

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Das primäre maligne Lymphom des
Magens: Die Zeit der Reife**

Dragosics B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (1), 5-9

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das primäre maligne Lymphom des Magens: Die Zeit der Reife

B. Dragosics

Primäre Lymphome des Magens sind seltene bösartige Tumoren, die in den letzten 25 Jahren histologisch, klinisch und prognostisch charakterisiert werden konnten. Entscheidende Entdeckungen zur Ätiologie und Pathogenese gelangen im Jahr 1983, als der *Helicobacter pylori* (Hp) als pathogenetisch bedeutsames Bakterium erkannt und das Konzept des Mukosa-assoziierten Gewebes (MALT) entwickelt wurde. In rascher Folge gelang die histologische Spezifizierung des klassischen, sog. MALT-Lymphoms, das von Marginalzonen-Lymphozyten ausgeht und einen indolenten, langsam progredienten Verlauf nimmt. Tumorbiologisch unterschiedlich davon sind primär oder sekundär hochmaligne, diffus großzellig wachsende Lymphome mit aggressivem Verlauf. Die enge Assoziation der Hp-Infektion mit dem klassischen MALT-Lymphom revolutionierte die Therapie: Die Eradikation des Hp mit einer einwöchigen kombinierten Antibiotika-Protonenpumpenhemmer-Therapie erzielte in mehr als 75 % eine komplette Remission dieser Lymphome und etablierte sich damit zur Therapie der 1. Wahl. Sie wird nur dann von CTX- oder RTX-Modalitäten gefolgt, wenn 12 Monate nach erfolgreicher Eradikation des Bakteriums endoskopisch-biopsisch noch Lymphom nachweisbar ist. Hochmaligne Lymphome werden mit 3–6 Zyklen von (Rituximab-) CHOP erfolgreich therapiert. Die chirurgische Therapie von Magenlymphomen, welche bis vor wenigen Jahren als Therapie der 1. Wahl galt, ist heute Notfällen wie Perforation, Stenose oder unstillbarer Blutung des Lymphoms vorbehalten und hinter magenerhaltende, nicht-chirurgische Modalitäten zurückgetreten.

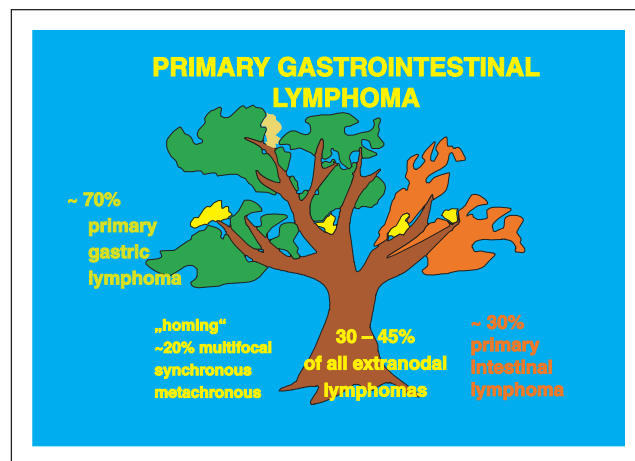
Primary gastric lymphomas are rare malignant tumours which have been characterized as to their histology, clinical features and prognosis in the past 25 years. Crucial discoveries succeeded in 1983, when *helicobacter pylori* (hp) was identified as aetiopathological agent in human disease and, moreover, when the concept of mucosa associated tissue (MALT) was developed. Subsequently, two histological subtypes were identified: (i) the classical MALT-type lymphoma associated with hp-infection derived from marginal zone lymphocytes with indolent, slowly progressive course and (ii) the primary or secondary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of high grade malignancy with aggressive course. When spectacular sustained complete remissions of classical MALT lymphomas were gained after a 7-days antibiotic hp-eradication therapy in more than 75 % this regimen became first line therapy and may be followed by chemo- or radiotherapy only in the case of persistent lymphoma despite successful hp-eradication after 12 months. In contrast, DLBCL majorily is responding well to 3 to 6 cycles of (rituximab-) CHOP therapy. Surgical therapy of primary gastric lymphoma which was therapy of first choice until recently, today is restricted to rescue emergencies like perforation, stenosis or bleeding and has to free the way for stomach conserving treatment modalities. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2004; 2 (1): 5–9.**

