

Mięsak Kaposiego

Beata Jagielska, Wojciech Rolski, Andrzej Kawecki, Elżbieta Bąkowska¹

Mięsak Kaposiego należy do rzadkich nowotworów, który często towarzyszy AIDS i zawsze wiąże się z poważnym rokowaniem. W pracy przedstawiono epidemiologię, patomorfologię, zasady rozpoznawania, przebieg kliniczny, klasyfikację, zasady leczenia i nowe kierunki badań mięsaka Kaposiego (MK) w postaci klasycznej, endemicznej, jak i związanej z zakażeniem wirusem HIV. Pochodzenie komórek MK jest niejasne. Przebieg kliniczny MK zależy od postaci nowotworu. W klasycznym MK zmiany najczęściej obejmują kończyny dolne. Nasilenie AIDS-MK jest ściśle związane z liczbą limfocytów T-helper CD4. Stopień zaawansowania postaci klasycznej MK określa się w oparciu o klasyfikacje Kriegela i Mitsuyasu, natomiast w AIDS-MK wykorzystuje się klasyfikację AIDS Clinical Trial Group. Wybór metody postępowania zależy od stopnia zaawansowania, wieku oraz wydolności układu immunologicznego. W przypadku zmian bezobjawowych należy rozważyć obserwację. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru w przypadku mnogich zmian skórnych, zajęcia narządów wewnętrznych lub nasilonych objawów choroby. Największą aktywność w MK wykazują antracykliny, alkaloidy vinca, wepezid, bleomycyna i paklitaksel. Schematy oparte na liposomalnych pochodnych antracyklin są leczeniem z wyboru AIDS-MK. Wyniki badań sugerują, że skuteczne mogą być również: interferon, inhibitory angiogenezy, tamoksifen i transretinoidy. W przypadku ograniczonych zmian skórnych wskazane jest leczenie miejscowe, obejmujące krioteraپیę, doguzowe iniekcje winblastyny, miejscowe stosowanie retinoidów i radioterapię. W artykule przedstawiono zasady napromieniania różnych lokalizacji, zarówno w przypadku MK, jak i AIDS-MK.

Kaposi's sarcoma

The article is a review of the present knowledge concerning the epidemiology, pathology, clinical features, staging systems, methods of treatment and new directions of investigations for Kaposi's sarcoma, both non - AIDS related (classic and endemic types) (KS) and associated to HIV virus infection (AIDS-KS). Kaposi's sarcoma represents a rare disease often associated with AIDS. The origin of KS cells remains unclear. The clinical course of KS depends on the form of disease. In classic types the most typical localization of the numerous lesions is on the lower extremities. Intensification of AIDS-KS symptoms strongly correlate with the number of CD4 helper lymphocytes. The main clinical staging classifications are the Kriegel and the Mitsuyasu systems for classic KS and the AIDS Clinical Trial Group staging system for AIDS-KS.

The approach to KS depends on stage, age and immunological and bone marrow efficiency.

In asymptomatic cases the "watch and wait" policy is admissible. Chemotherapy is a treatment of choice in case of multiple cutaneous lesions, internal organ involvement or intensive complaints. Anthracyclines, vinca alkaloids, etoposide and bleomycin and paclitaxel are the most active drugs in the therapy of KS. Systemic treatment based on liposomal forms of antracyclines is the method of choice in AIDS-MK. Current clinical data suggests that interferone, angiogenesis inhibitors, tamoxifen and transretinoids may be effective. In limited dermal lesions local treatment is indicated. Local modalities comprise cryotherapy, retinoids, intratumoral injections of vinblastine and radiotherapy. We present radiotherapy guidelines both for KS and for AIDS-KS.

Słowa kluczowe: Mięsak Kaposiego, chemioterapia, radioterapia

Key words: Kaposi's sarcoma, chemotherapy, radiotherapy

Wstęp

Mięsak Kaposiego (MK) jest nowotworem rzadko występującym w Polsce. W ciągu ostatniego ćwierćwiecza wiedza o epidemiologii MK znacznie rozszerzyła się, zarówno pod względem rozpowszechnienia geograficznego jak i cech populacyjnych. Wiąże się to głównie z poznaniem zależności pomiędzy występowaniem mięsaka Kaposiego a zakażeniem wirusem HIV. Wykrycie tego faktu wyka-

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

¹ Wojewódzki Szpital Zakaźny
w Warszawie

zało, że naturalny przebieg kliniczny MK u chorych zakażonych wirusem HIV (AIDS-MK) różni się w istotny sposób od obserwowanego w klasycznej, spontanicznej postaci tego nowotworu.

W 1872 roku węgierski dermatolog Moritz Kaposi po raz pierwszy opisał zmiany naczyniowe i guzki w obrębie kończyn dolnych, występujące zwykle u starszych mężczyzn w regionie śródziemnomorskim lub u Żydów zamieszkujących Europę Południowo-Wschodnią. Zmiany te rzadko dotyczyły błon śluzowych i narządów wewnętrznych. Taką postać choroby określono jako „klasyczną” [1]. W Europie Północnej częstość występowania tej postaci ocenia się na 0,01-0,06 na 100 000 mieszkańców. Postać ta charakteryzuje się powstawaniem guzków w obrębie skóry i na ogół powolnym przebiegiem. Postać klasyczna obserwowana jest zdecydowanie częściej u mężczyzn niż u kobiet, a różnice w zachorowalności kształtują się w stosunku 10-15:1. Drugą „endemiczną” postać MK opisano w latach pięćdziesiątych XX wieku. Występuje ona w Afryce Równikowej i dotyczy głównie mężczyzn rasy czarnej, w tym niekiedy chłopców przed okresem dojrzewania. Szczyt zachorowalności występuje między 25 a 40 rokiem życia [2]. Częściej niż w postaci klasycznej dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych, zaś naturalny przebieg kliniczny jest zwykle bardziej dynamiczny w porównaniu z postacią klasyczną [2]. Trzecia postać została wyróżniona u osób po przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym, związanym z przeszczepianiem narządów.

