Hepatit C Virüsü ve Lenfoma İlişkisi: Epidemiyoloji, Patogenez, Klinik Özellikler ve Tedavi

Hepatitis C Virus and Lymphoma Association: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features and Treatment

Semra PAYDAŞ¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) bir onkojenik virüstür ve insan kanserlerinin %7.8'inden sorumlu olduğu bulunmuştur. HCV ilişkili hepatoselüler kanser dışında HCV ile kanser arasındaki en güçlü ilişki bu virüs ile B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) özellikle marjinal zon lenfoma (MZL), diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve lenfo-plazmositik lenfoma (LPL) arasındadır.

Anahtar Sözcükler: Hepatit C virüsü; Non-Hodgkin lenfoma; Epidemiyoloji; Antiviral tedavi

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) is an oncogenic virus and it has been found to be responsible from 7.8% of human cancers. Other than hepatocellular cancer, the most powerfull association with HCV and cancer is B cell lymphomas especially diffuse large B cell lymphoma, marginal zone lymphoma and lymphoplasmacytic lymphoma.

Keywords: Hepatitis C virus; Non-Hodgkin lymphoma; Epidemiology; Antiviral treatment

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit C virüsü (HCV) bir onkojenik virüstür ve 2012 yılında insan kanserlerinin %7.8'inden sorumlu olduğu bulunmuştur (1,2). HCV ilişkili hepatoselüler kanser dışında HCV ile kanser arasındaki en güçlü ilişki bu virüs ile B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL) özellikle marjinal zon lenfoma (MZL), diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve lenfo-plazmositik lenfoma (LPL) arasındaki epidemiyolojik bağlantıdır (3-6).

HCV karaciğer hastalıklarının yanı sıra karaciğer dışında da hastalıklara yol açar. İmmün problemler ve B hücreli neoplazilerle HCV ilişkisi epidemiyolojik çalışmalar ve klinik gözlemlerle saptanmış olup antiviral tedavi (AVT)'ye yanıt ile desteklenmiştir. En eski veriler HCV ile tip-II miks kriyoglobulinemi (MK) ilişkisine aittir (7). Erken epidemiyolojik çalışmalar, HCV ile enfekte hastalarda artmış B hücreli NHL ilişkisinin yalnızca HCV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde olduğunu telkin etmişse de daha sonraki çalışmalarda ve özellikle meta-analizlerde diğer bölgelerde de bu ilişkiyi göstermiştir (3,8-15). Ancak meta-analizlerde bu ko-faktörler uniform olmadığı için benzer coğrafik ve genetik temellere sahip geniş olgu-kontrol serilerine ihtiyaç vardır (15-18). HCV negatif kontrollerle kıyaslandığında HCV ile enfekte hastalarda B-NHL riskinin 2.4 kat arttığı sap-

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Semra PAYDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana-Türkiye

Geliş: 25.01.2018 - Kabul: 14.02.2018

E-posta: sepay@cu.edu.tr

tanmıştır ki yüksek HCV prevalansı olan bölgelerde bu risk daha yüksektir (14,15). Lenfoma subtipine özgü analizlerde HCV-seropozitifliği MZL ve DBBHL'de yüksek bulunurken, FL'de güçlü ilişki saptanmamıştır (6,19).

Tohoku Hematoloji Forum grup tarafından yapılan çalışmada HCV-NHL ilişkisi anti-HCV antikorlar ile araştırılmış ve lenfoma grubunda HCV antikor insidansı %4.8 (66/1382) bulunurken kontrollerde insidans %1.7 (14/848) bulunmuştur (20). Tarafımızdan yapılan bir çalışmada lenfoproliferatif hastalığı olan 228 olguda anti-HCV olguların %11.4'ünde saptanmış ve bu oran donör popülasyonu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak çok önemli şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.0007$). Anti-HCV için hazard oranı 24.09 olarak saptanmıştır (21). HCV-lenfoma ilişkisi ile ilgili sonuçların çok değişken olmasının nedenlerinden biri de kullanılan materyal ve yöntemlerin ve HCV enfeksiyonu için kullanılan kriterlerin farklı olmasındandır. Tarafımızdan yapılan ikinci çalışmada NHL'li 223 olgunun serum örneklerinde RT-PCR ile anti-HCV antikor olguların %8.1'inde saptanmıştır. Bu çalışmada da anti-HCV antikor pozitifliği donör popülasyonu ile kıyaslandığında hazard oranı 34.56 bulunmuştur. İki yüz yirmi üç olgunun serum örneklerinde HCV-RNA oranı ise %31.3 bulunmuştur ki bu veri serumda HCV-RNA taranmasının daha duyarlı bir yöntem olduğunu telkin etmiştir (22). Tarafımızdan yapılan üçüncü çalışmada ise HCV, doku ve serum örneklerinde çalışılmış; serolojik olarak HCV-RNA 30 olgunun 7 (%23.3)'inde, doku örneklerinin %37 (11/30)'inde, HCV kor proteini ise 11 örneğin 10'unda saptanmıştır (23).

