

Lymphomregression nach antiviraler Behandlung

Marginalzonen-Lymphom und Hepatitis C

Extrahepatische Manifestationen sind bei bis zu 70% der Patienten während des Verlaufs einer Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) beschrieben worden (1). HCV hat nicht nur einen hepatischen Tropismus, sondern zeigt einen bestimmten Lymphtropismus, der für viele seiner extrahepatischen Komplikationen verantwortlich ist. Es ist auch in der Lage, der Immunabwehr zu entkommen. Die Konsequenzen dieser HCV-Eigenheiten umfassen die chronische Infektion, die Entwicklung von Autoimmunphänomenen und die Akkumulation von Immunkomplexen im peripheren Blut (2,1). In den letzten 20 Jahren berichteten mehrere epidemiologische und klinische Studien über eine Assoziation zwischen chronischer HCV-Infektion und lymphoproliferativen Erkrankungen (3–5).

Des manifestations extrahépatiques ont été rapportées chez jusqu'à 70% des patients au cours d'une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (1). Le VHC a non seulement un tropisme hépatique, mais il montre un lymphtropisme particulier, qui est responsable de beaucoup de ses complications extrahépatiques. Il est également capable d'échapper à l'élimination immunitaire. Les conséquences de ces particularités du VHC comprennent l'infection chronique, le développement de phénomènes auto-immuns et l'accumulation d'immuno-complexes dans le sang périphérique (2, 1). Au cours des 20 dernières années, plusieurs études épidémiologiques et cliniques ont rapporté une association entre l'infection chronique par le VHC et les troubles lymphoprolifératifs (3–5).

Bei vielen infektiösen Erregern ist eine Beteiligung in der Pathogenese von bestimmten Arten von Marginalzonen-Lymphom (MZL) nachgewiesen worden. *Helicobacter pylori* beim Magen-MALT-Lymphom, *Campylobacter jejuni* bei immunoproliferativer Dünndarm-Krankheit, *Borrelia burgdorferi* beim MALT-Lymphom der Haut, und *Chlamydia psittaci* beim MALT-Lymphom der Orbita (6). In all diesen Fällen wurde eine Lymphom-Regression nach einer erfolgreichen antimikrobiellen Therapie nachgewiesen. Der erste Nachweis eines möglichen ursächlichen Zusammenhangs zwischen HCV und Lymphomen kam aus der klinischen Beobachtung einer Lymphom-Regression nach einer erfolgreichen antiviralen Therapie bei Patienten mit HCV-positiven splenischen Marginalzonen-Lymphomen mit villösen Lymphozyten (7). Analog zu der oben genannten bakteriellen Infektion kann ein HCV-assoziiertes MZL, induziert durch eine chronische Virusinfektion, wachsen als Folge der kontinuierlichen antigenen Stimulation der B-Zell-Immunantwort. Die molekularen Mechanismen der HCV-induzierten Lymphome sind jedoch noch wenig verstanden (49).



Dr. med. Barbara Vannata
Bellinzona



Dr. med. Emanuele Zucca
Bellinzona

Unsere Mini-Review fasst die verfügbaren epidemiologischen und klinischen Beweise für die ätiologische Assoziation zwischen HCV-Infektion und MZL-Entwicklung zusammen. Die therapeutischen Implikationen dieser Assoziation werden ebenfalls behandelt, während die biologische Grundlage, die nicht vollständig verstanden wird, nicht im Detail diskutiert wird.

