Gastrointestinale Lymphome – Kontroversen

Gesprächsleiter: M. Zeitz, S. Daum, Berlin

Teilnehmer: J. Karner, Wien
H.K. Müller-Hermelink,
C. Rübe, Homburg/Saar

P. Koch, Münster
M. Wilhelm, Würzburg

Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten sowie Ergebnisse multizentrischer Studien haben unser Wissen um gastrointestinale Lymphome in den letzten Jahren massiv erweitert. Mit diesem interdisziplinären Gespräch sollen einige Fragen, die teilweise auch kontrovers diskutiert werden, beleuchtet werden.

1. Frage: Was bedeutet eine Knochenmarkinfiltration bei frühen Stadien eines Magenlymphoms (MALTOM)?

Karner: Sie bedeutet primär Kontrolle des Ergebnisses. Bei Nachweis einer signifikanten Infiltration durch Knochenmarkbiopsie erfolgt die neuerliche histologische Überprüfung, da ein positives Ergebnis zum Übergang in ein höheres Stadium IV mit entsprechender therapeutischer Konsequenz führt.

Koch: Eine Beteiligung des Knochenmarks ist sehr selten (etwa 10% in unserem Patientengut). Bei niedrigmalignen Lymphomen besteht per Definition keine kurative Therapieoption. In der Kombination isolierter Befall des Magens und Knochenmarkbeteiligung < 10% würde ich bei Patienten < 70 Jahre aufgrund kasuistischer Beobachtungen dennoch zu einer Bestrahlung des Magens raten. Bei hochmalignen Lymphomen besteht die Chance der Heilung durch eine Chemotherapie.

Müller-Hermelink: Eine Knochenmarkinfiltration bei frühen Stadien eines extranodalen Marginalzonen-B-Zelllymphoms vom Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT)-Typ des Magens ist selten. In jedem Fall sollte eine differentialdiagnostische Abklärung der Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)-Entitäten mit häufigerem Knochenmarkbefall und fakultativer Infiltration im Magen (chronische lymphatische

Leukämie vom B-Typ, Mantelzelllymphom) mit genauer immunhistochemischer Typisierung erfolgen. Bei gesichertem MALT-Lymphom kommt dann besonders die Variante mit Translokation t(11;18) in Betracht, die häufiger primär in ausgedehnten Stadien angetroffen wird (s. auch 4. Frage). Im Prinzip bedeutet die Knochenmarkinfiltration ein generalisiertes Krankheitsstadium (Stadium IV). Trotzdem scheinen nach retrospektiven Analysen die hohen Stadien extranodaler MALT-Lymphome des Magens eine signifikant bessere Prognose als nodale Primärerkrankungen zu haben.

Wilhelm: Das Vorgehen bei nachgewiesener Knochenmarkinfiltration hängt von der zum Nachweis verwendeten Methode ab: Handelt es sich um einen Befall, der lediglich mittels molekularbiologischer Methoden wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) festgestellt wurde, sollte dies nicht zu einer prinzipiellen Änderung der therapeutischen Strategie führen (also auch durchaus eine *Helicobacter (H.)-pylori*-Eradikation im Stadium I). Die Wertigkeit eines solchen Befundes ist völlig unklar und zeigt gerade bei MALT-Lymphom nicht unbedingt ein höheres Stadium an. Obwohl das MALT-Lymphom sehr lange lokalisiert bleibt, ist zu erwarten, dass einzelne Tumorzellen – wie die benignen lymphatischen Zellen des MALT – die Fähigkeit zur Zirkulation haben. Da aber die niedrigmalignen MALT-Zellen vor allem in den frühen Stadien der Erkrankung noch von einer «Stimulation» z.B. über die *H.-pylori*-Infektion abhängig sind, ist davon auszugehen, dass auch zirkulierende Tumorzellen nach *H.-pylori*-Eradikation ihre Fähigkeit zur Proliferation verlieren.