PATOBİYOLOJİ

HCV-ilişkili lenfomagenezde çeşitli faktörler katkıda bulunmaktadır. Sürekli antijenik uyarım oligoklonalden monoklonal ekspansiyona ve bazen de lenfomaya yol açmaktadır ve bu mekanizma MZL'de siktir. HCV, özellikle de-novo DBBHL'de lenfositleri enfekte ederek hücrel transformasyonda direkt olarak rol oynayabilir (24).

Kronik Antijenik Uyarımın Delilleri

MK olgularının %90'dan fazlası HCV ile ilişkilidir ve aşkar kriyoglobulinemi ile veya kriyoglobulinemi olmaksızın vaskülit ilişkili olarak monoklonal IgM ile karakterizedir (25). MK'li olguların %8-10 kadarında lenfoproliferatif hastalık gelişir ve kriyoglobulinemi taşıyıcılarında NHL riski 35 kat artmıştır (26,27).

CD81-E2 Bağlanması

İndirekt transformasyonda HCV zarf glikoprotein E2'nin majör rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. E2'nin B hücreleri üzerindeki reseptörüne, örneğin CD81'e bağlanması CD81/CD19/CD21 ko-stimülatör birlikteliğini kolaylaştırır. E2-CD81 angajmanı, aktivasyon eşliğini düşürerek B hücrelerinin aktive edilmesinde rol oynar (28,29). HCV, E2 ile

CD81 bağlanması immünglobulin gen lokus hipermutasyonunu indükler ki bu da aktivasyonla indüklenen demaninaz (AID) aktivasyonuna yol açar. B hücrelerinde eksprese edilen CD81'in HCV için bir giriş reseptörü olduğu gösterilmişse de bütün HCV türleri lenfotropik değildir (28). HCV doku tropizminin viral zarf proteinleri ve 5-UTR dizilerinin özelliklerine göre genetik olarak belirlendiği gösterilmiştir (24).

Mikroçevrede Sitokinlerin Rolü

B hücreleri için kritik yaşam faktörü olan BAFF fazla regülasyonu kronik HCV enfeksiyonunda gösterilmiştir. İlginç olarak BAFF düzeyleri MK olmayan HCV olgularında düşükken MK'lilerde orta düzeyde, NHL'lilerde yüksektir (30). IL-6, IL-7, IL-10 ve TGF-beta gibi diğer sitokinler ve büyüme faktörleri HCV enfeksiyonunda B hücre proliferasyonuna katkıda bulunur (31). Bazı olgularda transformasyon kronik antijenik uyarımdan bağımsız olarak oluşabilir ve bu durumda B hücrelerinin direkt enfeksiyonu söz konusudur. HCV-enfekte hücrelerin etkili şekilde DNA hasar onarımı yapmadaki azalmış yeteneği ile birlikte HCV'nin DNA hasarlarını indüklemeye yeteneği genomda rastlantısal rearanjmanları indükler ve kansere predispozisyona yol açar.

BCR Sinyalleşmesinde De-regülasyon

BCR yolağı en fazla etkilenen yolak olup çok sayıda transkript ile ilişki gösterilmiştir ki bunlar CD79A, CARD11, BTK, SYK, BCL6'dır (32). Toplamda HCV enfeksiyonu B hücrelerinde BCR sinyalleşmesini upregüle ederek B hücre transformasyonuna katkıda bulunur (24). Şekil 1'de HCV ilişkili B hücre transformasyonu, onkojenik etkileri ve hücre içi viral proteinlerin katkısı gösterilmiştir. Fare modellerinde hücre içi virüs proteinlerinin direkt onkojenik transformasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (24).