Pierwszy przypadek MK u chorego po transplantacji nerki opisano w 1969 roku. Nowotwór taki występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, a różnica w zachorowalności jest mniejsza niż w innych postaciach i wynosi 2-3:1. Obecnie przyjmuje się, że częstość występowania MK u osób poddanych leczeniu immunosupresyjnemu jest 150-200 razy większa niż w populacji zdrowej [2]. Średni czas od rozpoczęcia leczenia immunosupresyjnego do ujawnienia się MK wynosi 16-22 miesiące [3, 4]. Ostatnia postać MK została opisana na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych ubiegłego wieku, kiedy to zaobserwowano zwiększoną częstość zachorowań na mięsaka Kaposiego w Kalifornii i Nowym Jorku.

W 1981 roku MK został uznany za główny (razem z zakażeniem *Pneumocystis carinii*) zespół chorobowy towarzyszący zespołowi nabytego braku odporności (AIDS), wywołwanym zakażeniem wirusem HIV [1, 5]. Według obecnej wiedzy MK jest najczęstszym nowotworem złośliwym u osób zakażonych wirusem HIV i występuje u 10-30% mężczyzn oraz 1% kobiet spośród tej populacji (AIDS – MK). W tej postaci MK stanowi przyczynę zgonu u 18% chorych [2, 6, 7]. W Polsce, w latach 1996-99, spośród 887 zgłoszonych zachorowań na AIDS, objawy MK stwierdzono u 11 osób, a u kolejnych 8 osób wystąpieniu nowotworu towarzyszyło zakażenie oportunistyczne.

Patomorfologia i etiopatogeneza

Podstawą rozpoznania MK jest badanie histopatologiczne materiału ze zmian w skórze lub w przewodzie pokarmowym. Biopsja zmian płucnych jest przeciwwskazana ze względu na ryzyko krwotoku. Wyjątkiem mogą być chorzy gorączkujący z nieznanymi przyczynami. W początkowej fazie zmian badaniem patomorfologicznym stwierdza się nieswoistą ziarninę, nacieki z limfocytów i histiocytów, często zawierających hemosyderynę, oraz drobne krwinkotoki. W późniejszym okresie dochodzi do rozrostu komórek wrzecionowatych i fibroblastów z licznymi figurami podziału oraz obfitych krwinkotoków i tworzenia się złogów hemosyderyny. W ostatniej fazie powstaje ogniskowa martwica i następuje włóknienie. Opisane fazy mogą występować nie tylko w różnych etapach choroby, ale także w obrębie pojedynczej zmiany. W zajęciu węzłów chłonnych dochodzi do rozplemu komórek wrzecionowatych i we wczesnej fazie choroby rozpoznanie może być trudne.

Pochodzenie komórek MK jest niejasne. Prawdopodobnie są to komórki mezenchymalne śródbłonna naczyń limfatycznych i krwionośnych, dendrocyty i prekursorzy komórek mięśni gładkich naczyń [5]. W 1994 roku Moore i Chang stwierdzili w komórkach MK obecność nieznanego dotychczas wirusa typu *herpes* HHV-8. Występowanie DNA wirusa potwierdzono w materiale biopsyjnym w postaci klasycznej, endemicznej oraz u chorych na MK w stanie immunosupresji niezależnie od zakażenia HIV [8-10]. Wirus HHV-8 jest prawdopodobnie odpowiedzialny za transformację prawidłowego nabłonka naczyń i rozrost nowotworowy, chociaż jego wpływ na proces onkogenezy nie został jeszcze całkowicie poznany. W etiopatogenezie MK podkreśla się rolę cytokin zapalnych i czynników angiogenetycznych, takich jak IL-6, IL-1 beta, B-FGF (*basic fibroblast growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) i GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*). Prawdopodobnie obecność proteiny TAT (*Transactivator protein*) w ludzkim wirusie typu *herpes* HHV-1 pobudza proliferację komórek MK i jest dla nich czynnikiem wzrostu. Proteina TAT jest pozakomórkową molekułą o wielu biologicznych efektach. TAT stymuluje chemotaksję różnych komórek, a także posiada właściwości onkogenne i angiogenne. Uważa się, że indukuje migrację komórek endothelium i warunkuje inwazję komórek MK [1, 11-13].

Obecność wirusa HIV, chociaż nie jest konieczna do rozwoju MK, stymuluje wzrost nowotworu poprzez uszkodzenie układu odpornościowego (zakażenie limfocytów CD4).

Badania seroepidemiologiczne, prowadzone głównie w Afryce, sugerowały, że istotną rolę w powstaniu MK może również odgrywać zakażenie wirusami cytomegalii (CMV), Epstein-Barr czy też wirusowe zapalenie wątroby typu B [9,14].

Czynniki środowiskowe, takie jak wdychanie oparów azotynu amylu lub butylu, oraz predyspozycje genetyczne (obecność fenotypu HLA-DR5 lub HLA-DR2)

mogą sprzyjać rozwojowi MK. Obserwacje te nie zostały jednak w pełni potwierdzone badaniami klinicznymi.