Bei Nachweis einer signifikanten Infiltration durch Knochenmarkbiopsie sollte zunächst die primäre Histologie überprüft werden, da dieser Befund in den frühen Stadien dieser Entität im Vergleich zu nodalen Lymphomen wesentlich seltener ist [1]. Bestätigt sich aber die Diagnose, führt der Knochenmarkbefall zum Übergang in ein höheres Stadium IV mit entspre-

chenden therapeutischen Konsequenzen: systemische Chemotherapie bzw. «watch and wait» bei niedrigmalignen MALT-Lymphomen oder systemische Chemotherapie bei den hochmalignen Fällen.

2. Frage: Gibt es endoskopische Therapieoptionen bei frühen Stadien eines MALT-Lymphoms? Was gilt als gesichert, was ist experimentell?

Karner: Aufgrund des multilokulären bzw. diskontinuierlichen Befallsmusters spielt die endoskopische Therapie keine Rolle, ist aber in der Diagnostik und im Staging (Stufenbiopsie, Mapping, endoskopischer Ultraschall, EUS) unbedingt erforderlich.

Koch: Valide Daten gibt es meines Wissens nicht. Aufgrund des nie auszuschließenden multiplen mikrofokalen Befalls sehe ich hier keine Therapieoption.

Müller-Hermelink: Endoskopische Resektionen eines MALT-Lymphoms des Magens oder des Dickdarms mit Mukosektomie stellen gelegentliche, allerdings nicht systematisch und prospektiv untersuchte diagnostische und therapeutische Verfahren bei endoskopischem Tumorbefund dar. In der Regel kann eine komplette Resektion nicht dokumentiert werden und muss durch endoskopische Nachuntersuchungen verifiziert werden. Bei MALT-Lymphomen des Magens würde in Abhängigkeit von dem Ergebnis der Staging-Untersuchungen eine *H.-pylori*-Eradikationsbehandlung nach den Vorschlägen der Arbeitsgruppe Gastrointestinale Lymphome des Kompetenznetzwerks Maligne Lymphome erfolgen. Diese würde bei nicht mehr nachweisbarer oder minimaler Resterkrankung von einer Watch-and-wait-Strategie gefolgt sein. Bei Nachweis einer stabilen minimalen Resterkrankung sind experimentelle Studienarme mit einer Anti-CD20-Therapie unter Studienbedingungen möglich. Eine genaue Staging-Untersuchung anderer intestinaler Primärlokalisationen, insbesondere des Magens, ist bei primären MALT-Lymphomen des Dickdarms zu empfehlen, da intestinale MALT-Lymphome häufiger als Zweiterkrankung in Erscheinung treten. Eine alleinige endoskopische Resektion ist also nur unter streng kontrollierten Voraussetzungen weiterer diagnostischer und gegebenenfalls therapeutischer Schritte als Therapieoption anzusehen.

Wilhelm: Eine endoskopische Tumorsektion analog dem Vorgehen bei sehr frühen Stadien des Ösophagus-/Magenkarzinoms spielt bei der Therapie des Magenlymphoms aufgrund der Möglichkeit eines multilokulären bzw. diskontinuierlichen Befalls und der Beteiligung makroskopisch unauffälliger Areale keine Rolle.

Für die Staging-Maßnahmen bei Vorliegen eines MALT-Lymphoms sind die Ösophagogastroduodenoskopie und die Ileokoloskopie allerdings obligate Untersuchungen. Dabei sind

Stufenbiopsien von allen Darmabschnitten (auch aus makroskopisch unauffälligen Arealen) zu fordern. In allen Stadien eines MALT-Lymphoms sollte auch ein endoskopisches «Mapping» des Magens erfolgen, da in einem relativ hohen Prozentsatz der Befall multifokal ist und hoch- und niedrigmaligne Anteile gleichzeitig vorkommen können. Zusätzlich gehört heute der EUS zum Standard, da dies die momentan beste Methode ist, die Tiefenausdehnung und den perigastralen Lymphknotenbefall und damit die Stadien EI1/2 und EII1 zu unterscheiden. Die Aussagekraft übersteigt dabei die von Computertomographie und Kernspintomographie. Allerdings hat auch der EUS eine Fehlerquote, die bei etwa 20–25% liegt. Die Tiefenausdehnung des Lymphoms kann mit dem EUS sehr gut beurteilt werden, die Wertigkeit vergrößerter Lymphknoten (befallen versus reaktiv) ist aber schwierig einzuschätzen und führt daher häufig zu der Festlegung eines höheren Stadiums im Vergleich zum nachfolgend gewonnenen chirurgischen Resektat [2]. Der Einsatz der Minisondenendosonographie befindet sich noch im experimentellen Stadium.