NHL Dokularında HCV Proteinlerinin İn-situ Saptanması

Primer B hücrelerinde NS3 protein ekspresyonu DBBHL olgularının çoğunda (12/14) saptanırken, MZL'de (4/14) ve FL'de (1/6) daha az saptanmıştır. Bu bulgular B hücrelerinin DBBHL transformasyonunda HCV ile enfeksiyonun tercih edildiğini ve lenfomagenezde HCV'nin olası direkt rolünü telkin etmektedir (33).

MikroRNA Ağında De-regülasyon

HCV negatif splenik MZL ile kıyaslandığında HCV pozitif olgularda miR-26b ekspresyonu azalmıştır. miR26b azalmış ekspresyonunun in vitro koşullarda onkojenik potansiyeli gösterilmiştir ve hepatoselüler kanser ve akciğer kanserinde malign tümör fenotipi ile bağlantılı bulunmuştur (34,35). HCV-transgenik farede B hücreli lenfomada miR26b ekspresyonu önemli ölçüde down regüle bulunmuştur (35). HCV ilişkili MZL'de miR-29a, miR-29b, miR223 ekspresyonu artmış bulunmuştur (36).

Şekil 1. Direkt HCV-ilişkili B hücre transformasyon modeli: hücre içi viral proteinlerle düzenlenen onkogenik etkiler (24 nolu kaynaktan alınmıştır).

HCV İlişkili Lenfomada Genomik Değişiklikler

HCV pozitif DBBHL'de NOTCH2, NOTCH1 ve PTEN mutasyonları sırasıyla %20, %4 ve %2 oranında gösterilmiştir. NOTCH yolağında mutasyonlu olgularda yaşam süresi daha kısadır ve büyük hücre komponentinin yanı sıra düşük grade komponenti de vardır (37).

HCV İlişkili Hastalıklara Genetik Predispozisyon

MHC sınıf II HLA-DRB1 ve DQA1 gen ile NOTCH4'teki bazı özgün SNP'ler HCV ilişkili benign ve malign lenfoproliferatif hastalıklarla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (38). Şekil 3'te HCV-ilişkili lenfomagenez şematize edilmiştir.

Şekil 2. HCV pozitif folliküler lenfomada patogenezi (24 nolu kaynaktan alınmıştır).

KLİNİK ve PATOLOJİK ÖZELLİKLER

HCV ilişkili B hücreli neoplaziler, HCV negatif olgularla kıyaslandığında farklı özellikler gösterir. HCV ilişkili düşük dereceli lenfomalar (DDL) genelde 15 yıldan uzun süreli bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkar, ektranodal alanları özellikle dalak ve tükürük bezlerini tutar (39). HCV pozitif DBBHL'de iki grup belirlenir: yalnızca büyük hücrelerin olduğu de novo DBBHL ve küçük B hücrelerinin de olduğu, MZL'den DBBHL'ye transforme olan tip. HCV negatif olgularda transformasyon %6 iken, HCV pozitif olgularda %32 civarındadır (40).

HCV pozitif DBBHL ise karaciğer, dalak ve mideyi etkilerken kemik iliği tutulumu daha azdır ve genellikle yüksek IPI, yüksek LDH saptanır ve olgular daha ileri evrededir (20,40-42).

MD Anderson Kanseri Merkezinden yapılan bir retrospektif çalışmada 2004-2015 yılları arasında görülen DBBHL olgularından HCV ile enfekte olanlar ile yavaş lenfomadan transforme olan 25 olgu saptanmış, bunlardan dördü dışlanarak, enfekte olmayan 63 olgu ile kıyaslanmıştır. HCV enfekte transforme DBBHL olgularının klinik özellikleri in-

celendiğinde bu olgularda tedavinin daha zor olduğu, daha olumsuz klinik gidiş gösterdikleri saptanmıştır. Bu olgularda CD5 (+) ve CD10 (-) B hücre sayısının artmış olması bu olguların özgün bir indolen lenfomadan, MZL'den transforme olduğunu telkin etmiştir (43). Tarafımızdan yapılan retrospektif analizde ise HCV pozitifliği ile klinik-demografik veriler arasında önemli ilişki bulunmamıştır ancak bizim verilerimiz MD Anderson Kanseri Merkezinin verileri kadar rafine edilememiştir (22). Tohoku grubunun yaptığı çalışmada ise HCV pozitif olgularda ortalama yaş daha yüksek bulunmuştur (20). Ancak bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

