

Klasik Kaposi Sarkomunda Tedavi

Treatment in Classic Kaposi's Sarcoma

Can Atalay,

Assoc. Prof. Dr., MD., PhD.
Department of General Surgery,
Ankara Oncology Hospital,
atalay_can@hotmail.com

Kerim Bora Yılmaz,

Dr., MD.
Department of General Surgery,
Ankara Oncology Hospital,
kerimbora@yahoo.com

Niyazi Karaman,

Dr., MD.
Department of General Surgery,
Ankara Oncology Hospital,
niyazikaraman@hotmail.com

Mehmet Altınok,

Dr., MD.
Department of General Surgery,
Ankara Oncology Hospital,
maltinok@ttnet.net.tr

This study was presented in the National Surgery Congress,
24-28 May, 2006, Antalya, Turkey.

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(2\)128-131.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(2)128-131.pdf)

Submitted : August 13, 2006
Revised : December 7, 2006
Accepted : February 28, 2007

Corresponding Author:

Can Atalay
Department of General Surgery,
Ankara Oncology Hospital,
Ankara, Turkey

Telephone : +90 312 3360909
E-mail : atalay_can@hotmail.com

Özet

Amaç: Klasik Kaposi sarkomu tanısı alan hastaları uygulanan tedaviler ve sonuçları açısından incelemek.

Hastalar ve Yöntem: 2000-2005 yılları arasında teşhis ve tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastalar, yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, sayısı, boyutu ve evresi ile uygulanan lokal (cerrahi ve radyoterapi) ve sistemik tedaviler (kemoterapi) açısından değerlendirildi. Ayrıca, hastalar takip edilerek lokal nüks ve uzak organ metastazı görülme süreleri ile sağkalım süreleri kaydedilerek sağkalım analizleri yapıldı.

Bulgular: Klasik Kaposi sarkomu olan sekizi erkek 12 hasta mevcuttu ve tümör hastaların tümünde ekstremitelerde yerleşmişti. Hastaların tümünde sadece lokal cilt lezyonları saptandı ve on hastada evre I ve iki hastada da evre II klasik Kaposi sarkomu mevcuttu. On hastaya cerrahi eksizyon uygulanarak tüm lezyonları çıkartıldı. Hastaların takiplerinde dördünde lokal nüks ve ikisinde de akciğerde uzak metastaz saptandı. Hastaların beş yıllık hastaliksız ve tüm sağkalım oranları, sırasıyla, %44 ve %82 idi.

Sonuç: Klasik Kaposi sarkomunda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi birlikte kullanarak uzun süreli sağkalım elde etmek olasıdır.

Anahtar Kelimeler: **Cerrahi; Kaposi sarkomu; Sağkalım oranı.**

Abstract

Purpose: To evaluate the patients with classic Kaposi's sarcoma which is frequently encountered in Mediterranean and East European countries.

Patients and Methods: Patients diagnosed and treated between 2000 and 2005 were included in this study. Patients were evaluated according to their age, sex, tumor localization, number, size and stage as well as local (surgery, radiotherapy) and systemic (chemotherapy) treatment methods. In addition, during follow-up, time to local recurrence, distant metastases, and death were recorded and survival analysis was performed.

Results: There were 12 patients with classic Kaposi's sarcoma of which eight were male. Tumors were located in the extremities in all patients. There were only skin lesions in all patients and eight patients had stage I whereas two patients had stage II classic Kaposi's sarcoma. All tumoral lesions were surgically removed in ten patients. During the follow-up period, four patients had local recurrence and two patients presented with pulmonary metastases. Five-year disease-free and overall survival rates were 44% and 82%, respectively.

Conclusion: It is possible to obtain a long-term survival using surgery, radiotherapy and chemotherapy in combination.

Key Words: **Sarcoma, Kaposi; Surgery; Survival rate.**

Giriş

Kaposi sarkomu ilk kez 1872 yılında Moriz Kaposi tarafından tanımlanan ve ülkemizdeki onkoloji kliniklerinde nadir olarak görülen bir tümör tipidir (1,2). Kaposi sarkomunun klasik, epidemik (AIDS ile ilişkili), endemik (lenfanjiopatik) ve iyatrojenik olmak üzere başlıca dört tipi vardır. Klasik Kaposi sarkomuna (KKS) sıklıkla Akdeniz ve Doğu Avrupa ülkelerindeki yaşlı erkeklerde ve Yahudilerde rastlanır. Bu çalışmada hastanemizde KKS tanısı alan hastalar uygulanan tedaviler ve sonuçları açısından incelenmiştir.

