

care conțin L-asparaginază și integrarea radioterapiei, cu intenție curativă chiar și în acest limfom cu prognostic istoric slab.

Prezentare clinică și evoluție

ENKTL apare de obicei în tractul aerodigestiv superior, cel mai frecvent în cavitatea nazală. Simptomele includ obstrucție nazală, epistaxis și leziuni ulcerative. Boala diseminată poate implica pielea, ficatul, tractul gastrointestinal și sistemul nervos central (Br J Haematol). ENKTL este asociat în mod strâns cu virusul Epstein-Barr (EBV). Histopatologia dezvăluie creșterea angiocentrică și necroza. Imunohistochimic, ENKTL este CD2+, CD56+ și EBV-pozitiv.

Tratament:

Terapie de primă linie pentru ENKTL localizat (Stadiu incipient)

Pentru stadiile I/II nazale ENKTL limitate la tractul aerodigestiv superior, standardul de îngrijire este terapia combinată – de obicei, un regim chimioterapie bazat pe L-asparaginază plus radioterapie involved field (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Radioterapia (RT) este crucială pentru controlul local al bolii, deoarece ENKTL este radiosensibil; omiterea RT în boala localizată duce la rezultate inferioare (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Ghidurile (NCCN, ESMO, consensul asiatic) recomandă uniform chimioterapie combinată cu radioterapie pentru pacienții “fit”, în timp ce RT singură (cu o doză curativă ≥ 50 Gy) este rezervată pentru cei care nu pot tolera chimioterapia (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Puncte cheie pentru tratamentul în stadiu incipient includ:

Radioterapia: RT modernă (adesea IMRT) la doze de ~50 Gy a îmbunătățit semnificativ controlul local și supraviețuirea în ENKTL nazal (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). RT trebuie integrată chiar dacă răspunsul complet este obținut după chimioterapie, deoarece adăugarea RT îmbunătățește semnificativ supraviețuirea la 5 ani (85% vs 59% într-un studiu) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pentru cazuri foarte rare indolente (de exemplu, stadiul IE limitat la piele), RT singură poate fi considerată, dar terapia combinată este standard pentru majoritatea cazurilor localizate (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Regimuri de chimioterapie: Regimurile bazate pe antraciclone (de exemplu, CHOP) nu sunt utilizate din cauza rezistenței la medicamente. În schimb regimurile de primă linie includ L-asparaginază (sau pegaspargază) ca bază (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Protocoalele comune sunt SMILE (steroidi, MTX, Ifosamidă, L-asparaginază, Etoposidă), VIPD (etoposidă, ifosamidă, cisplatină, dexametazonă), AspaMetDex (L-asparaginază, metotrexat, dexametazonă), sau CHOP modificat cu L-asparaginază

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acestea au rate de răspuns semnificativ mai ridicate decât CHOP. De exemplu, regimul SMILE produce rate de răspuns ~79% (45% CR) în boala în stadiu incipient (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Selecția regimului depinde adesea de disponibilitate și fitness-ul pacientului; toate integrează asparaginaza pentru a exploata incapacitatea tumorii de a sintetiza asparagina (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Chimioterapie-radioterapie secvențială sau concomitentă: Ambele abordări sunt utilizate în practică. Studiile prospective nu au arătat clar că o secvență este superioară alteia, așa că tratamentul este adesea individualizat în funcție de resursele locale

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). O meta-analiză a sugerat un beneficiu de supraviețuire pentru secvențierea RT- urmată de chimio (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), și multe centre folosesc o abordare „sandwich” (chimio → RT → chimio). De exemplu, un studiu de RT inițial (40 Gy) urmat de 3 cicluri de VIPD a raportat PFS de 85% la 3 ani și OS >86% (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Chimioterapia concomitentă cu radioterapia este de asemenea eficientă, dar poate avea o toxicitate acută mai mare. În toate cazurile, se acordă o atenție deosebită profilaxiei infecțiilor în timpul terapiei, deoarece regimuri precum SMILE sunt imunosupresive (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

În general, chimioterapia combinată cu L-asparaginază plus RT obține remisiune pe termen lung la majoritatea pacienților cu ENKTL nazal în stadiu incipient (OS la 5 ani ~70–80% în serii moderne) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Ghidurile actuale NCCN confirmă această abordare: CRT combinată pentru pacienții “fit” cu ENKTL în stadiul I/II (RT singur dacă nu sunt eligibili pentru chimio) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Terapia de primă linie pentru ENKTL avansat sau extranazal

ENKTL în stadiu avansat (stadiul III/IV) sau prezentările extranazale (de exemplu, GI primar, piele, testicular) au un prognostic mult mai prost și sunt gestionate cu terapie sistemică intensivă. Tratamentul standard este chimioterapia pe bază de asparaginază, deoarece rezultatele cu regimurile convenționale erau dezastruoase (OS la 5 ani <30% în datele istorice).

Aspectele cheie ale gestionării ENKTL avansat/diseminat includ:

- Chimioterapie combinată intensivă: Deoarece ENKTL avansat este chimio-rezistent la CHOP, ghidurile recomandă regimuri care conțin L-asparaginază ca primă linie. **Regimul prototipic a fost SMILE, care într-un studiu de fază II a avut un ORR ~79% și OS la 2 ani ~55%, în ciuda toxicității ridicate.**
- Cu toate acestea, regimurile mai noi au îmbunătățit eficacitatea. **În special, regimul DDGP (dexametazonă, cisplatină, gemcitabină, pegaspargază) a arătat rezultate superioare. Un studiu randomizat în China (42 de pacienți, stadiul III/IV) a găsit că DDGP a obținut o rată CR mai mare (71% vs 29%) și OS la 2 ani (74% vs 45%) comparativ cu SMILE. Notabil, DDGP a fost semnificativ mai puțin toxic (mai puține citopenii severe și reacții de hipersensibilitate).**

- Studiile ulterioare au confirmat eficacitatea DDGP și acesta a fost adoptat ca standard de primă linie în ghidurile asiatice. Alte regimuri pe bază de L-asp (de exemplu, GeMox-P: gemcitabină, oxaliplatină, pegaspargază) sunt, de asemenea, utilizate pentru boala avansată, cu ORR ~70–80% în rapoarte.