3. Frage: Ist eine *H.-pylori*-Eradikation bei jungen Menschen ohne klinisch sicher korrelierende Symptome bei Gastritis aufgrund der heutigen Datenlage insbesondere unter Berücksichtigung der Krebsprävention zu empfehlen?

Karner: Eine generelle Eradikation ist aufgrund der hohen Anzahl der *H.-pylori*-infizierten Patienten nicht sinnvoll und auch nicht ökonomisch. Ausnahmen sind symptomatische Patienten und Patienten mit erhöhtem Risiko.

Koch: Bei fehlender klinischer Indikation ist die Datenlage unter dem Gesichtspunkt der Prävention nicht ausreichend.

Müller-Hermelink: Die Eradikationsbehandlung ist bei eindeutigem Nachweis von *H. pylori* und den pathologischen Befunden einer Gastritis im Sinne einer Prävention der atrophischen Gastritis mit klinisch korrelierenden Symptomen und als potenzielle Krebsprävention zu empfehlen. Bei der bekannten recht geringen Rezidivrate der *H.-pylori*-Entzündung und Reinfektion stellt dies eine adäquate Therapie dar. Die Beziehung zu der dann häufigeren Refluxerkrankung und pathologischen Veränderungen im Bereich des ösophagokardialen Übergangs sind noch nicht hinreichend gesichert und müssten andere präventive Maßnahmen veranlassen.

Wilhelm: Die Inzidenz eines *H.-pylori*-Befalls steigt mit dem Alter an. Statistisch ist diese Infektion mit dem Vorkommen eines Magenkarzinoms und MALT-Lymphoms assoziiert. Allerdings übersteigt die Anzahl der *H.-pylori*-positiven Patienten bei weitem die der Karzinom- bzw. MALT-Lymphome, sodass allein daraus schon der Schluss resultiert, dass weitere, bisher unbekannte Faktoren an der Malignomentstehung

beteiligt sein müssen. Studien, die zeigen, dass sich durch eine *H.-pylori*-Eradikation die Entstehung eines Magenmalignoms verhindern oder die Inzidenz reduzieren lässt, fehlen. Daher ist die Eradikation nicht bei allen Patienten mit *H.-pylori*-Nachweis indiziert und auch ökonomisch nicht vertretbar. Eine Ausnahme kann bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z.B. Magenkarzinome in der Familienanamnese) gemacht werden.

4. Frage: Wie sehen Sie die Wertigkeit der Molekularbiologie (monoklonale Immunglobulin-Genumlagerungen) bei behandelten Patienten ohne sicheren Nachweis von histologischen Infiltraten eines vordiagnostizierten Magenlymphoms (MALTOM)?

Karner: Mit positiven PCR-Ergebnissen umzugehen, müssen wir erst lernen, da auch in Remission befindliche Patienten in einem hohen Prozentsatz positiv sind. Die Patienten sollten daher in Studien engmaschigen Kontrollen unterzogen werden.

Koch: Die Daten der Arbeitsgruppe um Neubauer lassen eine Beurteilung noch nicht zu, sodass sich zur Zeit keine therapeutischen Konsequenzen ergeben. Diese Patienten erfordern jedoch eine langjährige Nachsorge.