Epidemiologische Evidenz

Der erste Befund, der HCV mit lymphoproliferativen Störungen verknüpfte, war die Beobachtung einer sehr hohen Prävalenz der HCV-Infektion bei Patienten mit gemischter Kryoglobulinämie vom Typ II (MC) (8). Dies ist eine systemische Vaskulitis aufgrund von Kryoglobulinen, bestehend aus Immunkomplexen von polyklonalem IgG und monoklonalen IgM-Rheumafaktoren, die reversibel bei einer Temperatur unterhalb von 37°C ausfallen. Kryopräzipitate erwiesen sich als hoch angereichert mit HCV-RNA und anti-HCV-Antikörpern (8). MC kann eine Zwischenstörung sein: Tatsächlich können einige persistierende MC-Formen in bis zu 11% der Fälle zu einem B-NHL führen (9). Eine grosse, multizentrische, italienische Studie berichtete über ein 35-mal höheres Risiko für die Entwicklung eines B-NHL in dieser Untergruppe von Patienten (10). Einen wirklichen Beweis für eine Assoziation zwischen lymphoproliferativen Erkrankungen und chronischen HCV-Infektionen gibt es für B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL) auch in Fällen, in denen eine Kryoglobulinämie vom Typ II nicht vorliegt (3–5). Das Vorliegen dieser Assoziation hat eine grosse geographische Variabilität gezeigt, ähnlich der der MC-Prävalenz bei chronisch HCV infizierten Personen (11, 12). Die Korrelation ergibt sich insbesondere in Ländern mit einer hohen Prävalenz der HCV-Infektion. Dies drückt sich direkt in der grossen in der Literatur berichteten Variabilität des HCV-positiven NHL-Anteils aus, die zwischen 0 und 50% liegt. Wahrscheinlich ist der Hauptgrund für diese Inkonsistenz die variable Prävalenz der HCV-Infektion selbst unter den verschie-

denen Ländern. Es sollten aber auch andere Aspekte berücksichtigt werden, einschliesslich der Methode der HCV-Beurteilung, der Auswahl der normalen Kontrollen, der verwendeten Lymphomklassifikation und der Studienplanung (4–5, 13–17).

Meta-Analysen der veröffentlichten Studien (4, 5, 13, 15, 17), deuten darauf hin, dass mindestens 10% der NHLs in Endemiegebieten auf eine HCV-Infektion zurückgeführt werden können. Im Gegensatz dazu, wird in Ländern, in denen die HCV-Prävalenz gering ist, wie Nordeuropa und Kanada, offensichtlich eine niedrigere oder gar keine Korrelation gefunden (14, 16).

Trotz anfänglich kontroverser Daten (18), haben mehrere epidemiologische Studien auch eine höhere Prävalenz von einigen histologischen Lymphom-Typen in dieser Untergruppe von Patienten gezeigt (3, 19, 20). Die grosse europäische Kohortenstudie EPI-LYMPH, die ein schätzungsweise ein 2-fach globales Risiko für Lymphom bei HCV-positiven Individuen angibt, hat berichtet, dass diffuse grosse B-Zell-Lymphome (DLBCL) der häufigste Lymphom-Subtyp in dieser Subpopulation sind (Odds Ratio [OR], 2.19) (16). Ähnliche Ergebnisse wurden vom International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) in Fall-Kontroll-Studien beschrieben. Die Autoren verfassten eine Subtyp-spezifische Analyse, die zeigt, dass die HCV-Infektion stark mit DLBCLs (OR 2,24), lymphoplasmocytischen Lymphomen (LPL) und MZLs (OR 2,57 resp. 2,47) assoziiert ist (17). Bemerkenswert ist, dass auch in der allgemeinen Bevölkerung DLBCL der häufigste NHL-Subtyp ist, während LPL und MZL hingegen relativ selten vorkommen.

Klinische Evidenz und Präsentation der Marginalzonen-Lymphome in der HCV-positiven Population

Die Beobachtung einer Lymphomregression nach antiviraler Therapie stellt den Hauptnachweis für eine ätiopathophysiologische Rolle von HCV dar und wurde erstmals bei MZLs berichtet. Hermine und Kollegen beobachteten eine Lymphomregression bei neun Patienten, die von splenischen Marginalzonen-Lymphomen mit villösen Lymphozyten (SMZL) betroffen waren und die einer Therapie mit Interferon- α und Ribavirin als Front Line Behandlung unterzogen wurden (7). Alle Patienten die eine anhaltende HCV-Clearance erreichten (HCV-RNA nicht nachweisbar), wiesen ebenfalls eine Lymphomregression auf, während bei Patienten mit SMZL aber ohne HCV Nachweis, eine Behandlung mit Interferon-alpha alleine keine Wirkung zeigte, was die Rolle der anti-Lymphom-Aktivität einer HCV-Eradikation unterstützt (7). Seither haben verschiedene Autoren bestätigt, dass eine antivirale Therapie mit Interferon- α \pm Ribavirin zu einer Lymphomregression führen kann (21–25). Hämatologische Remissionen (Gesamtansprechrate) bei MZL wurden in 80% der Fälle berichtet, und sie scheinen bei der Milz-MZL gegenüber anderen MZL-Typen niedriger zu sein (ORR: 65% vs. 92%; $p = 0,02$) (21). Alle diese Studien haben gezeigt, dass das Erreichen einer anhaltenden virologischen Antwort (SVR) die Voraussetzung für ein hämatologisches Ansprechen ist (21–25). Auf der anderen Seite zeigten retrospektive Daten aus einer grossen japanischen Serie, dass das Erreichen einer durch Interferontherapie induzierten SVR auch gegen das Risiko einer Lymphomentwicklung schützen kann (kumulative Rate von malignen Lymphomen 0,6% im fünften Jahr, 2,3% im 10. Jahr und 2,6% im 15. Jahr bei HCV-Patienten die nie eine antivirale Therapie erhielten, vs. 0% zu jedem dieser Zeitpunkte bei Patienten die mit Interferon behandelt wurden (26).