Vor 30 Jahren stand die Lennert'sche histologische „Kiel-Klassifikation“ der Lymphome in Hochblüte, sie suchte erstmals nach einer Korrelation von Morphologie und Funktion maligner Zellen lymphatischer Herkunft und faszinierte den damals sehr jungen Wiener Pathologen und Lennert-Schüler Thaddäus Radaszkiewicz. Der Schlüsselfall: Ein 1cm im Durchmesser haltendes Ulcus im Antrum ventriculi, knapp distal des Angulus mit endoskopisch deutlichem Faltenstern. Histologische Diagnose der zahlreichen Biopsate: Pseudolymphom. Klinische Hinweise auf nodale Lymphome? Es handelte sich um einen knapp 60jährigen Patienten, der seit kurzer Zeit unter eher uncharakteristischen Magenbeschwerden litt, deshalb zum Röntgen und danach zur Gastroskopie zugewiesen wurde. Im klinischen Status keinerlei Besonderheiten, insbesondere kein Hinweis auf eine lymphatische Systemerkrankung. Die Kliniker stellten sich die Frage: Primäre Lymphome im Magen: Gibt's die? Was ist ihre Ursache? Wie ist ihre Naturgeschichte? Und wie ist ihre Therapie?

Auf der Suche nach einer Identität

Die Literatursuche in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts war mühsam, als beste Quelle erwies sich „Current contents“, welche alle Publikationen in namhaften Journalen wöchentlich verbreitete. War eine einschlägige Publikation gefunden, dann half die gutsortierte Bibliothek des Billroth-Hauses der Ärzte in Wien weiter. Ermüthend war allerdings die geringe Anzahl an Publikationen zu diesem Thema, die vorwiegend von „Lymphosarkomen“ sprachen und diese nur undeutlich von Magenkarzinomen abgrenzten.

Eine Nachbefundung von Malignomen des Magens aus dem Archiv des Institutes für Pathologische Anatomie der Universität Wien und die verschärfte Aufmerksamkeit, die prospektiv allen malignen Magentumoren geschenkt wurde, brachten etwas mehr Licht in die Vielfalt der histologischen Formen. Dazu kam die klinische Nachfrage nach dem weiteren Schicksal von Patienten aus dem „Archiv“ und so formte sich Schritt für Schritt ein Bild dieses seltenen extranodalen Lymphoms mit Tumorcharakter. Seine Prävalenz liegt bei etwa 1 Magenlymphom pro 100.000 der Bevölkerung pro Jahr (im Vergleich dazu in Österreich etwa 16 altersstandardisierte Magenkarzinome pro 100.000 pro Jahr). Unter den Lymphomen extranodalen Ursprungs nimmt der Verdauungstrakt die Spitzenposition ein, in ihm dominiert die Lokalisation im Magen mit 70 % über jene im Darm mit 30 % (Abb. 1).



Korrespondenzadresse: a.o. Univ.-Prof. Dr. Brigitte Dragosics, Ärztliche Leiterin des Gesundheitszentrum Wien-Süd, Wienerbergstraße 13, A-1100 Wien, E-mail: brigitte.dragosics@wgkk.sozvers.at

Abbildung 1: Primäre gastrointestinale Lymphome sind zu 70 % im Magen und zu 30 % im Intestinum lokalisiert. In 20 % der Fälle können im Staging multiple Lymphome entlang des MALT-Systems entdeckt werden.

