

"Aktueller Standard und neue Aspekte bei Gastrointestinalen Lymphomen" – Symposium der Pathologie München-Nord im Oktober 2015

Schwerpunktthema beim renommierten interdisziplinären „Fünften Gastroenterologischen Symposium“ der Pathologie München Nord waren „Gastrointestinale Lymphome – aktueller Standard und neue Aspekte“. Mit Prof. Chott aus Wien (siehe nebenstehenden Artikel) und Prof. Fischbach aus Aschaffenburg konnten zwei ausgewiesene Experten als Vortragende gewonnen werden. Im klinischen Teil legte Prof. Fischbach dar, dass die gastrointestinalen Lymphome zu über 80% im Magen lokalisiert sind und eine äußerst heterogene Gruppe von Krankheiten darstellen. Nach der aktuellen WHO-Klassifikation unterscheidet man gastrointestinale B- und T-Zell-Lymphome: Zur ersten Gruppe gehören das extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des MALT, das folliculäre Lymphom (Grad I-III), das Mantelzell-Lymphom (lymphomatöse Polypose), das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (mit und ohne MALT-Komponente), das Burkitt-Lymphom sowie Immundefizienz-assoziierte Lymphome, zur zweiten Gruppe das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATZL) sowie die peripheren T-Zell-Lymphome.

Während die gastrointestinalen B-Zell-Lymphome mit vorwiegend lokalisierten Stadien ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 75% aufweisen, manifestieren sich die wesentlich selteneren gastrointestinalen T-Zell-Lymphome häufiger disseminiert und haben mit 28% ein deutlich schlechteres 5-Jahres-Überleben. Nach einer Multicenter-Analyse der asiatischen Lymphomstudiengruppe ist bei den Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphomen mit einem medianen Überleben von nur sieben Monaten und einem progressionsfreien Überleben von lediglich einem Monat zu rechnen. MALT-Patienten mit histologischen Residuen nach H.-pylori-Eradikation und sogar persistierenden geringfügigen endoskopischen Auffälligkeiten benötigen nicht automatisch eine onkologische Therapie; hier kann laut Prof. Fischbach durchaus eine Watch & Wait-Strategie Anwendung finden.

Prof. Dr. med. Christopher Poremba
www.pathologie-muenchen.de

Neue indolente Lymphoproliferationen des Gastrointestinaltrakts

Andreas Chott

Gastrointestinale Lymphome sind fast ausschließlich Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Sie entstehen etwas häufiger im Magen als im Darm und gehen zumeist von B-Zellen aus. Aggressive NHL, allen voran das diffuse, großzellige B-Zell-Lymphom oder das als eigenständige Dünndarmerkrankung definierte Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom, sind im Gastrointestinaltrakt öfter anzutreffen als indolente Lymphome, obgleich es hier mit dem extranodalen Marginalzonen-Lymphom und dem intestinalen folliculären Lymphom zwei prominente Vertreter gibt [1]. Letzteres wird oft zufällig im Duodenum in Form Wärschenförmiger Polypen diagnostiziert, bleibt fast immer auf den Dünndarm beschränkt und transformiert im Gegensatz zum folliculären Lymphom des Lymphknotens niemals in ein großzelliges Lymphom. Deshalb ist beim intestinalen folliculären Lymphom eine Watch & Wait-Strategie eine oft gewählte Behandlungsoption. Weitere indolente gastrointestinale lymphatische Erkrankungen, über die kürzlich erstmals berichtet wurde und die sich von NK- beziehungsweise T-Zellen ableiten, sind nachfolgend kurz skizziert.

Indolente NK-Zell-Enteropathie und -Gastropathie

In den letzten Jahren wurden gastrointestinale Lymphoproliferationen beschrieben, die von NK-Zellen ausgehen und ebenfalls einen gutartigen klinischen Verlauf nehmen [2–4]. Das Alter dieser Patienten ist breit gestreut (14–75 Jahre), wobei ein mittleres Lebensalter überwiegt. Die Patienten sind asymptomatisch oder geben unspezifische gastrointestinale Beschwerden an, es fehlen Hinweise auf Zöliakie, entzündliche Darmerkrankung oder Malabsorption. Endoskopisch finden sich verdickte Schleimhautfalten oder Polypen, die oft Oberflächendefekte aufweisen und isoliert Magen oder Darm oder generalisiert den Gastrointestinaltrakt involvieren. Größere tumoröse Läsionen werden nicht beschrieben, ebenso fehlen Lymphadenopathie oder sonstiger extragastrointestinaller Befall. Histologisch wird eine verbreiterte Mukosa mit einem atypischen mittelgroß-zelligen lymphatischen Infiltrat beschrieben, wobei die Zellen monozytoide Züge aufweisen können und ein entzündlicher Hintergrund aus kleinen lymphatischen Zellen, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten besteht (Abb. 1).

Immunphänotypisch sind die Infiltrat-Zellen CD3+, CD56+, negativ für CD4 und CD8 und weisen Merkmale zytotoxischer Lymphozyten auf. Da immunmorphologische und genetische Merkmale von T-Zellen fehlen, werden diese seltenen Lymphoproliferationen der NK-Zelllinie zugeschrieben. Der klinische Verlauf ist protrahiert, aber gutartig. Die Läsionen persistieren, können aber auch regredieren und an anderen Stellen erneut auftreten. Bei auf den Magen beschränkter Erkrankung werden auch Spontanregressionen beobachtet. Da die Patienten auch nach längerem Verlauf progressionsfrei und in gutem Zustand sind, wird eine Watch & Wait-Strategie empfohlen. Kenntnis der klinischen, endoskopischen und pathologischen Merkmale der Erkrankung sind entscheidend, um Fehldiagnosen aggressiver Lymphome, wie intestinales NK/T-Zell-Lymphom oder Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom, zu vermeiden.