Weitere Informationen unterstützen diese Assoziation. Verschiedene Gruppen haben über eine hohe Prävalenz der HCV-Positivität bei SMZL berichtet. In einer Reihe von 255 Patienten, fanden Arcaini et al eine Positivität der HCV-Serologie in 19% der Fälle. Im Vergleich zur HCV-negativen Kohorte waren die HCV-positiven Patienten häufiger weiblich, hatten eine abdominale Lymphknotenbeteiligung, detektierbare Kryoglobuline und eine monoklonale Komponente (27). Eine französische Studie beschrieb die klinischen Merkmale einer kleinen Gruppe von Patienten, die von SMZL und HCV assoziierten Typ II MC betroffen waren, und berichteten erneut über eine hohe Prävalenz weiblichen Geschlechts (78% der Fälle), wobei die meisten von ihnen eine symptomatische Kryoglobulinämie (72% der Fälle, viel mehr als bei HCV-positiver MC ohne Lymphom) und zirkulierende villöse Lymphozyten aufwiesen. Alle diese Patienten hatten eine Typ-II-MC und in 7/18 Fällen ging die MC dem Lymphom voraus, wobei angenommen wurde, dass ein breites Spektrum von HCV- und Kryoglobulin-assoziierten, lymphoproliferativen Störungen vorhanden war (32).

Eine signifikante Assoziation wurde auch zwischen der HCV-Infektion und dem extranodalen MZL (EMZL) vom MALT-Typ gezeigt. In einer italienischen Kohorte von 172 Patienten wurde die Prävalenz der HCV-Positivität mit Hilfe der Serologie in dieser Untergruppe von Patienten mit 35% angegeben (20). Mehrere Studien haben eine Präferenz für nicht gastrische-Lokalisationen beschrieben, insbesondere Orbita, Haut und Speicheldrüsen (29–32). Beim Lymphom der okulären Adnexe war die HCV-Seropositivität (7/55 Patienten) mit nachteiligen Merkmalen wie einer verstärkten Erkrankung und einem aggressiven Verhalten assoziiert (30). In jüngerer Zeit wurde eine «lipomartige» Präsentation von MALT-artigen Lymphomen bei chronisch mit HCV-infizierten Personen beschrieben: Diese betrifft bevorzugt ältere Frauen, die mit einzelnen oder mehreren subkutanen Knötchen vorstellig werden, die einer normal scheinenden Haut zugrunde liegen, (histologisch nicht beteiligt), bei denen keine andere Lymphom-Manifestation vorliegt, bei denen aber in 33% der Fälle auch Kryoglobuline nachgewiesen werden können. Sie zeigen einen indolenten Verlauf mit Ansprechen auf die HCV-Eradikation (31). Schliesslich sind Daten über primäre nodale MZLs, die eine seltene Einheit unter den MZL sind (33), weniger robust, obwohl die Prävalenz der HCV-Infektion relativ hoch erscheint (34–36).

HCV-assoziierte marginale Zonen-Lymphome: Richtlinien für die Behandlung.

Nach den Richtlinien der European Association for the Study of the Liver (37) sollte allen Patienten mit chronischer HCV-Infektion und klinisch signifikanten extrahepatischen Manifestationen eine antivirale Therapie angeboten werden. Die Entwicklung neuer Medikamente, die frühere und verbesserte virologische Antworten induzieren können, hat in den letzten Jahren die Behandlung der Hepatitis C dramatisch verändert, insbesondere für HCV-Genotypen, die weniger auf pegyliertes Interferon- α und Ribavirin ansprechen (38–40).

