

7ª Edición de Sesiones Clínicas Interhospitalarias de Hepatitis 2023

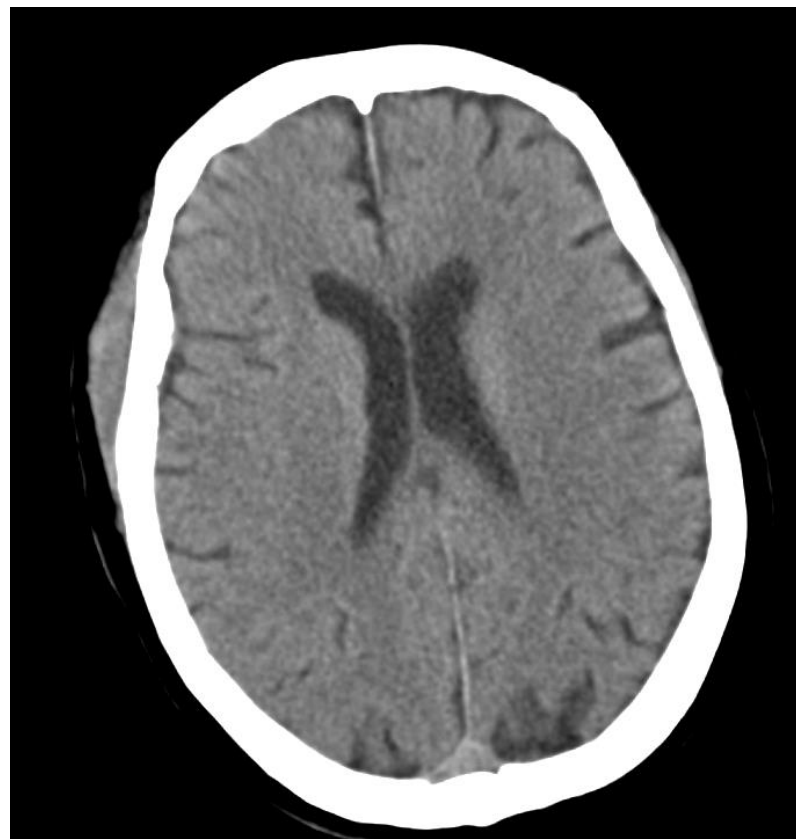
## *Linfomas asociados a hepatitis C crónica*

Sergio Reus  
H.G.U. Dr Balmis de Alicante

# Enfermedad actual

**Mujer de 78 años, hipertensa y DM-2**

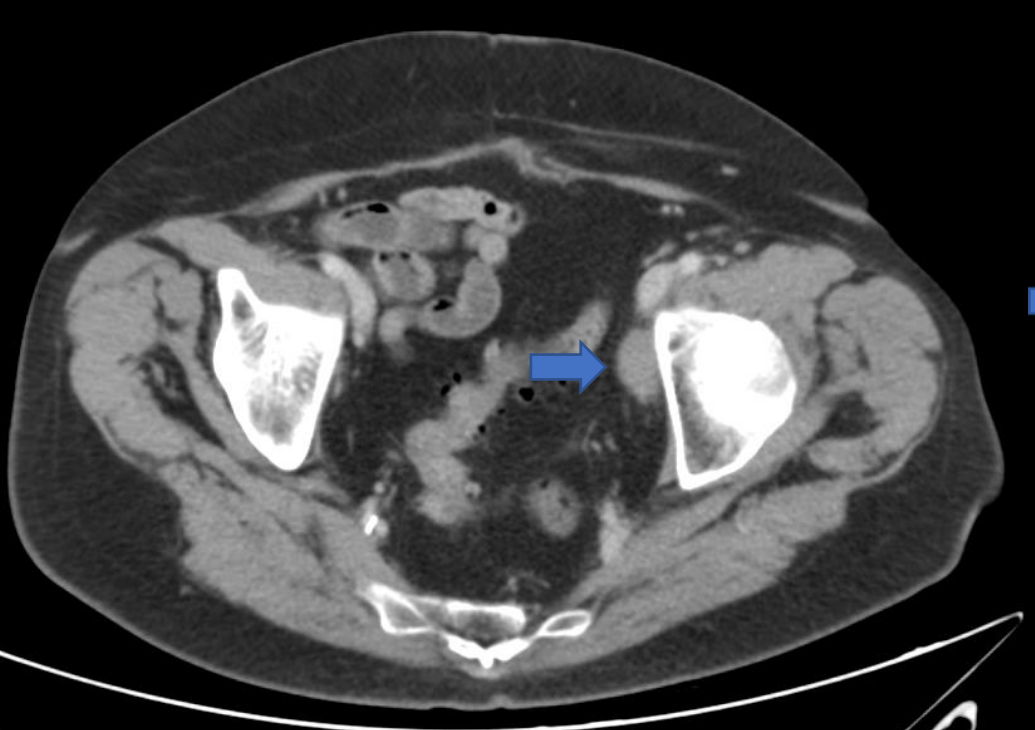
- Masa palpable temporal indolora
- Sin manifestaciones sistémicas
- **EXPLORACIÓN** anodina, sin adenopatías ni megalias
- **Leucocitos 13000/mm<sup>3</sup>; 70% Linfocitos**
- **TC:** Engrosamiento difuso del músculo temporal derecho de hasta 1 cm de espesor, que realza de forma intensa, de características inespecíficas



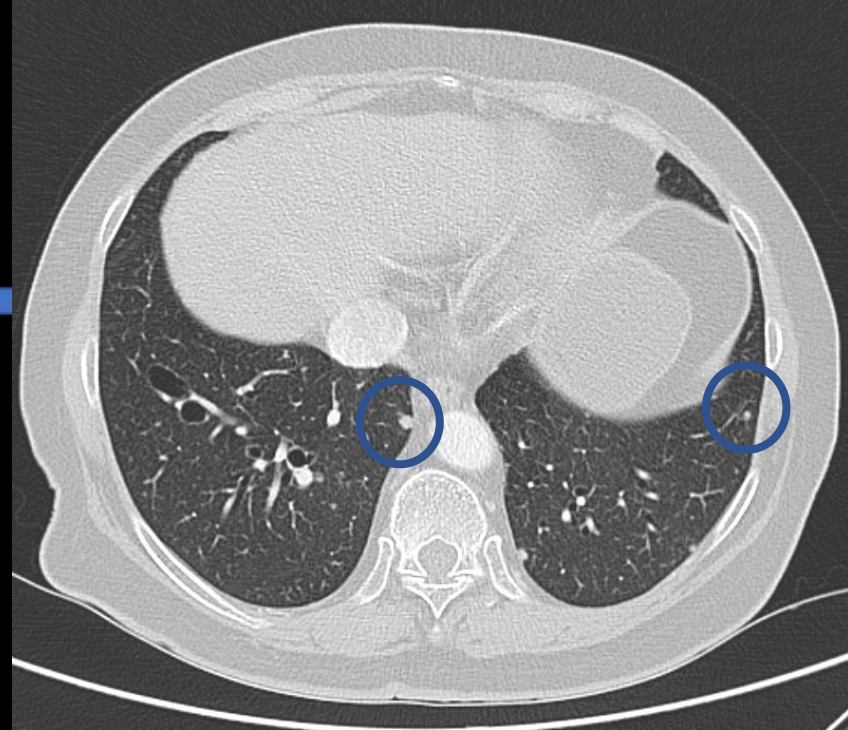
# Masa temporal

## TC toracoabdominal

Adenopatía iliaca externa izda única, de 2 cm.



