

Aus der Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie/Immunologie
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Neubauer
des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit
dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Histologische und molekulare Befunde bei
120 Patienten mit MALT-Lymphom des Magens
nach Eradikation von Helicobacter pylori**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Annette Kathrin Günther
aus Köln

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 15.04.2009,
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. Wündisch

1.Koreferent: Prof. Dr. Barth

2.Koreferent: PD Dr. Ellenrieder

Gliederung

1	EINLEITUNG	5
1.1	HELICOBACTER PYLORI	5
1.1.1	Eigenschaften und Virulenzfaktoren	5
1.1.2	Epidemiologie	5
1.1.3	Helicobacter pylori als Karzinogen	6
1.2	MALT-LYMPHOM	7
1.2.1	Bedeutung des Helicobacter pylori für die Entwicklung eines MALT-Lymphoms	7
1.2.2	Stadieneinteilung	9
1.2.3	Translokation $t(11;18)(q21;q21)$	11
1.2.4	B-Zell-Klonalität	13
1.3	FRAGESTELLUNGEN	14
2	PATIENTEN UND METHODEN	17
2.1	STUDIE	17
2.1.1	Einschlusskriterien	17
2.1.2	Eradikationstherapie	18
2.1.3	Nachbeobachtung	19
2.2	HISTOLOGISCHE UND MOLEKULARE UNTERSUCHUNGEN	20
2.2.1	Histologische Kriterien	20
2.2.2	Erstellung der Datenbank	24
2.2.3	Definition der Verlaufsgruppen	25
2.2.4	Molekulare Untersuchungsmethoden	27
2.2.5	Statistische Testverfahren	28
3	ERGEBNISSE	29
3.1	ANSPRECHEN	29
3.1.1	Eradikationserfolg	29
3.1.2	Komplette Remission	29
3.1.3	Zeitspanne bis zum Erreichen der CR	29
3.2	HISTOLOGISCHE BEFUNDE UND THERAPIEANSPRECHEN	30
3.2.1	Lymphatische Aggregate	30
3.2.2	Regressionskriterien (leere bzw. fibrosierte Tunica propria)	30
3.2.3	Monoklonalität im Ausgangsbefund	34
3.2.4	Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ im Ausgangsbefund	34
3.3	VERLAUF	35
3.3.1	Kumulatives Überleben	35
3.3.2	Rezidivfreies Überleben	36
3.3.3	Ereignisfreies Überleben	37
3.3.4	Lost to Follow-up	38
3.3.5	Zeitspanne bis zum Erreichen der CR	39
3.4	HISTOLOGISCHE BEFUNDE UND KLINISCHE CR- VERLÄUFE	40
3.4.1	Überblick über Verläufe und deren Histologie	40
3.4.2	Histologische Resterkrankung	41
3.4.3	Reaktive lymphatische Aggregate im Verlauf	42
3.4.4	Regressionsparameter im Verlauf	43
3.5	MOLEKULARE BEFUNDE UND KLINISCHE VERLÄUFE	45
3.5.1	Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ im Verlauf	45

3.5.2	B-Zell-Klonalität im Verlauf.....	46
3.6	ASSOZIATION ZWISCHEN HISTOLOGISCHEN UND MOLEKULAREN BEFUNDEN.....	48
3.6.1	B-Zell-Klonalität und Lymphozytenaggregate.....	48
3.7	PRÄKANZERÖSE HISTOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN.....	49
3.7.1	Magenkarzinom als Zweittumor.....	49
3.7.2	Intestinale Metaplasie und Atrophie.....	50
4	DISKUSSION.....	52
4.1	ANSPRECHEN.....	52
4.2	VERLAUF.....	54
4.2.1	Rezidive.....	54
4.2.2	Histologische Resterkrankung.....	54
4.3	LYMPHOZYTENAGGREGATE.....	55
4.4	REGRESSIONSPHÄNOMENE DES STROMAS.....	57
4.5	B- ZELL- KLONALITÄT.....	57
4.6	TRANSLOKATION T(11;18)(Q21;Q21).....	60
4.7	PRÄKANZERÖSEN.....	62
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
6	ABSTRACT.....	66
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	68
8	ANHANG.....	74
8.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	74
8.2	LEBENS LAUF.....	75
8.3	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	77
8.4	AKADEMISCHE LEHRER.....	79
8.5	DANKSAGUNG.....	79

1 Einleitung

1.1 *Helicobacter pylori*

1.1.1 Eigenschaften und Virulenzfaktoren

Helicobacter pylori (HP) ist ein gramnegatives, einfach gebogenes oder spiralförmig gewundenes Stäbchenbakterium. Der Zellkörper ist 2,5 bis 5 µm lang und 1 µm breit. Seine außergewöhnliche Motilität wird ihm durch ein unipolares Bündel von 3 bis 7 Flagellen verliehen. Nach der oralen Aufnahme erfolgt eine chemotaktische Orientierung in Richtung der Mucusschicht der Schleimhaut. Hier gelingt es HP aufgrund seiner großen Motilität durch den Mucus bis zur Epithelschicht vorzudringen und sich mit Hilfe von Adhäsinen an Rezeptoren der Epithelzellen zu binden^{1, 2}. Die Produktion des Enzyms Urease ermöglicht HP die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid. Der basische Ammoniak neutralisiert den niedrigen PH der Magensäure und schafft so eine Existenznische für das Bakterium. Einige HP-Stämme sind durch das „zytotoxinassoziierte Pathogenitätsinsel“-Gen (CagPAI) zur Injektion eines zytotoxischen CagA-Proteins in die Wirtszelle befähigt, welches zur Zerstörung des Mucosazellverbandes führt. CagPAI-positive HP-Stämme sind mit einem gehäuften Auftreten von MALT-Lymphomen, Magenulcera und Magenkarzinomen assoziiert.

1.1.2 Epidemiologie

Weltweit sind etwa 50% der Bevölkerung mit HP infiziert, wobei die Prävalenz deutliche regionale Unterschiede aufweist^{3, 4}. Es besteht ein Gefälle von den sogenannten Entwicklungsländern zu Ländern mit hohem sozioökonomischem Standard. Während die Durchseuchungsrate in den Entwicklungsländern bei 90% liegt, sind in den Industrieländern im Durchschnitt 30% der Bevölkerung infiziert⁵⁻⁷. Die Übertragung des Bakteriums erfolgt auf oral-oralem oder fäkal-oralem Weg⁸. Man nimmt heute an, dass die meisten Infektionen bereits im Kindes- oder Jugendalter stattfinden und ein Leben lang persistieren können^{9, 10}. Dabei findet sich ein klarer Zusammenhang zwischen Familieneinkommen, Geschwisterzahl, Verfügbarkeit von fließendem Wasser etc. und der Infektionshäufigkeit^{11, 12}. Querschnittsstudien zeigen innerhalb Europas eine Zunahme der Infektionsprävalenz von ca. 1% pro Lebensjahr, was eine Durchseuchung von 50% bei den heute 50-Jährigen bedeutet. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen⁵. Diese Prävalenz wird mit Hilfe des sogenannten Kohortenphänomens erklärt^{11, 13}. Ein

Rückgang der Infektionsrate jüngerer Jahrgänge ist die Folge verbesserter hygienischer Rahmenbedingungen während der Kindheit^{10, 14}. Genetische Disposition scheint jedoch ebenfalls eine wichtige Rolle zu spielen, wie ein Vergleich unterschiedlicher ethnischer Gruppen innerhalb derselben Region sowie eine Zwillingsstudie schließen lassen^{12, 15, 16}.

Zusammenfassend entscheiden genetische und sozioökonomische Voraussetzungen des Wirts sowie antigenspezifische Eigenschaften des jeweiligen *Helicobacter pylori*-Stammes über Infektionsrate und Schweregrad der Erkrankung.

1.1.3 *Helicobacter pylori* als Karzinogen

Im Rahmen der EUROGAST-Studie wurde 1993 die HP-Durchseuchungsrate der Bevölkerung von 13 Ländern im Vergleich zu ihrer Adenokarzinom-Inzidenz untersucht. Hierbei fiel ein 6-fach erhöhtes Risiko für ein Magenkarzinom bei Bevölkerungen mit nahezu 100%-iger HP-Durchseuchung auf¹⁷⁻²¹. Diese Ergebnisse begründeten die Annahme, dass eine HP-Infektion des Magens neben anderen Risikofaktoren wie familiärer Prädisposition, übermäßigem Salz-, Alkohol- und Nikotingenuss und dem sozioökonomischen Status, einen wichtigen kausalen Faktor für die Karzinomentwicklung darstellt. Im Jahre 1994 wurde die Infektion mit HP von der INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) als definitives Karzinogen für die Entwicklung eines Adenokarzinoms des Magens deklariert und von der WHO anerkannt.

In einem allgemein anerkannten Modell erklärt man sich die Pathogenese des Adenokarzinoms auf der Basis einer chronischen Gastritis über klar definierte Zwischenstufen: Diese reichen von einer chronischen Gastritis über die Entwicklung einer Atrophie und/oder intestinalen Metaplasie bis zur Entstehung einer dysplastischen Epithelveränderung, aus welcher ein Adenokarzinom hervorgehen kann^{22, 23}.

1.2 MALT-Lymphom

1.2.1 Bedeutung des *Helicobacter pylori* für die Entwicklung eines MALT-Lymphoms

Eine unbeeinträchtigte Magenschleimhaut ist frei von lymphatischem Gewebe²⁴. Im Gegensatz dazu findet sich in anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes physiologischerweise „mucosaassoziiertes lymphatisches Gewebe“ (MALT = mucosa-associated lymphoid tissue). Ein Beispiel hierfür sind die Peyer-Plaques in der Mucosa des terminalen Ileums.

Greifen inflammatorische Prozesse wie eine chronische *Helicobacter pylori*-Infektion die mechanisch-chemische Barriere der Magenschleimhaut an, kann sich auch hier lymphatisches Gewebe vom MALT-Typ ausbilden²⁵. Man findet in Analogie zu den Peyer-Plaques des Dünndarms lymphatische Aggregate und organisierte Lymphfollikel. Die Follikel setzen sich zusammen aus einem Keimzentrum, welches von einer Mantelzone noch nicht aktivierter B-Lymphozyten umhüllt ist. Diese wiederum wird umgeben von einer Marginalzone aus B-Lymphozyten-Gedächtniszellen. Aus allen diesen Kompartimenten eines Lymphfollikels können sich im Verlauf Lymphome entwickeln. Ursache ist unter anderem ein im Rahmen der Entzündung durch Interleukine induzierter Proliferationsreiz. Des Weiteren setzen beispielsweise neutrophile Granulozyten wie bei jeder Entzündungsreaktion genotoxische Sauerstoffradikale frei²⁴. Aufgrund dieser und ähnlicher Noxen kann ein differenzierter Zellklon mutieren, proliferieren und schließlich ein Lymphom ausbilden.

Das in dieser Studie untersuchte MALT-Lymphom des Magens hat seinen Ursprung in den Marginalzonen-B-Lymphozyten. Diese B-Lymphozyten haben als Gedächtniszellen infolge eines Antigenkontakts den Prozess der Selektion und somatischen Hypermutation im Keimzentrum des Lymphfollikels vollzogen²⁶.

Zu den physiologischen Eigenschaften der B-Lymphozyten der Marginalzone gehört eine geringgradige Infiltration des umgebenden Epithels unter lokaler Verdrängung der Drüsenstruktur (Lymphoepithelium). Eine Zerstörung der Drüsenstruktur im Sinne lymphoepithelialer Destruktionen wird jedoch als nahezu pathognomonisch für die Diagnose des MALT-Lymphoms angesehen.

Zytologisch erkennt man die MALT-Lymphomzellen als kleine bis mittelgroße Lymphozyten mit gekerbtem Kern, welche aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit den zentrozytoiden Zellen des Lymphfollikelkeimzentrums „centrocyte-like-cells“ genannt werden²⁷. Nach neuer Nomenklatur führte man in Anbetracht der Lymphomentstehung die Bezeichnung „extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ“ (auch MALT-Lymphom) ein.

Das MALT-Lymphom wird zu den extranodalen Non-Hodgkin-Lymphomen gezählt. Isaacson und Wright beschrieben es erstmals im Jahre 1983²⁸. Seine Inzidenz liegt bei 1/100000 bis 13/100000 (regionale Unterschiede)²⁷. Bezogen auf den Magen macht das MALT-Lymphom ca. 50% der hier primär gefundenen Lymphome aus^{29, 30}. Des Weiteren finden sich in der Magenschleimhaut kleinzellige B-Zell-Lymphome wie das folliculäre Lymphom oder die B-Zell-Leukämie sowie großzellige B-Zell-Lymphome vom Typ des „diffuse large B-cell-lymphoma“. Betrachtet man die Gesamtheit aller malignen Tumore des Magens, so liegt in 5% der Fälle ein MALT-Lymphom vor.

1991/92 wurde erstmals von einem Zusammenhang zwischen HP-Infektion und der Entstehung eines MALT-Lymphoms berichtet: Eine Studie von Wotherspoon et al stellte bei 95% aller Patienten mit MALT-Lymphom eine Infektion mit *Helicobacter pylori* fest³¹⁻³³. In Konsequenz dazu wiesen Doglioni et al durch vergleichende Untersuchungen von Bevölkerungsgruppen nach, dass eine erhöhte Prävalenz von HP-Infektionen mit einer erhöhten Inzidenz an MALT-Lymphomen einhergeht³⁴. Letztlich gelang der Beweis einer kausalen Rolle der chronischen HP-Infektion in der Lymphomgenese: Stolte et al führten bei Patienten mit Verdacht auf ein MALT-Lymphom eine HP-Eradikation durch. Dabei verfolgten sie das Ziel, reaktive Gastritiden durch deren Ausheilung nach der Antibiotikatherapie von MALT-Lymphomen zu differenzieren. Er machte die erstaunliche Entdeckung, dass auch bei Patienten mit gesichertem Lymphom nach der Eradikation eine Regression zu verzeichnen war³⁵. Hussel et al gelang 1993 die Aktivierung von in Zellkulturen gebrachten MALT-Lymphomzellen durch den spezifischen HP-Stamm des Patienten. Die Proliferation war abhängig von Anwesenheit normaler CD4-positiver T-Lymphozyten^{36, 37}. Somit wurde auf eine Interaktion zwischen den, durch Antigenstimulus aktivierten, T-Lymphozyten und den Tumorzellen geschlossen^{38, 39}.

In den letzten Jahrzehnten haben mehrere Studien bewiesen, dass sich durch alleinige Eradikation des Stimulus *Helicobacter pylori* in 50-93% der Fälle eine Remission erzielen

lässt⁴⁰⁻⁴⁵. Bis zur Sicherung dieser Erkenntnis waren Magenteilresektion bzw. Strahlentherapie Behandlungsmethoden der Wahl bei Lymphomen des Magens. In vergleichenden Studien zu unterschiedlichen Therapieverfahren (Chemotherapie, Radiatio versus HP-Eradikation) ergab sich für diejenigen Patienten, welche eine alleinige Antibiotikatherapie erhielten, bislang kein Nachteil im Überleben^{46, 47}. In der hier vorliegenden Langzeitstudie soll nun an einer großen Fallzahl die Rate der dauerhaften Remission und der Rezidive überprüft werden.

1.2.2 Stadieneinteilung

Eine exakte Stadieneinteilung des MALT-Lymphoms ist für Therapieplanung und Prognose unerlässlich. In Anlehnung an die Ann-Arbor-Klassifikation für Morbus Hodgkin erstellte Musshoff 1977 eine modifizierte Klassifikation unter besonderer Berücksichtigung primär extranodaler Lymphome⁸. Diese Einteilung präzisieren Radszkiewicz et al später durch genaue Definition der lokalen Infiltrationstiefe³⁰. Die in unserer Studie untersuchten Lymphome befanden sich sämtlich in Stadium EI1. Dies bedeutet eine Beschränkung des Lymphoms auf Mucosa und Submucosa sowie den Ausschluss von Lymphknoten- oder Fernmetastasen.

Tabelle 1:
Stadieneinteilung nach Musshoff

Stadien und Lokalisation:	Untergliederung:
<p>E I: Uni- oder multilokuläres Magenlymphom ohne Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasen.</p>	<p>E I 1: studienrelevantes Stadium Lymphom beschränkt sich auf die Mucosa und Submucosa des Magens</p>
	<p>E I 2: Infiltration der Muscularis propria bis Serosa oder per continuitatem in ein anderes Organ.</p>
<p>E II Uni- oder multilokuläres Magenlymphom jeglicher Infiltrationstiefe mit Lymphknotenbefall.</p>	<p>E II 1: Regionärer Lymphknotenbefall, infradiaphragmal.</p>
	<p>E II 2: überregionärer Lymphknotenbefall, infradiaphragmal</p>
<p>E III: Uni- oder multilokulärer Befall des Magens jeglicher Infiltrationstiefe.</p> <p>Beteiligung von Lymphknotenstationen beiderseits des Diaphragmas, Beteiligung der Milz (III ES) oder eines anderen extralymphatischen Organs.</p>	<p>Keine Untergliederung</p>
<p>E IV: Uni- oder multilokulärer Befall des Magens jeglicher Infiltrationstiefe.</p> <p>Diffuser oder disseminierter Befall extragastraler Organe, Beteiligung des Knochenmarks bzw. der Leber, mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung.</p>	<p>Keine Untergliederung</p>

1.2.3 Translokation t(11;18)(q21;21)

Im Zusammenhang mit dem MALT-Lymphom des Magens wurden in der Literatur mehrere genetische Alterationen beschrieben. Auf die mit Abstand häufigste dieser Alterationen und deren besondere Bedeutung für Verlauf und Prognose eines MALT-Lymphoms nach *Helicobacter pylori*-Eradikation soll im Folgenden näher eingegangen werden: Es handelt sich um die Translokation t(11;18)(q22;q32).

Über eine verstärkte Aktivierung des im Folgenden beschriebenen Transkriptionsfaktors NF- κ B scheint diese Translokation eine wichtige Rolle bei der Lymphomentstehung zu spielen. NF- κ B liegt bei unstimulierten Zellen in gebundener Form im Zytoplasma vor. Nach Freisetzung und Einschleusung in den Zellkern lagert sich NF- κ B an spezifische Promotoren an und induziert die Transkription von Immunmodulatoren²⁷. Eine starke Aktivierung dieses Proteins führt zu einer verstärkten Expression von Immunmodulatoren sowie zu einer Beeinflussung der Zelldifferenzierung und einer Hemmung der Apoptose^{25, 49, 50}. Verschiedene Enzymkaskaden beeinflussen die Aktivierung des NF- κ B⁴⁹. In der Literatur sind mehrere Wege beschrieben, auf welchen eine chronische HP-Infektion zu einer Dauerstimulation von NF- κ B führen kann: Als eines der maßgeblichen Enzyme für die Freisetzung von NF- κ B wurde das sogenannte MALT1-Protein entdeckt. Uren et al identifizierten MALT1 als eine ähnlich einer Caspase wirkende Protease, welche in der Lage ist, unterschiedliche apoptotische Signalketten zu beeinflussen^{25, 51, 52}. Um die Freisetzung des NF- κ B zu bewirken, muss physiologischerweise zunächst MALT1 mit einem Protein namens Bcl10 fusionieren, um den sogenannten Bcl10/MALT1-Enzymkomplex zu bilden. Dieser führt durch eine Enzymkaskade zur Freisetzung und somit Aktivierung des NF- κ B⁴⁹.

