

# Follicularis lymphomák komplex diagnosztikája

Tóth Erika,<sup>1</sup> Schneider Tamás,<sup>2</sup> Melegh Zsombor,<sup>1</sup> Csernák Erzsébet,<sup>1</sup>  
Udvarhelyi Nóra,<sup>3</sup> Rosta András,<sup>2</sup> Szentirmay Zoltán<sup>1</sup>

Országos Onkológiai Intézet, <sup>1</sup>Molekuláris Patológiai Osztály, <sup>2</sup>A Belgyógyászati Osztály,  
<sup>3</sup>Daganatpatológiai Osztály, Budapest

A follicularis lymphomák a non-Hodgkin-lymphomák 30–35%-át teszik ki a fejlett országokban. Magyarországon intézeti adataink és a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján ez az arány alacsonyabb, kb. 15–20%, de egyértelműen emelkedő tendenciát mutat. Célunk az Országos Onkológiai Intézet anyagában 1990–1995 között diagnosztizált follicularis lymphomák áttekintése és újraértékelése volt az újabb immunhisztokémiai és molekuláris patológiai módszerek felhasználásával. Vizsgáltuk a különböző módszerek (szövettan, immunhisztokémia, immunglobulin nehézlánc- és bcl-2-génátrendeződés) diagnosztikus értékét. Anyag és módszer: 53, korábban follicularis, centrocytás vagy centroblastos lymphomának diagnosztizált esetet tekintettünk át. A szövettani revízió után immunhisztokémiai (CD20, CD3, bcl-2, CD10, bcl-6, CD5, p53, cyclin D1, Ki-67) és molekuláris patológiai (immunglobulin nehézlánc- és bcl-2-génátrendeződés) vizsgálatokat végeztünk a betegek paraffinba ágyazott anyagából. A klasszifikáció az új WHO-beosztás alapján történt. Eredmények: Az 53 eset revíziója után 37 follicularis, 11 diffúz nagy B-sejtes, 1 köpenysejtes és 1 marginális zóna lymphomát, 1 noduláris lymphocytá-predominanciás Hodgkin-lymphomát és 2 follicularis hyperplasiát diagnosztizáltunk. Az egyes celluláris antigének, fehérjék expressziója összefüggést mutatott a follicularis lymphomák differenciáltsági fokával. A CD10, bcl-2 és Ki-67 expressziója összefüggést mutatott a grade-del. A p53-expresszió ritka volt. Paraffinba ágyazott mintákból az esetek 55%-ában tudtunk bcl-2-génátrendeződést kimutatni. Következtetések: A különböző vizsgálatmódszereket összehasonlítva megállapíthattuk, hogy önmagában a szövettan nem elegendő a pontos diagnózishoz. Az esetek 90%-a az immunhisztokémia segítségével megoldható volt. További 10%-ban a diagnózis részben a molekuláris patológia eredményein alapult. *Magyar Onkológia* 49:135–140, 2005

Introduction: In the Western world the second most common type of non-Hodgkin's lymphomas is follicular lymphoma (FL) comprising 30–35% of all cases. According to the data of the National Cancer Registry and our institute, this ratio is lower in Hungary and is about 15–20%, but the occurrence shows an increasing tendency. Aims: Our aim was to survey and revise FLs that had been diagnosed at the National Institute of Oncology between 1990–1995. We studied the diagnostic relevance of histology, immunohistochemistry and the detection of immunoglobulin heavy chain (IgH) and bcl-2 gene rearrangements. Materials and methods: We surveyed 53 cases that were previously diagnosed as follicular or centrocytic, centroblastic lymphoma. Following histological re-examination, immunohistochemistry (CD20, CD3, bcl-2, CD10, bcl-6, CD5, p53, cyclin D1 and Ki-67) was performed on each case. We also studied the IgH and bcl-2 (major breakpoint region=MBR) gene rearrangement on paraffin embedded samples with conventional PCR methods. The classification was made according to the new WHO classification. Results: After the revision of the 53 cases we found 37 follicular, 11 diffuse large B-cell, 1 mantle cell and 1 marginal zone lymphomas, 1 nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and 2 follicular hyperplasias. The grade of the FLs correlated with the expression of different antigens. CD10, bcl-2 expression and the proliferation index with Ki-67 showed good correlation with the grade of FLs. We could detect bcl-2 gene rearrangement in 55% of the FLs. Conclusion: Considering the diagnostic relevance of the different methods we can conclude that histology alone is not sufficient to make a correct diagnosis. Ninety percent of our cases were solvable with the help of immunohistochemistry and in 10% of the cases the diagnosis was partly based on the molecular pathological results. *Tóth E, Schneider T, Melegh Z, Csernák E, Udvarhelyi N, Rosta A, Szentirmay Z. Complex diagnosis of follicular lymphomas. Hungarian Oncology* 49:135–140, 2005

Közlésre érkezett: 2005. január 13.  
Elfogadva: 2005. február 24.