Micronódulos pulmonares

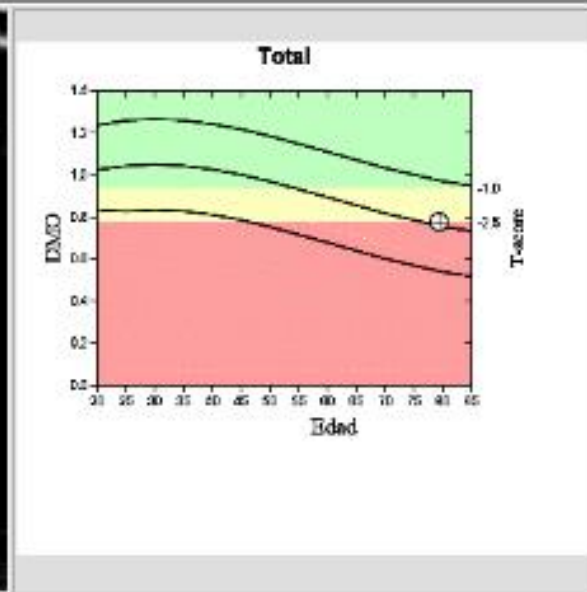
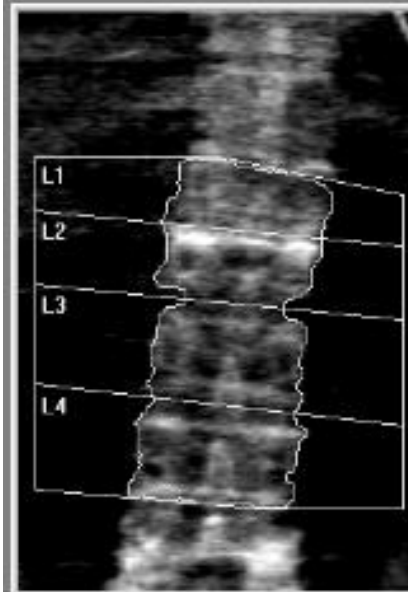


# Masa temporal

## TC Y DMO

TC: aplastamiento L2

DMO: - 2.6 DS (T-score)



Datos de paciente ficticio

# Masa temporal

## Analítica

- **Leucocitos 13000/mm<sup>3</sup>; 70% Linfocitos**
- **NORMALIDAD de:**
  - Bioquímica
  - Proteinograma
- **B2-microglobulina 3100 microg/L (N<2800); resto de MT normales**
- **Serologías:**
  - **VIH, HBV, lues neg**
  - **VHC (+)**
    - Antígeno VHC+ “bajo” (en suero)

# Masa temporal

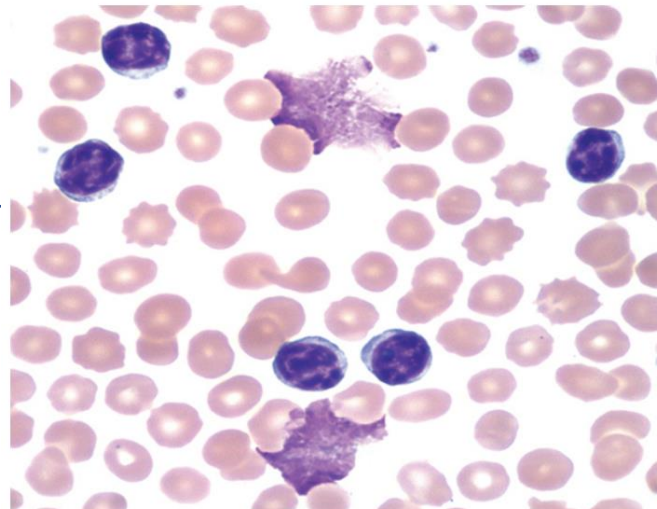
## Estudio de Linfocitosis

- **Sangre periférica:**

- “LINFOCITOSIS ATÍPICA, aspecto DE LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA (LLC)”
- **Citometría de flujo:** **Inmunofenotipo tipo LLC**
  - Linfocitos B (CD19+) de pequeño tamaño y baja complejidad que presentan expresión baja de cadena ligera de superficie y heterogénea/débil de CD20
  - Delección 13q14

- **Médula ósea:**

- NO DISPLASIAS SIGNICATIVAS NI ALTERACIONES DE LA SECUENCIA MADURATIVA
- 6-8% DE LINFOCITOS DE ASPECTO MADURO, "LLC LIKE"
- **Citometría de flujo:** infiltración de **LLC** 11%



Peripheral blood smear reveals five CLL cells with prominent chromatin clumping (snickerdoodle-like) and two smudge (basket) cells. Wright-Giemsa, 150x magnification.

Imagen de [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

# PAAF y Biopsia músculo temporal

## PAAF

- “Población linfoide monomorfa; no se puede descartar linfoma”

## Biopsia (12x8x8 mm)

- “Compatible con proceso linfoproliferativo B de bajo grado (posible **linfoma zona marginal**)”
- CD20+, CD79+, BCL2+
- Índice proliferativo bajo

## CITOMETRÍA DE FLUJO (biopsia)

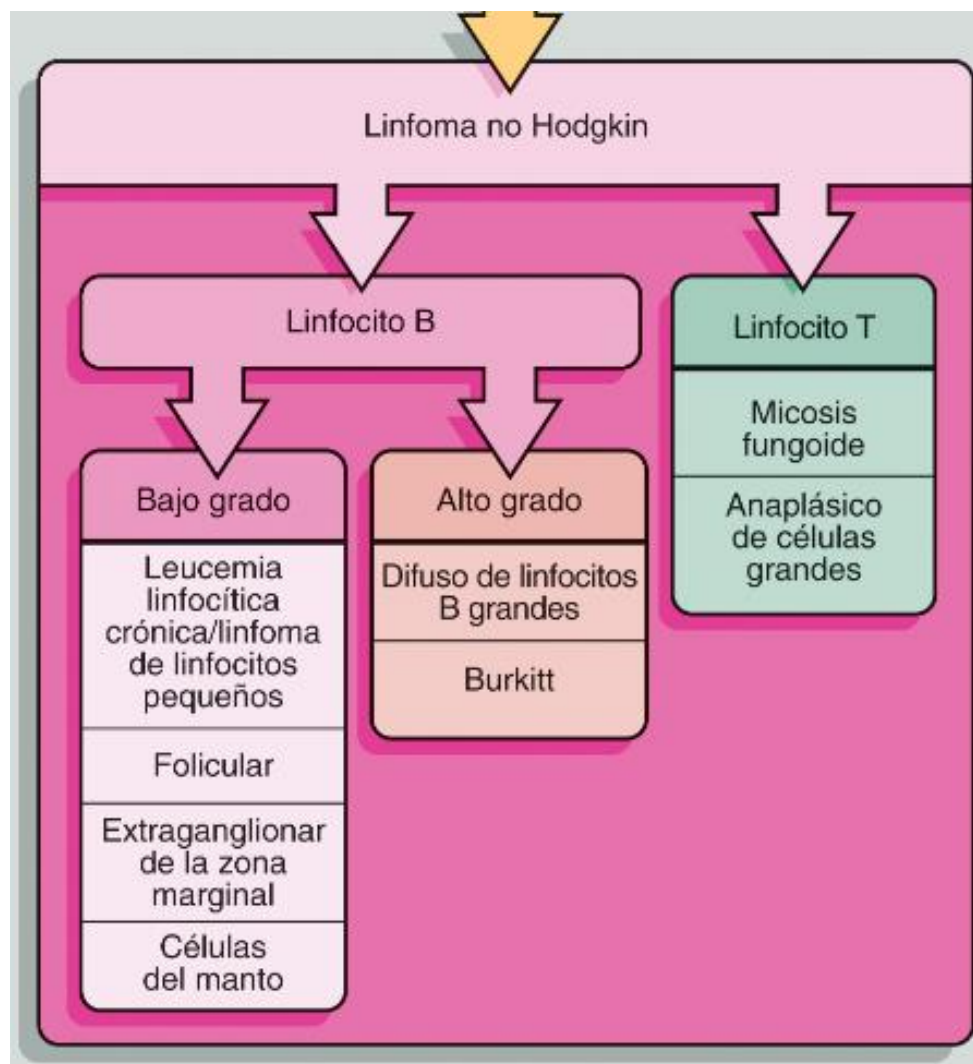
### Doble neoplasia linfoide LLC/ linfoma marginal