Die der Studienlage zufolge bei 20-60% der MALT-Lymphome beschriebene Translokation t(11;18)(q21;21)⁵³⁻⁵⁷ führt über einen alternativen Weg zu einer Aktivierung des NF- κ B⁵²: Als Folge einer Translokation des Genabschnitts q21 von Chromosom 11 auf den selben Abschnitt des Chromosoms 18 fusioniert das für den Apoptoseinhibitor IAP2 („inhibitor of apoptosis“) kodierende Gen API2 (11q21) mit dem für das Enzym MALT1 kodierenden Genabschnitt (18q21)^{50, 54, 58}. Das Fusionsprodukt cIAP2-MALT1 der Translokation t(11;18) führt zu einer verstärkten Aktivierung von NF- κ B⁵⁹.

Der Apoptoseinhibitor cIAP2 ist physiologischerweise eine Ubiquitin-Ligase, welche BCL10 inaktiviert. Durch die Fusion mit MALT1 verliert cIAP2 diese Funktion und bewirkt über die Stabilisierung von BCL10 indirekt ebenfalls eine Aktivierung des NF- κ B⁶⁰.

Neben der Aktivierung von NF- κ B scheint das API2-MALT1-Genprodukt auch auf direktem Wege weitere wichtige Caspasen zu inhibieren, welche für die Apoptose entscheidend sind^{58,61}.

Zusammenfassend entsteht aus einem t(11;18)(q21;q21)-transformierten B-Lymphozytenklon ein fortgeschrittenes MALT-Lymphom, welches bereits unabhängig von der Stimulation durch *Helicobacter pylori* ist⁵⁰. In unserer Studie wurde ein Teil der Lymphome molekulargenetisch auf eine Translokation t(11;18)(q21;q21) hin überprüft. Wir untersuchten, ob sich die Remissionsrate der Lymphome in Abhängigkeit von der t(11;18) unterscheidet. Des Weiteren gingen wir der Frage nach, ob Patienten mit t(11;18)-positivem Lymphom einem höheren Rezidivrisiko ausgesetzt sind.

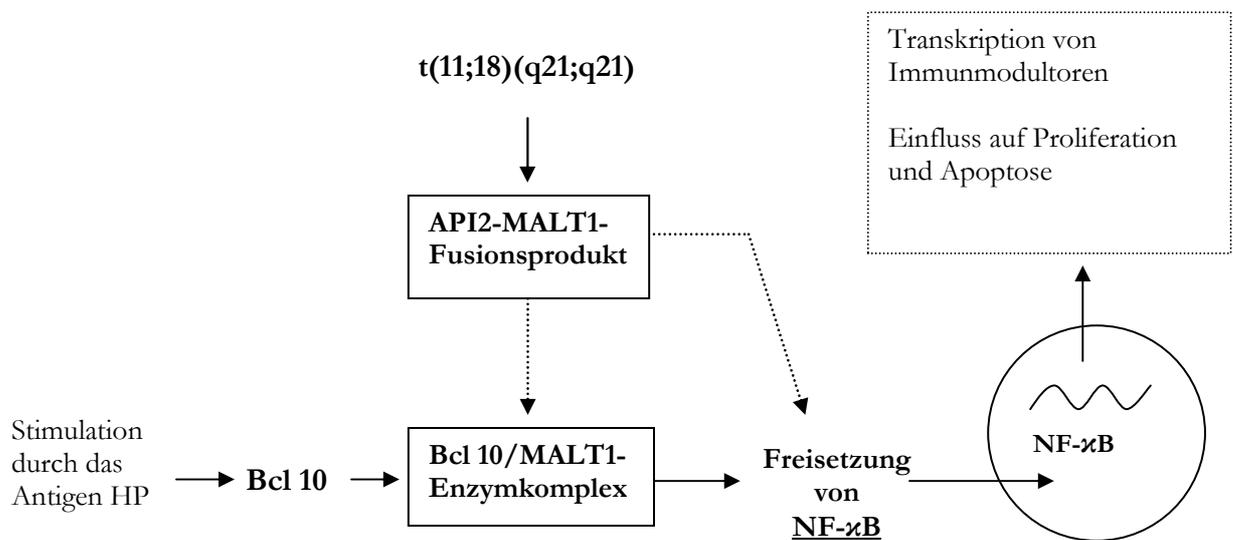


Abbildung 1 *Natürlicher und alternativer Weg zur Freisetzung von NF- κ B*

Einfluss von t(11;18)(q21;q21) auf die Signalkette zwischen Antigenrezeptor-Komplex und NF- κ B-vermittelter Immunmodulation.

1.2.4 B-Zell-Klonalität

Der sensitivste Lymphom-Nachweis ist der molekularbiologische Nachweis des B-Zell-Lymphomklons. Klonale B-Zellen werden auf der Ebene genomischer DNA mittels PCR detektiert. Mehrere Studien beschrieben bislang die Persistenz monoklonaler B-Zellen nach bereits erfolgter histologischer Remission^{62, 63}. Die Relevanz dieser Zellen für die Prognose des Patienten wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Eines unserer Studienziele war die Überprüfung einer Assoziation zwischen der Persistenz monoklonaler Zellen und den Remissionsverläufen der Patienten. Lässt sich aus dem Nachweis monoklonaler B-Lymphozyten bei bereits erfolgter histologischer CR ein höheres Rezidivrisiko ableiten?

1.3 Fragestellungen

I. Ansprechen:

a) **HP-Eradikation:**

Wie hoch ist die Ansprechrate der Helicobacter pylori-Infektion auf die durchgeführte Eradikationstherapie?

b) **Remissionsrate:**

Bei wie vielen Patienten wurde eine komplette histologische Tumorremission erreicht?

c) **Zeitspanne bis zur ersten kompletten Remission:**

Wie lang ist die Zeitspanne bis zum Erreichen einer kompletten histologischen Remission?

d) **Assoziation histologischer Befunde mit dem Ansprechen des MALT-Lymphoms auf die Eradikationstherapie**

- Lymphatische Aggregate:

Welche Rolle spielten persistierende Lymphozytenaggregate für die Lymphomremission?

- Regressionskriterien:

Welche Bedeutung haben die histologischen Regressionskriterien „leere Tunica propria (empty tunica propria= ET)“ oder „fibrosierte Tunica propria (fibrosis of tunica propria= FT)“ für das Erreichen einer kompletten histologischen Remission?

e) **Assoziation molekularer Befunde mit dem Ansprechen des MALT-Lymphoms auf die Eradikationstherapie**

- Translokation t(11;18)(q21;q21):

Wie häufig lässt sich eine Translokation t(11;18)(q21;q21) nachweisen?

- B-Zell-Klonalität:

Wie häufig kann bei Diagnosestellung des MALT-Lymphoms der Lymphomklon mittels PCR nachgewiesen werden?

Gibt es eine zeitliche Latenz zwischen histologischer und molekularer Remission?

II. Verlauf nach kompletter Remission des MALT-Lymphoms:

a) Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben:

Wie hoch ist die Rezidivrate?

Haben Patienten, welche im Verlauf eine histologische Resterkrankung (hRD) bzw. ein Rezidiv erlitten, eine längere Zeitspanne bis zur vollständigen primären Remission benötigt?

b) Histologische Resterkrankung (hRD):

Wie ist der Verlauf einer hRD bei einer „watch and wait“-Strategie?

c) Assoziation der histologischen Parameter mit dem Verlauf:

- Regressionskriterien:

Lassen sich anhand dieser Veränderungen des Stromas Schlussfolgerungen bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit ziehen?

- Translokation t(11;18)(q21;q21):

Ist der Nachweis der Translokation t(11;18)(q21;q21) mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf assoziiert?

- B-Zell-Klonalität:

Wie lange lassen sich, zu dem ursprünglichen Lymphomklon identische, monoklonale B-Lymphozyten nach einer kompletten histologischen Remission nachweisen?

Geht der fortdauernde Nachweis monoklonaler Zellen nach kompletter histologischer Remission mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf einher?

d) Präkanzerosen:

Bilden sich die Pathohistologien „intestinale Metaplasie“ (IM) und „Schleimhautatrophie“ (AT) nach HP-Eradikation zurück?

Ist ein Zusammenhang dieser Veränderungen mit der Entstehung eines Magenkarzinoms erkennbar?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studie

2.1.1 Einschlusskriterien

In die hier beschriebene prospektive Studie wurden 120 Patienten in einem Zeitraum zwischen Juni 1993 und Juli 1997 eingeschlossen. Einschlusskriterien waren ein MALT-Lymphom des Magens Stadium EI1 (nach der Ann-Arbor-Klassifikation, Modifikation nach Musshoff) sowie eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*. Per definitionem ist im Stadium EI1 die Infiltration des Lymphoms auf Mucosa und Submucosa beschränkt⁴⁸. Das Staging umfasste Sonographie des Abdomens, Computertomographie von Thorax und Abdomen sowie eine Endosonographie zur Bestimmung der Infiltrationstiefe des Tumors. Die Altersverteilung der 63 weiblichen und 57 männlichen Patienten bei Diagnosestellung ist in Abbildung 2 dargestellt.

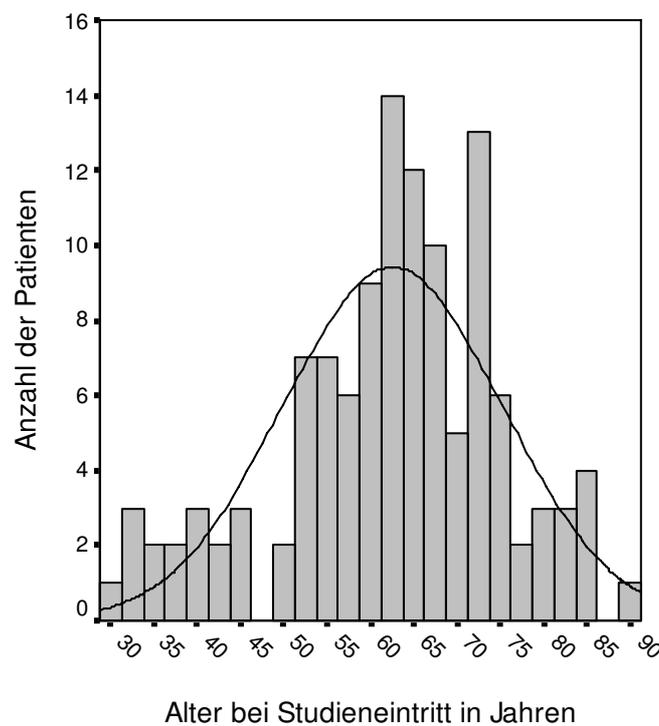


Abbildung 2 Alter bei Studieneintritt

Eingeschlossen ist die Gesamtheit von 120 Patienten. Das mediane Alter beträgt 62 Jahre (Spannweite 29 bis 88 Jahre).

2.1.2 Eradikationstherapie

Die Eradikation des *Helicobacter pylori* erfolgte durch eine zweiwöchige Kombinationstherapie aus Amoxicillin (3x750mg/d) und Omeprazol (3x40mg/d). Therapieversager wurden mit einer Kombination aus Clarithromycin (2x250mg/d), Metronidazol (3x400mg/d) und Omeprazol (2x20mg/d) über 10 Tage behandelt.

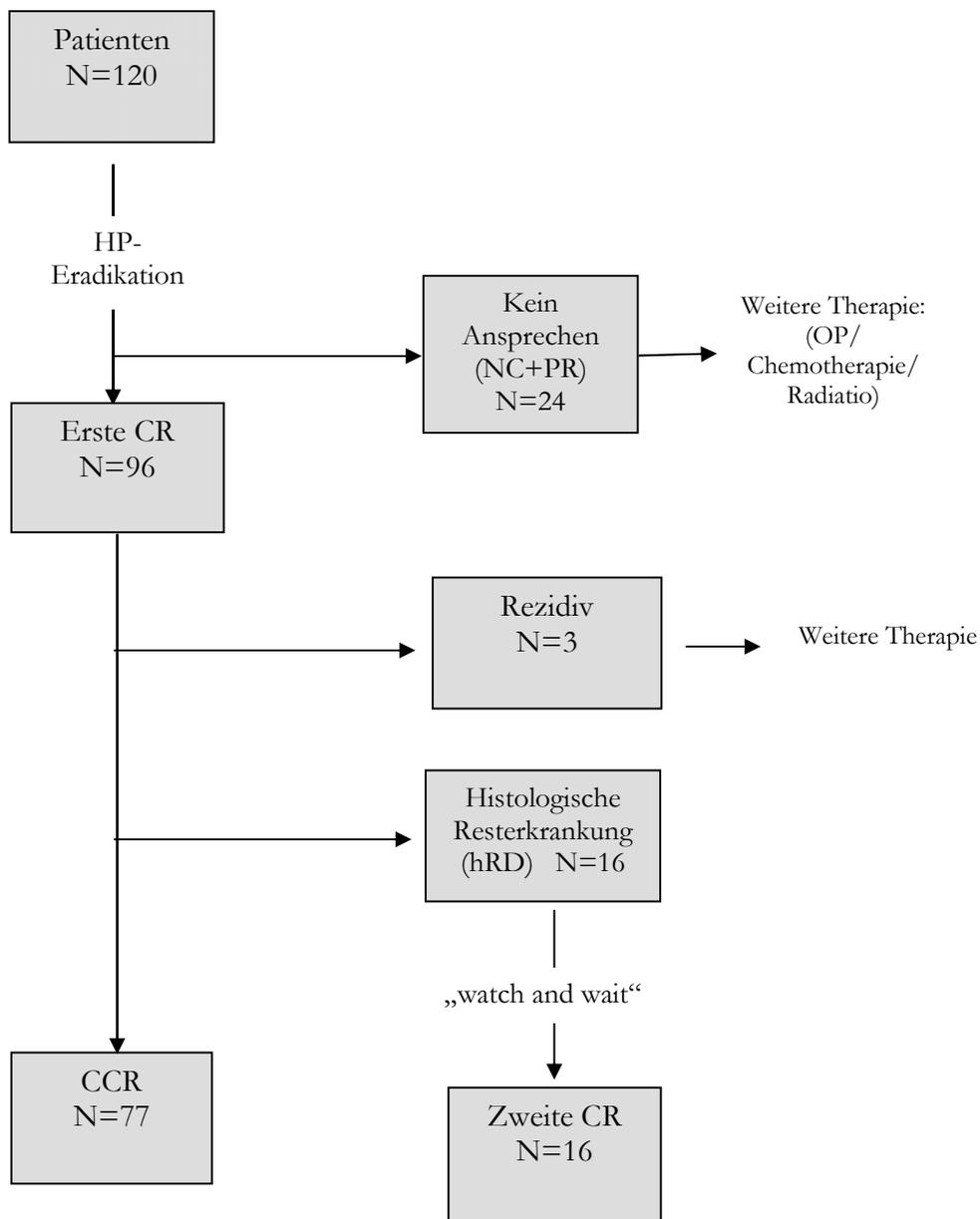


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Verläufe nach HP-Eradikation

2.1.3 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte klinisch und endoskopisch. Initial wurden in monatlichen Abständen 8 Biopsien aus dem Tumorareal und je 2 Biopsien aus Antrum und Korpus endoskopisch entnommen und zentral am Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth (Prof. Dr. Stolte) histologisch begutachtet. Nach Erreichen einer histologisch kompletten Remission (CR) erfolgten die Kontrollendoskopien in Abständen von 6 bis 12 Monaten.

Das Protokoll wurde durch die Ethikkommissionen der Universität Erlangen-Nürnberg und der Humboldt-Universität Berlin zugelassen.

2.2 Histologische und molekulare Untersuchungen

2.2.1 Histologische Kriterien

Die Graduierung der Gastritis ist entscheidend für die Bewertung des Therapieerfolgs einer HP-Eradikation. Zunächst erfolgte eine Gastritisklassifikation nach dem aktualisierten „Sydney System“. Das aktualisierte Sydney System teilt eine Gastritis nach Topographie, Morphologie und Ätiologie ein.

Folgende morphologische Variablen wurden jeweils nach visuellen Analogskalen in normal, geringgradig, mittelgradig und hochgradig eingeteilt: Grad der Besiedelung mit HP, Grad der chronisch entzündlichen Infiltration der Tunica propria (Dichte der Lymphozyten und Plasmazellen), Aktivitätsgrad der Gastritis (Dichte der neutrophilen Granulozyten), Grad der Atrophie, Grad der intestinalen Metaplasie.

Weiterhin wurde das Vorhandensein von Lymphfollikeln und lymphatischen Aggregaten angegeben, welche nahezu pathognomonisch für eine HP-Gastritis sind. Ohne gleichzeitigen Nachweis von HP zeigt die Existenz der Lymphfollikel an, dass früher einmal eine HP-Gastritis vorlag. Im Folgenden werden die histologischen Kriterien näher erläutert:

I Grad der Gastritis:

Zur Einteilung des chronischen Entzündungsgrades einer Gastritis wird die Infiltration der Tunica propria durch Zellen der spezifischen Immunantwort wie Lymphozyten und Plasmazellen beurteilt. Während sich in einer gesunden Magenschleimhaut vereinzelt Lymphozyten finden, sind Plasmazellen dort kaum nachzuweisen und stellen somit einen wichtigen Indikator für eine chronisch entzündliche Reaktion dar.

II Aktivität der Gastritis:

Die Beurteilung der akuten Entzündung erfolgt anhand der Infiltration der Mucosa durch neutrophile Granulozyten. Wichtig hierbei ist die Beurteilung der Leukopedese der Granulozyten durch das Epithel hindurch bis in den Drüsenhalsbereich.

III Lymphoepitheliale Läsionen/Destruktionen:

Lymphoepitheliale Läsionen stellen das entscheidende Merkmal in der bioptischen Differenzierung zwischen einer reaktiven Gastritis und dem MALT-Lymphom dar. Während sich eine Verdrängung der Magendrüsen und eine leichte Infiltration der Mucosa durch Lymphozyten auch im Rahmen einer chronischen Gastritis nachweisen lassen, finden sich lymphoepitheliale Läsionen nur beim Lymphom. Hierbei kommt es zu fokalen Destruktionen der Glandulae gastricae durch zentrozytoide lymphatische Tumorzellen. Man erkennt weiterhin vergrößerte, zum Teil bereits kernlose Drüsenzellen mit eosinophilem Zytoplasma. So bleibt nach Zerstörung der Mikroarchitektur einer Drüse in manchen Fällen lediglich eine kleine rundliche Ansammlung eosinophiler Zellkörper zurück. Diese ist zwar leicht zu übersehen, jedoch geradezu pathognomonisch für ein MALT-Lymphom^{64, 65}.