În general, chimioterapia intensivă poate induce remisiune la mulți pacienți cu ENKTL avansat, dar recidivele sunt frecvente și rezultatele rămân inferioare față de boala localizată (seriile internaționale raportează un OS mediu ~10–12 luni pentru stadiul IV). (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Rolul radioterapiei: spre deosebire de ENKTL localizat, rolul RT în boala avansată este limitat. Chimioterapia sistemică este piatra de temelie, dar consolidarea cu RT la nivelul formațiunilor tumorale voluminoase sau boala reziduală poate fi considerat caz cu caz (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Unele date retrospective sugerează că adăugarea RT pentru pacienții care ating remisiunea parțială poate îmbunătăți supraviețuirea (de exemplu, OS la 3 ani 58% cu modalitate combinată vs 24% cu chimioterapie singură într-o serie) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

În practică, RT este oferit la locurile de boală oligometastatică sau pentru a consolida un răspuns parțial bun, echilibrând beneficiul potențial cu toxicitatea într-un context diseminat.

Transplantul de Celule Stem Hematopoietice (HSCT)

- Rolul transplantului în terapia de primă linie evoluează. HSCT autolog ca consolidare în prima remisiune nu a arătat un beneficiu clar pentru ENKTL; studiile nu au găsit o îmbunătățire a supraviețuirii față de abordările non-transplant (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Drept urmare, ghidurile actuale ale Societății Americane pentru Transplant recomandă împotriva transplantului autolog de rutină în primă linie pentru ENKTL localizat care atinge CR (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În boala avansată, date retrospective sugerează că pacienții în CR cu caracteristici de risc ridicat ar putea obține un beneficiu din transplantul autolog, dar acest lucru nu este clar elucidat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). HSCT allogen, pe de altă parte, oferă un efect de grefă contra limfomului și a arătat promisiune în ENKTL refractar. Unele serii raportează OS de 3-5 ani ~50% după allo-HSCT în ENKTL avansat sau recidivat, indicând potențialul de vindecare la un subset (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Astfel, multi experti considera ca allo-HSCT poate fi recomandat pentru pacienții fit cu ENKTL avansat, care ating remisiunea, în special dacă au boală de risc ridicat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). **În concluzie, transplantul nu este standard în terapia de primă linie, dar un transplant allogen poate fi o consolidare importantă în cazurile selectate de risc ridicat sau în setările de linie a doua.**

Terapii emergente:

Având în vedere perspectiva sumbră a ENKTL avansat, sunt testate abordări noi terapeutice. O strategie promițătoare este adăugarea imunoterapiei cu inhibitori de punct de control la chimioterapia de primă linie. Un mic pilot din China a tratat pacienți nou diagnosticați cu stadiul III/IV cu inhibitor PD-1 plus P-GemOx (pegaspargază, gemcitabină, oxaliplatin), raportând o rată de CR de 77.8% și un OS de 100% la 1 an (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Studiile în curs (de exemplu, NCT04127227) evaluează blocada PD-1 combinată cu chimioterapia bazată pe asparaginază în terapia de primă linie (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Aceste rezultate preliminare sugerează că integrarea celor mai active două agenți (L-asparaginază și imunoterapia PD-1) ar putea îmbunătăți și mai mult rezultatele în ENKTL avansat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

ENKTL recidivant sau refractar (R/R)

ENKTL recidivant/refractar prezintă provocări majore – istoric, supraviețuirea mediană este de doar aproximativ 6 luni după recidivă (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Rezistența la asparaginază este comună în cazurile de boală recidivantă, iar retratamentul cu aceeași chimioterapie eșuează adesea. Nu există chimioterapie standard de salvare, dar în ultimii ani imunoterapia și agenții țintiți au îmbunătățit dramatic perspectiva pentru ENKTL R/R. (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Abordările actuale pentru ENKTL R/R includ:

- Checkpoint inhibitors (Anti-PD-1/PD-L1): Blocada punctelor de control imunitar a demonstrat o activitate remarcabilă în ENKTL recidivant, transformând paradigma tratamentului. Tumorile ENKTL supraexprimă adesea PD-L1 (uneori prin modificări genetice 9p24.1), oferind o țintă pentru anticorpii PD-1/PD-L1 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Multiple studii raportează rate de răspuns ridicate: de exemplu, inhibitorul PD-1 sintilimab a obținut un ORR de 75% (21% CR) în ENKTL refractar la asparaginază, cu OS de aproximativ 79% la 2 ani (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Pe baza acestei dovezi, ghidurile NCCN recomandă terapia cu inhibitori PD-1 ca opțiune preferată de salvare pentru ENKTL recidivant după chimioterapia cu L-asparaginază (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

- Inhibitorii de histon-deacetilază (HDACi): Celulele ENKTL prezintă frecvent dereglări epigenetice, iar inhibitorii de HDAC pot induce apoptoza și pot modula, de asemenea, microambientul imun. Chidamida (un HDACi oral) este aprobată în China pentru limfoamele cu celule T recidivante, inclusiv ENKTL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Activitatea ca agent unic este modestă (CR agregat ~16%, ORR ~38% în ENKTL recidivant) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov), dar aceste medicamente au un rol ca terapie de salvare, mai ales dacă checkpoint inhibitors nu sunt disponibili. Romidepsina și belinostatul (HDACi aprobați în Occident pentru PTCL) sunt, de asemenea, opțiuni; NCCN listează inhibitorii de HDAC ca terapii acceptabile pentru ENKTL refractar la asparaginază (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