Magenlymphome präsentieren sich – damals wie heute – in einer ungeahnten Vielfalt der Wuchsform, welche von fissuralen Ulzera über großflächige Ulzerationen bis zu polypösen Tumoren reicht. Daneben gibt es auch nur verplumpte und etwas dickere Falten, die endoskopisch unverdächtig erscheinen, sich jedoch histologisch als Lymphom deklarieren. Die Histologie reichte vom Pseudolymphom über das niedrig maligne Lymphom bis zum sekundär oder primär hochmalignen Lymphom und ließ eine besondere Affinität zur Mukosa erkennen. In den frühen 90er Jahren erschienen fast gleichzeitig große retrospektive Studien [1, 2], welche diese Tumoren lymphogenen Ursprungs klar von Karzinomen abgrenzten, ihre günstigere Prognose (als jene der Karzinome) und den hohen Anteil (87 %) an kompletten Remissionen (CR) nach radikaler Resektion des Tumors hervorhoben. Der nach Musshoff [3] adaptierten Ann Arbor Staging-Klassifikation [4] folgend hielten sich die Stadien EI (beschränkt auf die Magenwand) und EII (inklusive Lymphknotenbefall) die Waage, histologisch waren 41 % niedrig und 59 % hochmaligne. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen um 55 bzw. 46 %, wobei sich frühe Lymphome (beschränkt auf Mukosa und Submukosa) mit einer 90 %igen 5-Jahres-Überlebensrate hervorhoben. Die Therapie der Wahl war damals die Resektion mit nachfolgender adjuvanter Chemotherapie ± Radiotherapie.

Die stille Revolution

1983 gelang der Durchbruch: In Großbritannien entwickelten Peter Isaacson und Dennis Wright das faszinierende MALT-Konzept [5], welches das mukosaassoziierte lymphatische Gewebe (mucosa associated lymphoid tissue) als morphologische und funktionelle Einheit beschreibt und die Pathogenese der Lymphomentstehung extranodal in der Mukosa des Magens erklärte. Im selben Jahr entdeckte Robin Warren [6] in Perth, Australien, den *Helicobacter pylori*, der sich wenige Jahre später [7] als jenes exogene Antigen erweisen sollte, das zur Bildung von Lymphfollikeln in der Magenschleimhaut Anlaß gab und das sich darüber hinaus bald als wesentlicher ätiologischer Faktor für die Entstehung der klassischen MALT-Lymphome entpuppte [8]. Die Entwicklung eines Konzeptes und die Entdeckung des Urhebers eines malignen Tumors – ein seltener Idealfall in der Geschichte der Medizin!

In den folgenden Jahren konnte das histologische Konzept gerade der Magenlymphome vereinfacht werden, die histologischen Subtypen reduzierten sich im wesentlichen auf das klassische MALT-Lymphom, welches aus zentrozytenähnlichen B-Lymphozyten der Marginalzone des mukosalen Lymphfollikels entsteht, lymphoepitheliale Läsionen erzeugt – sog. „Isaacson lesions“ – und einen indolenten, klinisch nur langsam progredienten Verlauf nimmt. Es ist in mehr als 90 % *H. pylori*-assoziiert. Frühe, auf die Mukosa und Submukosa beschränkte Stadien dieses Typs wurden früher als „Pseudolymphome“ bezeichnet. Demgegenüber steht das großzellige, aggressive, sogenannte „diffuse large B-cell lymphoma“ (DLBCL), welches in etwa 30 % der Fälle aus einem MALT-Lymphom, zum anderen Teil auch *de novo* entstehen kann. Seine Assoziation mit dem *H. pylori* ist weniger eng [9].

Das MALT-Konzept erleichtert auch das Verständnis einer spezifischen Strategie der Dissemination von gastrointestinalen Lymphomen, nämlich jener von Mukosa zu Mukosa (z. B. Magen zum Dünndarm oder/und Rektum) oder auch in das MALT-System anderer Organe (z. B.

Lunge, Parotis, Tonsille etc.). Diese Strategie, die auch als „homing phenomenon“ bezeichnet wird, beruht auf einer Interaktion von „intercellular adhesion molecules“ ($\alpha 4\beta 7$) an der Oberfläche von gastrointestinalen Lymphomzellen mit „mucosa addressin cellular adhesion molecules“ (MadCam-) Rezeptoren an den postkapillären Venolen der Schleimhaut, welche die $\alpha 4\beta 7$ -positiven Lymphozyten aus der Zirkulation holen. Dieser Mechanismus erklärt zum einen den „Tumorcharakter“, also das „fokale“ Wachstum von gastrointestinalen Lymphomen über lange Zeit, und zum anderen die Dissemination an andere mukosanahe Lokalisationen.