Levelezési cím: Dr. Tóth Erika, Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Patológia Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. Telefon: 1-224-8600/1284, Fax: 1-224-8620, E-mail: terika@oncol.hu

Készült a T/F 043323 sz. OTKA pályázat támogatásával.

1. táblázat. Sejtfelszíni antigének jellemző expressziója, immunhisztokémiai reagensek adatai. (Szármasztási hely: CD10 Novocastra, a többi antitest DAKO. Az összes ellenanyag monoklonális volt.)

Antigén	Jellemző expresszió
CD10	FC sejtek, FL
Bcl-2*	FC sejtek negatívak
CD21, CD35	FDC hálózat
CD23	FDC hálózat, CLL
Bcl-6	FC sejtek, FL, DLBCL
Ki-67	Proliferáló sejtek
P53	Kóros p53 fehérje
Cyclin D1	MCL
CD5	MCL, CLL
CD43	MCL, CLL, MZL

Rövidítések: FC= normális folliculuscentrum; FL= follicularis lymphoma; FDC= follicularis dendriticus sejt; DLBCL= diffúz nagy B-sejtes lymphoma, CLL= krónikus lymphoid leukaemia; MCL= köpenysejtes lymphoma; MZL= marginális zóna lymphoma  
\*Csak a reaktív és daganatos kérdés eldöntésében segít. Az összes alacsony malignitású B-sejtes lymphomában és a DLBCLekben is megjelent.

2. táblázat. Az immunhisztokémiai reakciók eredménye. Az egyes antitestek expressziója a daganatsejtekben. A számok a pozitív eseteket, illetve ezek százalékos arányát mutatják egy-egy csoporton belül.

Szövettani típus	Bcl-2	CD10	Bcl-6	P53
FL grade 1 (14)	12 (85%)	13 (93%)	10 (71%)	0 (0%)
FL grade 2 (10)	9 (90%)	10 (100%)	7 (70%)	0 (0%)
FL grade 3a (9)	8 (88%)	7 (77%)	7 (77%)	1 (11%)
FL grade 3b (4)	2 (50%)	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)
Összes FL (37)	31 (84%)	31 (84%)	27 (73%)	2 (5%)
DLBCL (11)	9 (81%)	2 (18%)	7 (63%)	4 (36%)
MCL (1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MZL (1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
NLPHL (1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
RFH (2)	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)

Rövidítések: FL= follicularis lymphoma; DLBCL= diffúz nagy B-sejtes lymphoma, MCL= köpenysejtes lymphoma; MZL= marginális zóna lymphoma; NLPHL= noduláris lymphocita-predominanciás Hodgkin-lymphoma; RFH= reaktív follicularis hyperplasia

3. táblázat. A follicularis dendriticus sejt (FDC) hálózat jellege a különböző B-sejtes lymphomákban

Elváltozás típusa	FDC-hálózat jellege
Reaktív FC	Jól körülírt, kifejezett
FL, NLPHL	Expandált, laza, noduláris jellegű
Follicularis kolonizációt mutató egyéb low-grade B-sejtes lymphomák (CLL, MCL, MZL)	Lehet az FL-hez hasonlóan expandált, vagy az eredeti tüszők helyén maradvány
Diffúz növekedést mutató CLL/SLL, MZL, DLBCL	Nincs, esetleg maradvány FC területén
MCL	Diffúz, reticularis

Rövidítések: FDC= follicularis dendriticus sejt; FC= folliculuscentrum; FL= follicularis lymphoma; NLPHL= noduláris lymphocita-predominanciás Hodgkin-lymphoma; CLL= krónikus lymphoid leukaemia; MCL= köpenysejtes lymphoma; MZL= marginális zóna lymphoma; DLBCL= diffúz nagy B-sejtes lymphoma

## Bevezetés

A lymphomák diagnosztikája és klasszifikációja az elmúlt 10 évben jelentősen átalakult. A jelenlegi osztályozás az immunfenotípuson alapul, ugyanakkor a molekuláris módszerek egyre fontosabb részét képezik a diagnosztikának. Részben az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményeinek megerősítésére alkalmasak, ugyanakkor további fontos adatokkal szolgálnak az egyre komplexebbé váló diagnosztikus folyamatban. Ma már a lymphomák kezelésekor szövettani típustól függő specifikus terápiában részesülnek a betegek (4). Így a pontos és megbízható szövettani diagnózis elengedhetetlen, mivel e betegek túlélési esélyeit alapvetően az első, megfelelő kezelés határozza meg.