- “Población B clonal CD5+ CD20 débil con expresión de cadenas ligera kappa CD23- CD43+ CD200+ que parece corresponder a infiltración por **linfoma linfocítico/LLC**”
- “Junto a ella, hay una población diferenciada que expresa intensamente cadena Kappa y CD20, es CD5- y CD43- que podría corresponder a neoplasia post-centro germinal asociada (**linfoma zona marginal**)”



# LNH

## Clasificación

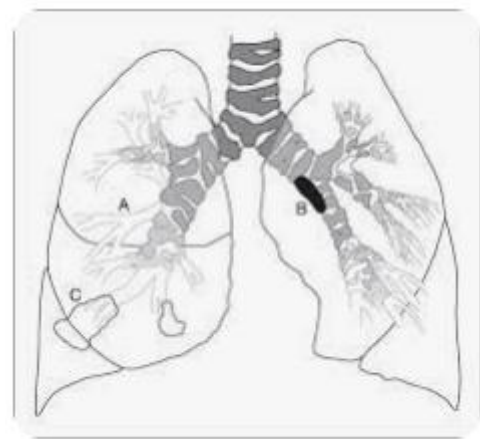




# Patrón micronodular pulmonar

## BRONCOSCOPIA

- Sin alteraciones macroscópicas
- **BAS**
- **BAL** en el LM con recuperación de 70 ml de líquido turbio
- **Microbiología**
  - Gérmenes habituales, micobacterias, hongos, CMV: negativo
- **Citología:** normal
- **Inmunofenotipo** (BAL) normal



# Diagnósticos

**LNH de células B de zona marginal  
/ LLC**

MASA MÚSCULO TEMPORAL  
ADENOPATÍA ILIACA (única)  
MÉDULA ÓSEA

- **MICRONÓDULOS PULMONARES** de significado incierto
- **APLASTAMIENTO L2** osteoporótico



## HEPATITIS C crónica

- Plasma: CV-VHC 5.7 mil U/ml
- Genotipo 2
- Trasfusión en juventud
- Elastografía: 6 Kpas

# *Manejo de Linfomas asociados a hepatitis C crónica*

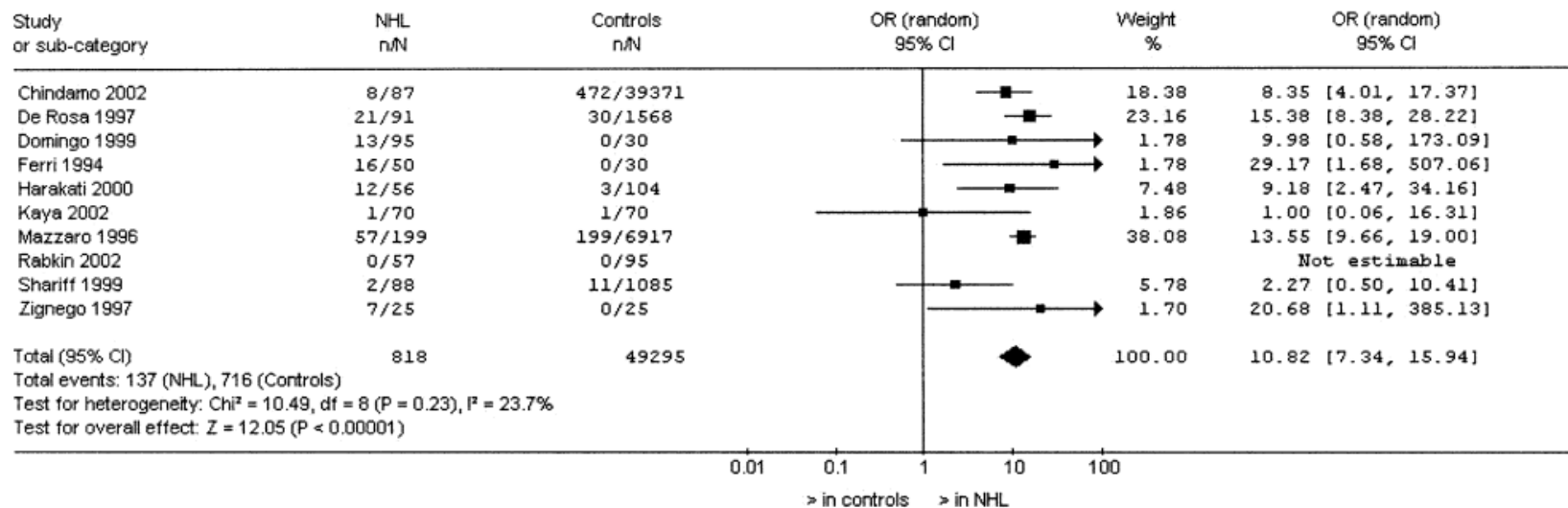
# Asociación VHC y LNH

VHC podría ser responsable de hasta el 10% de LNH en países de alta prevalencia

- VHC es hepatotropo y linfotropo
- Meta-analysis of case-control studies comparing the **prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in patients with B-cell non-Hodgkin's**

1726 GISBERT ET AL.

GASTROENTEROLOGY Vol. 125, No. 6 2003



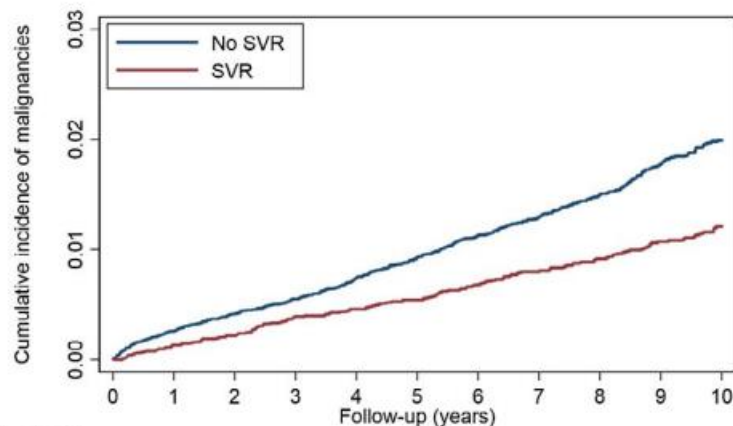
# VHC como causa de LNH

## • PegIFN:

- Conseguía remisión de linfomas indolentes
- Disminuía la incidencia de linfomas

**¿Por efecto antiviral o por efecto inmunomodulador?**

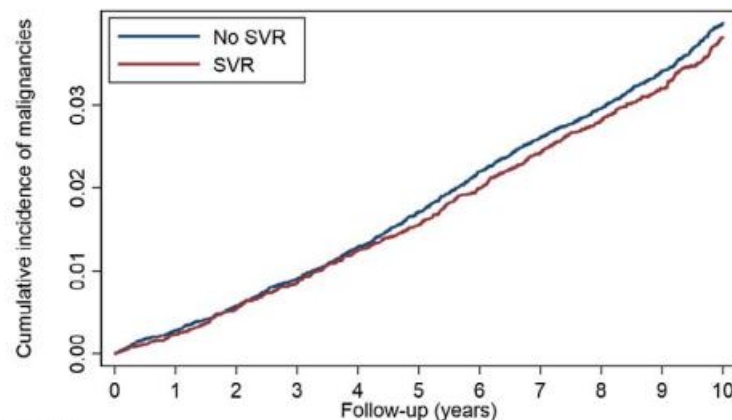
**A** Cumulative incidence of hematologic malignancies or MGUS



Number at risk

|        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| No SVR | 26078 | 25713 | 25150 | 24471 | 23655 | 22578 | 21278 | 19727 | 17672 | 15524 | 13448 |
| SVR    | 14332 | 14188 | 13932 | 13622 | 13289 | 12706 | 11967 | 11003 | 9889  | 8655  | 7488  |

