

JOHANNES BOGNER, MÜNCHEN

Virusinduzierte Tumore bei HIV und Hepatitis

Die Statistik zeigt bei Menschen mit HIV auch bei nicht nachweisbarer Viruslast und numerisch normalisierter CD4-Helferzellzahl ein erhöhtes Risiko für verschiedene Malignom-Erkrankungen. Dieses erhöhte Risiko kann und sollte durch Aufklärung, Motivation und Durchführung von Früherkennungsmaßnahmen ausgeglichen werden.

Die virusinduzierte maligne Transformation von Zellen, die zum Wachstum von Tumoren führt, ist in der Grundlagenvirologie schon länger bekannt als in der Klinik. Beispielsweise führten Erkenntnisse von Peyton Rous bereits 1911 zu einer ersten Beschreibung von Tumoren, die durch zellfreie Extrakte übertragen werden konnten: Die Injektion eines zellfreien Extrakts aus Hühnertumoren führt nach Injektion in gesunde Hühner zu identischen Tumoren. Da sie aus Bindegewebe bestanden, wurde der Name „Sarkom“ gewählt und heute ist das übertragende Agens als Rous-Sarkom-Virus bekannt.¹ 1966 erhielt Rous für seine Entdeckung den Nobelpreis für Physiologie/Medizin.

In den 60er Jahren folgte dann 1964 auch die erste Beschreibung des Humanen Herpesvirus Nummer 4 durch Michael Anthony Epstein und Yvonne M. Barr.² Es wurde in B-Lymphozyten eines afrikanischen Patienten mit einem Burkitt-Lymphom gefunden und es war evident, dass die Tumorgenese im ursächlichen Zusammenhang steht. Das Epstein-Barr-Virus war damit das erste entdeckte onkogene Virus des Menschen.

Die Transformation von B-Lymphozyten in monoklonale Tumorzellen hat sich letztendlich die medizinische Wissenschaft in vielfältiger Weise zu Nutze gemacht: von monoklonalen Antikörpern in der Diagnostik bis zum Einsatz monoklonaler therapeutischer Antikörper – alles ist auf das Poten-

zial dieser Zelltransformation zurückzuführen.

HIV-ASSOZIIERTE TUMORE

Bereits bei der Erstbeschreibung des erworbenen Immunschwächesyndroms war das Auftreten eines speziellen Tumor-Typs, das Kaposi-Sarkom, besonders augenfällig. Solche zum Teil entstellende Haut-Tumore, die in quasi epidemischer Form auftraten und insbesondere bei MSM, waren in Art und Ausmaß bis dahin nicht beobachtet worden.³



Abb. 1 **Kutanes Kaposi-Sarkom im Gesicht mit charakteristischem Ödem der Gesichtshaut**

Die Beobachtung, dass bestimmte Tumor-Typen bei der erworbenen Immunschwäche gehäuft auftreten, führte dazu, dass einige Tumore als „AIDS-definierend“ klassifiziert wurden. Hierzu gehören neben dem Kaposi-Sarkom auch das Burkitt-Lymphom, das Analkarzinom und das Cervixkarzinom.⁴

Die Vorsorge und Früherkennung solcher Tumoren ist letztlich auch Teil der

regelmäßigen Betreuung von HIV-Infizierten in der HIV-Sprechstunde. Wichtig sind daher neben der dauerhaften antiretroviralen Suppression der HIV-Replikation Zwischenanamnesen und die körperliche Untersuchung (z.B. Lymphknoten-Palpation). Neu auftretende Lymphknoten und Blutbildveränderungen können so rechtzeitig erkannt werden und ermöglichen eventuell frühzeitige Diagnosen, die mit einer besseren Prognose einhergehen. Zur Früherkennung von Cervix- und Analkarzinom sind regelmäßige Inspektion, Palpation und Abstriche angeraten.⁵