A follicularis lymphomák a non-Hodgkin-lymphomák 30–35%-át teszik ki a fejlett országokban. Nálunk ez az arány alacsonyabb, intézeti adataink szerint kb. 15–20%, de egyértelműen emelkedő tendenciát mutat. Célunk az Országos Onkológiai Intézet anyagában 1990–1995 között diagnosztizált follicularis lymphomák áttekintése és újraértékelése volt az újabb immunhisztokémiai és molekuláris patológiai módszerek felhasználásával. Az eseteket a korábbi lymphoma osztályozások follicularis lymphomákra használt szinonimáit (5) figyelembe véve választottuk ki. Vizsgáltuk a különböző módszerek (klasszikus morfológia, immunhisztokémia, molekuláris patológia) diagnosztikus értékét. Reményeink szerint e retrospektív vizsgálat során szerzett tapasztalataink hozzájárulnak majd az újabb esetek minél megbízhatóbb diagnosztizálásához. A jelen cikkben a morfológiai és molekuláris biológiai vizsgálatok során szerzett tapasztalatainkat összegeztük.

## Módszerek

Véletlenszerűen, összesen 53, 1990–95 között follicularis vagy centrocytás, centroblastos lymphomaként diagnosztizált esetet vizsgáltunk. Újraértékeljük a szövettant. A grade megadása az új WHO-ajánlás (10), illetve a proliferációs aktivitás figyelembevételével történt.

## Immunhisztokémia

Minden esetben elvégeztük a CD10, CD21, CD23, CD35, bcl-2, bcl-6, Ki-67, p53, cyclin D1, CD5, CD43 immunhisztokémiai reakciókat (1. táblázat). Az összes immunhisztokémiai reakciót a minták paraffinos blokkjaiból készült metszeteken végeztük el. Az előhívás standard avidin-biotin és peroxidáz-antiperoxidáz módszerrel történt.

## Génátrendeződés vizsgálata

A DNS-izolálást minden esetben archivált paraffinos blokkokból végeztük. Hagyományos PCR módszerrel vizsgáltuk a bcl-2 és az immunoglobulin nehézlánc (IgH) génátrendeződését a már korábban leírt módszer szerint (17).

## Eredmények

Az 53 eset revíziója után 37 esetet tartottunk follicularis lymphomának (FL). 11 diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL), 1 köpenysejtes lymphoma, 1 marginális zóna lymphoma, 1 nodularis lymphocyta-predominanciás Hodgkin-lymphoma és 2 reaktív follicularis hyperplasia volt. A follicularis lymphomák között 14 grade 1, 10 grade 2, 9 grade 3a és 4 grade 3b volt.

