

Снежана Б. Кнежевић

Дом здравља Краљево, Србија

Примарни *mantle cell lymphoma* крајника*

Кључне речи:

примарна здравствена заштита,
дијагноза,
генетика,
општа медицина,
лимфом.

Сажетак

Увод. *Mantle cell lymphoma* је редак подтип *B*-ћелијског лимфома. Обухвата 4%-6% свих неходокинских лимфома (*NHL*). Чешћи је код старијих мушкараца у односу на друге подтипове лимфома; средња старост оболелих је 65 година. Примарни тонзиларни лимфом чини мање од 1% малигнитета главе и врата.

Циљ рада. Указати на значај ране и тачне дијагнозе и благовременог лечења малигних болести.

Метод. Подаци добијени из медицинске документације пацијента.

Приказ случаја. Пацијент РП, 63 године, отежано гутање, промуклост, увећана тонзила, хркање. Лева тонзила готово залази у десну тонзиларну ложу, помера увулу и прекрива истмус. Нормалан дисајни шум, акција срца ритмична, абдомен мек. Доброг општег стања, нема повишену температуру. *Eho* врата: средњи југуларни ланац десно увећане и активно измењене лимфне жлезде, највећа 148 mm x 77 mm, лево увећане лимфне жлезде у низу највећа 143 mm x 72 mm. *Eho* абдомена неупадљив. Лаб: *Le* 5,9; *Er* 5,2; *Hmg* 152; *Hct* 0,44; *Se* 10; *CK* 129; *LDH* 331; *CRP* 4,6; *ALP* 61; *Fib* 2,4; *Ca* 2,3; *Fosfati* 0,8; *BK*, *HCV*, *HbsAG*, *EB*, *HIV* негативан. Рендген срца и плућа неупадљив. Примљен на одељење хематологије Опште болнице; *PH* налаз: имунопролиферативна болест; имунохистохемија са Института за патологију: *IHH CK AE1-AE3*; *PAX5+*, *CD20+*; *CD3-*; *bcl2+*; *bcl6-*; *CyclinD1+*; *CD23-*; *CD43+*; *MUM1-/+*; *Ki67+* у око 20% туморских ћелија; морфолошки и имунохистохемијски: *Mantle cell* лимфом. Мултислајсна компјутеризована томографија (*MSCT*) врата, грудног коша и горњег абдомена: лева тонзила је промера 28 mm x 32 mm, у дужини 36 mm, лобуларних контура, хетерогене структуре, асиметрично сужава попречни лумен дисајног стуба на 7 mm. Патолошки увећани лимфни нодуси промера 10 mm до 15 mm субмандибуларно и лево парајугуларно. У плућном паренхиму нема патолошких промена. Нема увећаних лимфних нодуса у абдомену и ретроперитонеалном простору. Абдоминални органи у физиолошким границама. Биопсија коштане сржи: нема знакова лимфопролиферативног обољења. Хемалашки конзилијум: *NHL Mantle cell lymphoma CS IIAE*. Хемотерапија по протоколу: циклофосфамид, доксорубицин, винкрестин и преднизолон (*CHOP*), ординирано шест циклуса. Лева тонзила се после другог циклуса хемотерапије смањила а пацијенту је било олакшано дисање и узимање хране; терапију примио до краја, јавља се на редовне контроле.



Закључак. Једностранни оток тонзиле може диференцијално-дијагностички да буде ретка врста лимфома са примарном екстранодалном локализацијом на том лимфоидном ткиву. Улога лекара опште медицине је пресудна у постављању дијагнозе.

* Приказ случаја је изложен у виду усменог саопштења под истим називом на Седмом конгресу лекара опште медицине Србије са међународним учешћем и XVIII конгресу лекара СрбијеЗлатибор, 29. септембар - 2. октобар 2016.

Увод

Mantle cell lymphoma (MCL) је редак подтип *B*-ћелијског лимфома¹. Назив потиче од *mantle* зоне лимфних чворова. Повишен ризик постоји уколико има оболелих од *MCL* у првој линији рођака. Етиолошки, имуносупресија, генетика и излагање хемијским агенсима допринели су растућој инциденцији свих нехочкинских лимфома (*NHL*). *MCL* обухвата око 4%-6% свих *NHL*, чешће код старијих мушкараца (3:1), медијана 65 година². Примарни тонзиларни лимфом чини мање од 1% малигнитета главе и врата; *NHL* усне шупљине и орофаринкса чине 13% свих примарних екстранодалних *NHL*^{3,4}. Већина тонзиларних лимфома је пореклом *B*-ћелија и дифузни великоћелијски *B*-лимфом је најчешћи 67%-96%, следи *MCL* са 10%. Тонзиларни лимфоми имају добру прогнозу⁵. Већина ових пацијената има локализовану болест^{6,7,8,9}, стадијум 1 или 2. Код пацијената са раним стадијумом болести без обимних маса, петогодишње преживљавање је 65%-85%^{3,8,10,11}. Успех лечења зависи од откривања болести управо у раним стадијумима. Највећи број таквих болесника треба да буде откривен у основној здравственој заштити, где прегледом ждрела помоћу шпатуле на сваку исказану тегобу у вези с регијом орофаринкса, изабрани лекар може да уочи патолошке промене сумњиве на лимфом које даље треба посматрати.