HERPESVIRUS-ASSOZIATION

Beim Kaposi-Sarkom (KS) handelt es sich nicht im onkologischen Sinn um ein Sarkom, sondern um einen gemischtzelligen Tumor, der unter dem Einfluss einer Koinfektion mit Humanem Herpesvirus 8 (HHV-8 bzw. KSHV-Kaposi-Sarkom assoziiertes Herpesvirus) entsteht.^{6,7} Die Tumore bestehen aus Spindelzellen, Makrophagen, Kapillar-Endothelien und weiteren Stromazellen.⁸ Die Pathogenese wird auch durch die virusbedingt veränderte lokale Zytokin- und Chemokin-Homöostase erklärt.^{6,9} Die Tumore sind stark epithelialisiert und deshalb rötlich bis dunkelblau gefärbt. Neben der Haut-Manifestation an relativ oder absolut verstärkt mechanisch belasteten Partien kann es auch zu Lymphknotenbefall und zu viszeralen Tumormanifestationen in Lunge und Gastro-

intestinaltrakt kommen.¹⁰

Das Kaposi-Sarkom ist heute glücklicherweise zu einer Seltenheit geworden. Da zur Pathogenese auch der HIV-bedingte T-Zell Immundefekt beiträgt, kommt es nahezu regelhaft unter der ART-induzierten Immunrekonstitution auch zu einem Rückgang oder Verschwinden des KS. Das ist allerdings nicht immer so und in manchen Fällen muss dennoch eine Chemotherapie erfolgen.⁹⁻¹²

Mit der Koinfektion HIV plus HHV-8 sind weitere Tumorentitäten assoziiert: Der multizentrische M. Castleman (Castleman Disease/MCD) und das Primäre Effusions-Lymphom (PEL).^{8,13-17} Beim M. Castleman kommt es neben Allgemeinsymptomen im Sinn einer B-Symptomatik zur Organomegalie (Hepatosplenomegalie) und zu Lymphknotenvergrößerungen. Eine Knochenmarkbeteiligung ist häufig und sehr häufig führen hämatologische Veränderungen (Anämie, Thrombopenie oder Panzytopenie) zur Diagnose, die letztlich nur histologisch aus betroffenem Gewebe gestellt werden kann. Die Therapie besteht aus einer Poly-Chemotherapie unter Einschluss von Rituximab.¹⁸

Noch seltener ist das PEL. Ergüsse in Pleura, Peritoneum und Perikard sind neben der B-Symptomatik charakteristisch. Die klonal expandierenden Lymphozyten wachsen in den serösen Räumen und führen dort je nach Ausprägung auch zu den Symptomen der Erstpräsentation. Auch hier kann nur der Pathologe die Diagnose aus ausreichendem Zellmaterial stellen.¹⁷

B-ZELL LYMPHOME

Weitere Tumore, die bei HIV-Infektion gehäuft auftreten, sind B-Zell Lymphome aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Auch hier ist die

Pathogenese aus dem Zusammenspiel zwischen dem HIV-bedingten Immundefekt und der Aktivität eines Herpesvirus, in diesem Fall das Epstein Barr Virus, zu erklären. Ganz allgemein gilt auch hier: Je besser die HIV-Infektion behandelt ist, desto geringer die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Inzidenz. Es wurde gezeigt, dass das Auftreten von NHL bei Patienten mit nicht ganz unterdrückter Viruslast wahrscheinlicher ist als bei HIV-infizierten mit durchgehend komplett supprimierter Virusreplikation.

Bei den HIV assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen unterscheidet man NHL, die auch bei immunkompetenten Patienten auftreten, NHL, die relativ spezifisch für die HIV-Infektion sind und NHL, die auch bei anderen Immundefekt Erkrankungen gehäuft auftreten. Zur ersten Kategorie gehören das Burkitt-Lymphom, die diffus großzelligen B-Zell-Lymphome, das Hodgkin-Lymphom und andere Lymphome wie zum Beispiel das MALT-Lymphom (Mukosa-assoziiertes Lymphom) oder das periphere T-Zelle Lymphom.

Die spezifisch bei HIV-Infizierten auftretenden Lymphome sind bereits unter den Herpes Virus-assoziierten Lymphomen der HHV-8-Gruppe genannt: PEL und plasmablastisches Lymphom sowie der M. Castleman (MCD). Zu den Lymphomen, die auch bei anderen Immundefekt-Erkrankungen auftreten, zählen alle anderen monoklonalen lymphoproliferativen Syndrome.¹⁹⁻²¹

Es gibt noch weitere Unterschiede. So kommt es bei NHL bei HIV-Infektion häufiger zu extranodalen Manifestationen und die Diagnose wird bei antiretroviral unbehandelten viel häufiger in einem weiter fortgeschrittenen Stadium gestellt als bei HIV-Negativen.