Ein weiteres diagnostisches Merkmal ist die Kolonisation und Durchwanderung reaktiver Lymphfollikel durch die Tumorzellen. Diese reaktiven Lymphfollikel sind Folge der Auseinandersetzung des Organismus mit dem Antigen *Helicobacter pylori*. Sie treten sowohl in unkomplizierten chronischen Gastritiden als auch in niedrig malignen MALT-Lymphomen auf. Bei letzteren zeigt sich jedoch häufig eine Invasion des Keimzentrums durch die Lymphomzellen, was zu einer Zerstörung der Follikelstruktur führt.

IV Regressionsparameter (leere Tunica propria/fibrosierte Tunica propria):

Es handelt sich hierbei um Veränderungen des Stromas im Zuge der Lymphomregression. Der Tumor verdrängt und zerstört Magendrüsen bei seinem Wachstum. Bildet sich das Lymphom nach Eradikation zurück, verbleibt nach dem „Wegschmelzen“ der Tumormasse häufig eine Tunica propria ohne Magendrüsen. Dieses Phänomen nennt man eine „leere Tunica propria“ („empty tunica propria“= ET). Als weiteres Regressionszeichen findet sich gelegentlich eine Fibrosierung der Tunica propria (FI).

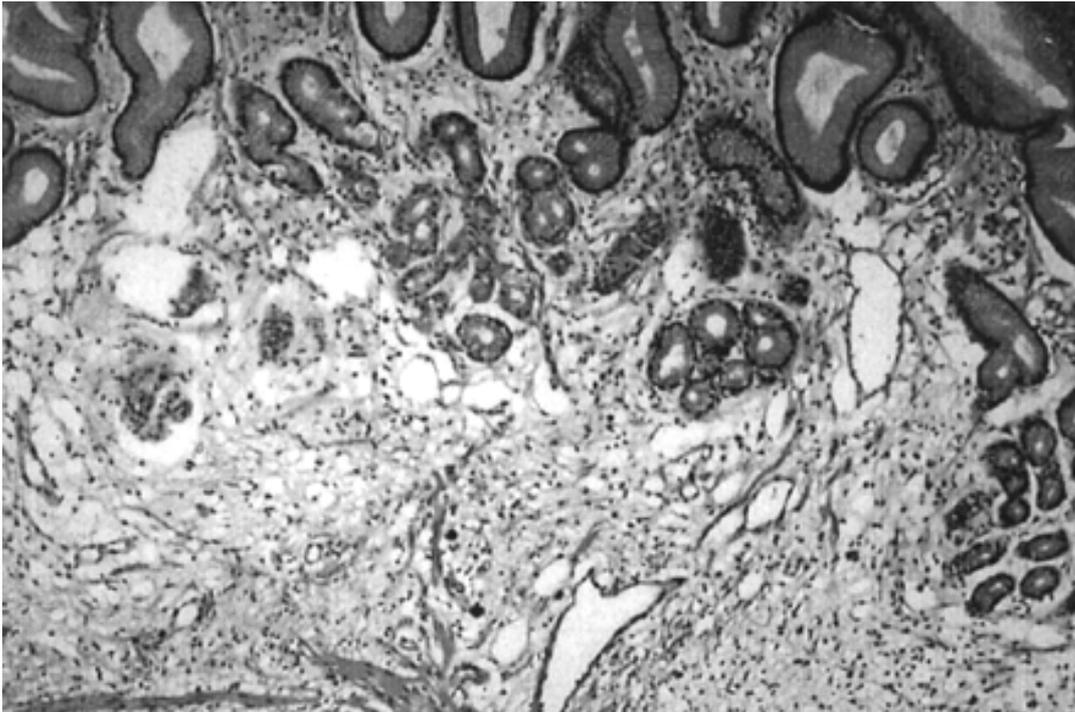


Abbildung 4: Leere Tunica propria bei Lymphomregression

V Intestinale Metaplasie:

Im Rahmen einer chronischen HP-Gastritis führen glanduläre Mikroerosionen zu einer stark erhöhten Regenerationsrate der Basalzellen des Epithels. Es kann zu einem Ersatz der normalen Mucosa durch eine „intestinale Metaplasie“ kommen. Hierbei wird ein verändert differenziertes Epithel gebildet, welches analog zur Schleimhaut des Ileums oder des Kolons („enterokolisch“) aufgebaut ist. Die Metaplasie reicht von einem Ersatz der Epithelzellen durch Enterozyten und Becherzellen bis hin zur Ausbildung von Zotten und Krypten. Man graduiert nach kompletter und inkompletter oder enterokolischer intestinaler Metaplasie.

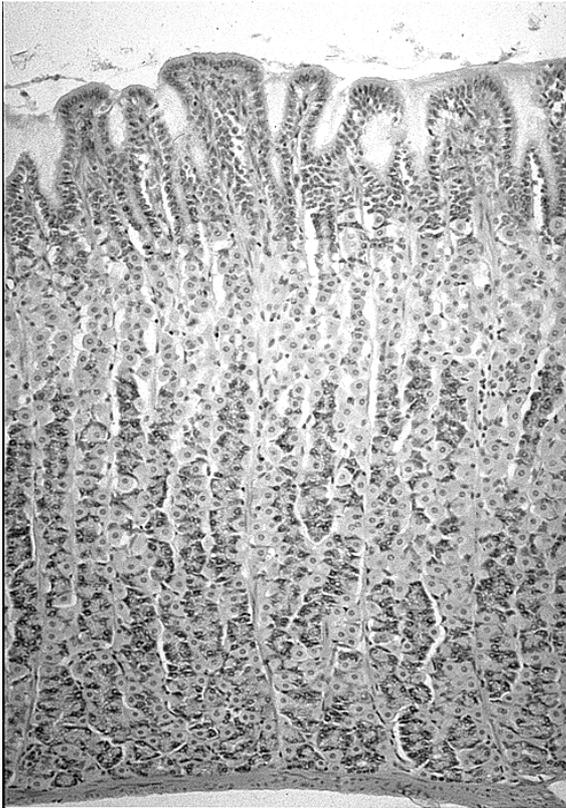


Abbildung 5:
Normale Fundusmucosa



Abbildung 6:
Intestinale Metaplasie

VI Atrophie:

Für das Entstehen fokaler Bezirke atrophierter Magenschleimhaut im Zusammenhang mit einer chronischen HP-Gastritis gibt es mehrere Erklärungsansätze: Nach einem Ansatz ist die Atrophie durch narbige Veränderungen abgeheilter Ulcera und Erosionen verursacht. Nach einem anderen tritt das Phänomen häufig im Zusammenhang mit einer intestinalen Metaplasie auf. In gleichem Maße wie die basalen Stammzellen auf die Produktion von Enterozyten oder Becherzellen umschalten, bildet sich das Drüsengewebe zurück und hinterlässt eine fokale Atrophie. Eine Erschöpfung der Regenerationsfähigkeit der

Stammzellen im Verlauf einer jahrelangen chronischen Infektion wird als Ursache ebenfalls in Betracht gezogen.

2.2.2 Erstellung der Datenbank

Sämtliche histologische Befunde von 1438 Endoskopien wurden nach oben benannten Kriterien in eine Datenbank eingegeben. Nach der Eingabe wurden sämtliche Befunde von PD Dr. T. Wündisch kontrolliert. Weiterhin wurden Befunde mit auffälligen lymphozytären Infiltraten und 55 weitere Befunde mit dem Nachweis von Lymphozytenaggregaten nochmals bei einem Treffen mit Prof. Stolte gemeinsam mikroskopiert und von Prof. Stolte nochmals ohne Kenntnis des jeweils vorliegenden schriftlichen Befundes beurteilt.

Folgende histologischen Befunde wurden jeweils in der Datenbank verschlüsselt:

<i>Helicobacter pylori</i>	1= nachweisbar	2=nicht nachweisbar
<i>Grad der Gastritis</i>	1=geringgradig	2=mittelgradig 3=hochgradig
<i>Aktivität der Gastritis</i>	1=geringgradig	2=mittelgradig 3=hochgradig
<i>Intestinale Metaplasie</i>	1= nachweisbar	2=nicht nachweisbar
<i>Drüsenkörperatrophie</i>	0=nicht nachweisbar	2= nachweisbar
<i>Lymphfollikel</i>	0=nicht nachweisbar	1=nachweisbar
<i>Lymphozytenaggregate</i>	0= nicht nachweisbar	1=unverdächtige LA 2=verdächtige LA
<i>Lymphoepitheliale Läsionen</i>	0=nicht nachweisbar	1= nachweisbar
<i>Leere Tunica propria</i>	0=nicht nachweisbar	1=nachweisbar
<i>Fibrose der Tunica propria</i>	0=nicht nachweisbar	1=nachweisbar
<i>Klonalität</i>	0=polyklonal	1=monoklonal
	9=nicht untersucht	

2.2.3 Definition der Verlaufsgruppen

Nach makroskopischen, mikroskopischen und molekularen Kriterien konnten somit folgende Verlaufsgruppen definiert werden:

I* *Ansprechen auf HP- Eradikation

a) CR (komplette Remission)

Kein makroskopischer oder histologischer Nachweis eines Lymphoms in zwei aufeinander folgenden endoskopischen Kontrollen.

Histologie:

- keine lymphoepithelialen Läsionen nachweisbar
- mit oder ohne histologische Zeichen der Tumorregression wie leere Tunica propria (empty tunica propria= ET) mit „schütterem, aufgelockerten Lymphozytenaggregaten“

b) PR (partielle Remission):

Bei makroskopischer Untersuchung ist mindestens eine 50%ige Tumorreduktion sichtbar. Histologisch sind neben Regressionszeichen noch Lymphomreste nachweisbar.

Histologie:

- atypische lymphozytäre Zellen
- lymphoepitheliale Läsionen vorhanden
- Regressionszeichen: Nachweis einer leeren oder fibrosierten Tunica propria

c) NC (kein Ansprechen):

Weder makroskopische noch histologische Zeichen der Tumorregression nach HP-Eradikation nachweisbar.

II Verlauf nach erfolgter Remission:

a) CCR (andauernde komplette Remission):

Andauernde vollständige makroskopische und histologische Remission über den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum.

Histologie:

- keine lymphoepithelialen Läsionen nachweisbar
- unverdächtige reaktive Lymphozytenaggregate und Lymphfollikel
- einzelne Plasmazellen und Lymphozyten in der Tunica propria.
- gelegentlich fibrosierte oder leere Tunica propria

b) Histologische Resterkrankung (hRD):

Makroskopisch im Bezug auf den Tumor unauffällige Mucosa. Histologisch wieder Zeichen eines Lymphoms nach bereits erfolgter kompletter Remission (complete remission= CR), daneben Regressionszeichen.

Histologie:

- dichte, diffuse oder noduläre Ausbreitung der lymphozytären Infiltrate
- Nachweis lymphoepithelialer Läsionen
- Regressionzeichen des Stromas: fibrosierte oder leere Tunica propria

c) Relapse (Rezidiv):

Erneutes Auftreten eines makroskopisch sowie histologisch verifizierbaren Lymphoms nach bereits erfolgter CR.

Histologie:

- Zerstörung der glandulären Mikroarchitektur durch das Lymphomrezidiv
- lymphoepitheliale Läsionen nachweisbar

2.2.4 Molekulare Untersuchungsmethoden

B-Zell-Monoklonalität:

Zur Untersuchung der Biopsien unserer Patienten auf monoklonale B-Lymphozyten wurden die für die hypervariablen Kontaktregionen (complimentary determining regions= CDR) kodierenden Genabschnitte der CDR2 und CDR3-Region des Immunglobulin-Schwere-Ketten-Gens (IgH) mittels PCR amplifiziert und analysiert. Das Verfahren wurde detailliert in den Publikationen von Neubauer et al und Thiede et al beschrieben^{57, 66, 67}. Um die im Follow-up gefundenen klonalen Lymphozyten hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Klon zu überprüfen, wurde die DNA in einigen Fällen sequenziert⁶⁷. Die Ergebnisse der Untersuchungen lagen bereits vor und wurden in die Datenbank übertragen, eine Zwischenauswertung war 2001 publiziert worden⁶⁷.

Translokation t(11;18)(q21q21):

Zur Analyse der Translokation t(11;18)(q21;q21) wurde eine RT-PCR für das API2-MALT1-Transkript mit aus Paraffin-Gewebeblöcken extrahierter RNA durchgeführt. Dies erfolgte im Labor von Prof. Ming Du in Cambridge^{56, 57}. Die mit den histologischen Befunden erstellte Datenbank wurde um die molekularen Befunde ergänzt.

2.2.5 Statistische Testverfahren

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem System für statistische Analyse und Datenmanagement „SPSS für Windows“ durchgeführt.

Teile der Auswertung der deskriptiven Statistik sind als Median mit Standardabweichung oder in Prozent angegeben. Weitere Ergebnisse sind als Median und als Punktschätzer (95% Konfidenzintervall) dargestellt.

Die Berechnung der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeit sowie des rezidivfreien Überlebens erfolgte mittels Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier.

In einem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen wurde der Zusammenhang zwischen den primären Endpunkten der Studie (Tod, Rezidiv und hRD) und zuvor festgelegten histologischen Kriterien untersucht. Diese statistische Methode erlaubt Analyse und Vergleich von Kriterien, welche über einen definierten Zeitraum hinweg in regelmäßigen Abständen wiederholt untersucht wurden. Ziel des Modells war die Analyse der Histologien hinsichtlich ihres Vorhersagewertes für die Endpunkte.

Für binäre Merkmale, welche einmalig bestimmt wurden (z.B. Translokation t(11;18)(q21q21)), wählten wir den „Exakten Test nach Fischer“ zur Signifikanzanalyse (2-seitige Signifikanz). Hierbei wurden zusätzlich das relative Risiko und die Odds Ratio ermittelt.

Ein Modell zur Ermittlung des konkreten Vorhersagewertes des histologischen Kriteriums ET für den weiteren klinischen Verlauf wurde mittels einer binären logistischen Regression erstellt.

Zur Analyse der Zeitspannen bis zum Eintreten eines Ereignisses (z.B. Zeitspanne bis zur ersten CR) im Vergleich verschiedener Verlaufsgruppen diente der Mann-Witney-Test. Dieses Verfahren vergibt Rangfolgen auf einer Zeitskala und vergleicht die mittleren Rangfolgen unterschiedlicher Gruppen.

3 Ergebnisse

3.1 Ansprechen

3.1.1 Eradikationserfolg

Bei 116 (97%) der Patienten konnte die Besiedelung des Magens mit *Helicobacter pylori* mittels einer 14-tägigen Therapie mit Amoxicillin und Pantozol erfolgreich eradiziert werden. Vier Patienten sprachen erst nach der Durchführung einer Zweitlinientherapie mit Clarithromycin, Metronidazol und Omeprazol auf die Behandlung an.

3.1.2 Komplette Remission

Von den 120 Studienpatienten erreichten 96 (80%) eine vollständige makroskopische und histologische Remission des MALT-Lymphoms.

24 Patienten zeigten entweder kein oder nur ein partielles Ansprechen. Sie wurden einer alternativen Therapie zugeführt (z.B. Operation mit/ohne adjuvante Chemotherapie)

3.1.3 Zeitspanne bis zum Erreichen der CR

Die 96 Patienten in kompletter Remission benötigten einen Zeitraum von 1 bis 28 Monaten zum Erreichen der CR. Die Mehrheit von ihnen (59 Patienten; 61%) erreichte die CR innerhalb der ersten drei Monate nach HP-Eradikation. Weitere 25 Patienten wiesen innerhalb eines Jahres eine Tumorremission auf. Bei den übrigen 12 Patienten konnte erst nach einem Zeitraum von bis zu 28 Monaten eine vollständige histologische Remission des Lymphoms diagnostiziert werden.

Insgesamt zeigten alle CR-Patienten bereits innerhalb der ersten 6 Monate sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch eindeutige Anzeichen einer Regression.

3.2 Histologische Befunde und Therapieansprechen

3.2.1 Lymphatische Aggregate

Ein allgemeines lineares Modell für Messwiederholungen zeigte, dass Lymphozytenaggregate bei Patienten mit ungenügendem therapeutischem Ansprechen im Vergleich zu CR-Patienten signifikant ($p < 0,0001$) häufiger auftreten.

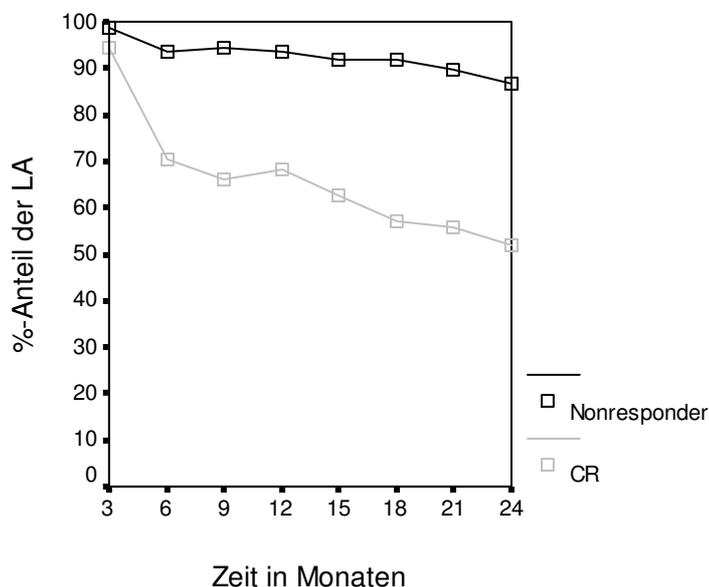


Abbildung 7: Lymphozytenaggregate bei therapeutischem Ansprechen

Häufigkeit des Nachweises von Lymphozytenaggregaten in den Patientengruppen „Nonresponder“ (schwarze, obere Kurve) im Vergleich zu CR-Patienten (graue, obere Kurve) in einem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen. Messbeginn ist der Zeitpunkt der Eradikation.

3.2.2 Regressionskriterien (leere bzw. fibrosierte Tunica propria)

Leere Tunica propria

Das Regressionszeichen „leere Tunica propria“ (ET) wurde in den histologischen Präparaten von 93 (97%) der 96 CR-Patienten gefunden. Von den 24 als Nonresponder eingestuften Patienten wiesen 11 (46%) ebenfalls diese Histologie auf. Der Anteil der Biopsien mit Nachweis einer ET über den gesamten Beobachtungszeitraum gemittelt betrug jedoch bei Nonrespondern 17% und bei CR-Patienten 49%. Statistisch ergibt sich in

einem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen eine signifikante Assoziation zwischen dem Nachweis einer ET und dem Erreichen einer vollständigen Remission ($P= <0,0001$).