- Anticorpi specifici(CD30, CD38): Un subset de ENKTL exprimă CD30 (~ 20–30% din cazuri) sau CD38 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acești antigeni permit terapia țintită:
 - Brentuximab vedotin (BV) – un conjugat anticorp-medicament anti-CD30 – a produs răspunsuri în ENKTL CD30-pozitiv. Raporturi de caz și un studiu de fază II au inclus câțiva pacienți ENKTL: unul a obținut CR și altul PR cu BV (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Pe această bază, NCCN recomandă monoterapia BV ca opțiune în ENKTL recidivat care este CD30-pozitiv și rezistent la L-asparaginază (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).
 - Daratumumab – un anticorp monoclonal anti-CD38 – a fost testat în ENKTL, deoarece multe tumori exprimă CD38. Un studiu de fază II a arătat un ORR de 25% (inclusiv unele remisii scurte) în ENKTL recidivat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).
- Terapie cu celule T orientată împotriva EBV: Deoarece ENKTL este determinat de EBV, infuzarea limfocitelor T citotoxice (CTLs) specifice EBV poate induce remisii prin țintirea antigenelor virale din tumoră. Într-un studiu de fază II, terapia autologă cu EBV-CTL a obținut o rată de CR de 30% la pacienții ENKTL recidivați/refracționari (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Un alt studiu folosind celule T specifice pentru proteina membranară latentă (LMP1/2) a raportat că 11 din 21 de pacienți R/R au obținut CR după infuziile CTL (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Terapia convențională de salvare cu chimioterapie: Regimurile tradiționale de a doua linie (de exemplu, GDP – gemcitabină, dexametazonă, cisplatină; sau ICE; sau chiar reîncercarea combinațiilor L-asparaginaza, dacă nu au fost utilizate inițial) au fost utilizate, dar rezultatele sunt în general slabe în cazul ENKTL refractar adevărat (răspunsuri scurte sau lipsa răspunsului în majoritatea cazurilor)

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Acestea sunt considerate dacă agenții noi nu sunt accesibili. Dacă un pacient răspunde la chimioterapia de salvare, consolidarea cu transplant este recomandată din cauza duratei scurte a remisiunii (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice (HSCT) în boala recidivă/refracțară: Pentru pacienții “fit” care obțin orice răspuns semnificativ (PR sau CR) cu terapia de salvare sau agenți noi, transplantul allogeneic oferă cea mai bună șansă de remisiune pe termen lung. Deși nu există studii randomizate, studiile retrospective indică o supraviețuire de 3-5 ani de ~40-60% la pacienții cu ENKTL recidivat care primesc un transplant allogeneic HSCT (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Aceasta este o îmbunătățire semnificativă comparativ cu supraviețuirea de ~0% pe 2 ani a controalelor istorice fără transplant.

Transplantul autolog nu este în general util în contextul recidivei (controlul bolii este insuficient) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Terapia suportiva si monitorizarea

Rezultatele ENKTL variază foarte mult, iar mai mulți indici de prognostic și biomarkeri sunt utilizați pentru a stratifica riscul și a indica intensitatea terapiei:

Indici de prognostic (PINK și PINK-E): Indicele de prognostic pentru limfomul cu celule NK (PINK) și varianta sa PINK-E (care include ADN EBV) sunt modelele prognostice standard actuale. Ele au fost derivate dintr-un mare cohort de pacienți ENKTL netratați cu antraciclina (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). PINK utilizează patru factori de risc clinic – vârsta >60, stadiul III/IV, tipul non-nazal și implicarea ganglionilor limfatici distanți. Pacienții sunt stratificați în risc scăzut (0 factori), intermediar (1 factor) sau ridicat (≥ 2 factori), cu un OS de 3 ani de ~81%, 62% și, respectiv, 25% (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

PINK-E adaugă detectabilitatea ADN-ului EBV la diagnostic ca un factor de risc suplimentar; în studiul original, acesta a rafinat și mai mult stratificarea riscului (deși testele ADN EBV nu sunt disponibile peste tot) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

PINK-E este considerat cel mai robust instrument de prognostic și este recomandat pentru utilizare în practica clinică

Scorurile PINK/PINK-E de risc ridicat identifică pacienții care ar putea beneficia de strategii inițiale mai agresive sau de consolidare (de exemplu transplantul în prima linie)

Monitorizarea ADN-ului EBV: Nivelul plasmatic al ADN-ului EBV nu este doar un factor prognostic la momentul inițial, dar este, de asemenea, util pentru monitorizarea bolii reziduale minime (MRD). Studiile arată că pacienții cu ENKTL care ating eliminarea ADN-ului EBV circulant după câteva cicluri de chimioterapie au rezultate semnificativ mai bune decât cei care rămân pozitivi pentru ADN-ul EBV

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov). **O valoare nedetectabilă a ADN-ului EBV la intermediar (adesea măsurată după 2–3 cicluri) combinată cu PET-CT intermediar care obține un răspuns metabolic complet (Deauville ≤ 3) prezice o probabilitate mare de remisiune prelungită** (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). În schimb, prezența ADN-ului EBV persistent sau reemergent în timpul sau după terapie, adesea precede recidiva clinică (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Unele centre încorporează monitorizarea ADN-ului EBV pentru a ghida terapia – de exemplu, escaladarea tratamentului sau procedarea la transplant dacă ADN-ul EBV rămâne ridicat la intermediar. ADN-ul EBV este, de asemenea, integral în cadrul PINK-E, după cum este menționat anterior. Acesta este un exemplu de marker personalizat, deoarece reflectă direct povara tumorală și răspunsul la tratament în acest limfom condus de EBV.

Markeri genetici moleculari: Secvențierea de nouă generație a ENKTL a identificat mutații recurente care au semnificație prognostică și potențial predictivă. Genele frecvent mutate includ DDX3X, TP53, BCOR, STAT3 și MLL2, printre altele (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

În mod notabil, mutațiile TP53 au fost legate de prognostic slab în mai multe studii (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), la fel ca și mutațiile în DDX3X (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

În practică, cele mai aplicate instrumente prognostice sunt PINK/PINK-E și monitorizarea ADN-ului EBV, care ajută la identificarea pacienților cu risc crescut care ar putea necesita terapie augmentată.

