

RADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN KLASİK KAPOSİ SARKOMU OLGUSU

A CASE OF CLASSICAL KAPOSİ'S SARKOMA TREATED WITH RADIATION THERAPY

Şeniz ERGİN¹, Bahar BALTALARLI², Neşe ÇALLI DEMİRKAN³, Berna ŞANLI ERDOĞAN⁴,
Erdem TUVAY⁵, Necibe YILDIZ⁶

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Denizli
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Denizli
Onkomer Özel Radyasyon Onkolojisi Merkezi, Denizli*

Özet

Kaposi sarkomu (KS) 1872 yılında, Moritz Kaposi tarafından, "derinin idyopatik, multipl, pigmente hemorajik sarkomu" adıyla tanımlanmıştır. Önceleri sıklıkla Doğu Avrupa, Akdeniz ve Yahudi kökenli yaşlı erkeklerin bir hastalığı olarak tanınan Kaposi sarkomu, 1980'li yıllarda homoseksüel erkeklerde akkiz immun yetmezlik sendromu'nun (AIDS) gündeme gelmesi ile birlikte yaygınlaşmıştır. Benzer histopatolojik görünüm ve immunhistokimyasal bulgular taşıyan, klasik, Afrika'da görülen endemik, iyatrojenik immun yetmezlik ile birlikte görülen ve AIDS le ilişkili Kaposi sarkomu tipleri mevcuttur. Radyasyona oldukça duyarlı olduğu bilinen Kaposi sarkomlarında ağrı, kanama ve ödem bulgularının lokal ve palyatif tedavisi için radyoterapi uygulanmaktadır. Bu yazıda, ağrılı ve kanamalı lezyonların palyatif tedavisi için lokal radyoterapi uygulanan ve tedaviye iyi yanıt veren klasik Kaposi sarkomlu 86 yaşındaki erkek olgu sunulmuş ve lokal radyoterapinin etkinliği literatür verileri eşliğinde gözden geçirilmiştir. (Pamukkale Tıp Dergisi, 2008;1:35-38)

Abstract

Kaposi's sarcoma (KS) was described in 1872 by Moritz Kaposi as multiple benign pigmented idiopathic hemorrhagic sarcoma. KS, which was previously known as the disease of the older males of Eastern European, Mediterranean, or Jewish descent, became well-known with the increase of affected patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in 1980s. Subtypes of KS, including the ones which represent histopathologic and immunohistochemical features and which are classical, endemic widespread in Africa, are available. Also, the other type is related to AIDS and immunosuppressive treatment.

Radiation therapy often represents the optimal local therapy for palliation of pain, bleeding or edema in this radioresponsive tumor type. In this report, a 86-year-old male patient with the diagnosis of classical KS who was treated with radiotherapy is presented. The efficiency of radiation therapy for KS is evaluated based on the literature data. (Pamukkale Medical Journal, 2008;1:35-38)

Giriş

Kaposi sarkomu (KS) ilk defa 1872 yılında, Moritz Kaposi tarafından, "derinin idiyopatik, multipl, pigmente hemorajik sarkomu" adıyla anılmıştır. Önceleri sıklıkla doğu Avrupa, Akdeniz ve Yahudi kökenli yaşlı erkeklerin bir hastalığı olarak tanınan KS, 1980'li yıllarda homoseksüel erkeklerde kazanılmış immun yetmezlik sendromunun (AIDS) gündeme gelmesi ile birlikte yaygınlaşmıştır [1].

Epidemiyolojik ve immunolojik verilerin ışığında KS'nun etyolojisinde enfeksiyöz etkenler araştırılmış ve özellikle viral ajanlar suçlanmıştır [2,3]. AIDS ile birlikte görülen KS'nda ilk defa, 1994 yılında, Chang ve ark. tarafından human herpes virus tip 8 (HHV-8) izole edilmesiyle birlikte araştırmalar HHV-8 üzerinde yoğunlaşmıştır [4-6].

Bu yazıda, nadir görülen bir klasik KS olgusu sunulmuş ve ayırıcı tanı ve tedavide radyoterapinin etkinliği gözden geçirilmiştir.