Tabelle 2: ET und Ansprechen

Ansprechen	Patientenzahl	nie ET	mindestens 1x Auftreten einer ET	mittlerer Anteil ET an allen Proben (%)	Standardabweichung
<i>Nonresponder</i>	24	13	11	17,0 %	23,1
<i>CR</i>	96	3	93	49,3 %	22,8
<i>Insgesamt</i>	120	16	104	42,8 %	26,2

ET= leere Tunica propria („empty tunica propria“)

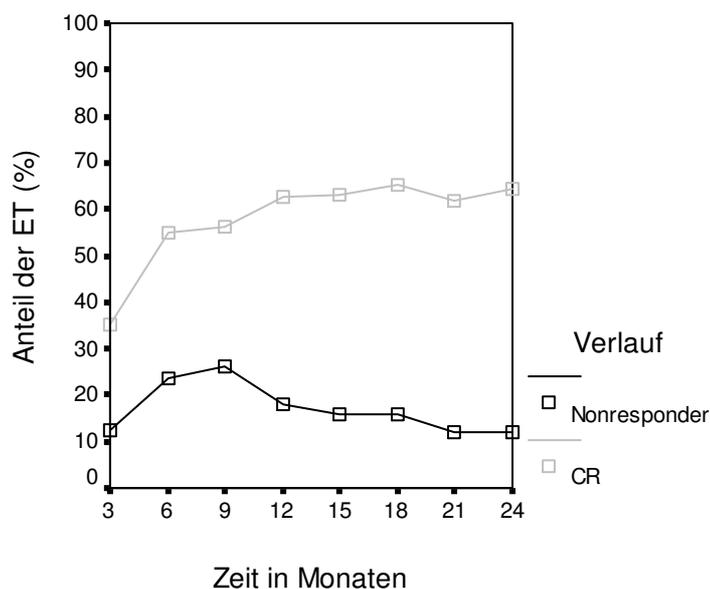


Abbildung 8: Leere Tunica propria bei therapeutischem Ansprechen

Häufigkeit des Nachweises einer „empty tunica propria“ in den Patientengruppen „Nonresponder“ (schwarze, untere Kurve) im Vergleich zu CR-Patienten (graue, obere Kurve) in einem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen. Messbeginn ist der Zeitpunkt der Eradikation.

Die x-Achse stellt den Beobachtungszeitraum dar. Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Biopsien mit Nachweis einer ET an der Gesamtheit der Biopsien jeweils eines Patienten aufgetragen.

Fibrosierte Tunica propria

Von 96 Patienten, welche im Verlauf eine CR erreichten, zeigten 50 (52%) Personen das Regressionszeichen einer fibrosierten Tunica propria. Jedoch wies keiner der 24 Nonresponder in einer der endoskopischen Nachkontrollen dieses Kriterium auf. Aus dem Test der Zwischensubjekteffekte in der univariaten Analyse ging die Fibrose der Tunica propria als statistisch signifikanter Prädiktor für das Erreichen einer CR hervor (P= 0.003).

Tabelle 3: FT und Ansprechen

Ansprechen	Patientenzahl	nie FT	mindestens 1X Auftreten einer FT	mittlerer Anteil FT an allen Proben (%)	Standardabweichung
<i>Nonresponder</i>	24	24	0	0,0 %	0,0
<i>CR</i>	96	46	50	11,7 %	15,3
<i>Insgesamt</i>	120	70	50	9,4 %	14,5

FT= Fibrosierte Tunica propria

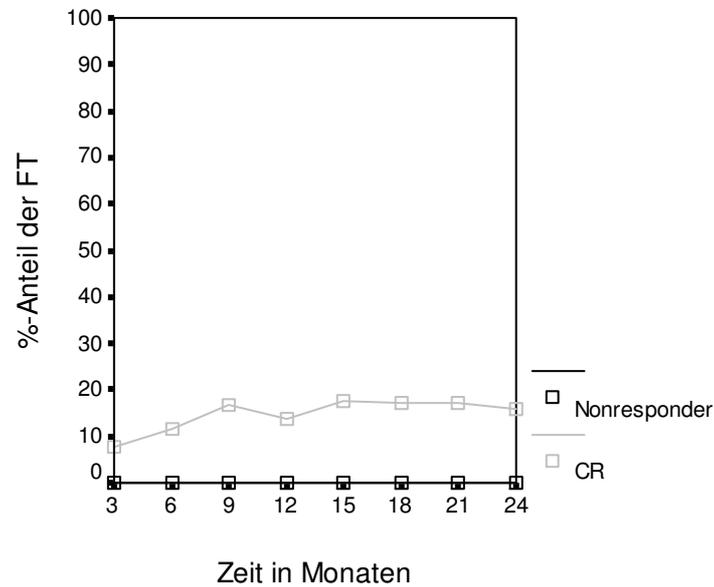


Abbildung 9: Fibrose der Tunica propria bei therapeutischem Ansprechen

Häufigkeit des Nachweises einer fibrosierten Tunica propria in den Patientengruppen „Nonresponder“ (schwarze, untere Kurve) im Vergleich zu CR-Patienten (graue, obere Kurve).

Allgemeines lineares Modell für Messwiederholungen. Messbeginn ist der Zeitpunkt der Eradikation. Die x-Achse stellt den Beobachtungszeitraum dar. Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Biopsien mit Nachweis einer FT an der Gesamtheit der Biopsien jeweils eines Patienten aufgetragen.

3.2.3 Monoklonalität im Ausgangsbefund

Im Material der zum Zeitpunkt der MALT-Lymphomdiagnose gewonnenen Gewebeprobe konnte bei 69 (76%) der insgesamt 91 untersuchten Patienten ein monoklonales IgH-Rearrangement nachgewiesen werden. Ein polyklonales PCR-Bandenmuster zeigten dagegen 22 (24%) der Patienten. Von den 69 Probanden mit monoklonalem Ausgangsbefund war in 66 Fällen genügend Gewebematerial vorhanden, um ein molekulares Follow-up durchzuführen.

Eine vollständige Remission (CR) erreichten 52 dieser Probanden, während 14 Patienten nicht ausreichend auf die *Helicobacter pylori*-Eradikation ansprachen (NC,PR). Alle 14 Nonresponder wiesen erwartungsgemäß über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg monoklonale B-Zellen auf.

Patienten mit andauerndem Nachweis monoklonaler B-Lymphozyten unterschieden sich hinsichtlich der Zeitspanne bis zur CR nicht von solchen Patienten, bei denen keine monoklonalen Zellen im Follow-up nachzuweisen waren.

3.2.4 Translokation t(11;18)(q21;q21) im Ausgangsbefund

In 66 Fällen stand ausreichend Material zur Verfügung, um die Probe bei Erstdiagnose auf das Vorhandensein einer Translokation t(11;18)(q21;q21) zu untersuchen. In 10 Fällen wurde eine t(11;18) nachgewiesen, 56 Patienten waren diesbezüglich unauffällig.

Von den untersuchten 66 Patienten erreichten 53 im weiteren Verlauf eine CR, während 13 Patienten ungenügend auf die HP-Eradikationstherapie ansprachen. Die CR-Patienten zeigten zu 3% eine t(11;18), während diese Mutation in der Gruppe der Nonresponder zu 23% auftrat. Das Ergebnis ist jedoch aufgrund der geringen Zahl der Nonresponder statistisch nicht signifikant.

3.3 Verlauf

3.3.1 Kumulatives Überleben

Die mit der Kaplan-Meier-Analyse berechnete 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 90%, die „geschätzte Überlebenszeit“ aller Patienten 105 Monate. Von 120 Patienten waren zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Arbeit 13 verstorben. Die Patienten verstarben an kardialen Ursachen (n=6), Apoplex (n=3), metastasiertem colorektalem Karzinom (n=1), diffus großzelligem B-Zell Lymphom (n=1) und T-Zell-Lymphom (n=1). Die Todesursache einer 85-jährigen Patientin ist unbekannt.

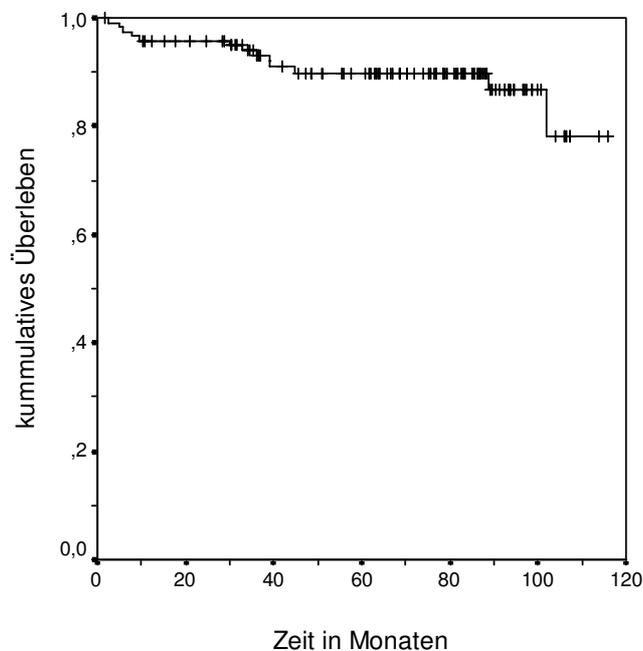


Abbildung 10: Gesamtüberleben

Gesamtüberleben von 120 Patienten mit MALT-Lymphom des Magens. Die Zeitspanne wurde vom Tag der Erstdiagnose an berechnet. Jede Stufe der Kurve stellt einen Todesfall dar. Die Kreuze auf der Kurve bezeichnen das Ende der Nachbeobachtungszeit je eines Patienten.

3.3.2 Rezidivfreies Überleben

77 (80%) der 96 Patienten mit initialer CR waren über den gesamten Kontrollzeitraum sowohl makroskopisch als auch histologisch rezidivfrei.

Ein makroskopisch sichtbares Lymphomrezidiv trat bei drei Patienten auf. Der rezidivfreie Zeitraum zwischen erster kompletter Remission und Wiederauftreten der Erkrankung betrug 4 Monate, 5 Monate beziehungsweise 24 Monate. Das Rezidiv eines dieser Patienten steht in zeitlichem Zusammenhang zu einer HP-Reinfektion. Diese Reinfektion wurde erneut antibiotisch behandelt. Nach der Reeradikation war das MALT-Lymphom zunächst wieder in kompletter histologischer Remission. Nachdem es dann ohne Anhalt für eine HP-Reinfektion wieder auftrat, wurde eine Involved-field-Radiatio durchgeführt. In den beiden anderen Fällen wurde eine Operation als Therapie gewählt.

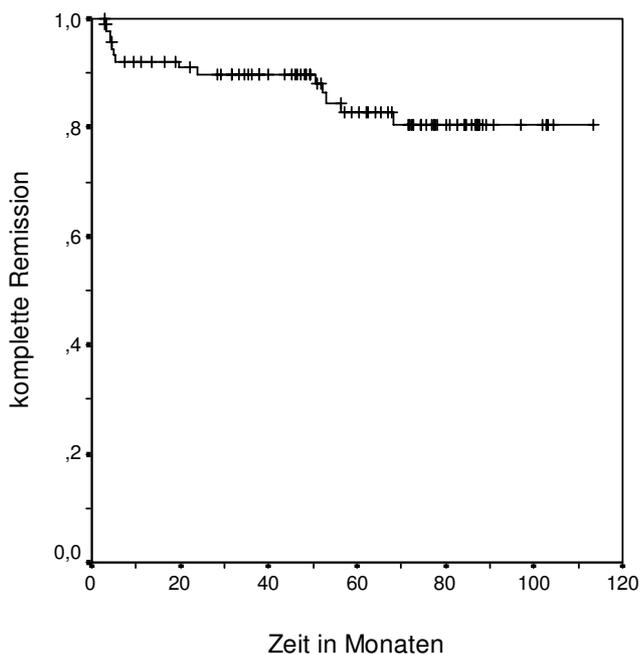


Abbildung 11 : Rezidivfreies Überleben

Rezidivfreies Überleben von 96 Patienten mit MALT-Lymphom des Magens in CR. Die Zeitspanne wurde vom Tag der histologischen CR an berechnet. Jede Stufe der Kurve stellt ein hRD oder Rezidiv dar. Die Kreuze auf der Kurve bezeichnen das Ende der Nachbeobachtungszeit je eines Patienten.

3.3.3 Ereignisfreies Überleben

In der folgenden Kaplan-Meier-Analyse wurden Rezidive, histologische Resterkrankung und Todesfälle jeglicher Ursache als Ereignisse gewertet. Das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren betrug 70%. Es ist deutlich abhängig von der Altersverteilung der Erkrankung.

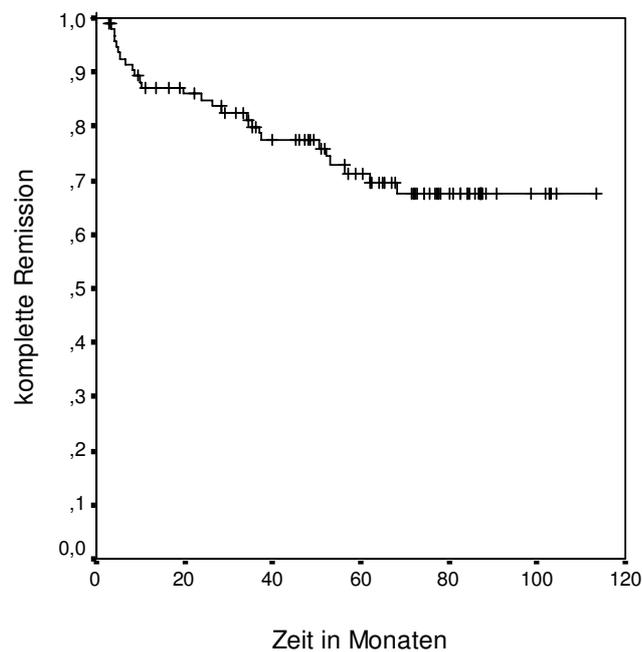


Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben

Ereignisfreies Überleben von 96 Patienten mit kompletter Remission des MALT-Lymphoms. Die rezidivfreie Zeit wurde vom Datum der erreichten CR berechnet. Als Ereignis wurden Rezidive, hRD und Todesfälle jeglicher Ursache gewertet. Die Kreuze auf der Kurve bezeichnen das Ende der Nachbeobachtungszeit je eines Patienten.

3.3.4 Lost to Follow-up

Bei 28 Patienten war das endoskopische Follow-up bis zum fünften rezidivfreien Jahr nicht durchführbar. In den meisten Fällen wurde im Hinblick auf die Komorbidität dieser Patienten auf weitere Gastroskopien verzichtet. Doch war auch hier ein gesicherter Kontrollzeitraum von im Median 34 Monaten (Zeitspanne: 3 bis 52 Monate) auswertbar. In diesem Zeitraum verblieben alle 28 Patienten klinisch in vollständiger Remission.

Darüber hinaus konnte ein klinisches Follow-up bei 13 dieser Patienten durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich in keinem Fall ein Hinweis auf ein klinisch manifestes Lymphom-Rezidiv. Bezieht man das klinische Follow-up mit in die Statistik ein, so erreichen wir für diese 13 Patienten einen medianen Beobachtungszeitraum des rezidivfreien Überlebens von 69 Monaten (Zeitspanne: 33 bis 104 Monate). 15 Patienten reagierten auf weitere Anfragen bezüglich einer Nachkontrolle der Tumorerkrankung nicht.

3.3.5 Zeitspanne bis zum Erreichen der CR

Wir verglichen die Zeitspanne vom Datum der HP-Eradikation bis zum Erreichen der CR in den verschiedenen Verlaufgruppen. Im Mittel betrug dieser Zeitraum für Patienten, welche auch weiterhin in dauerhafter vollständiger Remission (CCR) verblieben, 2,6 (+/- 0,8) Monate. Für die Gruppe der hRD und Rezidiv-Patienten wurde ein Mittelwert von 5,3 (+/- 5,7) Monaten errechnet. Eine Analyse hinsichtlich der Signifikanz dieses Unterschiedes erfolgte mit Hilfe des nichtparametrischen Mann-Witney-Tests. Hier belegten CCR-Patienten einen mittleren Rang von 46,3, Patienten mit Rezidiv oder hRD den Rang 57,4. Die Tendenz der Rezidivpatienten hin zu verlängerten Zeiten bis zum Erreichen einer Remission wird in Abbildung 13 veranschaulicht. Bei Überprüfung der asymptotischen Signifikanz (2-seitig) dieses Ergebnisses zeigte sich jedoch ein nicht signifikanter p-Wert von 0,12.

Patienten mit persistierend monoklonalen B-Lymphozyten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Zeitspanne bis zur CR nicht signifikant von solchen Patienten, bei denen keine monoklonalen Zellen im Follow-up nachzuweisen waren.

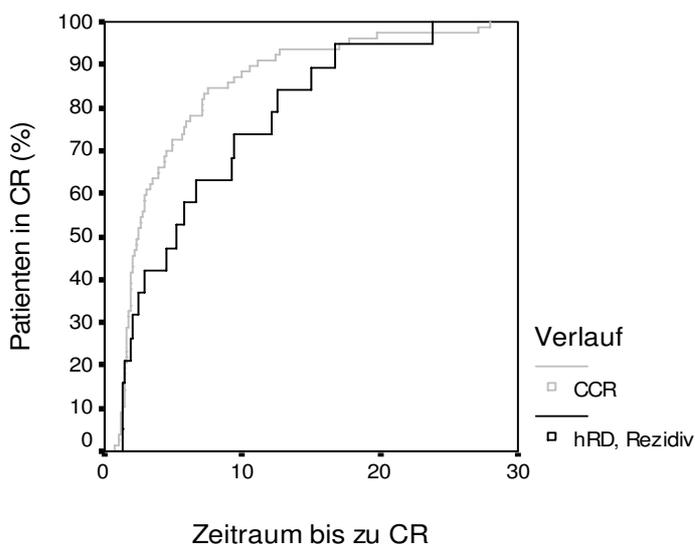


Abbildung 13 : Zeitlicher Remissionsverlauf

Zeitlicher Remissionsverlauf der 77 Patienten in CCR (helle, obere Kurve) im Vergleich zu 19 Patienten mit hRD oder Rezidiv (dunkle, untere Kurve).

Berechnung nach Kaplan-Meier. Messbeginn war Zeitpunkt der HP-Eradikation. Auf der x-Achse ist der Zeitraum in Monaten aufgetragen, welcher in der jeweiligen Patientengruppen benötigt wurde, um eine CR zu erreichen. Die y-Achse stellt den prozentualen Anteil an der Patientengruppe dar.

3.4 Histologische Befunde und klinische CR- Verläufe

3.4.1 Überblick über Verläufe und deren Histologie

Tabelle 4:

Vergleich der Studienkriterien mit der GELA-Klassifikation

Einteilung GELA	Studien-einteilung	Lymphozytäre Infiltrate	Lympho-epitheliale Läsionen	Stromale Veränderungen
NC (24) (no change)	NC (11) (no change)	dichte, diffuse oder noduläre Ausbreitung der lymphozytären Infiltrate	LEL vorhanden	keine stromalen Veränderungen
	PR (13) (partiell remission)	dichte, diffuse oder noduläre Ausbreitung der lymphozytären Infiltrate	LEL vorhanden	- normale LP - oder „empty LP“ - +/- fibrosierte LP
CCR (6) (complete histological remission)	CCR (77)	- entweder nicht vorhanden - oder locker verteilte Plasmazellen und kleine lymphoide Zellen in der LP	- LEL nicht vorhanden	- normale LP -oder „empty LP“ - +/- fibrosierte LP
pMRD (71) (probable minimal residual disease)		- Lymphozytenaggregate oder Lymphfollikel in der LP/MM und/oder SM		
rRD (16) (responding residual disease)	hRD (16)	- dichte, diffuse oder noduläre Ausbreitung der lymphozytären Infiltrate - Regressionzeichen	-LEL meist vorhanden	- normale LP - oder ET - +/- fibrosierte LP
	Rezidiv(3)	- Zerstörung der glandulären Mikroarchitektur	- LEL regelmäßig vorhanden	- eventuell ET - +/- fibrosierte LP
LP= Tunica propria; MM= Muscularis mucosa; SM= Submucosa LEL= lymphoepitheliale Läsionen; ET= leere Tunica propria (=„empty tunica propria“)				

3.4.2 Histologische Resterkrankung

Bei 16 (17%) Patienten wurde 3 bis 68 Monate (Median 48 Monate) nach bereits erfolgter erster CR eine histologische Resterkrankung (hRD) diagnostiziert.