Przebieg kliniczny

Przebieg kliniczny MK zależy od postaci nowotworu. W klasycznym MK zmiany najczęściej obejmują kończyny dolne (ok. 75% przypadków), w których rozwija się zastój żylny i obrzęk. W obrębie kończyn górnych MK rozwija się głównie na dłoniach. Zmiany mają charakter płaskich, pojedynczych lub mnogich, niebolesnych nacieków różnej wielkości. Zajęcie narządów wewnętrznych, w tym głównie przewodu pokarmowego, występuje w późnej fazie choroby i przebiega najczęściej bezobjawowo. U około 30% chorych na postać klasyczną MK występują jednocześnie nowotwory układu chłonnego. Naturalny przebieg klasycznego MK jest powolny, a średni czas przeżycia wynosi 10-15 lat.

Postać endemiczna MK może przebiegać w trzech postaciach klinicznych: postaciach kliniczne endemicznego MK; o powolnym przebiegu (*indolent form*), miejscowo złośliwym przebiegu (*aggressive form*) i postaci występująca głównie u dzieci przed okresem dojrzewania. Częstość występowania poszczególnych postaci wynosi odpowiednio 20-25%, 55% i 20% [15].

Ograniczone zmiany guzkowe występują u około 60% chorych. W miejscowo złośliwych przypadkach obserwuje się egzofityczne guzki o dużej dynamice wzrostu lub zmiany naciekające kości [2]. Średnia długość przeżycia chorych na MK w tych dwóch formach postaci endemicznej wynosi 6-8 lat. W przypadkach endemicznego MK u dzieci, naturalny przebieg kliniczny jest przeważnie znacznie bardziej agresywny. Dominuje uogólnione powiększenie węzłów chłonnych i zmiany trzewne. Jedynie w wypadku ograniczonych zmian guzkowych przebieg choroby jest łagodny. W pozostałych następuje powolna, ale ciągła progresja. Rokowanie jest złe, do zgonu dochodzi w ciągu 2-3 lat od rozpoznania choroby. Należy podkreślić, że w tym samym regionie co endemiczny MK występuje również postać towarzysząca zakażeniu HIV (African AIDS-related KS).

Poprzeszczepowe zachorowania na MK najlepiej poznano u biorców nerek. W takich przypadkach pojawiają się pojedyncze lub mnogie zmiany skórne, którym często towarzyszy zajęcie narządów wewnętrznych. Przebieg może być zarówno powolny jak i dynamiczny. W niektórych przypadkach, po zaprzestaniu leczenia immunosupresyjnego zmiany nowotworowe mogą ulec samoistnej regresji [3].

AIDS-MK od początku charakteryzuje się licznymi, wielogniskowymi zmianami, a ich nasilenie i liczba ściśle wiążą się z liczbą limfocytów T – *helper* CD 4, która u większości chorych nie przekracza 100 komórek/mm³ (w warunkach prawidłowych ich ilość powinna przekraczać 1000 komórek/mm³), a tylko u 15% wynosi powyżej 500 komórek/mm³. Zmiany nowotworowe mogą obejmować skórę, błony śluzowe, węzły chłonne, jak też narządy wewnętrzne [16]. Lokalizacja zmian u chorych na AIDS-MK jest bardziej różnorodna niż w pozostałych posta-

ciach. W części przypadków zajęcie skóry i błon śluzowych nie sprawia większych dolegliwości. Zajęcie narządów wewnętrznych może wystąpić niezależnie od zmian skórnych i najczęściej dotyczy przewodu pokarmowego (do 50% chorych) i płuc. Rzadziej obserwuje się zajęcie nerek, nadnerczy, kości, śledziony (do 10%) i serca [5]. Wyjątkowo ogniska MK powstają w mózgu i szpiku. Zmiany w przewodzie pokarmowym przebiegają bezobjawowo, u pozostałych 50% chorych dolegliwości zależą od zajęcia jelita cienkiego, zwężenia odźwiernika i rzadziej krwawienia z owrzodzenia błony śluzowej. Typowe zmiany w przebiegu MK w obrębie przewodu pokarmowego to przekrwione i nieco wyniosłe guzki, często położone podśluzówkowo.

Zajęcie płuc w przebiegu AIDS-MK rokuje poważnie i w przypadkach nieleczonych prowadzi do zgonu w ciągu 3-4 miesięcy. Najczęstszą dolegliwością jest duszność bez towarzyszącej gorączki, rzadziej krwioplucie. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej dominują dyskretne zmiany śródmiąższowe. Czasem spotyka się wysięk w jamie opłucnej [15].

Określanie stopnia zaawansowania klinicznego

Diagnostyka

W wywiadzie należy uwzględnić następujące dane: wiek, dotychczasowe choroby, występowanie zakażeń oportunistycznych, przetaczanie krwi i produktów krwiopochodnych, objawy ogólne. W badaniu przedmiotowym należy określić położenie, charakter i wielkość zmian, zarówno na skórze, jak i na śluzówkach, stan węzłów chłonnych, wagę i temperaturę ciała. Badania dodatkowe powinny obejmować test obecności wirusa HIV. U osób zakażonych wirusem HIV niezbędne jest oznaczenie poziomu limfocytów CD4. Konieczne są badania radiologiczne klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej, a razie potrzeby badania endoskopowe.