NICHT-HERPESVIRUS-ASSOZIIERTE TUMORE

Tumore, die durch Transformation von Epithelzellen entstehen, sind der großen Gruppe zuzuordnen, die durch Humane Papillomaviren (HPV) verursacht werden. Nicht jede HPV-Infektion führt zur Induktion eines malignen Tumors. Eine große Anzahl von HPV-Varianten lösen auch „nur“ benigne Warzen der Haut oder Kondylome am Genitale aus, sind jedoch nicht mit maligner Entartung assoziiert. Die HPV-Typen 16 und 18 gelten als die am häufigsten Karzinom-auslösenden Infektionen.^{22,23}

Für die Beschreibung des Zusammenhangs von Papillomaviren und Tumorentstehung wurde Harald zur Hausen 2008 mit dem Nobelpreis geehrt. Die Bedeutung liegt darin, dass die Infektion und damit die spätere Tumorgenese heute verhindert werden kann durch eine wirksame Impfung vor Beginn des Alters, in dem die Übertragung der HPV durch Intimkontakte beginnt.²⁴⁻²⁷ Die Impfung mit mehrfachvalentem HPV-Impfstoff wird heute eindeutig von der STIKO empfohlen und findet meist mit einem neunfach-valenten Impfstoff statt.

Für HIV Infizierte gilt es, durch Früherkennungsmaßnahmen rechtzeitig Epithelveränderungen zu erkennen, die als Präkanzerosen aktiv sind und bei rechtzeitiger Entfernung der Entwicklung zu einem malignen Tumor zuvor kommen. Bei Frauen ist deshalb die regelmäßige gynäkologische Untersuchung mittels PAP-Abstrich angezeigt. Für Männer und Frauen ist die jährliche proktologische Untersuchung geeignet, die Entstehung eines Analkarzinoms, eines HPV-getriggerten Analkarzinoms schon im Stadium der Dysplasie zu erkennen und zu eliminieren.⁵

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass sich HPV-assoziierte Tumore auch im Oropharynx und an den Stimmbändern entwickeln können. Eine regelmäßige Inspektion des Mund-Rachenraumes kann im Rahmen der HIV-Sprechstunde durch den Schwerpunktarzt erfolgen. Beim Symptom Heiserkeit oder Stimm-Veränderung ist eine Untersuchung des Larynx zu empfehlen mit der spezifischen Frage nach Kondylomen oder Leukoplakie – Veränderungen im Pharynx oder Larynx.



Abb. 2 **Klinischer Befund bei einem Non-Hodgkin-Lymphom eines HIV-Patienten mit 20 Helferzellen: Submentale Lk-Pakete mit Pfeil gekennzeichnet**

NICHT-AIDS-DEFINIERENDE TUMORE

Als nach Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapien in den 90er Jahren die Todesraten durch opportunistische Infektionen und AIDS-definierende Tumorleiden rasch und signifikant abnahmen, wurde in Kohorten-Beobachtungen zunehmend evident, dass die Leber-bedingte Morbidität und Mortalität einen größeren Platz einnahm. Dies hängt mit der variablen Rate an Koinfektionen mit HIV und chronischer Hepatitis C (HCV) sowie HIV und chronischer Hepatitis B (HBV) zusammen. Einerseits ist hierbei die Progression der Leberkrankheit zur

Virus	Tumor	Entdeckungszeit
Epstein Barr Virus (EBV)	Burkitt-Lymphom (u.a.)	1964
HHV-8	Kaposi-Sarkom, Castleman-Lymphom, PEL	1994
HPV	Cervix-Ca, Anal-Ca, Penis-Ca, Larynx-Ca	80er
HIV	Non-Hodgkin-Lymphom, weitere je nach Co-Infektion	80er
Hepatitis B	Hepatozelluläres Karzinom	60er
Hepatitis C	Hepatozelluläres Karzinom	80er

Tab. 1 **Viren und Tumorerkrankungen, die hierdurch ausgelöst werden (PEL = primäres Effusionslymphom; HPV Humanes Papillomvirus, HHV-8 = Humanes Herpesvirus 8; Ca = Karzinom)**

Fibrose und Zirrhose eine pathogenetische Ursache, die an der Tumorgene-se der Lebertumore Anteil hat, andererseits ist die HIV-induzierte Immundysfunktion ein Faktor, der der körpereigenen Immunkontrolle bei der Entartung von Leberzellen entgegensteht. Der weitaus häufigste Lebertumor bei HIV/Hepatitis-Koinfektion ist das hepatozelluläre Karzinom (HCC).