Limfom hepatosplenic cu celule T (HLCT) -varianta gamma-delta

HLCT este un limfom T extranodal rar, caracterizat de infiltrarea celulelor T maligne (de cele mai multe ori celule T $\gamma\delta$) în ficat, splină și sinusurile măduvei osoase (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Varianta $\gamma\delta$ este forma clasică (uneori numită limfom hepatosplenic $\gamma\delta$ cu celule T) și constituie majoritatea cazurilor, întâlnită în special la bărbații tineri cu antecedente de imunosupresie cronică (de exemplu, receptorii de transplant de organe, pacienții cu boala Crohn tratați cu tiopurine sau blocați TNF) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). O minoritate de cazuri de HLCT derivă din celule T $\alpha\beta$ (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), dar evoluția clinică este la fel de agresivă. Celulele HLCT sunt de obicei CD3⁺CD4⁻CD8⁻ (dublu-negativ) cu expresia markerilor citotoxici și adesea CD56 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Caracteristicile citogenetice includ izocromozomul 7q și trisomia 8 (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Prezentare clinică și evoluție

HLCT se prezintă cu hepatosplenomegalie, pancitopenie și simptome constituționale. Limfadenopatia este de obicei absentă.

Boala afectează adesea bărbați tineri și este asociată cu imunosupresia anterioară sau transplantul de organe solide 【125:4†Br J Haematol】 .

HLCT își are originea în celulele T gamma-delta. Histopatologic se observă infiltrarea sinusoidală cu celule neoplazice CD3⁺, CD56⁺, și TIA1⁺.

Tratament

Limfom hepatosplenic cu celule T (HLCT) are un comportament similar cu leucemia acută în multe privințe – este rapid progresiv și adesea chimio-rezistent. Chimioterapia standard CHOP nu este adecvată:

studiile au arătat rate de răspuns reduse și remisiuni foarte scurte. Într-o serie de 21 de pacienți HLCT tratați cu regimuri similare CHOP, rata generală inițială de răspuns a fost de 73%, dar supraviețuirea medie a fost de numai 16 luni și aproape toți respondenții au recidivat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov) Un alt raport instituțional a constatat că CHOP a obținut remisiune completă la numai 2 din 6 pacienți și aceste remisiuni au durat în medie 8 luni (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Din acest motiv, regimurile de inducție intensificate pentru HLCT sunt preferate. Analize retrospective (inclusiv o meta-analiză de 118 pacienți) indică faptul că inducția non-CHOP – care de obicei încorporează agenți precum citarabina, etoposidul și platina în doză mare – îmbunătățește semnificativ rezultatele. În meta-analiză, regimurile care conțin citarabină/etoposid (de exemplu, ICE [ifosfamidă, carboplatină, etoposid], IVAC [ifosfamidă, etoposid, citarabină] sau protocoale de tip HyperCVAD) au obținut o rată de răspuns de 82% față de 52% cu CHOP ($p=0,006$) și au dublat supraviețuirea globală medie (36,5 luni vs 18 luni) (cancer.gov). Aceste date, deși retrospective, sugerează că chimioterapia intensivă bazată pe ICE sau alte regimuri intensive ar trebui să fie de primă linie pentru HLCT mai degrabă decât CHOP (cancer.gov). În practică, multe centre induc HLCT cu un regim similar leucemiei acute (de exemplu, HyperCVAD alternând cu metotrexat/citarabină în doză mare, sau ICE) pentru a obține o remisiune (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Transplant de celule stem

Având în vedere riscul ridicat de recidivă al HLCT, consolidarea cu transplantul allogeneic de celule stem (allo-SCT) este indicată cât mai devreme în evoluția pacientului. **Ghidurile experților NCCN și alte consideră allo-SCT în prima remisiune ca fiind cea mai bună șansă de supraviețuire pe termen lung în HLCT** (cancer.gov). Acest lucru este susținut de datele privind rezultatele: meta-analiza de mai sus a constatat că pacienții care au urmat un allo-SCT au avut o supraviețuire mai lungă decât cei care au primit transplant autolog – supraviețuirea medie a fost de 33 de luni cu allo vs 27 de luni cu auto ($p=0,016$) (cancer.gov). Mai mult, mai multe serii de cazuri raportează că aproape toți supraviețuitorii HLCT pe termen lung au urmat o procedură de allo-SCT (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Efectul de grefă-împotriva-limfomului (GVL) pare crucial în HLCT, evidențiat de recidivele care răspund la infuziile de limfocite ale donatorului și de regresia bolii la reducerea imunosupresiei post-transplant (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Prin urmare, standardul de îngrijire este chimioterapia de inducție urmată de allo-SCT în prima remisiune dacă pacientul este tânăr/apt și există un donator disponibil (cancer.gov). La pacienții care obțin remisiunea, dar nu au un donator sau nu pot merge la allo-SCT imediat, un transplant autolog poate fi efectuat ca o măsură temporizatoare; cu toate acestea, recidivele sunt frecvente și allo-SCT este adesea considerat la recidivă. Este demn de remarcat faptul că HLCT apărut post-transplant de organ solid (sub imunosupresie cronică) are un prognostic deosebit de prost – chiar și cu terapie, supraviețuirea medie a fost de numai ~4 luni într-o serie (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

În general, fără transplant, HLCT este „aproape invariabil fatal” cu supraviețuirea de 5 ani <10%

(pmc.ncbi.nlm.nih.gov), astfel încât terapia agresivă cu intenție de transplant este indicată ori de câte ori este posibil

HLCT recazut sau refractar (R/R) HLCT: Mulți pacienți recazuți nu vor răspunde la terapia de salvare. Nu există un regim standard de salvare; totuși, unii agenți cu activitate au fost raportați în serii de cazuri. Analogii purinici (pentostatin, cladribine, fludarabine) au demonstrat o eficacitate modestă în cazuri individuale de HLCT (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

În mod notabil, câteva rapoarte descriu remisiuni durabile folosind cladribine plus alemtuzumab (un anticorp monoclonal anti-CD52) – inclusiv un pacient care a obținut remisiune pe termen lung fără transplant atunci când transplantul nu a fost posibil (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