Neue direkt wirkende antivirale Wirkstoffe (DAAs) sind verschiedene Klassen von Arzneimitteln, die nicht-strukturelle HCV-Proteine hemmen, die eine SVR in nahezu 100% aller HCV-Genotypen induzieren und gut vertragen werden. Bisher wurden 6 Fälle von HCV-positiven MZLs berichtet, die mit DAAs behandelt worden waren (3/6 waren SMZL), hauptsächlich mit Regimen auf Sofosbuvir-Basis. In allen diesen Fällen folgte dem Erreichen einer SVR

eine partielle oder vollständige hämatologische Antwort, was nahelegt, dass sie mindestens ebenso wirksam sind wie das interferonbasierte Regime bei Lymphompatienten. Es wurden keine signifikanten Toxizitäten beschrieben (44–47). Darüber hinaus wurde vor kurzem eine internationale Reihe von 46 Patienten mit indolentem B-NHL (37 MZL, 2 LPL, 2 folliculäre Lymphome, 4 kleine lymphozytische Lymphome, 1 nicht weiter spezifiziertes niedrig gradiges NHL) veröffentlicht. Die Autoren haben über eine ORR von 73% bei 37 von 46 Patienten mit MZL berichtet. Insgesamt wurde eine Lymphom-Ansprech-Rate von 67% gefunden, darunter 12 Patienten (26%), die ein vollständiges Ansprechen erreichten: Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach je 1 Jahr war 75% [95% CI 51%-88%] und 98% [95% CI 86-100%] (48). Dies bildet eine Rationale für prospektive Studien mit DAAs in dieser Patientengruppe und einige Studien werden bereits durchgeführt, wie die BarT-Studie der italienischen Lymphom-Stiftung (NCT02836925) und die OPTIMA-L-Studie der University of Texas Southwestern Medical Center (NCT02717949). Weitere Studien sind erforderlich, um die Rolle von DAAs in Kombination mit Rituximab für Patienten mit hoher Tumorbelastung zu klären.

Hinsichtlich der HCV-Eradikation bei anderen histologischen Subtypen sollte eine antivirale Therapie HCV-positiven Patienten mit LPL oder anderen indolenten Entitäten nach den gleichen Strategien, wie für

MZLs beschrieben, gegeben werden. Für die aggressivere DLBCL muss die Möglichkeit einer gleichzeitigen aggressiven Chemotherapie und HCV-Eradikation mit den neuartigen DAAs weiter evaluiert werden. Für alle Patienten, die von MZLs betroffen sind, gibt es hinreichende Anhaltspunkte dafür, dass die antivirale Therapie ein zuverlässiger Ansatz als Erstlinientherapie darstellen kann (41). Interferon-basierte Therapien wurden für Patienten mit MZL, die keinen sofortigen Beginn einer konventionellen Lymphom-Behandlung erfordern bereits in das therapeutische Armamentarium aufgenommen (42–43).

Dr. med. Barbara Vannata

Dr. med. Emanuele Zucca

Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)

Ospedale San Giovanni, 6500 Bellinzona

ielsg@eoc.ch

+ **Interessenkonflikt:** E.Z. deklariert, Reisespesen von Gilead erhalten zu haben. B.V. hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

+ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Bei spezifischen Typen von Marginalzonen-Lymphomen existiert eine Beteiligung von infektiösen Erregern
- ◆ Metaanalysen deuten darauf hin, dass mindestens 10% der Non Hodgkin Lymphome in Endemiegebieten auf eine HCV-Infektion zurückgeführt werden können
- ◆ Die Beobachtung einer Lymphomregression nach antiviraler Therapie stellt den Hauptnachweis einer ätiopathophysiologischen Rolle von HCV dar
- ◆ Nach den Richtlinien der European Association for the Study of the Liver sollte allen Patienten mit chronischer HCV-Infektion und klinisch signifikanten extrahepatischen Manifestationen eine antivirale Therapie angeboten werden.
- ◆ Neue direkt wirkende antivirale Wirkstoffe (DAAs) induzieren eine SVR in nahezu 100% aller HCV-Genotypen. Ihre Rolle bei Patienten mit hoher Tumorbelastung muss noch geprüft werden

