

VERONICA OBER, ANNA REISCHER, CHRISTINE SCHMID-TANNWALD, JOHANNES BOGNER, MÜNCHEN

EBV-assoziierte Neoplasien bei HIV-Infektion

Jede Immunschwäche ist ein Risikofaktor für die Reaktivierung onkogener Viren und damit für die Entstehung Virus-assoziiierter Tumoren. Bei fortgeschrittener HIV-Infektion sind es insbesondere EBV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome.

EBV-assoziierte hämatoonkologische Neoplasien bei Menschen mit HIV-Infektion sind keine Seltenheit. Das humane Herpesvirus 4 (HHV4), das nach den Entdeckern Epstein-Barr benannt und als erstes onkogenes Virus klassifiziert wurde, persistiert nach der Primärinfektion in B-Lymphozyten. Bei Immunsuppression z.B. durch eine HIV-Infektion kann es reaktiviert werden und zur Entstehung hämatoonkologischer Neoplasien beitragen.¹

So kann bei 40% der PatientInnen mit einer HIV-Infektion, die ein Lymphom entwickeln, EBV nachgewiesen werden. Einige Lymphom-Erkrankungen bei PatientInnen mit HIV-Infektion werden entsprechend der Falldefinition der CDC (Center for Disease Control and prevention) zu den AIDS definierenden Erkrankungen gezählt. Diese umfassen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) wie das diffus großzellige B-Zell-Lymphom, das Burkitt-Lymphom oder auch das primäre ZNS-Lymphom.

Lymphome bei Menschen mit HIV-Infektion sind im Vergleich zu Lymphomen bei Menschen ohne HIV-Infektion durch einen höheren Dysplasiegrad, häufigere extranodale Manifestation und höhere klinische Stadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gekennzeichnet. Obwohl HIV kein primär onkogenes Virus ist, begünstigt es indirekt die Entstehung hämatoonkologischer Neoplasien – neben der Reaktivierung onkogener Viren – durch T-Zell Depletion und

Immundysregulation.¹

ERHÖHTES RISIKO

Trotz hoch potenter antiretroviraler Kombinationstherapie (cART) ist das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome bei Menschen mit HIV-Infektion im Vergleich zu Menschen ohne HIV-Infektion um das 10-20fache erhöht und sie sind für ca. 30% aller AIDS-assoziierten Todesfälle verantwortlich.^{2,3} Auch das Risiko für Hodgkin-Lymphome ist bei Menschen mit HIV-Infektion ca. 5-10mal höher als bei Menschen ohne HIV-Infektion, wenn auch das Hodgkin-Lymphom nach der CDC-Falldefinition nicht zu den AIDS definierenden Erkrankungen gehört.

ART IST BASIS

Die spezifische Therapie der unterschiedlichen Lymphome ist Stadien- und Risikoabhängig, und unterscheidet sich nicht in der Therapie von Lymphomen bei Menschen ohne HIV-Infektion. Die Rekonstitution des Immunstatus ist für den Therapieerfolg jedoch ebenso wichtig, sodass eine ART mit Diagnosestellung und parallel zu einer Chemotherapie erfolgen sollte.⁴ Hier ist bei der Auswahl der ART auf mögliche Interaktionen mit den zytotoxischen Substanzen zu achten, um die Chemotherapie-assoziierte Toxizität nicht zu steigern. Starke Enzyminduktoren wie Ritonavir-geboosterte Proteaseinhibitoren oder Cobicistat sind aufgrund ihres Interaktionspotentials zu vermeiden.⁴ Auch

auf eine kumulative Nephrotoxizität von zytotoxischen Substanzen (z.B. Platin-haltige Chemotherapeutika) und einigen antiretroviralen Substanzen (z.B. TDF) sollte geachtet werden.

SELTEN: ENKTL

Das in der Kasuistik diagnostizierte ENKTL (NK-/T-Zell-Lymphom) ist ein seltenes Non-Hodgkin-Lymphom. Die Inzidenz in Europa beträgt weniger als 1%.⁵ Die Prävalenz von ENKTL ist deutlich höher in Asien sowie in Lateinamerika im Vergleich zu westlichen Ländern.⁶ Die chronische Infektion maligner Zellen durch EBV findet sich in den meisten ENKTL Fällen.⁷ Der exakte Pathomechanismus ist jedoch noch ungeklärt.

Innerhalb der NK-/T-Zell-Lymphome macht das ENKTL 14% aus.⁸ Erste Symptome können – wie auch in diesem Fall – lokale Beschwerden sein, wie die beschriebene erschwerte Nasenatmung, Epistaxis, Fieber und Schluckbeschwerden. Die Diagnose bedarf einer histopathologischen Sicherung mittels Biopsieentnahme. Zur Ausbreitungsdiagnostik werden ein PET-CT, gegebenenfalls ein MRT des Schädels sowie eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Die Stadien Klassifikation erfolgt anhand der Ann Arbor Kriterien.⁹ Zur Risikostratifizierung und daraus folgender Therapieempfehlung wird nicht nur das Stadium nach Ann Arbor berücksichtigt, sondern weitere Aspekte wie Alter der PatientInnen, ECOG, erhöhte LDH-

Werte (IPI score) und auch die Höhe der gemessenen EBV-DNA im Blut.

SPEZIFISCHE THERAPIE

Die Therapie des NK-/T-Zell-Lymphom besteht aus Bestrahlung des involvierten Areal (ISRT) und einer systemischen Therapie. Nur in lokal klar begrenzten Stadien (Nasales NK-/T-Zell-Lymphom Stadium 1 nach Ann Arbor ohne weitere Risikofaktoren) kann auch eine alleinige Bestrahlung durchgeführt werden. Prognostisch günstig sind Frühstadien (Stadium I und II) der Erkrankung (5 Jahre überleben 70%).¹⁰

Für fortgeschrittene Stadien ist die Prognose jedoch weiterhin schlecht. Die Therapie fortgeschrittener Stadien (Stadium III und IV) besteht aus einer Polychemotherapie sowie ggf. Radiotherapie im Verlauf.¹⁰

¹ Epeldegui, M., E. Vendrame, and O. Martinez-Maza, HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. *Immunol Res*, 2010. 48(1-3): p. 72-83.

² Kimani, S.M., et al., Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV*, 2020. 7(9): p. e641-e651.

³ Berhan, A., B. Bayleyegn, and Z. Getaneh, HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer*, 2022. 12: p. 31-45.

⁴ European AIDS Clinical Society guidelines Version 12.0 October 2023.

⁵ William, B.M. and J.O. Armitage, International

analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013. 26(1): p. 23-32.

⁶ Yamaguchi, M., et al., Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(33): p. 4410-6.

⁷ Swerdlow, S.H., et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2375-90.

⁸ Vose, J., International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*, 2008. 26: p. 4124-4130.

⁹ Rosenberg, S.A., Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep*, 1977. 61(6): p. 1023-7.

¹⁰ He, X., et al., Review on natural killer/T-cell lymphoma. *Hematol Oncol*, 2023. 41(2): p. 221-229.