KREBS-SCREENING

Auch ohne Hepatitis-Koinfektion ist die Inzidenz von Karzinomen aus der Gruppe der Nicht-AIDS-definierenden Karzinome bei HIV-Infektion erhöht. Dies führt zur Empfehlung, dass alle Krebs-Früherkennungsmethoden, die üblicherweise von Fachgesellschaften empfohlen werden und die durch die Kostenträger abgedeckt sind, stattfinden sollten. Hierzu gehört für die Frauen die gynäkologische Untersuchung einschließlich Brust-Untersuchung mittels Mammografie in den üblichen Abständen. Für Männer ist die Prostata-Vorsorge Standard. Unabhängig vom genetischen Geschlecht sollten auch das Haut-Screening und die Koloskopie entsprechend der üblichen Altersgruppen wahrgenommen werden. Die Rolle der HIV-Schwerpunktpraxen und Spezialambulanzen ist hierbei die Information aller PLWH (Personen, die mit HIV leben). Bei Menschen, die eher eine sorglose oder

ablehnende Haltung einnehmen, hilft manchmal die wiederholte Beratung. In jedem Fall sollten die Empfehlungen zur Früherkennung inklusive der zugehörigen Kommunikation dokumentiert werden.

NON-AIDS-KARZINOME NEHMEN ZU

In der Schweizer HIV-Kohorte wurde die Häufigkeit von Nicht-AIDS-definierenden Karzinome im Lauf der Zeit analysiert. Hierfür wurde eine Verbindung zwischen der HIV-Kohorte und dem Nationalen Krebsregister hergestellt. Dadurch konnten 9.429 Teilnehmer*innen eingeschlossen werden.²⁸ Bei den HIV-infizierten wurden die Zeiträume 1985-1996 und 1997-2005 getrennt ausgewertet. Ein statistisch deutlicher und signifikanter Unterschied zeigt sich beispielsweise bei den Lungenkarzinomen in der Altersgruppe der 35-54-jährigen. Hier ist ein signifikant höherer Inzidenz-Wert bei HIV-infizierten im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung zu beobachten. Auch beim malignen Melanom verläuft die Alters-Häufigkeitskurve bei HIV-infizierten steiler und höher als bei nicht HIV-infizierten.²⁸ Als Gesamtaussage dieser Studien kann zusammengefasst werden: Nicht-AIDS-definierende Karzinome nehmen relativ zu, AIDS-definierende Karzinome nehmen durch den Einsatz der effektiven antiviralen Therapie im Verlauf ab.

HEPATOZELLULÄRES KARZINOM

Für die chronischen Hepatitis-Monoinfektionen wie auch für die HIV/Hepatitis-Koinfektionen gilt gleichermaßen erhöhte Vorsicht und Vorsorge zur Verhinderung und Früherkennung von Karzinomen. Die wichtigste Maßnahme ist eine gute Viruskontrolle und im Fall der Hepatitis C die Therapie mit direkt antiviralen Substanzen (DAA), die heute praktisch immer zur Ausheilung der Hepatitis C führt.

Bei chronischer Hepatitis B ist das Ziel der antiviralen Behandlung die nicht nachweisbare Viruslast analog zur HIV-Behandlung. Hier muss darauf geachtet werden, dass die HBV-Infektion durch die antiretrovirale Therapiekombination mitbehandelt wird, d.h. Tenofovir-Disoproxil (TDF) bzw. Tenofovir-Alafenamid (TAF) sollte im Behandlungsschema enthalten sein. Vor der alleinigen Behandlung der HBV-Teilinfektion mit Lamivudin wird eher gewarnt, weil es hierunter zur HBV-Resistenz kommen kann. Es wäre ein Flair der Hepatitis zu befürchten und die anhaltend vorhandene Virusreplikation würde die Pathogenese der Leberpathologie (Fibrose, Zirrhose, Karzinom) weiter antreiben.