Fünf Patienten wiesen in mehr als zwei Kontrollendoskopien hintereinander ein hRD auf. Über eine Zeitspanne von 3 bis 19 Monaten hinweg zeigten drei dieser fünf Patienten im Follow-up eine Fluktuation zwischen hRD und CR.

In allen 16 Fällen wurde eine abwartende Haltung mit engmaschigen Nachkontrollen eingenommen. Diese „watch and wait-Strategie“, welche erstmals von Fischbach 2001 beschrieben wurde, ergab den gewünschten Erfolg: Alle Patienten erreichten ohne weitere therapeutische Maßnahmen eine zweite CR und verblieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes der Studie in kompletter Remission (im Median über 32 Monate, Zeitspanne: 0-101 Monate).

3.4.3 Reaktive lymphatische Aggregate im Verlauf

Es erfolgte eine gezielte Auswertung derjenigen Lymphozytenaggregate (LA), welche vom Pathologen als eindeutig reaktiv eingestuft wurden. Rezidiv- und hRD-Patienten wiesen hierbei zwar gemittelt 21% mehr reaktive Lymphozytenaggregate oder Lymphfollikel auf als CCR-Patienten, jedoch erwiesen sie sich diese Zahlen in der Analyse als nicht signifikant ($p=0,123$).

Bei 71 von 77 Patienten in andauernder kompletter Remission wurden ebenfalls mindestens einmal reaktive Lymphozytenaggregate nachgewiesen.

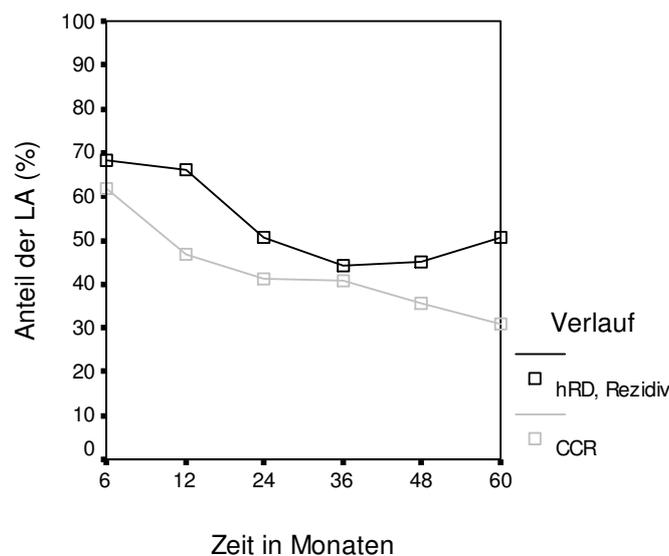


Abbildung 14: Reaktive Lymphozytenaggregate im CR-Verlauf

Vergleich der CR-Verläufe hinsichtlich des Nachweises von reaktiven Lymphozytenaggregaten in den Probeentnahmen. Die dunkle Kurve zeigt die Häufigkeit reaktiver LA für Patienten mit hRD oder Rezidiv an, die helle Kurve steht entsprechend für Patienten in CCR.

Allgemeines lineares Modell für Messwiederholungen. Messbeginn ist der Zeitpunkt der CR. Die x-Achse stellt den Beobachtungszeitraum dar. Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Biopsien mit Nachweis von Lymphozytenaggregaten an der Gesamtheit der Biopsien aufgetragen.

3.4.4 Regressionsparameter im Verlauf

Leere Tunica propria

Im Vergleich der Verlaufgruppen der 96 CR-Patienten ergab sich über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren keine signifikante Assoziation zwischen dem gehäuften Nachweis einer ET und dem weiteren Krankheitsverlauf ($p=0,264$), nach 2 Jahren war deren Nachweis mit einem signifikant besseren Verlauf assoziiert.

Tabelle 5: ET im CR-Verlauf

CR-Verlauf	Patientenanzahl	nie ET	mindestens 1X Auftreten einer ET	mittlerer Anteil ET an den Proben (%)	Standardabweichung
Rezidive	3	0	3	48,2 %	20,3
hRD	16	1	15	47,7 %	26,5
CCR	77	2	75	49,6 %	2,4
Insgesamt	96	3	93	49,2 %	22,8

ET= empty tunica propria

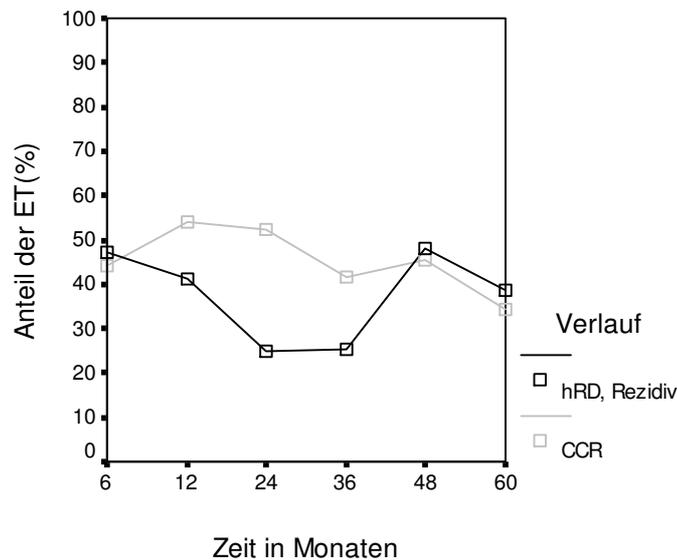


Abbildung 15: ET im Verlauf nach kompletter Remission

Vergleich der CR-Verläufe hinsichtlich des Nachweises einer ET in den Probeentnahmen. Die dunkle Kurve zeigt die Häufigkeit einer ET für Patienten mit hRD oder Rezidiv an, die helle Kurve steht entsprechend für Patienten in CCR. Allgemeines lineares Modell für Messwiederholungen.

Fibrosierte Tunica propria

Im Vergleich der Verlaufgruppen der 96 CR-Patienten ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Nachweis einer fibrosierten Tunica propria und dem weiteren Krankheitsverlauf.

Tabelle 6: FT im CR-Verlauf

CR-Verlauf:	Patientenzahl	nie FT	mindestens 1x Auftreten einer FT	mittlerer Anteil FT an allen Proben(%)	Standardabweichung
<i>Nonresponder</i>	24	24	0	0,0 %	0,0
<i>Rezidive</i>	3	2	1	4,2 %	7,2
<i>bRD</i>	16	7	9	13,5 %	17,2
<i>CCR</i>	77	37	40	11,6 %	15,2
<i>Insgesamt</i>	96	46	50	11,7 %	15,3
FT= fibrosierte Tunica propria					

3.5 Molekulare Befunde und klinische Verläufe

3.5.1 Translokation t(11;18)(q21;q21) im Verlauf

In der Gruppe der t(11;18)-positiven Lymphome erlitten 4 (57%) der 7 Patienten mit initialer CR ein Rezidiv oder behielten eine histologische Resterkrankung (hRD). Bei den 46 auf t(11;18) negativ getesteten Patienten trat in 3 (6,5%) Fällen ein Rezidiv bzw. eine hRD auf.

Zusammengefasst haben Patienten in kompletter Remission, welche eine Translokation t(11;18) aufweisen, gegenüber Patienten ohne diese Mutation ein signifikant ($p=0,04$) erhöhtes relatives Risiko von 8,7 (Odds Ratio: 19,11; 95%-Konfidenzintervall: 2,86 - 127,80) ein hRD oder Rezidiv zu erleiden.

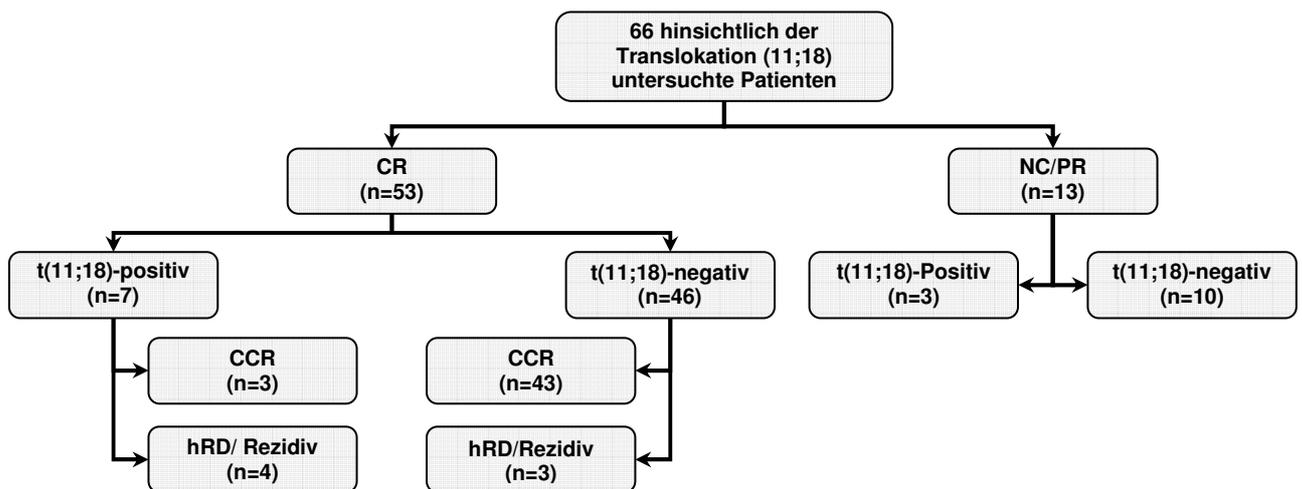


Abbildung 16: Translokation t(11;18) im Ausgangsbefund und CR-Verlauf

3.5.2 B-Zell-Klonalität im Verlauf

Assoziation zwischen Monoklonalität und Remissionsverlauf

Die Analyse der in Remission befindlichen Patienten bezüglich des Nachweises klonaler B-Zellen ist der Abbildung 17 zu entnehmen:

Zusammengefasst waren bei allen drei (100%) Patienten mit späterem Lymphomrezidiv auch in der Phase vollständiger histologischer Remission monoklonale B-Zellen nachweisbar. Ebenfalls zeigten 7 (70%) der 10 untersuchten hRD-Patienten eine andauernde Monoklonalität. Von den 39 Patienten mit kontinuierlicher kompletter Remission (CCR) zeigten 8 (21%) Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum weiterhin monoklonale Zellen.

Aus diesen Daten leitet sich für die 52 CR-Patienten unserer Studie eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit ab, bei einem persistierenden Nachweis monoklonaler B-Lymphozyten ein hRD oder Rezidiv zu erleiden. ($P=.0007$; relatives Risiko, 6.30; 95%CI, 2.06 bis 23.96).

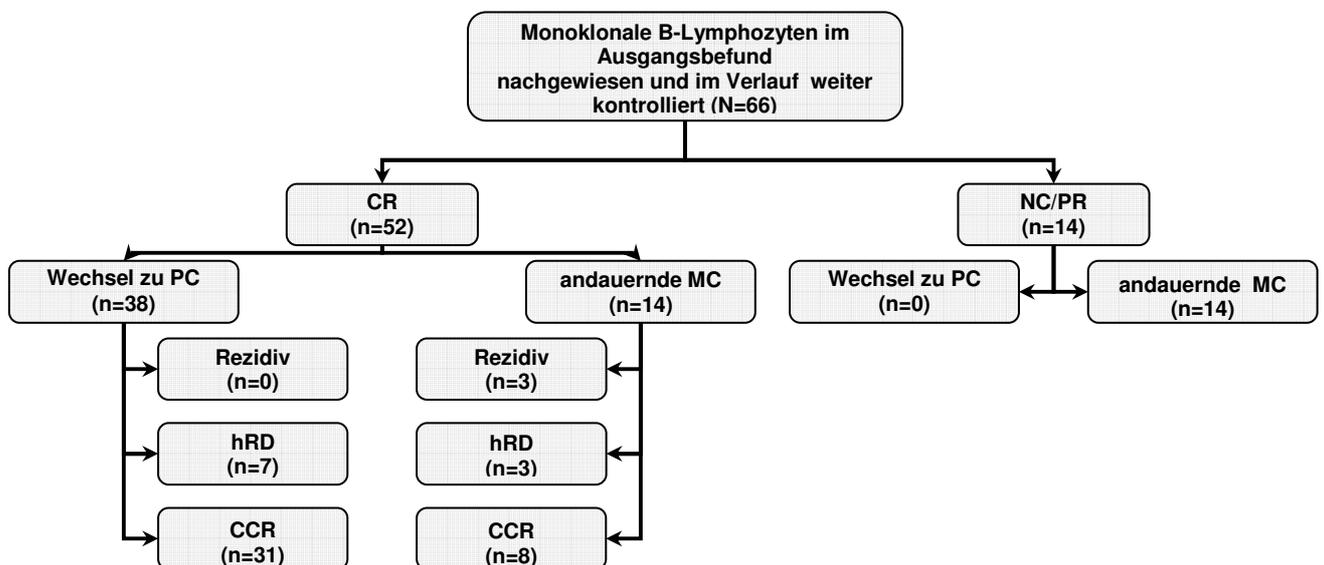


Abbildung 17: Klonalität im Ausgangsbefund und CR-Verlauf

Latenzzeit zwischen histologischer und molekularer Remission

Wir verglichen den Zeitraum vom Datum der Erstdiagnose bis zum Erreichen einer histologischen CR mit der Zeitspanne, welche bis zum „Verschwinden“ der monoklonalen Zellen benötigt wird. Hierbei fällt eine deutliche Latenzzeit von histologischer zur „molekularen CR“ auf. Der Nachweis der ersten polyklonalen PCR erfolgt im Median 28 Monate (Zeitspanne: null bis 86 Monate) nach der histologisch verifizierten vollständigen Remission.

Sequenzierung

Eine Sequenzierung der monoklonalen Banden wurde in den Probeentnahmen von fünf Patienten mit persistierendem Monoklonalitätsnachweis durchgeführt. Hierbei untersuchte man die jeweils letzte Probeentnahme dieser Patienten, welche über einen Zeitraum von 56 bis 101 Monaten nach histologischer CR nachkontrolliert wurden. Das Ergebnis wurde mit der Analyse des bei Diagnosestellung gewonnenen MALT-Lymphomklons verglichen.

Die monoklonalen Banden erwiesen sich in drei Fällen als identisch mit dem originalen Lymphom. Bei zwei Patienten zeigte sich in der Sequenzierung keine Ähnlichkeit mit dem ursprünglich diagnostizierten Klon.

Bei einem weiteren Patienten, welcher bereits seit 90 Monaten durchgehend Polyklonalität zeigte, wurden in der letzten Probeentnahme monoklonale Banden nachgewiesen. Hier ergab die Sequenzierung ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem originalen Klon.

3.6 Assoziation zwischen histologischen und molekularen Befunden

3.6.1 B-Zell-Klonalität und Lymphozytenaggregate

In einem allgemeinen linearen Modell für Messwiederholungen ergab sich für Patienten mit monoklonalem Ausgangsbefund keine Assoziation zwischen häufigem Auftreten von LA und dem dauerhaften Nachweis monoklonaler B-Zellen.

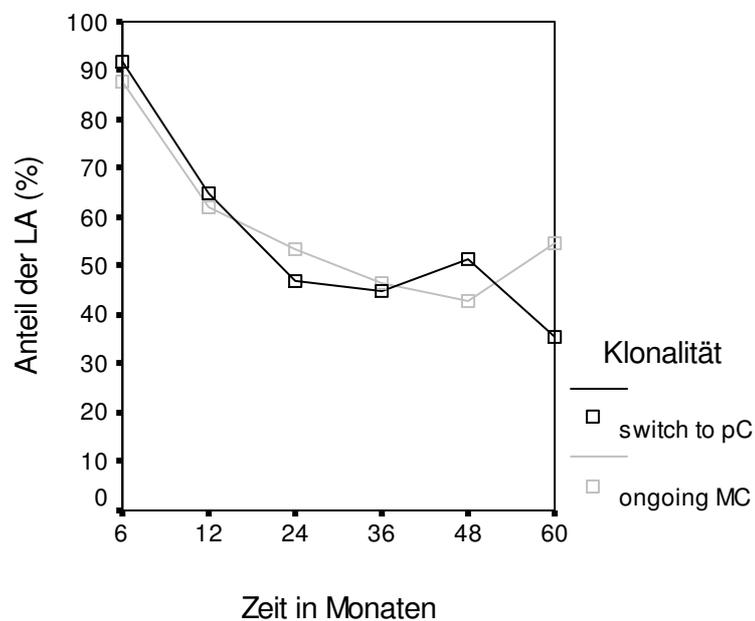


Abbildung 18: Klonalität und Lymphozytenaggregate

Analyse von CR-Patienten mit Nachweis monoklonaler B-Zellen im Ausgangsbefund. Vergleich der Patienten, welche im Verlauf einen Switch zur Polyklonalität vollzogen mit jenen mit andauerndem Nachweis monoklonaler B-Zellen. Allgemeines lineares Modell für Messwiederholungen.

Messbeginn ist der Zeitpunkt der CR. Die x-Achse stellt den Beobachtungszeitraum dar. Auf der y-Achse ist der prozentuale Anteil der Biopsien mit Nachweis von Lymphozytenaggregaten an der Gesamtheit der Biopsien aufgetragen.

3.7 Präkanzeröse histologische Veränderungen

3.7.1 Magenkarzinom als Zweittumor

Im Verlauf der endoskopischen Nachkontrollen wurde bei drei Patienten (2m, 1w) im Alter von 71, 74 und 77 Jahren ein Magenkarzinom diagnostiziert. Die Karzinome traten 44, 47 und 62 Monate nach vollständiger Remission der MALT-Lymphome auf. In allen drei Fällen hatte eine multifokale Lokalisation des MALT-Lymphoms vorgelegen. Bei den Magenkarzinomen handelte es sich um gut differenzierte tubuläre Adenokarzinome vom Intestinaltyp (m-Typ, G1 nach der Lauren-Klassifikation).

Da die Neoplasien einen Durchmesser von 0,4-0,6 cm und eine Tiefeninfiltration bis maximal in die Submucosa (Magenfrühkarzinom) aufwiesen, wurde in allen drei Fällen die Technik der „endoskopischen mucosalen Resektion“ (EMR) angewandt. Bei einem Patient zeigten sich erst nach einer Nachresektion tumorfreie Resektionsgrenzen.