W postaci klasycznej MK obowiązuje podział Kriega (Tab. I) oraz Mitsuyasu (Tab. II). W 1971 roku Taylor opracował zasady określania stopnia zaawansowania klinicznego, które jednak nie znalazły zastosowania u chorych na AIDS-MK. Obecnie w przypadkach AIDS-MK stosuje się klasyfikację ACTG (AIDS Clinical Trial Group). Obejmuje ona zarówno ocenę zaawansowania nowotworu, jak i stopnia wydolności układu immunologicznego (Tab. III) [2, 16-17].

Leczenie

Podjęcie leczenia chorych na MK należy mieć na uwadze nie tylko stopień zaawansowania nowotworu, ale również stan wydolności układu immunologicznego i szpiku (zwłaszcza u chorych ze współistniejącym zakażeniem HIV). Istotną rolę odgrywa również wiek chorego, który jest szczególnie ważny w klasycznej postaci MK.

W przypadku choroby przebiegającej bezobjawowo należy rozważyć ograniczenie się do obserwacji. Jeśli dolegliwości są nasilone w niewielkim stopniu, można rozwa-

Tab. I. Klasyfikacja klinicznego zaawansowania MK wg Kriegela (2)
Table I. Kriegel's clinical staging system for MK

Stopień zaawansowania	
I	Zmiany skórne o małej dynamice
II	Zmiany skórne miejscowo agresywne z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (lub bez zmian w węzłach)
III	Uogólnione zmiany skórne i śluzówkowe z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (lub bez zmian w węzłach)
IV	Zmiany trzewne
W każdym ze stopni wyróżnia się podtyp:	
A	Bez objawów ogólnych
B	Gorączka > 100°F (bez cech infekcji), trwająca powyżej 2 tygodni lub spadek masy ciała o więcej niż 10%

Tab. II. Klasyfikacja stopni zaawansowania według Mitsuyasu (17)
Table II. Mitsuyasu's clinical staging for MK

Stopień zaawansowania	
I	Zmiany ograniczone (mniej niż 10 lub obejmujące 1 okolicę anatomiczną)
II	Rozsiane zmiany skórne (powyżej 10 lub obejmujące więcej niż 1 okolicę anatomiczną)
III	Zmiany trzewne (przewód pokarmowy, oddechowy, węzły chłonne)
IV	Zmiany skórne i trzewne
W każdym ze stopni wyróżnia się podtyp	
A	Bez objawów ogólnych
B	Gorączka > 37,8°C (bez cech infekcji), trwająca powyżej 2 tygodni lub spadek masy ciała o więcej niż 10%

Tab. III. Klasyfikacja według ACTG dla AIDS-MK [6]
Table III. ACTG staging of AIDS-MK [16]

Rokowanie	Guz	Stan układu odpornościowego	Objawy ogólne
dobre	Zmiany ograniczone do skóry z (lub bez) zajęciem węzłów chłonnych z (lub bez) minimalnymi zmianami w jamie ustnej	CD4 > 200 mm ³	Bez zakażeń oportunistycznych, Stopień Karnofsky'ego > 70 Podtyp A (bez objawów ogólnych)
złe	Obrzęk lub owrzodzenie, towarzyszące guzowi, masywne zmiany w jamie ustnej, zmiany w przewodzie pokarmowym	CD4 < 200 mm ³	Zakażenia oportunistyczne, Stopień Karnofsky'ego < 70 Inne choroby towarzyszące HIV Podtyp B (z objawami ogólnymi)

żyć chemioterapię opartą na jednym cytostatyku. Miles proponuje wdrożenie leczenia również w bezobjawowej postaci MK (ze względów psychologicznych), chociaż dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że u takich chorych chemioterapia nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia. Należy podkreślić, że w przypadkach AIDS-MK, niezależnie od leczenia przeciwnowotworowego, należy prowadzić leczenie antywirusowe.

Chemioterapia

Chemioterapia jest postępowaniem z wyboru u chorych z licznymi zmianami skórnymi, z zajęciem narządów wewnętrznych lub z nasilonymi dolegliwościami. Do roku 1996 większość autorów była zgodna, że najwyższą aktywność tak w terapii jednolekowej, jak i programach wie-

lolekowych, wykazują antracykliny, alkaloidy barwinka, wepezyd i bleomycyna.

Zidan w klasycznej postaci MK stosował winblastynę w dawce 6 mg/m² dożylnie w rytmie co 14 dni, uzyskując odpowiedź terapeutyczną u 90% chorych, w tym u 50% całkowitą regresję zmian. Czas trwania odpowiedzi terapeutycznej wynosił 41,2 miesiąca u chorych z całkowitą regresją i 14,8 miesiąca w wypadkach częściowej regresji. Mediana przeżycia wynosiła 33 miesiące. Tolerancja leczenia była zadawalająca [18]. W innych doniesieniach zastosowanie winblastyny u chorych na klasyczną postać MK przynosiło, przy mniejszej (w porównaniu z innymi lekami) toksyczności, około 90% odpowiedzi terapeutycznych, natomiast w przypadkach AIDS-MK około 30%.