HCV POZİTİF NON-HODGKİN LENFOMADA TEDAVİ

İnterferon (IFN) temelli AVT'ler 25 yıllık geçmişe sahiptir ve bu tedavilere yanıt iyi klinik gidişin göstergesidir. Ancak IFN'nin direkt anti-proliferatif etkisi ekarte edilemez (44,45). IFN temelli AVT'ler veya ribavirin ile kombinasyona yanıt ilk önce HCV pozitif splenik lenfoma villöz lenfositli olgularda gösterilmiştir (46,47). Daha sonra prospektif çalışmalar ve meta-analizler HCV-ilişkili DDL'lerde bu veriler doğrulanmıştır. AVT'ye global yanıt %70 civarındadır (48-54). İki yüz elli dört hastayı ve 20 çalışmayı kapsayan meta-analizde IFN-te-

Şekil 3. HCV-ilişkili lenfomagenez (24 nolu kaynaktan alınmıştır).

melli AVT ile lenfoma yanıtı %73 bulunmuştur ve en yüksek yanıt MZL'de saptanmıştır (51).

Bugün kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi IFN kapsamayan, direkt etki eden antivirallerdir (DAA) ki tam virolojik yanıt (TVY) %95'ten fazladır. DAA'lar IFN-içermeyen tedavi seçenekleri olarak klinik pratiğe girmiştir. Bunlar ikinci kuşak nonstrüktürel NS3/4A inhibitörleri (simeprevir, ritonavir-boosted periteprevir, garzoprevir), NS5A inhibitörleri (dacalastavir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir), nükleotid polimeraz inhibitörü (sofosbuvir) ve non-nükleozid polimeraz inhibitörü (dasabuvir)'dür. Etkinlik olarak değerlendirildiğinde DAA olguların %90'dan fazlasında viral eradikasyon sağlar ki de-kompanse siroz haricinde farklı genotipler, fibroz evrelerinde etkilidir. Ek olarak DAA rejimleri IFN ile kıyaslandığında daha emin ve tolere edilebilirdirler ve HCV ilişkili NHL yönetiminde çekici görünmektedirler (55).

HCV pozitif NHL olgularında DAA sonuçları görece kısıtlıdır. DAA özellikle sofosbuvir-temelli rejimlerle HCV pozitif indolent B hücreli NHL'li 46 hastada ve en çok da MZL'de (n=37) değerlendirilmiştir (56). On iki haftalık tedavi ile sürekli virolojik yanıt (SVY) olguların %98'inde saptanmıştır. SVY, AVT'den 24 hafta sonra HCV-RNA viral yükünün saptanma-

dığı durum olarak belirlenmektedir. Hematolojik yanıt oranı ise IFN-temelli AVT ile benzer şekilde %67 bulunmuştur ki bu grupta da yanıt oranı %73 ile en yüksek oran MZL'dedir. Bir yıllık hastalıksız sağkalım (HSK) ve toplam sağkalım (TSK) oranları ise sırasıyla %75 ve %98'dir. Bu veriler HCV ile enfekte yavaş seyirli B hücreli neoplazili olguların özellikle MZL'ilerin DAA temelli tedaviden yararlandığını göstermektedir. Kronik HCV enfeksiyonu olan indolent B hücreli lenfomalı (37 MZL, 2 LPL, 2 FL) ve dört KLL'li toplam 46 olguda DAA ile virolojik ve lenfoproliferatif yanıt yakın zamanda yayımlanmıştır. Olguların 39'u sofosbuvir temelli, yedisi diğerleri ile tedavi edilmiştir. Ortalama DAA süresi 12 hafta olup (6-24 hafta) 12 haftada SVY olguların %98'inde, anti-lenfoma etki olguların %67'sinde saptanmıştır. En yüksek anti-lenfoma etkinlik %73 ile MZL'de gösterilmişken KLL/SLL grubunda yanıt saptanmamıştır, 15 kriyoglobulinemili olgunun yedisinde kriyoglobulin kaybolmuştur. Bir yıllık HSK ve TSK %75 ve %98 olarak bulunmuştur (51,56,57).