În practică, dacă HLCT recidivează după un SCT autolog, ar fi urmărit un SCT allogeneic dacă nu a fost realizat anterior, cu condiția ca limfomul să fie chimiosensibil. În schimb, recidiva după un transplant allogeneic are perspective sumbre; opțiunile ar putea include infuzia de limfocite ale donatorului sau terapii experimentale. Există rapoarte ocazionale de remisiune din DLI sau suprimarea imunosupresiei post-allotransplant, subliniind importanța imunoterapiei în HLCT (pmc.ncbi.nlm.nih.gov, pmc.ncbi.nlm.nih.gov) În general, deoarece HLCT este agresiv, mulți pacienți nu supraviețuiesc suficient de lung pentru a primi mai multe linii de terapie – de aceea se pune accentul pe a face tot posibilul (de exemplu, agenți noi sau SCT allogeneic) în etapa inițială.

Leucemia/Linfomul cu celule T a/al adultului (ATLL)

Criterii de diagnostic

Leucemia/Linfomul T a/al adultului (ATLL) este o neoplazie agresivă a celulelor T, cauzată de infecția cronică cu virusul limfotrop uman T de tip 1 (HTLV-1)(pmc.ncbi.nlm.nih.gov)

Este clasificat ca o entitate distinctă în clasificările limfoamelor (OMS/ICC) din cauza etiologiei virale unice și a comportamentului său clinic particular(pmc.ncbi.nlm.nih.gov). ATLL se caracterizează prin volum tumoral mare, hipercalcemie, infecții oportuniste și rezistență intrinsecă la multiple medicamente, ceea ce face tratamentul extrem de dificil (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Prognosticul este, în general, nefavorabil, în special în subtipurile acute și limfomatoase, cu o supraviețuire mediană sub 1 an în cohortele istorice (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Tabloul clinic și evoluția bolii

Leucemia/Linfomul T al adultului (ATLL):

- ATLL este cauzat de HTLV-1 și prezintă un tablou clinic variabil, în funcție de subtip.
- Formele acute și limfomatoase sunt agresive, caracterizate prin:
 - Volum tumoral mare
 - Hipercalcemie
 - Afectare multi-organică
 - Histopatologică sunt evidențiază celule neoplazice pleomorfe.caracterizate prin expresia markerilor CD3+, CD4+, CD25+, FOXP3+, CD7-

Clasificarea utilizata inca este clasificarea Shimoyama ce imparte ATLL in patru subtipuri: acut, limfomatos, cronic si smoldering

Cele 4 Subtipuri Clinice în Clasificarea Shimoyama

1. **ATLL acut** (*Acute ATLL*)
 - Forma cea mai agresivă, cu evoluție rapidă și prognostic sever.
 - Caracteristici:
 - Limfocitoză marcată ($>4 \times 10^9/L$ de limfocite atipice)
 - Hipercalcemie severă si $LDH > 2$ VN
 - Leziuni cutanate și viscerale frecvente
 - Infiltrare masivă a măduvei osoase
 - Simptome sistemice (febră, scădere în greutate, transpirații nocturne)
 - Supraviețuire mediană: 6–12 luni
2. **ATLL limfomatos** (*Lymphoma-type ATLL*)
 - Prezentare predominant ganglionară, fără limfocitoză semnificativă.
 - Caracteristici:
 - Adenopatii importante
 - Afectare extranodală frecventă (cutanată, hepatică, splenică, tract gastrointestinal, SNC)
 - Mielopatie HTLV-1 asociată posibil prezentă
 - Fără limfocitoză $>4 \times 10^9/L$ în sângele periferic, limfocite atipice $<1\%$
 - Prognostic foarte nefavorabil, similar cu ATLL acut
 - Supraviețuire mediană: 8–13 luni
3. **ATLL cronic** (*Chronic ATLL*)
 - Forma indolentă, dar cu risc de progresie la formele agresive.
 - Caracteristici:
 - Limfocitoză moderată ($\geq 4 \times 10^9/L$), $>5\%$ limfocite atipice dar fără hipercalcemie severă
 - Adenopatii minime sau absente
 - Afectare cutanată posibilă
 - Se subclasifică în:
 - ATLL cronic favorabil (boală lent progresivă, fără semne de deteriorare rapidă)
 - ATLL cronic nefavorabil (semne de progresie, LDH crescut dar <2 VN, modificări clinice în evoluție)
 - Supraviețuire mediană: 24–50 luni
4. **ATLL smoldering** (*Smoldering ATLL*)

- Forma cea mai indolentă, frecvent asociată cu status HTLV-1 asimptomatic.
- Caracteristici:
 - Limfocitoză moderată ($<4 \times 10^9/L$) cu limfocite atipice în sânge 5%
 - Fără hipercalemie sau adenopatii semnificative
 - Posibile leziuni cutanate minore sau afectare pulmonară discretă
- Prognostic relativ favorabil, dar cu risc de transformare spre forme mai agresive.
- Supraviețuire mediană: 60 luni

Tratament:

Terapie inițială adaptată riscului

Tratamentul inițial este ghidat de subtipul ATLL (acut, limfomatos, cronic, smoldering) și de starea generală a pacientului.

În Japonia, pacienții cu ATLL indolent (subtip cronic favorabil sau smoldering) sunt monitorizați activ fără inițiere imediată a tratamentului, deoarece intervenția precoce nu a demonstrat beneficii clare (frontiersin.org)

În schimb, ATLL agresiv (acut, limfomatos sau cronic nefavorabil) necesită inițiere urgentă a tratamentului.

