

# Marginalzonen-Lymphome

M. Raderer und B. Kieseewetter

Marginalzonen-Lymphome zählen zu den indolenten B-Zell-Lymphomen und machen etwa 10 % aller neu diagnostizierten Lymphome aus. Derzeit werden drei klinisch relevante Subtypen unterschieden, z. B. das nodale, splenische und extranodale B-Zell-Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom), die trotz des gemeinsamen Überbegriffes und histologischer Ähnlichkeiten im Endeffekt mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten aufweisen.

## Pathologie und Genetik

Als Ursprungszelle des Marginalzonen-Lymphoms gilt nach heutigem Wissen eine reife B-Zelle, die in ihrer Differenzierung eine nahe Verwandtschaft zur Plasmazelle aufweist. Marginalzonen-Lymphome bestehen aus kleinen monomorphen, zentrozytoiden B-Zellen, die immunhistochemisch durch einen klassischen B-Zell-Phänotyp (CD20+, CD10-, CD23-, CD5- und Cyclin D1-) gekennzeichnet sind. Im Gegensatz zu anderen indolenten Lymphomen sind Marginalzonen-Lymphome unabhängig vom Subtyp nicht durch eine bestimmte genetische Veränderung wie z. B. das follikuläre Lymphom durch die t(14;18)-Translokation oder das Mantelzell-Lymphom durch Cyclin D1 oder Sox-11 gekennzeichnet. Wenngleich eine MALT-Lymphom-spezifische genetische Veränderung, die t(11;18)(q21;q21)-Translokation definiert wurde, die zur Ausbildung des API2-MALT1(BIRC3)-Fusionsproteins führt und die de facto immer ein exklusives genetisches Ereignis darstellt, so ist das Vorhandensein dieser genetischen Veränderung variabel und kann somit nicht als „genetic hallmark“ dieser Erkrankung angesehen werden. Rezente Analysen von MALT-Lymphomen unterschiedlichen Ursprungs haben das Vorhandensein der t(11;18)(q21;q21)-Translokation in etwa 25–28 % aller gastrischen und 23–25 % von pulmonalen MALT-Lymphomen gezeigt, während diese Translokation bei anderen Lokalisationen de facto

fast nicht detektiert wird. Im Gegensatz dazu finden sich bei 60 % aller thyroidalen MALT-Lymphome TET2-Mutationen und bei 35 % von MALT-Lymphomen der okularen Adnexe TNFAIP3-Veränderungen, ohne dass sich ein durchgängiges Muster über alle Lokalisationen hinweg zeigt.

Beim extranodalen Marginalzonen-Lymphom ist das histologische Bild zusätzlich durch das Vorhandensein einzelner Blasten, aber auch Plasmazellen gekennzeichnet. Letztere sind hier kein Bystander-Phänomen, sondern zählen zum malignen Klon im Spektrum der Differenzierung der Marginalzonenzelle. Nicht selten findet sich in solchen Fällen das Vorhandensein einer Paraproteinämie (sowohl IgG als auch IgM), die bis zur Entdeckung des zugrundeliegenden Marginalzonen-Lymphoms oft als monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) fehlgedeutet wird. Eine Transformation in ein aggressives, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist ein extrem seltenes Ereignis und findet in 2–5 % der Fälle statt, ist allerdings mit Ausnahme einer isolierten Transformation im Bereich des Magens mit einer extrem schlechten Prognose vergesellschaftet. Etwa 80 % dieser DLBCL sind klonal mit dem zugrundeliegenden MALT-Lymphom identisch, die Zeit zur Transformation beträgt im Median 2,5 Jahre, während klonal nicht-verwandte DLBCL im Schnitt deutlich später auftreten.

Die häufigste Form stellt das extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) dar, das etwa 8 % aller neu diagnostizierten Lymphome ausmacht, während das splenische Marginalzonen-Lymphom (SMZL) mit etwa 2 % und das rein nodale Marginalzonen-Lymphom (nMZL) mit < 1 % eher selten sind. Der Entwicklung eines SMZL geht in manchen Fällen eine sog. monoklonale Lymphomzytose vom Marginalzonen-Typ voraus. Das nMZL stellt de facto so gut wie immer eine Ausschlussdiagnose dar; ein extranodaler Ursprung muss durch entsprechendes Staging bei Lymphknotenbefall durch ein indolentes Lymphom mit Marginalzonenphänotyp ausgeschlossen werden. Die Abgrenzung zu anderen indolenten Lymphomen ist hier allerdings oft schwierig und gelingt nicht immer. Zum jetzigen Zeitpunkt ist dies allerdings in vielen Fällen akademisch, zumal die Therapie nach Algorithmen für das follikuläre Lymphom erfolgt.

## Klinische Präsentation und Diagnostik

Unter den Marginalzonen-Lymphomen nimmt das MALT-Lymphom aufgrund der engen Verquickung von Pathogenese, klinischer Präsentation und Therapie eine besondere Stellung ein. Bereits im Jahr 1983 wurde von den Erstbeschreibern Peter Isaacson und Dennis Wright die architektonische Ähnlichkeit