**B** Cumulative incidence of colon cancer or prostate cancer

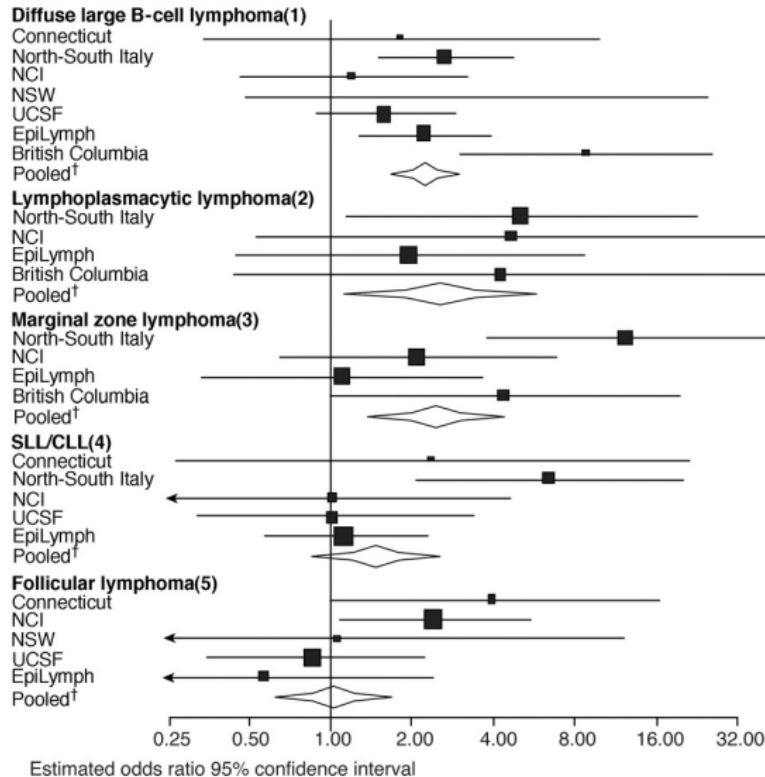


Number at risk

|        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| No SVR | 26078 | 25705 | 25097 | 24368 | 23495 | 22358 | 21003 | 19412 | 17357 | 15211 | 13112 |
| SVR    | 14332 | 14174 | 13882 | 13553 | 13185 | 12579 | 11804 | 10817 | 9702  | 8468  | 7280  |

# Tipo de LNH asociados a VHC

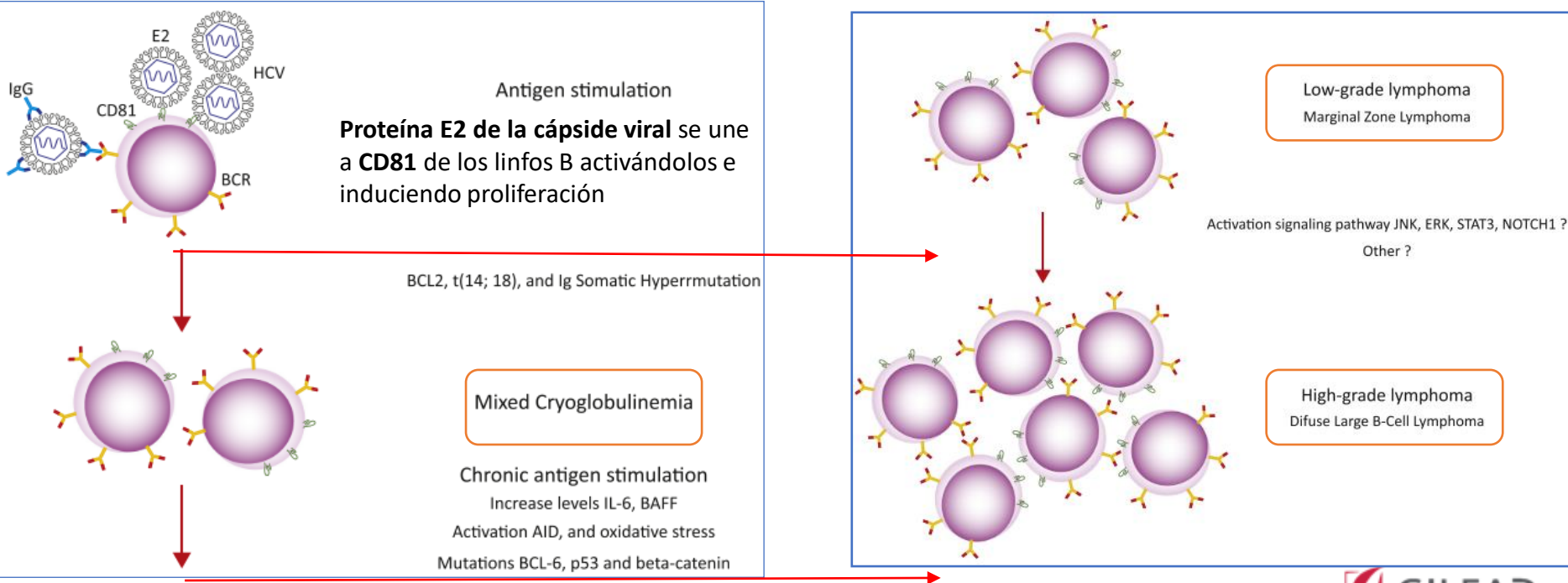
- **Low-grade lymphoma**, in particular **MZL** (marginal zone lymphoma)
- lymphoplasmacytic lymphoma
- **high-grade DLBCL** (**diffuse large B-cell** lymphoma)



**Figure 2.** Risk estimates for lymphoma subtypes associated with HCV by study. SLI/CLL, small-cell lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia. (1) Heterogeneity test:  $\chi^2 = 11.69$ ; df = 6;  $P = .07$ . (2) Heterogeneity test:  $\chi^2 = 0.90$ ; df = 3;  $P = .83$ . (3) Heterogeneity test:  $\chi^2 = 8.96$ ; df = 6;  $P = .03$ . (4) Heterogeneity test:  $\chi^2 = 4.80$ ; df = 6;  $P = .31$ . (5) Heterogeneity test:  $\chi^2 = 7.79$ ; df = 4;  $P = .10$ . †OR and 95% CI obtained from the polytomous unconditional logistic regression using a joint fixed-effects model adjusted for age, sex, race, and study center.