Hastalar ve Yöntem

2000-2005 yılları arasında hastanemizde KKS nedeniyle teşhis ve tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Hastalar, yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, sayısı, boyutu ve evresi ve uygulanan lokal (cerrahi ve radyoterapi) ve sistemik tedaviler (kemoterapi) açısından değerlendirildi.

Klinik olarak KKS düşünülen hastaların cilt lezyonlarından doku örneği elde edilerek histopatolojik inceleme ile tanı konuldu. Viseral organlarda tutulum olup olmadığını anlamak için, KKS tanısı alan hastaların abdominal ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Hastalar, evre I makülonodüler cilt lezyonları, evre II infiltratif cilt lezyonları, evre III lokal ileri hastalık ve evre IV yaygın hastalık şeklinde sınıflandı (3). Tek veya birbirine yakın cilt lezyonlarında 8 Gy tek doz radyoterapi ve birbirinden uzak çok sayıda lezyonda ise toplam 30 Gy (15 x 2 Gy) bölünmüş dozlarda radyoterapi uygulandı. Sistemik yayılımı olan hastalarda doksorubisin 10 mg/m², vinkristin 1.4 mg/m² ve bleomisin 10 mg/m² dozlarında iki haftada bir altı kür verildi.

Ayrıca, lokal ve sistemik tedavileri tamamlandıktan sonra, ilk iki yıl üç ayda bir ve daha sonra altı ayda bir takip edilerek, hastaların lokal nüks ve uzak organ metastazı görülme süreleri ile sağkalım süreleri kaydedildi. Takiplerde detaylı öykü ve fizik muayenenin yanısıra akciğer grafisi ve hastaların yakınmalarına göre abdominal ve toraks BT ile gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Hastaların sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 10.0 istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışma süresi içinde KKS tanısıyla tedavi edilen 12 hasta

mevcuttu. Hastaların ortanca yaşı 61 (31-80) olup sekizi (%67) erkekti. Hastaların tümünde HIV antijeni negatif ve hiçbir hastaya daha önce organ transplantasyonu yapılmamıştı. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tümör hastaların tümünde ekstremitelerde yerleşmişti. Dokuz hastada (%75) tümör alt ekstremitelerde saptanırken üç hastada (%25) hem alt hem de üst ekstremitelerde tümör mevcuttu. Hastalardaki lezyon sayısı bir ile on arasında (ortanca üç) değişmekteydi ve ortanca tümör boyutu iki cm (1-4 cm) idi. Tümör makroskopik olarak yedi hastada (%58) nodül ve üç hastada (%25) plak görünümündeydi. Onbir hasta (%92) patolojik olarak nodüler evredeydi. Hastaların tümünde sadece lokal cilt lezyonları saptandı ve on hastada (%83) evre I ve iki hastada da evre II KKS mevcuttu.

On hastaya (%83) cerrahi eksizyon uygulanarak tüm lezyonları çıkartıldı. Tüm hastalar adjuvan radyoterapi aldı. On hastaya tek doz radyoterapi verilirken diğer iki hastaya bölünmüş dozlarda radyoterapi uygulandı. Radyoterapiye bağlı olarak iki hastada ekstremitede ödem ve bir hastada da ciltte hiperpigmentasyon görüldü. Ayrıca, dört hastaya (%33) ek olarak kemoterapi verildi. Bulantı, kusma ve saç dökülmesi dışında kemoterapiye bağlı komplikasyon saptanmadı. Bu hastalar, tanı konulduğunda evre II olan hastalar ve takiplerinde sistemik metastazlar saptanan hastalardı.

Hastaların ortalama takip süresi 20.5 ay (4-60 ay) idi. Dört hastada (%33) lokal nüks ve ikisinde de (%17) akciğerde uzak metastaz saptandı. Akciğer metastazları toraks BT'sinde radyolojik olarak görüntülendi. Ortanca nüks zamanı on ay (4-33 ay) idi. İki hasta (%17) ise takip sırasında viseral organ tutulumu nedeniyle öldü. Hastaların sağkalım olasılıkları Şekil 1.'de gösterilmiştir. Hastaların beş yıllık hastaliksiz ve tüm sağkalım oranları, sırasıyla, %44 ve %82 idi.