Olgu sunumu

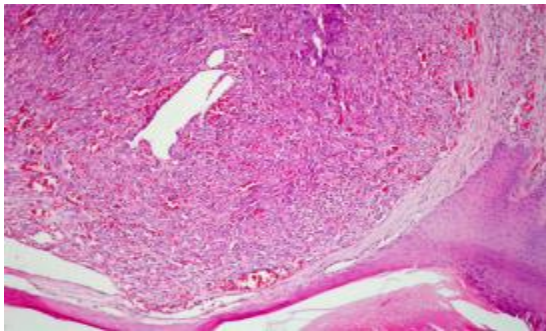
Kliniğimizde, 86 yaşındaki erkek hasta, el ve ayak tabanında mor renkli kabarıklıklar, ayaklarda şişlik, ağrı ve yer yer kanama yakınmaları ile görüldü. Öyküde ayak tabanında 3 yıl, peniste ise 2 yıl önce beliren iki adet mor renkli kabartının "piyojenik granülom" tanısıyla eksize edildiği ve benzer yakınmalarının 8 ay önce ayak tabanından başlayıp ayak sırtına yayıldığı öğrenildi. Hasta daha sonra sol elinde de kaşıma ve travma sonucunda ya da kendiliğinden kanayan, ağrılı mor renkli kabartıların ortaya çıktığını belirtti. Tıbbi öz geçmişinde diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği,

benign prostat hiperplazisi, kolesistektomi öyküsü kaydedilen olgunun aile öyküsünde özellik saptanmadı. Deri muayenesinde, sol elde ve her iki alt ekstremitte distalinde belirgin ödem izlendi. Sol el tenar bölgede kırmızı-viyole renkli nodül, palmar bölgede, 2, 3 ve 5. parmak medial yüzde dorsale yayılma eğilimde keskin sınırlı, kırmızı-viyole renkli papül ve plaklar, 4 ve 5. parmak mediolateralinde, kahverengi krutlu, kırmızı-viyole renkli nodüller görüldü. Her iki ayak tabanında ve parmakların plantar yüzünde, ayak dorsolateraline, bileğine ve parmakların dorsaline yayılma eğilimi gösteren, sağlam deri adacıklarının eşlik ettiği, keskin sınırlı, kırmızı-viyole renkli, plaklar izlendi. Sağ ayak 5. parmak medialinde, benzer görünümdeki nodülde ka-nama saptandı (Şekil 1).

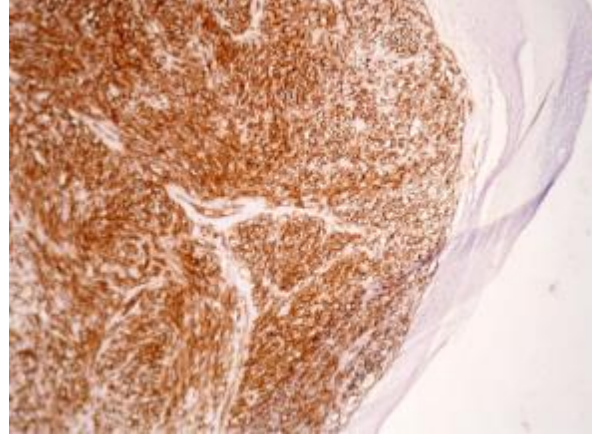


Şekil 1: Sağ ayak tabanında keskin sınırlı, kırmızı-viyole renkli papül, nodül ve plaklar

Olgu, akro-anjio-dermatit ve KS ön tanıları ile değerlendirildi. Sol palmar bölgedeki kırmızı-viyole renkli nodülden alınan örneğin histopatolojik incelemesinde, dermiste nodüler yerleşim gösteren ince kanallar yapmış içi hücre proliferasyonu ve ekstravaze eritrositler görüldü. İmmü-nohistokimyasal olarak CD34 ile pozitif boyanan tümör hücrelerinin vasküler kökenli olduğu saptanarak KS tanısı kondu (Şekil 2,3).