Klinik pratikte HCV pozitif DBBHL olguları HCV negatif olgular gibi rituksimab içeren antrasiklin temelli kemoterapi ile tedavi edilir. Ancak AVT sonrası SVY, HCV ilişkili MZL'de daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (57). Bu veriler

ışığında iki HCV pozitif DBBHL olgusu, eş zamanlı DAA temelli AVT ve immünokemoterapi ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir (58,59). Aynı şekilde standart immünokemoterapi sonrası DAA ile tedavi edilen beş olguda HCV negatif olgular gibi başarılı şekilde tedavi edilebilmiştir (60). İki çalışmada ise standart immünokemoterapi ile eş zamanlı ya da takiben verilen DAA ile daha iyi HSK ve TSK sonuçlarına ulaşılmıştır (61). Bu veri de HCV-RNA pozitif DBBHL'de standart tedavi sonrası AVT'nin daha iyi prognoza yol açacağını telkin etmektedir. Bir çalışmada DAA, karaciğer biyopsisi ile kanıtlanan kronik HCV pozitif hepatit tanısı ve immünokemoterapiden altı hafta sonra verilmiştir ancak DAA için ideal bir zamanlama yoktur; antilenfoma tedavisinden önce, eş zamanlı ya da sonrasında verilebilir (60). DAA ile eş zamanlı antilenfoma tedavisi verilmesini irdeleyen iki çalışmada kan ve gastrointestinal toksisite artmışsa da DAA olguların %10 kadarında değişiklik gerektirmiş, SVY yine %95 bulunmuştur (0.16, 0.17). Ancak sirotik olgularda negatif gidiş bildirilmiştir (61).

Bir çalışmada ise 2004-2014 yılları arasında izlenen olgularda AVT, kronik HCV enfeksiyon varlığının DBBHL tedavisindeki etkisi, HCV negatif grup ile (76 olgu-228 kontrol) kıyaslanarak değerlendirilmiş; HCV pozitif olgularda daha fazla ektranodal hastalık (%79, x72), üst gastrointestinal tutulum (%42, x24), AVT verilmeyenlerde birinci basamak tedaviye daha düşük yanıt (%33, x17) ve daha progresif lenfoma (%50, x32), AVT verilenlerde de daha düşük yanıt (%50, x27) bulunmuştur. Hiç AVT verilmeyenlerde beş yıllık TSK daha kısa bulunmuştur (HR 2.3). Bu çalışma HCV pozitif DBBHL olgularında TSK'nın daha kötü olduğunu, AVT ile daha iyi yanıt ve beş yıllık TSK olduğu saptanmıştır (43).

Özetle HCV pozitif NHL olgularından DDL olanlarda DAA özellikle MZL'de başarılı iken DBBHL olgularında antrasiklin ve rituksimab içeren standart kemoterapi öncesi, kemoterapi ile eş zamanlı ya da kemoterapi bitiminde DAA eklenmesi iyi sonuçlar vermektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Bu yazı için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Yazı ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Torres HA, Shigle TL, Hammoudi N, Link JT, Smaniego F, Kaseb A, Mallet V. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: a clinical perspective. *CA Cancer J Clin* 2017;67:411-31.
2. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e609-616.
3. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451-8.
4. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;102:996-9.
5. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996;87:4296-301.
6. Iqbal T, Mahale P, Turturro F, Kyvernitakis A, Torres HA. Prevalence and association of hepatitis C virus infection with different types of lymphoma. *Int J Cancer* 2016;138:1035-7.
7. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatol Oxf Eng* 2007;46:1234-42.
8. Talamini R, Montella M, Crovatto M, Dal Maso L, Crispo A, Negri E, et al. Non-Hodgkin lymphoma and hepatitis C virus: a case-control study from northern and southern Italy. *Int J Cancer* 2004;110:380-5.
9. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-8.
10. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2078-85.
11. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with Hepatitis C virus. *JAMA* 2007;297:2010-7.
12. Nieters A, Kallinowski B, Brennan P, Ott M, Maynadié M, Benavente Y, et al. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterol* 2006;131:1879-86.
13. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al.; Chronic Hepatitis Cohort Study (CHCS) Investigators. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C virus infection, 2006-2010. *J Hepatol* 2015;63:822-8.
14. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, Fornelli A, Masetti M, Tura A, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:12896-953.
15. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, Zorat F, Moratelli G, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol* 2016;8:107-16.
16. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Hansmann ML, Zeuzem S. Hepatitis C associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Epidemiology, molecular signature and clinical management. J Hepatol* 2013;59:169-77.

17. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723-32.
18. Vannata B, Zucca E. Hepatitis C virus associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Book* 2014;590-8.
19. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: a registry-based case-control study. *Cancer* 2017;123:1202-11.
20. Tajima K, Takahashi N, Ishizawa K, Murai K, Akagi T, Noji H, et al.; Tohoku Hematology Forum. Clinicopathological characteristics of malignant lymphoma in patients with hepatitis C virus infection in the Tohoku district in Eastern Japan. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1509-11.
21. Paydas S, Kilic B, Sahin B, Bugdayci R. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders in Southern Turkey. *Br J Cancer* 1999;80:1303-5.
22. Paydas S, Kilic B, Yavuz S, Disel U, Tanriverdi K, Sahin B, et al. Anti-HCV and HCV-RNA prevalence and clinical correlations in cases with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2003;74:89-93.
23. Paydas S, Ergin M, Tanriverdi K, Yavuz S, Disel U, Kilic NB, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in paraffin-embedded tissues from patients with non-Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2004;76:252-7.
24. Couronne L, Bachy E, Roulland S, Nadel B, Davi F, Armand M, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2018;29:92-100.
25. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinemias. *Lancet* 2012;379:348-60.
26. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Cervera R, De La Red G, Gil V, et al. Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune diseases and B cell lymphoma. *J Rheumatol* 2004;31:495-9.
27. Monti G, Pioltelli P, Saccardo F, Campanini M, Candela M, Cavallero G, et al. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101-5.
28. Masciopinto F, Campagnoli S, Abrignani S, Uematsu Y, Pileri P. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938-41.
29. Flint M, McKeating JA. The role of hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Rev Med Virol* 2000;10:101-17.
30. Mackay F, Tangye SG. The role of the BAFF/APRIL system in B cell homeostasis and lymphoid cancers. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:347-54.
31. Feldmann G, Nischalke HD, Nattermann J, Banas B, Berg T, Teschen-dorf C, et al. Induction of interleukin-6 by hepatitis C virus core protein in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:4491-8.
32. Dai B, Chen AY, Corkum CP, Peroutka RJ, Landon A, Houg S, et al. Hepatitis C virus upregulates B-cell receptor signaling: a novel mechanism for HCV-associated B-cell lymphoproliferative disorders. *Oncogene* 2016;35:2979-90.
33. Canioni D, Michot JM, Rabiaga P, Molina TJ, Charlotte F, Lazure T, et al.; National ANRS HC13 LymphoC Study. In situ CNS3 protein detection is associated with high grade features in hepatitis-C associated B-cell non-Hodgkin lymphomas. *PLoS One* 2016;11:e0156384.
34. Peveling-Oberhag J, Crisman G, Schmidt A, Döring C, Lucioni M, Arcaini L, et al. Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection. *Leukemia* 2012;26:1654-62.
35. Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, et al. B-cell intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomagenesis and induction of NF- κ B signalling. *PLoS One* 2014;9:e91373.
36. Bruni R, Marcantonio C, Pulsoni A, Tataseo P, De Angelis F, Spada E, et al. microRNA levels in paraffin-embedded indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma tissues from patients chronically infected with hepatitis B or C virus. *BMC Infect Dis* 2014;14(Suppl 5):S6.
37. Arcaini L, Rossi D, Lucioni M, Nicola M, Brusca G, Facciadori V, et al. The NOTCH pathway is recurrently mutated in diffuse large B-cell lymphoma associated with hepatitis C virus infection. *Haematologica* 2015;100:246-52.
38. Gragnani L, Fognani E, De Re V, Libra M, Garozzo A, Caini P, et al. Notch4 and MHC class II polymorphisms are associated with HCV-related benign and malignant lymphoproliferative diseases. *Oncotarget* 2017;8:1528-35.
39. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Paulli M, Bruno R, Passamonti F, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346-50.
40. Besson C, Canioni D, Lepage E, Pol S, Morel P, Lederlin P, et al; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Programs. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis-C virus positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol* 2006;24:953-60.
41. Merli M, Visco C, Spina M, Luminari S, Ferretti VV, Gotti M, et al. Outcome prediction of diffuse large B-cell lymphomas associated with hepatitis C virus infection: a study on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2014;99:489-96.
42. Dlouhy I, Torrente MÁ, Lens S, Rovira J, Magnano L, Giné E, et al. Clinico-biological characteristics and outcome of hepatitis C virus-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Ann Hematol* 2017;96:405-10.
43. Hosry J, Mahale P, Turturro F, Miranda RN, Economides MP, Granwehr BP, et al. Antiviral therapy improves overall survival in hepatitis C virus-infected patients who develop diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Cancer* 2016;139:2519-28.
44. Arcaini L, Vallisa D, Rattotti S, Ferretti VV, Ferreri AJ, Bernuzzi P, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: a study of Italiana Linfomi. *Ann Oncol* 2014;25:1404-10.
45. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al.; ANRS HC-13 Lympho-C Study Group. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol* 2015;90:197-203.
46. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, Mariette X, Jondeau K, Eclache-Saudreau V, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
47. Saadoun D, Suarez F, Lefrère F, Valensi F, Mariette X, Aouba A, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type-II cryoglobulinemia and HCV infection: a new entity? *Blood* 2005;105:74-6.
48. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, Sacchi S, Callea V, Marasca R, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low grade, B-cell, non-Hodgkin lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-73.