U tych chorych jeszcze większy odsetek odpowiedzi obserwowano stosując wepezyd w dawce 150 mg/m² przez

trzy kolejne dni w rytmie co 28 dni lub doksorubicynę w monoterapii w rytmie cotygodniowym w dawce 15 mg/m² lub w skojarzeniu z bleomycyną i winkrystyną. Cytostatyki podawano również w połączeniu z lekami antywirusowymi. W badaniu ACTG 075 zastosowano doksorubicynę w największej tolerowanej dawce 10 mg/m² w połączeniu z AZT (Zidovudine) 600 mg/dobę, winkrystyną 2 mg/dawkę, co siedem dni oraz bleomycyną 10 j/m² raz w tygodniu [19]. Obserwowano znaczną toksyczność hematologiczną i immunologiczną. Włączenie hematologicznych czynników wzrostu (GM-CSF) zmniejszyło odsetek powikłań hematologicznych, ale wiązało się z występowaniem działań niepożądanych, charakterystycznych dla podawania GM-CSF.

Próby zastosowania mitoksantronu i tenipozydu nie poprawiły wyników leczenia. Cytostatyki te nie wykazywały przewagi nad dotychczas stosowanymi schematami, natomiast znacząco narastała toksyczność leczenia.

Dość obiecujące wyniki uzyskano stosując liposomalne postacie daunorubicyny lub doksorubicyny, które podawano w dawce 20 mg/m² lub 40 mg/m², co 14 dni, łącznie z hematologicznymi czynnikami wzrostu (G-CSF) w przypadku braku odpowiedzi lub złej tolerancji konwencjonalnej postaci antracykliny. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia i wyłysienie. Odpowiedź na leczenie (całkowitą i częściową) uzyskano u około 50% pacjentów. Rosenthal i wsp. oceniali skuteczność i tolerancję leczenia liposomalną daunorubicyną u 94 chorych na AIDS-MK. Osiemdziesiąt procent tych chorych przeżyło uprzednio leczenie innymi cytostatykami. Średnia dawka skumulowana wynosiła 674 mg/m². Częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 26,5%, a całkowitą u 11,5% chorych. Nie obserwowano nasilonej kardiotoxyczności ani w czasie leczenia, ani w późniejszej obserwacji [20, 21].

W 1996 roku FDA (Food and Drug Administration) uznała stosowanie liposomalnych antracyklin za leczenie z wyboru w AIDS-MK. W wielośrodowym badaniu III fazy, przeprowadzonym na 241 pacjentach, porównywano skuteczność leczenia liposomalną doksorubicyną, podawaną w dawce 20 mg/m² ze stosowaniem bleomycyny 15 j/m² i winkrystyny 1,4 mg/m². U chorych otrzymujących liposomalną doksorubicynę uzyskano odpowiedź terapeutyczną w 58,7% przypadków, w porównaniu z 23,3% chorych leczonych bleomycyną i winkrystyną [22].

W innych badaniach oceniano skuteczność paklitakselu [23]. W doświadczeniu II fazy lek podawano w dawce 135 mg/m² w trzygodzinnym wlewie w rytmie co 28 dni, a odpowiedź terapeutyczną uzyskano u 70% chorych. Po wydłużeniu czasu trwania wlewu do 96 godzin odsetek odpowiedzi wzrastał do 80%. Ze względu na nasilone działania niepożądane paklitaksel jest zalecany do leczenia II rzutu.

Interferon

Próby stosowania interferonu u chorych na AIDS-MK prowadzone były od wielu lat, w oparciu o przesłanki teoretyczne. W badaniach oceniających skuteczność rekom-

binowanego interferonu alfa-2a i alfa-2b długotrwałą odpowiedź terapeutyczną obserwowano u 25-50% chorych. Nie prowadzono badań randomizowanych, które porównywałyby skuteczność interferonu i innych schematów leczenia [2, 24].

Wydaje się, że wyniki leczenia interferonem zależą w dużej mierze od stopnia upośledzenia odporności komórkowej pacjentów. U tak leczonych oportunistyczne infekcje przed leczeniem, wysoki poziom endogennego interferonu alfa lub typowe objawy ogólne należą do niekorzystnych czynników predykcyjnych. Stąd też wydaje się, że interferon alfa można stosować u chorych we wczesnym okresie AIDS-MK, kiedy nie występują jeszcze zakażenia oportunistyczne i objawy ogólne. Próby kojarzenia interferonu alfa z cytostatykami nie przyniosły efektów, głównie z powodu nasilonej toksyczności hematologicznej i narządowej. Dość obiecujące wyniki uzyskano, kojarząc interferon alfa z lekami antywirusowymi. Znaczne działanie mielosupresyjne tego typu schematów ogranicza jednak ich zastosowanie. Próby zapobiegania mielosupresji przy pomocy GM-CSF wiązały się z kolei z niepożądanymi działaniami samego GM-CSF. Obecnie trwają badania nad stosowaniem interferonów beta i gamma. Doświadczenia wskazują na nieco mniejszą aktywność interferonu beta w porównaniu z alfa, ale obserwuje się znaczny jego synergizm z lekami przeciwwirusowymi.

Inhibitory angiogenezy i inne leki

Wyniki najnowszych badań wskazują na korzystny wpływ talidomidu na chorych na AIDS-MK. Działanie talidomidu prawdopodobnie polega na jego zdolności do hamowania angiogenezy i supresji czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α). W badaniu II fazy, opublikowanym przez Fife'a i wsp., talidomid stosowano w skórnej postaci AIDS-MK w dawce 100 mg przez 8 tygodni, uzyskując odpowiedź terapeutyczną u 35% chorych. Zachęcające wyniki przyniosło badanie Politi i wsp., którzy u 12 chorych stosowali talidomid w dawce 200-600 mg/dobę. Dwóch pacjentów odpowiedziało na leczenie w dawkach dobowych 200 i 400 mg/dobę. U 7 chorych uzyskano stabilizację procesu chorobowego. Czas trwania częściowej regresji MK wynosił od 3 do 8 miesięcy. Działania niepożądane to wysypki skórne, parestezje, bóle głowy oraz senność zależna od wysokości dawki, która zmusiła do przerwania leczenia u 2 chorych [25].