Müller-Hermelink: Molekularbiologische Analysen bei MALT-Lymphomen des Magens bestehen einerseits in der Definition des Immunglobulinrezeptor-Rearrangements, gegebenenfalls unter Studienbedingungen mit Sequenzierung und Feststellung der Patienten spezifischen Mutations- und Rearrangierungsspektren sowie, wahrscheinlich wesentlicher, in der Definition des Vorhandenseins oder Fehlens einer Translokation t(11;18). Die Bedeutung des molekularbiologischen Nachweises einer minimalen Resterkrankung, die durch Folgebiopsien festgestellt wurde, ist bislang nicht abzuschätzen, jedoch sollten alle Patienten, in denen eine molekulare Resterkrankung definiert wurde, weiter biotisch kontrolliert werden. Dabei ist das Ausmaß der Resterkrankung durchaus unterschiedlich. Wir beobachten seit einigen Jahren Resterkrankungen nach Eradikation, die aus pathologischen B-Zell-infiltraten der Magenmukosa bestehen und über mehrere Jahre völlig stabil sind, ohne dass eine Progression oder Zunahme auftreten würde. Es ist also durchaus möglich, dass mit der therapeutischen Elimination des wesentlichen Tumorpromotors (*H.-pylori*-Infektion) keine weitere klonale Amplifikation mehr stattfindet und ein persistierender Klon resultiert, der nicht die Qualität eines malignen Lymphoms besitzt. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung der Translokation t(11;18) durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder reverse Transkriptase-PCR bedeutsam. MALT-Lymphome mit Translokation t(11;18) zeigen keine Tendenz des Fortschreitens zu hochmalignen Lymphomen und unterscheiden sich von den translokationsnegativen MALT-Lymphomen, die

durch erhöhte genetische Instabilität charakterisiert sind, signifikant [3]. Translokationspositive Lymphome zeigen seltener eine Antwort auf *H.-pylori*-Eradikation und damit häufiger klonale Resterkrankungen. Sie sind zahlreicher in höheren Primärstadien oder schon disseminierten Stadien zu beobachten und können häufiger extragastrale Rezidive besonders in anderen Primärlokalisationen des Gastrointestinaltrakts und der Lunge zeigen. Translokationspositive Lymphome zeigen ein anderes Organverteilungsmuster als translokationsnegative MALT-Lymphome mit besonderer Bevorzugung von Magen, Lunge und Orbita. Wegen der Unterschiede in Primärlokalisation, Verlauf und Therapieansprechen ist die Feststellung der Translokation t(11;18), die bei rund 50% der niedrigmalignen MALT-Lymphome des Magens gefunden wird, in der Primärdiagnostik bedeutsam.

Rübe: Der Nachweis von molekularbiologischen Veränderungen, wie z.B. monoklonale Immunglobulin-G-Umlagerung ohne histologisches Korrelat hat aufgrund bisher fehlender größerer Verlaufsserien keine sichere therapeutische Konsequenz. Allenfalls könnte das Intervall der Kontrolluntersuchungen einschließlich histopathologischer Untersuchungen verkürzt werden. Zur zukünftigen besseren Interpretation der molekularbiologischen Befunde ist anzustreben, die entsprechenden Untersuchungen an größeren klinischen Patientenkollektiven in prospektiven Studien, z.B. mit randomisierter Gabe von Anti-CD20-Antikörper durchzuführen.

Wilhelm: Mit speziellen Gensonden gelingt der PCR-Nachweis residueller monoklonaler Zellen bei etwa 50% der Patienten, die sich nach erfolgreicher Eradikation makroskopisch und histologisch in einer kompletten Remission befinden [4]. Ob es sich bei diesen Zellen um potenzielle Tumorzellen handelt, von denen ein Rezidiv ausgehen kann, ist derzeit nicht ausreichend geklärt und wird in prospektiven Studien untersucht. Allerdings waren Patienten, die lokal rezidivierten, in allen Fällen vorher anhaltend PCR-positiv. Gerade dies zeigt, dass der Langzeiterfolg einer alleinigen *H.-pylori*-Eradikation zur Therapie eines MALT-Lymphoms völlig unklar ist und nicht außerhalb einer klinischen Studie durchgeführt werden sollte.

5. Frage: Welche Überwachungsstrategien von Patienten mit einheimischer Sprue/Spruesyndrom werden empfohlen?

Karner: Betrifft den Gastroenterologen – hat für den Chirurgen keine Relevanz.