Şekil 2: Dermiste lokalize, ekstravaze eritrositler ve içi hücre proliferasyonu (H&EX 200).



Şekil 3: Tümör hücrelerin CD34 ile pozitif boyandığı, hiperselüler nodüler yapılar (DABX100).

Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin 10.5g/dl (N:12-16), hematokrit %34.7 (N:36-46), açlık kan şekeri 147 mg/dl (N:74-118), kan üre düzeyi 50mg/dl (N:17-43), serum kreatinin 1.4mg/dl (N:0.4-1), 24 saatlik idrarda protein 272mg/dl (N:50-100) ve kreatinin klirensi: 33.6ml/dk (N:88-146), dışında tam kan sayımı, tam idrar analizi, eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimyası normal sınırlarda bulundu. Periferik yaymada, %74 nötrofil, %16 lenfosit, %8 monosit, %2 eozinofil, trombositler yeterli ve eritrositler normokrom normositer olarak kaydedildi. Serum Ferritin düzeyi 11ng/ml (N: 6.0-73.3), Hepatit B kor antikor (Anti-HBc), anti-HBs, pozitif; HBs antijeni, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HIV, VDRL, CRP, RF negatifti. Serum serbest prostat spesifik antijen düzeyi (S PSA): 0.88ng/ml (N:0.1-0.42) yüksek, CEA, Ca 125, Ca 19.9, Ca 15.3, total PSA, AFP normal sınırlarda bulundu. Gaita incelemesinde gizli kan saptanmadı. Akciğer grafisi ve elektrokar-diografik inceleme olağandı. Abdominal tomog-rafiye lenf nodu ve iç organ tutulumuna yönelik bulgu izlenmedi. Bilateral alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografik inceleme olağandı. Radyoterapi konsültasyonu istenen olgu lokal ileri deri tutulumu olan klasik KS olarak değerlendirildi. Ağrılı ve kanamalı her iki ayak ve bileği ve sağ ele eksternal radyoterapi planlandı. Uzunların sabitlenmesi ve cilt dozunun arttırılabilmesi amacıyla doku eşdeğerine uygun olan 2 cm kalınlığında pamuklu bandajla atelendi. Co 60 radyoterapi ünitesinde 10 fraksiyonda toplam 30 Gy verilen olgu tedaviden 3 ay sonra değerlendirilerek el ve ayaklardaki lezyonlarının hiperpigmente yamalar bırakarak gerilediği izlendi (Şekil 4).

Ağrı ve kanama yakınmalarının tamamen kaybolduğu ve altı ay sonraki izleminde tedaviye tam yanıt verdiği saptandı. Abdominal tomografide lenf nod ve iç organ tutulumu izlenmedi. Tedaviden bir yıl sonra kontrole gelen olgunun sağ el parmağında viole renkli papül saptandı. Üçer hafta arayla 2 seans kriyoterapi uygulanan ol-

guda sağ palmar bölgede yeni viole renkli papül izlendi. Bu lezyona bir seans kriyoterapi uygulandı. Olgunun sağ el parmağı ve palmar bölgede saptanan yeni lezyonları kriyoterapiden sonra üç hafta içinde tamamıyla geriledi. Kontrol amaçlı yapılan abdominal ultrasonografi ve kan biyokimyası olağandı.