### Immunhisztokémia

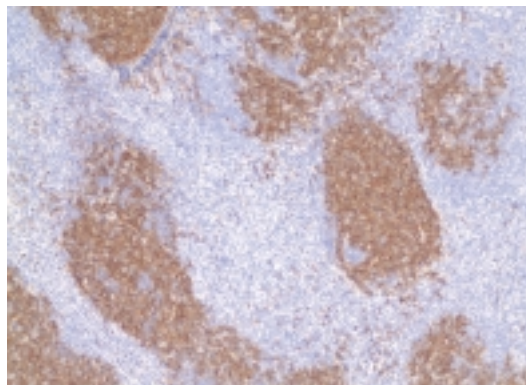
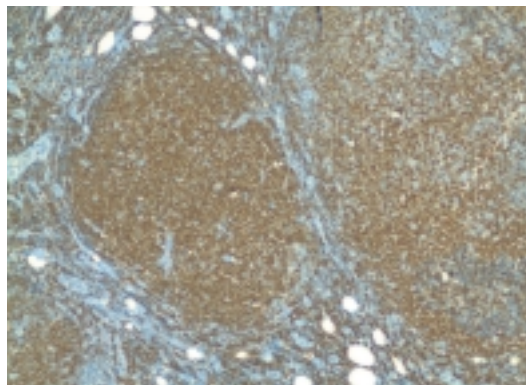
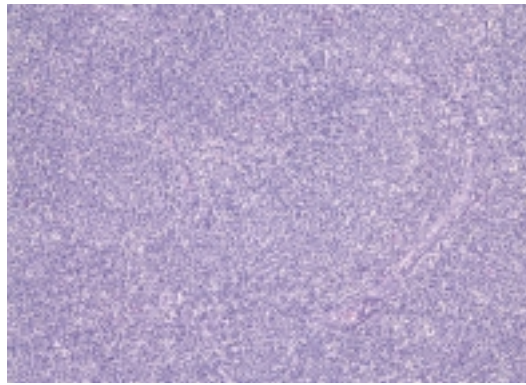
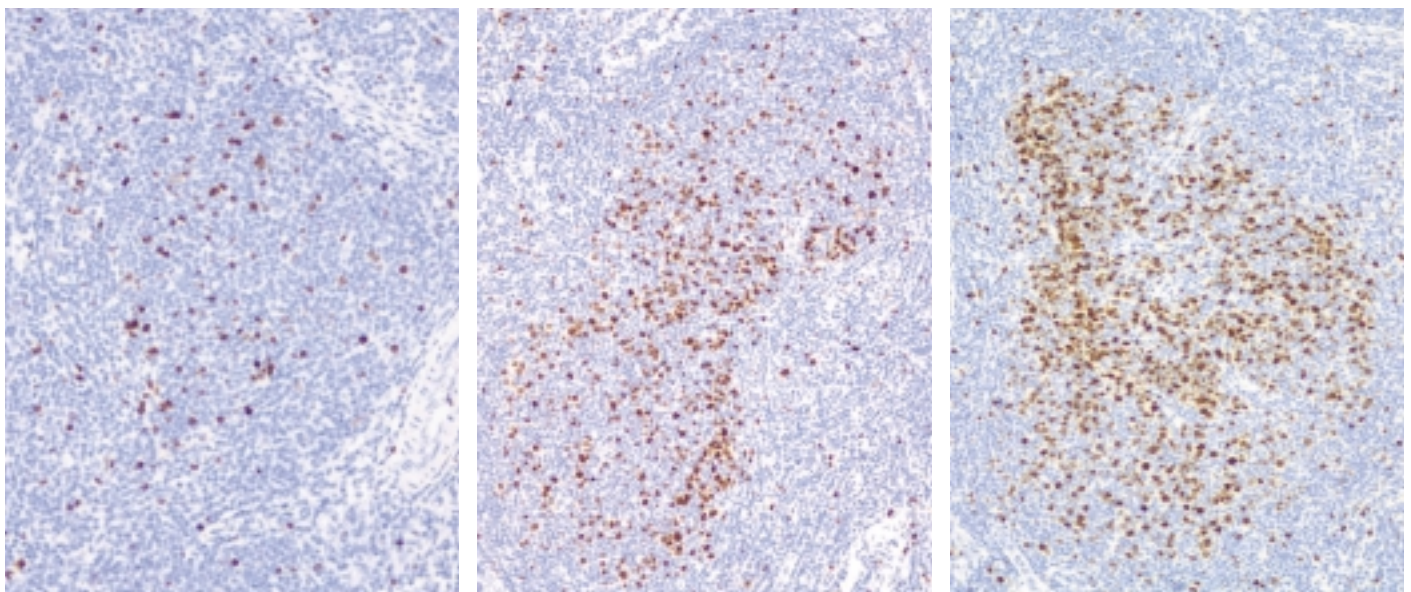
A bcl-2, CD10, bcl-6 és p53 immunhisztokémiai vizsgálatok eredményét a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az FL-ekre jellemző immunfenotípus az 1. ábrán látható.

A bcl-2 fehérje expresszióját az esetek 80-90%-ában megfigyeltük. A grade 3b FL-ekben csökkent leginkább az expressziója. A CD10 a grade 1-2 esetekben általában kimutatható volt, de a grade 3 FL-ekben csökkent az expressziója, illetve a DLBCL-ek egy részében szintén megjelent. A bcl-6 antigén az összes follicularis lymphomatípusban 60-70%-ban volt kimutatható, illetve a DLBCL-ek több mint felében. A p53 fehérje csak a grade 3 FL-ekben és néhány diffúz nagy B-sejtes lymphomában volt kimutatható.

Minden esetben vizsgáltuk a follicularis dendriticus sejtes hálózat jellegét CD21 vagy CD35 antitesttel. Míg a grade 1-es esetekben jól körülírt volt, a grade 2-3 FL-ekben feltöredezetté vált, a diffúz területekben pedig rendszerint csak kisebb góccokban volt kimutatható. A többi esetben is jellegzetes elrendeződés volt megfigyelhető, amit a 3. táblázatban foglaltunk össze.

Ki-67 jelöléssel a proliferációs aktivitás a grade 1-es esetekben mindig 20% alatt volt. A grade 2-es FL-ekben 20-30% közötti, a grade 3-as esetekben pedig meghaladta a 30%-ot (2. ábra).

2. ábra. A grade 1, 2, 3 FL-ekben jellemző proliferációs aktivitás Ki-67 jelöléssel (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés). A. Grade 1 FL, 10% alatti proliferációs aktivitás (x200). B. Grade 2 FL, 10-20% közötti proliferációs aktivitás (x100). C. Grade 3 FL, 30-40% közötti proliferációs aktivitás (x100).



1. ábra.

Follicularis lymphomák jellegzetes morfológiai megjelenése.

A. Follicularis mintázatot képező kis centrocyta-szerű maggal bíró lymphoid elemek proliferációja (Hematoxylin-Eosin (HE), x40).

B. A daganatsejtek intenzív CD10-pozitivitást mutatnak, az interfollicularis térben infiltrálnak (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés, x100).

