

# Helicobacter und Lymphom

W. Fischbach

II. Medizinische Klinik (Chefarzt: Prof. Dr. W. Fischbach), Klinikum Aschaffenburg

## Helicobacter and lymphoma

**Summary.** The gastrointestinal tract represents the most common extranodal site of malignant non-Hodgkin's lymphoma. Epidemiological, histomorphological, molecular biological and experimental animal studies undoubtedly underline the important role of *Helicobacter pylori* for the development and progression of primary gastric lymphoma of MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Eradication of *Helicobacter pylori* is an important therapeutic option in low-grade gastric, MALT lymphoma of localized stage E I.

**Key words:** *Helicobacter pylori* – MALT lymphoma.

**Zusammenfassung.** Der Magen-Darm-Trakt stellt die häufigste extranodale Manifestation maligner Non-Hodgkin-Lymphome dar. Epidemiologische, histomorphologische, molekularbiologische und tierexperimentelle Daten belegen zweifelsfrei die besondere Bedeutung des *Helicobacter pylori* für die Entstehung und die Progression primärer Magenlymphome des „mucosa-associated lymphoid tissue“ (MALT). Die Eradikation des *Helicobacter pylori* stellt eine bemerkenswerte therapeutische Option bei niedrig malignen Magenlymphomen im lokal begrenzten Stadium E I dar.

**Schlüsselwörter:** *Helicobacter pylori* – MALT-Lymphom.

Non-Hodgkin-Lymphome werden in nodale (ca. 60%) und primär extranodale (ca. 40%) Lymphome unterteilt. In der Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome stellt der Gastrointestinaltrakt die bei weitem größte Gruppe dar, wobei hier wiederum der Magen mit 60–70% am häufigsten betroffen ist. Die Abgrenzung primär extranodaler Non-Hodgkin-Lymphome von den nodalen Lymphomen bedeutete nicht gleichzeitig die Etablierung einer eigenständigen histopathologischen Klassifikation. So wurden primär extranodale Non-Hodgkin-Lymphome im allgemeinen und primär gastrointestinale Lymphome im besonderen bis Ende der 80er Jahre analog der an nodalen Lymphomen entwickelten Klassifizierungssysteme (Rappaport, Lukes-Collins, Kiel, Working Formulation) eingeteilt. Erst die grundlegenden Arbeiten von Isaacson führten zu einer Herauslösung der gastrointestinalen Lymphome und einer eigenständigen Klassifikation [14, 15]. Da-

nach kann die überwiegende Mehrzahl der primär gastrointestinalen Lymphome heute aufgrund histopathologischer, immunhistochemischer und zellbiologischer Charakteristika ohne Rückgriff auf das Disseminationsmuster des Lymphoms diagnostiziert werden.

Die Tatsache, daß der Magen die häufigste extranodale Manifestation maligner Lymphome darstellt, überrascht, verfügt doch die normale Magenschleimhaut im Gegensatz zum physiologischen mucosaassoziierten lymphatischen Gewebe (MALT = „mucosa-associated lymphoid tissue“) des Dün- und Dickdarms über kein primäres lymphatisches Gewebe. Demzufolge muß das MALT sekundär erworben sein. Bei der Suche nach den auslösenden Faktoren wurde man Ende der 80er Jahre auf den *Helicobacter pylori*, damals noch als *Campylobacter pylori* bezeichnet, aufmerksam [20, 27]. Es zeigte sich, daß die *Helicobacter-pylori*-induzierte Gastritis zur Ausbildung intramucosaler Lymphfollikel und zur Ansammlung von sekretorisches Immunglobulin produzierenden Plasmazellen führt [16]. Dieses erworbene Lymphgewebe zeigt die morphologischen Charakteristika des MALT. Nach erfolgreicher *Helicobacter-pylori*-Eradikation bildet es sich zurück [21]. 1991 wies die Arbeitsgruppe von Isaacson erstmals darauf hin, daß bei Patienten mit primärem Magenlymphom regelmäßig eine Infektion mit *Helicobacter pylori* vorliegt [25]. Die Autoren sahen in der *Helicobacter-pylori*-Besiedelung der Magenschleimhaut eine notwendige Voraussetzung für die Ausbildung eines niedrig-malignen Magenlymphoms des MALT. Die weitere Entwicklung bestätigte sie in dieser Ansicht, als auch andere Autoren in gleicher Weise die Assoziation zwischen *Helicobacter-pylori*-Gastritis und MALT-Lymphom beschrieben [3, 4].

