

valószínű, hogy az AL-amiloid kezelés jövője a kemoterápia és az új monoklonális antitest kombinációja, amellyel az amiloidtermelő plasmasejteket és a már

lerakódott amiloidot támadjuk egyszerre. Azt gondolom, hogy egy ilyen megközelítés jelentősen javítja az AL-amyloidosis várható kimenetelét.

A TRANSZPLANTÁCIÓ SZEREPE AZ AMYLOIDOSIS KEZELÉSÉBEN

Bátai Árpád

Dél-pesti Centrumkórház – Hematológiai és Infektológiai Intézet,
Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A szisztémás könnyűlánc-amyloidosis leggyakrabban klonális plasmasejtes proliferatív folyamatok következtében alakul ki, ami meghatározza a elsődleges terápiás döntéseket is: a cél a kóros könnyűlánc-termelés csökkentése és a célszervek károsodásának megelőzése. A terápia ennek megfelelően elsősorban klonális plasmasejtek ellen irányuló, azaz myeloma multiplex terápiás irányvonalakat követ. A konvencionális kemoterápiás szerek és az újabb imidbázisú, proteosomagátló és monoklonális antitest terápiák korában is jelentős helye van az autológ perifériásossejt-átültetésnek (ASCT) ennek a betegcsoportnak a gyógyításában. A betegszelekció és a transzplantációs centrum tapasztalata jelentős prognosztikai

tényező a transzplantációs beavatkozás szövődményeit és halálozását (TRM) tekintve. A minél tökéletesebb betegszelekció céljából leghasznosabb a kardiális funkciót tükröző paraméterek figyelembevétele (pro-BNP, troponin-T), de fontos az egyéb szervérintettség mértéke és az általános állapot (performance scale) is. A jelenlegi 77% körüli 5 éves túlélési arányokat és a jelentősen csökkent transzplantációs halálozást azonban elsősorban a szupportív terápiák jelentős fejlődése és a multidiszciplináris hozzáállás tette lehetővé. Sajnos a betegek jelentős része a diagnóziskor már alkalmatlan ASCT-re, számukra új terápiás lehetőséget jelenthet a amyloidfibrillum-ellenes monoklonális antitest terápia.

AZ 1P36-DELÉCIÓ ÉS A TNFRSF14-MUTÁCIÓK ELŐFORDULÁSA PRIMER CUTAN FOLLICULARIS LYMPHOMÁBAN

Bátai Bence,⁽¹⁾ Gángó Ambrus,⁽¹⁾ Varga Martin,⁽²⁾ Kapczár Dóra,⁽²⁾ Papp Gergő,⁽²⁾ Marschalkó Márta,⁽³⁾ Kuroli Enikő,⁽³⁾ Schneider Tamás,⁽⁴⁾ Csomor Judit,⁽²⁾ Matolcsy András,^(1,2) Bödör Csaba,⁽¹⁾ Szepesi Ágota⁽²⁾

Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, MTA-SE Lendület Molekuláris Onkohematológiai Kutatócsoport, Budapest,⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest,⁽²⁾ Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest,⁽³⁾ Országos Onkológiai Intézet, Budapest⁽⁴⁾

A primer cutan follicularis lymphoma (PCFCL) a follicularis lymphomának egy ritkán előforduló, indolens csoportja. A betegség genetikai háttere javarészt ismeretlen, a nodalis follicularis lymphomával (NFL) szemben a da-ganatra nem jellemző a t(14;18) transzlokáció. Nemrégiben kimutatták az 1p36 delécióját a PCFCL-es betegek 16,7%-ában, amely régióban a TNFRSF14 tumorszuppresszor gén található, amely a NFL-ák körülbelül 20%-ában mutációt szenved. PCFCL-ában azonban napjainkig nem történt meg a TNFRSF14 gén mutációanalízise. Ugyancsak ismeretlen egy másik, NFL-ában jól ismert onkogén, az EZH2 mutációs státusza is e betegségben.

Célkitűzés: A kutatás célja a PCFCL genetikai hátterének minél teljesebb megismerése volt immunhisztokémiai, citogenetikai és molekuláris biológiai módszerek használatával, 21 beteg mintáit vizsgálva. Mutációanalízist végeztünk az eddig PCFCL-ben nem vizsgált TNFRSF14 és EZH2 gén esetében, valamint az EZH2 esetén a fehérjeexpresszió mértékét is meghatároztuk.

Anyagok és módszerek: A BCL2-transzlokáció vizsgálatát break-apart, míg az 1p36-deléció vizsgálatát dual-color próbákkal végeztük fluoreszcens in situ hibridizációval. Az EZH2 és a BCL2 expressziójának megítélése és a további fehérjemarkerek azonosítása immunhisztokémiával

történt. Az *EZH2* 16-os és 18-as exonjának és a *TNFRSF14* teljes kódoló szekvenciájának mutációanalízisét Sanger-szekvenálással végeztük.