# PATOGENIA de SDMES LINFOPROLIFERATIVOS asociados a VHC

HCV does NOT code for oncogenes and is UNABLE TO INTEGRATE into the host genome



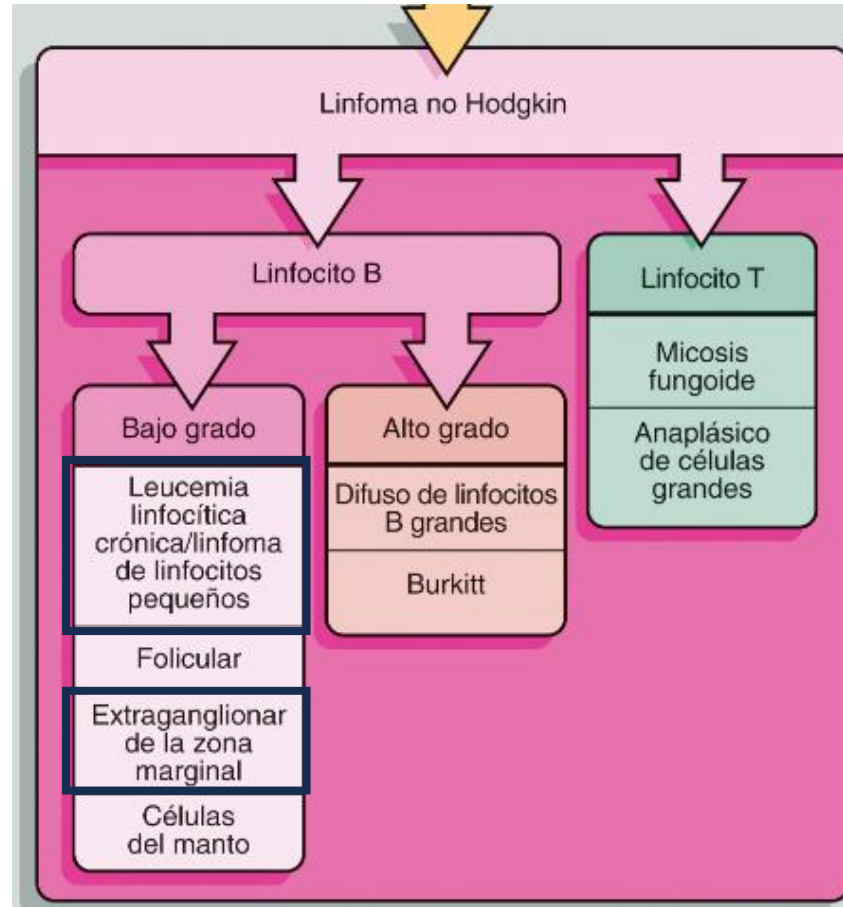


# PATOGENIA de SDMES LINFOPROLIFERATIVOS asociados a VHC

¿En qué momento la proliferación linfocitaria pasa  
de ser antígeno-dependiente a independiente?

iii Ello determina si los AAD son el tratamiento de  
1ª línea iii

# TRATAMIENTO VHC en LNH: bajo vs alto grado

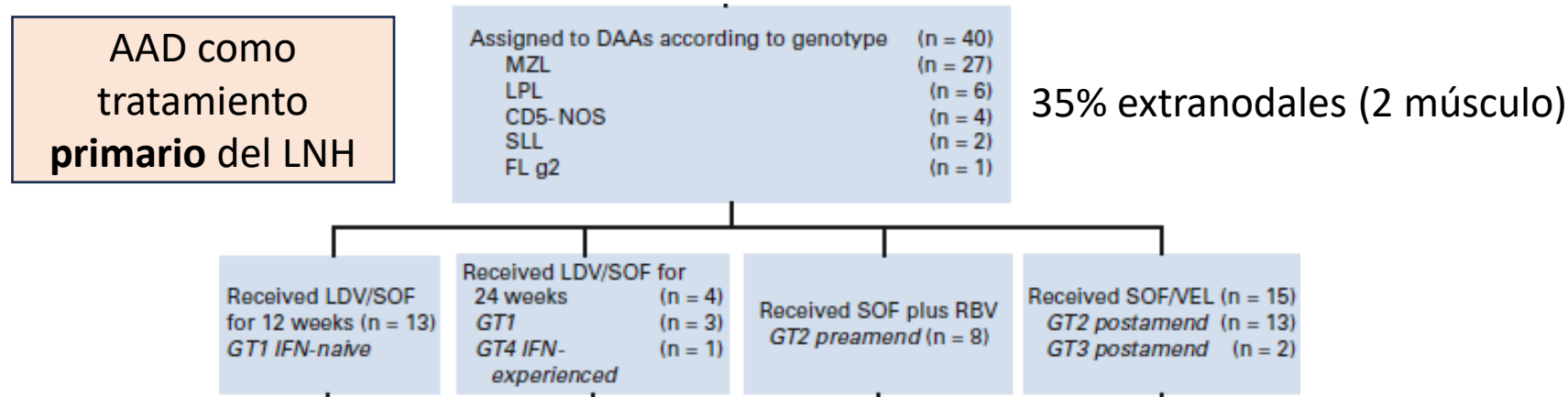


# Direct-Acting Antivirals as Primary Treatment for Hepatitis C Virus–Associated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas: The BAiT Study of the Fondazione Italiana Linfomi

Michele Merli, MD<sup>1</sup>; Sara Rattotti, MD<sup>2</sup>; Michele Spina, MD<sup>3</sup>; Francesca Re, MD<sup>4</sup>; Marina Motta, MD<sup>5</sup>; Francesco Piazza, MD<sup>6</sup>;

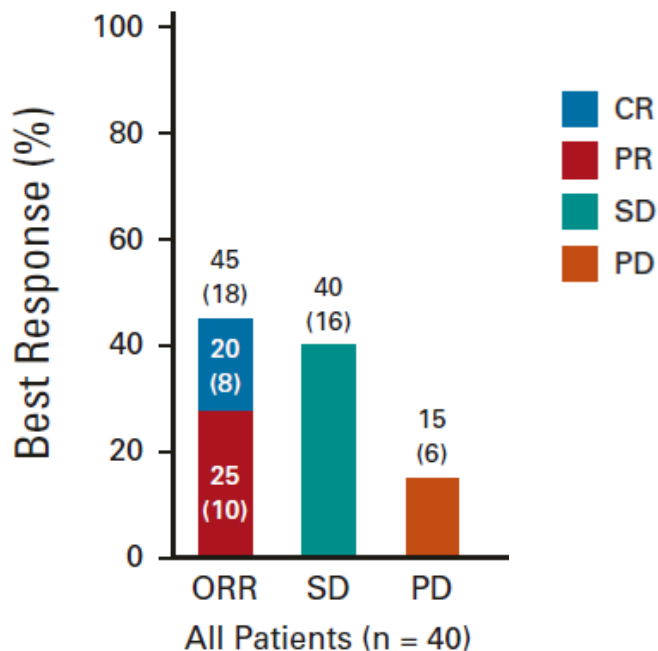
**EXCLUSION:** systemic symptoms, tumor size >7cm, symptomatic masses or symptomatic splenomegaly, effusions, and progressive leukemic phase; cirrosis; VIH

- **Prospective**, multicenter, phase II trial, **N=40**
- **Indolent lymphomas** *without criteria for immediate conventional treatment*



# DAA as primary therapy for indolent lymphomas

Median follow-up 37m



## 45% RESPUESTA (CR+PR)

- NO differences according DAA régimen nor HCV genotype
- 75% de respuesta (CR+PR) en pac que **negativizan las crioglobulinas**
- 71% de respuesta en linfomas **extranodales**, especialmente MALT

No hay grupo control

# DAA as primary therapy for indolent lymphomas

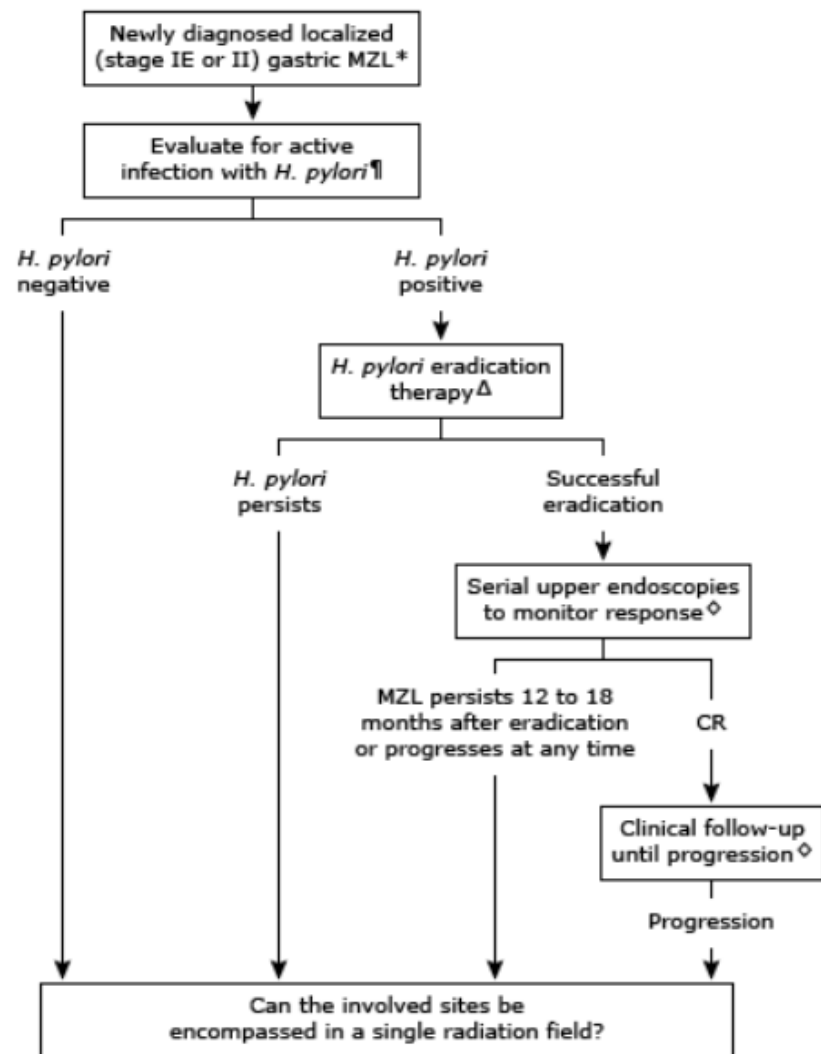
- “Higher level of evidence the recommendation that patients with HCV-associated indolent lymphomas should receive **DAA-based antiviral therapy as first-line treatment**”
- “Patients with symptomatic or high-tumor burden **indolent lymphomas with definite indication for prompt treatment** initiation should receive DAA plus immunochemotherapy”

