

## PULMONER KAPOSİ SARKOMU

Cüneyt TETİKKURT\*

AIDS epidemisinin ilk yıllarında en önemli özellik olguların Kaposi sarkomuna (KS) olan belirgin eğilimleriydi. Bu nadir tümör AIDS hastalarında normale göre 20.000 kat daha sıklıkla (3). Özellikle renal transplantasyonlu hastalar başta olmak üzere diğer immunosupresif olgularda da yüksek oranda görülmesine rağmen KS hiçbirisinde AIDS'teki kadar sık değildir. Etiyolojisi ise henüz açıklığa kavuşmamıştır. Örneğin, KS'unun değişik klinik formlarının aynı hastalığın bir belirtisi olup olmadığı bilinmemektedir. KS' unun gerçek bir klonal malinite mi yoksa aşırı sitokin ve büyüme faktörlerine bağlı hiperproliferatif bir patoloji mi olduğu tartışılmaktadır.

KS sıklıkla akciğeri tutar. KS'u ile ilgili çalışmaların birçoğu gözlemsel nitelikte olup küçük hasta gruplarında bulguları tarif etmekten öteye gidememiştir. Böylece tanı ve tedavi açısından farklı görüşler ortaya çıkmıştır. Derlememiz literatür bilgilerinin ışığında pulmoner KS'unun tanı ve tedavisindeki yeni görüşleri değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

*Epidemiyoloji, Etioloji ve Patogenez*

İlk tanı bulgusu olarak KS ile ortaya çıkan AIDS hastalarının insidansı epideminin ilk yıllarına göre belirgin derecede azalmıştır. Buna karşılık HIV ile infekte bireylerde KS hala en sık neoplazma olma özelliğini korumaktadır. KS olguları en sık %10-15 ile homoseksüellerde ortaya çıkarken İV ilaç kullananların %3'ünde ve hemofili hastalarının sadece % 1' inde görülmektedir (5,21). Bunun nedeni henüz açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen bilinen bir gerçek KS'unun immuni-

tenin zayıfladığında çok daha sık görüldüğüdür. Afessa ve arkadaşları HIV enfeksiyonlu hastalarda KS'unun en sık akciğerleri tuttuğunu bildirmişlerdir (1).

HIV enfeksiyonu ile KS ilişkisi tam anlaşılammıştır. KS lezyonlarında HIV virüsüne rastlanmamıştır. Çalışmalar KS'unun gerçek bir malinite olmayıp büyüme faktörlerinin regülasyon ve yapımının bozulması sonucunda vasküler endotelin malin olmayan proliferatif bir lezyonu şeklinde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ayrıca HIV enfeksiyonunun KS gelişimine yol açan anjiogenik lenfokinlerin aşırı yapımını uyardığı ve CD4 sayısını azaltarak KS oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (16).

HIV ile infekte hastalar arasında KS dağılımına ait epidemiyolojik veriler cinsel yol ile geçen ikinci bir faktörün AIDS'e bağlı KS gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Moore ve arkadaşları KS lezyonlarının % 90'ından fazlasında human herpesvirus 8 olarak da bilinen KS herpes virüsü (KSVH) saptamışlardır. KSHV ayrıca Castleman hastalığı, HIV'e bağlı lenfomalar, transplant hastalarının deri lezyonları ile HIV ile infekte olmayan erişkinlerde de gösterilmiştir. Bu virüsün KS gelişiminde herhangi bir rol oynamadan immün yetmezlikli hastalar ve KS lezyonlarında sadece iyi bir replikasyon göstermesi de olasıdır. Yine de KS'u patogeneğinde en önemli faktörün KSVH olabileceği giderek ağırlık kazanmaktadır (13).