C. A folliculusoknak megfelelően denz, nodularis jellegű, CD21-pozitív FDC-hálózat látható (in situ indirekt immunhisztokémiai reakció, H. magfestés, x40)



## Génátrendeződés vizsgálata

A DNS-izolálás során 7 esetben nem tudunk megfelelő minőségű DNS-t nyerni a paraffinba ágyazott blokkokból (5 FL, 1 DLBCL és 1 reaktív nyirokcsomó). Az FL-ek 55%-ában volt bcl-2-génátrendeződés kimutatható, ezen belül a grade 1-2 esetek 70, a grade 3 esetek 30%-ában. Az összes grade 3, bcl-2-génátrendeződést mutató FL grade 3a típusú volt. Az immunglobulin nehézlánc átrendeződésének vizsgálata során háromféle mintázat volt megfigyelhető: poliklonális, poliklonális háttérben monoklonális csík és monoklonális (3. ábra). Az FL-ek 48%-a monoklonális jellegű IgH-génátrendeződést mutatott. A grade 3 és grade 1-2 FL-ek körülbelül egyenlő arányban (44–53%) mutattak monoklonális jellegű átrendeződést.

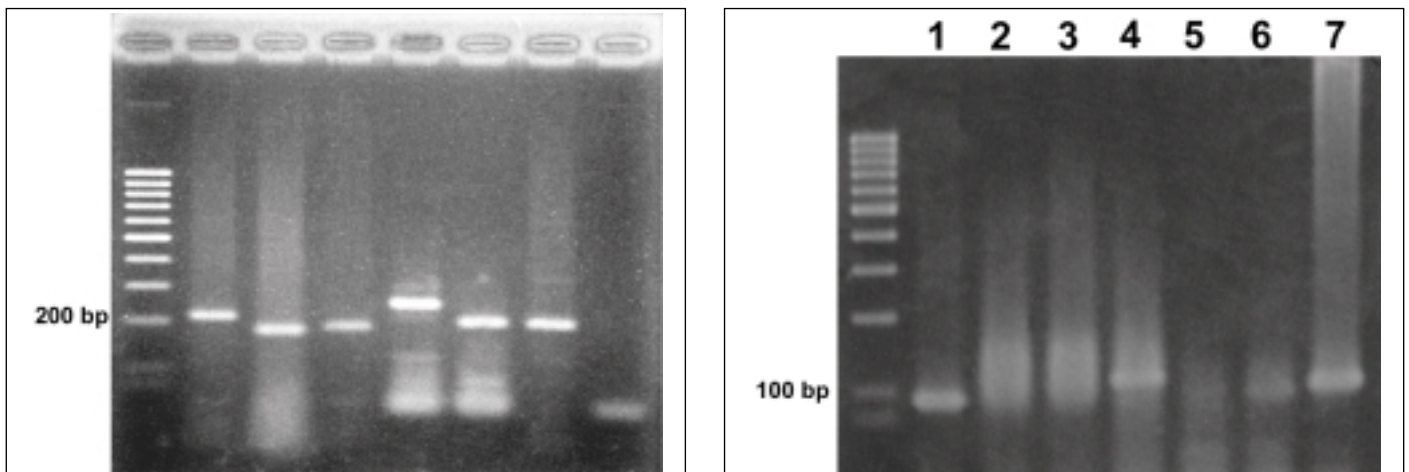
## Megbeszélés

Az 53 eset szövettani revíziója során széles differenciáldiagnosztikai paletta jelent meg. Ez nem