Interesujące doświadczenie przeprowadzono u nągich myszy z przeszczepionymi komórkami CD-1BR mięsaka Kaposiego. W wyniku doustnego podawania N-acetylocysteiny uzyskano zmniejszenie masy guza, obniżenie wydzielania VEGF (naczyniowy czynnik wzrostu) oraz zmniejszenie wskaźników proliferacji (jądrowy antygen proliferacyjny Ki-67) [26].

Innym badanym inhibitorem angiogenezy jest IM862. Wstępne doniesienia o stosowaniu IM862 do jamy nosa w badaniach fazy I/II u chorych z AIDS-MK wskazują na możliwość uzyskania ok. 50% odpowiedzi, których średni czas trwania wynosi ok. 7 miesięcy. Pozytywne wyniki uzy-

skano także przy stosowaniu innego inhibitora angiogenezy SU 5416.

Aktualnie prowadzone są również badania nad zastosowaniem tamoksyfenu oraz trans-retinoidów (na komórkach MK obecne są receptory dla kwasu retinoidowego) oraz ich wpływem na regulację proliferacji i różnicowania się komórek [27].

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe odgrywa istotną rolę u chorych bez zmian w narządach wewnętrznych oraz z ograniczonym zajęciem skóry. W takich przypadkach próbuje się stosować niskie dawki winblastyny, krioterapię ciekłym azotem, siarczan tredecyłu lub napromienianie. Jest to oczywiście działanie przede wszystkim kosmetyczne, a nie likwidujące przyczynę samej choroby. Wielu autorów proponuje również miejscowe stosowanie retinoidów, interferonu czy czynnika płytkowego 4. lub wykorzystanie światła lasera, co pozwala na uzyskanie regresji zmian.

Iniekcje doguzowe winblastyny w dawce 0,01-0,02 mg, powtarzanej co 7-14 dni, pozwalały uzyskać odpowiedź u 92% chorych, a średni czas jej trwania wynosił 4,5 miesiąca.

Miejscowe stosowanie żelu zawierającego kwas 9-cis-retinowy pozwala uzyskać około 40% odpowiedzi w ciągu 3 miesięcy, odsetek ten wzrasta do 70% przy stosowaniu powyżej 6 miesięcy.

Krioterapia pozwala uzyskać około 80% całkowitych regresji nowotworu, które utrzymują się co najmniej 6 tygodni. W badaniu II fazy Tappero i wsp. uzyskali 88% odpowiedzi trwających od 6 tygodni do 6 miesięcy. Najlepsze wyniki osiągnięto u chorych, u których zmiany skórne mają średnicę poniżej jednego centymetra. Metoda ta ma więc zastosowanie paliatywne w przypadku małych zmian [28].

Radioterapia

Zasadniczym sposobem leczenia zmian skórnych w klasycznej postaci MK jest radioterapia. Technika napromieniania, dobór rodzaju i energii promieniowania zależą od wielkości i lokalizacji zmian.

Często metodą z wyboru jest napromienianie dużych powierzchni, niekiedy z wykorzystaniem techniki napromieniania połowy ciała (*hemibody irradiation*) lub skóry (*total lub subtotal skin electron-beam irradiation*).

Ze względu na najczęściej wieloogniskowy charakter zmian, wysoki odsetek nawrotów i znaczne prawdopodobieństwo nie uzyskania całkowitej regresji w dłuższym okresie obserwacji, napromienianie zaleca się zwykle w razie wystąpienia dolegliwości (ból, obrzęk) lub zmian nieakceptowanych przez chorych ze względów kosmetycznych (np. na twarzy lub kończynach górnych), a także w przypadku krwawień czy masywnych wybroczyn. Guzki w obrębie jamy ustnej i przewodu pokarmowego lub też dróg oddechowych mogą utrudniać przyjmowanie pokarmów, mówienie i oddychanie i w tych przypadkach na-

promienianie również może przynieść korzystny efekt [29-30].

U chorych na AIDS, ze względu na dynamiczny przebieg MK i wieloogniskowy charakter zmian, stosuje się zwykle wysokie dawki frakcyjne, rezerwując dawki konwencjonalne dla zmian na śluzówkach lub stopach.

Kliniczna objętość tarczowa (CTV) powinna obejmować widoczną zmianę i naciek tkanki podskórnej, z co najmniej centymetrowym marginesem. Według niektórych autorów powinien on wynosić 1,5-2 cm. Małe zmiany powinny być napromieniane elektronami o energii adekwatnej do grubości zmian. Użycie elektronów może wymagać zastosowania bolusa, zapewniającego odpowiednią dawkę na powierzchni nacieku. Stosując napromienianie przy pomocy fotonów należy, w miarę możliwości, stosować technikę jednego pola na wprost, co pozwala ograniczyć dawkę na struktury położone w głębi. Zastosowanie fotonów jest wskazane w przypadku zmian o większej grubości, wieloogniskowych lub ze znacznym obrzękiem. Podejmując decyzję o radioterapii należy pamiętać, że u chorych ze współistnieniem infekcji HIV trwale zbrązowienie skóry w obszarze napromienianym rozwija się po znacznie niższych dawkach, w szczególności, jeśli równolegle prowadzone jest leczenie dokсорubicyną. Również wczesny odczyn popromienny ujawnia się dużo szybciej i cechuje się większą intensywnością, co może świadczyć o nasilonym upośledzeniu procesów naprawy DNA [31].