# Linfoma de zona marginal gástrico (MALT)

## *H. pylori* eradication

has emerged as the preferred treatment because of its low side effect profile and demonstrated efficacy

[www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): [Arnold S Freedman](#), Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma), acceso 13-10-23



# ¿Y qué pasa con los linfomas agresivos?

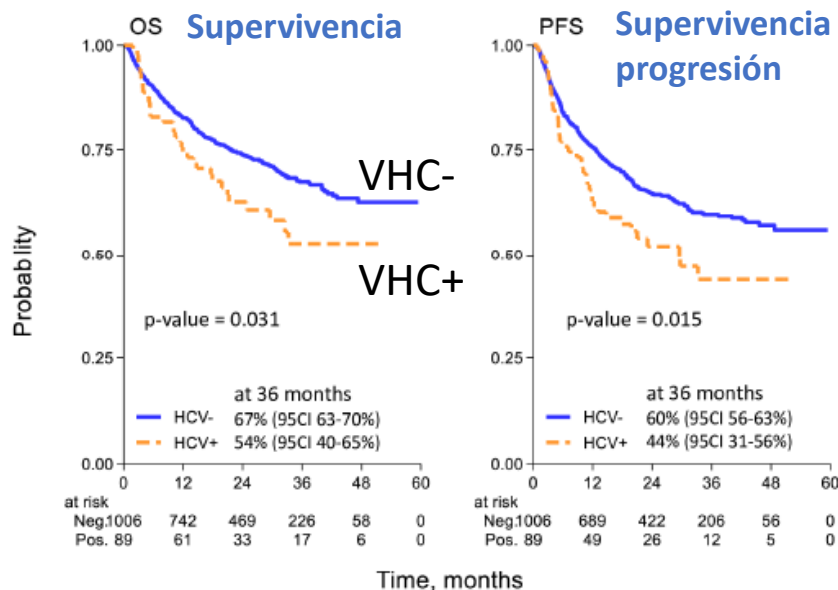
## Linfomas difusos B de célula grande

- Pueden evolucionar rápidamente, con aparición de complicaciones graves y comprometiendo la vida del paciente
  - Son curables con inmuno-quimioterapia
- **¿AAD simultáneos o secuenciales con el tratamiento oncológico?**

# Biological features and outcome of diffuse large B-cell lymphoma associated with hepatitis C virus in elderly patients: Results of the prospective 'Elderly Project' by the Fondazione Italiana Linfomi

*Br J Haematol.* 2023;201:653–662.

- Multicentre **prospective** observational, case-control, **2013-2017**, seguimiento medio 30m



**VHC+** se presentaron en estadios más avanzados (III-IV), con más afectación hepatoesplénica y eran pacientes más frágiles

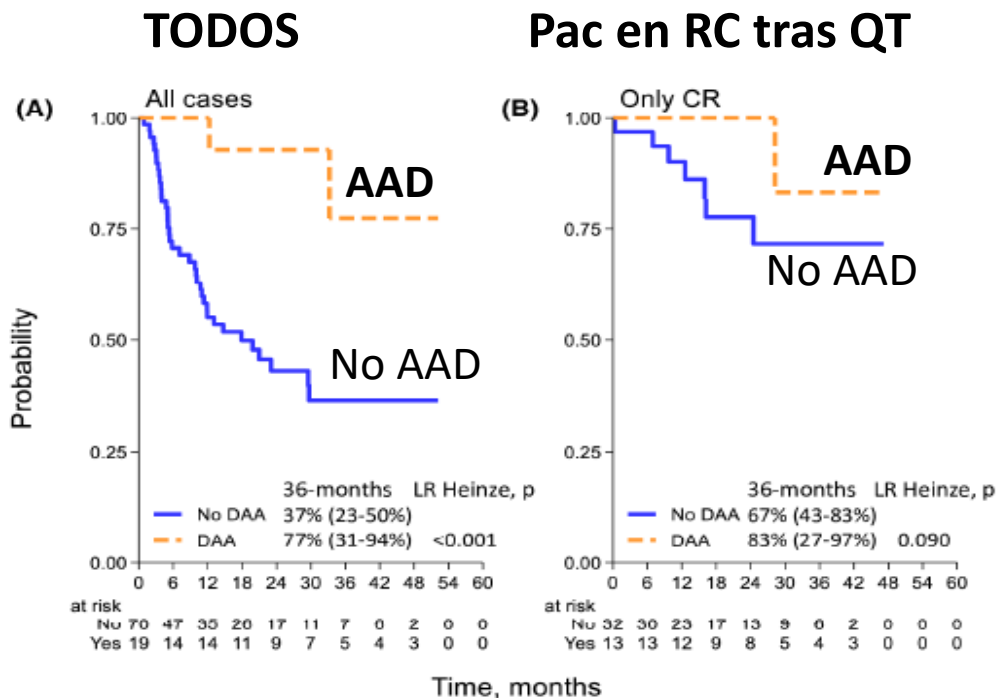
**Riesgo ajustado: NS**

**FIGURE 1** Overall survival (OS) and Progression free survival (PFS) of hepatitis C virus (HCV)-positive (HCV+) patients compared to HCV-negative (HCV-) patients in the whole cohort. [Colour figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)]



# LNH agresivos

## Mayor supervivencia con AAD (incluso tras RC con R-CHOP)



### “Selection bias

because the antiviral therapy was more often proposed for patients with less advanced disease, in complete remission and good performance status after immunochemotherapy”

*Br J Haematol.* 2023;201:653–662.

**FIGURE 3** Progression-free survival (PFS) of hepatitis C virus (HCV)-positive patients treated with direct antiviral agents (DAAs) versus not treated. (A) All cases. (B) Only cases in complete remission (CR) after immunochemotherapy. [Colour figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

# LNH agresivos

## ¿AAD concomitantes o secuenciales tras QT?

The  
Oncologist®

Hematologic Malignancies

Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Virus-Associated Diffuse  
Large B-cell Lymphomas

Estudio retrospectivo

**N=47** pacientes consecutivos VHC+ LNH+; 25% CIRROSIS

**DECISIÓN TERAPÉUTICA (AAD concomitantes o secuenciales)** tomada de forma individual por clínico responsable

# La QUIMIOTERAPIA en pacientes con VHC+ sin tratar conlleva altas tasas de HEPATOTOXICIDAD

**Table 4.** Hepatic toxicity of immunochemotherapy

| <b>Patients</b>          | <b>All patients<br/>(n = 46),<br/>n (%)<sup>a</sup></b> | <b>Concurrent<br/>(n = 8),<br/>n (%)<sup>a</sup></b> | <b>Sequential<br/>(n = 38),<br/>n (%)</b> |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Baseline<br>elevated ALT | 33 (72)                                                 | 6 (75)                                               | 27 (71)                                   |
| <b>Hepatic toxicity</b>  |                                                         |                                                      |                                           |
| Any grade <sup>b</sup>   | 24 (52)                                                 | 1 (12.5)                                             | 23 (61)                                   |
| G 1–2                    | 17 (37)                                                 | 1 (12.5)                                             | 16 (42)                                   |
| G 3–4                    | 7 (15)                                                  | 0                                                    | 7 (18)                                    |

<sup>a</sup>Excluding one patient who started LDV-SOF only after development of G4 ALT increase and HCV-RNA flare during initial courses of R-CHOP.