Sensationelle Therapieerfolge

1993 erschienen die ersten Berichte über komplette Remissionen von klassischen MALT-Lymphomen des Magens nach einwöchiger *H. pylori*-Eradikationstherapie (mit PPI + 2 Antibiotika, sog. Tripletherapie) [8]. Bis heute wurden über 500 Fälle mit „First line-Eradikationstherapie“ publiziert, komplette Remissionen werden im Durchschnitt zu 75–80 % innerhalb eines Jahres nach erfolgreicher Eradikation des Bakteriums erzielt [10]. Günstige Faktoren für eine komplette Remission sind eine geringe Eindringtiefe [11, 12] und das Fehlen einer Translokation vom Typ t(11;18). Dieses Fusionsprodukt von zwei spezifischen MALT-Lymphom-Genen am Chromosom 11 und 18 wurde von deutschen Molekularbiologen entdeckt [13], es verhindert die Apoptose von Lymphomzellen und begünstigt ihre Proliferation. Hat diese Fusion stattgefunden, ist offensichtlich ein „point of no return“ überschritten, so daß die Eradikation des Bakteriums die Proliferation nicht mehr stoppen kann. Liu et al. [14] berichteten 2001 erstmals, daß 9 von 12 Patienten, die keine komplette Remission des Lymphomes nach antibiotischer Eradikation des *H. pylori* erzielten, eine Translokation vom Typ t(11;18, q21;q21) aufwiesen. Fischbach et al. [15] fanden bei 17 Fällen mit positiver t(11;18)-Translokation und erfolgreicher *H. pylori*-Eradikation eine sogenannte „minimale Resterkrankung“ ohne Progressionszeichen über einen Beobachtungszeitraum von ca. 4 Jahren. Sie empfahlen daher jedenfalls eine „first line“-Eradikationstherapie und eine watch-and-wait-Strategie bei t(11;18)-positiven Fällen mit „minimal residual disease“.

Die Zeit der Reife

Mit der Jahrtausendwende hat die Zeit der Reife in therapeutischer Hinsicht begonnen: Haben in frühen Jahren der Tumorcharakter des Lymphoms, die Unsicherheit der bioptischen Differenzierung zwischen Lymphom und Karzinom und auch eine viel schwächere onkologische Infrastruktur der Resektion des Lymphoms den Vorrang gegeben, so sind heute konservative, sogenannte magenerhaltende, „nicht-invasive“ Therapiemodalitäten vorzuziehen (Abb. 2). Die chirurgische Therapie bleibt Komplikationen jeder Art vorbehalten, welche in Form der Perforation, der Blutung oder auch der Stenose vorkommen können, sie ist jedoch nicht mehr Therapie der ersten Wahl. Hauptgrund dafür sind die perioperative Mortalität, die auch in Zentren 2–3 % betrifft und die Postgastrektomie-Symptomatik, welche eine oft lebenslange Einschränkung der Lebensqualität mit sich bringt.

Für aggressive Lymphome vom DLBCL-Typ steht die Chemotherapie unter PPI-Schutz im Vordergrund, deren Wirkung noch durch den Einsatz von Rituximab, einem

monoklonalen Antikörper gegen CD20-Zellen verbessert werden kann [16]. In Erprobung sind noch Therapie-Schemata für jene etwa 25 % der MALT-Lymphome, die nach Eradikationstherapie keine komplette Remission erreichen. Hier stehen Nukleosid-Analoga i. v. (Cladribine) [17], aber auch mit der Radiotherapie nicht-invasive Therapieoptionen mit bereits sehr ermutigenden Ergebnissen zur Verfügung [18].