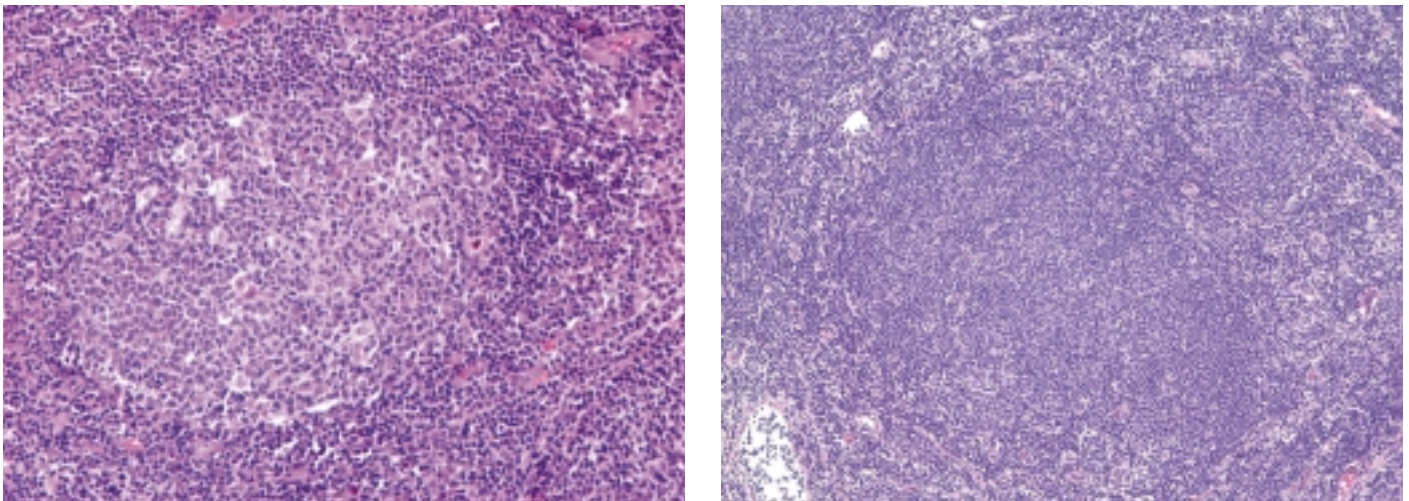
meglepő, hiszen a follicularis mintázat és a centrocytás, centroblastos morfológia nem kizárólag az FL-ek sajátja. Az FL-ek differenciáldiagnosztikáját a reaktív follicularis hyperplasia, a follicularis kolonizációt mutató alacsony malignitású B-sejtes lymphomák (CLL, köpenysejtes, marginális zóna lymphoma), a noduláris lymphocytapredominanciás Hodgkin-lymphoma és bizonyos esetekben a diffúz nagy B-sejtes lymphomák képezik.

A HE-festett metszetek vizsgálata, a morfológia alapvető fontosságú, de biztonságos differenciáldiagnosztika csak az immunhisztokémiai illetve részben a molekuláris patológiai módszerek segítségével lehetséges. A fő diagnosztikus kritériumok: 1.) A klasszikus morfológiai jelek közül a legfontosabb a folliculuscentrumok struktúrájának felborulása. A centrumokban a polarizáltság eltűnik, nincs világos és sötét zóna, a „tingible body” macrophagok hiányoznak. Nincs meg a jellegzetes aszimmetrikus köpenyzóna (4. ábra). 2.) Bcl-2 fehérje expressziója a folliculusokban.

3. ábra. Bcl-2- és IgH-génátrendeződés jellemző mintázata follicularis lymphomákban. A. A bcl-2-génátrendeződés során 180-200 bp magasságában látjuk az átrendeződésre jellemző csíkot. Ritkán atípusos, ettől eltérő hosszúságú terméket adó átrendeződés is megfigyelhető. B. Az IgH átrendeződése során háromféle jellegzetes mintázat látható: Monoklonális (1., 7. eset), poliklonális (2., 3. eset), illetve poliklonális háttérben monoklonális csík (4. eset).



4. ábra. Reaktív (A: HE,  $\times 200$ ) és neoplasticus (B: HE,  $\times 100$ ) folliculus szövettani képe. A reaktív folliculuscentrumok strukturáltak, jól elkülönülő világos és sötét zóna figyelhető meg, míg a neoplasticus folliculusokban a struktúra eltűnik, monoton sejtproliferáció látható.



3.) Csökkent proliferációs aktivitás. 4.) CD10-pozitív centrocyták intra- és interfollicularisan. 5.) A bcl-2-génátrendeződés kimutathatósága alátámasztja a diagnózist, de önmagában, egyéb morfológiai jelek nélkül nem diagnosztikus értékű, hiszen ritkán reaktív nyirokcsomókban, egészséges egyénekben is kimutatható (6).

