznenadna smrt)
Zahvatanje nervnog sistema (napadi, tetanija)

SASTAV HEMIOTERAPIJSKIH PROTOKOLA KOJI SE KORISTE U TERAPIJI PTCL

AspMetDex - asparaginaza, metotreksat, deksametazon

BV*+CHP - brentuksimab-vedotin, ciklofosamid, doksorubicin, prednizon

CHOP - ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon

CHOEP - ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, etopozid, prednizon

(DA)-EPOCH - „dose adjusted“ etopozid, prednizon, vinkristin, ciklofosamid, doksorubicin

DDGP - deksametazon, cisplatin, gemcitabin, pegilovana asparaginaza

DeVIC - deksametazon, etopozid, ifosfamid, karboplatin

DHAP – deksametazon, citarabin, cisplatin

ESHAP – etopozid, metilprednizolon, citarabin, cisplatin

FC – fludarabin, ciklofosamid

FMC – fludarabin, mitoksantron, ciklofosamid

GELOX - gemcitabin, L-asparaginaza, oksaliplatin

HyperCVAD/HD-MTX-AraC – hiperfrakcionisani ciklofosamid, vinkristin, doksorubicin, deksametazon u alternaciji sa visokim dozama metotreksata i citarabina

ICE - ifosfamid, karboplatin, etopozid

IVAC – ifosfamid, etopozid, citarabin

LVDP - L-asparaginaza, etopozid, deksametazon, cisplatin

SMILE - deksametazon, metotreksat, ifosfamid, L-asparaginaza, etopozid