Ein Follow up war über einen Zeitraum von 22, 34 und 42 Monaten nach Mucosektomie möglich. Die besagten Patienten sind sowohl für das MALT-Lymphom als auch für das Magenkarzinom in eine komplette Remission gegangen.

3.7.2 Intestinale Metaplasie und Atrophie

Intestinale Metaplasie beim Magenkarzinom:

Bei allen drei Karzinompatienten wurde eine intestinale Metaplasie (IM) festgestellt. Diese pathologische Veränderung bestand bereits zu dem Zeitpunkt der Studienaufnahme. In den Probeentnahmen der 117 übrigen Patienten ließ sich in 2/3 der Fälle ebenfalls in mindestens einer Untersuchung eine intestinale Metaplasie feststellen. Die Frequenz des Nachweises einer IM war jedoch in der Gruppe der Karzinom-Patienten höher als in der Gesamtheit.

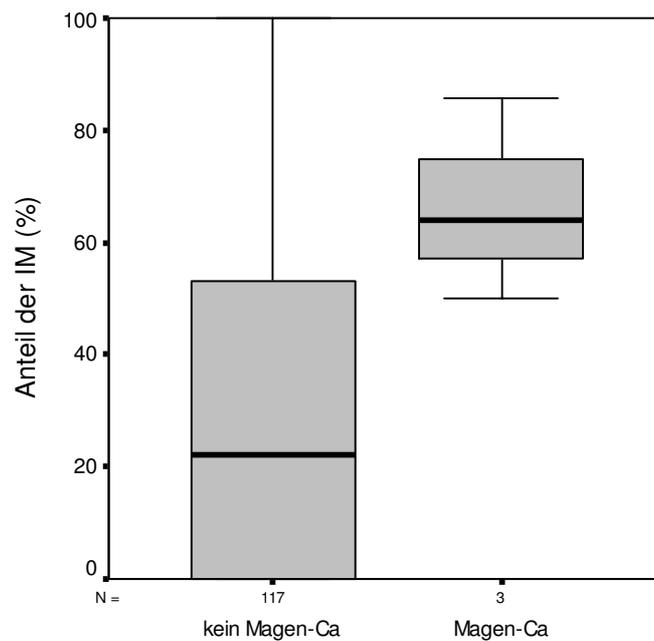


Abbildung 19: IM bei Magenkarzinom

Häufigkeit des Auftretens einer intestinalen Metaplasie bei Patienten mit späterem Magenkarzinom im Vergleich zu den übrigen Studienpatienten.

Dargestellt ist der prozentuale Anteil des Nachweises IM an allen Kontrolluntersuchungen.

Der mittig gelegene schwarze Balken in jeder der Box zeigt den Median an.

Intestinale Metaplasie bei der Gesamtheit der Studienpatienten:

Insgesamt wurde in den Probeentnahmen von 80 der 120 Patienten intermittierend mindestens einmal eine intestinale Metaplasie diagnostiziert. Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum hinweg wurde durchgehend bei ca. 30% der endoskopischen Nachuntersuchungen eine IM beobachtet. Nach HP-Eradikation trat diesbezüglich keine Veränderung der Magenschleimhaut auf.

Die Verteilung des Auftretens stellt sich in den Verlaufsgruppen des MALT-Lymphoms gleichmäßig dar. Es kam im Verlauf nach HP-Eradikation zu keinem Rückgang der IM. Konstant war in etwa 30% der Biopsien eine IM nachweisbar.

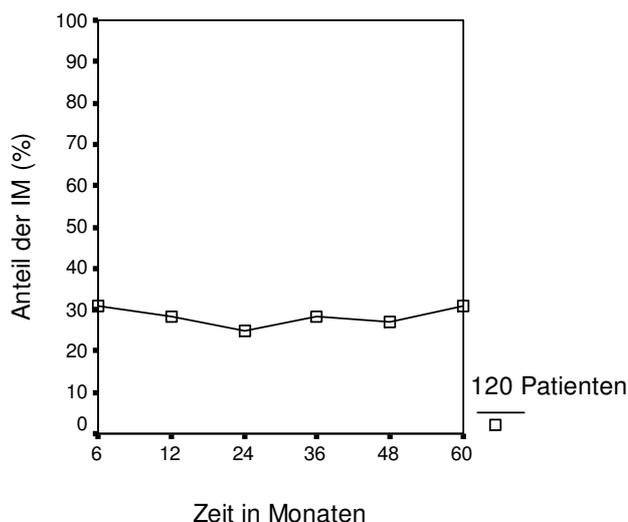


Abbildung 20: *IM nach HP-Eradikation*

Häufigkeit des Nachweises einer IM in den Probeentnahmen aller 120 Patienten. Allgemeines Modell für Messwiederholungen. Messbeginn war der Zeitpunkt der HP-Eradikation. Auf der x-Achse ist der Beobachtungszeitraum aufgetragen. Die Y-Achse stellt den prozentualen Anteil der IM an der Gesamtheit der Biopsien dar.

Atrophie der Glandulae mucosae beim Magenkarzinom:

In den Probeentnahmen von zwei der drei Patienten (66%), welche ein Magenkarzinom entwickelten, wurde eine Atrophie der Magenschleimhaut nachgewiesen. Im Gegensatz dazu zeigte sich nur in 26 Fällen (22%) der übrigen Patienten im Verlauf der Nachkontrolle eine solche Atrophie.

4 Diskussion

4.1 Ansprechen

In unserer Studie erreichten 96 (80%) der 120 Patienten nach HP-Eradikation eine komplette histologische Remission ihres MALT-Lymphoms. Die in der Literatur beschriebenen Erfolgsraten einer Tumorremission durch alleinige Eradikation bewegen sich im Bereich zwischen 56 und 92%^{40, 41, 44, 68, 69}. Gibt es eine Erklärung für die Unterschiedlichkeit dieser Daten?

Ein wichtiges Kriterium für den Erfolg der Therapie ist die Infiltrationstiefe des Tumors. Stadium EI1 beschränkt sich auf Mucosa und Submucosa des Magens, während Lymphome in Stadium EI2 bis in die Subserosa reichen können. Bereits 1997 untersuchten Sackmann et al die Remissionsraten der MALT-Lymphome von 21 Patienten. Vorab war die Infiltrationstiefe der Tumoren endosonographisch bestimmt worden. Nach 14 Monaten zeigten 100% der EI1- und keines der EI2-Lymphome eine vollständige Remission. Auch Fischbach und Inagaki et al bestätigten, dass eine geringere Infiltrationstiefe mit einem besseren therapeutischen Ansprechen einhergeht^{40, 70}.

Während einige Studiengruppen im Studiendesign nicht zwischen den Tumorstadien EI und EI2 unterschieden⁶⁹, schlossen andere sogar ein Stadium EII mit in die Studie ein. Sobald jedoch ein Lymphknotenbefall vorliegt (Stadium EII), sinkt die Remissionsrate deutlich:

De Mascarel et al konnten bei der Untersuchung von 60 Patienten für MALT-Lymphome in Stadium EI eine Ansprechrate von 87% verzeichnen. In Stadium EII erreichten lediglich 7% durch eine HP-Eradikationstherapie eine komplette Remission⁶².

Des Weiteren kann der Anteil an transformierten Blasten, also hochmaligen Lymphomzellen, für die unterschiedlichen Remissionsraten in den publizierten Studien verantwortlich sein. Er bietet einen Hinweis auf den Übergang in ein fortgeschritteneres und antigenunabhängigeres Tumorstadium:

Die Übergänge eines niedrigmalignen in ein hochmalignes Lymphom definieren sich über den Anteil an Blasten. De Jong et al differenzierten niedrigmaligne MALT-Lymphome mit bis zu 1% Blasten (Typ A) von ebenfalls als niedrigmaligne eingestuften Lymphomen mit größerem Blastenanteil bis hin zu Clustern von 10-20 Blasten (Typ B). Die Ansprechrate der Typ A-Lymphome lag bei 80%, die der Typ B-Lymphome lediglich bei 13%⁷¹.

Bei den 24 Nonrespondern dieser Studie wurden in den Resektaten (z.B. nach Gastrektomie) von 10 Patienten Anteile eines hochmalignen Lymphoms diagnostiziert. Hierbei kann es sich um eine Progression der ursprünglich niedrigmalignen Lymphome handeln. Es ist jedoch ebenfalls möglich, dass hochmaligne Lymphomanteile bereits bei Diagnosestellung vorhanden waren und durch Rückbildung der noch antigenabhängigen niedrigmalignen Anteile nach HP-Eradikation zum Vorschein kamen.

In der Literatur sind unterschiedliche Zeitspannen bezüglich des Zuwartens nach HP-Eradikation beschrieben. 12 unserer CR-Patienten benötigten eine Zeitspanne zwischen 12 und 28 Monaten bis zum Erreichen der vollständigen Remission. Diese Patienten zeigten jedoch bereits innerhalb der ersten 6 Monate sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch deutliche Regressionszeichen. Bei den Patienten einer Studie von Mascarel et al erreichte ein Patient sogar 35 Monate nach HP-Eradikation noch eine CR⁶².

Fischbach et al beurteilten das Ansprechen der Patienten ihrer Studie nach 12 Monaten. Elf von 95 Patienten zeigten nach diesem Zeitraum eine partielle Remission. Bei acht dieser Patienten wurde eine „watch and wait“-Strategie angewandt. Fünf von ihnen erreichten auch ohne weitere Therapie im Verlauf eine komplette Remission⁴⁰. Zwei Patienten dieser Studie mit MRD (minimal residual disease) erreichten nach 15 bzw. 19 Monaten eine vollständige Tumorremission. Fischbach zählt diese Patienten allerdings nicht zu seiner Gruppe der CR-Patienten. Dies bietet eine Erklärung für seine recht niedrige Remissionsrate von 62%.

Aus diesen Datenvergleichen lässt sich schließen, dass bei längerem Zuwarten ein nicht unbedeutender Teil der Patienten letztendlich doch noch eine vollständige Remission erreicht. Die Entscheidung hierzu hängt vom Vorhandensein histologischer Regressionszeichen und natürlich auch von der Klinik und Morbidität des Patienten ab.

Stellt man vergleichbare Studien bezüglich HP-Diagnostik, Infiltrationstiefe und Follow up nebeneinander, so ist unsere Ansprechrate konkordant zu den in der Literatur dokumentierten Daten.

Yamashita et al veröffentlichten 2000 eine These, nach der eine verlängerte Remissionsdauer die Wahrscheinlichkeit eines späteren Tumorrezidivs erhöhe⁶⁹. Unsere Daten konnten diese These nicht bestätigen. Eine lange Zeitspanne bis zur CR war nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Unsere Erkenntnisse rechtfertigen eine abwartende und beobachtende Haltung von bis zu 24 Monaten bei Patienten mit deutlichen makro-/mikroskopischen Regressionszeichen und

ohne Anzeichen einer Transformation in ein hochmalignes Lymphom.

4.2 Verlauf

4.2.1 Rezidive

Als Rezidiv definierten wir den erneuten makroskopischen und mikroskopischen Nachweis eines MALT-Lymphoms, nachdem sich bereits über mindestens zwei endoskopische Nachkontrollen hinweg eine vollständige Remission zeigte.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums erlitten drei Patienten ein solches Rezidiv in einem Zeitraum von 4, 5 bzw. 24 Monaten nach CR. Sie wurden einer alternativen Therapie zugeführt.

Die Anzahl der Rezidive ist in den verschiedenen Studiengruppen vergleichbar. Fischbach et al. verzeichneten nach 6 bis 15 Monaten insgesamt 4 (8%) Rezidive unter 52 Patienten, darunter ein hochmalignes Lymphom. Das hochmaligne Lymphom wurde bereits 6 Monate nach Remission diagnostiziert⁴⁰. Hier spekuliert Fischbach, ob es sich in diesem Fall nicht primär schon um ein Lymphom mit hochgradig malignen Anteilen gehandelt habe.

Montalban et al dokumentierten 25 Monate nach CR ein Rezidiv (4,5%) unter 22 Patienten. Von den 3 (8%) Rezidiven in einer Studie von Mascarel et al trat eines erst nach einer Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten auf.

Rezidive werden in nahezu allen Studien beschrieben, weshalb regelmäßige Nachkontrollen auch bei unauffälligem Befund notwendig sind, um ein Rezidiv rechtzeitig zu diagnostizieren. Der Anteil der Rezidive an der Patientengesamtheit beträgt jedoch in keiner Studie mehr als 10%.

4.2.2 Histologische Resterkrankung

Eine minimale Resterkrankung (histological residual disease= hRD) wird in den Studiengruppen unterschiedlich definiert. Die hRD zeichnet sich durch einen erneutes Auftreten von Lymphomzellen nach bereits erfolgter kompletter histologischer Remission (CR) aus. In dieser Studie wurde bei insgesamt 16 von 120 Patienten ein hRD diagnostiziert. Da die 16 Patienten weder klinische Auffälligkeiten noch makroskopische Veränderungen der Magenschleimhaut aufwiesen, wurde eine abwartende Haltung

eingenommen. Diese, erstmals von Fischbach et al beschriebene, „watch and wait“-Strategie führte zu einem erstaunlichen Ergebnis: Alle Patienten erreichten ohne weitere therapeutische Maßnahmen eine zweite CR und verblieben darin bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (mit einer mittleren Dauer von 32 Monaten, Zeitspanne: 0-101 Monate). Anzeichen einer Transformation in ein hochmalignes Lymphom bestanden bei keinem Patienten.

Fischbach et al wiesen bei 17 von 90 Patienten nach Eradikation eine minimale histologische Resterkrankung nach. Von diesen Patienten zeigte ebenfalls keiner eine Lymphomprogression. In dieser Gruppe erreichten allerdings nur zwei der 17 Patienten, nach 15 und 19 Monaten, eine komplette Remission⁴⁰. Vermutlich ist die längere Nachbeobachtungszeit unserer Studie für die unterschiedlichen Zahlenverhältnisse verantwortlich.

In jedem Fall ist der „gutartige“ Verlauf der histologischen Resterkrankung hervorzuheben. Hierbei ist eine „watch and wait“- Strategie mit regelmäßigen endoskopischen Nachkontrollen einer invasiven Therapie, wie z.B. einer (partiellen) Gastrektomie oder Chemotherapie, vorzuziehen.

4.3 Lymphozytenaggregate

Wotherspoon et al entwarfen 1993 anhand definierter histologischer Kriterien eine Gradeinteilung zur Diagnostik gastraler MALT-Lymphome, welche auch in die WHO-Klassifikation übernommen wurde⁴⁵.

Speziell für die histologische Evaluation von Magenbiopsaten nach Therapie eines MALT-Lymphoms wurde die GELA-Klassifikation vorgestellt (GROUPE D'ETUDE DES LYMPHOMES DE L'ADULTE)⁷². In dieser Einteilung werden drei histologische Hauptkriterien beurteilt:

- Dichte und Anordnung lymphoider Infiltrate
- Auftreten lymphoepithelialer Läsionen
- Spezifische Veränderungen des Stromas (ET, FT)

In Tabelle 4 sind die Regressionsverläufe unserer Studienpatienten definiert nach der GELA-Klassifikation unserer eigenen Einteilung gegenübergestellt. Hierbei fällt auf, dass 71 Patienten, welche nach unseren Studienkriterien mit CR definiert wurden, nach GELA

mit „pMRD“ bezeichnet würden.

„pMRD“ (probable minimal residual disease) ist die Bezeichnung für ein histologisch in vollständiger Remission befindliches MALT-Lymphom, welches in der endoskopischen Nachkontrolle Lymphozytenaggregate (LA) aufweist. Diese, auf ein Lymphom unverdächtige LA, ähneln den reaktiven Lymphozytenaggregaten chronischer HP-Gastritiden. Wir schlossen die Patienten mit unverdächtigen Lymphozytenaggregaten oder Lymphfollikeln mit in die Gruppe der CR-Patienten ein und beobachteten den weiteren klinischen Verlauf: Insgesamt 71 von 77 Patienten, welche in kompletter Remission verblieben (CCR), wiesen im Verlauf ebensolche Lymphozytenaggregate auf. Nur 6 Patienten waren nach HP-Eradikation frei von solchen Aggregaten.

Bezüglich Rezidiven oder minimaler histologischer Resterkrankung (hRD) finden sich Lymphozytenaggregate signifikant häufiger bei Nonrespondern, hRD und Rezidivpatienten. Dies ist allerdings angesichts der Tatsache, dass definitionsgemäß ein Lymphomrezidiv bzw. hRD aus einer Ansammlung von Lymphozyten besteht, nicht weiter verwunderlich. Differenziert man nun hiervon reaktive LA ohne Lymphomnachweis, so ist deren Nachweis nicht signifikant mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf assoziiert:

Die besagten 71 Patienten verblieben trotz des Vorhandenseins von Lymphozytenaggregaten oder Lymphfollikel ohne weitere Therapie in dauerhafter vollständiger Remission. Eine Bezeichnung „pMRD“ würde im klinischen Alltag eher zur Verwirrung der behandelnden Ärzte sowie der betroffenen Patienten beitragen.

Ein Argument für die oben genannte GELA-Einteilung eines pMRD war der gelegentliche Nachweis monoklonaler B-Zellen in diesen Lymphozytenaggregaten. In mehreren Studien wurden monoklonale B-Lymphozyten in lymphomunverdächtigen basalen Lymphozytenaggregaten nachgewiesen^{41, 43, 62, 66, 73, 74}. Wir analysierten unsere Daten bezüglich der Frage, ob ein gehäuftes Auftreten von Lymphozytenaggregaten mit dem Nachweis monoklonaler Zellen assoziiert ist. Es ergab sich diesbezüglich kein Zusammenhang.

Eine Mucosa mit Lymphfollikeln und Lymphozytenaggregaten bei fehlenden histologischen Malignitätskriterien als „wahrscheinliche minimale Resterkrankung“ zu bezeichnen, lässt sich unseren Daten zufolge nicht rechtfertigen, zumal diese Bezeichnung keine therapeutische Konsequenz nach sich zieht. Die Lymphozytenaggregate dürften eher reaktive Folgen einer langjährigen HP-Gastritis sein.

4.4 Regressionsphänomene des Stromas

In dieser Studie wurden zwei histologische Regressionsparameter untersucht und auf ihren Vorhersagewert für eine komplette Remission des MALT-Lymphoms überprüft.

Es handelt sich hierbei um Veränderungen der Tunica propria der Magenmucosa im Zuge der Lymphomregression. Der Tumor verdrängt und zerstört Magendrüsen bei seinem Wachstum. Bildet sich das Lymphom nach Eradikation zurück, verbleibt nach dem „Wegschmelzen“ der Tumormasse häufig eine Tunica propria ohne Magendrüsen. Dieses Phänomen wird allgemein „leere Tunica propria“ (empty tunica propria= ET) genannt^{75, 76}. Als weiteres Regressionszeichen kann eine Fibrose der Tunica propria (FT) als Veränderung des Stromas auffallen.

