

Bölüm 26

KLASİK KAPOŞİ SARKOMU VE TEDAVİSİ

Fatih İNCİ¹

GİRİŞ

Kaposi sarkomu (KS), insan herpes virüsü 8 (HHV-8) enfeksiyonu ilişkili multifokal ve simetrik dağılım gösterme eğiliminde olan düşük dereceli vasküler bir tümördür (Gao & ark., 1996). Dünyada tüm kanser vakalarının %1'i KS'dur (Kim & ark.,2011). KS'nun klasik, endemik, iyatrojenik ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili olmak üzere dört tipi vardır. Bu türlerin epidemiyolojik ve klinik yönleri birbirinden farklılıklar içerirse de mikroskobik özellikleri farklı değildir. Tüm formlarda anjiyogenez, enflamasyon ve iğsi hücre çoğalması saptanmaktadır. KS lezyonlarının ilerlemesi sonucunda yama, plak ve nodüler olmak üzere üç ana patolojik evre tanımlanmıştır (Grayson & ark., 2008). Klasik kaposi sarkomu (KKS) sıklıkla Akdeniz ülkelerinde ve yaşlı popülasyonda görülür. Lezyonlar proksimale doğru ilerlemeye meyilli olup mukozal tutulum nadir görülür (Gülüş Demirel & ark., 2016). Erkeklerde KKS görülme sıklığının kadınlardan daha fazla olmasının nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte, bildirilen erkek kadın oranı yaklaşık 3: 1'dir (Polizzotto & ark., 2016). HHV-8 enfeksiyonu KKS'nin gelişimi için gerekli ancak yeterli olmayan bir durum olarak kabul edilebilir. Genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerinde hastalık gelişiminde katkısı olduğu düşünülmektedir. HHV-8'in tükürük ve cinsel aktivite yoluyla geçiş yaptığı, kötü hijyen alışkanlıkları ve kalabalık yaşamın geçişi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Pica & ark., 2007, Casper & ark., 2006). İyatrojenik veya kazanılmış immünosüpresyon KKS için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. KKS için ayrıca ileri yaş, diyabet ve kortikosteroid ilaç kullanımı artmış risk ile ilişkilidir (Anderson & ark., 2008). KKS'da immünosüpresyonun rolü daha az tanımlanmıştır ve çoğu durumda immünosüpresyon için kanıt bulunamamıştır. Diğer malignitelerle birliktelik açısından bakıldığında KKS teşhisi öncesinde ya da sonrasında, diğer malignitelerle olan ilişkisinde çelişkili sonuçlar vardır (Safai & ark., 1980, Grulich & ark 1992). KKS ile sıklıkla ilişkili olan

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, fatihinci65@hotmail.com

olmasına rağmen, AIDS ile ilişkili KS'nin veya diğer neoplazmaların tedavisi için onaylanan bazı ilaçlar, KKS tedavisi için kullanılmıştır. Bunlar arasında pegile lipozomal doksorubisin (PLD), paklitaksel, oral etoposid, vinblastin (0.1 mg/kg haftalık dozda) ve gemsitabin bulunur (Brambilla & ark., 2003, Chao & ark., 2001, Zustovich & ark., 2009, Di Lorenzo & ark., 2008). Tüm bu ilaçlar için genel cevap oranları oldukça yüksektir (% 60-90) ve yaşlı yetişkin popülasyonda dahi genellikle iyi tolere edilir. Ortalama yanıt süreleri 2-4 yıl arasında değişir. Birinci basamak PLD'nin faydası KKS'li 55 hastanın retrospektif çok merkezli bir çalışmasında ele alınmıştır(Di Lorenzo & ark., 2008). Tam ve tama yakın cevaplar elde edilmekle birlikte ortanca yanıt süresi 25 ay olarak bildirilmiştir. KKS tedavisinde kemoterapinin optimal süresi netleşmemiştir. Genelde stabil maksimum yanıttan sonra bir veya iki kürle tedavi edilip ve kademeli olarak tedaviler arasındaki süreler uzatılır. PLD'ye cevap vermeyen hastalar için, ikinci basamak tedavide vinblastin veya bleomisin, paklitaksel, oral etoposid veya gemsitabin tek veya kombine edilerek kullanılabilir. Tek ajan tedavisi (doksorubisin) ile kombinasyon rejimi karşılaştırıldığında (doksorubisin, bleomisin ve vinkristin) daha yüksek yanıt oranları elde edilmişti (% 25'e karşın %45) (Gill & ark., 1991). KS'nin son yıllarda immünolojik, inflamasyon ve anjiyogenez bileşenlerinin daha iyi anlaşılması, araştırmacıların bu yolları hedef almalarına neden olmuştur. Rekombinant interferon alfa, AIDS ile ilişkili KS'nin tedavisi için onaylanmıştır. KS'da interferon alfanın antitümör etkisinin mekanizması bilinmemekle birlikte, doğrudan antiproliferatif etkiler, antiviral etkiler, anjiyogenezin inhibisyonu ve konakçı hücrel ve humoral immün yanıtların modülasyonunu içerdiği söylenebilir. KKS'da interferon alfa ile sınırlı deneyim vardır. Bir faz II klinik çalışmasında, 16 hasta , interferon alfa ile 6 ay boyunca tedavi edilmiştir (Costa & ark., 1996). 10 hastada majör tümör regresyonu gözlenmiş ve diğer 4 hastada minör yanıt veya stabil hastalık tespit edilmiştir. Talidomid, anti-anjiyojenik, anti-enflamatuar ve immünomodülatör etkilere sahiptir ve AIDS ile ilişkili KS'de aktiftir (Krown & ark., 2001). Talidomid ile olan deneyim KKS'de sınırlıdır. KKS'li 11 hastanın 3'ünde talidomid ile kısmi yanıtlar elde edilmiştir (Ben M'barek & ark., 2007).