Şekil 4: Tedavi sonrası ayaklarda izlenen hiperpigmente yamalar

Tartışma

KS'nun klasik, endemik Afrikan, iyatrojenik immün yetmezlik ile birlikte ve AIDS ile ilişkili KS olmak üzere dört alt tipi bulunmaktadır. KS'nun alt tipleri, klinik görünüm ve histopatolojik bulgular açısından benzer özellikler taşımasına karşın epidemiyolojik dağılım, klinik seyir ve prognozları oldukça farklıdır. Klasik KS, sıklıkla 50 yaş üzerinde görülür. Deri belirtileri kırmızımsı-viyole ya da mavimsi-siyah makül ve yamalar şeklinde genellikle ayak tabanında ortaya çıkar. Yüzde, gövde ve genital bölgede de lezyonlar bulunabilir. Özellikle ellerde ve alt ekstremitelerde daha belirgin izlenen ödem, deri belirtilerine eşlik edebilir. Visseral ya da mukozal tutulum hastaların %10'unda görülür. Afrika'da, 20 ile 50 yaş arasındaki erkeklerde, endemik görülen kutanöz KS'nda, klasik KS'ndan farklı olarak nodüller, agresif seyir izleyerek kas ve kemik dokuya uzanır. Afrika'da görülen lenfadenopatik tip KS, özellikle 10 yaşın altındaki çocuklarda, lenf nodu tutulumunun görüldüğü ve 2 yıl gibi kısa bir sürede ölümcül olabilen bir klinik formdur. AIDS ile ilişkili KS'nda, sıklıkla baş, boyun, gövde ve mukoz membranlarda yerleşim gösterir. Organ transplantasyonu için kortikosteroid, azotiopurin ve siklosporin gibi ajanların kullanımı ise iyatrojenik KS ile ilişkilidir [1,2].

Bu farklı klinik formların yanında, sık görülen piyojenik granülomdan nadir rastlanan hemanjioperisitoma kadar pek çok vasküler tümör, klinik ve/veya histolojik olarak KS'nu taklit edebilir [4]. Akroanjiodermatit, hem klinik hem de histopatolojik olarak KS'na benzerlik gösterir. Orta yaşlı erkeklerde görülme eğiliminde olan akroanjiodermatit, sıklıkla kronik venöz yetmezlik ile ilişkilidir [7,8].

KS tedavisi klinik tip ve AIDS ile birlikteliğine göre değişmektedir. Klasik KS'nun tedavisinde immunitesi iyi olan olgularda yakın izlem, tek

lezyonu olanlarda sınırlı eksizyon, daha ileri lokal ve el ayak ve mukoza tutulumunda radyoterapi ve tedavinin başarısız olduğu ve iç organ tutulumuyla karakterize yaygın hastalığı olan olgularda ise kemoterapötiklerin uygulanmasına kadar giden geniş bir tedavi yelpazesi mevcuttur [9,10]. Sağ kalımın yüksek olduğu klasik tipte ortalama 3 yıllık progresyonsuz sağ kalım % 75 iken 50 yaşın üstündeki olgular için % 55 olarak bildirilmiş ve organ transplantasyonu, uzun süreli kortikosteroid kullanımı gibi immunitenin baskılandığı durumlar ise yayılım için en önemli kriter olarak kabul edilmiştir. Bu prognostik özelliğe sahip olgularda etkili kemoterapötik ajanların kullanımı ve bölgesel yayılımı olan olgularda ağrılı ve kanamalı lezyonlarda palyatif amaçlı radyoterapi uygulanması önerilmektedir [11].