Message à retenir

- ◆ Pour des types spécifiques de lymphomes de zone marginale une participation d'agents infectieux existe
- ◆ Des méta-analyses indiquent qu'au moins 10% des lymphomes non hodgkiniens dans les zones endémiques peuvent être attribués à l'infection par le VHC
- ◆ L'observation d'une régression du lymphome après traitement antiviral est la détection principale du rôle étiopathophysiologique du VHC
- ◆ Selon les lignes directrices de l'European Association for the Study of the Liver une thérapie antivirale devrait être offerte à tous les patients atteints d'une infection chronique par le VHC avec des manifestations extra-hépatiques cliniquement significatives
- ◆ De nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD) induisent une SVR dans près de 100% de tous les génotypes du VHC. Leur rôle chez les patients ayant une charge tumorale élevée doit encore être évalué

Literatur:

1. Galossi A et al. *J Gastrointestin Liver Dis* March 2007, 16(1): 65-73.
2. Agnello V et al. *J Hepatol* 2004; 40: 341-352.
3. Musto P, *Clin Lymphoma*. 2002;3(3):150-160.
4. Vannata B, Zucca E. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5; 2014(1):290-598.
5. Pozzato G. et al. *World J Hepatol*. 2016 Jan 18;8(2):107-116.
6. Zucca E et al, *Clin Cancer Res* 2014 Oct 15;20(20):5207-16.
7. Hermine O. et al, *N Engl J Med*. 2002;347(2):89-94.
8. Agnello V et al. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1490-1495.
9. Rasul I *Hepatology* 1999; 29: 543-547.
10. Monti G et al. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):101-105.
11. Mazzaro C et al. *Dig Liver Dis*. 2005;37(4):219-226.
12. Viswanatha Ds et al. *J Clin Pathol*. 2007;60(12):1378-1383.
13. Gisbert JP et al. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1723-1732.
14. Engels EA et al. *Int J Cancer*. 2004;111(1):76-80.
15. Nieters A et al, *Gastroenterology*. 2006;131(6):1879-1886.
16. Giordano TP et al. *JAMA*. 2007;297(18):2010-2017.
17. De Sanjosé S. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(4):451-458.
18. Dal Maso L and Franceschi S, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2078-2085.
19. Libra et al, *Int J Oncol*. 2010;36(6):1331-1340.
20. Arcaini L: et al, *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):346-50.
21. Arcaini L et al. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1404-10.
22. Kelaidi et al. *Leukemia*. 2004;18(10):1711-1716.
23. Vallisa D et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):468-473.
24. Mazzaro C. et al. *Br J Haematol*. 2009;145(2):255-257.
25. Pellicelli AM et al, *World J Hepatol*. 2011;3(11):278-284.
26. Kawamura et al. *Am J Med*. 2007 Dec;120(12):1034-41.
27. Arcaini L. et al, *Blood* 2006, 107(12): 4643-4649.
28. Saadoun D. et al. *Blood* 2005, 105(1,):74-76.
29. Arcaini L et al, *Oncologist*. 2006 Mar;11(3):285-91.
30. Ferreri AMJ et al, *Annals of Oncology* 2006;17(5):769-772.
31. Paulli et al. *Annals of Oncology* 2009;21(6):1189-1195.
32. Ramos-Casals M et al *Arthritis Care and Research* 2007;57(1):161-170.
33. Issacson PG et al. *WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed 4th). Lyon: IARC Press; 2008
34. Arcaini et al *Br J Haematol*, 2007; 136(2): 301-304.
35. Camacho F et al. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2003;27: 762-771.
36. Marasca P et al. *American Journal of Pathology* 2001;159(1):253-261.
37. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016, *J Hepatol*. 2016 Sep 12; [Epub ahead of print]
38. Liang TJ et al, *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-1917.
39. Pawlotsky JM et al. *Gastroenterology* 2014,146: 1176-1192.
40. Ferenci P et al *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 May;12(5):284-292.
41. Merli M. et al, *World J Gastroenterol* 2016 Oct 14;22(38):8447-8458.
42. Dreyling M et al. *Ann Oncol*. 2013;24(4):857-877.
43. Zelenetz AD et al. *Non-Hodgkin's Lymphomas, version 1.2013. J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:257-272.
44. Rossotti R et al. *J Hepatol* 2015; 62:234-237.
45. Sultanik P et al. *Blood* 2015; 125:2446-2447.
46. Carrier P et al. *Liver Int* 2015; 35:2222-2227.
47. Lim LY et al. *ACG Case Rep J*. 2015;3:69-70.
48. Arcaini L et al. *Blood*. 2016 Sep 7. pii: blood-2016-05-714667.
49. Vannata B., Zucca E. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):590-8.