Патохистолошки, туморско ткиво је грађено од мономорфне пролиферације лимфатичних ћелија које су *CD5+*, *CD10-*, *CD19+*, *CD20+*, *CD22+*, *CD23-*, *bcl2+*, *bcl6-*, *cyclin D1+*, са типичном *t(11;14)*, *q(13;32)* транслокацијом. Иницијални догађај се одиграва у пре-*B* ћелијама коштане сржи и праћен је кретањем у два правца молекуларних измена^{12,13}. Ове ћелије су генетски стабилне, *COXII* експресија је негативна или ниска и тумор има тенденцију дисеминације у периферну крв и слезину. Неки тумори имају додатне алтерације у генима попут *TTP53*, што води агресивнијој прогресији болести^{12,14,15}. Одсуство *SOX11* или низак *Ki-67* су у узајамном односу са неагресивном формом *MCL*; *SOX11* производи туморски раст *MCL* ћелија и регулише

транскрипцију¹⁷. Једна од најснажнијих директних мета *SOX11* је *PAX5*, главни регулатор диференцијације *B*-ћелија. Форсирана експресија *PAX5* спречава нормалну матурацију ћелија⁸.

Приказ случаја

Вишегодишњи пацијент РП, стар 63 године, након паузе од 6 месеци колико није био на прегледу јер није имао здравствених тегоба, већ само наручивао телефоном своју редовну терапију, долази и жали се на осећај пуноће у грлу, промуклост, хркање. На питање како узима храну, има ли проблема са гутањем чврсте хране, одговара да му је то отежано и да последњих дана лакше гута течну храну. Грло га не боли. Доброг је општег стања, без промена телесне тежине, нема ноћног знојења. Нема температуру, не кашље, нема секреције из носа, тегобе су се појавиле постепено у последњих месец дана. Иначе, годинама хипертоничар, оперисао коксартрозу кука, редовно се јавља на превентивне прегледе и нема значајних здравствених проблема. Прегледом здравственог картона нема честих респираторних инфекција; претходне године рађена комплетна лабораторија која је у физиолошким границама; *Eho* абдомена такође урађен претходне године и у физиолошким границама; никада раније није пријављивао сличне тегобе, није пушач. Објективним прегледом уочено је да лева тонзила готово залази у десну тонзиларну ложу, помера увулу и прекрива истмус (Слика 1), а десна није упадљива.



Слика 1. Разлика у изгледу леве и десне тонзиле

Нема гнојних наслага и хиперемije на тонзилама, фарингсу и букалној слузокожи. Говор назалан а глас промукао. Палпаторно на врату лево лимфне жлезде увећане до $20\text{ mm} \times 10\text{ mm}$, у осталим регијама тела нису уочене. Аускултаторно, нормалан дисајни шум, акција срца ритмична, шумова нема; абдомен мек, неосетљив, екстремитети без отока, неуролошки неупадљив. У договору са пацијентом одмах су предложене лабораторијске претраге: *Eho* врата, абдомена, пазушних јама и препона, рендген плућа као и консултација оториноларинголога. Први извештај оториноларинголога који је донео на контролни преглед је гласио: *Angina tonsillar* и предложена је антибиотска терапија. С пуним поверењем у свог лекара опште медицине, договарамо се да са новим упутом, на коме сам нагласила да се готово сигурно ради о туморској маси, закаже преглед код другог оториноларинголога који би га поново прегледао. У међувремену стижу лабораторијске анализе: *Le* 5,91; *Er* 5,22; хемоглобин 152; хематокрит 0,44; *Tr* 247; *Se* 10; протеини 70; *ALT* 15; *AST* 19; *CK* 129; *LDH* 331; *CRP* 4,6; *ALP* 61; *Ca* 2,33; фосфати 0,88. *BK*, *HCV*, *HbsAG*, *EB*, *HIV* негативни. *Eho* врата: средњи југуларни ланац десно,