KAYNAKLAR

- Anderson LA, Lauria C, Romano N, Brown EE, Whitby D, Graubard BI, Li Y, Messina A, Gafà L, Vitale F *et al*: Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population-based case-control study in Sicily. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008, 17(12):3435-3443.
- Becker G, Bottke D: Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Oncology Research and Treatment* 2006, 29(7):329-333.

- Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, Thervet E, Biet I, Kerob D, Morel P, Lebbe C: A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2007, 215(3):202-205.
- Brambilla L, Bellinva M, Turlaki A, Scoppio B, Gaiani F, Boneschi V: Intralesional vincristine as first-line therapy for nodular lesions in classic Kaposi sarcoma: a prospective study in 151 patients. *The British journal of dermatology* 2010, 162(4):854-859
- Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S: Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *European journal of dermatology : EJD* 2003, 13(1):83-86.
- Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, Fossati S, Dallavalle G, Finzi AF, Luporini G: Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly. A randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer* 1994, 74(10):2873-2878.
- Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, Fenig E: Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. *International journal of oncology* 1999, 14(6):1097-1102.
- Brown EE, Whitby D, Vitale F, Marshall V, Mbisa G, Gamache C, Lauria C, Alberg AJ, Serraino D, Cordiali-Fei P *et al*: Virologic, hematologic, and immunologic risk factors for classic Kaposi sarcoma. *Cancer* 2006, 107(9):2282-2290.
- Casper C, Carrell D, Miller K, Judson F, Meier A, Pauk J, Morrow R, Corey L, Wald A, Celum C: HIV serodiscordant sex partners and the prevalence of human herpesvirus 8 infection among HIV negative men who have sex with men: baseline data from the EXPLORE Study. *Sexually transmitted infections* 2006, 82(3):229-235.
- Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, Pantanowitz L: Kaposi sarcoma of the musculoskeletal system: a review of 66 patients. *Cancer* 2007, 109(6):1040-1052.
- Celestin Schartz NE, Chevret S, Paz C, Kerob D, Verola O, Morel P, Lebbe C: Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008, 58(4):585-591.
- Chao SC, Lee JY, Tsao CJ: Treatment of classical type Kaposi's sarcoma with paclitaxel. *Anticancer research* 2001, 21(1b):571-573.
- Costa da Cunha CS, Lebbe C, Rybojad M, Agbalika F, Ferchal F, Rabian C, Vignon-Pennamen MD, Calvo F, Morel P: Long-term follow-up of non-HIV Kaposi's sarcoma treated with low-dose recombinant interferon alfa-2b. *Archives of dermatology* 1996, 132(3):285-290.
- Dellian M, Walenta S, Gamarra F, Kuhnle GE, Mueller-Klieser W, Goetz AE: Ischemia and loss of ATP in tumours following treatment with focused high energy shock waves. *British journal of cancer* 1993, 68(1):26-31.
- Diaz-Ley B, Grillo E, Rios-Buceta L, Paoli J, Moreno C, Vano-Galvan S, Jaen-Olasolo P: Classic Kaposi's sarcoma treated with topical rapamycin. *Dermatologic therapy* 2015, 28(1):40-43.
- Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, Brockmeyer NH, De Placido S, Bower M, Dezube BJ: Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *The Journal of investigative dermatology* 2008, 128(6):1578-1580.
- Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, Saah A, Phair J, Detels R, Parry P, Chang Y *et al*: Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated

- herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *The New England journal of medicine* 1996, 335(4):233-241.
- Ghyka G, Alecu M, Halalau F, Coman G: Intralesional human leukocyte interferon treatment alone or associated with IL-2 in non-AIDS related Kaposi's sarcoma. *The Journal of dermatology* 1992, 19(1):35-39.
- Gill PS, Rarick M, McCutchan JA, Slater L, Parker B, Muchmore E, Bernstein-Singer M, Akil B, Espina BM, Krailo M *et al*: Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized trial. *The American journal of medicine* 1991, 90(4):427-433.
- Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, Serraino D, Tamburini M, Montella M, Messina A, Brown EE, Rezza G, Gafa L *et al*: Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2002, 94(22):1712-1718.
- Grayson W, Pantanowitz L: Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagnostic pathology* 2008, 3:31.
- Grulich AE, Beral V, Swerdlow AJ: Kaposi's sarcoma in England and Wales before the AIDS epidemic. *British journal of cancer* 1992, 66(6):1135-1137.
- Gülüş Demirel B, Koca R, Solak Tekin N, Onak Kandemir N, Doğan Gün B, Köktürk F: Classic Kaposi's sarcoma: The clinical, demographic and treatment characteristics of seventy-four patients. *TURKDERM* 2016, 50(4):136-140.
- Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC: Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2008, 21(5):572-582.
- Kim SY, Kim DH, Lee HJ, Seo YJ, Lee JH, Lee Y: Treatment of Disseminated Classic Type of Kaposi's Sarcoma with Paclitaxel. *Annals of dermatology* 2011, 23(4):504-507.
- Krigel RL, Laubenstein LJ, Muggia FM: Kaposi's sarcoma: a new staging classification. *Cancer treatment reports* 1983, 67(6):531-534.
- Krown SE: Management of Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Current opinion in oncology* 2001, 13(5):374-381.
- Lee AJ, Brenner L, Mourad B, Monteiro C, Vega KJ, Munoz JC: Gastrointestinal Kaposi's sarcoma: Case report and review of the literature. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 2015, 6(3):89-95.
- Marchell N, Alster TS: Successful treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma by the 585-nm pulsed dye laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 1997, 23(10):973-975.
- Meseguer-Yebra C, Cardenoso-Alvarez ME, Bordel-Gomez MT, Fraile-Alonso MC, Perez-Losada ME, Sanchez-Estella J: Successful treatment of classic Kaposi sarcoma with topical timolol: report of two cases. *The British journal of dermatology* 2015, 173(3):860-862.
- Mirza YA, Altamura D, Hirbod T, Verdolini R: Long-Term Response of Classic Kaposi's Sarcoma to Intralesional Doxorubicin: A Case Report. *Case reports in dermatology* 2015, 7(1):17-19.
- Pica F, Volpi A: Transmission of human herpesvirus 8: an update. *Current opinion in infectious diseases* 2007, 20(2):152-156.
- Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM, Aleman K, Peer CJ, Bevans M, Sereti I, Maldarelli F, Whitby D, Marshall V *et al*: Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sar-

- coma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, 34(34):4125-4131.
- Safai B, Good RA: Kaposi's sarcoma: a review and recent developments. *Clinical bulletin* 1980, 10(2):62-69
- Safai B, Mike V, Giraldo G, Beth E, Good RA: Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies: possible etiopathogenic implications. *Cancer* 1980, 45(6):1472-1479.
- Schwartz RA: Kaposi's sarcoma: an update. *Journal of surgical oncology* 2004, 87(3):146-151.
- Schweitzer VG, Visscher D: Photodynamic therapy for treatment of AIDS-related oral Kaposi's sarcoma. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1990, 102(6):639-649.
- Stratigos JD, Potouridou I, Katoulis AC, Hatziolou E, Christofidou E, Stratigos A, Hatzakis A, Stavrianeas NG: Classic Kaposi's sarcoma in Greece: a clinico-epidemiological profile. *International journal of dermatology* 1997, 36(10):735-740.
- Tourlaki A, Bellinva M, Brambilla L: Recommended surgery of Kaposi's sarcoma nodules. *The Journal of dermatological treatment* 2015, 26(4):354-356.
- Vassallo C, Carugno A, Derlino F, Ciocca O, Brazzelli V, Borroni G: Intralesional vinblastine injections for treatment of classic Kaposi sarcoma in diabetic patients. *Cutis* 2015, 95(5):E28-34.
- Webster GF: Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 1995, 21(3):205-208.
- Weintraub CM, Skudowitz RB: Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. *South African journal of surgery Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* 2002, 40(2):80.
- Weprin L, Zollinger R, Clausen K, Thomas FB: Kaposi's sarcoma: endoscopic observations of gastric and colon involvement. *Journal of clinical gastroenterology* 1982, 4(4):357-360.
- Zurrida S, Bartoli C, Nole F, Agresti R, Del Prato I, Colleoni M, Bajetta E: Classic Kaposi's sarcoma: a review of 90 cases. *The Journal of dermatology* 1992, 19(9):548-552.
- Zustovich F, Lombardi G, Pastorelli D: Important role of gemcitabine in the treatment of classic Kaposi's sarcoma. *Tumori* 2009, 95(4):562-563.