KS muhtemelen lenfatik endotelden kaynak almaktadır. KS' unun monoklonal proliferasyona bağlı olarak gelişen gerçek bir tümör

olmadığı ve anjiogenik aktiviteye sahip onkogen ürünlerinin aşırı aktivitesi ile ortaya çıkan poliklonal kaynaklı bir lezyon olduğu düşünülmektedir. Fare deneyleri HIV tat geninin anjiogenik faktörlerin yapımını indüklediği ve bu hücrel ürünlerin (fibroblast growth faktör, interlökin 1β mRNA gibi) pozitif feedback ile tümörde büyümeye yol açtığı sanılmaktadır (16). Bu olay KS'unun komşuluk veya metastaz yoluyla yayılmasından ziyade neden aynı anda multipl farklı primer bölgelerde geliştiğini açıklayabilir.

Akciğer lenfatikler ve kan damarları yönünden çok zengin bir organdır. Bu ve akciğer lenfositlerindeki natural killer-cell aktivitesinin yokluğu (tümör lizisinde önemli) ile akciğer immün sistemindeki lokal değişiklikler gibi faktörler KS'unun akciğere olan eğilimini ortaya koymaktadır. Pulmoner KS, primer ve genellikle multisentrik yerleşimli ya da daha sık sistem tutulumunun bir parçası olarak gelişir. KS bilinen immün yetmezliği olmayan hastalar yanında iatrojenik immün yetmezlikli vakalarda da ortaya çıkabilmektedir (16).

#### *Klinik bulgular*

KS olgularının 1/3'ünde akciğer tutulumu gözlenirken otopsi çalışmalarında bu oran % 50 olarak bildirilmektedir. KS hastalarında yaşam sırasında akciğer tutulum insidansı ise 3.4 ile %35 arasında değişmektedir. Gerçek akciğer tutulum insidansı hastalığın süre ve progresyonu ile ilgilidir. Bununla beraber, akciğer tutulumu tamamen asemptomatik olabileceği için kolaylıkla atlanabilir. Pulmoner hastalık çoğunlukla deri tutulumunu takiben ortaya çıkar. Pulmoner KS geliştiğinde hastalarda genellikle immunosupresyon vardır ve hastaların %35 ile %79'u daha önceden en az bir fırsatçı infeksiyon geçirmiştir. İntratorasik tutulum parenkimal hastalık, endobronşiyal lezyonlar, plevral hastalık ve adenopati şeklinde ortaya çıkabilir (16,21).

Bazı olguların asemptomatik olmasına karşın hastaların çoğunda semptomlar mevcuttur. Akciğer tutulumunun semptomları fırsatçı infeksiyon ve tüberkülozu taklit eder. Dispne ve öksürük en sık görülen semptomlardır. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve hemoptizi bulunabilir. Masif hemoptizi nadirdir. Wheezing, ses kısıklığı ve stridor görülebilir (7,15).

Fizik muayene akciğer bulguları açısından oldukça fakirdir. Nadiren raller ve endobronşiyal KS'una bağlı wheeze duyulabilir. KS lezyonları ise ağız veya anus çevresinde yer alır. Lenfadenopati bulunabilir. Yaygın parenkimal hastalığa sıklıkla plevral efüzyon eşlik eder ve hastaların yaklaşık % 30'unda görülür. Plevral efüzyon ya direkt tutulumla ya da hiler lenf düğümlerinin yaptığı lenfatik obstrüksiyona bağlıdır. Efüzyonların % 80' i bilateral olup çoğunlukla hemorajiktir. Genellikle mononükleer hücre hakimiyeti vardır. Sitoloji ve plevra biopsisi tanı açısından yarırsızdır (11,14).