Zusammenfassend können wir auf erfreuliche Fortschritte in der Ursachenforschung, Diagnostik und Therapie der primären Magenlymphome verweisen, die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate konnte von 55 auf etwa 80 % und mehr verbessert werden [19, 20]. Der Lymphompatient bleibt allerdings ein Risikopatient für Rezidive an anderen Stellen im „MALT-System“, für metachrone Malignome vor allem im Magen und bedarf einer lebenslangen Nachsorge.

Literatur:

1. Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U et al. Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterol* 1991; 101: 1159–70.
2. Radaszkiewicz Th, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterol* 1992; 102: 1628–38.

3. Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153: 218–21.
4. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res* 1971; 31: 1860–1.
5. Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52: 1410–6.
6. Warren RJ, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; II: 273.
7. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immunresponse to *Campylobacter pylori*? *J Clin Pathol* 1989; 42: 1269–71.
8. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575–7.
9. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
10. Morgner A, Thiede Ch, Bayerdörffer E, Alpen B, Wündisch T, Neubauer A, Stolte M. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *H. pylori* eradication. *Current Gastroenterol Reports* 2001; 3: 516–22.
11. Ruskoné-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, DeJong D, on behalf of the European gastrointestinal Lymphoma Study Group. Paris staging system. *Gut* 2003; 52: 912–3.
12. Ruskoné-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter P. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001; 48: 297–303.
13. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in