49. Mazzaro C, De Re V, Spina M, Dal Maso L, Festini G, Comar C, et al. Pegylated-interferon plus ribavirin for HCV-positive indolent non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol* 2009;145:255-7.
50. Kelaidi C, Rollet F, Park S, Tulliez M, Christoforov B, Calmus Y, et al. Response to antiviral treatment in hepatitis C virus-associated marginal zone lymphomas. *Leukemia* 2004;18:1711-6.
51. Arcaini L, Merli M, Volpetti S, Rattotti S, Gotti M, Zaja F. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:638185.
52. Peveling-Oberhag J, Arcaini L, Bankov K, Zeuzem S, Herrmann E. The anti-lymphoma activity of antiviral therapy in HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2016;23:536-44.
53. Alric L, Besson C, Lapidus N, Jeannel J, Michot JM, Cacoub P, et al. Antiviral treatment of HCV-infected patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: ANRS HC-13 Lympho-C Study. *PLoS One* 2016;11:E0162965.
54. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D, et al.; ISG-EHCV. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16:523-41.
55. Zopf S, Kremer AE, Neurath MF, Siebler J. Advances in hepatitis C therapy: what is the current state-what comes next? *World J Hepatol* 2016;8:139-47.
56. Arcaini L, Besson C, Frigeni M, Fontaine H, Goldaniga M, Casato M, et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016;128:2527-32.
57. Maciocia N, O'Brien A, Ardeshtna K. Remission of follicular lymphoma after treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2016;375:1699-701.
58. Ewers EC, Shah PA, Carmichael MG, Ferguson TM. Concurrent systemic chemoimmunotherapy and sofosbuvir-based antiviral treatment in a hepatitis C virus-infected patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Ofids* 2016;3:ofw223.
59. Galati G, Rampa L, Vespasiani-Gentilucci U, Marino M, Pisani F, Cota C, et al. Hepatitis C and double-hit B cell lymphoma successfully treated by antiviral therapy. *World J Hepatol* 2016;8:1244-50.
60. Tsutsumi Y, Nakayama C, Kamada K, Kikuchi R, Kudo D, Ito S, et al. Efficacy and prognosis of antiviral therapy on hepatitis C following treatment of lymphoma in HCV-positive diffuse large-cell lymphoma. *Ann Hematol* 2017;96:2057-61.
61. Libra M, De Re V, De Vita S, Gasparotto D, Gloghini A, Rupolo M, et al. Low frequency of bcl-2 rearrangement in HCV-associated non-Hodgkin lymphoma tissue. *Leukemia* 2003;17:1433-6.