#### *Radyoloji*

Akciğer grafisi pulmoner tutulumla rağmen normal olabilir. Lokalize hastalık fokal opasiteler, kitle veya kaviter lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunda interstisyel veya nodüler infiltrasyonlar mevcuttur. Mediastinal ve hiler adenopati % 26-63 sıklıktadır (17,18). Deri KS olan vakalarda parenkimal nodüler ve retiküler opasiteler pulmoner KS için %100 pozitif prediktif değer taşır. Mediastinal ve hiler lenfadenopatinin prediktif değeri % 92 iken plevral efüzyonun ki %98 dur (6). Radyolojik açıdan en önemli ayırıcı tanı Pneumocystis carinii (PC) pnömonisi iledir. KS pulmoner tutulumu PC pnömonisine göre çok daha yavaş seyirlidir. Pulmoner KS'undaki radyolojik değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bilgisayarlı tomografi bulguları direkt grafiden farklı değildir. Genellikle bilateral perihiler infiltrasyon, nodül, kitle, bronkovaskü-

**Tablo 1.** Pulmoner Kaposi sarkomunda radyolojik değişiklikler (16)

	Miller ve ark.	Mitekell ve ark.	Pozniak ve ark.	Diğer
Hasta sayısı	20	19	47	5-50
Normal (%)	35	25	7	5-20
Bilateral interstisyel infiltrasyon (%)	45	48	53	-
Lobar konsolidasyon (%)	5	11	21	-
Plevral efüzyon (%)	20	11	15	7-50
Hiler genişleme (%)	15	5	4	8-46

ler kalınlaşma, plevral efüzyonlar ve hiler genişlemeler şeklinde nonspesifik görünüm-lerdir. Aynı şekilde manyetik rezonans bul-guları da tanı için spesifik değildir. Galyum pulmoner KS tarafından tutulmadığı için KS'unun infeksiyonlardan ayrılmasında yararlı olabilir. Solunum fonksiyon testleri ise genellikle restriktif tipte bozukluk gösterir. Yaygın üst havayolu tutulumu obstruktif pa-terne yol açabilir (16,21).

#### Tanı

Histolojik olarak pulmoner KS tanısı koy-mak oldukça zordur. Karakteristik patolojik bulguların saptanabilmesi için büyük doku parçaları gerekir. KS' unun yamalı dağılımı ve ayrıca lezyondaki erken histolojik deği-şikliklerin yorumlanmasındaki zorluklar ne-deniyile bazı çalışmalarda bronşial, trans-bronşial ve hatta açık-akciğer biopsisinde ta-nı oranları düşük bulunmuştur. Transbronşial biopsi ile tanı oranı ancak % 10 civarında-dır (4,6,10). Lavaj sitolojisi ise genellikle nor-mal olmakla beraber lenfositöz görülebilir. Hemorajik BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvı-sı ise KS düşündürür fakat pnömonilerde de görülebilir. Lavaj sitolojisi tamamen normal olabileceği gibi pulmoner KS bulunsun veya bulunmasın lenfositöz sık bir bulgudur (19).

Endobronşial KS lezyonları görüldüğünde pulmoner KS tanısı konabilir. Bunlar genel-likle menekşe veya parlak kırmızı renkli düz ya da hafifçe kabarık lezyonlardır. Sıklıkla alt havayollarının dallanma noktalarında ve-ya kenarlarında yer alırlar. Bir çalışmada en-

dobronşial hastalık yayılımının radyolojik parenkimal hastalık ile korelasyon gösterdiği bildirilmekle beraber yaygın parenkimal KS olan bazı olgularda endobronşial herhangi bir lezyon saptanamamıştır (8).

Endobronşial KS yokluğunda infeksiyonu-nun tanı dışı bırakılması ve uyumlu bir rad-yolojik görünüm ile ampirik KS tanısı kona-bilir. Negatif galyum sintigrafisi de tanıyı destekler. KS' una bağlı plevral efüzyonların tanısı da oldukça zordur. Sitoloji ve plevra biopsisi genellikle tanı koydurucu değildir. Efüzyonlar ekstüda olup seröz veya serosan-jinözdür (14).