Gibt es über diese morphologischen Befunde hinaus weitere Argumente, die eine kausale Bedeutung des *Helicobacter pylori* in der Entstehung des Magenlymphoms unterstreichen (Tabelle 2)?

Doglionni et al. machten darauf aufmerksam, daß die Incidenz des MALT-Lymphoms von der Durchseuchungsrate mit *Helicobacter pylori* abhängt [2]. Dabei liegt die Infektion viele Jahre zurück, wie in einer Fallkontrollstudie an 2 großen Kohorten in Norwegen und den USA deutlich wurde [17]. In dieser Untersuchung war das relative Risiko, an einem primären Magenlymphom zu erkranken, bei serologisch nachgewiesener *Helicobacter-pylori*-Infektion um den Faktor 6,3 (2,0–19,9) erhöht. Interessant ist auch, daß sich in der gleichen Studie für Patienten mit Non-Hodgkin-Lym-

**Tabelle 1.** Eradikation von *Helicobacter pylori* bei niedrigmalignen B-Zell-Lymphomen des Magens vom MALT-Typ – Literaturübersicht

Erstautor	Jahr	Gesamtzahl (n)	erfolgreiche Hp-Eradikation (n)	komplette Lymphomregression <sup>a</sup> (n)	Beobachtung [Monate]	Lymphomrezidiv (n)
Wotherspoon et al. [26]	1993	6	6	5	-15	0
Weber et al. [24]	1994	1	1	1	9	
Bayerdörffer et al. [1]	1995	33	33	23	12,5 (6,5–18)	0
Roggero et al. [18]	1995	26	25	15	12	1
Savio et al. [19]	1995	15	14	13	23 (11–44)	0
Fischbach et al. [7]	1996	20	19	18	14 (1–27)	1

<sup>a</sup> bezogen auf die Gesamtzahl

**Tabelle 2.** Kausale Bedeutung des *Helicobacter pylori* für die Entstehung und Progression von MALT-Lymphomen

- Histomorphologische Untersuchungen
- Epidemiologische Studien
- Molekularbiologische Daten
- Tierexperimentelle Befunde
- Lymphomregression nach *Helicobacter pylori*-Eradikation

phom ohne Magenbeteiligung eine Assoziation mit *Helicobacter pylori* nicht nachweisen ließ.

Tierexperimentelle Studien deckten bei 26% der Mäuse ein Magenlymphom auf, bei denen eine lebenslange Infektion mit *Helicobacter felis* bestand [5]. Noch weit überzeugender ist die von der gleichen Arbeitsgruppe kürzlich berichtete Beobachtung, daß nach subcutaner oder intraperitonealer Transplantation von MALT-Lymphomen nur die Tiere ein Lymphom entwickelten, die mit *Helicobacter* infiziert waren [6]. Dabei manifestierte sich das Lymphom nicht an der Transplantationsstelle sondern im Magen. In Einzelfällen konnte im weiteren Verlauf ein Übergang in ein hochmalignes Lymphom beobachtet werden.

In-vitro-Untersuchungen sprechen für eine klonale Evolution reaktiver B-Zellen zum monoklonalen MALT-Lymphom aus der reaktiven Gastritis [11]. Husell et al. wiesen auf die Antigenabhängigkeit der neoplastischen Proliferation hin, die Folge einer Interaktion von *Helicobacter pylori* mit reaktiven T-Zellen ist [12, 13]. Diese Beobachtung ist insofern von klinischer Relevanz, als sie theoretisch den Erfolg einer antiinfektiösen Therapie gegen *Helicobacter pylori* anzeigen kann. Eine erfolgreiche Keimeradikation mit konsekutivem Verlust des Wachstumsstimulus kann nur solange eine Regression des Lymphoms induzieren, als das Lymphom selbst ein antigenabhängiges Wachstumsverhalten zeigt. Der Übergang in eine autonome Proliferation bedeutet, daß dieses therapeutische Prinzip nicht mehr wirken kann.