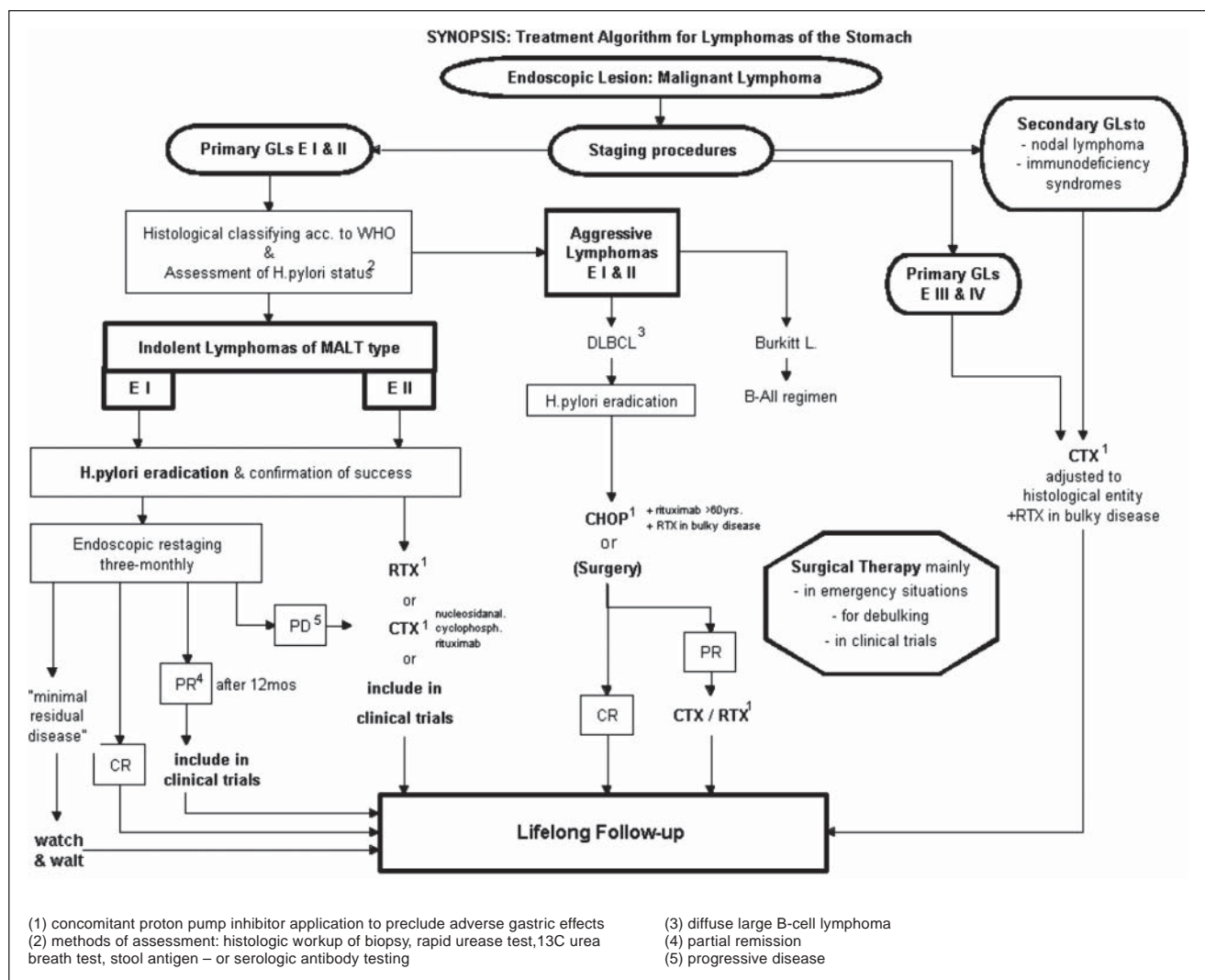


Abbildung 2: Aktueller Algorithmus der Behandlung von malignen Magenlymphomen (© Springer-Verlag Heidelberg, Nachdruck mit Genehmigung aus: Dragosics B. *Lymphoma of the stomach*. In: Scheppach W, Bresalier RS, Tytgat GNJ (eds.). *Gastrointestinal and liver tumors*. Springer Verlag Berlin-Heidelberg, 2004; 59–69).

- the t (11;18) (q21,q21) associated with MALT lymphomas. *Blood* 1999; 93: 3601–9.
14. Liu H, Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne-Solve A, et al. Resistance of t (11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001; 357: 39–40.
 15. Fischbach W, Goebeler-Kolve M-E, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long-term outcome of patients with gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Gut*; in press.
 16. Raderer M, Valencak J, Österreicher C, et al. Chemotherapy for the treatment of patients with primary high grade gastric B-cell lymphoma of modified Ann Arbor Stages IE and IIE. *Cancer* 2000; 88: 1979–85.
 17. Jäger G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell MALT lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3872–7.
 18. Schlechter NR, Partlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1916–21.
 19. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary Gastric B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. *Gastroenterol* 2000; 119: 1191–202.
 20. Koch P, Valle del F, Berdel WE, et al. Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: II. Combined Surgical and Conservative or Conservative Management Only in Localized Gastric Lymphoma-Results of the Prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3874–83.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Brigitte Antonie Dragosics

Geboren 1947 in Wien. Medizinstudium an der Universität Wien, 1971 Promotion zum Doktor der gesamten Heilkunde. Danach Tätigkeit am Institut für Pathologische Anatomie der Universität Erlangen. Von 1973 bis 1984 Ausbildung an der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien (Vorstand. Prof. Dr. E. Deutsch) bei Prof. F. Wewalka und Prof. F. X. Pesendorfer. Zahlreiche klinisch pathologische Arbeiten zum Thema HbsAntigen-Carrier gemeinsam mit Prof. P. Ferenci und Prof. H. Denk. Ab 1977 Forschungsschwerpunkt Primäre gastrointestinale Lymphome (Zusammenarbeit mit Prof. Th. Radaszkiewicz). Seit 1984 am Gesundheitszentrum Wien-Mitte der Wiener Gebietskrankenkasse tätig, seit 1986 als ärztliche Leiterin. 1988 Habilitation für das Fach Gastroenterologie und Hepatologie, 1997 Verleihung der außerordentlichen Universitätsprofessur.

Mitglied und Vorstandsmitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Organisation von Fachkongressen.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Virushepatitis, klinische Studien über die Wirksamkeit der H.p.-Eradikation, primäre gastrointestinale Lymphome. Zahlreiche Publikationen in diesen Bereichen in internationalen Journals.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)