Radyoterapinin doz ve fraksiyonizasyona göre etkinliğini araştıran bir çok çalışma yapılmıştır [12-16]. Harrison ve ark. [12] tek fraksiyonda 8 Gy uygulamasını 4 fraksiyonda 16 Gy ile karşılaştırarak bir aylık izlemde % 70 genel yanıt oranları elde etmiş ve farklı fraksiyon şemalarından hiçbirisinin diğerine üstün olmadığını bildirmişlerdir. Klasik KS'lu olgularda tek fraksiyonda 8 Gy, 5 fraksiyonda 20 Gy, ve 10 fraksiyonda 30 Gy şemalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada ise tüm olgularda tam yanıt %54, kısmi yanıt %38 oranında saptanmış ve kollar arasında farklılık bulunmamıştır. Aynı çalışmada 19,5 ay ortalama progresyonsuz sağ kalım elde edilmiştir [10]. Wit ve ark ise 8 Gy fraksiyon dozunda uygulanan radyoterapi ile % 90 subjektif palyatif tedavi sağlandığını bildirmiş ancak tedavi toleransı ve lokal kontrolün iyileştirilmesi amacıyla fraksiyone tedavi şemalarını önermişlerdir [13]. Yıldız ve ark. ise klasik tipteki KS'lu 54 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında 8 Gy ve 6 Gy tek doz radyoterapi şemalarını karşılaştırarak 8 Gy'de daha etkili yanıtlar elde edildiğini bildirmektedirler [15]. Kutanöz yerleşimli lezyonlarda etkin ve uzun süreli palyatif tedavi elde etmek için 10 fraksiyonda 30 Gy dozlar önerilmekte ancak tek fraksiyonda 8 Gy dozda radyoterapi uygulamasının da hastaların hızlı mobilizasyonu ve benzer palyasyon oranları elde edilmesi yönünden etkili olduğu bildirilmektedir. Lezyonun yerleşim yeri ve buna bağlı olarak oluşabilecek yan etkiler nedeniyle konjunktiva, göz kapağı, genital bölgeler gibi radyasyona duyarlı olduğu bilinen dokularda yerleşen KS'nda önerilen dozlar 20 Gy, oral mukozada ise 15 Gy'dir [9]. Radyoterapi genellikle lezyonu birkaç santi-metrek normal doku sınırlıya çevreleyen alanlardan, yüzeysel x ışınları, elektron veya derin dokuların da ışınlanması gereken ödemli el veya ayak lezyonlarında foton enerjisiyle karşılıklı paralel alanlardan orta hat derinliğinde uygulanabilmektedir [17]. Geniş veya lokalize tedavi alanlarına göre tedavi etkinliğinin

araştırıldığı bir çalışmada lezyonların küçük bir emniyet sınırıyla tedavi edilmesinin diğer tedavi şekline göre benzer yanıt oranları ve pratik uygulamada kolaylık sağladığı gösterilmiştir [9]. Bizim olgu-muzda da özellikle ödemli el ve bacaklarda derin dokuların da tedavisini yapabilmek amacıyla ayakları bolus materyaliyle kaplayarak karşılıklı paralel ve lezyonu birkaç santimetrelilik normal doku sınırıyla içeren sahalardan orta hat derinliğinde fraksiyone dozlarda 30 Gy radyoterapi uygulandı ve diğer çalışma sonuçlarına benzer şekilde 6 aylık izlem sonucunda tam yanıt elde edilmiştir.