Die genannten histomorphologischen, epidemiologischen und experimentellen Daten weisen übereinstimmend darauf hin, daß dem *Helicobacter pylori* eine besondere Bedeutung sowohl für die Entstehung als auch für die Progression des MALT-Lymphoms zukommt [10]. Es ist nicht auszuschließen, daß auch andere Mikroorganismen pathogenetisch bedeutsam sein könnten. So wiesen jüngst Stolte et al. auf die Assoziation einer *Helicobacter-heilmannii*-Infektion mit dem MALT-Lymphom hin [22]. Unsere eigene Beobachtung, daß in

wenigen Einzelfällen bei sicher negativem *Helicobacter pylori*-Status (serologisch, Atemtest, Biopsie) eine übliche *Helicobacter pylori*-Eradikationsbehandlung zu einer anhaltenden Lymphomregression führte, läßt Spekulationen zu, daß vielleicht noch weitere, bislang nicht identifizierte Bakterien einen ähnlichen Proliferationsreiz ausüben könnten (eigene, nicht publizierte Beobachtung).

Es lag nahe, die überzeugende Evidenz für einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen einer *Helicobacter pylori*-Infektion und dem MALT-Lymphom in einen therapeutischen Ansatz münden zu lassen. Erstmals berichteten Wotherspoon et al. 1993 über die komplette Regression niedrig maligner Magenlymphome des MALT in 5 von 6 Fällen nach erfolgreicher Eradikation [26]. Zwischenzeitlich bestätigten mehrere Kasuistiken und größere Studien die Wirksamkeit dieses Behandlungskonzepts (Tabelle 1) [1, 7, 18, 19, 24]. Die Rate kompletter Lymphomregressionen variiert nach diesen Daten zwischen 58 und 90%. Eine genaue Analyse der Therapieversager zeigt, daß in diesen Fällen meist ein verkanntes, hochmalignes Lymphom oder aber ein höheres Stadium vorgelegen hat. Dies unterstreicht die enorme Bedeutung der endoskopisch-biopsischen Diagnostik und der klinischen Stadieneinteilung, die immer dann hervorzuheben ist, wenn über eine primär konservative Therapie unter Verzicht auf die Operation diskutiert wird. In diesem Zusammenhang muß auf die diagnostische Unsicherheit der endoskopisch-biopsischen Diagnostik und des endoskopischen Ultraschalls im Vergleich zum Goldstandard des pathohistologischen Grading und Stadiums hingewiesen werden [8, 23]. Aus dem Bestreben, diese Fehldiagnosen zu vermeiden oder zumindest zu minimieren, ergibt sich die Forderung nach einer subtilen endoskopisch-biopsischen Diagnostik im Sinne eines „Mapping“ und von Rebiopsien.

Zweifellos stellt die *Helicobacter pylori*-Eradikation eine bemerkenswerte und faszinierende Therapieoption bei lokal begrenzten niedrig malignen Magenlymphomen dar. Sie ist indessen nach wie vor als experimentelle Therapie zu betrachten, da derzeit noch viele Fragen offen sind. So ist unklar, welcher Art die Lymphomregression ist. Differenzieren die Tumorzellen aus, oder werden sie einem programmierten Zelltod zugeführt? Oder persistieren sie nur in geringer Zahl um bei erneuter Antigenexposition reaktiviert zu werden? Molekularbiologische Follow-up-Untersuchungen weisen darauf hin, daß auch bei histologisch kompletter Lym-

phomregression die Monoklonalität weiter bestehen bleibt. Ihre biologische Bedeutung ist derzeit unklar. Auch zeichnen sich mit zunehmender Beobachtungsdauer vermehrt Rezidive ab. Diese gehen z. T. mit einer Helicobacter-pylori-Reinfektion einher, treten aber auch unabhängig davon auf. Das Risiko einer hochmalignen Transformation muß im Auge behalten werden. Diese Punkte belegen, daß auch weiterhin der Stellenwert der Helicobacter-pylori-Eradikation kritisch zu evaluieren ist. Die Therapie sollte daher – wenn immer möglich – innerhalb klinischer Studien erfolgen, die eine adäquate Diagnostik und eine engmaschige und langfristige Überwachung der Patienten mit sorgfältiger Dokumentation gewährleisten (Auskunft über aktuelle Studien erteilt gerne der Autor).

Angesichts der außer Diskussion stehenden pathogenetischen Bedeutung des Helicobacter pylori für die MALT-Lymphome ergibt sich die Frage nach einer prophylaktischen Eradikation. Ein solches Vorgehen könnte damit begründet werden, daß die Helicobacter-pylori-Infektion der Magenschleimhaut zur Ausbildung eines lymphatischen Gewebes führt, das als obligate Voraussetzung für die Entwicklung eines MALT-Lymphoms anzusehen ist. Nachdem sich nach erfolgreicher Eradikation das lymphatische Gewebe zurückbildet, wäre somit theoretisch in der Tat eine Prophylaxe des MALT-Lymphoms möglich. Zu bedenken gilt es allerdings, daß Magenlymphome nach wie vor eine seltene Erkrankung sind. Wir gehen in Deutschland von 400–500 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Die Kosten-Nutzen-Relation einer Eradikation allein im Sinne der MALT-Lymphom-Prophylaxe ist daher noch weitaus ungünstiger, als sie sich für die Magencarcinomprophylaxe ergibt [9].