Tartışma

KKS, Kaposi sarkomunun dört tipinden biri olup prognozu diğerlerine göre daha iyidir. KKS sıklıkla 40-70 yaşları arasındaki erkeklerde görülür (1). Hastalarımızın da çoğunluğunu bu yaş grubundaki erkek hastalar oluşturmaktaydı. Bunun aksine, Kaposi sarkomunun Afrika'da görülen endemik tipinde ise hastalık sıklıkla çocuklarda görülür ve yaşla beraber görülme sıklığı da artar (1). Klinik olarak Kaposi sarkomu ciltte ve diğer organlarda multipl vasküler nodüller ile ortaya çıkar. Klinik seyri genellikle iki şekilde olur; viseral tutulum

olmaksızın ciltte lokalize nodüller veya yaygın cilt ve viseral tutulum ile seyreden şiddetli hastalık. KKS genelde cilde lokalizedir ve viseral tutulum nadir olup (< %5) hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir (4). Olgularımızda da lezyonlar ekstremitelerde yerleşmişti ve tanı konulduğunda sadece cilt tutulumu olduğundan prognozları iyi ve sağkalım süreleri uzundu.

Bunun aksine, endemik tip ve AIDS ile ilişkili tip Kaposi sarkomunda ise hastalık daha yaygın cilt ve viseral organ tutulumu ile ortaya çıkar (5). Bu nedenle, bu gruptaki hastalarda prognoz daha kötüdür. Ancak, son yıllarda AIDS tedavisinde anti-retroviral ilaçların kullanılması ile hem Kaposi sarkomu görülme sıklığı azalmış hem de Kaposi sarkomu gelişen hastaların prognozu düzelmiştir (6,7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Kaposi sarkomu olan hastaların kan ve doku örneklerinde %95'e varan oranlarda tip-8 herpes virüsüne rastlanması bu virüsün hastalığın etyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir (8). Bu virüse yönelik anti-viral tedaviler ile Kaposi sarkomunda olumlu yanıtlar alınmıştır.

Kaposi sarkomunda tedavinin amacı tümörleri küçültmek, semptomların şiddetini azaltmak ve hastalığın ilerlemesini önlemektir, ancak tek başına bu amaçları sağlayabilecek bir tedavi yöntemi mevcut değildir. KKS'nda lokal ve sistemik tedaviler tek başına veya birlikte kullanılabilir. Lokal kontrolün etkin bir biçimde sağlanabilmesi için cerrahi, radyoterapi, lezyon içi ilaç enjeksiyonları (vinblastin), kriyoterapi ve yüzeysel olarak uygulanan ilaçlar (9-cis-retinoik asit) kullanılabilir. Lokal kontrolü sağlamak için hastalarımızın %83'üne cerrahi eksizyon uygulanmış ve tümüne radyoterapi verilmiştir. KKS radyoterapiye duyarlı bir tümördür ve radyoterapi uygulanan hastalarda %90'dan fazla objektif yanıt ve %70'ten daha yüksek oranda ise tam yanıt elde edilebilir (9). Ayrıca, ağrı, kanama ve ödem gibi semptomların palyasyonunda %95 başarı sağlanabilir (10). Yapılan çalışmalarda tek doz radyoterapide en etkin dozun 8 Gy olduğu gösterildiğinden tedavi bu dozda uygulanmıştır (11). İki hastada ise bölünmüş dozlarda 30 Gy radyoterapi verilmiştir. Bu tedavi protokolü ile %92 oranında yanıt elde edilmiş ve ekstremitelerde yerleşen Kaposi sarkomunda en etkin protokol olduğu bildirilmiştir (12). Hastalarımızda cerrahi ve radyoterapi ile takiplerde %33 oranında lokal nüks saptandı.

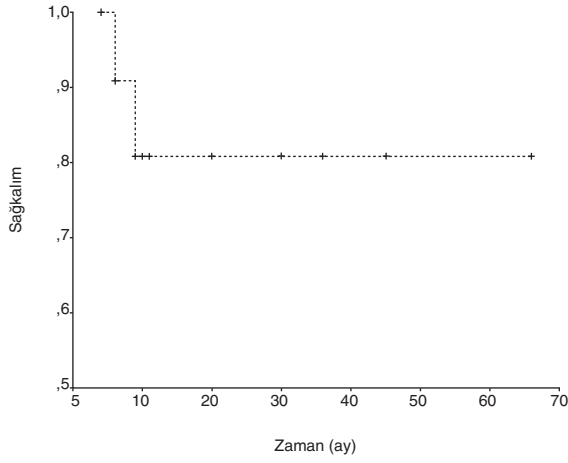
KKS'nda viseral tutulum saptandığında sistemik kemoterapi uygulanmalıdır. Antrasiklinler, vinka