Müller-Hermelink: Zu der Primärdiagnostik und Verlaufsdiagnostik gehört heute eine immunologische Typisierung der intraepithelialen Lymphozytenpopulationen des Materials aus Dünndarmbiopsien. Außerdem ist besonders bei komplizier-

ter Sprue oder Glutenresistenz eine molekularbiologische Untersuchung des T-Zellrezeptor-Rearrangements zu empfehlen. Mit diesen Maßnahmen können verhältnismäßig sicher refraktäre, komplizierte Spruefälle entdeckt werden, die später in bis zu 50% in ein intestinales T-Zelllymphom übergehen. Wichtige phänotypische Merkmale für diese präneoplastische spruetypische Infiltration des Dünndarms ist der Antigenverlust von CD8 oder CD5 oder das vermehrte Auftreten von CD56 auf intestinalen, intraepithelialen Lymphozyten. Auf diese Weise lassen sich Risikopatienten für die Entwicklung eines intestinalen T-Zelllymphoms definieren. Ob es jedoch gelingt, das Auftreten eines manifesten Lymphoms therapeutisch zu beeinflussen, ist unsicher.

Wilhelm: Patienten mit einheimischer Sprue haben ein 40fach erhöhtes Risiko, an einem T-Zelllymphom («enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma») zu erkranken. Als einzig wirksame Prophylaxe scheint derzeit eine konsequente Diät zu sein, um die kontinuierliche Immunstimulation zu unterbrechen. In jedem Fall ist eine kontinuierliche endoskopische Kontrolle erforderlich. Bei Patienten, die eine strenge Diät einhalten, wodurch ein Rückgang der Zottenatrophie und des lymphozytären Infiltrats zu beobachten ist, erscheint eine jährliche Gastroduodenoskopie mit Dünndarmbiopsien als ausreichend. Obwohl bei diesen Patienten das Risiko, ein Lymphom auszubilden, nicht mehr oder nur gering erhöht ist, würde ich nicht auf diese Kontrollen verzichten, vor allem auch, um Diätfehler rechtzeitig zu erkennen. Bei den anderen Patienten muss die Kontrolle mindesten halbjährlich erfolgen, wobei zusätzlich gezielte Laborkontrollen wie z.B. die Bestimmung von fettlöslichen Vitaminen (vor allem Vitamin D, Gerinnungsparameter) und Serumeisen/Ferritin durchgeführt werden sollten.

6. Frage: Welche therapeutische Empfehlung geben Sie bei «bulky disease», bei MALT-Lymphom des Magens (niedrigmaligne), diffusem großzelligem B-Zelllymphom des Dünndarms und intestinalem T-Zelllymphom?

Karner: An meiner Abteilung finden gemeinsame Beratungen über MALT-Lymphompatienten mit Frau Prof. Dr. Dragosics (Gastroenterologie – Arbeitsgruppenleiterin MALT-Lymphom), Prof. Dr. Chott (Pathologie AKH Wien) und Prof. Dr. Raderer (Onkologie AKH Wien) statt, und im Konsens wird das therapeutische Vorgehen beschlossen. Grundsätzlich sollte die Therapie nach dem Stadium der Erkrankung erfolgen. Das Einbringen in Studien ist dabei für elektive Stadien sehr wichtig. Aufgrund ausgesprochen häufiger Komplikationen beim intestinalen B-Zelllymphom wird diese Tumorentität oftmals intraoperativ gestellt. Daher erfolgt die operative Behandlung je nach vorliegender Komplikationsart, Zustand des Patienten usw. meist nach den Kriterien der septischen oder/und palliativen Chirurgie.

Koch: Aufgrund der Münsteraner Daten bedarf es neben der üblichen Bestrahlung in frühen Stadien keiner zusätzlichen Therapiemaßnahme. Dünndarmlymphome werden überwiegend operativ diagnostiziert und in der Regel weitgehend reseziert. Sollte postoperativ noch ein «bulk» bestehen, würde ich in Analogie zu nodalen Lymphomen neben der Chemotherapie eine zusätzliche Bestrahlung empfehlen. Allerdings ist insbesondere bei T-Zelllymphomen die Datenlage sehr unsicher.