<sup>b</sup> $p = .02$  (concurrent vs. sequential).

# *Linfomas asociados a hepatitis C crónica*

## *VOLVIENDO AL CASO...*

# Diagnósticos

## Linfoma de células B de zona marginal / LLC

- MASA MÚSCULO TEMPORAL
- ADENOPATÍA ILIACA única
- ¿MICRONÓDULOS PULMONARES ?
- NO clínica sistémica
- NO grandes masas tumorales



**OBSERVACIÓN**

## HEPATITIS C crónica F1



**AAD**

# LNH asociado a VHC

## Respuesta a tratamiento primario con AAD RVS

### Clínica

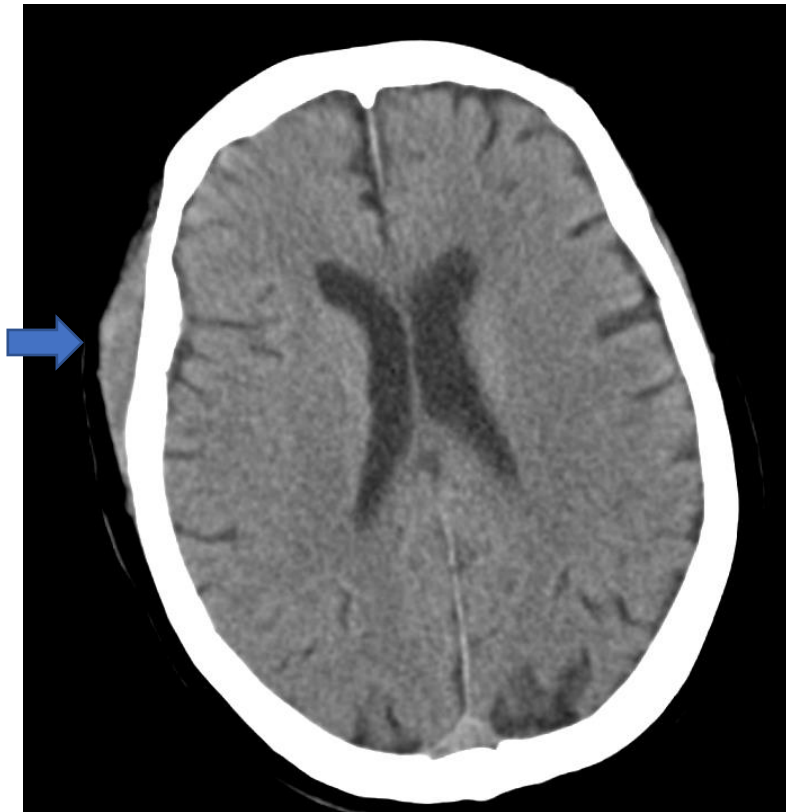
- Disminución de la masa temporal durante el tratamiento

### Sangre periférica

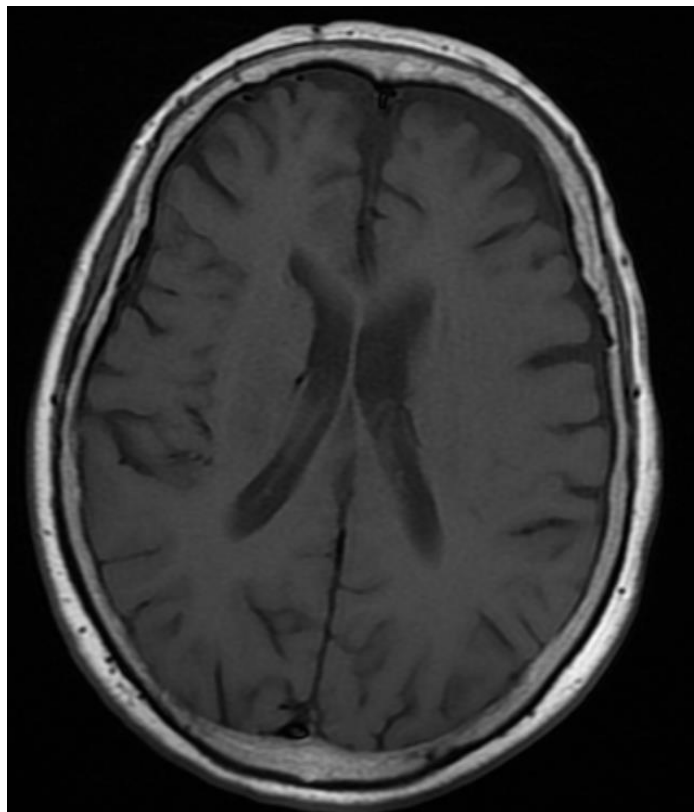
- iii Sin cambios iii
  - Discreta leucocitosis con linfocitosis
  - Compatible con LLC

**Respuesta parcial con disminución del espesor del músculo temporal derecho, con tenue captación de contraste y grosor aproximado de 5 mm**

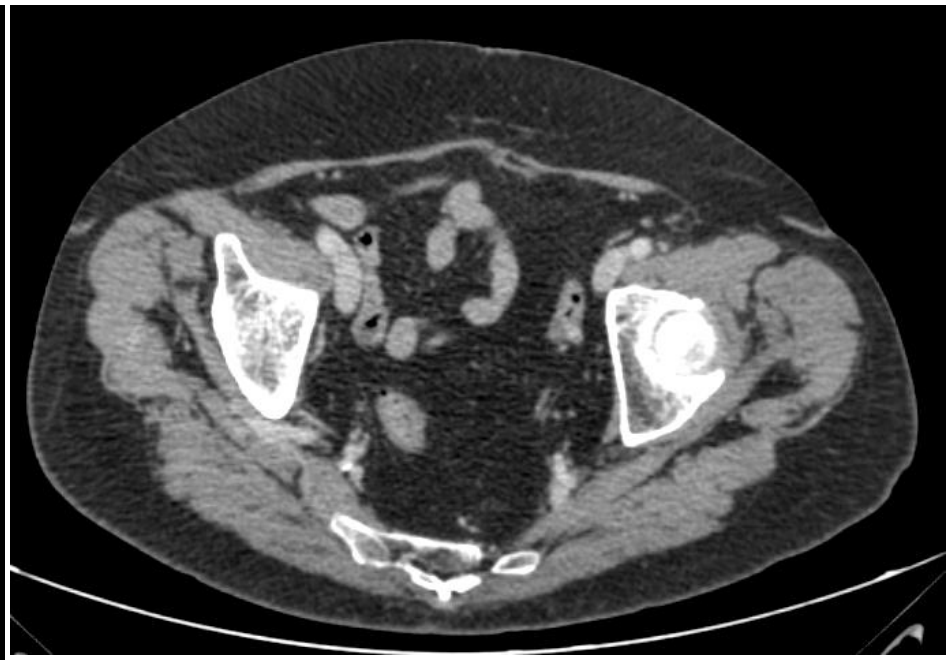
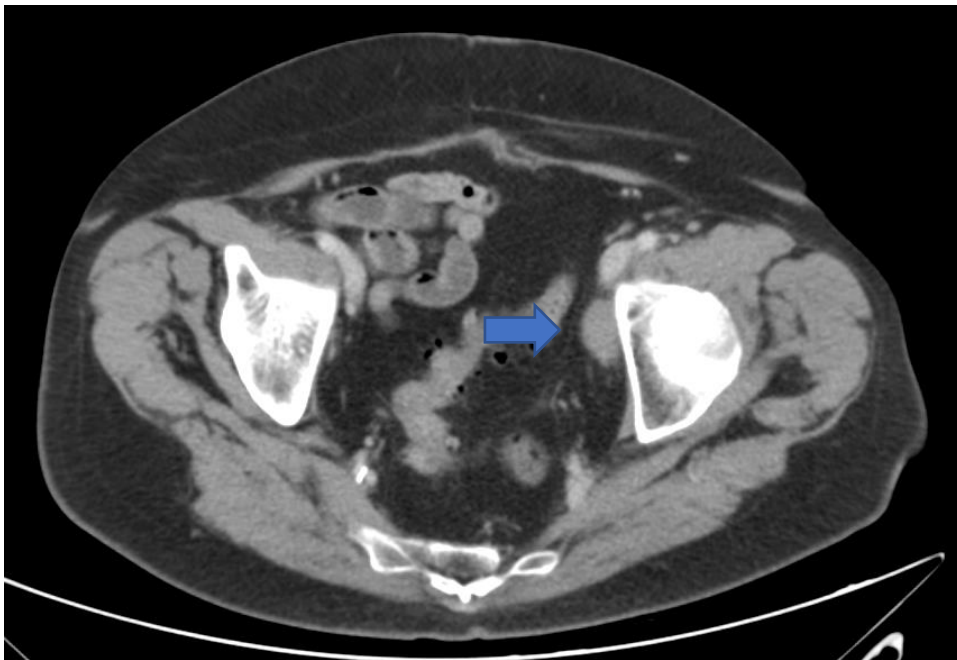
**TC**