Je weiter die Fibrose oder Zirrhose fortgeschritten ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines HCC. Daher ist bei Hepatitiden (auch bei HIV/Hepatitis-Koinfektion) ein Staging der Lebererkrankung mittels Sonographie und Messung der Leber-Elastizität (z.B. Fibroscan) empfehlenswert. Im Fall einer Fibrose/Zirrhose ist auch nach der Ausheilung der HCV-Infektion das Risiko für ein HCC nicht vollständig eliminiert. Regelmäßige Bildgebungs-Kontrollen mittels Ultraschall sind angezeigt.²⁹ Bei verdächtigem/unklarem Befund ist der Einsatz einer weiteren Bildgebung

notwendig, meist das MRT.

In Deutschland werden pro Jahr etwa 9.000 Fälle von Leberkrebs diagnostiziert. Zwei Drittel davon sind hepatozelluläre Karzinome, die weiteren Entitäten sind hauptsächlich Gallengangskarzinome. (<https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leberkrebs/leberkrebs>).³⁰ Zwischen Männern und Frauen zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Bei Frauen ist sowohl die Inzidenz als auch der prozentuale Anteil des HCC niedriger.³¹

Die Quantifizierung des HCC-Risikos bei chronischer HCV-Infektion mit bereits eingetretener Zirrhose wurde in unterschiedlichen Kohorten untersucht. Das jährliche Risiko des Fortschreitens zum HCC liegt zwischen 1% und 5%.³² Der natürliche Verlauf von Fibrose, Zirrhose und Tumorentstehung ist bei der chronischen Hepatitis B und C in manchen Punkten ähnlich. Bei beiden Infektionen spielt die Inflammation der Leber und die dadurch entstehende Hyper-Regeneration eine Rolle. Die generellen Mechanismen sind dabei: Chromosomale Genom-Integration (beispielsweise der HBV-DNA), Immun-Aktivierung und Immun-Reaktivierung, erhöhte Zellteilungsrate bei der Hepatozyten-Regeneration und Veränderung Zytokinmilieus in den Portalfeldern. Die Invasion von Lymphozyten und anderen Effekt vor Zellen spielt ebenfalls eine Rolle.^{33,34} Auf molekulargenetischer Ebene wurden von zwei japanischen Arbeitsgruppen 30 Kandidaten-Gene für die Entwicklung eines HCC untersucht und etabliert. Daraus entsteht die Hoffnung, dass in Zukunft auf individueller Basis eine präzisere Früherkennungsmethode im Labor entwickelt werden könnte. Dies beruht darauf, dass 72% aller Toxin-assoziierten

HCC in Japan Mutationen im p53-Pathway aufweisen. Analoge Beobachtungen sind bei HCV-Infektion gemacht worden.³⁴

Die Hepatitis C kann durch DAA-Therapie sehr leicht zur Ausheilung gebracht werden. Daher stellt sich die Frage, welchen Einfluss dies auf die HCC-Inzidenz und -Prävalenz haben könnte. Nach Berechnung von Cornberg und Manns, Hannover, könnte es in den nächsten 15 Jahren zu einer Reduktion der HCC-Häufigkeit um bis zu 75% kommen.³⁵ Das ist jedoch kein Grund zur Entwarnung. Ein HCC kann sich – wie bereits ausgeführt – auch entwickeln, wenn die Hepatitis C längst ausgeheilt ist.³⁵ Darüber hinaus sollte man die Möglichkeit einer Reinfektion im Auge behalten.

HAUT-TUMORE

In einer prospektiven Beobachtung eines Kollektivs 4.490 Teilnehmenden seit 1986 entwickelten 254 Personen einen malignen Tumor (6%).³⁶ Die Beobachtungszeit bei HIV-Infizierten betrug bei 33.760 Personenjahren im Mittel 7,5 Jahre. Somit findet sich auch bei den Haut-Malignomen ein Überwiegen der Nicht-AIDS-definierenden Tumoren. Nach Einführung der HAART haben beispielsweise Basaliome deutlich zugenommen. In einem multivariaten Modell waren die assoziierten Faktoren Alter und Hautfarbe. Wie zu erwarten, fand sich eine niedrigere Inzidenz bei Afrikanern und Hispanics. Interessanterweise gab es keine Assoziation mit den CD4-Zellen oder der Durchführung einer antiretroviralen Therapie.^{36,37}

*Prof. Dr. med. Johannes Bogner
Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstr. 8a · 80336 München
E-Mail:*

Johannes.Bogner@med.uni-muenchen.de

Literatur beim Verfasser