увећане и активно измењене лимфне жлезде, највећа $148\text{ mm} \times 77\text{ mm}$, лево увећане лимфне жлезде у низу највећа $143\text{ mm} \times 72\text{ mm}$. *Eho* абдомена неупадљив, слезина без уочених фокалних промена, нису уочене патолошки измењене лимфне жлезде. *Eho* препона и пазушних јама неупадљив. Рендген срца и плућа: без активних промена у плућном паренхиму. Оториноларинголог спроводи биопсију леве тонзиле и стиже *PH* налаз: анализирани материјал хистолошки чини фрагмент тонзиларног ткива делом прекривен регуларним сквамозним епителом, нарушене структуре лимфатичног ткива са морфолошким карактеристикама које на имунохистохемијским анализама могу одговарати имунопролиферативној болести. Консултован хематолог који је добио на увид већ обављење претраге, чиме смо максимално добили на времену с циљем да одговарајућа терапија почне што пре.

Имунохистохемија је урађена на Институту за патологију Медицинског факултета Универзитета у Београду: ткиво тонзиле обложено уобичајеним плочастослојевитим епителом; субепително се уочава туморозно лимфоидно ткиво, које расте делом дифузно а делом у виду лако назначених нодула. Туморско ткиво се претежно састоји од малих лимфоидних ћелија округлог или усеченог једра, ситног једарца и оскудне цитоплазме; *IHH CK AE1-AE3*; *PAX5+*; *CD20+*; *CD3-*; *bcl2+*; *bcl6-*; *Суклин D1+*; *CD23-*; *CD43+*; *MUM1-/+*; *Ki67+* у око 20% туморских ћелија.

Морфолошки и имунохистохемијски налаз одговара *Mantle cell* лимфому (*MSCT*) врата, грудног коша и горњег абдомена: у орофарингсу се обострано уочавају увећане и лобулиране тонзиле. Лева тонзила је промера $28\text{ mm} \times 32\text{ mm}$, у дужини 36 mm , лобулираних контура, хетерогене структуре, асиметрично сужава попречни лумен дисајног стуба на 7 mm . Уочавају се патолошки увећани лимфни нодуси промера 10 mm до 15 mm субмандибуларно и лево парајугуларно. Не уочавају се патолошки увећани лимфни нодуси у абдомену и ретроперитонеалном простору. Абдоминални органи у физиолошким границама. Биопсија коштане сржи: у узорку коштане сржи нема знакова лимфнопролиферативног обољења. Хемалашки конзилијум КЦС Београд: *NHL Mantle cell lymphoma CS IIAE (tonsillae)*, хемотерапија по протоколу *CHOP*. Ординирано шест циклуса *HT* протокола *CHOP* у следећим дозама: *D1* циклофосфамид у дози 1.500 mg , доксорубицин 100 mg , винкрестин 2 mg и преднизон 100 mg уз инхибиторе ксантин оксидазе и антиеметике. Терапију добро поднео. Лева тонзила се већ после другог циклуса хемотерапије видно смањила а пацијенту је било олакшано дисање и узимање хране; терапију примио да краја, јавља се на редовне контроле и добро се осећа.

Дискусија

Клинички знаци и симптоми ове болести су неспецифични, најчешће се манифестују као асиметрично увећање једне тонзиле. Могу се јавити дисфагија, бол у грлу, осећај пуноће у гуши, одинофагија, оталгија, регионална лимфаденопатија, хркање итд. Системски симптоми попут губитка телесне тежине, повишене телесне температуре и ноћног знојења (*B* симптоми) су ретки и јављају се само код узнапредовале болести. Значај лекара опште медицине у препознавању раних симптома болести је пресудан. Он има увид у здравствени картон, познаје свог пацијента, озбиљност његових тегоба, оправданост разлога због којих се јавља на прегледу, примећује све промене код њега у почетним фазама, има пацијентово поверење у избор консултативних и дијагностичких метода чиме обезбеђује пуну сарадњу на путу постављања дијагнозе; пацијент поштује договоре о заказаним прегледима, озбиљно схвата значај контролних прегледа, има слободу и довољно времена да постави сва додатна питања која се тичу његове болести и на тај начин успешно пролази читав пут благовремене дијагностике.

Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом. Биопсија коштане сржи се користи за процену стадијума болести. Имунохистохемија помаже диференцијацију *MCL* од осталих *B*-ћелијских лимфома. Компјутерска томографија (*CT*) тела је важна за утврђивање стадијума болести. Лабораторијске претраге доприносе праћењу болести: анемија, панцитопенија, лимфоцитоза код инфилтрације коштане сржи, скок *LDH* у корелацији са масом тумора, тестови функције јетре код захваћености јетре.