Wie verlässlich weisen diese sogenannten Regressionsparameter auf eine erfolgreiche Remission hin?

Es fand sich in den Histologien der CR-Patienten signifikant häufiger eine ET als bei Nonrespondern. Besonders interessant für den klinischen Alltag sind diese Veränderungen in den ersten Monaten nach antibiotischer Therapie, denn hier wird über ein weiteres Zuwarten oder eine Alternativtherapie entschieden. Als guter Prädiktor für eine vollständige Remission zeichnete sich ebenfalls eine Fibrose der Tunica propria aus. Von den CR-Patienten zeigten 50% mindestens einmal im Follow up eine Fibrose der Tunica propria. Bei keinem der Nonresponder konnte ein solches Kriterium diagnostiziert werden. Das Ergebnis ist zwar signifikant, insgesamt tritt jedoch eine Fibrose in den Histologien der Patienten in CCR seltener und unregelmäßiger auf. Daher bietet das histologische Kriterium ET im klinischen Alltag einen besseren prognostischen Aussagewert bezüglich des Ansprechens auf eine HP-Eradikation.

4.5 B- Zell- Klonalität

In den Probeentnahmen aller 14 untersuchten Nonresponder konnten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg monoklonale Lymphozyten nachgewiesen werden. Dieses Phänomen war in Anbetracht der hier definitionsgemäß noch vorhandenen MALT-Lymphomzellen zu erwarten.

Bemerkenswert ist jedoch eine über den Remissionszeitraum hinweg persistierende Monoklonalität bei jenen drei Patienten, welche zunächst eine vollständige histologische

Remission und im weiteren Verlauf ein Rezidiv aufwiesen. Auch in der Gruppe der hRD-Erkrankungen überwog der Anteil der persistierend monoklonalen Befunde gegenüber einem molekularen Switch hin zur Polyklonalität. Daraus leitet sich für Patienten mit andauernder B-Zell-Monoklonalität trotz histologischer CR eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Lymphomrezidiv sowie einer Resterkrankung (hRD) ab.

Bertoni et al untersuchten den molekularen Verlauf von 34 Patienten in CCR, welche bei Erstdiagnose monoklonale Zellen aufwiesen. Es zeigten 44% der Patienten einen Switch hin zu einer polyklonalen B-Zell-Population. In der vorliegenden Studie wurden 52 CCR-Patienten auf monoklonale B-Lymphozyten untersucht. Hier lag der Anteil jener, welche einen Switch vollzogen, bei 73%⁷⁷. Eine Erklärung für die unterschiedliche Anzahl molekularer Remissionen in den Studien bietet der Zeitrahmen der Nachbeobachtung nach Erreichen der CR.

Bertoni et al untersuchten die Patienten im Median bis zu 12 Monaten nach histologischer CR. Unsere Patienten wurden im Median 86 Monate nachkontrolliert. Der Nachweis der ersten polyklonalen PCR erfolgte bei unserem Patientengut im Median 28 Monate (Zeitspanne: 0 bis 86 Monate) nach histologisch verifizierter vollständiger Remission. Aus dieser Statistik lässt sich schlussfolgern, dass bei längerer Nachbeobachtungszeit der Anteil der molekularen Remissionen deutlich steigt. Allerdings wiesen acht CCR-Patienten unserer Studie auch fünf Jahre nach histologischer Remission noch monoklonale B-Zellen (MC) auf, ohne dass es makro- oder mikroskopisch Hinweise auf eine hRD bzw. ein Rezidiv gegeben hätte.

De Mascarel postulierte 2005, eine längere Remissionsdauer wiese auf eine fehlende „molekulare Remission“ hin⁶². Die MC-Patienten dieser Studie benötigten einen doppelt so langen Zeitraum bis zum Erreichen einer histologischen Remission (21 versus 10 Monate) als solche Patienten, welche im Verlauf einen Switch zur Polyklonalität vollzogen

Unsere Daten konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Patienten mit persistierend monoklonalen B-Lymphozyten unterschieden sich hinsichtlich der Zeitspanne bis zur CR nicht signifikant von solchen Patienten, bei denen keine monoklonalen Zellen im Follow-up nachzuweisen waren.

Warum lassen sich die monoklonalen Zellen bei den betroffenen Patienten nicht regelhaft in jeder Probeentnahme nachweisen?

Eine Erklärung hierfür liegt bei einer als „sampling error“ bezeichneten Fehlerquelle: Der entsprechende Bereich der Mucosa wurde nicht mitbiopsiert bzw. die ausreichend tiefe

Mucosaschicht nicht mitgegriffen. Christian Thiede et al⁶⁷ untersuchten dieses Phänomen 2001 mit Hilfe eines Mikrodissektionsverfahrens. Monoklonale B-Lymphozyten vom lymphomidentischen Typ wurden in basalen Lymphozytenaggregaten gefunden, jedoch nicht in weiter lumenwärts gelegenen Anteilen der Mucosa.

Die klinische Relevanz der durch PCR nachgewiesenen monoklonalen Zellen in Abwesenheit eines histologisch gesicherten Lymphoms ist umstritten: Montalban et al legten 2005 folgende Hypothese dar: Die Remission des MALT-Lymphomes zeige sich zunächst im Verschwinden der makroskopisch erkennbaren Läsion. Daraufhin erfolge eine histologische Remission, welche wir als CR bezeichnen. Monoklonale B-Lymphozyten seien jedoch noch immer nachzuweisen. Schließlich erfolge mit Jahren der Latenz nach einer histologischen Remission eine molekulare Remission⁴¹.

Fraglich bleibt, ob es sich bei den monoklonalen Zellen tatsächlich um „ruhende“ MALT-Lymphomzellen handelt oder um Lymphozyten mit einer Funktion ähnlich der Gedächtniszellen als Teil eines immunologischen Prozesses nach stattgehabter Selektion und Hypermutation. Das von uns errechnete statistisch erhöhte Rezidiv-Risiko spricht für die These, dass es sich hierbei um Zellen eines latenten Lymphoms handeln könnte. In mehreren Studien wurden Rezidive des MALT-Lymphoms nach Reinfektion mit *Helicobacter pylori* beschrieben^{40, 41, 77, 78}. Diese Beobachtung könnte bestätigen, dass es sich um ruhende Lymphomzellen handelt.

Hypothese

Makroskopische Remission



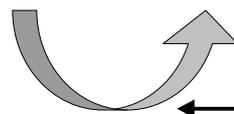
Mikroskopische Remission



Molekulare Remission

Latenzzeit: Median 28 Monate (Range:0-86)

Rezidiv ?



← **Reinfektion**

Erstaunlicherweise fanden sich jedoch auch in reaktiven Gastritiden ohne Lymphomverdacht monoklonale B-Lymphozyten^{73, 79-82}. Wündisch et al wiesen bei 17% der insgesamt 106 Probanden mit HP-positiven Gastritiden monoklonale Zellen nach⁸³. Nakamura et al stellten in 21% der chronischen Gastritiden eine monoklonale Proliferation fest⁸⁴. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass es sich hierbei um klonale Prozesse handelt, welche physiologischerweise bereits in benignen reaktiven Lymphozytenaggregaten stattfinden. Auch ergab die genetische Sequenzierung einiger Lymphozytenklone in unserer Studie einen abweichenden Befund zur Analyse des bei Diagnosestellung gewonnenen originalen MALT-Lymphomklons.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass bei den meisten Patienten auf die histologisch diagnostizierte vollständige Remission mit einer unterschiedlichen Latenz eine molekulare Remission erfolgt. Für Patienten mit andauerndem Monoklonalitätsnachweis kann ein erhöhtes Risiko prognostiziert werden, ein Rezidiv oder eine hRD zu erleiden. Die Zuverlässigkeit der Methodik ist jedoch aufgrund der oben diskutierten Interferenzen nicht gesichert. Die betroffenen Patienten sollten daher zwar engmaschig nachkontrolliert werden, um ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Ein persistierender Monoklonalitätsnachweis rechtfertigt jedoch primär kein therapeutisches Vorgehen, sondern eine abwartende Haltung. Goldstandard zur Diagnose eines Rezidives oder einer Resterkrankung sollte weiterhin die histologische Untersuchung bleiben.

4.6 Translokation $t(11;18)(q21;q21)$

In unserer Studie wurden 66 Patienten mit MALT-Lymphom auf das Vorhandensein einer Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ untersucht. Anschließend wurde eine Assoziation mit verschiedenen histologischen Regressionsparametern sowie den klinischen Verläufen überprüft. Von den 66 Lymphomen zeigten 15% eine $t(11;18)(q21;q21)$. Die Zahlen anderer Studien bewegen sich zwischen 11% und 60%^{54-56, 58, 85}. Es scheint starke regionale Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der $t(11;18)(q21;q21)$ zu geben. Gründe hierfür könnten zum einen wirtsspezifische Faktoren sein, zum anderen von der Verbreitung der verschiedenen HP-Stämme abhängen. Ye et al sprachen 2003 Cag-A-positiven HP-Stämmen aufgrund ihres stärkeren oxidativen "outburst" eine Assoziation mit Mutationen wie der Translokation $t(11;18)$, zu⁸⁶.

In dieser Studie sprachen Patienten mit $t(11;18)$ -positiven Lymphomen, im Vergleich zu

den übrigen Patienten, schlechter auf eine HP-Eradikation an. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass mit einer Translokation (11;18) die in der Einleitung beschriebene verstärkte Freisetzung von NF- κ B induziert wird. Es resultiert daraus eine Unabhängigkeit der Tumorzellen von der Antigenstimulation durch *Helicobacter pylori*.

Dieses Ergebnis ist konkordant zu den Befunden von Liu et al und Inagaki et al^{55, 70}, jedoch statistisch nicht signifikant. Trotz schlechteren Ansprechens wurde eine primäre CR bei 7 der 10 t(11;18)-positiven Lymphome erreicht.

Drei dieser Patienten blieben sogar dauerhaft in vollständiger histologischer Remission. Die übrigen vier erlitten jedoch ein Rezidiv oder eine minimale Resterkrankung. Dies ergibt für die Patienten unserer Studie mit t(11;18)-positiven Lymphomklonen ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für einen ungünstigeren Krankheitsverlauf auch nach primär gutem Ansprechen. Auch Du et al und Isaacson et al stellten 2002 neben einem schlechten primären Ansprechen eine deutlich erhöhte Rezidivrate für in Remission befindliche t(11;18)-positive Lymphome fest²⁴.

Eine interessante Assoziation konnten wir zwischen t(11;18) und Monoklonalität feststellen. Das relative Risiko für Patienten mit t(11;18)-positiven MALT-Lymphomen, nach bereits erfolgter histologischer Remission weiterhin monoklonale Zellen in der gastralen Mucosa zu beherbergen, ist 2,5-fach erhöht (Odds Ratio: 8,4; Konfidenzintervall 1,5-47,0). Diese Daten untermauern die Studien von Du und Isaacson²⁴, stehen jedoch im Widerspruch zu Montalban et al, welche keine Assoziation zwischen Monoklonalität und t(11;18) verzeichnen konnten⁴¹.

Vermutlich spricht ein Teil der t(11;18)-positiven Lymphome makro- und mikroskopisch auf die Eradikation des Proliferationsreizes *Helicobacter pylori* an, es verbleiben jedoch häufiger Zellen des „latent“ Lymphoms in der Mucosa. Von diesen Zellen ausgehend kann sich ein hRD oder Rezidiv ausbilden.

Die von uns erhobenen Daten lassen folgern, dass eine vollständige Remission bei t(11;18)-positiven Lymphomen durchaus möglich ist. Jedoch sind bei diesen Patienten engmaschige Nachkontrollen vonnöten, um ein Rezidiv frühzeitig zu diagnostizieren und eventuell eine alternative Therapie in Betracht ziehen zu können.

Eine Resistenz der t(11;18)-positiven Lymphome gegenüber weiteren Therapiemaßnahmen wird allerdings in der Literatur ebenfalls beschrieben. So sprachen t(11;18)-positive Lymphome signifikant schlechter auf eine Chemotherapie mit Chlorambucil an als Lymphomzellen ohne diese Translokation⁸⁷. Bei einer Therapie mit dem monoklonalen

Anti-CD20-Antikörper Rituximab waren hingegen keine Unterschiede bezüglich des Therapieansprechens festzustellen⁸⁸.

4.7 Präkanzerosen

Wie in der Einleitung beschrieben, stellt eine chronische HP-Gastritis einen kausalen Kofaktor für die Karzinomentstehung dar. 1994 wurde *Helicobacter pylori* durch die WHO als definitives Karzinogen deklariert.

Jedoch entwickelt nicht jeder HP-Infizierte im weiteren Verlauf eine chronische Gastritis. Ebenso führt eine chronische Gastritis nur in seltenen Fällen zu einem Adenokarzinom. In der Einleitung erwähnte weitere Risikofaktoren spielen neben der HP-Infektion eine entscheidende Rolle bei der Tumorprogression.

Die am häufigsten in Zusammenhang mit der Entwicklung eines Magenkarzinoms beschriebenen pathologischen Veränderungen des Schleimhautepithels sind die intestinale Metaplasie (IM) und Atrophie der Mucosa (AT). Im Vergleich zu HP-negativen Patienten weisen HP-positive Patienten eine erhöhte Prävalenz der intestinalen Metaplasie auf. In einer prospektiven japanischen Studie wurden 2001 insgesamt 1526 HP-positive Patienten und deren HP-negative Kontrollgruppe über einen mittleren Zeitraum von 8 Jahren (Zeitspanne 1,0-10,6) beobachtet. Von allen HP-positiven Patienten entwickelten 36 Personen im Verlauf ein Adenokarzinom. Im Gegensatz dazu wurde bei keinem HP-negativen Patient ein solcher Tumor diagnostiziert. Für Patienten mit Atrophie oder intestinaler Metaplasie war das relative Risiko für eine Adenokarzinomentwicklung signifikant erhöht^{89,90}.

Bezüglich des Einflusses einer *Helicobacter pylori*-induzierten chronischen Gastritis auf die Entstehung einer IM oder AT stellen sich folgende Fragen:

- Verhindert eine HP-Eradikation die Entstehung einer IM oder AT?
- Bilden sich diese Präkanzerosen nach HP-Eradikation zurück?
- Wird eine weitere Progression der IM oder AT in ein Adenokarzinom durch eine HP-Eradikation verhindert?

Über die Rückbildung bereits vorhandener intestinaler Metaplasie oder Atrophie nach einer HP-Eradikation lassen sich in der Literatur widersprüchliche Angaben finden⁹⁰⁻⁹³. Einige Studien berichteten über einen signifikanten Rückgang dieser präkanzerösen Pathologien⁹⁴,

andere dokumentierten diesbezüglich ein unverändertes histologisches Bild⁹⁵.

Sugiyama et al gingen 2004 dieser Fragestellung nach und konnten tatsächlich bei ihren Studienpatienten ca. 13 Monate nach HP-Eradikation einen Rückgang der IM und AT feststellen. Sung et al und Van der Hulst et al dagegen postulierten, dass eine Rückläufigkeit der Histopathologien nach HP-Eradikation unwahrscheinlich sei, wenn eine intestinale Metaplasie oder Mucosaatrophie bereits vorläge^{95, 96}. Eine HP-Eradikation hätte bei diesen Patienten somit einen geringeren Einfluss auf die Karzinomentwicklung, als bei Patienten ohne solche Veränderungen im Ausgangsbefund^{91, 93}.

Alle drei Patienten unserer Studie, welche im Verlauf ein Magenkarzinom entwickelten, zeigten bereits bei Studieneintritt eine intestinale Metaplasie. Dies war nur bei 32% der Patienten ohne späteres Karzinom der Fall. Zwei der drei Karzinompatienten zeigten vor der Diagnose ihres Tumors ebenfalls eine Mucosaatrophie. Diese wurde auch bei 22% der Patienten ohne Magenkarzinom festgestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl unserer Karzinompatienten haben diese Zahlen keine signifikante Bedeutung. Auffällig ist jedoch, dass bei der Gesamtheit der Patienten nach HP-Eradikation kein Rückgang der IM oder AT festgestellt werden konnte.

Durch eine frühzeitige HP-Eradikation lässt sich die Entstehung einer intestinalen Metaplasie oder Mucosaatrophie anscheinend in vielen Fällen verhindern und somit der Entwicklung eines Magenkarzinoms vorbeugen. Sind die Pathologika jedoch erst einmal entstanden, bilden sie sich laut unseren Studiendaten nach HP-Eradikation nicht wieder zurück.

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass bei bereits vorhandenen präkanzerösen Veränderungen zumindest eine weitere Progression der Histopathologien durch eine HP-Eradikation verhindert werden kann⁹⁶. Da fortschreitende dysplastische Veränderungen der Präkanzerosen eine Voraussetzung für die Karzinomentwicklung sind, könnte auf diese Weise der Progression einer intestinalen Metaplasie oder Atrophie in ein Magenkarzinom vorgebeugt werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse einer prospektiven Multicenterstudie vorgestellt. Es wurden 120 Patienten mit MALT-Lymphom des Magens im Stadium EI1 und dem Nachweis einer Infektion mit *Helicobacter pylori* eingeschlossen und nach einer HP-Eradikation im Median über einen Zeitraum von 85 Monaten nachbeobachtet. Es erfolgte eine Auswertung der Zusammenhänge zwischen histologischen, molekularen und klinischen Befunden.

Die Patienten waren prospektiv auf definierte histologische Befunde sowie B-Zell-Klonalität und retrospektiv auf das Vorhandensein einer Translokation t(11;18) hin untersucht worden. Ein weiterer Fokus lag in der Darstellung des Verlaufs von Patienten mit einer sogenannten histologischen Resterkrankung.

Eine vollständige makroskopische und histologische Remission der jeweils auf die Magenschleimhaut begrenzten MALT-Lymphome wurde in 80% der Fälle durch eine alleinige Eradikation des *Helicobacter pylori* erreicht. Wiederum 80% dieser Patienten wiesen über den gesamten Beobachtungszeitraum eine andauernde histologische Remission auf. Neben drei auch endoskopisch sichtbaren Rezidiven wurde bei 16 Patienten eine histologische Resterkrankung festgestellt. Bei diesen Patienten wurde eine „watch and wait“-Strategie mit regelmäßigen endoskopisch-bioptischen Kontrollen verfolgt. Bemerkenswerterweise erreichten alle 16 Patienten ohne weitere Therapie eine zweite komplette Remission. Daraus leitet sich die Empfehlung ab, bei dem Auftreten einer histologischen Resterkrankung eine abwartende Haltung einzunehmen.

Bei der in dieser Arbeit erstmalig durchgeführten detaillierten Auswertung histologischer Befunde nach Eradikation und deren Korrelation zu molekularen Befunden ließen sich folgende Aussagen ableiten:

Nach HP-Eradikation kann der Beobachtungszeitraum bis zum Erreichen einer kompletten histologischen Remission bis zu zwei Jahren betragen.

- Die histologischen Regressionkriterien einer leeren oder fibrosierten Tunica propria sind prognostisch relevant. Ihr Nachweis in mehreren aufeinanderfolgenden Biopsien weist auf eine dauerhafte Tumorregression hin.