Müller-Hermelink: Das therapeutische Vorgehen bei den genannten Tumorerkrankungen wird heute nach den für jedes dieser Tumoren vorliegende Protokoll der multizentrischen klinischen Studien geregelt. Individuelle und unabhängige therapeutische Versuche sollten möglichst vermieden werden, um die Aussagekraft der klinischen Studien zu verbessern.

Rübe: Bei «bulky disease» eines MALT-Lymphoms des Magens im Stadium I und II erscheint ein konservativer Ansatz unter Einsatz der primären Strahlentherapie gerechtfertigt, sofern die notwendigen Zielvolumina die Durchführung der Strahlentherapie erlauben (s. auch Frage 7). Die anzustrebende lokale Dosis liegt zwischen 40 und 46 Gy. Sollte die primäre Strahlentherapie nicht durchführbar sein, können alternativ eine Induktionstherapie, z.B. mit 6 Zyklen MCP (Methotrexat, Cyclophosphamid und Prednisolon), oder die primäre Gastrektomie in Erwägung gezogen werden. Das diffuse großzellige B-Zelllymphom des Dünndarms ist so durch eine Chemotherapie von 6 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) 14-tägig zu behandeln. Als zusätzliche lokale Therapieoption stehen die Involved-field-Radiotherapie mit 40 Gy sowie die operative Resektion des befallenen Dünndarmabschnitts zur Auswahl. Prinzipiell ist der operativen Versorgung Vorrang einzuräumen, da die strahlentherapeutische Zielvolumendefinition im Bereich des Dünndarms problematisch ist.

Wilhelm: Während «bulky disease» bei den nodalen NHL ein ungünstiger prognostischer Parameter darstellt, wird dies bei den MALT-Lymphomen nicht einheitlich beurteilt [5]. Auch bei einer «bulky disease» bei niedrigmalignem MALT-Lymphom des Magens sollte daher die Therapie grundsätzlich nach dem Stadium der Erkrankung erfolgen. Da das endoskopische Bild (Ulzeration, Tumor usw.) wahrscheinlich keinen Einfluss auf das Ansprechen auf eine *H. pylori*-Eradikation hat [6], könnte auch in dieser Situation in den frühen Stadien EI1 und EI2 eine alleinige *H. pylori*-Eradikation unter entsprechend engmaschiger endoskopischer Kontrolle (einschließlich EUS!) erfolgen. Meist wird allerdings ein höheres Stadium EII vorliegen, das einer zusätzlichen Bestrahlung nach *H. pylori*-Eradikation bedarf. Eine systemische Chemotherapie ist allein aufgrund des Nachweises einer «bulky disease» bei niedrigmalignen MALT-Lymphomen nicht gerechtfertigt.

Diffuse großzellige B-NHL des Dünndarms, vor allem wenn es sich um primäre intestinale B-Zelllymphome handelt, sollten grundsätzlich innerhalb klinischer Studien behandelt werden, da für diese Entitäten keine Standardtherapien existieren. Insbesondere die Rolle einer Operation, die oft aufgrund von Komplikationen oder zur Diagnosesicherung durchgeführt wird, ist derzeit noch unklar. Außerhalb von Studien sollte sich die Therapiestrategie nach der nodaler hochmaligner NHL richten [7]. Als Standardtherapie gelten 8 Zyklen CHOP-Polychemotherapie; möglicherweise sind 4 Zyklen mit Involved-field-Bestrahlung gleichwertig.

Bei intestinalem T-NHL handelt es sich um eine Entität mit ausgesprochen schlechter Prognose. Viele Patienten versterben an Komplikationen wie Perforation oder an einem Rezidiv bzw. disseminierten Tumor. Durch die hohe Komplikationsrate wird die Diagnose meist erst intraoperativ gestellt. Ob diese Operation ein wesentlicher Bestandteil der Therapiestrategie dieser NHL darstellt, ist zur Zeit unklar. Aufgrund ihres seltenen Auftretens gibt es für Patienten mit intestinalen T-NHL keine Standardempfehlungen, sodass meist eine empirisch Behandlung erfolgt. Die Erfahrungen zeigen aber mit 2-Jahres-Überlebensraten von < 30% deutlich schlechtere Ergebnisse mit der CHOP-Chemotherapie im Vergleich zu anderen hochmalignen NHL [7]. Diese Patienten sollten unbedingt in eine laufende Therapiestudie eingebracht werden, wie sie zur Zeit von der Deutschen Studiengruppe für gastrointestinale Lymphome initiiert wird. In Würzburg haben wir letztes Jahr eine Pilotstudie begonnen, bei der die Wertigkeit einer primären Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei T-NHL überprüft wird.