- Chimioterapie intensivă multi-agent
 - Regimul JPN LSG15 oferă rate de răspuns superioare CHOP dar OS similare
 - CHOP/CHOEP
 - Chimioterapie intensiva
- Transplant allogeneic de celule stem hematopoietice (allo-HSCT)
 - Recomandat în prima remisiune la pacienții eligibili pentru transplant
 - Considerat singura opțiune curativă
 - Rezultatele sunt inconsistente, cu rate ridicate de recădere post-transplant
 - Studii în curs explorează combinații de terapie de întreținere post-transplant (frontiersin.org)

Transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice (Allo-HSCT) și terapia antivirală în leucemia/limfomul T al adultului (ATLL)

Transplantul allogeneic de celule stem hematopoietice (Allo-HSCT)

Allo-HSCT oferă cea mai bună șansă de control pe termen lung al bolii prin efectul grefă versus ATLL, cu o supraviețuire globală la 2 ani de aproximativ 40% la pacienții transplantați cu un donator HLA-compatibil (frontiersin.org). Deoarece răspunsurile la chimioterapie sunt adesea de scurtă durată, căutarea unui donator pentru transplant este inițiată încă de la momentul diagnosticului la pacienții eligibili (frontiersin.org)

Terapia antivirală (AZT/IFN)

În multe regiuni ale lumii, în special în afara Japoniei, terapia antivirală de primă linie cu zidovudină (AZT) și interferon-alfa (IFN) este considerată standard pentru forme leucemice de ATLL (acut, cronic, smoldering), inclusiv în România.

O meta-analiză a rezultatelor clinice a demonstrat că utilizarea precoce a AZT/IFN a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea la 5 ani în subtipurile leucemice (*smoldering, cronic, acut*), crescând-o de la ~20% cu chimioterapie la 46% cu terapia antivirală (frontiersin.org). Beneficiul a fost cel mai evident în ATLL acut, unde supraviețuirea globală la 5 ani a crescut:

- De la ~10% cu chimioterapie la 28% cu AZT/IFN
- Până la 82% în pacienții care au obținut remisiune completă cu terapia antivirală (frontiersin.org)

În contrast, ATLL de tip limfom nu răspunde la terapia antivirală – niciun pacient cu ATL limfomatos nu a supraviețuit 5 ani doar cu AZT/IFN (frontiersin.org). Prin urmare, ghidurile recomandă terapia antivirală (adesea combinată cu chimioterapie cu intensitate redusă) ca tratament de primă linie pentru formele leucemice, în timp ce ATLL limfomatos este tratat cu chimioterapie (cu sau fără terapie antivirală adjuvantă) (frontiersin.org).

În plus, combinarea AZT/IFN cu chimioterapia poate îmbunătăți prognosticul chiar și în formele agresive de ATL.

- Un studiu britanic a raportat rate de răspuns mai mari (81% vs 49%) și supraviețuire mediană dublată fără progresie (8 vs 4 luni) atunci când AZT/IFN a fost administrat împreună cu chimioterapia (frontiersin.org)

În practica clinică, pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă pot primi doar terapie antivirală inițial.

Profilaxia pentru afectarea sistemului nervos central (SNC) este necesară la toți pacienții dar în

mod special la cei cu risc crescut de diseminare meningeală (forme agresive de ATLL) (lymphoma-action.org.uk).

Protocoale chimioterapice

Pentru ATLL acut și limfomatos, chimioterapia multi-agent este pilonul de bază al tratamentului inițial (cu excepția cazurilor în care terapia antivirală este utilizată în locul chimioterapiei pentru formele leucemice).

Regimurile frecvent utilizate includ:

- CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)
- CHOEP (CHOP + etoposidă)
- EPOCH (etoposidă, prednison, vincristină, ciclofosamidă, doxorubicină)
- Hyper-CVAD (alternând doze mari de ciclofosamidă, vincristină, doxorubicină și dexametazonă cu metotrexat/citarabină) (lymphoma-action.org.uk)

În Japonia, un regim intensiv cu 8 medicamente (mLSG15: alternarea VCAP-AMP-VECP) a arătat rate de răspuns mai mari decât CHOP în studiile clinice și a devenit standard pentru ATL agresiv (frontiersin.org)

Indiferent de regimul ales, recăderile sunt frecvente. Dacă un pacient răspunde la terapia de inducție și este apt din punct de vedere medical, allo-HSCT în prima remisiune este puternic recomandat ca standard terapeutic (lymphoma-action.org.uk)

Pentru pacienții neeligibili pentru transplant (ex. vârstă înaintată – vârsta medie a pacienților cu ATLL este ~68 ani – sau comorbidități) (pmc.ncbi.nlm.nih.gov), strategiile de consolidare sau întreținere sunt mai puțin definite:

- Unii pacienți pot continua terapia cu IFN
- Alții pot fi înrolați în studii clinice

Pe tot parcursul tratamentului de primă linie, îngrijirea de susținere este esențială, incluzând:

- Managementul hipercalemiei
- Profilaxia infecțiilor oportuniste

Managementul ATLL Recidivat/Refractar (R/R)

ATLL recidivat sau refractar (R/R) este asociat cu un prognostic extrem de nefavorabil. Chimioterapia convențională de salvare are o eficacitate foarte limitată – într-un studiu internațional, chimioterapia aleasă de investigatori nu a produs niciun răspuns obiectiv (ORR 0%) la pacienții cu ATLL recidivat (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Supraviețuirea mediană după recidivă este de doar 4–10 luni în cohortele istorice (frontiersin.org)>

Având în vedere acest prognostic nefavorabil, înrolarea în studii clinice sau utilizarea terapilor țintite este recomandată ori de câte ori este posibil.

Dacă un pacient nu a primit inițial transplant allogeneic de celule stem (allo-HSCT), se poate lua în considerare trimiterea către transplant după terapia de salvare, dacă boala poate fi adusă în remisiune.

Cu toate acestea, rezultatele sunt semnificativ mai slabe pentru pacienții transplantați cu boală refractară (frontiersin.org).

Chimioterapie de salvare

Când chimioterapia este necesară, regimurile pe bază de platină (*DHAP, ESHAP, ICE etc.*) sau combinațiile cu gemcitabină (*GDP, GEMOX*) sunt utilizate empiric în ATLL recidivat/refractar (lymphoma-action.org.uk).