Indolente T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Primäre gastrointestinale T-Zell-Lymphome gehen fast immer vom Dünndarm aus und umfassen das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom, extra-

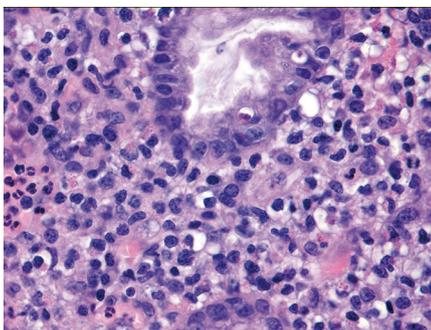


Abb. 1: Magenbiopsie bei indolenter NK-Zell-Gastroenteropathie. Die Biopsie zeigt eine diffuse Infiltration mit mittelgroßen, atypischen NK-Zellen vor einem entzündlichen Hintergrund aus kleinen lymphatischen Zellen und Granulozyten.

nodale NK/T-Zell-Lymphome und periphere T-Zell-Lymphome, NOS („not otherwise specified“). Gemeinsam ist diesen Entitäten ein aggressiver Verlauf und eine sehr schlechte Prognose. Im Gegensatz dazu berichten rezente Studien über kleinzellige, monoklonale T-Zell-Proliferationen des Gastrointestinaltrakts mit indolentem klinischem Verlauf [5–7]. Diese Erkrankungen kommen häufiger bei Männern vor mit einem medianen Alter von 48,5 Jahren und gehen mit chronischer Diarrhö, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und manchmal rektaler Blutung einher.

Endoskopisch zeigt sich eine ödematöse Mukosa, kleine Polypen mit Oberflächendefekten oder verdickte Schleimhautfalten, von denen zwar zumeist der Darm betroffen ist, die aber auch in Mundhöhle, Ösophagus und Magen auftreten können. In Einzelfällen wird auch über Manifestationen außerhalb des Verdauungstrakts, etwa in der Leber, berichtet. Histologisch richtungsweisend ist ein oberflächliches, mitunter bandförmiges, nicht destruirendes Infiltrat kleiner monotoner lymphatischer Zellen, das mit Zotten-Atrophie einhergehen kann.

Die Zellen exprimieren den α/β -T-Zell-Rezeptor, sind CD3+, CD4+ oder CD8+, selten CD4- und CD8-. Die Proliferationsrate der Tumorzellen ist mit 10–15% sehr gering. Signifikante klinische Unterschiede zwischen diesen Immunphänotypen dürften nicht bestehen, allerdings sind noch zu wenige Patienten beschrieben, um hier definitive Aussagen treffen zu können. Differenzialdiagnostisch von entscheidender Bedeutung ist die Abgrenzung von entzündlichen Erkrankungen und besonders der Abschluss der oben genannten aggressiven intestinalen T-Zell-Lymphome. Wichtige

diesbezügliche Merkmale sind die oberflächliche Lokalisation der Läsionen, das Fehlen eines massiven tumorösen Prozesses, die blande kleinzellige Zytologie und die niedrige Proliferationsrate. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch, aber indolent mit persistierenden Läsionen auch nach jahrelangem Beobachtungszeitraum. Therapieempfehlungen reichen je nach dem klinischen Bild von Watch & Wait über Kortikosteroide bis zur Applikation von CD52-Antikörpern [7].

Schlussfolgerungen

Die beschriebenen Erkrankungen können unter dem Überbegriff „indolente T- und NK-Zell-Lymphoproliferationen des Gastrointestinaltrakts“ zusammengefasst werden. Die Kenntnis der wichtigsten klinischen und pathologischen Merkmale ist entscheidend, um die Fehldiagnose eines aggressiven T-Zell-Lymphoms zu vermeiden, die eine wirkungslose, aggressive und potenziell schädliche Chemotherapie nach sich zieht.

Literatur

1. De Leval L, Foukas PG. Recent advances in intestinal lymphomas. *Histopathology* 2015; 66: 112-35.
2. Ganapathi KA et al. Early lymphoid lesions: Conceptual, diagnostic and clinical challenges. *Haematologica* 2014; 99: 1421-32.
3. Mansoor A et al. NK-cell enteropathy: A benign NK-cell lymphoproliferative disease mimicking intestinal lymphoma: Clinicopathologic features and follow-up in a unique case series. *Blood* 2011; 117: 1447-52.
4. Takeuchi K et al. Lymphomatoid gastropathy: A distinct clinicopathologic entity of self-limited pseudomalignant NK-cell proliferation. *Blood* 2010; 116: 5631-7.
5. Perry AM et al. Indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Blood* 2013; 122: 3599-606.
6. Margolskee E et al. Indolent small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a distinct entity with unique biologic and clinic features. *PLoS One* 2013; 8: e68343.
7. Malamut G et al. Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogeneous entity with common pathology features. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 599-608.

Prof. Dr. Andreas Chott
 Institut für Pathologie und Mikrobiologie
 Wilhelminenspital
 Montleartstraße 37, A-1170 Wien