Eine Neubewertung der Helicobacter-pylori-Eradikation zur Prävention des MALT-Lymphoms wie auch aller anderen assoziierten Folgekrankheiten könnte sich zukünftig ergeben, wenn eine Immunisierung verfügbar sein wird.

## Literatur

1. Bayerdörffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al (1994) Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. *Lancet* 345: 1591
2. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, et al (1992) High incidence of primary gastric lymphoma innorth-eastern Italy. *Lancet* 339: 834
3. Eck M, Schmaußer W, Haas R, et al (1997) MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the Cag A protein. *Gastroenterology* 112: 1482
4. Eidt S, Stolte M, Fischer R (1994) Helicobacter pylori gastritis and gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 47: 436
5. Enno A, O'Rourke J, Lee A, et al (1994) MALToma-like lesions in the stomach resulting from long-standing Helicobacter infection in the mouse. *Am J Gastroenterol* 89: 1357
6. Enno A, O'Rourke J, Howlett CR, et al (1996) Mouse to mouse re-suscitation of low-grade MALT lymphoma induced by prolonged Helicobacter infection. A preliminary study of transplanted tumors. *Gastroenterology* 110: A536
7. Fischbach W, Kolve M-E, Engemann R, et al (1996) Unexpected success of Helicobacter pylori (Hp) eradication in low grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 110: A512
8. Fischbach W, Kolve M-E, Ohmann C (1996) Role of endoscopic ultrasound (EUS) in local staging of primary gastric lymphoma: Results of the German-Austrian prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc*: A2213
9. Fischbach W (1997) Magenkarzinom und MALT-Lymphom: Prophylaxe durch Helicobacter-pylori-Eradikation. *Dtsch Med Wochenschr* 122: 983
10. Fischbach W (1997) Aktuelle Aspekte zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie primärer Magenlymphome des MALT. *Z Gastroenterol* (im Druck)
11. Greiner A, Marx A, Heesemann J, et al (1994) Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B cells in Helicobacter pylori associated chronic gastritis. *Lab Investigation* 70: 572
12. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JF, et al (1993) The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 342: 571
13. Hussell TG, Isaacson PG, Crabtree JE, et al (1996) 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* 178: 122
14. Isaacson PG, Spencer J (1987) Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Histopathology* 11: 445
15. Isaacson PG, Spencer J, Wright DH (1988) Classifying primary gut lymphomas. *Lancet* II: 1148
16. Kirchner Th, Melber A, Fischbach W, et al (1990) Immunohistological patterns of the local immune response in helicobacter pylori gastritis. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H (eds) *Helicobacter pylori, gastritis and peptic ulcer*. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 213
17. Parsonnet J, Hansen S, Rodrigues L, et al (1994) Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 330: 1267
18. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al (1995) Eradication of Helicobacter pylori infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 122: 767
19. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AG, et al (1995) Long-term effect of anti Helicobacter pylori therapy on gastric malt lymphoma. Histological and molecular evaluation of 15 cases. *Gut* 37: A246
20. Stolte M, Eidt S (1989) Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to Campylobacter pylori? *J Clin Pathol* 42: 1269
21. Stolte M (1992) Helicobacter pylori gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Lancet* 339: 745
22. Stolte M, Kroher G, Meining A, et al (1997) A comparison of Helicobacter pylori and H. heilmannii gastritis. A matched control study involving 404 patients. *Scand J Gastroenterol* 32: 28
23. Strecker P, Eck M, Fischbach W, et al (1996) Diagnostic evaluation in primary gastric MALT-type lymphoma. *Gastroenterology* 110: A598
24. Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, et al (1994) Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 107: 1835
25. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al (1991) Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338: 1175
26. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al (1993) Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 342: 575
27. Wyatt JI, Rathbone BJ (1988) Immune response of the gastric mucosa to Campylobacter pylori. *Scand J Gastroenterol* 23 [Suppl 142]: 135

Prof. Dr. W. Fischbach  
II. Medizinische Klinik des Klinikums  
Am Hasenkopf  
D-63937 Aschaffenburg