İç organ tutulumu bulguları saptanmayan cilt ciltaltı doku yerleşimli lezyonları bulunan olgumuzun eksternal radyoterapiyle tedavi sonrası 6. ayda yakınmaları tamamen gerilemiş olup bir yıllık izlem altındadır. Radyoterapi, akut yan etkilerinin tolerans sınırları içinde kalması ve semptomatik iyileşmeyi sağlaması nedeniyle özellikle lezyonların lokal tedavisinde küratif olmamakla birlikte uygun bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Murphy WG, Davies MJ, Eduardo A: Haemostatic response to surgery and trauma. *Br J Anaesth* 1993;70:205-13.
2. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG: Blood coagulation and fibrinolysis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, pp: 677-774, 2004.
3. Mann KG: Normal hemostasis. In: Kelley WN, ed. *Textbook of Internal Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp: 1240-5, 1997.
4. Kelly DA, Tuddenham EL: Hemostatic problems in liver disease. *Gut* 1986;27:339-49.
5. Remuzzi G: Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988;1:1205-8.
6. Nichols WK: Disseminated intravascular coagulation. *Semin Vasc Surg* 1988;1:190-6.
7. Greaves M, Preston FE: Approach to the bleeding patient. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Cloves AV, George JN, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp: 783-94, 2000.
8. Rodgers GM: Diagnostic approach to the bleeding disorders. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, pp: 1511-28, 2004.
9. Bradbury AW, Bachoo P, Milne AA, Duncan JL: Platelet count and the outcome of ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1995;21:484-91.
10. Aghajanian A, Grimes DA: Routine prothrombin time determination before elective gynecologic operations. *Obstet Gynecol* 1991;78:837-9.
11. Messmore HL, Goodwin J: Medical assessment of bleeding in the surgical patient. *Med Clin North Am* 1994;78:625-34.
12. Suchman AL, Griner PF: Diagnostic uses of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time. *Ann Intern Med* 1986;104: 810-6.
13. Weaver DW: Differential diagnosis and management of unexplained bleeding. *Surg Clin North Am* 1993;73:353-61.
14. Abildgaard CF: Diagnosis of von Willebrand's disease. In: Kaspar C, ed. *Recent Advances in Hemophilia Care*. New York, Alan R. Liss, pp: 263, 1990.
15. Rapaport S: Preoperative hemostatic evaluation: which tests if any? *Blood* 1983;61:229-31.
16. Fellin F, Murphy S: Hematologic problems in the preoperative patient. *Med Clin North Am* 1987;71:477-87.
17. Kitchens CS: Surgery in hemophilias and related disorders. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:34-7.
18. Blomback M, Johannson G, Johnson H, Swedenborg J, Wabo E: Surgery in patients with von Willebrand's disease. *Br J Surg* 1989;76:398-400.
19. Manucci PM: Desmopressin, a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988;72:1449-55.
20. Messmer KF: Acceptable hematocrit level in surgical patients. *World J Surg* 1987;11:41-6.
21. Gold MS, Dietz PA, Heneghan SJ, MacMillan RW, Moglia RM, Rudnicki M: Emergency surgery in hematologic patients. *World J Surg* 1996;20:1133-40.
22. Bick RL, Pegram M: Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost* 1994;29:109-32.
23. Serafani AN, Spoliansky G, Sfakiawakis GN, Montaluo B, Jensen WN: Diagnostic studies in patients with sickle cell anemia and acute abdominal pain. *Arch Intern Med* 1987;147:1061-2.
24. Büyükaşık Y, Koşar A, Demiroğlu H, Altınok G, Özcebe Öİ, Dündar S: Acalculous acute cholecystitis in leukemia. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:146-8.
25. Kim KU, Kim JK, Won JH, Hong DS, Park HS: Acute appendicitis in patients with acute leukemia. *Korean J Intern Med*. 1993;8:40-5.
26. D'Souza S, Lindberg M: Typhlitis as a presenting manifestation of acute myelogenous leukaemia. *South Med J* 2000;93:218-20.
27. Hohenberger P, Buchheidt D: Surgical interventions in patients with hematologic malignancies. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 2005;55:83-91.
28. Sadoff J, Hwang S, Rosenfeld D, Ettinger L, Spigland N: Surgical pancreatic complications induced by L-asparaginase. *J Pediatr Surg* 1997;32:860-3.
29. Rescorla FJ, Grosfeld JL: Cholecystitis and cholelithiasis in children. *Semin Pediatr Surg* 1992;1:98-106.
30. Schubert TT: Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology* 1986;90:2013-21.
31. Anderson PE: Neutropenic enterocolitis treated by primary resection with anastomosis in a leukaemic patient receiving chemotherapy. *Aust N Z J Surg* 1993;63:74-6.
32. Larsen TK, Qvist N, Bak M: Delayed neutropenic enterocolitis in a 12-year-old girl treated with total colectomy and J-pouch reservoir. *J Pediatr Surg* 2001;36:1066-7.
33. Quigley MM, Bethel K, Nowacki M, Millard F, Sharpe R: Neutropenic enterocolitis: a rare presenting complication of acute leukemia. *Am J Hematol* 2001;66:213-9.
34. Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmayer EA, Buzby G: Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998;133:979-82.
35. Maschmeyer G, Bertschat FL, Moesta KT: Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the Intensive Care Unit in an emergency during a two-year period. *Eur J Cancer* 2003;39:783-92.
36. Cohen JS, Paz IB, O'Donnell MR, Ellenhorn JD: Treatment of perianal infection following bone marrow transplantation. *Dis Colon Rectum* 1996;39:981-5.
37. Büyükaşık Y, Özcebe Öİ, Sayınalp N, Haznedaroğlu İC, Altundağ ÖÖ, Özdemir O, Dündar S: Perianal infections in patients with leukemia: importance of the course of neutrophil count. *Dis Colon Rectum* 1998;41:81-5.