- Das Auftreten von reaktiven Lymphozytenaggregaten ohne Lymphomnachweis geht nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko einher. Es sollte daher in solchen Fällen von der in der Literatur häufig verwendeten Bezeichnung „wahrscheinliche minimale Resterkrankung“ abgesehen werden.
- Nach kompletter histologischer Remission können noch lymphomidentische monoklonale B-Zellen nachgewiesen werden. Der fortdauernde Nachweis dieser monoklonalen Zellen ist zwar mit dem statistisch erhöhten Risiko einer histologischen Resterkrankung oder eines späteren Rezidivs assoziiert, jedoch bleiben die meisten Patienten mit zum Teil jahrelanger B-Zell-Monoklonalität in vollständiger Remission. Somit ist die klinische Relevanz monoklonaler Banden in der PCR bei fehlenden histologischen Lymphomzeichen gering. Ein molekulares Follow up kann auch nach diesen Daten, die erstmals ein erhöhtes Rezidivrisiko für Patienten mit andauernder B-Zell-Monoklonalität zeigten, nicht für die Routinediagnostik empfohlen werden.
- Mit einem ungünstigeren Krankheitsverlauf war ebenfalls der Nachweis einer Translokation $t(11;18)(q21;q21)$ assoziiert. Doch auch hier befinden sich ein Teil der Patienten in andauernder kompletter Remission, sodass ein abwartendes Verhalten ebenso gerechtfertigt scheint.
- Die auch als „präkanzeröse Läsionen“ beschriebenen histologischen Veränderungen „intestinale Metaplasie“ und „Mucosaatrophie“ waren in 30% der Probeentnahmen vorhanden und bildeten sich auch nach einer HP-Eradikation nicht mehr zurück.

Zusammenfassend sei das hervorragende Ansprechen und der gutartige Verlauf der MALT-Lymphomerkrankung nach HP-Eradikation hervorgehoben.

6 Abstract

A longtime infection of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* is a known causal factor in the pathogenesis of gastric MALT-Lymphoma. Since 1993 eradication therapy has been an accepted treatment of stage EI1 diseases.

The following dissertation presents the results of a prospective multicenter study enclosing 120 patients with MALT-Lymphoma stage EI1 and *Helicobacter pylori* infection. An observation time of median 85 month with regular endoscopic controlling was followed by analyses of the histological, molecular and clinical outcome.

The patients had been examined prospectively with regard to B-cell-clonality and retrospectively concerning translocation t(11;18)(q21,21).

Complete remission of the gastric MALT-Lymphoma after an HP-eradication as initial therapy was achieved in 80% of the patients. Again 80% of these Patients showed a continuous complete remission during the whole follow up. In addition to three macroscopic relapses, we found a so called “histological residual disease (hRD)” in 16 cases. For these patients a “watch and wait”-strategy with continuous endoscopic inspections was chosen.

As all of these patients achieved a second complete remission without additional therapy we recommend this “watch and wait”-strategy.

A detailed analysis of the association between histological and molecular findings revealed the following:

- The histological criteria of lymphoma regression “empty tunica propria” and “fibrosis of tunica propria” are prognostically relevant. If these criteria are existent in several consecutive biopsies there will be presumably a complete remission of the lymphoma. We recommend the observation of patients with partial remission and histological signs of tumor regression for a period of two years.
- The appearance of reactive aggregates of lymphocytes without evidence of lymphoma is not associated with an increased risk of relapse. It should not be named a “probable minimal residual disease” as done in the GELA-classification.
- In several studies monoclonal B-Cell lymphocytes were detected even after complete histological remission. We analysed the association between persistent monoclonality and the course of disease. The study revealed a statistically elevated risk for relapse or hRD for patients with persistent evidence of monoclonal B-cells.

But regardless the majority of these patients stays in CCR. If there is a complete histological remission of lymphoma, the clinical relevance of monoclonal bands in PCR is arguable. For that reason a routinely molecular follow up is not recommended.

- The translocation t(11;18)(q21;21) is associated with an adverse course of disease. As patients with t(11;18) can also stay in continuous complete remission, a “watch and wait”-strategy seems to be justifiable in these patients, too.
- The precancerous lesions “intestinal metaplasia” and “atrophy of gastric mucosa” may develop on the basis of permanent inflammatory stimuli. They present in 30% of the examinations. Once a pathologic gastric mucosa is developed, it will not reform itself after HP-eradication.

In summary the beneficial course of MALT-lymphoma of the stomach stage EI1 should be pointed out.

7 Literaturverzeichnis

1. Gold BD, Huesca M, Sherman PM, Lingwood CA. Helicobacter mustelae and Helicobacter pylori bind to common lipid receptors in vitro. *Infect Immun* 1993;61(6):2632-8.
2. Huesca M, Gold B, Sherman P, Lewin P, Lingwood C. Therapeutics used to alleviate peptic ulcers inhibit H. pylori receptor binding in vitro. *Zentralbl Bakteriol* 1993;280(1-2):244-52.
3. Cave DR. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. *Am J Med* 1996;100(5A):12S-7S; discussion 7S-8S.
4. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:33-9.
5. Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993;34(12):1672-6.
6. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993;341(8857):1359-62.
7. Parsonnet J. What is the Helicobacter pylori global reinfection rate? *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2003;17 Suppl B:46B-8B.
8. Megraud F. Transmission of Helicobacter pylori: faecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:85-91.
9. Kuipers EJ, Pena AS, van Kamp G, et al. Seroconversion for Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342(8867):328-31.
10. Rothenbacher D, Bode G, Berg G, et al. Helicobacter pylori among preschool children and their parents: evidence of parent-child transmission. *J Infect Dis* 1999;179(2):398-402.
11. Banatvala N, Feldman R. The epidemiology of Helicobacter pylori: missing pieces in a jigsaw. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1993;3(4):R56-9.
12. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Jr., Klein PD, Adam E. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991;100(6):1495-501.
13. Malaty HM, Graham DY, Wattigney WA, Srinivasan SR, Osato M, Berenson GS. Natural history of Helicobacter pylori infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999;28(2):279-82.
14. Parsonnet J. The incidence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:45-51.
15. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Jr., Graham DY. Helicobacter pylori in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992;103(3):813-6.
16. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. Helicobacter pylori infection: genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994;120(12):982-6.
17. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9):2373-9.
18. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between Helicobacter pylori seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114(6):1169-79.
19. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325(16):1132-6.

20. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325(16):1127-31.
21. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(9):640-3.
22. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48(13):3554-60.
23. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2(7924):58-60.
24. Du MQ, Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002;3(2):97-104.
25. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT Lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:241-58.
26. Thiede C, Alpen B, Morgner A, et al. Ongoing somatic mutations and clonal expansions after cure of Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3822-31.
27. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E. MALT Lymphomas. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001:241-58.
28. Isaacson P, Wright DH, Jones DB. Malignant lymphoma of true histiocytic (monocyte/macrophage) origin. *Cancer* 1983;51(1):80-91.
29. Chen XY, Liu WZ, Shi Y, Zhang DZ, Xiao SD, Tytgat GN. Helicobacter pylori associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 2002;55(2):133-7.
30. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102(5):1628-38.
31. Stolte M. Helicobacter pylori gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Lancet* 1992;339(8795):745-6.
32. Wotherspoon AC, Doglioni C, Isaacson PG. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a multifocal disease. *Histopathology* 1992;20(1):29-34.
33. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338(8776):1175-6.
34. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992;339(8797):834-5.
35. Stolte M, Eidt S. Healing gastric MALT lymphomas by eradicating H pylori? *Lancet* 1993;342(8871):568.
36. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342(8871):571-4.
37. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. Helicobacter pylori-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178(2):122-7.
38. D'Elios MM, Amedei A, Manghetti M, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in Helicobacter pylori-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;117(5):1105-12.
39. Riedel S, Kraft M, Kucharzik T, et al. CD4+ Th1-cells predominate in low-grade B-cell lymphoma of gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT type). *Scand J Gastroenterol* 2001;36(11):1198-203.
40. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term

outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53(1):34-7.

41. Montalban C, Santon A, Redondo C, et al. Long-term persistence of molecular disease after histological remission in low-grade gastric MALT lymphoma treated with *H. pylori* eradication. Lack of association with translocation t(11;18): a 10-year updated follow-up of a prospective study. *Ann Oncol* 2005;16(9):1539-44.

42. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122(10):767-9.

43. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996;87(4):1255-60.

44. Steinbach G, Ford R, Gloger G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(2):88-95.

45. 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(8871):575-7.

46. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23(26):6415-20.

47. Zucca E, Bertoni F. Another Piece of the MALT Lymphomas Jigsaw. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4832-4.

48. Musshoff K. [Clinical staging classification of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl)]. *Strahlentherapie* 1977;153(4):218-21.

49. Lucas PC, Yonezumi M, Inohara N, et al. Bcl10 and MALT1, independent targets of chromosomal translocation in malt lymphoma, cooperate in a novel NF-kappa B signaling pathway. *J Biol Chem* 2001;276(22):19012-9.

50. Ohmae T, Hirata Y, Maeda S, et al. *Helicobacter pylori* activates NF-kappaB via the alternative pathway in B lymphocytes. *J Immunol* 2005;175(11):7162-9.

51. Reed JC. Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 2000;157(5):1415-30.

52. Uren AG, O'Rourke K, Aravind LA, et al. Identification of paracaspases and metacaspases: two ancient families of caspase-like proteins, one of which plays a key role in MALT lymphoma. *Mol Cell* 2000;6(4):961-7.

53. Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, et al. t(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8(10):979-85.

54. Baens M, Maes B, Steyls A, Geboes K, Marynen P, De Wolf-Peeters C. The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *Am J Pathol* 2000;156(4):1433-9.

55. Liu H, Ruskon-Fourmesttraux A, Lavergne-Slove A, et al. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357(9249):39-40.

56. Liu H, Ye H, Dogan A, et al. T(11;18)(q21;q21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. *Blood* 2001;98(4):1182-7.

57. Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. T(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002;122(5):1286-94.

58. Dierlamm J, Baens M, Wlodarska I, et al. The apoptosis inhibitor gene API2 and a novel 18q gene, MLT, are recurrently rearranged in the t(11;18)(q21;q21)p6 associated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Blood* 1999;93(11):3601-9.

59. Bertoni F, Zucca E. Delving deeper into MALT lymphoma biology. *J Clin Invest* 2006;116(1):22-6.
60. Hu S, Du MQ, Park SM, et al. cIAP2 is a ubiquitin protein ligase for BCL10 and is dysregulated in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Clin Invest* 2006;116(1):174-81.
61. Ruland J, Duncan GS, Elia A, et al. Bcl10 is a positive regulator of antigen receptor-induced activation of NF-kappaB and neural tube closure. *Cell* 2001;104(1):33-42.
62. de Mascarel A, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Megraud F, Dubus P, Merlio JP. Clinical, histological and molecular follow-up of 60 patients with gastric marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Virchows Arch* 2005;446(3):219-24.
63. Lo WY, Li JY, Chan YK, et al. Instability of clonality in gastric lymphoid infiltrates: a study with emphasis on serial biopsies. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1582-92.
64. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.
65. Papadaki L, Wotherspoon AC, Isaacson PG. The lymphoepithelial lesion of gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): an ultrastructural study. *Histopathology* 1992;21(5):415-21.
66. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(18):1350-5.
67. Thiede C, Wundisch T, Alpen B, et al. 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(6):1600-9.
68. Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48(3):297-303.
69. Yamashita H, Watanabe H, Ajioka Y, Nishikura K, Maruta K, Fujino MA. When can complete regression of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue be predicted after *Helicobacter pylori* eradication? *Histopathology* 2000;37(2):131-40.
70. Inagaki H, Nakamura T, Li C, et al. Gastric MALT lymphomas are divided into three groups based on responsiveness to *Helicobacter Pylori* eradication and detection of API2-MALT1 fusion. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1560-7.
71. de Jong D, Vyth-Dreese F, DelleMijn T, et al. Histological and immunological parameters to predict treatment outcome of *Helicobacter pylori* eradication in low-grade gastric MALT lymphoma. *J Pathol* 2001;193(3):318-24.
72. Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut* 2003;52(11):1656.
73. Rudolph B, Bayerdorffer E, Ritter M, et al. Is the polymerase chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in the differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? *J Clin Oncol* 1997;15(3):1104-9.
74. Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, Bhutani M, Maksymiuk AW, Lukie BE. Distinct B-cell clonal bands in *Helicobacter pylori* gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol* 2000;190(1):47-54.
75. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11(5):445-62.
76. Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50(Suppl 3):III19-24.
77. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-

associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. *Blood* 2002;99(7):2541-4.

78. Horstmann M, Erttmann R, Winkler K. Relapse of MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* after antibiotic treatment. *Lancet* 1994;343(8905):1098-9.

79. Calvert RJ, Evans PA, Randerson JA, Jack AS, Morgan GJ, Dixon MF. The significance of B-cell clonality in gastric lymphoid infiltrates. *J Pathol* 1996;180(1):26-32.

80. El-Zimaity HM, El-Zaatari FA, Dore MP, et al. The differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphoma: polymerase chain reaction and paraffin section immunophenotyping. *Mod Pathol* 1999;12(9):885-93.

81. Hsi ED, Greenson JK, Singleton TP, Siddiqui J, Schnitzer B, Ross CW. Detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangement by polymerase chain reaction in chronic active gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *Hum Pathol* 1996;27(3):290-6.

82. Steiff JN, Neubauer A, Stolte M, Wundisch T. Clonality analyses in gastric MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). *Pathol Res Pract* 2006.

83. Wundisch T, Neubauer A, Stolte M, Ritter M, Thiede C. B-cell monoclonality is associated with lymphoid follicles in gastritis. *Am J Surg Pathol* 2003;27(7):882-7.

84. Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B-cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am J Pathol* 1998;152(5):1271-9.

85. Ott G, Katzenberger T, Greiner A, et al. The t(11;18)(q21;q21) chromosome translocation is a frequent and specific aberration in low-grade but not high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Cancer Res* 1997;57(18):3944-8.

86. Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18)(q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of *H pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003;102(3):1012-8. Epub 2003 Apr 03.

87. Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5061-6.

88. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1979-83. Epub 2005 Jan 24.

89. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(8):639-42.

90. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9.

91. Crowe SE. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(1):32-8.

92. Peek RM, Jr., Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(12):863-8.

93. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(2):187-94.

94. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134(5):380-6.

95. van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113(1):25-30.

96. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119(1):7-14.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AT	Atrophie der Magenmucosa
CagA	Cytotoxin-associated-Antigen
CCR	Continuous Complete Remission
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DLBCL	Diffus Large B-Cell Lymphoma
ET	Empty Tunica Propria
FT	Fibrosis of Tunica Propria
GELA	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
HP	Helicobacter pylori
hRD	histological Residual Disease
IAP	Inhibitor of Apoptosis
IgH	Immunoglobulin Heavy chain
IM	Intestinale Metaplasie
LA	Lymphozytenaggregate
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MRD	Minimal Residual Disease
NF	Nuclear Factor
PCR	Polymerase Chain Reaction
pMRD	probable Minimal Residual Disease
RT	Reverse Transkriptase
rRD	responding Residual Disease
RNA	Ribonukleinsäure
TCR	T-Cell-Receptor
VDJ	Variable Diversity Joining
WHO	World Health Organization

8.2 Lebenslauf

Personalien:

Name: Günther
Vorname: Annette Kathrin
Geburtsdatum: 09.01.1978
Geburtsort: Köln
Adresse: Barkvågen 4C
54164 Skövde/Schweden
Tel: (0046) (0) 500 471745
E-mail: guenther.annette@gmx.de

Schulbildung:

23.06.1997 Abitur
1988 -1997 Peter-Wust-Gymnasium Wittlich

Hochschulstudium:

1998-1999 Studium der Humanmedizin an der
Universität Köln und Bonn
1999 Universität Rostock
1999-2005 Philipps-Universität Marburg

Prüfungen:

24.01.2006 Approbation
12.12.2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
24.08.2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21.03.2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
14.03.2001 Ärztliche Vorprüfung

Praktisches Jahr:

18.10.04 - 06.02.05 Pädiatrie an der Universitätsklinik Marburg
07.02.05 - 29.05.05 Innere Medizin an der Universitätsklinik Marburg
30.05.05 - 18.09.05 Chirurgie am Spitalzentrum Oberwallis Brig/Visp; Schweiz

Berufliche Weiterbildung:

April 2006 - Mai 2008

Assistenzärztin in der Abteilung Innere Medizin
am St. Josef-Krankenhaus Zell/Mosel

ab August 2008

Assistenzärztin in der Abteilung Kinderheilkunde und
Jugendmedizin am „Kärnsjukhuset i Skövde“/Schweden

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Histologische und molekulare Befunde bei 120 Patienten mit MALT-Lymphom des Magens nach Eradikation von Helicobacter pylori.“

im Bereich Hämatologie/Onkologie/Immunologie des Zentrums für Innere Medizin unter der Leitung von Herrn PD Dr. med Wündisch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem anderen in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile dieser Arbeit wurden wie folgt publiziert:

Abstracts:

T. Wündisch, A. Günther, C. Mösch, M. Huynh, M. Stolte, A. Neubauer. Helicobacter pylori eradication in gastric MALT lymphoma: Results of 316 patients treated inside and outside of a clinical trial. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7584*

T. Wündisch, A. Neubauer, A. Günther, M. Stolte. Gastric MALT lymphoma (GML) after helicobacter pylori (HP) eradication: Prognostic value of histological and molecular findings in 120 patients of a prospective multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8041*

T. Wündisch, P. Dieckhoff, A. Günther, M. Stolte, A. Neubauer. 10-year follow up of 120 patients with gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication -Histological residual disease and second cancers. *J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8536)*

Originalarbeiten:

Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, Ye H, Du MQ, Kim TD, Bayerdörffer E, Stolte M, Neubauer A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after Helicobacter pylori eradication. J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):8018-24. Epub 2005 Oct 3.

Marburg, den 20.11.2008

8.4 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Universität Köln und Bonn waren die Damen und Herren

Berkessel, Mertler, Voigt,

an der Universität Rostock die Herren

Ulfig, Richter, Wree,

an der Phillips-Universität Marburg die Damen und Herren

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Berger, Czubayko, Daut, Görg C, Görg K, Grimm, Gotzen, Hofmann, Haberhausen, Junge, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Krause, Kretschmer, Lennartz, Lippert, Lorch, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Renschmidt, Renz, Rothmund, Schnabel, Schäfer, Schmidt, Seybert, Siegel, Steiniger, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann.

8.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich Herrn PD Dr. Thomas Wündisch für die sehr gute und intensive Betreuung meiner Arbeit sowie für seine Unterstützung in allen Lebenslagen danken. Vielen Dank an Herrn Prof. Stolte für einen Teil des Bildmaterials.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Tillmann Görg und Frau Astrid Dempfle vom Institut für medizinische Biometrie, welche mich geduldig bei der Erstellung der Statistik unterstützten. Des Weiteren danke ich Benjamin Danowski für die Unterstützung bei der formalen Gestaltung der Dissertation.