Eredmények: A minták 22%-ában fordult elő 1p36-deléció (5/21), míg *TNFRSF14* mutációt azonosítottunk a DNS-mintával rendelkezők 23,5%-ában (4/17). Két esetben az 1p36-deléció és a *TNFRSF14*-mutáció együtt fordult elő, teljes *TNFRSF14*-funkcióvesztést idézve elő. A *BCL6*-pozitív esetek 10%-ában találtunk *BCL2*-transzlokációt (2/20). A *BCL2*-negatív daganatokra jellemző volt az emelkedett *EZH2*-expresszió, valamint a *TNFRSF14*-mutáns esetekből 3 is magas *EZH2*-expresszióval és *BCL2*-negativitással volt jellemezhető. Az *EZH2* gén mutációit vizsgálva az ismert mutációs forrópontokon (Y646, A682, A692) azonban nem találtunk eltérést.

Vizsgálva az azonosított eltérések klinikopatológiai jelentőségét, azt találtuk, hogy a citogenetikai eltérések (*BCL2*-transzlokáció és 1p36-deléció) szignifikánsan

($p=0,016$) gyakrabban fordultak elő az előrehaladott stádiumban diagnosztizált esetekben, azonban a talált eltérések nem eredményeztek szignifikáns eltérést a betegség prognózisában.

Következtetés: Elsőként végeztük el PCFCL-es betegek esetében a NFL-ában előforduló két gyakori mutációs célpont, a *TNFRSF14* és az *EZH2* mutációanalízisét. Míg az *EZH2* génben nem fordult elő mutáció, a *TNFRSF14* esetében az esetek mintegy negyedében mutattunk ki mutációt. A *TNFRSF14* lehetséges patogenetikai szerepét a PCFCL-ában a gyakori 1p36-deléciók is alátámasztják. Eredményeink a PCFCL genetikai heterogenitására utalnak, az esetek egy részének hátterében sikerült kimutatnunk a *TNFRSF14* tumorszuppresszorgén inaktivitását.

Támogatás: A jelen tanulmány a Magyar Tudományos Akadémia Lendület programja (LP95021) és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NVKP_16-1-2016-0004 pályázatának támogatásával készült.

HIGH-GRADE B-SEJTES LYMPHOMÁK PATOLÓGIAI DIAGNOSZTIKÁJA: ELVÁRÁSOK ÉS LEHETŐSÉGEK

Bedekovics Judit, Méhes Gábor

Debreceni Egyetem, Patológiai Intézet, Debrecen

A 2016-os WHO-klasszifikációban a high-grade B-sejtes lymphoma az érett B-sejtes neoplasiák külön csoportjaként jelenik meg és két alcsoportra különül el: high-grade B DH (double hit) és high-grade B NOS. Szövettanilag a high-grade B-sejtes lymphoma megjelenhet DLBCL (diffúz nagy B-sejtes lymphoma) képében, így a diagnózis feltétele a megfelelő kromoszómaátrendeződés kimutatása (*MYC* 8q24, *BCL2* 18q21, *BCL6* 3q27). A *MYC* és *BCL2* fehérjék kóros expressziója a double hit státuszhoz hasonlóan rossz prognózissal jár, ezek immunhisztokémiai vizsgálata azonban nem egyenértékű a transzlokáció igazolásával. Figyelembe véve, hogy napjainkban egyre kisebb méretű szövettani vagy akár citológiai mintából egyre több információ kimutatása szükséges, az elmúlt évek visszatérő témája az agresszív B-sejtes lymphomák modern patológiai diagnosztikájának stratégiája, amelyre anyagi megfontolások is hatnak.

Célkitűzés: A felvázolt témában rendelkezésre álló, nagy esetszámot feldolgozó, illetve a WHO-klasszifikáció irányelveinek alapját képező tanulmányok legfontosabb megállapításainak összegzése.

Az immunhisztokémiai értékelés problematikájának bemutatása saját eseteinken keresztül.

Anyagok és módszerek: A témában közölt nemzetközi közlemények áttekintése az elmúlt 5 éves időszakból, különös tekintettel a double-hit és double-expresszor kategóriák hasonlóságaira és különbségeire. A DE Patológiai Intézetében diagnosztizált agresszív B-sejtes lymphomák retrospektív vizsgálatával az immunhisztokémiai kiértékelés reprodukálhatóságának elemzése, a kóros fehérjeexpresszió és a proliferációs aktivitás összefüggésének vizsgálata.

Eredmények: Bár transzlokáció jelenléte esetén gyakran látunk kóros fehérjeexpressziót, amennyiben a *MYC* és *BCL2* immunhisztokémiai vizsgálatra alapozzuk a genetikai vizsgálat indikációját, fals negatív és fals pozitív esetekkel is nagyszámban találkozunk. A proliferációs aktivitás (Ki-67) vizsgálata szintén nem jelöli ki elég nagy biztonsággal a később double-hit lymphomának bizonyuló eseteket. Felmerül, hogy talán klinikai szempontok kell hogy meghatározzák, mely esetekből végzünk genetikai vizsgálatot.