alkaloidleri ve bleomisin tedavide kullanılan ilk ilaçlardır. Bleomisin-vinkristin ve doksorubisin-bleomisin-vinkristin içeren protokollerin etkinliğinin yeterli olmaması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle son yıllarda taksanlar ve lipozomal antrasiklinler kullanılmaya başlamıştır. Taksanlar, anti-anjiyogenik özelliklerinin de olması nedeniyle KKS tedavisinde objektif yanıt oranlarını %100'e kadar yükseltmiştir (13). Lipozomal antrasiklinler (doksorubisin ve daunorubisin) ile KKS'da daha az yan etkiyle daha fazla yanıt elde etmek mümkündür. Lipozomal doksorubisin klasik doksorubisin-bleomisin-vinkristin kemoterapisiyle karşılaştırıldığında yaklaşık olarak iki katı daha fazla yanıt alınırken (%45,9 ve %24,8) toksisitede daha az olmuştur (14). Bu sonuç, hastaların yaşam kalitesinde yükselmeye neden olmuştur (15). Hastalarımıza klasik doksorubisin-bleomisin-vinkristin protokolü uygulanmıştır. Bunun nedeni hastaların tedavi edildiği yıllarda lipozomal antrasiklinlerin kullanılmamasıdır.

Tümü KKS tanısı alan hastalarımızda beklendiği gibi hastalığın seyri iyi olmuştur. Hastaların %83'ü halen sağ olup 60 aya varan uzun süreli sağkalım elde edilmiştir. KKS olan hastalarda sınırlı lokal lezyonları olanlarda cerrahi tedavi ön planda olmalıdır. Uzun süreli lokal kontrolü sağlamak için radyoterapi cerrahi sonrası tedaviye eklenmelidir. Kemoterapi ise sistemik yayılımın görüldüğü hastalarda tercih edilmelidir. Bu üç tedavi yönteminin birlikte kullanılması ile uzun süreli sağkalım elde etmek olasıdır.

Tablo I. Hastaların özellikleri

| | N | % |
|----------------------|--------------|----------|
| Tümör Yerleşim Yeri | | |
| Alt ekstremité | 9 | 75 |
| Alt + üst ekstremité | 3 | 25 |
| Makroskopik Görünüm | | |
| Nodül | 7 | 58.4 |
| Plak | 3 | 25 |
| Makül | 1 | 8.3 |
| Ülser | 1 | 8.3 |
| Klinik Evre | | |
| I | 10 | 83 |
| II | 2 | 17 |
| Patolojik Evre | | |
| Nodüler | 11 | 91.7 |
| Yama | 1 | 8.3 |
| Lezyon Sayısı | ortanca 3 | 1 – 10 |
| Tümör Boyutu | ortanca 2 cm | 1 – 4 cm |



Şekil 1. Hastaların sağkalım eğrisi

Kaynaklar

1. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol* 2004; 87: 146-151.
2. Coşkun HŞ, Er Ö, Özbalcı D, Özkan M, Altınbaş M. Klasik Kaposi sarkomu. Sözel bildiri, XVI. Ulusal Kanseri Kongresi Bildiri Özet Kitabı, sayfa 133.
3. Brambilla L, Boneschi V, Taglioni M, Ferrucci S. Staging of classic Kaposi's sarcoma: a useful tool for therapeutic choices. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 83-86.
4. Brenner B, Weismann-Brenner A, Rakowsky E, et al. Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients. *Cancer* 2002; 95: 1982-1987.

5. Pantanowitz L, Dezube BJ. Advances in the pathobiology and treatment of Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 443-449.
6. Cattelan AM, Trevenzoli M, Aversa SML. Recent advances in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2002, 3, 451-462.
7. Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 14-19.
8. Gao S-J, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma associated herpes virus related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 233-241.
9. Becker G, Bottke D. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma. *Onkologie* 2006; 29: 329-333.
10. Fenig E, Brenner B, Rakowsky E, Lapidot M, Katz A, Sulkes A. Classic Kaposi sarcoma: experience at Rabin Medical Center in Israel. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 498-500.
11. Yıldız F, Genc M, Akyurek S, et al. Radiotherapy in the management of Kaposi's sarcoma: comparison of 8 Gy versus 6 Gy. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 1136-1139.
12. Kirova YM, Belembaogo E, Frikha H, et al. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 643 cases. *Radiother Oncol* 1998;46:19-22.
13. Fardet L, Stoebner PE, Bachelez H, et al. Treatment with taxanes of refractory or life-threatening Kaposi sarcoma not associated with human immunodeficiency virus infection. *Cancer* 2006; 106: 1785-1789.
14. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2445-2451.
15. Osoba D, Northfelt DW, Budd DW, Himmelberger D. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Invest* 2001; 19: 573-580.