7. Frage: Worin sehen Sie klare chirurgische Indikationen – außer in Notfallsituationen – für die Therapie bei Magen- und Dünndarmlymphomen (genauerer chirurgisches Vorgehen wie Resektionsausmaß oder Lymphknotendissektion)?

Karner: Die primäre Elektivoperation beim lokalen MALT-Lymphom ist nicht mehr gerechtfertigt. Außer in Notfallsituationen gibt es keine klare Indikation für eine Operation. Resektionsausmaß und Lymphknotendissektion sind intraoperativ mit den Pathologen zu besprechen, da ein präoperatives Staging häufig nicht den Tatsachen entspricht – im Zweifel ist immer eine onkologiegerechte Resektion sowohl beim Magen- als auch beim Dünndarmlymphom durchzuführen. Die chirurgischen Indikationen sind: a) Notfallsituation (charakterisiert durch die Beherrschung der meist septischen Problematik), b) elektive Operation mit der Intention einer R0-Resektion nach vorangegangener Therapiemaßnahmen, die ohne Erfolg geblieben sind, c) palliative Maßnahmen jeder Art.

Koch: Bei Magenlymphomen gibt es außer in Notfallsituationen keine Indikation zur Operation. Wird bei unklaren Tumo-

ren des Dünndarms intraoperativ im Schnellschnitt die Diagnose eines Lymphoms gestellt, sollte, soweit möglich, organ-schonend reseziert und ein repräsentatives Lymphknoten-Sampling durchgeführt werden. Die Entnahmestellen sind mit Titan-Clips zu markieren. Eine generelle Lymphknotendissektion ist nicht erforderlich.

Müller-Hermelink: Während bei Magenlymphomen in der Regel durch prätherapeutische Endoskopie und pathologische Diagnostik Art und Differenzierung des Lymphoms bekannt sind und sie damit einer stadiengerechten, nichtchirurgischen, onkologischen Therapie zugeführt werden können, ist bei Dünndarmlymphomen häufig die Tumorart und Differenzierung zum Zeitpunkt des in der Regel unter Notfallbedingungen operierten Patienten unbekannt. In diesen Fällen wird die Diagnose eines malignen Lymphoms an Präparaten, die unter Karzinomverdacht reseziert wurden, gestellt. Eine elektive, chirurgische Therapie von malignen Lymphomen des Dünndarms existiert in Studienprotokollen nicht. Nachdem die bisherigen Studien weltweit eine zumindest annähernd bestehende Äquivalenz der Chemotherapie zu dem chirurgischen Verfahren der Gastrektomie auch bei niedrigmalignem extranodalem Marginalzonen-B-Zelllymphom vom MALT-Typ des Magens gezeigt haben, ist in diesen Fällen eine primäre Resektionsbehandlung des MALT-Lymphoms nicht mehr zu empfehlen.

Rübe: Im Bereich des Magens besteht eine klare Indikation zum operativen Vorgehen im Rahmen der Primärtherapie nur dann, wenn eine strahlentherapeutische Behandlung des Magens nicht möglich ist. Dies kann in seltenen Fällen, z.B. bei Lagevarianten des Magens, auftreten, in denen die komplette Erfassung des Magens im Strahlenfeld eine nicht zu vertretende Belastung zu schonender Normalgewebe (vor allem linke Niere) zur Folge haben würde. Beim diffusen intestinalen Lymphom sollte im Falle eines niedrigmalignen NHL in Abhängigkeit vom Stadium entweder eine alleinige abdominale Bestrahlung (abdominales Bad mit 30 Gy, gegebenenfalls 10 Gy Boost, Stadium I) bzw. ab Stadium III eine Kombination mit Chemotherapie durchgeführt werden. Bei klarer Abgrenzbarkeit des Dünndarmbefalls kann die Indikation zur Operation hier großzügiger als beim Magenlymphom gestellt werden, da die funktionellen Einbußen nach Dünndarmteilresektion voraussichtlich geringer sein werden als nach Gastrektomie.