Wybór schematu frakcjonowania radioterapii zależy od stanu ogólnego pacjenta, lokalizacji i wielkości zmian, wcześniejszego leczenia oraz dolegliwości. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że najkorzystniejsze rezultaty przynosi konwencjonalne frakcjonowanie dawki napromieniania, przy czym dawka całkowita pozostaje przedmiotem kontrowersji. U chorych w dobrym stanie ogólnym, z przewidywanym długim okresem przeżycia oraz w postaci klasycznej MK zaleca się podanie 24 Gy w 12 frakcjach lub 30 Gy w 10 frakcjach [5]. Dawka ta pozwala na ograniczenie działań niepożądanych, a także umożliwia powtórne napromienianie tej samej okolicy. Odsetek odpowiedzi na leczenie sięga 90-100%, w tym 45-90% całkowitych regresji. Również czas trwania odpowiedzi jest dłuższy niż po leczeniu pojedynczą, wysoką dawką. Eskalacja dawki całkowitej powyżej 40 Gy nie zapewnia poprawy wyników [32-34].

W prospektywnym badaniu klinicznym, przeprowadzonym na Uniwersytecie w Waszyngtonie, 14 chorych z 71 zmianami skórnymi napromieniano fotonami X o energii 6 MV według jednego z trzech schematów: 1x8 Gy, 10x2 Gy lub 20x2 Gy. Większy odsetek całkowitych regresji obserwowano w dwóch ostatnich ramionach (odpowiednio 50%, 79% i 83%). Odsetek niepowodzeń (*actuarial failure rate*) w ciągu 40 tygodni obserwacji wynosił odpowiednio 84%, 62% i 48%. Nasilenie ostrego odczynu było podobne we wszystkich ramionach, natomiast zmiany późne opisywano głównie u chorych w pierwszym ramieniu (35).

U chorych na AIDS-MK z ciężkimi zakażeniami oportunistycznymi w wywiadzie, chorobami towarzyszący-

Tab. IV. Radioterapia w MK
Table IV. Radiation therapy guidelines for MK

Lokalizacja	Dawka	Uwagi
Powieki i spojówki	2-3 x 4-10 Gy w odstępie 7 dni. Napromienianie elektronami (ortowoltaż lub kontaktowe)	Zmiany w tej lokalizacji występują u 20-24% chorych na AIDS-MK
Jama ustna i gardło	Napromienianie konwencjonalne lub 10x1,5 Gy lub 1x8 Gy	Wskazane równoczesne podawanie leków przeciwcgrzybiczych
Narządy płciowe	Napromienianie konwencjonalne lub 1x8 Gy	Napromienianie tylko w przypadku wystąpienia dolegliwości
Stopy	Napromienianie konwencjonalne lub 1x8 Gy	Ważna rola higieny (zapobiega zakażeniom grzybiczym i bakteryjnym)
Obrzęk	Napromienianie konwencjonalne lub 1x8 Gy	W przypadku przeciwwskazań do leczenia systemowego lub braku odpowiedzi na nie. Długo utrzymujący się (powyżej 3 miesięcy) gorzej reaguje na leczenie
Drogi oddechowe	7 – 10x1,5 Gy na pole wydzielone lub całe płuca	W przypadku objawów (np. krwawienie, duszność). Odsetek odpowiedzi radiologicznych i klinicznych sięga 80%. Rokowanie złe

mi, niskimi wartościami limfocytów CD 4 i przewidywanym okresem przeżycia krótszym niż 4 miesiące najkorzystniejszym sposobem napromieniania jest 1 x 8 Gy (również w obrębie jamy ustnej i odbytnicy). W wypadku nawrotu, pojedynczą dawkę można powtórzyć lub napromieniać w sposób frakcjonowany z użyciem podwyższonych dawek frakcyjnych. Odsetek odpowiedzi, określanych zgodnie z definicją częściowej regresji, sięga 90-95%, natomiast całkowitych remisji rzadko przekracza 50%. Taki schemat napromieniania pozwala na uzyskanie subiektywnej poprawy u około 90% chorych, chociaż rzadko udaje się uzyskać bardzo dobry efekt kosmetyczny. Zmniejszenie dolegliwości bólowych obserwuje się u 85-95%, a obrzęku około 75% badanych. Niestety, czas odpowiedzi jest stosunkowo krótki i po kilku miesiącach u ponad połowy chorych obserwuje się progresję [29, 31, 36].

Zasady napromieniania w wybranych lokalizacjach

Przykładowe sposoby napromieniania w poszczególnych lokalizacjach przedstawiono w Tab. IV [5, 29-38]. Wybór sposobu leczenia powinien być w każdym przypadku podejmowany indywidualnie.

Podsumowanie

Mięsak Kaposiego należy do rzadkich nowotworów, który często towarzyszy AIDS, i zawsze wiąże się on z poważnym rokowaniem. Wybór metody terapeutycznej powinien uwzględniać postać choroby, jak również stan ogólny i rokowanie. W przypadku zmian zlokalizowanych należy rozważyć krioterapię, użycie preparatów zawierających kwas retinowy lub radioterapię. W leczeniu zaawansowanych postaci choroby postępowaniem z wyboru jest chemioterapia, oparta na liposomalnych antracyklinach lub paklitakselu.