Diagnosztikai szempontból a „legfontosabb” antigének a bcl-2, CD10, bcl-6, CD21, CD35, és a Ki-67 (2). A bcl-2-expresszió csak a „reaktív vagy daganatos” kérdés megválaszolásában segíthet, hiszen a legtöbb alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphomában kimutatható. Ugyanakkor a reakció értékelésénél több dolgot is figyelembe kell venni. A folliculuscentrumban található reaktív T-sejtek bcl-2-pozitívak, így nagy számuk esetén tévesen pozitívnak nézhetjük a reaktív folliculuscentrumokat is. Ugyanakkor az FL-ek egy része eleve bcl-2-negatív. A folliculuscentrum-eredetet jelző CD10 és bcl-6 antigének a legspecifikusabbak, de ezek expressziója is változó. A CD10 gyakran eltűnik a grade 3 FL-ekben (12). Az immunfenotípus változását valószínűleg a transzformálódó follicularis lymphomákra jellemző fokozott genetikai instabilitás következtében kialakuló génelterések okozzák (9, 16). A csíracentrum-eredetű sejtekből kiinduló DLBCL-ek szintén CD10-pozitívak, illetve a bcl-6 fehérje expressziója is gyakori lymphomákban. A diagnosztikát nagyban segíti a follicularis dendriticus reticulumsejtes (FDC) hálózat kimutatása, illetve ennek jellege utal a differenciáltságra is (1, 3, 15). A grade 2-3 FL-ekben feltöredezik, transzformáció során gyakran el is tűnik az FDC-hálózat. A differenciáldiagnosztikában is egyik legfontosabb segítségünk az FDC-hálózat jellege (3. táblázat). Az FL-ekben, a ritka, teljesen diffúz eseteket kivéve, mindig kimutatható a noduláris jellegű expándált FDC-hálózat. Ugyanez jellemző az NLPHL-re és a follicularis kolonizációt mutató többi alacsony malignitású B-sejtes lymphomára is. Ezekben az esetekben elsősorban a citomorfológia és a CD10-pozitivitás hiánya, illetve az 1. táblázatban részletezett jellemző pozitív reakciók segítenek a diagnosztikában. A diffúz növekedést mutató CLL-ben, MZL-ben, DLBCL-ben inkább csak egy-egy maradvány tüszőnek megfelelő góc látható, vagy egyáltalán nem mutatható ki FDC-hálózat. Jellegzetes az MCL-ben gyakran megfigyelhető diffúz, reticularis jellegű hálózat, amit a háttérben jelenlévő elszórt follicularis dendriticus sejtek képeznek. A p53 fehérje expresszióját csak a grade 3 FL-ekben és DLBCL-ekben figyeltük meg. Ez nem meglepő, hiszen nagyobb eset-számot feldolgozó tanulmányokban is azt találták, hogy részben a grade 3 illetve a transzformálódó FL-ekre jellemző a fehérje megjelenése, a p53 gén mutációja (7, 14). A legújabb vizsgálatok szerint sem a p53 gén mutációja, sem a fehérje expressziója nem jelent egyértelműen agresszívebb kórlefolyást, vagy gyakoribb relapszust (11).

A FL-ek grade-jének megadása nagy körültekintést igénylő feladat. A centroblastok pontos leszámolása nehézkes. Ugyanakkor a proliferációs aktivitás, például a Ki-67-pozitív sejtek aránya jól

korrelál a mitotikus aktivitással és a centroblastok számával (13). 10–20% közötti aktivitás jellemző a grade 1, 20–30% közötti a grade 2 és 30% fölötti a grade 3 elváltozásokra. A HE-festett metszetekben számolt (becsült) centroblastszám és a proliferációs aktivitás együttes értékelése segíthet a pontos besorolásban.

Az irodalmi adatok szerint az FL-ek 90%-ában lehet bcl-2-génátrendeződést kimutatni. Ebből az esetek 80%-ában az általunk is vizsgált „major breakpoint region”-ra (MBR) esik az átrendeződés. A mi eredményeink ettől jelentősen elmaradnak, hiszen csak az esetek 55%-ában tudtuk kimutatni. Véleményünk szerint ennek oka a fixálási eljárás során degradálódó DNS volt. Az immunoglobulin nehézlánc-génátrendeződés során tapasztalt gyakori poliklonalitás a follicularis lymphomákra jellemző folyamatos típusú szomatikus hipermutációval magyarázható. A normális folliculuscentrum sejtjeihez hasonlóan a tumorsejtek is reagálnak az újabb antigénekre, és a fiziológiásan megfigyelhető folyamatos jellegű szomatikus mutációt mutatják. Ez intraklonális heterogenitást okoz, ami poliklonális IgH-mintázatot ad a teljes szövet vizsgálata során. Mások is hasonló eredményekről számoltak be paraffinos mintán végzett vizsgálatok esetén (8). A fentiek miatt nagyon fontosnak tartjuk, hogy főleg haematológiai betegség gyanúja, de optimális esetben minden nyirokcsomó-elváltozás esetén friss anyag kerüljön mélyfagyasztásra.  $-70^{\circ}\text{C}$ -on hosszú évekig, akár 10 évig is eltarthatók a minták károsodás nélkül. A molekuláris biológiai vizsgálatok eredménye sokkal megbízhatóbb lesz, ha fixálatlan mintából történik a vizsgálat.

Az 53 eset áttekintése után azt mondhatjuk, hogy az esetek 90%-ában a morfológia és az immunfenotípus vizsgálata elegendő volt a pontos diagnózishoz. A tévedéshez legtöbbször egyes immunhisztokémiai reakciók hiánya, illetve az elvégzett immunhisztokémiai reakciók technikai vagy értékeléssel hibája vezetett. A biztonságos diagnosztika elengedhetetlen feltétele volt a megfelelő kontrollok (laboratóriumunkban normális tonsilla) segítségével optimalizált immunhisztokémia. Az esetek 10%-ában ugyanakkor döntő jelentőségű volt a bcl-2- vagy az immunoglobulin nehézlánc-génátrendeződés vizsgálata. Hangsúlyozni szeretnénk, hogy habár a diagnosztikában csak 10%-ban volt szükség a génátrendeződés vizsgálatára, ezeknek a vizsgálatoknak nagy jelentősége van a betegek követésében, a minimális reziduális betegség, illetve a korai relapszusok kimutatásában.