MIPI представља прогностички индекс и користи старост пацијента, особине лимфома, вредност *LDH* и број леукоцита. Бодовање са *Ki-67* је биолошки *MIPI*.

Протокол за терапију младих пацијената је примена ритуксимаба са цитарабином са следственом аутологном

трансплантацијом. Старији пацијенти примају ритуксимаб и бендамуцин или *R-CHOP* (ритуксимаб + циклофосфамид, даунорубин, винкрестин и преднизолон). Високоактивни *BCS* инхибитори и *BH3* миметици су терапијска опција. Хипер *R/CVAD* доводи у високом проценту (87%) до ремисије¹⁸. Алтернативни прилаз је аутологна трансплантација уз цитарабин¹⁹. Шестогодишње преживљавање је 70%, исто као и код хипер *R-CVAD*, али је овај протокол мање токсичан (*Maxi-R-CHOP*). Једна студија је доказала предност *CHOP* над ритуксимабом и циклофосфамидом код старијих пацијената²⁰. Ритуксимаб/бендамуцин комбинација је допринела дужем преживљавању^{21,22}. За слабије пацијенте постоје мање интензивне терапије које укључују ритуксимаб са хлорамбуцилом, кладрибином или талидомидом. Леналидомид и ибрутиниб²³ су одобрени 2013. год. Бортезомиб је 2014. год. одобрен за пацијенте који су већ примили иницијалну терапију^{24,25,26}. Код млађих пацијената се може размотрити алогена трансплантација²⁷. Ипак, преживљавање је ограничено на медијану 16,6 месеци. Лекар опште медицине и током хемотерапије има своју улогу да прати пацијента, пропише супортивну терапију и одговори на питања у вези са споредним ефектима терапије.

Закључак

Mantle cell lymphoma крајника је редак лимфом. Сваки једнострано оток крајника треба диференцијално-дијагностички разматрати као *NHL*, где важну улогу има изабрани лекар у основној здравственој заштити који најбоље познаје свог пацијента. Дефинитивну дијагнозу поставити биопсијом ради благовремене примене одговарајуће терапије. Последњих деценија је направљен значајан помак у укупном преживљавању пацијената мада су релапси и даље уобичајени. Истраживање нових терапијских опција се наставља.

Snezana B. Knezevic

Health centre Kraljevo, Serbia

Primary mantle cell lymphoma of tonsil - Case report

Key words:

primary health care,
diagnosis,
genetics,
general practice,
lymphoma.

Abstract

Introduction: Mantle cell lymphoma is rare type of the mature B cell lymphoma. It includes 4% - 6% of all Non Hodgkin's Lymphomas. Compared to the other subtypes of lymphoma it develops more often in older men, and the median age of patients is 65 years. Primary tonsillar lymphoma accounts for less than 1% of head and neck malignancies.

Method: Data obtained from medical records of the patient.

Objective: Emphasize the importance of early and accurate diagnosis and early treatment of malignant diseases.

Case report: Patient RP, 63 years old, presents with difficult swallowing, hoarseness, enlarged tonsils, snoring. Left tonsil almost sets into the right tonsillar vine, displaces the uvula and covers the isthmus. Respiratory sound is normal, with rhythmic action of the heart and soft abdomen. Good general condition. Echo: enlarged and actively altered lymph glands of the middle right jugular chain, the largest 148x77 mm, on the left side lymph nodes are enlarged, the largest is 143x72 mm. Echo of the abdomen inconspicuous. Lab: WBC 5.9, RBC 5.2, Hb 152, Hct 0.44, SE 10, CK 129, LDH 331, CRP 4.6, ALP 61, fibrinogen 2.4, Ca²⁺ 2.3, phosphate 0.8; BK, HCV, HBsAg, EB, HIV negative. X-ray of the chest inconspicuous. Admitted to the hematology department of the General Hospital. PH: Immunoproliferative disease. Immunohistochemistry, at the institute of Pathology: IHH CK AE1-AE3, PAX5 +, CD20 +, CD3, bcl2 +, bcl6-, CyklinD1 +, CD23-, CD43 +, MUM1 - / +, Ki67 + in about 20% of the tumor cells. Morphological and immunohistochemical findings: Mantle cell lymphoma. MSCD of the neck, chest and upper abdomen: Left tonsil diameter is 28x32 mm and length is 36mm, with lobular contour and heterogeneous structure, asymmetrically narrowing lumen of the airways to 7 mm. pathologically enlarged submandibular and par jugular lymph nodes (10–15 mm diameter) on the left. There were no pathological findings in the lung parenchyma. Abdominal and retroperitoneal lymph nodes are not enlarged. Abdominal organs in the normal range. Bone marrow biopsy: No signs of lymphoproliferative disease. Haematological consulting team: NHL Mantle cell lymphoma CS IIAE. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) according to the protocol. Administered six cycles. After the second cycle of chemotherapy the size of the left tonsil was reduced and patient's breathing and swallowing were less troublesome. Patient completed the therapeutic regimen. and regularly attends follow-ups.