#### Tedavi ve prognoz

Pulmoner KS genellikle progresif semptom-lara yol açar ve kemoterapiye ihtiyaç göste-rir. Bütün olgularda tedavi paliyatiftir. Objektif ve subjektif düzelme korelasyon göstermediği için tedaviye cevabı değerlendirmek zordur. Kaposi sarkomu etoposid, vinka al-kaloidleri, bleomisin ve antrasiklinlere ce-vap verir. Tulpule ve arkadaşları lipozomal daunorubisin ile pulmoner Kaposi sarkomlu hastaların % 75'inden fazlasında pulmoner semptomların tam veya parsiyel rezolüsyonu-nu bildirmişlerdir. Vakaların % 22'sinde tam veya parsiyel DLCO ( difüzyon kapasite-si) düzelmesi gözlenirken olguların %30'unda radyolojik anormalliklerin tam veya parsiyel rezolüsyonu saptanmıştır (20).

Zidovudin ile birlikte veya tek başına siste-mik interferon alfa tedavisi ve diğer antiivi-

ral ilaçlar da anti -HIV etkilerinin yanında KS'una da karşı etkilidirler. Bu ilaçlar CD4 sayısı 150 hücre/µl altında olan hastalarda yararlı değildir ve akciğer tutulumu olan hastaların çoğunda ciddi immunsupresyon bulunduğundan kullanımları sınırlıdır (16).

Bazı tümör modellerinde heparin ve steroidler anjiogenezi inhibe ettiklerinden KS tedavisinde antianjiogenik tedavi de ilgi çeken bir araştırma alanıdır. Fakat bu tip tedavi henüz deneysel safhadadır. Paklitaksel, tekogalan, trombosit faktör 4 ve HCG (human chorionic gonadotropin) de halen deneme sürecinde olan ilaçlardır (16,21).

Mastroianni ve arkadaşları kemoterapi ve human granülosit koloni-stimulan faktör ile pulmoner KS olgularının % 58'inde cevap alırlarken komplet cevap oranını % 18 olarak bildirmişlerdir (10). Iurlaro ise beta interferon ile kemoterapi kombinasyonunun in vivo ve in vitro olarak HIV-1 Tat'a bağlı anjiogenezi inhibe ettiğini göstermiştir (9). Somatostatin ise farelerde güçlü bir anjiogenezi etki göstermemektedir. İn vitro olarak endotel hücre gelişimi ve invazyonu ile monosit migrasyonunu durdurmaktadır (2). Kemoterapiyi tolere edemiyen debilitan hastalarda radyoterapi semptomatik düzelme sağlamıştır. Radyoterapi toksisitesi oldukça az olup bazı vakalarda tedavi cevabı geçici iken hastaların % 50'sinden fazlasında ise aylar süren cevap alınmıştır (12).

Pulmoner KS'unda prognoz oldukça kötü olup ortalama sürvi 2-10 ay arasında değişmektedir. Bazı olgularda ise birkaç senelik yaşam süresi bildirilmiştir. Kötü prognoz göstergesi olan faktörler plevral efüzyon, ciddi dispne, CD4<100, deri KS yokluğu, önceden geçirilmiş fırsatçı infeksiyonlar, düşük beyaz hücre sayısı ve hemoglobin ile tedaviye radyolojik cevabın yokluğudur (16,21).

## Sonuç

KS halen bilinmezliğini sürdürmektedir. Akciğer tutulumu ise diagnostik ve terapötik açıdan tartışmaya açık bir özellik göstermektedir. Histolojik doku tanısı olmadan da bronkoskopi ve BAL tanı için yeterli olabilir. Transbronşiyal biopsi normal bronkoskopik görünümü olan vakalarda uygulanabilir. Tanı konamayan olgularda açık-akciğer biopsisi denenebilir. Tanı konduktan sonra pulmoner KS yavaş bir seyir gösterir. Hastalığın herhangi bir döneminde KS'una bağlı radyolojik progresyon ile fırsatçı infeksiyonun ayrımı için çok dikkatli bir değerlendirme gerekir. Bu durumda galyum sintigrafisi yararlı olabilir.