Podziękowanie

Autorzy składają podziękowanie Pani Prof. dr hab. med. Oldze Mioduszeńskiej za cenne uwagi i pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

Lek. med. Beata Jagielska

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
 Centrum Onkologii – Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. W. K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Reier A, Miles S. Kaposi's sarcoma. In: Haskell CM (red). *Cancer treatment*. Wyd. 5. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001: 1543-9.
2. Kriegel RL, Friedman-Kien AE. Epidemic Kaposi's sarcoma. *Seminars Oncol* 1990; 17: 350-60.
3. Stribling J, Weltzner S, Smith GV. Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer* 1978; 42:442-6.
4. Harwood AR, Osoba D, Hofstadter SL. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med*.1979; 67: 759-61.
5. Swift PS. AIDS Therapy. In: Philips SA Leibel TL (red.) *Textbook of radiation oncology*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998, 1183-1201.
6. Goedert JJ, Coté TR, Virgo P i wsp. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351: 1833-9.
7. Schulz TF, Boshoff CH, Weiss RA. HIV infection and neoplasia. *Lancet* 1996; 348: 587-91.
8. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 1181-5.
9. Peterman TA, Jaffe HW, Beral V. Epidemiologic clues to the etiology of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1993; 7: 605-6.
10. Boshoff CH, Whitby D, Hatzioannou T i wsp. Kaposi's sarcoma – associated herpes virus in HIV-negative Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 345: 1043-4.
11. Miles SA Pathogenesis of HIV-related Kaposi sarcoma. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 497-502.
12. Ganem D. KSHV and Kaposi's sarcoma: the end of the beginning? *Cell* 1997; 911: 157-60.
13. Cornali E, Zietz C, Benelli L et al. Vascular endothelial growth factor regulates angiogenesis and vascular permeability in Kaposi's sarcoma. *Am J Pathol* 1996; 149: 1851-69.
14. Serraino D, Zaccarelli M, Franceschi S i wsp. The epidemiology of AIDS-associated Kaposi's sarcoma in Italy. *AIDS* 1992; 6: 1015-9.

15. Taylor JF, Templeton AC, Vogel CL i wsp. Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinico-pathological study. *Int J Cancer* 1971; 8: 122-35.
16. Krown SE, Metroka C, Wernz JC. Kaposi sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome: A proposal for uniform evaluation, response and staging criteria. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1201-07.
17. Mitsuyasu RT, Clinical variants and staging of Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1987; 14 supl. 3: 8-13.
18. Zidan J, Robenstein W, Abzah A, Taman S. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine in patients with disseminated dermal disease. *Isr Med Assoc J* 2001; Apr; 3: 251-3.
19. Gill PS, Miles SA, Mitsuyasu RT i wsp. Phase I AIDS Clinical Trial Group (075) study of adriamycin, bleomycin and vincristine chemotherapy with zidovudine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1994; 8:1695-9.
20. Rosenthal E, Poizot-Martin I, Saint-Marc T i wsp. Phase IV study of liposomal Daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 57-9.
21. Presant CA, Scolaro M, Kennedy P i wsp. Liposomal daunorubicin treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1993; 341: 1242-3.
22. Steward S, Jablonowski H, Goebel FD i wsp. Randomized cooperative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated liposomal doxorubicin study group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 683-91.
23. Welles L, Saville MW, Lietzau J i wsp. Phase II with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1112-21.
24. Voberding PA, Mitsuyasu R. Recombinant interferon alpha in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Semin Oncol* 1985; 12, supl. 5: 2-6.
25. Thomas DA, Kantarijan HM. Talidomid w leczeniu nowotworów – aktualne poglądy. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 564-73.
26. Albiani A, Morini M, D'Agostini F et al. Inhibition of angiogenesis-driven Kaposi's sarcoma tumor growth in nude mice by oral N-acetylcysteine. *Cancer Res* 2001; 61: 8171-8.
27. Levine AM. Kaposi's Sarcoma (KS): 12th World AIDS Conference. Geneva, Switzerland 1998.
28. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD i wsp. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome: A phase II trial. *J AIDS* 1991; 4: 839-45.
29. Nobler MP, Leddy ME, Huh SH. The impact of palliative radiation on the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Oncol* 1987; 5: 107-12.
30. Holeczek MJ, Harwood A. Radiotherapy of Kaposi's sarcoma. *Cancer* 1978; 41: 1733-8.
31. Berson AM, Quivey JM, Harris JW i wsp. Radiation therapy for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 569-75.
32. Cooper JS, Fried PR. Defining the role of radiation therapy for epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 35-9.
33. Piedbois P, Frikha H, Martin L i wsp. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 1207-11.
34. Chang L-F L, Reddy S, Shidnia H. Comparison of radiation therapy of classic and EKS. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 200-6.
35. Stelzer KJ, Griffin TW. A randomized prospective trial of radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051-61.
36. De Wit R, Smit WG, Veenhof KH i wsp. Palliative radiation therapy for AIDS-associated Kaposi's sarcoma by using a single fraction of 800 cGy. *Radiother Oncol* 1990; 19: 131-6.
37. Geara F, Le Borgeois JP, Piedbois P i wsp. Radiotherapy in the management of cutaneous epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1517-22.
38. Vapnek JM, Quivey JM, Carroll PR. Acquired immunodeficiency syndrome – related Kaposi's sarcoma of the male genitalia: Management with radiation therapy. *J Urol* 1991; 146: 333-6.

Otrzymano: 26 czerwca 2004 r.

Przyjęto do druku: 29 lipca 2004 r.