Conclusion: Differential diagnosis of unilateral tonsillar swelling should include possibility of a rare type of lymphoma with primary extranodal localization. The role of general practitioner is crucial in establishing the diagnosis.

Литература References

- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group.* Blood 1994;84:1361-922.
- Swerdlow SH, Williams ME. *From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades.* Hum Pathol 2002;33(1):7-20.
- Laskar S, Bahl G, Muckaden MA, et al. *Primary diffuse largeB-cell lymphoma of the tonsil: is a higher radiotherapy dose required?* Cancer 2007;110:816-23.
- Jacobs C, Weiss L, Hoppe RT. *The management of extranodal head and neck lymphomas.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1986;112:654-8.
- Mohammadianpanah M, Omidvai S, Mosalei A, Ahmadloo N. *Treatment results of tonsillar lymphoma: a 10-year experience.* Ann Hematol. 2005;84:223-226.
- Yamanaka N, Harabuchi Y, Sambe S, et al. *Non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring and nasal cavity. Clinical and immunologic aspects.* Cancer 1985;56:768-76.
- Hart S, Horsman JM, Radstone CR, et al. *Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000).* Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004;16:186-92.
- Mohammadianpanah M, Daneshbod Y, Ramzi M, et al. *Primary tonsillar lymphomas according to the new World Health Organization classification: to report 87 cases and literature review and analysis.* Ann Hematol 2010;89:993-1001.
- Qin Y, Shi YK, He XH, et al. *Clinical features of 89 patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil.* Ai Zheng 2006;25:481-5.
- Gao Y, Li Y, Yuan Z, Zhao L, Liu X, Gu D, Qian T, Yu Z. *Prognostic factors in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil.* Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2002;24:483-5.
- Endo S, Kida A, Sawada U et al. *Clinical analysis of malignant lymphomas of tonsils.* Acta Otolaryngol Suppl 1996;523:263-6.
- Jares P, Colomer D, Campo E. *Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma.* J Clin Invest 2012;122(10):3416-3423.
- Navarro A, Clot G, Royo C et al. *Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features.* Cancer Res 2012;72(20):5307-5316.
- Fernández V, Salamero O, Espinet B et al. *Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma.* Cancer Res 2010;70(4):1408-1418
- Royo C, Navarro A, Clot G et al. *Non-nodal type of mantle cell lymphoma is a specific biological and clinical subgroup of the disease.* Leukemia 2012;26(8):1895-1898.
- Campo E, Rule S. *Mantle cell lymphoma: Evolving management strategies.* Blood, 2015;125:48-55.
- Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P et al. *SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma.* Blood 2013;121(12):2175-2185.
- Romaguera JE, Fayad LE, Feng L et al. *Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-Hyper CVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma.* Br J Haematol 2010;150(2):200-208.
- Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. *Containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) increases overall survival when compared to 6 courses of CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: final analysis of the MCL younger trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network.* Blood 2012;120(21):151. ASH Annual Meeting Abstracts.
- Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. *Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma.* N Engl J Med 2012;367(6):520-531.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. *Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.* Lancet 2013;381(9873):1203-1210.
- Flinn IW, Van der Jagt R, Kahl BS, et al. *Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study.* Blood 2014;123(19):2944-2952.
- Alipour A, Advani RH. *Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their clinical potential in the treatment of B cell malignancies: focus on ibrutinib.* Therapeutic Advances in Hematology, 2014;5:121-133.
- Robak T et al. *Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma.* New England Journal of Medicine, 2015. 372: 944-953.
- Dreyling M et al. *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Annals of Oncology, 2014;25 Suppl 3:83-92.
- Fenske TS et al. *Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality.* Journal of Clinical Oncology, 2014;32:273-281.
- Dietrich S, Boumendil A, Finel H, et al. *Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* Ann Oncol 2014 May;25(5):1053-8.

Primljen • Received: 22.09.2016.
Ispravljen • Corrected: 28.02.2017.
Prihvaćen • Accepted: 03.03.2017.