- Răspunsurile la chimioterapia de salvare sunt de obicei de scurtă durată.
- Agenți unici, precum bendamustina sau gemcitabina, sunt uneori folosiți în scop paliativ (lymphoma-action.org.uk).
- Dacă boala prezintă mase tumorale voluminoase care cauzează simptome, radioterapia localizată poate aduce ameliorare simptomatică (lymphoma-action.org.uk).

Cu toate acestea, agenții terapeutici țintiți sunt din ce în ce mai preferați în cazurile recidivate, datorită potențialului lor de răspuns mai bun și tolerabilității crescute.

Terapiile țintite principale includ:

Anticorp anti-CCR4 (Mogamulizumab)

Mogamulizumab (off label in Romania) este un anticorp monoclonal umanizat defucozilat care țintește CCR4, un receptor chemokinic exprimat pe celulele ATLL în ~90% din cazuri (frontiersin.org). Acest agent induce citotoxicitate dependentă de anticorp (ADCC) crescută împotriva celulelor CCR4+.

Într-un studiu pivot de fază II realizat în Japonia, monoterapia cu mogamulizumab a obținut o rată globală de răspuns (ORR) de ~50% la pacienții cu ATLL agresiv recidivat, cu o supraviețuire mediană fără progresie de ~5 luni (frontiersin.org).

- Răspunsurile cele mai mari au fost observate în compartimentul leucemic (sânge), în timp ce răspunsurile la nivel ganglionar și cutanat au fost mai modeste (frontiersin.org).

Un studiu randomizat care a testat adăugarea mogamulizumab la chimioterapia de primă linie (regimul mLSG15) a demonstrat o creștere a ratei de răspuns complet de la 33% la 52% (frontiersin.org). Cu toate acestea, beneficiul pe termen lung nu a fost semnificativ, iar analize ulterioare au evidențiat un efect advers major:

- Administrarea mogamulizumab înainte de transplantul allogeneic de celule stem (allo-HSCT) poate declanșa boală grefă-contra-gază (GVHD) severă, refractară la steroizi.
- Studii ample au arătat o incidență semnificativ mai mare de GVHD fatală la pacienții care au primit mogamulizumab înainte de transplant (frontiersin.org).

Prin urmare, experții recomandă evitarea mogamulizumabului în inducție dacă allo-HSCT este planificat sau întreruperea tratamentului cu >50 de zile înainte de transplant (frontiersin.org).

Mogamulizumab este aprobat în Japonia și utilizat off-label în alte regiuni pentru ATLL recidivat/refractor CCR4+ (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Imunomodulator (Lenalidomidă)

Lenalidomida (off label in Romania) este un agent imunomodulator oral care a demonstrat activitate în ATLL-ul recidivat.

Într-un studiu multicentric de fază II (ATLL-002) desfășurat în Japonia, monoterapia cu lenalidomidă (25 mg/zi) a obținut o rată de răspuns globală (ORR) de 42%, incluzând 4

remisiuni complete
(pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

- Deși supraviețuirea mediană fără progresie a fost doar ~3,8 luni, supraviețuirea globală mediană a ajuns la 20,3 luni, sugerând că unii pacienți au obținut beneficii durabile (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).
- Un aspect notabil este că lenalidomida poate penetra bariera hemato-encefalică, permițând eliminarea celulelor ATL din SNC (frontiersin.org).
- Toxicitățile au fost gestionabile, predominant mielosupresie (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).

Lenalidomida a primit aprobare de reglementare în Japonia pentru ATLL recidivat/refractor (frontiersin.org, [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)) și este utilizată ca opțiune de salvare.

În plus, datorită efectelor sale de stimulare a imunității, lenalidomida ar putea îmbunătăți efectul grefă-contră-ATL post-transplant(frontiersin.org).

Anticorp-Conjugat Anti-CD30 (Brentuximab Vedotin, BV)

Un subgrup de cazuri de ATLL exprimă CD30, cu o variabilitate de la câteva procente din celulele tumorale până la 100% în cazuri rare (frontiersin.org).

Brentuximab vedotin (BV), un anticorp-conjugat medicament (ADC) anti-CD30, a demonstrat eficacitate în alte limfoame cu celule T (utilizare off label în România).

Deși nivelurile CD30 sunt mai scăzute în ATLL comparativ cu limfomul anaplastic cu celule mari, un studiu de fază I care a combinat BV cu chimioterapia CHP a inclus doi pacienți cu ATL, ambii obținând remisiune completă (CR) cu remisiuni de lungă durată ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)).

Pe baza acestor descoperiri, Japonia a aprobat Brentuximab Vedotin pentru tratamentul de primă linie al PTCL CD30-pozitiv, inclusiv ATLL CD30+ (frontiersin.org).

Pentru ATLL recidivat care exprimă CD30, BV (singur sau în combinație cu chimioterapie) poate fi o opțiune, deși datele sunt limitate.

Această terapie țintită este relevantă în special pentru pacienții care prezintă o expresie semnificativă a CD30.

Inhibitori ai Histon-Deacetilazei (HDAC Inhibitors)

Medicamentele epigenetice, precum inhibitorii de histon-deacetilază (HDACi), au demonstrat activitate în limfoamele cu celule T.

Chidamida (HBI-8000), un inhibitor HDAC oral, a fost testată într-un studiu de fază II la pacienți cu ATLL recidivat, dintre care mulți primiseră anterior mogamulizumab.

- Studiul a raportat o rată de răspuns globală (ORR) de ~30% ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)), iar chidamida a fost aprobată în Japonia pentru ATLL recidivat/refractor (R/R ATL) ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)).

Alți inhibitori HDAC, inclusiv:

- Vorinostat
- Romidepsin
- Belinostat

sunt aprobați pentru limfoamele T periferice (PTCL) și au fost utilizați în ATLL în cazuri individuale (lymphoma-action.org.uk), deși datele clinice specifice ATLL sunt limitate.

Inhibitor Dual EZH1/EZH2 (Valemetostat)

Unul dintre cele mai promițătoare agenți emergenți este Valemetostat, un inhibitor nou al histon-metiltransferazelor EZH2 și EZH1.