Wilhelm: Die Wertigkeit einer primären Operation bei lokalisierten MALT-Lymphomen des Magens und Darms ist umstritten und wird derzeit in prospektiven Studien untersucht. Außer in Notfallsituationen gibt es keine klare Indikation für eine Operation. Allerdings ist die Operation eine wichtige Option, um einen kurativen Anspruch bei Patienten, die ein lokales Rezidiv im Magen nach vorhergehender Therapie (Bestrahlung bei niedrigmalignen oder Chemotherapie bei

hochmalignen NHL) erleiden, aufrechtzuerhalten. Voraussetzung dafür ist aber, dass *H.-pylori*-Negativität besteht und Staging-Untersuchungen zeigen, dass keine weiteren Manifestationen vorliegen und eine R0-Resektion möglich erscheint. Das operative Vorgehen kann von chirurgischer Seite kompetenter dargestellt werden.

Literatur

- 1 Krol AD, Hermans J, Kramer MH, Kluin PM, Kluin-Nelemans HC, Blok P, Heering KJ, Noordijk EM, van Krieken JH: Gastric lymphomas compared with lymph node lymphomas in a population-based registry differ in stage distribution and dissemination patterns but not in patient survival. *Cancer* 1997;79:390–397.
- 2 Fischbach W: *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal lymphomas. *Schweiz Med Wochenschr* 1996;126:826–829.
- 3 Starostik P, Patzner J, Greiner A, Schwarz S, Kalla J, Ott G, Müller-Hermelink HK: Gastric marginal zone B-cell lymphomas of MALT type develop along 2 distinct pathogenetic pathways. *Blood* 2002;99:3–9.
- 4 Thiede C, Wundisch T, Alpen B, Neubauer B, Morgner A, Schmitz M, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E, Neubauer A: Long-term persistence of monoclonal B cells after cure of *Helicobacter pylori* infection and complete histologic remission in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1600–1609.
- 5 Liang R, Todd D, Chan TK, Chiu E, Lie A, Kwong YL, Choy D, Ho FC: Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. *Hematol Oncol* 1995;13:153–163.
- 6 Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591–1594.
- 7 Daum S, Heise W, Dederke B, Foss HD, Ullrich R, Riecken EO und die Studien-gruppe Intsetinale Non-Hodgkin-Lymphome: Prospektive, nicht-radomisierte Multicenter-Studie «Intestinale Non-Hodgkin-Lymphome». 55. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 2000, Abstract 265.

Teilnehmer

Prof. Dr. J. Karner
Chirurgische Abteilung
Kaiser Franz Josef Spital
Kundratstraße 3
A-1100 Wien (Österreich)
Tel. +43 1 60 191 410-8, Fax –9
E-mail chikar@kfj.magwien.gv.at

Dr. P. Koch
Medizinische Klinik A
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48129 Münster (Deutschland)
Tel. +49 251 83 475-93, Fax. –88
E-mail prfkoch@aol.com

Prof. Dr. H. K. Müller-Hermelink
Institut für Pathologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
D-97080 Würzburg (Deutschland)
Tel. +49 931 201 3-776, Fax –440
E-mail path178@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. C. Rube
Abteilung der Strahlentherapie
Radiologische Universitätsklinik
D-66421 Homburg/Saar (Deutschland)
Tel. +49 6841 16 246-08, Fax –99
E-mail ruebe@uniklinik-saarland.de

Prof. Dr. M. Wilhelm
Medizinische Poliklinik
Universität Würzburg
Klinikstraße 6–8
D-97070 Würzburg (Deutschland)
Tel. +49 931 201 70-42, Fax –68