**RM T1**

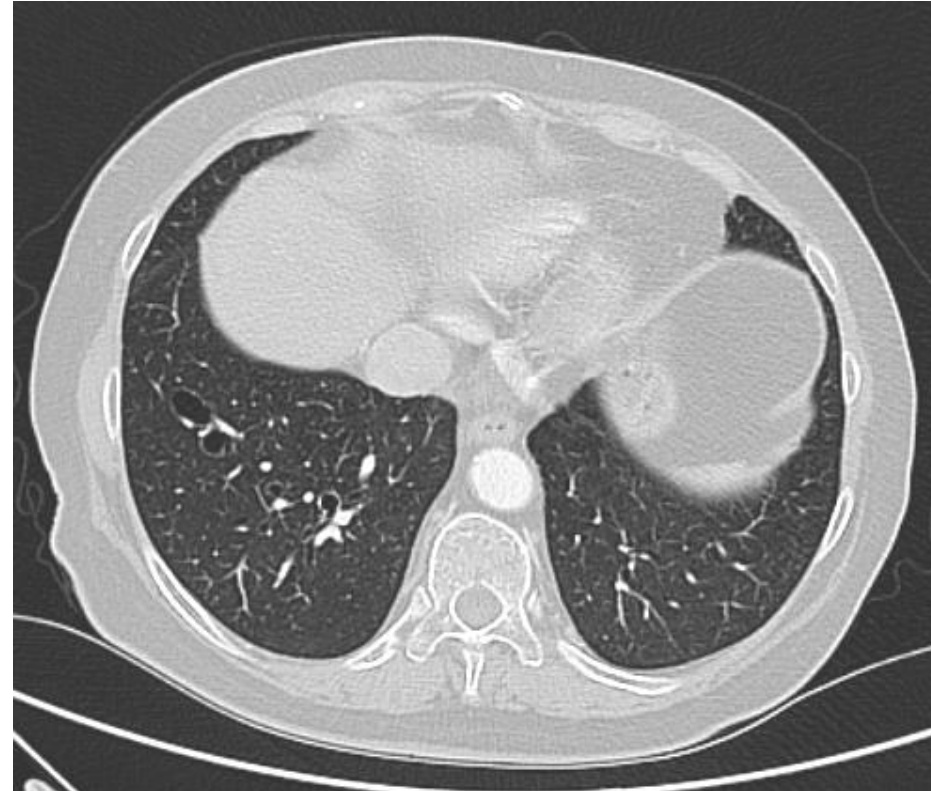
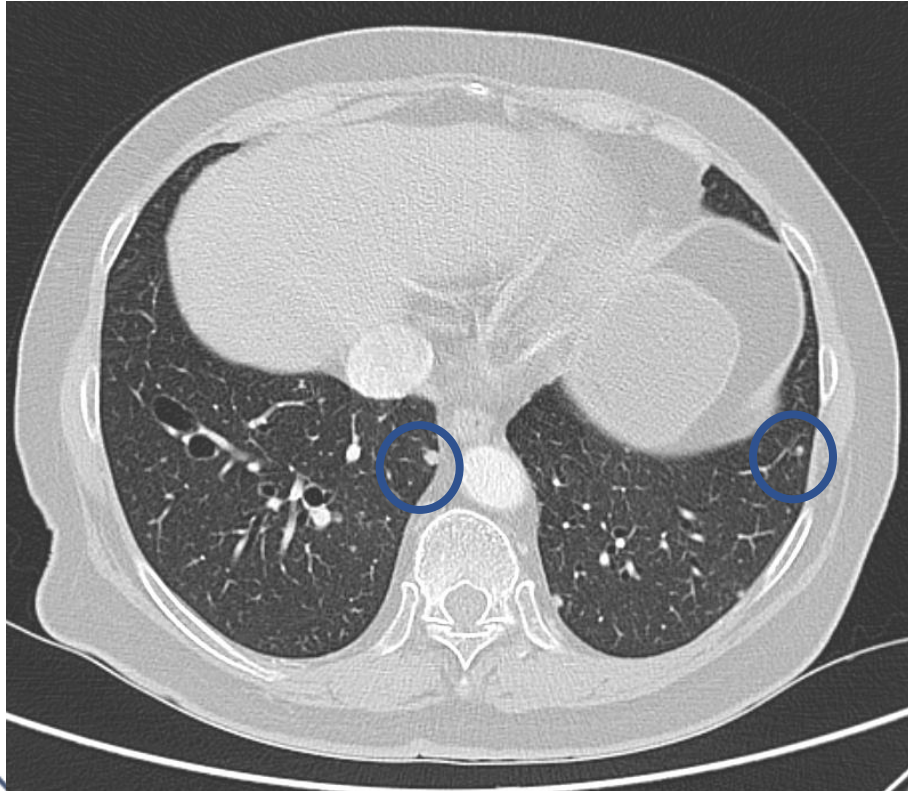


## Desaparición de la adenopatía en iliaca externa-obturatriz izda





# Desaparición de los micronódulos pulmonares



# Nódulos pulmonares como manifestación de Linfoma Zona Marginal

Table 1. Summary of the main features of primary pulmonary B-cell lymphoproliferative disorders.

| Histotype | Main Imaging Findings                                                                                                    | Pathology                                                                                                                    | Immunophenotype                                                                   | Behavior        | Treatment                                                              |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------|
| PP-MZL    | Single/multiple nodules/masses with bronchovascular distribution ('butterfly sign', 'bronchogram and CT-angiogram sign') | Reactive lymphoid follicles + diffuse centrocyte-like lymphocytes + lymphoepithelial lesions; (often monotypic) plasma cells | CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, IRTA-1+, MNDA+, CD3-, CD5-, CD10-, BCL6-, cyclin D1- | Mostly indolent | Surgery + watchful waiting, radiotherapy, chemotherapy (+/- rituximab) |

# Linfoma de células B de zona marginal / LLC

(médula ósea, ganglio, músculo, pulmón)

asociado a

## HEPATITIS C crónica F1



40 meses de  
seguimiento

RESPUESTA PARCIAL a **AAD**

# GRACIAS

## POR VUESTRA ATENCIÓN