În 2023, au fost raportate rezultatele unui studiu de fază II la pacienți cu ATLL recidivat/refractor (R/R) puternic pretratați.

- Valemetostat (200 mg oral, zilnic) a obținut o rată de răspuns globală (ORR) de ~48–56%, incluzând ~28% remisiuni complete ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39111111/)).
- Răspunsurile au fost observate în toate subtipurile de ATLL (*acut, limfomatos și cronic*), iar multe au fost durabile (durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă la momentul analizei) ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39111111/)).
- Principalele toxicități au fost hematologice (*trombocitopenie, anemie*), dar gestionabile ([pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39111111/)).

Datorită activității sale substanțiale ca monoterapie în ATLL refractor, Valemetostat a primit desemnarea Breakthrough Therapy în Japonia.

Alte Strategii Terapeutice Țintite

Inhibitorii Punctelor de Control Imun/ Checkpoint inhibitors

Spre deosebire de multe alte cancere, blocada punctelor de control imun nu a demonstrat eficacitate în ATLL.

De fapt, PD-1 pare să acționeze ca un supresor tumoral în această boală. Un studiu clinic cu nivolumab (anti-PD-1) în ATLL recidivat a fost oprit prematur, deoarece mai mulți pacienți au prezentat progresie rapidă a bolii și expansiunea clonului ATLL imediat după inițierea tratamentului (pmc.ncbi.nlm.nih.gov). Analiza a arătat că celulele ATLL au frecvent un fenotip de limfocite T reglatoare (Tregs), iar eliminarea frânelor impuse de PD-1 a permis proliferarea necontrolată a acestor celule maligne (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Acest fenomen de hiperprogresie reprezintă un semnal de alarmă – inhibitorii punctelor de control imun (nivolumab, pembrolizumab etc.) nu sunt recomandați în ATLL în afara studiilor clinice, deoarece pot agrava boala (pmc.ncbi.nlm.nih.gov).

Alte Imunoterapii

Având în vedere limitările blocadei directe a punctelor de control imun, se explorează alte abordări imunologice.

- Anticorpi monoclonali precum mogamulizumab (*discutat anterior*) nu doar că distrug celulele tumorale, dar și fac depleție în randul celulelor Tregs normale, ceea ce ar putea potența atacul imun împotriva ATL (frontiersin.org).
- Există interes pentru combinarea mogamulizumabului cu perfuzii de celule NK (*natural killer*), pentru maximizarea citotoxicității mediate de anticorpi (ADCC).

- o Un studiu clinic în desfășurare evaluează celule NK allogeneice combinate cu mogamulizumab (frontiersin.org/cancer.gov).
- Terapia cu celule CAR-T în malignitățile celulelor T este dificil de realizat (*din cauza fratricidului celular și a antigenelor comune între celulele normale și tumorale*), dar cercetătorii investighează CAR-T specifice antigenelor HTLV-1 sau markerilor unici ai ATL în modele preclinice.
- Vaccinuri terapeutice țintind proteina HTLV-1 Tax au fost testate în studii mici, având scopul de a stimula imunitatea anti-ATL a gazdei, însă nu s-au înregistrat încă rezultate semnificative

Terapia de susținere și Monitorizare

ATLL prezintă o heterogenitate considerabilă în evoluția clinică, iar mai mulți markeri prognostici sunt utilizați pentru stratificarea riscului:

Indice Prognostic

Indicele Prognostic al ATLL (ATL-PI) a fost dezvoltat pentru clasificarea pacienților în funcție de risc, utilizând factori clinici precum:

- Statusul de performanță
- Albumina serică
- LDH (lactat dehidrogenază)
- Vârsta

ATL-PI împarte pacienții în grupuri cu risc scăzut, intermediar și ridicat, cu diferențe semnificative în supraviețuire (haematologica.org)

De exemplu, un studiu a raportat o supraviețuire globală la 2 ani de ~100% în grupul cu risc scăzut versus ~19% în grupul cu risc ridicat, conform criteriilor ATL-PI (haematologica.org).

Mutații Genetice

Studiile genomice recente au identificat mutații recurente în ATLL, cu semnificație prognostică.

Cele mai frecvente alterări genetice implică:

- TP53
- IRF4
- CDKN2A
- NOTCH1
- RHOA
- CCR4
- GATA3
- PRKCB

Un studiu din 2023 a integrat datele mutaționale cu ATL-PI pentru a crea un model clinicogenetic numit m7-ATLPI, care include 7 gene mutante:

- TP53, IRF4, RHOA, PRKCB, CARD11, CCR7, GATA3 (haematologica.org)

Acest model a îmbunătățit stratificarea riscului:

- Supraviețuirea globală la 2 ani a fost de 81% în grupul cu risc scăzut,
- 30% în grupul cu risc intermediar
- 0% în grupul cu risc ridicat (haematologica.org)

Notabil, mutațiile TP53 sunt asociate cu un prognostic extrem de nefavorabil și chimioresistență, iar prezența lor poate justifica utilizarea terapiei experimentale sau consolidarea cu transplant (haematologica.org).

Markeri Virali și Imuni

Deoarece ATLL este o boală indusă viral, încărcătura provirală HTLV-1 din sângele periferic are relevanță prognostică:

- Încărcături provirale mai mari sunt asociate cu progresie mai rapidă și, posibil, prognostic mai nefavorabil (frontiersin.org).

În plus, nivelurile serice ale receptorului solubil al IL-2 (sCD25) sunt corelate cu încărcătura tumorală și au fost identificate ca factor prognostic independent negativ în ATLL cronic/smoldering (frontiersin.org).

Un nivel crescut de sIL-2R la un pacient cu ATLL indolent poate prezice o transformare accelerată a bolii.

Expresia anumitor ținte moleculare determină eligibilitatea pacienților pentru terapiile țintite:

- CCR4+ (prin IHC sau citometrie în flux) este aproape esențial pentru utilizarea mogamulizumabului.
- Expresia CD30 trebuie confirmată pentru a justifica utilizarea Brentuximab Vedotin (BV).