Végül ismételtén a pontos szövettani diagnózis fontosságára szeretnénk felhívni a figyelmet, mivel a viszonylag hosszú kórlefolyás miatt a diagnosztikus tévedések későn, illetve néha nem is derülnek ki. A jelenlegi terápiás következményeket figyelembe véve fontos a follicularis lymphomának az egyéb alacsony malignitású lymphomáktól való elkülönítése, a pontos grade megadása, hiszen a grade 1-2 és grade 3 follicularis lymphomák eltérő kezelésben részesülnek. Ugyanakkor nagyon lényeges a magas malignitású lym-

phomáktól való elkülönítése. A lényegesen különböző terápián túl a de novo diffúz nagy B-sejtes lymphomák prognózisa kedvezőbb, mint a grade 3, illetve transzformálódó follicularis lymphomáké.

Az emelkedő esetszám és a diagnosztika jelentősége miatt fontos egy országos follicularis lymphoma-regiszter létrehozása, melynek segítségével a résztvevők egységes diagnosztikus szemléletet alakíthatnak ki. Ezen túl pontos epidemiológiai adatokhoz jutnánk, melyek a betegség kialakulásáról való tudásunkat szélesíthetnék.

### Irodalom

1. Bagdi E, Krenács L, Krenács T, et al. Follicular dendritic cells in reactive and neoplastic lymphoid tissues: a reevaluation of staining patterns of CD21, CD23, and CD35 antibodies in paraffin sections after wet heat-induced epitope retrieval. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2:117-124, 2001
2. Dogan A, Bagdi E, Munson P, et al. CD10 and bcl-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol* 24:846-852, 2000
3. Hans CP, Weisenburger DD, Vose JM, et al. A significant diffuse component predicts for inferior survival in grade 3 follicular lymphoma, but cytologic subtypes do not predict survival. *Blood* 101:2363-2367, 2003
4. Illés Á, Krenács L, Borbényi Z. Follikuláris lymphoma. *Orv Hetil* 46:2253-2261, 2003
5. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pathology and Genetics. Ed. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon, France 2001
6. Janz S, Potter M, Rabkin CS. Lymphoma- and leukemia-associated chromosomal translocations in healthy individuals. *Genes Chromosomes Cancer* 36:211-223, 2003
7. Lo Coco F, Gaidano G, Louie DC, et al. P53 mutations are associated with histologic transformation of follicular lymphoma. *Blood* 82:2289-2295, 1993
8. Miettinen M, Lasota J. Polymerase chain reaction based gene rearrangement studies in the diagnosis of follicular lymphoma performance in formaldehyde-fixed tissue and application in clinical problem cases. *Pathol Res Pract* 193:9-19, 1997
9. Nagy M, Balázs M, Ádám Z, et al. Genetic instability is associated with histological transformation of follicle center lymphoma. *Leukemia* 12:2142-2148, 2000
10. Nathwani BN, Harris NL, Weisenburger D, et al. Follicular lymphoma. In: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pathology and Genetics. Ed. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization of Tumours. IARC Press, Lyon, France 2001
11. Natkunam Y, Soslow R, Matolcsy A, et al. Immunophenotypic and genotypic characterization of progression in follicular lymphomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2:97-104, 2004
12. Natkunam Y, Warnke RA, Zehnder JL, et al. Blastic/blastoid transformation of follicular lymphoma. Immunohistologic and molecular analyses of five cases. *Am J Surg Pathol* 24:525-534, 2000
13. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 99:3806-3813, 2002
14. Sander CA, Yano T, Clark HM, et al. P53 mutation is associated with progression in follicular lymphomas. *Blood* 82:1994-2004, 1993
15. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Yamochi T, et al. Disappearance of CD21-positive follicular dendritic cells preceding the transformation of follicular lymphoma: immunohistological study of the transformation using CD21, p53, Ki-67, and P-glycoprotein. *Pathol Res Pract* 199:293-302, 2003
16. Szereday Z, Csernus B, Nagy M, et al. Somatic mutation of the 5' noncoding region of the bcl-6 gene is associated with intraclonal diversity and clonal selection in histological transformation of follicular lymphoma. *Am J Pathol* 3:1017-1024, 2000
17. Tóth E, Bálint I, Deák B, et al. Complex pathological diagnosis of granulocytic sarcoma: apropos of a case. *Pathol Res Pract* 198:55-57, 2002