Günümüzde semptomatik tedavi tek yol olarak gözükmektedir. Buna karşılık, radyoterapi ve yeni ilaçların tedavide uygulanması her zaman değerlendirmeye açık tutulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Afessa B, Green W, Chiao J, Fredrick W: Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest* 113:1225 (1998).
2. Albini A, Florio T, Guinciuglio D ve ark.: Somatostatin controls Kaposi' s sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *FASEB J* 13:647 (1999).
3. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, ve ark.: Kaposi' s sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 335:123 (1990).
4. Blumenfeld W, Egbert BM, Saghiel WR: Differential diagnosis of Kaposi' s sarcoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 109:123 (1985).
5. Cadranel JL, Kammoun S, Chevret S ve ark.: Results of chemotherapy in 30 AIDS patients with symptomatic pulmonary Kaposi' s sarcoma. *Thorax* 49:958 (1994).
6. Davids SD, Henschke CL, Chamides BK, Wescott JL: Intrathoracic Kaposi' s sarcoma in AIDS patients: radiographic- pathologic correlation. *Radiology* 163: 495 (1987).
7. Fouret P, Toubul J, Mayaud C ve ark: Pulmonary Kaposi' s sarcoma in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Thorax* 42:262 (1987).
8. Gruden JF, Huang L, Webb WR ve ark: AIDS related Kaposi' s sarcoma of the lung: radiographic findings and staging system with bronchoscopic correlation. *Radiology* 195:545 (1995).
9. Iurlaro M, Benelli R, Masiello L ve ark: Beta Interferon inhibits HIV-1 Tat induced angiogenesis: synergism with 13-cis retinoic acid. *Eur J Cancer* 34:570 (1998).

10. Mastroianni A, Coronado O, Cancellieri C ve ark: Pulmonary Kaposi' s sarcoma in AIDS patients treated with combined chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Chemother* 10:405 (1998).
11. Meduri G, Stover D, Lee M ve ark.: Pulmonary Kaposi' s sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical, radiographic and pathologic manifestations. *Am J Med* 81:11 (1986).
12. Meyer JL: Whole lung irradiation for Kaposi' s sarcoma. *Am J Clin Oncol* 16:372 (1973).
13. Moore PS, Chang Y: Detection of herpes virus-like DNA sequences in Kaposi' s sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 332:1181 (1995).
14. O'Brien RF, Cohn DL: Serosanguineous pleural effusions in AIDS-associated Kaposi' s sarcoma. *Chest* 96:440 (1989).
15. Ognibene FP, Shelhamer JH: Kaposi' s sarcoma. *Clinical Chest Medicine* 9:459 (1988).
16. Pozniak AL: Pulmonary Kaposi' s sarcoma, "AIDS and the Lung, editör Semple S ve Miller R, Blackwell London (1997), s.111.
17. Pozniak AL, Latif AS, Macleod D ve ark.: Pulmonary Kaposi' s sarcoma. *Thorax* 7:730 (1992).
18. Sivitt CJ, Schwarz AM, Rockoff SD: Kaposi' s sarcoma of the lung in AIDS: radiologic-pathologic analysis. *American Journal of Radiology* 148:24 (1987).
19. Toubul JL, Mayaud CM, Fouret P, Akoun GM: Pulmonary lesions of Kaposi' s sarcoma, intra-alveolar hemorrhage and pleural effusion. *Annals of Internal Medicine* 103:808 (1985).
20. Tulpule A, Yung RC, Wernz J ve ark: Phase II trial of liposomal daunorubicin in the treatment of AIDS- related Kaposi' s sarcoma. *J Clin Oncol* 16:3369 (1998).
21. White AD: Pulmonary complications of HIV-associated malignancies. *Clin Chest Med* 17:755 (1996)